



**HAL**  
open science

# Élaboration d'un E-learning sur les dermatoses bulleuses auto-immunes

Alexis Brue

► **To cite this version:**

Alexis Brue. Élaboration d'un E-learning sur les dermatoses bulleuses auto-immunes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02399683

**HAL Id: dumas-02399683**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02399683v1>**

Submitted on 9 Dec 2019

**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.



**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**

Aix\*Marseille Université

**Elaboration d'un E-learning sur les dermatoses bulleuses auto-immunes**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 25 Octobre 2019**

**Par Monsieur Alexis BRUE**

**Né le 14 février 1991 à Ecully (69)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de DERMATOLOGIE & VÉNÉRÉOLOGIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur BERBIS Philippe**

**Président**

**Monsieur le Professeur DELAPORTE Emmanuel**

**Assesseur**

**Madame le Professeur GRANEL-REY Brigitte**

**Assesseur**

**Madame le Docteur QUILES Nathalie**

**Assesseur**





**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**

Aix\*Marseille Université

**Elaboration d'un E-learning sur les dermatoses bulleuses auto-immunes**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 25 Octobre 2019**

**Par Monsieur Alexis BRUE**

**Né le 14 février 1991 à Ecully (69)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de DERMATOLOGIE & VÉNÉRÉOLOGIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur BERBIS Philippe**

**Président**

**Monsieur le Professeur DELAPORTE Emmanuel**

**Assesseur**

**Madame le Professeur GRANEL-REY Brigitte**

**Assesseur**

**Madame le Docteur QUILES Nathalie**

**Assesseur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Doyen Georges LEONETTI**

**Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales** : Patrick DESSI  
**Vice-doyen aux Sciences Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Direction d'école** :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

**Asseseurs** :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission** :

- 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service** :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

**DOYENS HONORAIRES**

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)



**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS EMERITE

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERTGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSON François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
 AGHABABIAN Valérie  
 BELIN Pascal  
 CHABANNON Christian  
 CHABRIERE Eric  
 FERON François  
 LE COZ Pierre  
 LEVASSEUR Anthony  
 RANJEVA Jean-Philippe  
 SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
*PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

*ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité*  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 MONCLA Anne (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH)  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)



**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
*FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre*  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

*BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre*  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*  
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)  
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)  
 CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 MARY Charles (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)  
 MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)  
 COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANCON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)  
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Philippe BERBIS,**

**Directeur de thèse et président du jury,**

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse. Je voudrais vous remercier pour m'avoir guidé du début à la fin de ce travail, pour m'avoir transmis votre passion de la dermatologie et pour la confiance que vous m'accordez chaque jour.

**A Monsieur le Professeur Emmanuel DELAPORTE,**

Je suis honoré de vous compter parmi les membres de ce jury. Je voudrais vous remercier pour la qualité de vos enseignements, pour votre disponibilité et votre bienveillance.

Merci pour l'estime que vous m'accordez.

**A Madame le Professeur Brigitte GRANEL,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et en suis très fier. Votre gentillesse, votre passion, votre dévouement m'ont impressionné et guidé lors de mon stage dans votre service.

**A Madame le Docteur Nathalie QUILLES,**

Je voudrais particulièrement vous remercier pour ces 6 mois passés dans votre service. Votre équipe m'a permis une nette progression et l'acquisition d'une autonomie. Merci pour votre bonne humeur et vos nombreux conseils si précieux.

Aux médecins qui ont participé à l'élaboration de cette thèse :

**Madame le Docteur Marie-Christine KOEPEL :**

Je voulais vous remercier pour votre implication chaque jour auprès des internes passant dans le service.

Vous avez grandement participé à ce travail en fournissant un cas clinique complet.

**Messieurs les Professeur Stéphane GARCIA et Docteur Jean-Philippe DALES :**

Merci pour l'apprentissage dans votre service d'anatomopathologie et pour m'avoir fourni vos collections d'histologie présente dans cette thèse.

A ma famille :

A mes grands-parents qui ne peuvent pas être là, une pensée émue pour eux.

A ma grand-mère qui m'a inculqué des valeurs fondamentales depuis ma plus tendre enfance

A mes parents,

Mon père qui m'a toujours valorisé et poussé à poursuivre mes efforts pour arriver où j'en suis aujourd'hui.

