



HAL
open science

Une éruption “ erythema gyratum repens-like ” révélant une pemphigoïde à anticorps anti-p200 : à propos d’une observation

Diane Abs

► To cite this version:

Diane Abs. Une éruption “ erythema gyratum repens-like ” révélant une pemphigoïde à anticorps anti-p200 : à propos d’une observation. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03298399

HAL Id: hal-03298399

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298399v1>

Submitted on 18 Oct 2021

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

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

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

par

Diane ABS

Le 6 mars 2020

Une éruption « *erythema gyratum repens-like* » révélant
une pemphigoïde à anticorps anti-p200 : à propos d'une
observation.

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Membres du jury : Monsieur le Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

Madame le Professeur Anne-Claire BURSZTEJN

Madame le Docteur Axelle BONHOMME



**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne
Pr Laure JOLY**

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Dr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

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 - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

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

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

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

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

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

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

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

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

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

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

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

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

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

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

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

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

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

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} 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

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

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

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^e sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

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

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Docteur Cyril PERRENOT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3° sous-section : (Médecine générale)

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

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)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

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

À NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

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

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

Merci de nous encourager avec bienveillance tout au long de notre cursus.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

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

À NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier - Laboratoire d'Immunologie,
CHRU Nancy

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

Nous vous remercions des connaissances que vous nous ferez partager.

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

À NOTRE JUGE

Madame le Professeur Anne-Claire BURSZTEJN

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénérologie,
CHRU Nancy

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

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

Merci de votre patience, de votre disponibilité et du temps que vous nous avez accordé pour mener à bien ce travail.

Nous vous remercions pour votre soutien et vos conseils.

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

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

À NOTRE JUGE

Madame le Docteur Axelle BONHOMME

Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénérologie, CHR Metz-Thionville

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

Merci pour tout ce que tu m'as appris lors de mes stages à Thionville, merci pour ton calme et ta gentillesse.

Merci de ton soutien et de ta disponibilité dans l'élaboration de cette thèse.

Merci pour les moments de partage de nos différents voyages.

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

A ma famille

A mes parents, mes meilleurs supporters, sans qui je ne serais probablement pas arrivée où j'en suis aujourd'hui. Merci pour votre soutien infaillible, votre réconfort et votre patience durant toutes ces années d'études, merci d'avoir toujours cru en moi, même lorsque je doutais de moi-même. Merci pour tout, tout simplement. Je vous aime.

A mon petit frère, Alexandre, merci pour cette complicité que nous partageons depuis notre plus jeune âge et tous ces fous rires ! Merci d'avoir toujours été là.

A ma mamie Ginette, merci pour ta bienveillance et pour tous ces moments passés ensemble qui sont chers à mes yeux... et tes bons petits plats ! *A Papy*, je regrette que tu ne sois pas présent ce jour, j'espère que tu es fier de moi...merci pour ces bons souvenirs, et de nous avoir transmis ta devise que je ne cesse d'essayer d'appliquer : RELATIVISER !

En souvenir de Teta et Jeddo, merci pour votre amour et votre soutien, malgré la distance qui nous séparait...

A tous mes cousins, mes oncles et tantes, français et libanais, merci pour cette ambiance familiale chaleureuse, et pour tous ces précieux moments passés ensemble.

A Alex, merci d'être à mes côtés et de me soutenir (supporter) depuis presque 8 ans maintenant. Merci de me faire rire au quotidien, et de m'avoir initiée à l'escalade, à la via ferrata, au ski hors piste et autres sports extrêmes !

A Line et Tho, et toute la famille Vu, merci pour votre soutien, votre générosité et votre convivialité.

Aux médecins ayant participé à ma formation

A l'équipe de Dermatologie du CHU de Nancy :

Au Dr Florence Granel-Brocard, merci pour ta gentillesse et ta disponibilité.

Au Dr Fadia Doumat-Batch, merci pour ta bonne humeur et ton aide sur les consultations et avis d'astreinte.

Au Dr Julie Henry, merci d'avoir été une super chef, toujours disponible et à l'écoute, mais également une amie avec qui j'ai passé de très bons moments, entre Nancy et les Vosges.

Aux Dr Ambre Marzouki-Zerouali et Dr Valérie Babic, merci pour votre patience et tout ce que vous m'avez appris, c'est un réel plaisir de travailler avec vous.

A l'équipe d'Allergologie, Dr Claudie Mouton-Faivre, Dr Jenny-Anne Flabbee, Dr Jérémy Corriger, Dr Thomas Bermand et Dr Christophe Hanss, merci pour votre enseignement, votre bienveillance et votre sympathie.

A mes anciens chefs, Dr Claire Poreaux, Laurent Charbit, Fanny Brault et Estelle Freling, merci pour votre implication et tout ce que vous m'avez enseigné.

A l'équipe de Dermatologie du CHR de Thionville :

Au Dr François Truchetet, merci pour votre investissement envers les internes et de nous avoir transmis votre passion et vos connaissances en Dermatologie.

Aux Dr Philippe Muller, Dr Amélie Schoeffler et Dr Jean Pouaha, merci pour tout ce que vous m'avez appris lors de mes 2 passages à Thionville, pour votre accueil et votre gentillesse.

Au Dr Gabrielle Clerc, merci pour ton aide sur ce cas, pour ta douceur, et le co-voiturage Nancy-Thionville qui rendait le trajet beaucoup moins long !

Aux Dr Hélène Martin et Camille Dubois avec qui je n'ai pas beaucoup travaillé mais que j'ai le plaisir d'avoir connu.

A mes maîtres de stages en libéral, Dr Anne Bellut, Cristèle Nicolas et Barthélémy Spingard, merci de partager avec nous votre expérience, merci pour votre bienveillance et votre pédagogie.

A l'équipe de Maladies infectieuses du CHU de Nancy :

A Kim, merci pour tout ce que tu m'as enseigné, pour ta bonne humeur et la bonne ambiance que tu as apporté à ce stage.

A Benjamin, merci pour ta pédagogie, ton aide, ton calme en toutes circonstances et pour toutes les photos et vidéos étranges que tu nous as fait partager !

Merci également aux Dr Eliette Jeanmaire, François Goehringer, Emilia Frentiu, Sandrine Hénard, Sibylle Bevilacqua, Alexandre Charmillon, Marie André, Laurence Boyer, Élisabeth Baux et aux Pr Bruno Hoehn, Christian Rabaud et Thierry Mey.

A l'équipe de Diabétologie-Nutrition du CHU de Nancy :

Merci aux Dr Lorène Schoumacker-Ley, Alexandra Schiavi, Isabelle Got, Philippe Böhme, Michèle Floriot, Stéphanie Jellimann, Marie-Aude Sirveaux, Aurélie Malgras et Niasha Michot, ainsi qu'aux Pr Olivier Ziegler, Didier Quilliot et Bruno Guerci.

Aux externes, équipes paramédicales, infirmières, aides-soignantes et secrétaires avec qui j'ai travaillé.

A mes amis et co-internes

A mes co-internes de Dermatologie :

A mes anciennes co-internes et maintenant supers chefs : *A Emma*, pour ta gaieté, ta gentillesse et ta douceur. *A Marion*, pour ta sympathie, ta disponibilité et ton sens de l'organisation. *A Léa*, pour ta bonne humeur et tous les potins ! *A Laurie*, pour ce super stage à Thionville et pour tes précieux conseils en Phlébo. *A Béa*, pour ton calme et ta gentillesse. *A Anne*, pour ta douceur et ton aide quand j'étais un « bébé interne ».

A mes co-internes de promo : *A Estelle*, mon acolyte dans presque tous les stages, et surtout une amie très chère à mes yeux. *A Hélène*, pour les danses enflammées sur Céline Dion ou « *Can't Hold Us* », de Strasbourg à Nancy. *A Jordane*, pour avoir été une référente au top et pour les supers moments en congrès !

Aux plus jeunes : *A Adèle*, merci pour ton grain de folie et ta joie de vivre. *A Margaux*, pour ta gentillesse et les sorties running. *A Elodie*, avec qui j'ai partagé l'hospit' et également de bons moments en congrès. *A Alexandra*, pour ton écoute, ton calme et ta curiosité intellectuelle. Aux autres internes de Dermatologie avec qui j'ai eu le plaisir de travaillé : *Juliette, Sébastien, Charlotte, Nicolas, Chloé, Kévin...* sans oublier *Solveig*, ma collègue d'Allergo !

Aux autres co-internes que j'ai rencontré : *A Lucie S.* et *Lucie C.*, pour les bons moments passés à l'internat de Thionville ou autour d'un verre. *A Morgan*, merci pour les karaokés/blind-tests improvisés en UMA et tes contrepèteries qui m'ont retourné le cerveau ! *A Hélène, Miary, Clothilde, Steven et Jean-François*, pour ces 6 mois intenses en MIT ! A mes co-internes de Diabéto, *Malo, Marine, Alexandre et Maxime*, avec qui j'ai eu le plaisir de travaillé.

A mes amis de fac : *A Pauline*, la première que j'ai rencontré en médecine, merci pour toutes ces soirées jeux qui se finissaient souvent en danses endiablées (au grand désespoir des garçons, n'est-ce pas Alex et Danny ?). *A Ines*, la globe-trotteuse, merci pour ta bonne humeur quotidienne et nos péripéties durant nos 2 mois au Vietnam. *A Danny*, pour nos longues discussions téléphoniques et notre entraide durant toutes ces années de médecine. *A Claire*, pour ta douceur et ton petit accent de la vallée ^ A *Guillaume*, pour avoir été mon binôme d'anat' sur le vivant et tes anecdotes de chir ! *A Émilie*, pour ta zénitude et ta jovialité. *A Simon*, pour ton humour décalé et les débats interminables. *A Johanna et Olivier*, pour les vacances au ski et tous les bons moments partagés. *A Romain*, à ton amour du poulet ! *A Manon* pour les soirées rue Austerlitz. *A mes jumelles préférées, Meryl et Léa*, pour votre enthousiasme constant et pour les potins à l'escalade (...au lieu de grimper !).

A mes amis Vosgiens, Zikay & Julie, Twix & Sophie, Sam & Jess, Adam & Audrey, Seb, Erwing & Sarah, je suis ravie de vous avoir tous rencontré !

A mes plus vieilles amies : A Mathi, merci pour ces belles années d'amitié, pour ton soutien et les réunions Tupperware ! A Alix, ma londonienne, merci pour ta présence malgré la distance (vive Whatsapp !). A Anaïs, pour nos souvenirs en voyage linguistique à Brighton et nos années lycée. A Pauline et Clémentine, à notre amitié qui perdure depuis le collège !

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

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

ABRÉVIATIONS

DBAI : Dermatose bulleuse auto-immune

DBAISE : Dermatose bulleuse auto-immune sous-épidermique

DH : Dermatite herpétiforme

DIgAL : Dermatose à IgA linéaire

EBA : Epidermolyse bulleuse acquise

EGR : *Erythema gyratum repens*

ELISA : *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*

ES : *Epitope spreading*

IFD : *Immunofluorescence directe*

IFI : *Immunofluorescence indirecte*

Ig : Immunoglobuline

JDE : Jonction dermo-épidermique

MB : Membrane basale

PB : Pemphigoïde bulleuse

PC : Pemphigoïde cicatricielle

PG : Pemphigoïde gestationnelle

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés au cas d'un patient pour lequel un diagnostic de pemphigoïde bulleuse était initialement posé, et dont l'évolution était marquée par la survenue brutale, quelques mois plus tard, d'une éruption « *erythema gyratum repens-like* », révélant finalement une pemphigoïde à anticorps anti-p200.

Ce cas a attiré notre attention de par sa présentation clinique atypique et surprenante, et de par la mise en évidence tardive d'anticorps anti-p200, alors qu'aucune cible antigénique n'était identifiée au début de la maladie.

La pemphigoïde à anticorps anti-p200 est une dermatose bulleuse sous-épidermique de description récente pour laquelle les critères cliniques ne sont pas bien établis et la prise en charge thérapeutique mal codifiée, en raison du faible nombre de cas rapportés. Du fait de similitudes cliniques et immunologiques avec d'autres dermatoses bulleuses auto-immunes, elle est probablement sous-diagnostiquée.

L'*erythema gyratum repens* (EGR) est une dermatose figurée exceptionnelle considérée comme un syndrome paranéoplasique, mais certains cas, non associés à une néoplasie sous-jacente, ont été rapportés. Un aspect similaire (*EGR-like*) peut révéler des dermatoses bulleuses auto-immunes.

Dans un premier temps, nous présenterons les deux principaux axes du sujet que sont la pemphigoïde à anticorps anti-p200 et l'EGR.

Nous exposerons ensuite le cas de notre patient.

Pour finir, nous aborderons les difficultés diagnostiques de la pemphigoïde à anticorps anti-p200. Nous discuterons également de l'originalité de la présentation clinique de notre observation. Enfin, nous tenterons d'expliquer l'évolution clinico-immunologique atypique de ce cas.

TABLE DES MATIÈRES

ABREVIATIONS	19
INTRODUCTION	22
I. Pemphigoïde à anticorps anti-p200	23
1. Épidémiologie.....	25
2. Physiopathologie	26
3. Clinique	27
a. Formes cliniques.....	27
b. Pathologies associées	29
c. Pemphigoïde à anticorps anti-p200 et médicaments	30
d. Évolution et pronostic	30
4. Examens complémentaires diagnostiques	31
a. Microscopie optique.....	31
b. Immunofluorescence directe.....	32
c. Immunofluorescence indirecte sur peau clivée	33
d. Immunotransfert / immunoblot	34
e. Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA).....	36
f. Autres examens immunopathologiques.....	36
5. Traitement	37
II. <i>Erythema gyratum repens</i>	39
1. Epidémiologie.....	39
2. Clinique	39
3. Pathologies associées.....	40
4. Physiopathologie	40
5. Examens complémentaires	42
6. Traitement	43
ARTICLE	44
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	56
I. Difficultés diagnostiques de la pemphigoïde à anticorps anti-p200.....	57
II. Une présentation clinique originale « <i>erythema gyratum repens-like</i> »	59
III. Originalité de l'évolution clinico-immunologique de cette observation	63
BIBLIOGRAPHIE	67

INTRODUCTION

I. Pemphigoïde à anticorps anti-p200

Les dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques (DBAISE) constituent un groupe hétérogène de maladies acquises, caractérisées par la présence d'auto-anticorps dirigés contre des protéines de la jonction dermo-épidermique (JDE) (Figure 1).