Ma mère qui a suivi pratiquement toutes mes études avec moi en commençant par les textes à réciter tous les weekends en première année et qui m'a toujours soutenu et été présente dans la bonne humeur sur tous les plans.

A mes frères, Nicolas, Amaury et Martin, qui m'ont supporté mais que j'ai aussi supporté dans cette fratrie de 4.

A Hélène et Jean-Yves qui m'ont soutenu dans mon travail cet été et qui m'ont changé les idées

A mes cousins et cousines avec qui nous avons fait les 400 coups : Marie, Cécile, Clémence, Matak, Isaure, Claire, Sixtine, Benoît et Domitille

A la BDK qui m'a accompagné du début à la fin de mes études et sur qui j'ai toujours pu compter dans les bons et les moins bons moments :

A Chik

Sacré chik chik, tout timide quand nous nous rencontrons en seconde. Je suis aujourd'hui obligé de te redire ce fameux « Merci Chik ! »

A Berns

Dire que nous étions voisins en P1 à danser sur du Carlos avant la science hu. Ce qui est beau c'est que nous le referions aujourd'hui sans hésiter, ma réussite aujourd'hui est en grande partie grâce à toi et je tenais à te le redire

A Chris

Notre biker national toujours prêt à sauter de parachute au-dessus du Mont Blanc tout ça en vélo (et sans exagération) !

A Jaroume

C'est la famille corse ! Le monde est petit mais l'amitié n'est pas due au hasard.

A Antunettu

Ce fameux VD (c'est fait !) toujours prêt à enflammer le dancefloor en agitant sa main gauche très caractéristique

A Guigui

« Je ne vous jette pas la pierre, Pierre ». Quel honneur d'avoir été ton témoin de mariage.

A la Jibe

Notre Rambo à tous (Coucouuuuuu). Que de rires avec toi lors de ces 6 mois en médecine interne

A Bierma

Avec sa boucle d'oreille droite particulière ! Une colloc forcée, des peines et des joies partagées en cet été 2019.

A Loulou

Le mec qu'on pourrait qualifier de « chaud » pour tout, le survivor, « c'est la piquette Jack »

A Mamarie

Presque mon alter ego féminin, notamment en Mission Cléopâtre (même si je reste un peu au-dessus) !

A Bertillon

Notre princesse vaubanaise ciotadenne mais au final quelque peu aventurière

A Anita

Une photo pharm'halloween, et ouais meec, « mais là on est au paradis », une randonnée sri lankaise : un beau résumé de toutes ces années

A Clairousse

La meilleure imitatrice de la cagole que je connaisse et si vous avez besoin d'un renseignement sur quelqu'un, il s'agit de la personne la plus qualifiée

A Noé

Ma peper, ma nono, toujours là quand on en a besoin, un comportement rude mais tendre, le mélange parfait.

A Natou

Une bouffée de bonne humeur et de sourire t'habite sans cesse, je vous souhaite pleins de joie dans votre nouvelle vie à 3.

Vous êtes les meilleurs, je vous aime

A la guilde du Love avec qui j'ai passé 6 mois incroyables : Pedro Dudouet (mon cher \*\*\*\*eur), Caroleuh (notre militaire préférée spécialiste en anémie ferriprive), Bastien (notre Wolverine corse barbu), Marie K et John !

A ces amis qui comptent beaucoup : Claire (Docteur Steiiiiin), Teu, Manon Loj, Val, Agathe, Anna, Tur le salo, Elise et JB, Henri et Alice, Antoine M, Chloé, Claire G, Alice D

Aux médecins que j'ai croisé au cours des différents stages : Laurène qui m'a suivi au cours de pratiquement tous mes stages de dermato jusqu'à en devenir ma chef, Elodie, Agathe, Judith (que de belles rencontres à St Jo !), Brigitte et Michele d'Avignon, Mathieu, Audrey, Nathalie Bonnet

A mes collègues dermatologues pour tous ces bons moments passés ensemble et qui continueront :

Une mention spéciale pour Paola : merci pour tout ce que tu m'as apporté et pour ta tendre poussée de motivation permanente. Une douce pensée pour tous ces voyages, ces wapitis tout doux, ces « comme avant, comme avant, comme avant », ces nombreux (spicy !) rice and curry, ces « how many kilometers ? ». Ce travail n'aurait pas pu être possible sans toi.

Max, Sarah, Glad, Antoine, Madeleine, Claire, Mathilde, Bérangère, Laurie, Audrey, Céline, Mika, Jess, Manu, Doris, Cecilia, Nausicaa, Safia, Marie, Florent, Stéphanie, Astrid, Emilie et les jeunes: Emily et Emilie, Marvin, Antoine et Jessica

Aux équipes paramédicales et administratives des services qui nous rendent la vie plus facile : Nathalie, Orlane, Camille, Melanie, Coco de St Jo, Nora, Angèle, Christiane, Hélène, Annie Claude, Anne Sophie, Christine

A mes co internes avec qui j'ai grandi petit à petit : ma petite Isa, Sami, les 2 Quentin du 7B, Mumu (Rencontre en Avignon en premier semestre, puis colocataire puis apothéose en étant co interne !) Coralie qui m'a tellement aidé pour cette thèse (de l'histologie à la mise en page), un grand merci, Loïc notre Roucoups national, Sofiane pour toutes ses blagues déplacées

Un grand merci à vous tous, l'été 2019 fut compliqué mais se termine en beauté.

# Table des matières

1. ABREVIATIONS .....	2
2. INTRODUCTION .....	3
3. MATERIEL ET METHODES .....	4
3.1 E-Learning .....	4
3.1.1 Définition.....	4
3.1.2 Historique .....	4
3.1.3 Les différentes formes de e-learning .....	5
3.1.4 L'ingénierie pédagogique .....	5
3.1.5 Avantages/Inconvénients du e-learning .....	6
3.1.6 Aspect juridique du e-learning médical .....	7
3.2 Elaboration d'un e-learning sur les dermatoses bulleuses auto-immunes .....	8
3.2.1 Etape d'analyse.....	8
3.2.2 Etape de conception/design .....	8
3.2.3 Etape d'implantation .....	11
3.2.4 Etape d'évaluation .....	12
4. RESULTATS .....	13
4.1 Participation .....	13
4.2 Résultats du questionnaire de satisfaction .....	13
4.2.1 Temps nécessaire au e-learning .....	13
4.2.2 Appréciation globale .....	13
4.2.3 Appréciation du bénéfice du e-learning .....	13
4.2.4 Appréciation de l'adaptation au e-learning et préférences .....	13
4.2.5 Appréciation de la difficulté des cas cliniques .....	14
5. DISCUSSION .....	15
6. CONCLUSION .....	17
7. BIBLIOGRAPHIE.....	18
8. ANNEXES .....	29
8.1 Support de e-learning sur les dermatoses bulleuses auto-immunes .....	29
8.2 QCM .....	95
8.3 Cas cliniques .....	102
8.4 Questionnaire pour les internes.....	117



# 1. ABREVIATIONS

TIC : Technologie de l'Information et de la Communication

HAS : Haute Autorité de Santé

DIU : Diplôme inter-universitaire

DES : Diplôme d'Etudes Spécialisées

FOAM : Formation Ouverte A Distance

EAD : Enseignement A Distance

TICE : Technologie de l'Information et de la Communication pour l'Enseignement

QCM : Question à Choix Multiple

QROC : Question à Réponse Ouverte et Courte

ENT : Environnement Numérique de Travail

EBA : Epidermolyse Bulleuse Acquise

DIGAL : Dermatose à IgA linéaire

## 2. INTRODUCTION

Il y a encore quelques années, les cours en faculté ne pouvaient être réalisés que de façon magistrale en amphithéâtre.

L'avènement ainsi que l'expansion du numérique dans les années 2000 ont permis de voir apparaître de nouvelles méthodes d'apprentissage avec notamment le développement des ordinateurs portables et d'internet.

Des cours de TIC (Technologie de l'Information et de la Communication) dans les facultés ont été mis en place pour apprendre à utiliser et à s'approprier ces nouvelles méthodes d'apprentissage.

Parmi ces méthodes d'enseignement est apparu le « e-learning » correspondant à un cours accessible à tout moment sur internet.

Un guide de conception des e-learning dans le monde de la santé a été conçu par la HAS (Haute Autorité de Santé).

De nombreux médecins utilisent ce type de formation notamment dans les DIU (Diplôme Inter Universitaire).

En dermatologie, cette méthode d'apprentissage est particulièrement bien adaptée du fait du caractère essentiellement clinique et visuel de la spécialité.

Deux DIU sont d'ailleurs disponibles en dermatologie sous forme de e-learning : Manifestations dermatologiques des pathologies systémiques et Dermatologie Pédiatrique.