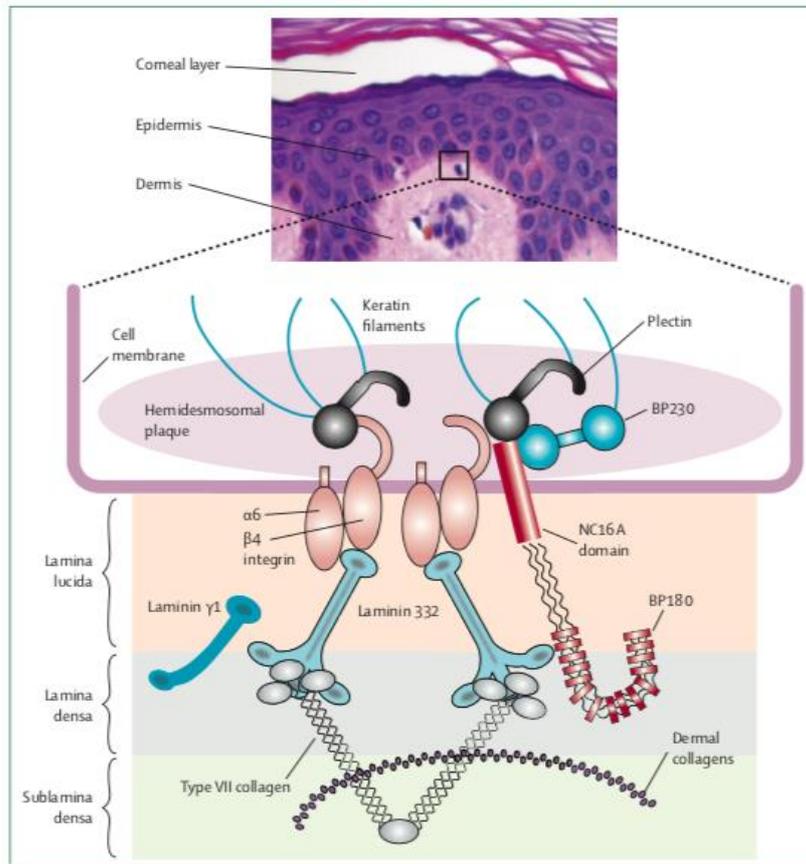


Figure 1 : Schéma de l'organisation de la jonction dermo-épidermique (d'après Schmidt et Zillikens, *Lancet*, 2013) ¹

Les protéines de la JDE lient le cytosquelette des kératinocytes basaux à la matrice extracellulaire du derme. La fixation d'auto-anticorps à ces protéines induit un clivage dermo-épidermique, à l'origine de la formation de bulles cutanées ou muqueuses, classiquement à toit tendu ^{1,2}. Les DBAISE se distinguent des dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) intra-épidermiques (groupe des pemphigus). Ces dernières sont caractérisées par la présence d'anticorps dirigés contre les desmosomes, induisant une perte de l'adhérence interkératinocytaire, avec pour conséquence clinique la formation de bulles, habituellement flasques.

La caractérisation moléculaire des cibles antigéniques et la corrélation à un phénotype clinique ont permis de distinguer différents types de DBAISE ^{1,2} : la pemphigoïde bulleuse (PB), la pemphigoïde cicatricielle (PC) ou pemphigoïde des muqueuses, la pemphigoïde gestationnelle (PG), la pemphigoïde à anticorps anti-p200, la dermatose à IgA linéaire (DIgAL), le lichen plan pemphigoïde, l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) et le lupus érythémateux bulleux. Le *Tableau 1* résume les principales caractéristiques cliniques et les cibles antigéniques de ces DBAISE.

Tableau 1 : Dermatoses bulleuses sous-épidermiques : clinique et cibles antigéniques principales (*PB* : pemphigoïde bulleuse ; *PC* : pemphigoïde cicatricielle ; *DIgAL* : dermatose à IgA linéaire)

	Clinique	Cibles antigéniques
Pemphigoïde bulleuse	Bulles à toit tendu et érosions Atteinte du tronc, face antéro-interne des cuisses, faces de flexion des membres Pas d'atteinte prédominante des muqueuses	BP180 (domaine NC16A) BP230
Pemphigoïde cicatricielle	Atteinte prédominante des muqueuses (buccale, oculaire, génitale)	BP180, laminine 332, BP230, intégrine $\alpha 6\beta 4$, laminine 311, collagène VII
Pemphigoïde gestationnelle	Bulles à toit tendu et érosions Pas d'atteinte prédominante des muqueuses Grossesse ou post-partum	BP180 (domaine NC16A) BP230
Pemphigoïde anti-p200	Bulles à toit tendu et érosions Atteinte acrale, céphalique et flexurale Pas d'atteinte prédominante des muqueuses, mais plus fréquente que dans la PB	Laminine γ-1
Dermatose à IgA linéaire	Bulles à toit tendu à groupement arrondi (herpétiforme) Plaques urticariennes polycycliques	LAD-1, LABD-97 (fragments de BP180) BP230
Lichen plan pemphigoïde	Bulles à toit tendu sur peau saine Lésions de lichen plan	BP180 (domaine NC16A) BP230
Epidermolyse bulleuse acquise	<i>Forme classique</i> : bulles à toit tendu sur peau saine, face d'extension des membres , fragilité cutanée, cicatrices, kystes milium <i>Forme inflammatoire</i> : aspect de PB, PC, DIgAL ou Brunsting-Perry	Collagène VII
Lupus érythémateux bulleux	Bulles à toit tendu sur peau saine ou érythémateuse Zones photoexposées, partie supérieure du tronc, cou, régions axillaires	Collagène VII

Du fait de la localisation profonde du collagène VII (composant des fibrilles d'ancrage) dans la membrane basale (MB), au sein de la lamina densa, certains auteurs distinguent l'EBA et le lupus érythémateux bulleux (DBAISE) du groupe des pemphigoïdes (DBAI jonctionnelles) ³. La dermatite herpétiforme (DH) est rattachée aux DBAISE mais elle n'est pas liée à des anticorps dirigés contre un composant de la JDE.

Bien que les DBAISE partagent des caractéristiques cliniques communes, comme les bulles et les érosions, elles ont des présentations cliniques très hétérogènes, un pronostic et un traitement différents. Ainsi, l'identification des antigènes cibles est essentielle pour établir un diagnostic précis et une prise en charge thérapeutique adaptée ¹.

La pemphigoïde à anticorps anti-p200, initialement décrite en 1996 ^{4,5}, est caractérisée par la présence d'anticorps dirigés contre une protéine de 200 kDa localisée dans la lamina lucida de la MB. La laminine γ -1 a récemment été identifiée comme l'antigène cible majeur de cette pathologie ⁶. La présentation clinique de la pemphigoïde anti-p200 est hétérogène et sa prise en charge thérapeutique est à ce jour mal codifiée.

1. Épidémiologie

En raison du très faible nombre de cas rapportés (actuellement une centaine de cas publiés dans la littérature), l'incidence et la prévalence de la pemphigoïde anti-p200 sont difficiles à évaluer. Goletz et al. ⁷ ont estimé l'incidence au moins égale à celle de l'EBA. Elle est très certainement sous-diagnostiquée car souvent confondue à tort sur le plan clinique et immunologique avec une EBA ou une PB ⁸. En effet, les techniques diagnostiques n'étant disponibles que dans des centres spécialisés, le diagnostic est souvent établi sur les seuls examens histologiques et immunohistochimiques, sans que l'immunoblot ne soit réalisé ⁶.

Cette DBAI concerne des patients plus jeunes que la PB, habituellement entre 50 et 70 ans, avec un âge moyen au diagnostic de 65,5 ans ⁹, alors qu'il est de plus de 70 ans dans la PB ^{10,11}. Une prédominance masculine est rapportée ⁹.

2. Physiopathologie

La pemphigoïde à anticorps anti-p200 est caractérisée par la présence d'anticorps de type IgG dirigés contre une protéine de 200 kDa de la JDE, localisée dans la partie profonde de la lamina lucida^{4,5,12}. C'est une protéine non collagénique synthétisée par les kératinocytes et les fibroblastes^{13,14}. Dainichi et al. ont montré que 90% des séra de pemphigoïde anti-p200 reconnaissent l'extrémité C-terminale de la laminine γ -1, proposant ainsi le terme de « pemphigoïde anti-laminine γ -1 »^{6,15}. Les laminines sont des glycoprotéines hétérotrimériques composant la membrane basale. Elles sont composées de 3 chaînes protéiques : α , β , and γ (*Figure 2a*).

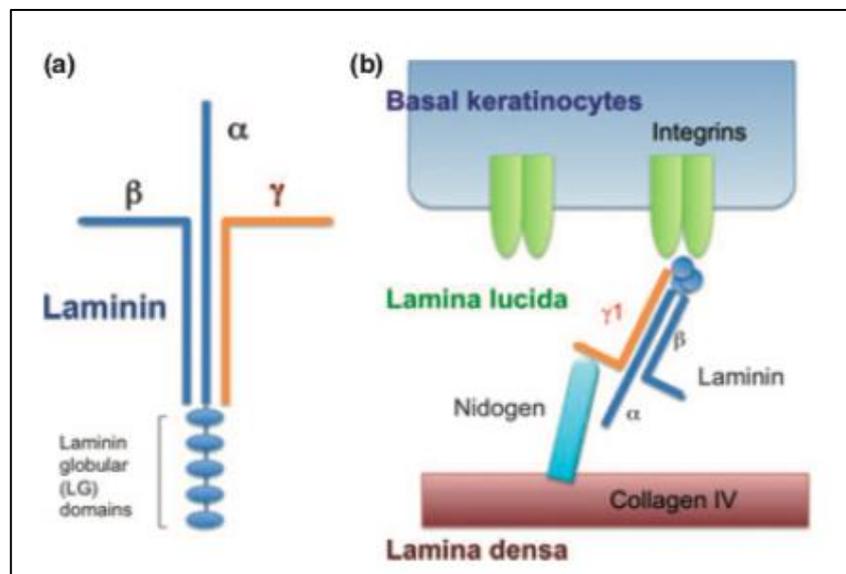


Figure 2 : (a) Schéma de la structure des laminines ; (b) Interaction de la laminine avec les protéines de la jonction dermo-épidermique (d'après Dainichi et al., *Journal of Dermatology*, 2010)⁶

Elles interagissent avec le nidogène, le perlecan, les intégrines et d'autres glycoprotéines (*Figure 2b*). Les anticorps anti-laminine γ -1 modifieraient l'interaction entre laminine et intégrine, expliquant ainsi le clivage dermo-épidermique¹⁵.

La laminine γ -1 est une protéine ubiquitaire¹⁶ faisant partie de la composition de 11 laminines, dont les laminines 311, 321 et 511, qui sont retrouvées dans la JDE. Bien que la laminine γ -1 soit exprimée au sein des MB d'autres organes, notamment des vaisseaux sanguins, il semble que l'atteinte cutanéomuqueuse soit exclusive chez les patients atteints de pemphigoïde anti-p200. Par ailleurs, il n'a pas été mis en

évidence de réactivité entre les séra des patients atteints de pemphigoïde anti-p200 et les parois des vaisseaux sanguins ¹⁵. Ceci soulève l'hypothèse de modifications post-traductionnelles de la laminine γ -1, probablement par N-glycosylation, à l'origine d'une modification de la structure spatiale de la protéine, de son interaction avec d'autres protéines tel que l'intégrine, et de la fonction spécifique d'organe de par les associations intermoléculaires, qui peuvent être ciblées par des auto-anticorps. Les anticorps anti-laminine γ -1 ne reconnaîtraient ainsi qu'une forme spécifique présente dans la peau ^{15,17}.

Cependant, les études réalisés *ex vivo* et *in vivo* n'ont pas permis de démontrer la pathogénicité des anticorps anti-laminine γ -1. En effet, Vafia et al. ¹⁸ ont montré que les anticorps dirigés spécifiquement contre l'extrémité C-terminale de la laminine γ -1 n'induisaient pas de clivage dermo-épidermique dans un modèle *ex vivo* utilisant des cryosections de peaux humaines. Par ailleurs, l'administration d'anticorps anti-laminine γ -1 à des souris n'a pas déclenché l'apparition de bulles ou de lésions histologiques ^{18,19}. Monshi et al. ²⁰ ont toutefois évoqué la possibilité d'une corrélation entre le taux d'anticorps anti-laminine γ -1 et l'activité de la maladie. Enfin, des anticorps anti-laminine γ -1 ont été trouvés dans des pathologies systémiques telles que le lupus ²¹ ou dans la maladie associée aux IgG4 ²², dont le rôle pathogène n'est pas connu.

3. Clinique

a. *Formes cliniques*

La pemphigoïde anti-p200 relève d'un polymorphisme clinique. Les données concernant les manifestations cliniques sont limitées de par le faible nombre de cas rapportés, rendant difficile la constitution de critères diagnostiques cliniques précis.

La présentation clinique la plus fréquente est la forme de type PB, représentant environ deux tiers des cas ¹¹, avec des bulles à toit tendu, des érosions et des plaques urticariennes prurigineuses, atteignant fréquemment le tronc.

En ce qui concerne la PB, Vaillant et al. ²³ ont proposé 4 critères pour le diagnostic positif : 1) absence de cicatrice atrophique, 2) absence d'atteinte de la tête et du cou,

3) absence d'atteinte muqueuse et 4) âge supérieur à 70 ans. La présence de 3 critères sur 4 permet le diagnostic de PB avec une valeur prédictive positive de 95%.

Ainsi, certaines caractéristiques cliniques de la pemphigoïde à anticorps anti-p200 se distinguent de la PB (*Figure 3*) :

- Des atteintes céphalique, acrale et flexurale sont classiquement décrites ^{7,11,24}.
- Habituellement, les lésions guérissent sans cicatrices, mais des grains de milium sont observés dans environ 15% des cas (contre 3,4% dans la PB) ⁹.
- Une atteinte muqueuse est associée dans 20% des cas ⁷ ; elle serait plus fréquente (38,5%) d'après une récente revue de la littérature ⁹, avec une atteinte de la muqueuse orale prédominante, probablement en lien avec une expression importante de laminine γ -1 dans les muqueuses ⁸.



Figure 3 : Présentation clinique caractéristique de la pemphigoïde anti-p200

(a) et (b) : bulles à toit tendu de localisation acrale ²⁵

(c) : atteinte muqueuse : vésicules et bulles de la langue ²⁵

(d) : atteinte céphalique avec érosions et croûtes hémorragiques du visage et du cou ²⁶

La pemphigoïde anti-p200 peut également ressembler à d'autres DBAI ^{7,9,24}, telles que l'EBA (dans sa forme inflammatoire) ²⁷, la DIgAL ^{28,29}, la DH ³⁰ ou la PC ^{31,32}.

Dans une série de 14 patients, Commin et al. ⁸ ont confirmé l'hétérogénéité clinique de la pemphigoïde anti-p200, en rapportant des lésions eczématiformes, urticariennes, à type de prurigo, de dyshidrose, ou encore des bulles à disposition herpétiforme (*Figure 4*). Dans cette série, une atteinte muqueuse était observée dans plus de la moitié des cas.



Figure 4 : Présentation clinique hétérogène de la pemphigoïde à anti-p200 (d'après Commin et al., *British Journal of Dermatology*, 2016) ⁸

(a) : Disposition des bulles en rosette (forme de type dermatose à IgA linéaire) ; (b) : Érosions buccales ; (c) : Lésions à type de prurigo ; (d) : Lésions eczématiformes ; (e) : Bulles à toit tendu sur peau urticarienne : forme de type pemphigoïde bulleuse ; (f) : Érosions cutanées.

b. Pathologies associées

L'association entre psoriasis et DBAI est connue depuis 1929 ^{33,34}. Dans la pemphigoïde à anticorps anti-p200, l'association au psoriasis a été rapportée dans un tiers des cas ^{7,15}, avec une prévalence plus importante de cette association chez les patients japonais (56% versus 6,4% chez les patients non japonais) ⁹. Dans une

cohorte de 145 patients atteints de DBAI et de psoriasis, la pemphigoïde à anticorps anti-p200 était la deuxième DBAI la plus fréquente (37,2%), après la PB (63,4%)³³. Les liens étio-pathogéniques entre ces deux pathologies sont encore mal compris. Il a été avancé qu'une altération des laminines de la MB jouerait un rôle clé dans la pathogénèse du psoriasis³⁵. Il est suggéré que la libération de métalloprotéinase-9 (MMP-9) par les neutrophiles dans le psoriasis induirait une dégradation des protéines de la matrice, dont la laminine. Les épitopes de ces fragments de laminine seraient exposés au système immunitaire et reconnus par des auto-anticorps⁶. Une modification de l'interaction laminine-intégrine pourrait être impliquée dans la réponse pathologique des kératinocytes dans le psoriasis⁶.

Contrairement à la PB¹¹, il n'a pas été rapporté d'association de la pemphigoïde anti-p200 à des pathologies neurologiques ou psychiatriques.