L'objectif de ce travail était, après élaboration d'un e-learning sur les dermatoses bulleuses auto-immunes, d'évaluer la satisfaction et l'intégration de cet enseignement chez les internes de DES de Dermatologie-Vénérologie à l'Université d'Aix Marseille (Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales).

Celui-ci fait suite à 3 e-learning déjà élaborés (les hypodermes par le docteur Combes, les manifestations dermatologiques associées à la polyarthrite rhumatoïde et aux spondylarthropathies par le Docteur Devey et les dermatoses granulomateuses par le Docteur Berniolles) et s'intègre dans un projet de création d'enseignement en ligne sur des thématiques variées pour les internes de notre spécialité.

### **3. MATERIEL ET METHODES :**

#### **3.1 E-Learning :**

##### **3.1.1 Définition :**

Le e-learning fait partie des FOAM (formation ouverte à distance) et s'appuie sur deux principes : l'auto-apprentissage et la motivation de l'étudiant.

En 2015, la HAS le définit comme : *« un apprentissage ouvert, favorisant l'accessibilité du contenu, des lieux, du temps, des modes d'enseignement et des médias, et c'est un apprentissage à distance favorisant l'autonomie de l'apprenant. La nécessité du tutorat fait que l'on passe d'un enseignement collectif à un enseignement individuel dont il ne faut pas négliger le temps à y consacrer »* (1).

La traduction française du e-learning serait « l'apprentissage électronique ». Cette traduction n'étant pas satisfaisante, cette appellation s'est substituée pour devenir « apprentissage en ligne ».

Le blended-learning semble être le modèle le plus efficace d'apprentissage, il s'agit d'une formation qui associe de façon équilibrée présentiel et à distance.

##### **3.1.2 Historique :**

Les débuts de l'enseignement à distance (EAD) remontent au XIX<sup>ème</sup> siècle en Angleterre par courrier postal pour les étudiants n'ayant pas accès à une université traditionnelle du fait de leur manque de revenu ou de leur éloignement géographique. Mais c'est au siècle suivant que l'EAD s'est fortement développé avec l'apparition des disquettes, des CD-ROM et des ordinateurs.

Cette formation à distance a explosé puisqu'en 2000, 90% des institutions américaines proposaient ces formations, en multipliant par deux le nombre d'étudiants (2).

En 2001, une circulaire officialise la FOAD en France et permettra le financement de programmes et l'évolution des pratiques des formations (3).

Le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche s'est ensuite intéressé à cette méthode d'apprentissage. En 2004 il établit « COMPETICE », un programme de référence pour les projets pour les TICE (Technologie de l'Information et de la Communication pour l'Enseignement) ; puis en 2013, il participe à la création de la plateforme FUN (France Université Numérique) qui dispense des cours en ligne ouverts et massifs dans de multiples facultés françaises.

### 3.1.3 Les différentes formes de e-learning :

Il n'existe pas qu'une forme de e-learning permettant à l'enseignant de s'adapter au public cible et ces différentes formes ont été définies par le programme COMPETICE.

- Cours en « présentiel enrichi » : il s'agit d'un cours classique en présentiel avec diffusion de vidéos, d'images ou de sons par exemple au moyen d'un ordinateur et d'un vidéoprojecteur.
- Cours en « présentiel amélioré » : il s'agit d'un cours classique en présentiel mais pour lequel l'étudiant a à disposition des documents, des iconographies ou des vidéos qu'il peut consulter avant ou après le cours.
- Cours en « présentiel allégé » : l'enseignant s'aide d'outils numériques pour former l'étudiant mais le cours reste présentiel
- Cours en « présentiel réduit » : l'essentiel du cours se fait essentiellement sous forme de e-learning mais l'enseignant est présent de façon synchrone ou asynchrone.
- Cours en « présentiel quasi-inexistant » : la majorité du cours se fait via les TIC.

### 3.1.4 L'ingénierie pédagogique :

L'ingénierie ou modèle de conception pédagogique correspond au processus permettant de produire le cours le plus adapté possible aux apprenants.

On distingue deux grands modèles de conception.

- Le modèle ADDIE (« Analyse, Design, Développement, Implantation, Evaluation »), modèle le plus simple à mettre en œuvre, comprend 5 étapes (figure 1). Il s'agit du modèle que nous utiliserons.



Figure 1 : les 5 étapes du modèle ADDIE

HAS, Mai 2014 (4)

L'étape d'analyse consiste à déterminer le public cible et à évaluer les besoins des étudiants.

L'étape de conception/design consiste à établir la « scénarisation pédagogique » et les objectifs d'apprentissage en appréciant la durée du cours, les coûts de développement, la stratégie d'implantation et la structure du cours.

L'étape de développement consiste à la production du cours en ayant recours à des supports d'information (vidéo, audio), à des outils de communication ou à des outils communautaires (forum).

L'étape d'implantation consiste à l'installation du cours sur la plateforme choisie.

L'étape d'évaluation consiste à savoir si le e-learning a répondu aux attentes des étudiants. Ces données peuvent être réalisées par questionnaire, QCM ou quizz.

- Le modèle SAM (« Successive Approximation Model ») est plus complexe (figure 2), destiné à des utilisateurs expérimentés. A chaque phase, un prototype est réalisé, testé puis réajusté.

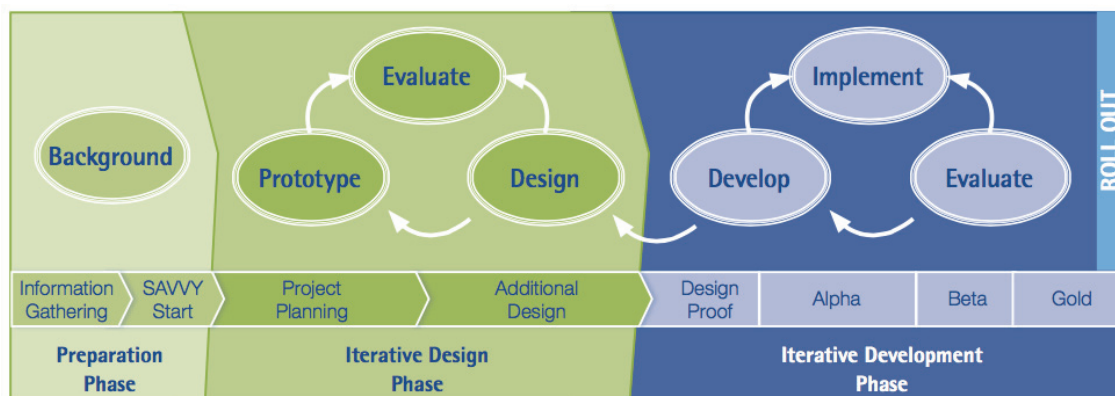


Figure 2 modèle SAM  
(5)

### 3.1.5 Avantages/Inconvénients du e-learning (6) :

Les avantages pour l'enseignant sont :

- La diversité des modes d'enseignement
- L'actualisation possible des cours
- L'archivage
- Le développement d'interactions collectives

Les avantages pour l'étudiant sont :

- L'accessibilité à tout instant
- L'autonomie
- L'adaptation du rythme de travail
- La réduction du temps pour se déplacer aux cours

Les inconvénients sont :

- Le sentiment de solitude
- Le manque d'accompagnement
- Le manque de temps
- La nécessité d'avoir une structure adéquate : internet, ordinateur

### **3.1.6 Aspect juridique du e-learning médical :**

Les e-learning sont protégés par des droits d'auteur pour les créations intellectuelles (7).

Aucune démarche n'est d'ailleurs nécessaire pour couvrir ces droits.

Les photographies doivent être anonymes en regard du droit à l'image (8).

Le secret médical doit évidemment être respecté (9).

## **3.2 Elaboration d'un e-learning sur les dermatoses bulleuses auto-immunes :**

Nous avons ainsi suivi le modèle ADDIE pour l'élaboration de notre e-learning selon les 5 étapes.

### **3.2.1 Etape d'analyse :**

#### **3.2.1.1 Choix du sujet :**

Après les e-learning réalisés sur les hypodermes, les manifestations dermatologiques des pathologies rhumatologiques et les dermatoses granulomateuses, nous avons décidé de nous intéresser aux dermatoses bulleuses auto-immunes.

Du fait d'une sémiologie fine et caractéristique ainsi que de l'étendue et l'avancée des différentes thérapeutiques, il nous semblait important de réaliser ce travail pour approfondir les connaissances des internes et ne pas méconnaître un diagnostic de dermatose bulleuse auto-immune.