L'association de la pemphigoïde à anticorps anti-p200 à une néoplasie sous-jacente a été rapportée dans trois cas : un carcinome ovarien³¹, un cancer œsophagien métastatique³⁶ et un cancer utérin³⁷. Cependant, les cas rapportés restant limités, il n'a pas été démontré d'association significative entre pemphigoïde à anticorps anti-p200 et cancer.

c. Pemphigoïde à anticorps anti-p200 et médicaments

Il n'a pas été démontré d'association significative entre pemphigoïde à anticorps anti-p200 et médicaments. De façon anecdotique, une association a été rapportée avec la pénicilline³⁸, et avec un inhibiteur de DDP-4³⁹.

d. Évolution et pronostic

L'évolution était initialement décrite comme bénigne par rapport à la PB⁷. Cependant, Commin et al.⁸ ont rapporté des cas plus sévères que ceux précédemment décrits, avec un taux de mortalité élevé (36%) en lien avec des patients plus âgés, des comorbidités cardiovasculaires, et des complications infectieuses liées aux traitements systémiques par corticothérapie orale ou traitement immunosuppresseur.

Une récente revue de la littérature a décrit le caractère récidivant de cette pathologie, avec au moins une récurrence au cours du suivi chez 39,6% des patients ⁴⁰.

4. Examens complémentaires diagnostiques

Le diagnostic de pemphigoïde à anticorps anti-p200 repose sur l'association d'une présentation clinique compatible (érosions ou bulles à toit tendu de localisation principalement acrale, flexurale ou céphalique, et éventuellement une atteinte muqueuse), et de critères histologiques et immunopathologiques.

a. *Microscopie optique*

La biopsie cutanée pratiquée sur une bulle récente (transport dans le formol) met en évidence, en microscopie optique, une bulle sous-épidermique avec un infiltrat modéré à dense du derme superficiel ⁴¹ (*Figure 5*). Contrairement à la PB où cet infiltrat est majoritairement éosinophilique, celui de la pemphigoïde à anticorps anti-p200 se compose surtout de polynucléaires neutrophiles, comme c'est le cas dans la DlgAL, la DH ou l'EBA de forme inflammatoire. Parfois, cet infiltrat peut également être constitué de polynucléaires éosinophiles ou être mixte. Des microabcès papillaires sont parfois observés ⁹.

La microscopie optique seule ne permet cependant pas de différencier la pemphigoïde à anticorps anti-p200 des autres DBAISE ⁴¹.

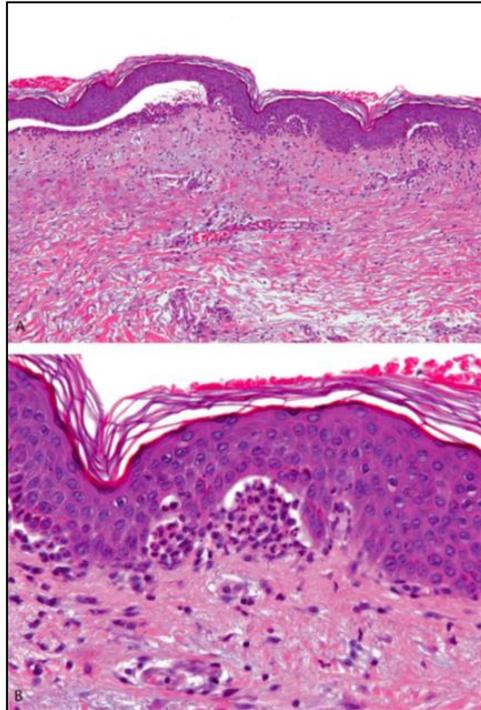


Figure 5 : Examen histopathologique d'une bulle chez un patient atteint de pemphigoïde anti-p200 (d'après Rose et al., *Am J Dermatopathol.*, 2007) ⁴¹

A : Bulle sous-épidermique et infiltrat inflammatoire dans le derme superficiel

B : Infiltrat inflammatoire composé majoritairement de polynucléaires neutrophiles, formant des microabcès papillaires.

b. Immunofluorescence directe

L'immunofluorescence directe (IFD), réalisée en peau péri-lésionnelle (transport dans le liquide de Michel), permet de visualiser un dépôt linéaire d'IgG et de C3 le long de la MB.

L'analyse très fine de l'aspect des dépôts cutanés en IFD standard pourrait permettre de différencier la pemphigoïde anti-p200 des autres DBAISE. Vodegel et al. ⁴² ont analysé les patrons de dépôts immuns en IFD dans 157 cas de DBAISE et ont identifié trois patrons distincts : linéaire pur, crénelé en « u » et crénelé en « n ». Le patron linéaire pur, souvent associé à un patron crénelé en « u » ou en « n », peut être observé dans toute DBAISE sans dépôts granulaires. Le patron crénelé en « u » (boucles fermées vers le bas) s'observe dans l'EBA et dans le lupus érythémateux bulleux (ultralocalisation du collagène VII dans la sublamina densa). Le patron crénelé en « n » (boucles fermées vers le haut) s'observe dans les pemphigoïdes

(dépôts immuns localisés dans les hémidesmosomes, la lamina lucida, ou la lamina densa), dont la pemphigoïde à anticorps anti-p200 ^{25,43} (Figure 6).

Cependant, les limites de cette technique sont représentées par la nécessité d'avoir des coupes au cryostat très fines (moins de 4 µm) et de très bonne qualité, des objectifs oculaires à grossissement élevé (x600) et un pathologiste qualifié ⁴³.

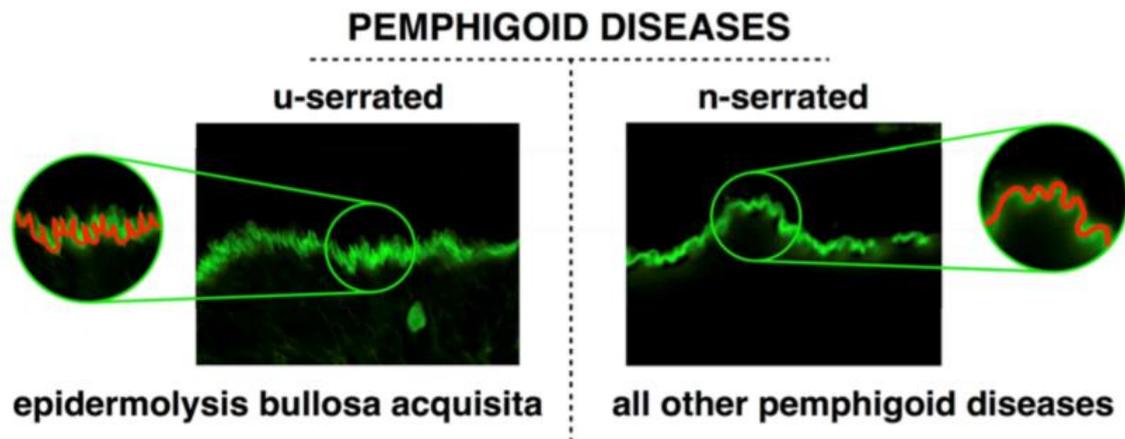


Figure 6 : Aspect crénelé de la fluorescence en immunofluorescence directe dans les dermatoses bulleuses sous-épidermiques (d'après Meijer et al., *JAAD*, 2018) ⁴³

c. Immunofluorescence indirecte sur peau clivée

Il s'agit d'une technique où l'on sépare artificiellement le derme et l'épiderme du substrat (peau humaine ou de singe) en laissant le prélèvement pendant 3 jours dans une solution de 1 mmol/L de chlorure de sodium (NaCl) à 4°C ⁴⁴. Le clivage a lieu au niveau de la zone de la lamina lucida. Le sérum du patient est mis en contact avec ce prélèvement, et l'on observe la localisation des anticorps anti-MB par rapport au clivage induit par le NaCl molaire : dépôts immuns localisés au toit de la bulle, (comme dans la PB et la PC à anticorps anti-BP180, anti-BP230, ou anti-intégrine $\alpha 6\beta 4$) ou à son plancher (comme dans l'EBA et la PC à anticorps anti-laminine 332). Dans la pemphigoïde à anti-p200, l'IFI sur peau clivée par le NaCl molaire montre un marquage sur le versant dermique (Figure 7). Ainsi, on peut comprendre que certaines pemphigoïdes anti-p200 aient pu être diagnostiquées à tort comme des EBA de forme inflammatoire ²⁵. Dans de rares cas, un double marquage épidermique et dermique est observé ²⁹. Les anticorps sont majoritairement de sous-classe IgG4 ^{5,14}.

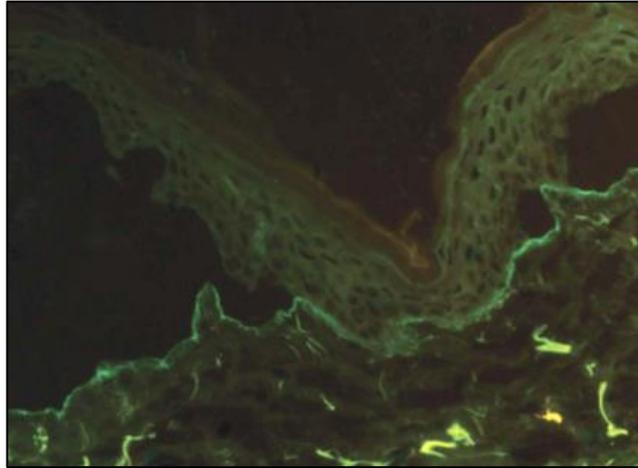


Figure 7 : Immunofluorescence indirecte sur peau clivée par le NaCl montrant un dépôt d'anticorps de type IgG4 sur le versant dermique (d'après Rose et al., *Am J Dermatopathol.*, 2007) ⁴¹

Dans une étude de cohorte réalisée entre janvier 2011 et juillet 2017, Lau et al. ⁴⁵ ont analysé l'ensemble des séras de patients pour lesquels un diagnostic de DBAI était suspecté, envoyés au laboratoire d'immunologie de Lübeck, en Allemagne. Des analyses immunologiques complémentaires étaient réalisées sur les séras présentant un marquage sur le versant dermique en immunofluorescence indirecte (IFI) sur peau humaine clivée par le NaCl : recherche d'anticorps anti-collagène VII en ELISA, immunoblot sur extraits dermiques et en utilisant un fragment recombinant du domaine C-terminal de la laminine γ -1, et IFI sur cellules HEK exprimant le domaine recombinant NC1 du collagène VII, la laminine 332 et la laminine γ 1. Sur les 115 séras présentant un marquage dermique en IFI sur peau clivée, la pemphigoïde anti-p200 a été identifiée comme étant la pemphigoïde la plus fréquente (78,7%), suivie par l'EBA (11,4%) et la PC à anticorps anti-laminine 332 (3,5%).

d. Immunotransfert / immunoblot

L'immunoblot est l'examen de référence qui permet de confirmer le diagnostic. Il est réalisé en appliquant le sérum du malade sur les protéines extraites de peau normale. Il permet de caractériser les anticorps sériques en fonction du poids moléculaire des antigènes reconnus.

Sur extraits dermiques humains, les séras des patients atteints de pemphigoïde à anticorps anti-p200 reconnaissent une protéine de 200 kDa. L'immunoblot n'est pas

disponible dans tous les laboratoires d'immunologie, contribuant à sous-diagnostiquer les pemphigoïdes anti-p200. De plus, si la recherche de ces anticorps n'est pas expressément demandée, elle n'est pas réalisée de façon systématique.

Solimani et al. ⁴⁶ ont récemment proposé une technique d'immunoblot utilisant trois protéines recombinantes commercialisées : la laminine-111 et la laminine-421, protéines hétérotrimériques, et le monomère laminine γ -1, avec une sensibilité de 98,2% et une spécificité de 87,8%. Ils ont ainsi proposé un arbre décisionnel pour le diagnostic de la pemphigoïde à anticorps anti-laminine- γ 1 (*Figure 8*).

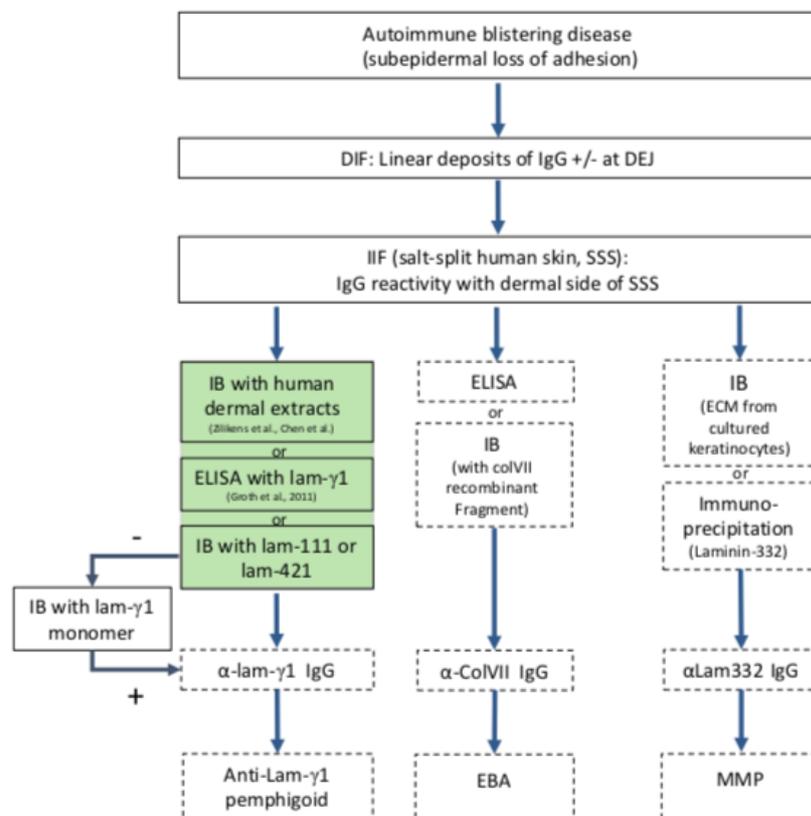


Figure 8 : Algorithme décisionnel pour le diagnostic de la pemphigoïde à anticorps anti-laminine- γ 1 (d'après Solimani et al., *JEADV*, 2019) ⁴⁶

e. *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)*

Groth et al. ⁴⁷ ont développé une technique ELISA utilisant un fragment recombinant du domaine C-terminal de la laminine γ -1, seulement disponible dans certains centres. Cette technique a une bonne spécificité (98,7%), mais une sensibilité insuffisante (68,6%). Dans cette étude, l'absence de réactivité de certains séra vis-à-vis de l'extrémité C-terminale de la laminine γ 1 serait expliquée par la présence d'épitopes en dehors du domaine C-terminal de la laminine γ 1, ou par la présence d'une réactivité envers une autre protéine dermique de 200 kDa. Ainsi, Kasperkiewicz et al. ² proposent de n'employer le terme « pemphigoïde à anticorps anti-laminine γ -1 » qu'en cas de réactivité envers la laminine γ -1 identifiée.

f. *Autres examens immunopathologiques*

D'autres examens immunopathologiques, non pratiqués de manière courante, peuvent être utiles au diagnostic de pemphigoïde anti-p200.

- *Localisation immunohistochimique du clivage par marquage du collagène IV en histologie standard*

Un immunomarquage par un anticorps anti-collagène IV est fait sur le fragment biopsique obtenu en peau ou muqueuse lésée et préparé pour l'histologie standard ; il marque la lamina densa. La détection du collagène IV en immunohistochimie permet de différencier la pemphigoïde à anticorps anti-p200 et l'EBA : dans le premier cas, le marquage du collagène IV est localisé au plancher de la bulle, dans le second cas, le marquage est localisé au toit de la bulle ⁴¹. Toutefois, cette technique peut ne pas être informative en cas d'infiltrat inflammatoire intense.