#### **3.2.1.2 Public cible :**

Les personnes concernées par cet enseignement étaient les internes DES de Dermatologie-Vénérologie de l'Université d'Aix-Marseille.

### **3.2.2 Etape de conception/design :**

#### **3.2.2.1 Objectifs :**

Les objectifs de ce e-learning étaient :

- Différencier les dermatoses bulleuses auto-immune intra-épidermique et sous épidermique
- Savoir diagnostiquer une dermatose bulleuse auto-immune
- Savoir quels examens complémentaires demandés en fonction de chaque pathologie bulleuse auto-immune
- Connaître les caractéristiques histologiques des dermatoses bulleuses auto-immunes
- Savoir quel traitement entreprendre en fonction de la pathologie, à quelle posologie, en connaissant le bilan pré thérapeutique et la surveillance

### **3.2.2.2 Recueil du matériel pédagogique :**

Les connaissances théoriques nécessaires pour l'élaboration du cours ont été recueillies par recherche sur le site PubMed ainsi que par lecture des recommandations des Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) (10-126).

Les photographies cliniques ont été fournies par le Professeur Berbis, le Professeur Delaporte et le Docteur Quiles.

Celles-ci ont été anonymisées.

Les images histologiques ont été fournies par le service d'anatomopathologie de l'Hôpital Nord (par le Professeur GARCIA et le Docteur Dales) ainsi que par le Professeur Delaporte.

### **3.2.2.3 Structure du module de e-learning :**

Les cours ont été élaborés initialement sous forme de PowerPoint puis convertis en fichier PDF dans l'intention de garder un caractère didactique.

Si désir il y avait, l'étudiant pouvait se référer à la bibliographie en fin de chaque cours pour approfondir ses connaissances.

Les sections de ce e-learning étaient les suivantes :

- Dermatoses bulleuses sous-épidermiques : cours + QCM
- Dermatoses bulleuses intra-épidermiques : cours + QCM
- Thérapeutiques
- Cas cliniques
- Questionnaire de satisfaction
- Forum interactif








La partie «Dermatose bulleuse sous-épidermique» était sous cette forme une fois mise en ligne :

#### Dermatose bulleuse auto-immune sous épidermique

-  Pemphigoïde bulleuse
-  Pemphigoïde gravidique
-  Pemphigoïde des muqueuses
-  Dermatose à IgA linéaire
-  Epidermolyse bulleuse acquise
-  Dermate herpétiforme
-  Test dermatite herpétiforme
-  Test dermatose à IgA linéaire
-  Test épidermolyse bulleuse acquise
-  Test pemphigoïde bulleuse
-  Test pemphigoïde des muqueuses
-  Test pemphigoïde gravidique








La partie «Dermatose bulleuse intra-épidermique» était sous cette forme une fois mise en ligne :

#### Dermatose bulleuse auto-immune intra-épidermique

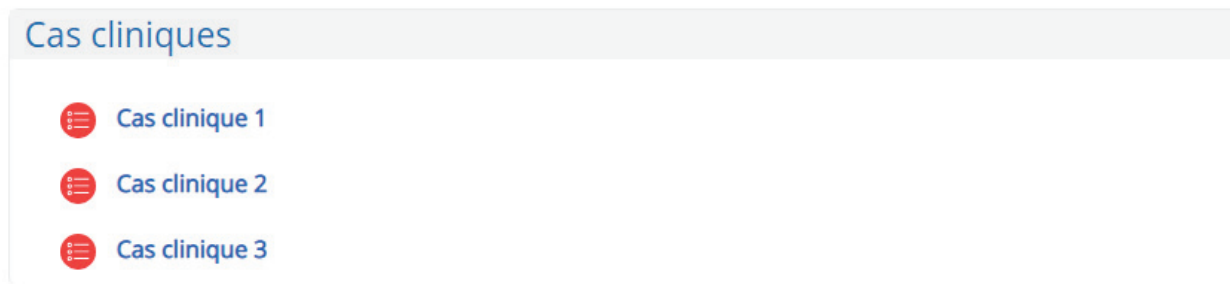
-  Pemphigus paranéoplasique
-  Pemphigus profond et superficiel
-  Test pemphigus superficiel
-  Test pemphigus profond (vulgaire)
-  Test pemphigus paranéoplasique

La partie «Thérapeutiques » était sous cette forme une fois mise en ligne :

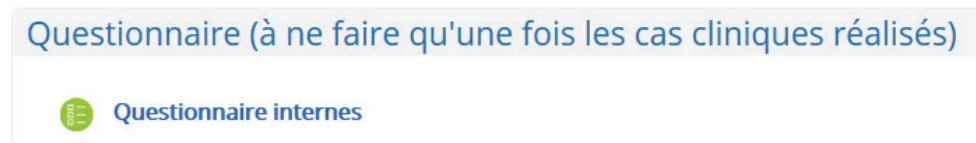
#### Thérapeutiques

-  Azathioprine
-  Cyclophosphamide
-  Dapsone
-  Methotrexate
-  Mycophénolate mofétil
-  Rituximab
-  Propionate de clobétasol

La partie « Cas cliniques » était sous cette forme une fois mise en ligne :



La partie « Questionnaire » était sous cette forme une fois mise en ligne :



La partie « Forum » était sous cette forme une fois mise en ligne :



L'ensemble du cours sur les dermatoses bulleuses auto-immunes est disponible en annexe 1, les QCM en annexe 2, les cas cliniques en annexe 3 et le questionnaire en annexe 4.

### 3.2.3 Etape d'implantation :

L'ensemble du cours de E-Learning était disponible sur l'Environnement Numérique de Travail (ENT) sur le site d'Aix-Marseille Université (AMU).

Les étudiants y accédaient en se connectant avec leur identifiant et leur mot de passe remis lors de l'inscription à la faculté.

La plateforme se trouvait dans l'onglet AMeTICE (Aix-Marseille eTICE).

Les cours disponibles étaient « Manifestations dermatologiques associées à la polyarthrite rhumatoïde et aux spondylarthropathies », « Dermatoses granulomateuses » et « Dermatoses bulleuses auto-immunes ».

Chaque étudiant a un accès spécifique à certains cours en fonction de sa spécialité ou de son niveau d'étude.

Les cours « Dermatoses bulleuses auto-immunes » ont été mis en ligne et chaque interne en DES de Dermatologie-Vénérologie ajoutés un par un par mes soins.

Les cours étaient initialement cachées puis accessibles à partir d'août 2019.

### **3.2.4 Etape d'évaluation :**

Les étudiants étaient sollicités par mail et évalués :

- par QCM réalisées par mes soins et validées par le Professeur Berbis.

Les QCM portaient sur chaque pathologie : dermatite herpétiforme, dermatose à IgA linéaire, épidermolyse bulleuse acquise, pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde gravidique, pemphigoïde des muqueuses, pemphigus superficiel, pemphigus profond et pemphigus paranéoplasique.

- par cas cliniques réalisés par le Professeur Delaporte, le Docteur Koepfel et le Professeur Berbis et portaient sur la dermatite herpétiforme, la pemphigoïde gravidique et le pemphigus paranéoplasique respectivement.

## 4. RESULTATS

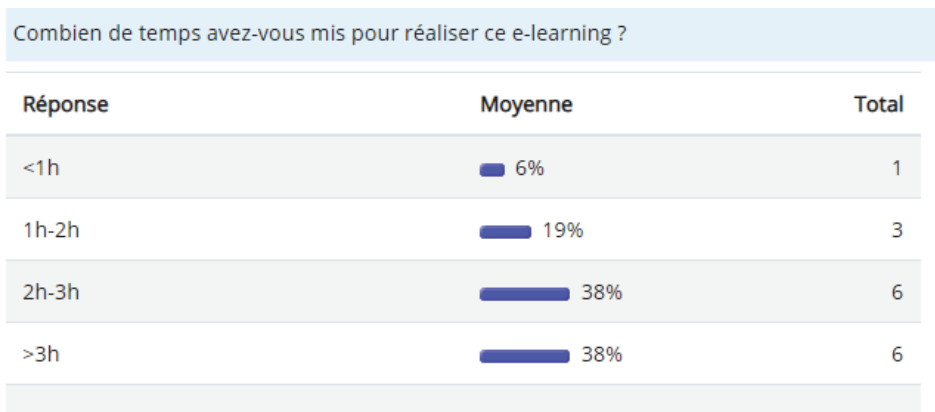
### 4.1 Participation

16 internes inscrits en D.E.S. de Dermatologie-Vénérologie à l'Université d'Aix-Marseille ont répondu au questionnaire en ligne soit 94% de l'effectif. Un interne n'a pas répondu.