- *Immunofluorescence indirecte sur peau déficiente en collagène VII et laminine 332*

L'IFI est positive sur peau de patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive généralisée sévère (déficiente en collagène VII) et sur peau de patients atteints d'épidermolyse bulleuse jonctionnelle généralisée sévère (déficiente en

laminine 332), permettant d'exclure une EBA et une PC à anticorps anti-laminine 332 (anti-épiligine) ²⁵.

- Immunomicroscopie électronique directe

L'immunomicroscopie électronique directe montre la localisation ultrastructurale des dépôts immuns *in vivo*, dans la partie basse de la lamina lucida, en dehors des hémidesmosomes ^{4,5}.

5. Traitement

Il n'existe pas de prise en charge thérapeutique standardisée en raison de l'absence de publications d'essais thérapeutiques contrôlés randomisés. En effet, les informations disponibles dans la littérature concernent des cas isolés ou de petites séries de patients ⁴⁰.

Il y a généralement une bonne réponse à la corticothérapie orale (jusqu'à 1mg/kg/jour) mais la plupart des patients rechutent lors de la décroissance ⁴⁸. L'association d'une corticothérapie orale et d'un traitement immunomodulateur semble être le traitement de choix pour obtenir un contrôle de la maladie ⁴⁰.

La dapsons (1 à 1,5 mg/kg/jour) est le traitement adjuvant le plus couramment utilisé, et a montré une efficacité dans le traitement de la pemphigoïde à anticorps anti-p200. Il est démontré que cette molécule est efficace dans le traitement de dermatoses avec un infiltrat riche en polynucléaires neutrophiles, telles que la dermatite herpétiforme ou les dermatoses neutrophiliques. Son action anti-inflammatoire s'explique par une inhibition de fonctions calcium-dépendantes des neutrophiles, dont la libération d'oxydants et de protéases provoquent des dommages tissulaires ⁴⁹, ainsi que par une inhibition du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles ⁵⁰.

La corticothérapie générale peut être associée à des immunosuppresseurs tels que l'azathioprine ²⁷, la ciclosporine ^{4,51}, le mycophenolate mofetil ^{52,53} et le méthotrexate ³⁸. Le rituximab a été rapporté comme efficace dans les cas sévères et particulièrement réfractaires aux thérapeutiques habituelles ^{54,55}.

Des traitements par immunoglobulines intraveineuses ⁵⁶, échanges plasmatiques ^{57,58}, tétracyclines ⁵ ou encore colchicine ^{5,59} ont également été rapportés de façon ponctuelle. Enfin, dans des cas d'association de pemphigoïde anti-p200 et de psoriasis, il a été rapporté une efficacité de traitements par apremilast ⁶⁰ ou ustekinumab ⁶¹.

Ainsi, devant une PB présentant des atypies cliniques (atteinte acrale, flexurale et céphalique, éventuellement associée à une atteinte muqueuse), histologiques (prédominance d'un infiltrat neutrophilique) et immunologiques (négativité des anticorps anti-BP180 et anti-BP230), il faudrait compléter les explorations immunologiques par des examens spécialisés, avec une IFI sur peau clivée par le NaCl molaire et un immunoblot sur extraits dermiques (examens actuellement réalisés en France dans les centres de références des dermatoses bulleuses auto-immunes). Compte-tenu de la corticorésistance fréquemment rapportée, il faudrait associer un traitement par dapsons ou un traitement immunosuppresseur à la corticothérapie locale ou générale.

II. Erythema gyratum repens

L'*erythema gyratum repens* (EGR) est une dermatose figurée rare décrite pour la première fois par Gammel en 1952, chez une patiente atteinte d'un cancer du sein métastatique ⁶². En latin, *gyratum* signifie « qui tourne autour d'un point central », et *repens* signifie « ramper » ⁶³. A ce jour, la pathogénie précise n'est pas élucidée.

1. Epidémiologie

L'EGR est une dermatose exceptionnelle, de prédominance masculine (sex ratio de 2/1), avec un âge moyen de 63 ans ⁶⁴. Seuls une centaine de cas sont rapportés dans la littérature.

2. Clinique



Figure 9 : *Erythema gyratum repens* (d'après Delage et Naouri, *The New England Journal of Medicine*, 2010) ⁶⁵

L'EGR est caractérisé par des bandes érythémateuses concentriques serpiginieuses, bordées par une fine collerette desquamative, dont l'aspect évoque des nervures de bois ⁶⁴ (Figure 9). Cette éruption est migratrice (à raison d'1 cm par jour), d'extension centrifuge. Elle siège préférentiellement sur le tronc et la racine des membres, épargnant généralement le visage et les extrémités ^{66,67}. Un prurit est fréquemment associé ⁶⁸. Des bulles peuvent être présentes sur l'érythème ^{68,69}. Une kératodermie palmo-plantaire, une ichtyose et une dystrophie unguéale ont occasionnellement été rapportées ^{64,70}.

3. Pathologies associées

Depuis sa première description en 1952, l'EGR a été considéré comme un syndrome paranéoplasique. L'éruption précède dans la majorité des cas un diagnostic de cancer, en moyenne de 7 mois (1-72 mois) ⁶⁴, mais peut également survenir après le diagnostic.

Certains cas d'EGR non paranéoplasiques ont été décrits. Ainsi, Rongioletti et al. ⁶⁴ ont rapporté dans une revue de 116 cas, que 70% des cas d'EGR étaient associés à une néoplasie sous-jacente, les cancers les plus fréquemment associés étant pulmonaires (46% des cas), suivis des cancers digestifs (20% des cas), et plus rarement mammaires, vésicaux, prostatiques, utérins et ORL. Trente pourcents des cas d'EGR étaient associés à une autre dermatose (pityriasis rubra-pilaire, psoriasis, ichtyose), à une connectivite (CREST syndrome, polyarthrite rhumatoïde), à un syndrome hyperéosinophilique, à la prise de médicament (azathioprine), ou étaient considérés comme idiopathiques. Sur les 116 cas rapportés, 29 cas étaient considérés comme des dermatoses mimant un EGR (présentation clinique « EGR-like »), dont des dermatoses bulleuses telles que la PB, l'EBA ou encore la DlgAL.

4. Physiopathologie

La physiopathologie de l'EGR est encore inconnue.

Holt et Davies ⁷¹ avaient supposé une pathogénèse immunologique à l'EGR en avançant 3 hypothèses pouvant expliquer l'association entre cancer et EGR :

- 1) une réaction croisée entre antigènes tumoraux et cutanés,
- 2) une altération de certains tissus du soi par des substances produites par la tumeur, engendrant une réaction auto-immune avec production d'anticorps et activation du complément,
- 3) un dépôt sous-cutané de complexes immuns anticorps-antigènes tumoraux.

Selon Tying ⁷², si l'EGR est induit par des antigènes produisant une réponse auto-immune, il serait possible que d'autres antigènes que des antigènes tumoraux puissent être impliqués, l'EGR n'étant pas *stricto sensu* associé à un cancer.

En faveur d'un mécanisme immunologique, Garrett et Roenigk ⁷³ ont rapporté un cas d'EGR chez une patiente considérée en bonne santé (bilan complémentaire à la recherche d'une néoplasie sous-jacente négatif), avec des dépôts granulaires d'IgG et C3 en IFD, et chez qui l'on observait une résolution de l'éruption au cours de ses deux grossesses, la grossesse étant considéré comme un état d'« immunodépression physiologique ».

D'autres auteurs ont tenté d'expliquer cette dermatose figurée migratrice :

- Stone ⁷⁴ a émis l'hypothèse d'un phénomène d'adaptation localisée de la substance amorphe, expliquant le mécanisme d'extension périphérique de certaines dermatoses. Les granulocytes libèrent des peptides activant le tissu conjonctif (« *connective tissue-active peptides* » = CTAP) qui stimulent la prolifération de fibroblastes produisant la substance amorphe. Ceci a pour conséquence une augmentation de la viscosité locale qui empêche la diffusion des médiateurs de l'inflammation. Dans l'EGR, la diffusion des anneaux érythémateux résulterait de l'incapacité du stroma à maîtriser l'inflammation.
- Moore ⁷⁵ a quant à lui remarqué une analogie entre les caractéristiques morphologiques de l'EGR et les vagues en spirales provoquées par la réaction chimique de Belousov et Zhabotinsky, faisant intervenir des systèmes de « réaction-diffusion » ou « structures de Turing ». En 1952, Turing a proposé un modèle mathématique pouvant expliquer la morphogénèse, selon lequel la conjonction de la diffusion moléculaire et de certaines réactions chimiques pouvait conduire à une structuration spatiale des concentrations des espèces chimiques, produisant des motifs en bandes ou en taches régulièrement espacées ^{76,77} (Figure 10).

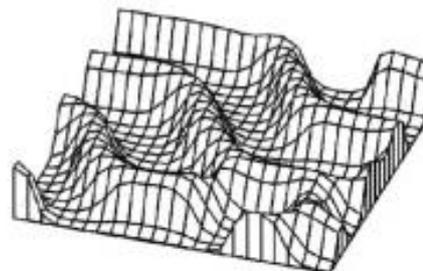


Figure 10 : Patron spatial périodique de concentration (d'après Meinhardt, *Interface Focus*, 2012) ⁷⁷

- Enfin, Forrester ⁷⁸ a suggéré un lien entre la glutamine de la peau et l'aspect annulaire concentrique de l'EGR. La glutamine est l'acide aminé le plus abondant dans le corps. Elle est nécessaire à la prolifération cellulaire. La consommation de glutamine est augmentée dans les cancers, avec une augmentation des concentrations sanguines et une mobilisation des stocks musculaires de glutamine. Forrester a montré que des concentrations élevées de glutamine en solution aqueuse formait des anneaux concentriques similaires à ceux observés dans l'EGR (*Figure 11*). Fuziwara et al. ⁷⁹ ont rapporté qu'une altération de la barrière cutanée induisait une production de glutamate. Nordlind et al. ⁸⁰ ont montré que les taux de glutamate et d'aspartate étaient augmentés dans plusieurs populations cellulaires de la peau inflammatoire.

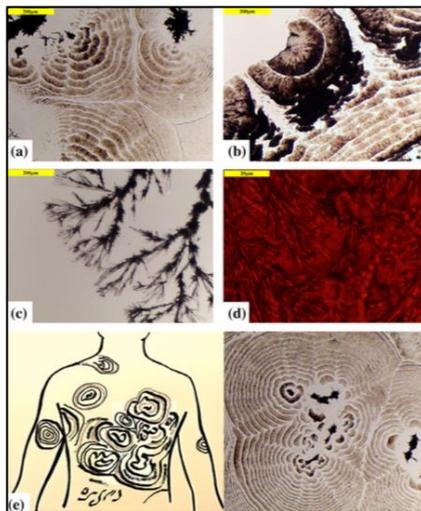


Figure 11 : Analogies entre l'*erythema gyratum repens* et les motifs formés par des concentrations élevées de glutamine en solution aqueuse (d'après Forrester, *Med Hypotheses*, 2015) ⁷⁸

5. Examens complémentaires

L'histologie n'est pas spécifique et permet avant tout d'éliminer un diagnostic différentiel. Elle montre un infiltrat mononucléé périvasculaire du derme superficiel sans vasculite, une parakératose focale, une hyperkératose légère à modérée, et parfois une spongiose.

Dans certains cas, l'IFD est positive avec des dépôts d'IgG, C3 ou C4, faisant suspecter une origine immunologique ^{71,73,81,82}.

6. Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'EGR : le traitement est celui de la cause.

Dans l'EGR paranéoplasique, l'éruption régresse généralement en même temps que la masse tumorale ⁸³. Les dermocorticoïdes et la corticothérapie générale sont habituellement peu efficaces ⁶⁸. En cas de cancer métastatique, l'évolution de l'EGR sous chimiothérapie et radiothérapie est variable ⁶⁸ ; l'éruption ne régresse parfois que peu de temps avant le décès du patient, probablement en rapport avec une immunodépression ante-mortem ⁸⁴.

Concernant les EGR non paranéoplasiques, le traitement de la pathologie associée conduit le plus souvent à la résolution de l'éruption. Des cas anecdotiques d'EGR supposés idiopathiques traités avec succès par dermocorticoïdes ont été rapportés ^{70,85,86}. La surveillance des cas d'EGR non paranéoplasiques n'est pas clairement codifiée. L'EGR étant fortement associé à une condition néoplasique, certains auteurs recommandent un suivi régulier plus ou moins prolongé, cette dermatose pouvant précéder de plusieurs mois le diagnostic de néoplasie ^{87,88}.

ARTICLE

A case of anti-p200 pemphigoid presenting as an erythema gyratum repens

D. Abs¹, G. Clerc², A. Schoeffler², P. Muller², J-L. Schmutz¹, M. De Carvalho Bittencourt³, P. Joly⁴, F. Jouen⁵, A-C. Bursztejn¹, A. Bonhomme²

¹Department of Dermatology, CHRU de Nancy, 6 rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

²Department of Dermatology, CHR Metz-Thionville, 1-3 rue du Friscaty, 57100 Thionville, France

³Department of Immunology, CHRU de Nancy, 6 rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

⁴Department of Dermatology, CHRU de Rouen, 37 Boulevard Gambetta, 76000 Rouen, France

⁵Department of Immunology, CHRU de Rouen, 37 Boulevard Gambetta, 76000 Rouen, France

Corresponding author: Axelle Bonhomme, Department of Dermatology, CHR Metz-Thionville, 1-3 rue du Friscaty, 57100 Thionville, France.

e-mail: a.bonhomme@chr-metz-thionville.fr

What's already known about this topic?

- Anti-p200 pemphigoid is a rare subepidermal autoimmune blistering disease, sharing clinical features with bullous pemphigoid (BP). The main clinical characteristics are tense blisters with acral, flexural and cephalic distribution and more frequent mucosal involvement.
- *Erythema gyratum repens* (EGR) is a figurate erythema commonly associated with malignancy.

What does this study add?

- An *EGR*-like eruption revealed an anti-p200 pemphigoid, whereas the patient was diagnosed and treated as a BP.
- Anti-p200 pemphigoid has heterogeneous clinical presentation.
- An epitope spreading mechanism must lead to repeat immunoblot analyses if the diagnosis is highly suspected, or in case of atypical clinical presentation and/or evolution.

Kew words: anti-p200 pemphigoid; anti-laminin γ 1 pemphigoid; *erythema gyratum repens*; annular.

Abstract

Anti-p200 pemphigoid is a rare subepidermal autoimmune blistering disease characterized by autoantibodies directed against a 200-kDa protein located within the lower lamina lucida of the basement membrane (BM). *Erythema gyratum repens* (EGR) is a rare figurate cutaneous eruption associated with an underlying neoplasm in 70% of cases. We report an atypical case of anti-p200 pemphigoid presenting as an EGR.

A 69-year-old man was initially considered to have bullous pemphigoid because of tense blisters on erythematous plaques and compatible skin histology. Anti-skin antibodies were negative by indirect immunofluorescence (IIF). IIF on salt-split skin showed epidermal and dermal side staining, without identifying target antigens by immunoblotting. Several relapses were observed during decreasing applications of topical corticosteroids. Two months later, the patient was admitted for a new bullous eruption, while he was being treated with oral corticosteroids. He had tense blisters and erosions with acral and flexural distribution and an EGR-like pattern. Mucous erosions were associated. Anti-BP180, anti-BP230, antinuclear, anti-DNA and anti-ENA antibodies were negative. Repeated IIF on salt-split skin showed only dermal side staining. Electron microscopy was non-contributory. Immunoblotting of human dermal extract showed reactivity against a 200 kDa protein, consistent with the diagnosis of anti-p200 pemphigoid. No malignancy was detected. Treatment with dapsone was effective.

This case highlights the heterogeneous clinical presentation of anti-p200 pemphigoid. Modification of the clinical features and subsequent occurrence of anti-p200 antibodies suggest an epitope spreading phenomenon. Consequently, anti-p200 antibody assays must be repeated if the diagnosis is highly suspected.

Introduction

Anti-p200 pemphigoid is a rare subepidermal autoimmune bullous disease (sAIBD), first described by Zillikens in 1996,¹ characterized by autoantibodies directed against a 200-kDa protein located on the lower lamina lucida of the basement membrane (BM). Laminin γ 1 has been identified as the main target antigen.² Clinical presentation is heterogenous, but it generally resembles bullous pemphigoid (BP), with tense blisters and itchy urticarial plaques. It can also mimic mucous membrane pemphigoid (MMP) or other sAIBD such as inflammatory epidermolysis bullosa acquisita (EBA), linear IgA dermatosis (LAD) or dermatitis herpetiformis.³⁻⁶ Acral and cephalic distribution and frequent mucosal involvement are common clinical characteristics.⁴⁻⁶ Lesions usually resolve without scarring, but rare milia formation has been reported.^{3,6} Association with psoriasis has been reported in 30% of cases, especially in Japanese patients.³ Diagnosis is confirmed by immunoblotting with human dermal extract or recombinant laminin γ 1,⁵ or ELISA using a recombinant monomeric C-terminal fragment of human laminin γ 1.⁷ Some cases of anti-p200 pemphigoid are resistant to topical and systemic corticosteroids. Dapsone efficacy is reported. In some refractory cases, systemic immunosuppressive treatment may be used, including azathioprine, cyclosporine, mycophenolate mofetil or rituximab.^{3,8}

Erythema gyratum repens (EGR) is a rare cutaneous eruption characterized by concentric erythematous moving bands forming a wood-grain appearance. It is considered to be a paraneoplastic eruption. Histological findings are not specific. The physiopathology remains to be elucidated. Rongioletti *et al.* reported that 70% of cases are related to underlying neoplasm, but some cases are related to benign diseases.⁹ Some dermatoses can mimic EGR ("EGR-like" eruptions). Here, we report an atypical case of anti-p200 pemphigoid presenting as an EGR.

Report of a case

A 69-year-old man, without any medical history or chronic medication, presented with tense blisters on erythematous plaques, initially located on inner thighs, subsequently extended to buttocks, wrists and ankles. Skin histology showed a subepidermal blister and superficial inflammatory infiltrate composed of eosinophils and mostly neutrophils, with some microabscesses at the tips of dermal papillae (figure 1). Direct

immunofluorescence revealed linear deposits of IgG and C3 at BM. Anti-BM, anti-intercellular substance, anti-BP180 and anti-BP230 antibodies were negative by indirect immunofluorescence (IIF). Diagnosis of BP was made on clinical presentation and compatible skin histology. The patient presented several relapses during decreasing applications of clobetasol propionate 0.05%.

Six months later, a doxycycline therapy was initiated due to relapse but had to be discontinued because of phototoxicity. IIF on salt-split skin showed reactivity of anti-BM antibodies against epidermal and dermal side, without identifying target antigens by immunoblotting. Anti-collagen VII antibodies were negative in IIF.

Two months later, the patient was admitted in our department for bullous eruption relapse, for which prednisone 60 mg/day (0.7 mg/kg/day) had been initiated a few days earlier. Physical examination revealed widespread tense blisters and erosions predominantly over the extremities, groins and axillae. Oral and genital erosions were associated. Blisters were arranged on erythematous annular lesions forming concentric rings, expanding centrifugally, suggesting EGR (figures 2-3). There was neither blood eosinophilia nor biological inflammation. Anti-BP180, anti-BP230, antinuclear, anti-DNA and anti-ENA antibodies were negative. Repeated IIF on salt-split skin showed only dermal side staining (figure 4a). Electron microscopy was non-contributory under corticosteroid treatment. Immunoblotting with extracts of normal human dermis showed circulating IgG antibodies recognizing a 200-kDa protein (figure 4b). Tumor markers, computed tomography (CT) scan, positive emission tomography (PET) scan, and digestive endoscopies were all negative. The final diagnosis of anti-p200 pemphigoid was therefore established. Dapsone 100 mg/day was added, allowing rapid decrease of systemic corticosteroids. The eruption completely cleared within 4 months. Thereafter, dapsone was stopped due to hepatic cytolysis. Liver function tests normalized after dapsone discontinuation. Currently, the patient occasionally presents a few blisters, well controlled with topical clobetasol propionate 0.05%.

Discussion

We report an atypical case of bullous dermatosis initially presenting as BP, and thereafter EGR, revealing anti-p200 pemphigoid.

Diagnosis of anti-p200 pemphigoid was made on compatible clinical features (tense blisters with acral and flexural distribution, mucosal involvement) and detection of

anti-p200 antibodies by immunoblotting with dermal extracts. Histopathologic analysis alone does not allow differentiating anti-p200 pemphigoid from other sAIBD and linear deposits of C3 and IgG along the BMZ are found in all IgG-mediated subtypes of sAIBD.^{5,10} Dermal side binding on IIF microscopy on salt-split skin does not enable differentiation of anti-p200 pemphigoid from EBA and anti-laminin 332 MMP.⁵ Because of low availability of the diagnostic assays, patients with anti-p200 pemphigoid are often misdiagnosed as EBA based on clinical features and identical patterns on DIF and IIF.^{3,5} Thus, further immunological investigations by immunoblot study must be performed in reference centers if the diagnosis is suspected.

Our patient presented an atypical clinical presentation, with EGR features. To our knowledge, only one similar case is reported in the literature, probably penicillin induced.¹¹ In our case, an authentic EGR was excluded, based on clinical presentation (absence of scaling edge, acral involvement and spared trunk) and earlier response to dapsone. Other bullous dermatoses have been reported with “EGR-like” eruption such as BP¹², LAD¹³ and EBA¹⁴. Annular arrangement of blisters is reported in very few cases of anti-p200 pemphigoid mimicking linear IgA dermatosis.³

Anti-p200 pemphigoid usually affects younger patients, between 50 and 70 years-old.^{2,15}

Interestingly, the first immunoblot analyses were negative. Consequently, the patient was initially considered to have BP, based on tense blisters and consistent skin histology. However, we were intrigued by the acral distribution, negative anti-BP180 and anti-230 antibodies, and corticoresistance. The occurrence of anti-p200 antibodies during the relapse of bullous eruption, whereas no antigenic target was found at the beginning, with only dermal side staining in IIF on salt-split skin, concomitantly with modification of the clinical features, suggest an epitope spreading phenomenon. Thus, immunological assays should be repeated in case of atypical clinical presentation and/or evolution.

To conclude, we report an atypical clinical presentation of anti-p200 pemphigoid, with an EGR pattern, successfully treated by dapsone. Our case illustrates the heterogeneous clinical presentation of anti-p200 pemphigoid. This diagnosis should be considered in young patients with acral tense blisters, mucosal involvement, annular lesions and resistance to local or systemic corticosteroids. Anti-p200 antibody assays must be repeated if the diagnosis is highly suspected.

References

- 1 Zillikens D, Kawahara Y, Ishiko A, *et al.* A Novel Subepidermal Blistering Disease with Autoantibodies to a 200-kDa antigen of the Basement Membrane Zone. *J Invest Dermatol* 1996; **106**:1333–8.
- 2 Dainichi T, Koga H, Tsuji T, *et al.* From anti-p200 pemphigoid to anti-laminin γ 1 pemphigoid. *J Dermatol* 2010; **37**:231–8.
- 3 Goletz S, Hashimoto T, Zillikens D, Schmidt E. Anti-p200 pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2014; **71**:185–91.
- 4 Commin M-H, Schmidt E, Duvert-Lehembre S, *et al.* Clinical and immunological features and outcome of anti-p200 pemphigoid. *Br J Dermatol* 2016; **175**:776–81.
- 5 Meijer JM, Diercks GFH, Schmidt E, *et al.* Laboratory Diagnosis and Clinical Profile of Anti-p200 Pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2016; **152**:897.
- 6 Kridin K, Ahmed AR. Anti-p200 Pemphigoid: A Systematic Review. *Front Immunol* 2019; **10**:2466.
- 7 Groth S, Recke A, Vafia K, *et al.* Development of a simple enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of autoantibodies in anti-p200 pemphigoid: Anti-laminin γ 1 ELISA. *Br J Dermatol* 2011; **164**:76–82.
- 8 Laufer Britva R, Amber KT, Cohen AD, Kridin K. Treatment and clinical outcomes in anti-p200 pemphigoid: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2019. doi:10.1111/jdv.15961.
- 9 Rongioletti F, Fausti V, Parodi A. Erythema gyratum repens is not an obligate paraneoplastic disease: a systematic review of the literature and personal experience: Erythema gyratum repens is not an obligate paraneoplastic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; **28**:112–5.
- 10 Rose C, Weyers W, Denisjuk N, *et al.* Histopathology of Anti-p200 Pemphigoid. *Am J Dermatopathol* 2007; **29**:119–24.
- 11 Wozniak K, Kowalewski C, Hashimoto T, *et al.* Penicillin-induced anti-p200 pemphigoid: an unusual morphology. *Acta Derm Venereol* 2006; **86**:443–6.
- 12 Breathnach SM, Wilkinson JD, Black MM. Erythema gyratum repens-like figurate eruption in bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol* 1982; **7**:401–6.
- 13 Caputo R, Bencini PL, Vigo GP, *et al.* Eruption Resembling Erythema gyratum repens in Linear IgA Dermatitis. *Dermatology* 1995; **190**:235–7.
- 14 España A, Sitaru C, Pretel M, *et al.* Erythema gyratum repens-like eruption in a patient with epidermolysis bullosa acquisita associated with ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 2007; **156**:773–5.
- 15 Dilling A, Rose C, Hashimoto T, *et al.* Anti-p200 pemphigoid: A novel autoimmune subepidermal blistering disease. *J Dermatol* 2007; **34**:1–8.

Figures

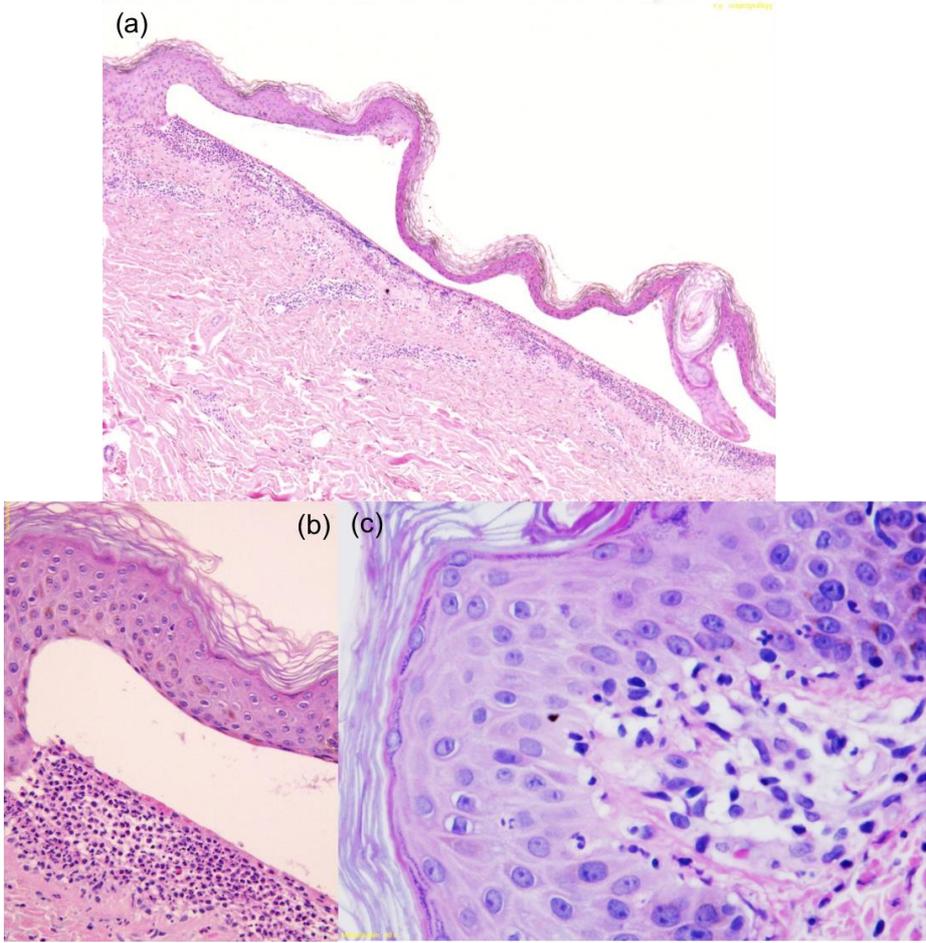


Figure 1: Skin biopsy specimen from a tense blister:

- (a) Subepidermal blister with inflammatory infiltrate in the upper dermis (x5).
- (b) The inflammatory infiltrate is mainly composed of neutrophils (x20).
- (c) Papillary microabscesses in the upper dermis (x40).



Figure 2:

(a) Right palm of the patient. Blisters on erythematous annular macules forming concentric rings.

(b) Figurate and annular erythematous macules on buttocks and folds.



Figure 3: Erythematous annular and arcuate macules forming concentric rings expanding centrifugally. Migration of lesions observed during hospitalization.

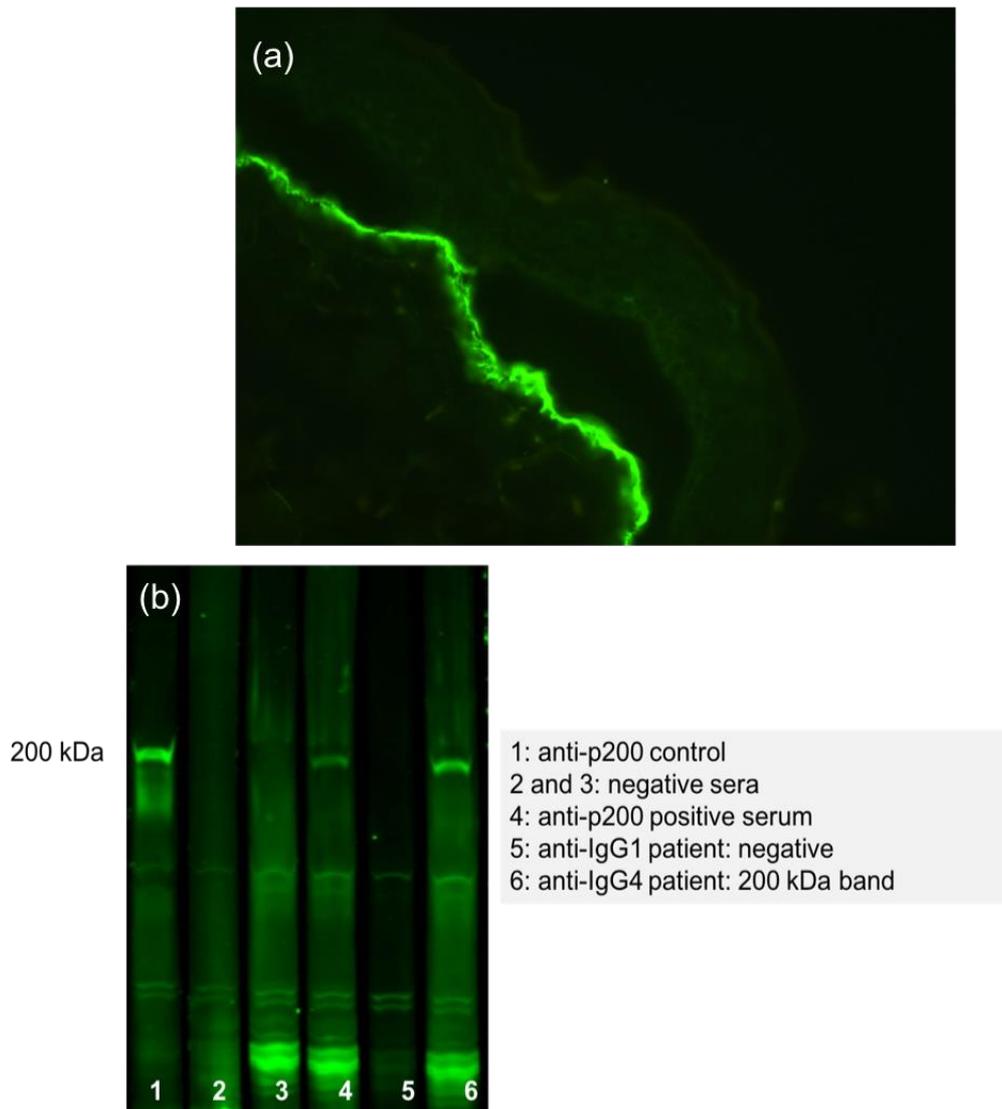


Figure 4:

(a) IIF microscopy on salt-split skin showing IgG depositions on the dermal side

(b) Immunoblot analysis with human dermal extracts: 200kDa band consistent with anti-p200 antibody (IgG4 subclass)

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

I. Difficultés diagnostiques de la pemphigoïde à anticorps anti-p200

La pemphigoïde à anticorps anti-p200 est une DBAI de découverte récente, considérée comme un sous-type de pemphigoïde. Ses difficultés diagnostiques résident dans le fait qu'elle partage des similarités cliniques et immunologiques avec d'autres DBAI, que sont principalement la PB et l'EBA (*Tableau 2*).

Tableau 2 : Tableau comparatif des caractéristiques cliniques et immuno-histologiques de la pemphigoïde bulleuse, de l'épidermolyse bulleuse acquise et de la pemphigoïde à anticorps anti-p200 (*DlgAL* : dermatose à IgA linéaire ; *EBA* : épidermolyse bulleuse acquise ; *PB* : pemphigoïde bulleuse ; *PC* : pemphigoïde cicatricielle)

	Pemphigoïde bulleuse	Epidermolyse bulleuse acquise	Pemphigoïde à anticorps anti-p200
Prévalence	Fréquent	Rare	Rare
Age de début	> 70 ans	40-50 ans	50-70 ans
Clinique	Vésicules et bulles à toit tendu, sur peau saine ou inflammatoire		
	Atteinte muqueuse 20% Absence de cicatrices	<u>Forme classique</u> : bulles tendues sur peau non inflammatoire, atteinte muqueuse 50%, cicatrices, kystes milium <u>Formes inflammatoires</u> : formes de type PB, PC, DlgAL ou Brunsting-Perry	Atteinte muqueuse 20-40% Absence de cicatrices
Topographie	Faces de flexion des membres, face antéro-interne des cuisses, tronc	EBA classique : zones de frottement EBA de type PB : tronc, plis, extrémités	Atteinte céphalique, acrale et flexurale
Histologie	Bulle sous-épidermique Infiltrat inflammatoire dermique de polynucléaires neutrophiles +/- éosinophiles		
IFD	Dépôts linéaires jonctionnels d'IgG et C3		
	Patron crénelé en « n »	Patron crénelé en « u »	Patron crénelé en « n »
IFI sur peau clivée	Fixation des anticorps sur le toit de la bulle	Fixation des anticorps sur le plancher de la bulle	
Immunoblot	Bandes de 180 kDa et 230 kDa (anticorps anti-BP180 et anti-BP230)	Bande de 290 kDa (anticorps anti-collagène VII)	Bande de 200 kDa (anticorps anti-p200)

Dans la majorité des cas décrits, la pemphigoïde anti-p200 simule cliniquement une PB, comme nous le rapportons dans notre observation. Cependant, certaines particularités communes émanant des cas rapportés dans la littérature, nous ont permis d'évoquer la pemphigoïde anti-p200 dans le cas présent :

- des bulles à toit tendu ou des érosions de localisation majoritairement acrale et flexurale (une atteinte céphalique est également décrite dans la littérature),
- une atteinte muqueuse fréquente,
- une résistance à la dermocorticothérapie forte par propionate de clobétasol voire à une corticothérapie générale,
- une négativité des anticorps anti-membrane basale, anti-substance intercellulaire, anti-BP180 et anti-BP230.

Un âge plus jeune que les patients atteints de BP (entre 50 et 70 ans) est également une caractéristique évocatrice, bien que dans notre cas, le patient présentait un âge sensiblement proche de celui des patients atteints de PB.

La limitation des explorations complémentaires à l'histologie et à l'IFD peut conduire à un diagnostic erroné de PB, et donc à un retard de prise en charge thérapeutique, la pemphigoïde anti-p200 nécessitant souvent un traitement adjuvant à la corticothérapie.

En cas de suspicion, des examens immunopathologiques plus spécialisés sont nécessaires, avec réalisation d'une IFI sur peau clivée par le NaCl molaire et un immunoblot :

- L'**IFI sur peau clivée par le NaCl molaire** met en évidence un marquage dermique permettant d'éliminer une PB, mais ne permettant pas d'éliminer une EBA de forme inflammatoire et une PC à anticorps anti-laminine 332 (anti-épiligrine) (*Figure 8*).
- Cet examen doit être complété par un **immunoblot sur extraits dermiques**, qui demeure à ce jour l'examen de référence en France pour confirmer le diagnostic de pemphigoïde anti-p200 (*Figure 12*). Cet examen n'est réalisé que dans des centres de référence des dermatose bulleuses auto-immunes (CHU de Rouen et hôpital Bichat à Paris).

Bien que d'autres techniques immunopathologiques aient été développées (immunoblot ou ELISA utilisant un fragment recombinant du domaine C-terminal de la laminine γ -1, IFI sur peau déficiente en collagène VII et laminine 332...), elles ne sont pas de pratique courante en France.

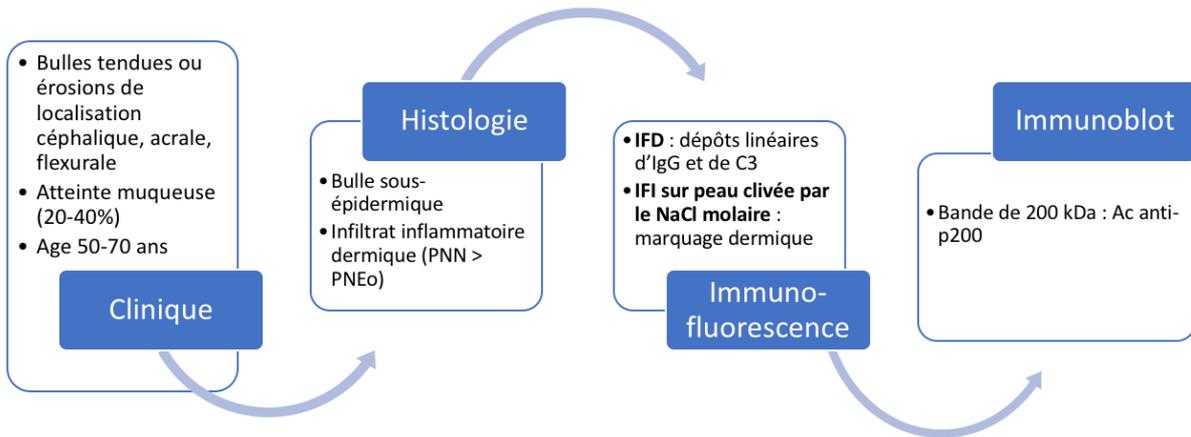


Figure 12 : Proposition de schéma de démarche diagnostique de la pemphigoïde anti-p200 (*Ac* : anticorps ; *IFD* : immunofluorescence directe ; *IFI* : immunofluorescence indirecte ; *PNEo* : polynucléaires éosinophiles ; *PNN* : polynucléaires neutrophiles)

II. Une présentation clinique originale « *erythema gyratum repens-like* »

La pemphigoïde anti-p200 est une DBAI cliniquement polymorphe. Nous rapportons le cas d'une pemphigoïde anti-p200 de présentation clinique particulièrement inhabituelle et spectaculaire, avec un aspect d'EGR. Nous étions amenés à conclure à une présentation clinique atypique de la pemphigoïde anti-p200 plutôt qu'à un authentique EGR associé, en raison des caractéristiques cliniques de l'éruption, à savoir l'absence de collerette desquamative (signe clinique caractéristique de l'EGR) et la topographie des lésions (l'EGR atteignant habituellement le tronc et épargnant les extrémités). Par ailleurs, la négativité des explorations complémentaires à la recherche d'une néoplasie sous-jacente et la réponse rapide à la dapsons n'était pas en faveur d'une étiologie paranéoplasique.

A notre connaissance, un seul cas de pemphigoïde à anticorps anti-p200 de présentation clinique « *EGR-like* » a été rapporté dans la littérature ³⁸. Il s'agissait d'une patiente de 52 ans ayant présenté, cinq jours après l'introduction de pénicilline pour une toux prolongée, des bulles à toit tendu sur une base érythémateuse, avec atteinte des extrémités. Une corticothérapie orale avait été introduite devant l'hypothèse d'un syndrome de Stevens-Johnson. Une semaine après l'arrêt de la corticothérapie, elle présentait une récurrence de lésions bulleuses, de localisation flexurale, avec atteinte muqueuse. L'IFD montrait des dépôts linéaires d'IgG et de C3

le long de la MB et l'IFI révélait la présence d'anticorps anti-MB de type IgG à un titre de 1/640. Un diagnostic de PB était établi. Une corticothérapie générale (1 mg/kg/jour) associée à la dapsone 100 mg/jour étaient débutées, la dapsone ayant rapidement été interrompue en raison d'une méthémoglobinémie augmentée. Deux mois après l'introduction de la corticothérapie générale, elle présentait des lésions érythémateuses migratrices formant des anneaux concentriques, faisant évoquer un EGR. L'immunoblot sur extraits dermiques mettait en évidence une bande de 200 kDa, confirmant le diagnostic de pemphigoïde à anticorps anti-p200. La recherche de néoplasie sous-jacente était négative. L'évolution était par la suite favorable sous méthotrexate 12,5 mg/semaine, en complément de la corticothérapie générale.

De rares cas d'éruptions à type d'EGR associées à des DBAI ont été rapportés (*Tableau 3*) (*Figure 13*) :

- Dans environ la moitié des cas, une découverte ou une récurrence de néoplasie sous-jacente était révélée, et les DBAI associées étaient majoritairement des PB. La dermatose figurée régressait après chirurgie carcinologique ou radiothérapie.
- Dans les autres cas, l'éruption « EGR-like » révélait une DBAI (PB, DIgAL, pemphigoïde anti-p200, EBA et lupus érythémateux bulleux), sans mise en évidence d'une pathologie néoplasique associée, et la prise en charge thérapeutique spécifique de la DBAI permettait une résolution de l'éruption « EGR-like ». Breathnach et al.⁸⁹ ont rapporté le cas d'un patient de 74 ans présentant une dermatose bulleuse atteignant initialement le dos des mains et les plis de l'aîne, avec une atteinte muqueuse. Le diagnostic de PB était porté sur une histologie et une IFD compatibles (dépôts linéaires d'IgG et de C3 le long de la MB). Un traitement par corticothérapie per os et dapsone était inefficace. Quelques jours après la survenue de cette dermatose bulleuse, il était observé un aspect d'EGR. L'évolution était par la suite favorable sous corticothérapie orale associée à de l'azathioprine. Ce cas nous paraît intéressant à rapporter car l'immunoblot n'avait pas été réalisé, alors que la topographie clinique des lésions, l'atteinte muqueuse et la nécessité d'un recours à un traitement immunosuppresseur, pouvaient faire évoquer une pemphigoïde à anticorps anti-p200.

Tableau 3 : Éruptions cutanées à type d'*erythema gyratum repens* au cours de dermatoses bulleuses auto-immunes : revue de la littérature (CTC : corticothérapie ; DBAI : dermatose bulleuse auto-immune ; DlgAL : dermatose à IgA linéaire ; EBA : épidermolyse bulleuse acquise ; EGR : erythema gyratum repens ; MFF : mycophénolate mofétil ; PB : pemphigoïde bulleuse)

Référence	Terrain	DBAI	Néoplasie associée	Traitement de la DBAI	Évolution de l'EGR
Saikia et al., 1973 ⁹⁰	♂ 48 ans	PB	Adénocarcinome rectal métastatique	CTC orale + sulfapyridine	Résolution spontanée en 48h
Jacobs et al., 1978 ⁹¹	♀ 56 ans	Pemphigus vulgaire	Cancer du sein	CTC orale	Persistance jusqu'au décès
Breathnach et al., 1982 ⁸⁹	♂ 74 ans	PB	0	CTC orale + dapsons puis azathioprine	Résolution
Urano-Suehisa et al., 1985 ⁹²	♀ 52 ans	PB	Adénocarcinome de l'estomac	CTC orale + dapsons	Résolution après chirurgie carcinologique
Graham-Brown et al., 1987 ⁹³	♀ 74 ans	PB	Carcinome bronchique	CTC orale + azathioprine	Résolution sous radiothérapie
Caputo et al., 1995 ⁹⁴	♂ 62 ans	DlgAL	0	CTC orale + dapsons	Résolution
Hauschild et al., 1999 ⁹⁵	♂ 62 ans	PB	Adénocarcinome de l'estomac	CTC orale	Persistance jusqu'au décès
Wozniak et al., 2006 ³⁸	♀ 52 ans	Pemphigoïde anti-p200	0	CTC orale + dapsons puis méthotrexate	Résolution
Espana et al., 2007 ⁹⁶	♀ 35 ans	EBA	0	CTC orale + sulfasalazine + MFF	Résolution
Fruchter et al., 2016 ⁹⁷	♂ 55 ans	Lupus bulleux	0	CTC orale + dapsons puis MFF	Résolution
Da Silva Sousa et al., 2019 ⁶⁷	♀ 21 ans	Lupus bulleux	0	CTC orale + dapsons	Résolution

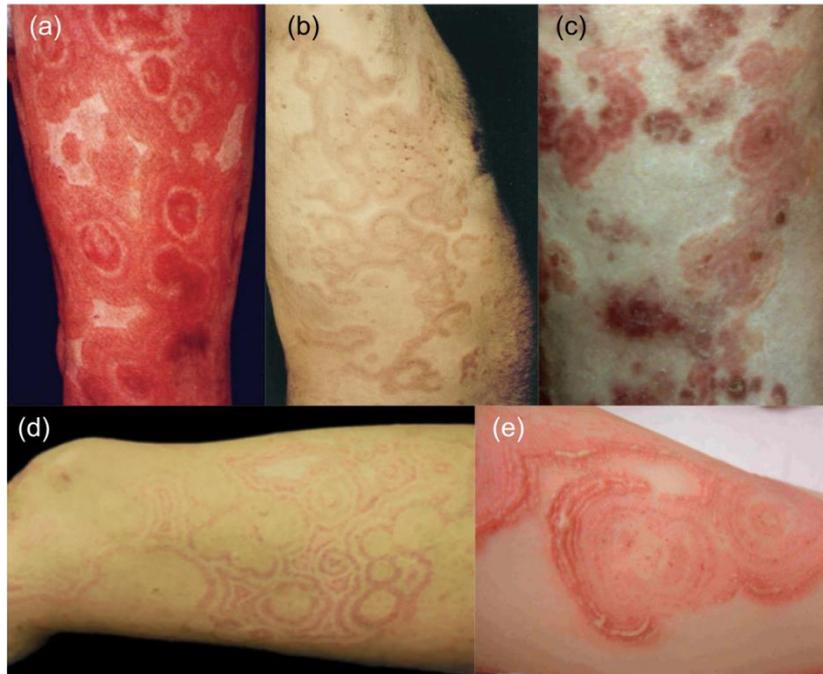


Figure 13 : Éruptions « *erythema gyratum repens-like* » au cours de dermatoses bulleuses auto-immunes

(a) : dermatose à IgA linéaire ⁹⁴ ; (b) : pemphigoïde bulleuse ⁹⁵ ; (c) : pemphigoïde anti-p200 ³⁸ ; (d) : épidermolyse bulleuse acquise ⁹⁶ ; (e) : lupus érythémateux bulleux ⁶⁷

La pathogénèse de ces éruptions « EGR-like », observées au cours de DBAI et dans notre observation, reste à élucider. Il a été avancé que l'EGR était un phénomène auto-immun déclenché par des antigènes tumoraux ou d'autres types d'antigènes ⁷². L'association de cette dermatose figurée à diverses maladies auto-immunes (DBAI, lupus érythémateux systémique, CREST syndrome, vascularite urticarienne...) et la positivité de l'IFD rapportée dans certains cas d'EGR, seraient en faveur d'un tel mécanisme immunologique. La présence d'éruptions à type d'EGR au cours de DBAI suggère l'existence de mécanismes immunologiques communs ⁹⁴. Dans notre observation, la contribution des anticorps anti-p200 à la pathogénèse de la dermatose figurée n'est pas certaine.

III. Originalité de l'évolution clinico-immunologique de cette observation

Un autre élément intéressant de notre observation concerne la mise en évidence secondaire des anticorps anti-p200, engendrant un diagnostic retardé de pemphigoïde anti-p200. Nous avons initialement évoqué le diagnostic de PB devant la présence de bulles à toit tendu, d'une histologie et d'une IFD compatibles. Cependant, nous étions intrigués par la présentation clinique inhabituelle, avec une atteinte principalement acrale et flexurale, la négativité des anticorps anti-peau, contrôlés à plusieurs reprises, et la résistance au traitement par propionate de clobétasol puis corticothérapie générale. Une pemphigoïde à anticorps anti-p200 avait alors été évoquée, puis réfutée devant la négativité du premier immunoblot. Le diagnostic de pemphigoïde anti-p200 a finalement été retenu en réitérant l'immunoblot, alors que la présentation clinique se modifiait et prenait l'aspect d'un EGR.

1^{ère} hypothèse : rôle d'un mécanisme de diffusion épitopique ?

L'apparition secondaire d'anticorps anti-p200 avec modification du phénotype clinique pourrait témoigner d'un mécanisme de diffusion épitopique ou « *epitope spreading* »^{98,99}. Le terme d'« *epitope spreading* » (ES) désigne le développement d'une réponse immunitaire dirigée contre des épitopes distincts de l'épitope dominant, et ceci sans phénomène de réactivité croisée¹⁰⁰. Ainsi, l'inflammation existante lors la première poussée de dermatose bulleuse pourrait avoir engendré des dommages tissulaires, responsables de l'exposition d'épitopes antigéniques jusqu'alors non exposés, comme les antigènes p200. Chez notre patient, la présence initiale d'un double marquage dermique et épidermique en IFI sur peau clivée par le NaCl, avec disparition secondaire du marquage épidermique lors du contrôle de cet examen deux mois plus tard, pourrait témoigner d'une modification des cibles antigéniques en faveur de l'hypothèse d'ES.

Le phénomène d'ES est largement décrit dans les DBAI et notamment dans la pemphigoïde anti-p200, au cours de laquelle les anticorps anti-p200 peuvent s'accompagner d'anticorps dirigés contre d'autres antigènes (BP180, BP230, laminine 332 ou collagène VII) dans 25% des cas ⁷.

Plusieurs auteurs ont rapporté des cas de patients atteints de DBAI, chez qui un phénomène de diffusion épitopique a été observé, marquant parfois un tournant évolutif de la maladie :

- Sardy et al. ¹⁰¹ ont rapporté le cas d'une jeune femme caucasienne de 18 ans atteinte de PB, ayant présenté une évolution clinique et immunologique en faveur d'une PC cinq ans après le diagnostic de PB, avec une atteinte œsophagienne sévère. L'IFD sur la muqueuse œsophagienne mettait alors en évidence des dépôts d'IgG et de C3. Par ailleurs, des anticorps anti-BP180, anti-BP230 et anti-laminine 332 étaient détectés en ELISA. L'immunoblot mettait en évidence des anticorps de type IgG4 dirigés contre la laminine 332, et des anticorps de type IgA et IgG dirigés contre la desmogléine 3. La recherche rétrospective d'anticorps anti-laminine 332, sur les prélèvements sanguins réalisés cinq ans plus tôt, était négative. Après le diagnostic de PB, la patiente était traitée par dermocorticoïdes et cure courte de corticothérapie générale, permettant une rémission partielle. Les auteurs ont suggéré que le contrôle insuffisant de la maladie aurait pu faciliter ce phénomène de diffusion épitopique et l'évolution clinique défavorable.
- Kasperkiewicz et al. ²⁶ ont rapporté le cas d'un patient de 70 ans présentant des bulles hémorragiques et des érosions diffuses avec des caractéristiques cliniques et immunologiques de pemphigoïde à anticorps anti-p200 ; un traitement par dermocorticoïdes, doxycycline et plasmaphérèse avait permis une rémission complète. Quelques semaines plus tard, une nouvelle poussée de dermatose bulleuse était constatée, de présentation clinique différente, avec des plaques urticariennes surmontées de bulles à toit tendu, faisant évoquer une PB. Des anti-BP180 étaient alors détectés, en plus des anticorps anti-p200. Ceci suggère un rôle de l'expansion épitopique dans la transition phénotypique.

- Schimanovich et al. ¹⁰² ont rapporté le cas d'une pemphigoïde à anticorps anti-p200 avec une atteinte bulleuse palmaire non cicatricielle, associée à une atteinte muqueuse prédominante. L'immunoblot montrait la présence d'anticorps anti-p200 et anti-laminine 5 (laminine 332), suggérant un mécanisme d'ES. La laminine 5 (laminine 332) est l'une des cibles autoantigéniques de la PC. Il est suggéré que la présence d'anticorps spécifiques chez ce patient pourrait être responsable de phénotypes cliniques distincts.

Ces situations cliniques suggèrent que plusieurs DBAI sont possibles au fil des années chez un même patient. Il faudrait ainsi répéter les analyses immunologiques à la recherche d'une expansion du répertoire auto-immun en cas de modification de la présentation clinique.

Cette hypothèse d'ES soulève cependant la question du diagnostic de la première poussée de dermatose bulleuse chez notre patient, pour laquelle aucune cible antigénique n'a pu être identifiée. Ceci suggérerait l'existence de mécanismes immunologiques complexes rendant difficile, dans certains cas, un diagnostic précis selon la classification nosologique actuelle des DBAI.

2^{ème} hypothèse : sensibilité suffisante de la technique d'immunoblot ?

Nous pouvons également émettre l'hypothèse selon laquelle le patient présentait dès la première poussée une pemphigoïde à anticorps anti-p200, mais que ces derniers n'ont pu être mis en évidence au cours des premières explorations immunologiques du fait d'un « faux négatif » en immunoblot. Il faudrait ainsi répéter les explorations immunologiques en cas de forte suspicion. Dans la PB, la sensibilité de l'immunoblot varie de 60 à 100% selon les études ¹⁰³, mais elle n'a pas été évaluée dans la pemphigoïde anti-p200.

Cependant, cette hypothèse ne permet pas d'expliquer la modification brutale de la clinique avec l'aspect d'EGR au cours de la récurrence de la dermatose bulleuse.

Pour conclure, la pemphigoïde à anticorps anti-p200 est de diagnostic difficile, de par son polymorphisme clinique, et les caractéristiques cliniques et immunologiques qu'elle partage avec d'autres DBAI. Le diagnostic doit être évoqué en cas de DBAISE ne répondant pas formellement aux critères des DBAI plus connues, de par des atypies cliniques (présence de bulles à toit tendu sur les extrémités, les plis, le visage, et les muqueuses) ou histologiques (infiltrat à prédominance neutrophilique), une résistance aux traitements conventionnels ou un manque de preuves immunologiques. Ces éléments doivent amener à demander des explorations immunologiques spécifiques (IFI sur peau clivée par le NaCl molaire et immunoblot). Les dosages immunologiques doivent être répétés en cas de forte suspicion, ou en cas de présentation et/ou d'évolution clinique atypique, du fait de l'existence de mécanismes d'expansion épitopique.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet Lond Engl* 2013; **381**:320–32.
- 2 Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E. Pemphigoid diseases: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Autoimmunity* 2012; **45**:55–70.
- 3 Hofmann SC, Juratli HA, Eming R. Bullous autoimmune dermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG* 2018; **16**:1339–58.
- 4 Chen K-R, Shimizu S, Miyakawa S, *et al.* Coexistence of psoriasis and an unusual IgG-mediated subepidermal bullous dermatosis: identification of a novel 200-kDa lower lamina lucida target antigen. *Br J Dermatol* 1996; **134**:340–6.
- 5 Zillikens D, Kawahara Y, ishiko A, *et al.* A Novel Subepidermal Blistering Disease with Autoantibodies to a 200-kDa antigen of the Basement Membrane Zone. *J Invest Dermatol* 1996; **106**:1333–8.
- 6 Dainichi T, Koga H, Tsuji T, *et al.* From anti-p200 pemphigoid to anti-laminin γ 1 pemphigoid. *J Dermatol* 2010; **37**:231–8.
- 7 Goletz S, Hashimoto T, Zillikens D, Schmidt E. Anti-p200 pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2014; **71**:185–91.
- 8 Commin M-H, Schmidt E, Duvert-Lehembre S, *et al.* Clinical and immunological features and outcome of anti-p200 pemphigoid. *Br J Dermatol* 2016; **175**:776–81.
- 9 Kridin K, Ahmed AR. Anti-p200 Pemphigoid: A Systematic Review. *Front Immunol* 2019; **10**:2466.
- 10 Joly P, Baricault S, Sparsa A, *et al.* Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012; **132**:1998–2004.
- 11 Kridin K. Subepidermal autoimmune bullous diseases: overview, epidemiology, and associations. *Immunol Res* 2018; **66**:6–17.
- 12 Egan CA, Yee C, Zillikens D, Yancey KB. Anti-p200 pemphigoid: Diagnosis and treatment of a case presenting as an inflammatory subepidermal blistering disease. *J Am Acad Dermatol* 2002; **46**:786–9.

- 13 Hofmann SC, Voith U, Sasaki T, *et al.* The Autoantigen in Anti-p200 Pemphigoid Is Synthesized by Keratinocytes and Fibroblasts and Is Distinct from Nidogen-2. *J Invest Dermatol* 2008; **128**:87–95.
- 14 Shimanovich I, Hirako Y, Sitaru C, *et al.* The Autoantigen of Anti-p200 Pemphigoid Is an Acidic Noncollagenous N-Linked Glycoprotein of the Cutaneous Basement Membrane. *J Invest Dermatol* 2003; **121**:1402–8.
- 15 Dainichi T, Kurono S, Ohyama B, *et al.* Anti-laminin gamma-1 pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci* 2009; **106**:2800–5.
- 16 Colognato H, Yurchenco PD. Form and function: the laminin family of heterotrimers. *Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat* 2000; **218**:213–34.
- 17 Li X, Qian H, Takizawa M, *et al.* N-linked glycosylation on laminin γ 1 influences recognition of anti-laminin γ 1 pemphigoid autoantibodies. *J Dermatol Sci* 2015; **77**:125–9.
- 18 Vafia K, Groth S, Beckmann T, *et al.* Pathogenicity of Autoantibodies in Anti-p200 Pemphigoid. *PLoS ONE* 2012; **7**:e41769.
- 19 Koga H, Ishii N, Dainichi T, *et al.* An attempt to develop mouse model for anti-laminin γ 1 pemphigoid. *J Dermatol Sci* 2013; **70**:108–15.
- 20 Monshi B, Groth S, Richter L, *et al.* A long-term study of a patient with anti-p200 pemphigoid: correlation of autoantibody levels with disease activity and an example of epitope spreading: A 5-year longitudinal study of a case of anti-p200 pemphigoid. *Br J Dermatol* 2012; **167**:1179–83.
- 21 Groth S, Vafia K, Recke A, *et al.* Antibodies to the C-terminus of laminin γ 1 are present in a distinct subgroup of patients with systemic and cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2012; **21**:1482–3.
- 22 Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, *et al.* Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med* 2018; **10**. doi:10.1126/scitranslmed.aaq0997.
- 23 Vaillant L, Bernard P, Joly P, *et al.* Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. French Bullous Study Group. *Arch Dermatol* 1998; **134**:1075–80.

- 24 Dilling A, Rose C, Hashimoto T, *et al.* Anti-p200 pemphigoid: A novel autoimmune subepidermal blistering disease. *J Dermatol* 2007; **34**:1–8.
- 25 Meijer JM, Diercks GFH, Schmidt E, *et al.* Laboratory Diagnosis and Clinical Profile of Anti-p200 Pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2016; **152**:897.
- 26 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**:614–7.
- 27 Umemoto N, Demitsu T, Toda S, *et al.* A case of anti-p200 pemphigoid clinically mimicking inflammatory epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol* 2003; **148**:1058–60.
- 28 Myers DJ, Unwala RD, Xia L, *et al.* Generalized annular bullous eruption--quiz case. Anti-laminin γ 1 pemphigoid with a linear IgA bullous dermatosis-like presentation. *Arch Dermatol* 2011; **147**:109–14.
- 29 Goto-Ohguchi Y, Nishie W, Akiyama M, *et al.* A Severe and Refractory Case of Anti-p200 Pemphigoid Resulting in Multiple Skin Ulcers and Scar Formation. *Dermatology* 2009; **218**:265–71.
- 30 Wozniak K. IgA Anti-p200 Pemphigoid. *Arch Dermatol* 2011; **147**:1306.
- 31 Mitsuya J, Hara H, Ito K, *et al.* Metastatic ovarian carcinoma-associated subepidermal blistering disease with autoantibodies to both the p200 dermal antigen and the γ 2 subunit of laminin 5 showing unusual clinical features. *Br J Dermatol* 2008; **158**:1354–7.
- 32 Mitate E, Kawano S, Nakao Y, *et al.* Concurrence of autoantibodies to both laminin γ 1 and γ 2 subunits in a patient with kidney rejection response. *Acta Derm Venereol* 2013; **93**:114–5.
- 33 Ohata C, Ishii N, Koga H, *et al.* Coexistence of autoimmune bullous diseases (AIBDs) and psoriasis: A series of 145 cases. *J Am Acad Dermatol* 2015; **73**:50–5.
- 34 Dainichi T, Kabashima K. Interaction of Psoriasis and Bullous Diseases. *Front Med* 2018; **5**:222.

- 35 McFadden JP, Powles A, Kimber I, Fry L. Psoriasis and basement-membrane laminin. *Br J Dermatol* 2013; **169**:718–9.
- 36 Goetze S, Dumke A-K, Zillikens D, *et al.* Anti-p200/laminin γ 1 pemphigoid associated with metastatic oesophageal cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; **31**:e219–21.
- 37 Hayashi M, Okamura K, Ujiie H, *et al.* Case of anti-p200 pemphigoid accompanying uterine malignancy. *J Dermatol* 2018. doi:10.1111/1346-8138.14473.
- 38 Wozniak K, Kowalewski C, Hashimoto T, *et al.* Penicillin-induced anti-p200 pemphigoid: an unusual morphology. *Acta Derm Venereol* 2006; **86**:443–6.
- 39 Minakawa S, Matsuzaki Y, Hashimoto T, *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated anti-laminin- γ 1 (p200) pemphigoid in a patient with psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 2019. doi:10.1111/1346-8138.15126.
- 40 Laufer Britva R, Amber KT, Cohen AD, Kridin K. Treatment and clinical outcomes in anti-p200 pemphigoid: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2019. doi:10.1111/jdv.15961.
- 41 Rose C, Weyers W, Denisjuk N, *et al.* Histopathology of Anti-p200 Pemphigoid: *Am J Dermatopathol* 2007; **29**:119–24.
- 42 Vodegel RM, Jonkman MF, Pas HH, de Jong MCJM. U-serrated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases from other subepidermal bullous autoimmune diseases. *Br J Dermatol* 2004; **151**:112–8.
- 43 Meijer JM, Atefi I, Diercks GFH, *et al.* Serration pattern analysis for differentiating epidermolysis bullosa acquisita from other pemphigoid diseases. *J Am Acad Dermatol* 2018; **78**:754-759.e6.
- 44 Jenkins RE, Rodenas J, Bhogal BS, Black MM. Optimal conditions of 1 M NaCl splitting technique to demonstrate basement membrane zone antigens in bullous pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita and linear IgA bullous dermatoses. *Dermatol Basel Switz* 1994; **189 Suppl 1**:133–4.

- 45 Lau I, Goletz S, Holtsche MM, *et al.* Anti-p200 pemphigoid is the most common pemphigoid disease with serum antibodies against the dermal side by indirect immunofluorescence microscopy on human salt-split skin. *J Am Acad Dermatol* 2019; **81**:1195–7.
- 46 Solimani F, Pollmann R, Ishii N, *et al.* Diagnosis of anti-laminin γ -1 pemphigoid by immunoblot analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2019; **33**:735–41.
- 47 Groth S, Recke A, Vafia K, *et al.* Development of a simple enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of autoantibodies in anti-p200 pemphigoid: Anti-laminin γ 1 ELISA. *Br J Dermatol* 2011; **164**:76–82.
- 48 Munsch C, Prey S, Joly P, *et al.* Pemphigoïde anti-p200 : réponse spectaculaire à la dapsonne. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2011; **138**:739–42.
- 49 Suda T, Suzuki Y, Matsui T, *et al.* Dapsone suppresses human neutrophil superoxide production and elastase release in a calcium-dependent manner. *Br J Dermatol* 2005; **152**:887–95.
- 50 Debol SM, Herron MJ, Nelson RD. Anti-inflammatory action of dapsone: inhibition of neutrophil adherence is associated with inhibition of chemoattractant-induced signal transduction. *J Leukoc Biol* 1997; **62**:827–36.
- 51 Kaminaka C, Kanazawa N, Furukawa F, Hashimoto T. Case of anti-laminin-gamma1 pemphigoid associated with psoriatic erythroderma. *J Dermatol* 2010; **37**:272–5.
- 52 Gawaz A, Metzler G, Hertl M, *et al.* Treatment of anti-laminin γ 1 pemphigoid with mycophenolate mofetil. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG* 2015; **13**:696–7.
- 53 Raffin D, Delaplace M, Roussel A, Estève é. Pemphigoïde anti-p200 : rémission sous mycophénolate mofétil (Cellcept®). *Ann Dermatol Vénéréologie* 2013; **140**:784–7.
- 54 Ropars N, Miquel J, Adamski H, *et al.* Traitement par rituximab d'une pemphigoïde anti-P200 chez un transplanté cardiaque. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2013; **140**:S527.

- 55 Rousseau L, Droitcourt C, Ropars N, *et al.* Successful treatment of severe anti-p200 pemphigoid in a heart transplant recipient with a single cycle of rituximab. *JAAD Case Rep* 2017; **3**:175–7.
- 56 Pastar Z, Rados J, Lipozencic J, *et al.* Case of concurrent epidermolysis bullosa acquisita and anti-p200 pemphigoid--how to treat it? *Int J Dermatol* 2007; **46**:295–8.
- 57 Yasuda H, Tomita Y, Shibaki A, Hashimoto T. Two Cases of Subepidermal Blistering Disease with Anti-p200 or 180-kD Bullous Pemphigoid Antigen Associated with Psoriasis. *Dermatology* 2004; **209**:149–55.
- 58 Ohata C, Fukuda S, Ishii N, *et al.* Refractory anti-laminin γ 1 pemphigoid with psoriasis vulgaris successfully treated by double-filtration plasmapheresis. *Eur J Dermatol EJD* 2013; **23**:715–6.
- 59 Kamata M, Fujita H, Hamanaka T, *et al.* Anti-laminin γ 1 pemphigoid accompanied by autoantibodies to laminin α 3 and γ 2 subunits of laminin-332. *JAMA Dermatol* 2013; **149**:1437–9.
- 60 Waki Y, Kamiya K, Komine M, *et al.* A case of anti-laminin γ 1 (p200) pemphigoid with psoriasis vulgaris successfully treated with apremilast. *Eur J Dermatol EJD* 2018; **28**:413–4.
- 61 Majima Y, Yagi H, Tateishi C, *et al.* A successful treatment with ustekinumab in a case of antilaminin- γ 1 pemphigoid associated with psoriasis. *Br J Dermatol* 2013; **168**:1367–9.
- 62 Gammel JA. ERYTHEMA GYRATUM REPENS: Skin Manifestations in Patient with Carcinoma of Breast. *AMA Arch Dermatol Syphilol* 1952; **66**:494.
- 63 Spierings NMK, Natkunarajah J. Leucocytoclastic vasculitis presenting as an erythema gyratum repens-like eruption. *Clin Exp Dermatol* 2016; **41**:320–2.
- 64 Rongioletti F, Fausti V, Parodi A. Erythema gyratum repens is not an obligate paraneoplastic disease: a systematic review of the literature and personal experience: Erythema gyratum repens is not an obligate paraneoplastic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; **28**:112–5.
- 65 Delage M, Naouri M. Images in clinical medicine. Erythema gyratum repens. *N Engl J Med* 2010; **362**:1814.

- 66 Wick MR, Patterson JW. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Diagn Pathol* 2019; **36**:211–28.
- 67 Da Silva Sousa AC, Campos M, Oliveira A, *et al.* Bullous lupus erythematosus with an erythema gyratum repens-like pattern. *Dermatol Online J* 2019; **25**.
- 68 Stone SP, Buescher LS. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clin Dermatol* 2005; **23**:301–6.
- 69 Leavell UW. Erythema Gyratum Repens and Undifferentiated Carcinoma. *Arch Dermatol* 1967; **95**:69.
- 70 Juhlin L, Lacour JP, Larrouy JC, *et al.* Episodic erythema gyratum repens with ichthyosis and palmoplantar hyperkeratosis without signs of internal malignancy. *Clin Exp Dermatol* 1989; **14**:223–6.
- 71 Holt PJA, Davies MG. Erythema gyratum repens—an immunologically mediated dermatosis? *Br J Dermatol* 1977; **96**:343–7.
- 72 Tying SK. Reactive erythemas: Erythema annulare centrifugum and erythema gyratum repens. *Clin Dermatol* 1993; **11**:135–9.
- 73 Garrett SJ, Roenigk HH. Erythema gyratum repens in a healthy woman. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**:121–2.
- 74 Stone OJ. A mechanism of peripheral spread or localization of inflammatory reactions--role of the localized ground substance adaptive phenomenon. *Med Hypotheses* 1989; **29**:167–9.
- 75 Moore HJ. Does the pattern of erythema gyratum repens depend on a reaction-diffusion system? *Br J Dermatol* 1982; **107**:723–723.
- 76 Turing AM. The chemical basis of morphogenesis. 1953. *Bull Math Biol* 1990; **52**:153–97; discussion 119-152.
- 77 Meinhardt H. Turing's theory of morphogenesis of 1952 and the subsequent discovery of the crucial role of local self-enhancement and long-range inhibition. *Interface Focus* 2012; **2**:407–16.
- 78 Forrester DM. Self-assembled multi-ring formations of glutamine and a possible link to erythema gyratum repens. *Med Hypotheses* 2015; **85**:10–6.

- 79 Fuziwara S, Inoue K, Denda M. NMDA-type glutamate receptor is associated with cutaneous barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2003; **120**:1023–9.
- 80 Nordlind K, Johansson O, Lidén S, Hökfelt T. Glutamate- and aspartate-like immunoreactivities in human normal and inflamed skin. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1993; **64**:75–82.
- 81 Caux F, Lebbe C, Thomine E, *et al.* Erythema gyratum repens. A case studied with immunofluorescence, immunoelectron microscopy and immunohistochemistry. *Br J Dermatol* 1994; **131**:102–7.
- 82 Albers SE, Fenske NA, Glass LF. Erythema gyratum repens: direct immunofluorescence microscopic findings. *J Am Acad Dermatol* 1993; **29**:493–4.
- 83 Prouty M, Liu D. Erythema Gyratum Repens Associated with Anal Cancer. *N Engl J Med* 2019; **380**:e3.
- 84 Skolnick M. Erythema Gyratum Repens With Metastatic Adenocarcinoma. *Arch Dermatol* 1975; **111**:227.
- 85 Campbell L, Freedman JR, O'Donoghue M, *et al.* Erythema gyratum repens without associated malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2011; **65**:e22-23.
- 86 Naveen KN, Kalinga B, Pai VV, *et al.* Erythema Gyratum Repens Like Figurate Erythema Responding to Topical Steroid in an Healthy Individual. *Indian J Dermatol* 2013; **58**:329.
- 87 Tchernev G, Chokoeva AA, Vidolova NG, *et al.* Erythema gyratum repens: a pathogenetic mystery and therapeutic challenge. *Wien Med Wochenschr* 2017; **167**:117–9.
- 88 Kawakami T, Saito R. Erythema Gyratum Repens Unassociated with Underlying Malignancy. *J Dermatol* 1995; **22**:587–9.
- 89 Breathnach SM, Wilkinson JD, Black MM. Erythema gyratum repens-like figurate eruption in bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol* 1982; **7**:401–6.
- 90 Saikia NK, MacKie RM, McQueen A. A case of bullous pemphigoid and figurate erythema in association with metastatic spread of carcinoma. *Br J Dermatol* 1973; **88**:331–4.

- 91 Jacobs R, Eng AM, Solomon LM. Carcinoma of the breast, pemphigus vulgaris and gyrate erythema. *Int J Dermatol* 1978; **17**:221–4.
- 92 Urano-Suehisa S, Tagami H, Yamada M, *et al.* Bullous Pemphigoid, Figurate Erythema and Generalized Pigmentation with Skin Thickening in a Patient with Adenocarcinoma of the Stomach. *Dermatology* 1985; **171**:117–21.
- 93 Graham-Brown RAC. Bullous pemphigoid with figurate erythema associated with carcinoma of the bronchus. *Br J Dermatol* 1987; **117**:385–8.
- 94 Caputo R, Bencini PL, Vigo GP, *et al.* Eruption Resembling Erythema gyratum repens in Linear IgA Dermatitis. *Dermatology* 1995; **190**:235–7.
- 95 Hauschild, Swensson, Christophers. Paraneoplastic bullous pemphigoid resembling erythema gyratum repens. *Br J Dermatol* 1999; **140**:550–2.
- 96 España A, Sitaru C, Pretel M, *et al.* Erythema gyratum repens-like eruption in a patient with epidermolysis bullosa acquisita associated with ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 2007; **156**:773–5.
- 97 Fruchter R, Shaikh G, Myers KL, *et al.* An erythema gyratum repens variant of bullous lupus erythematosus. *JAAD Case Rep* 2016; **2**:111–3.
- 98 Chan LS, Vanderlugt CJ, Hashimoto T, *et al.* Epitope spreading: lessons from autoimmune skin diseases. *J Invest Dermatol* 1998; **110**:103–9.
- 99 Didona D, Di Zenzo G. Humoral Epitope Spreading in Autoimmune Bullous Diseases. *Front Immunol* 2018; **9**. doi:10.3389/fimmu.2018.00779.
- 100 Vanderlugt CJ, Miller SD. Epitope spreading. *Curr Opin Immunol* 1996; **8**:831–6.
- 101 Sárdy M, Borovaya A, Horváth ON, *et al.* Successful rituximab treatment of juvenile bullous pemphigoid with esophageal scarring due to epitope spreading. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG* 2016; **14**:618–21.
- 102 Shimanovich I, Petersen EE, Weyers W, *et al.* Subepidermal blistering disease with autoantibodies to both the p200 autoantigen and the α 3 chain of laminin 5. *J Am Acad Dermatol* 2005; **52**:S90–2.
- 103 Harrell J, Rubio XB, Nielson C, *et al.* Advances in the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. *Clin Dermatol* 2019; **37**:692–712.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Introduction : La pemphigoïde à anticorps anti-p200 est une dermatose bulleuse auto-immune sous-épidermique rare de description récente. La laminine γ -1 a récemment été identifiée comme l'antigène cible majeur. Elle présente des similitudes cliniques avec la pemphigoïde bulleuse (PB), mais s'en distingue par une topographie principalement acrale, flexurale et céphalique, et par une atteinte muqueuse plus fréquente. *L'erythema gyratum repens* (EGR) est une dermatose figurée exceptionnelle, paranéoplasique dans 70% des cas. Nous rapportons un cas de pemphigoïde anti-p200 révélée par une éruption EGR-like.

Observation : Un homme de 69 ans était suivi pour une PB diagnostiquée sur une éruption bulleuse acrale et du siège avec une histologie compatible, malgré des anticorps anti-peau négatifs. Un traitement séquentiel par propionate de clobétasol puis doxycycline était inefficace. L'immunofluorescence indirecte (IFI) sur peau clivée montrait un double marquage épidermique et dermique avec un immunoblot négatif. Deux mois plus tard, une corticothérapie orale était introduite devant une récurrence vésiculo-bulleuse de localisation acrale, flexurale et muqueuse. Les bulles se disposaient sur des macules érythémateuses annulaires ou arciformes, d'extension centrifuge, faisant évoquer un EGR. La nouvelle IFI sur peau clivée montrait un unique marquage dermique avec une bande à 200 kDa en immunoblot. Une pemphigoïde à anti-p200 était diagnostiquée. L'évolution clinique était favorable sous dapsons.

Discussion : Une pemphigoïde anti-p200 doit être évoquée devant une pemphigoïde bulleuse atypique, de localisation acrale et muqueuse, et faire réaliser des examens immunopathologiques spécifiques (immunofluorescence indirecte sur peau clivée et immunoblot). La présentation clinique de cette pemphigoïde anti-p200 est originale avec un aspect EGR-like, illustrant l'hétérogénéité clinique de cette pathologie. De rares cas d'éruptions à type d'EGR révélant des dermatoses bulleuses auto-immunes sont décrits dans la littérature, dont la pathogénèse reste à élucider. La mise en évidence secondaire des anticorps anti-p200 alors que la présentation clinique se modifiait en prenant l'aspect d'un EGR, suggère un mécanisme de diffusion épitopique. Ainsi, les examens immunopathologiques doivent être répétés en cas de présentation ou d'évolution clinique atypique.

TITRE EN ANGLAIS : A case of anti-p200 pemphigoid presenting as an erythema gyratum repens.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2020

MOTS-CLÉS : Pemphigoïde anti-p200, pemphigoïde anti-laminine γ -1, *erythema gyratum repens*, immunoblot, *epitope spreading*.

INTITULÉ ET ADRESSE :

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