Des relances par mail et sms ont été nécessaires afin d'obtenir ce taux de réponse.

### 4.2 Résultats du questionnaire de satisfaction

#### 4.2.1 Temps nécessaire au e-learning :



La majorité des internes (75%) avait mis au moins 2h pour réaliser ce e-learning.

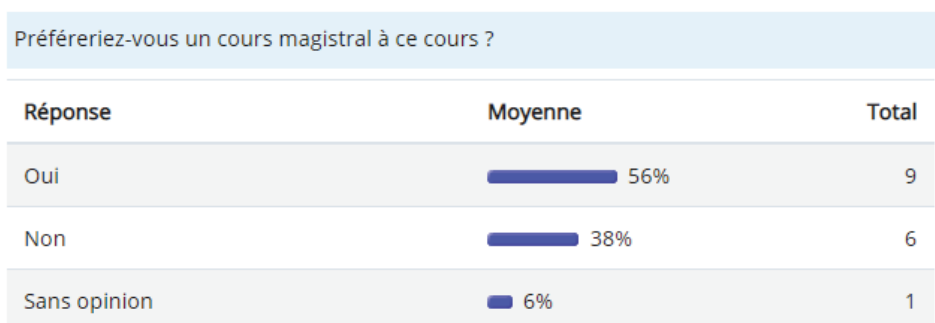
#### 4.2.2 Appréciation globale :

L'ensemble des internes trouvait utile d'avoir accès à cette banque de données et pensait reconsulter le cours au cours de leur cursus.

#### 4.2.3 Appréciation du bénéfice du e-learning :





L'ensemble des internes pensait avoir progressé sur les dermatoses bulleuses auto-immunes.

#### 4.2.4 Appréciation de l'adaptation au e-learning et préférences :



La majorité des internes (56%) aurait préféré un cours magistral à ce cours.





Quelle partie avez-vous préféré ?

Réponse	Moyenne	Total
Clinique avec iconographie	 75%	12
Traitement	 25%	4
QCM	 19%	3
Cas cliniques	 44%	7

Plusieurs réponses pouvaient être données à cette question.

- 12 internes (75%) avaient préféré la clinique avec l'iconographie
- 7 internes (44%) avaient préféré les cas cliniques
- 4 internes (25%) avaient préféré le traitement
- 3 internes (19%) avaient préféré les QCM
- Aucun interne n'avait préféré la partie « histologie »



Préférez-vous les cas cliniques sous forme de Questions à Réponses Ouvertes et Courtes (QROC) aux QCM ?

Réponse	Moyenne	Total
Oui	 31%	5
Non	 44%	7
Sans opinion	 25%	4
Total des réponses à la question	 100%	16/16

Concernant la préférence de Questions à Réponses Ouvertes et Courtes (QROC) aux QCM, on ne trouvait pas de réponse majoritaire : 7 internes (44%) ne préféraient pas les QROC, 5 internes (31%) préféraient les QROC et 4 internes (25%) étaient sans opinion.

#### 4.2.5 Appréciation de la difficulté des cas cliniques :

Comment avez-vous trouvé la difficulté des cas cliniques ?

Réponse	Moyenne	Total
Abordable	 38%	6
Moyennement abordable	 63%	10

La majorité des internes avait trouvé les cas cliniques moyennements abordables (63%). Cependant, 6 internes (38%) les trouvaient abordables et aucun ne les trouvait difficilement abordables.

## 5. DISCUSSION

Le e-learning est un format d'apprentissage en pleine expansion, notamment avec les jeunes générations habituées à utiliser des supports numériques pour la vie courante (achat sur internet, écoute de musique, programmation d'événement,...).

Une étude australienne a d'ailleurs trouvé que la majorité des étudiants en médecine utilisaient le e-learning plutôt que la lecture dans des manuels lors des dernières révisions avant un examen. (127)

D'ailleurs, une grande partie des étudiants en médecine avoue utiliser divers supports numériques et notamment des applications médicales. (128)

Des relances par mail et SMS ont été utilisées ce qui a permis d'augmenter le taux de participation. Deux études ont d'ailleurs montré que ces relances permettent l'amélioration de l'implication des étudiants. (129-130)

Nous retrouvons dans nos résultats les avantages cités pour les étudiants (6) :

- Les internes ont pu réaliser ce travail à tout endroit (domicile ou lieu de travail)
- Ils ont pu réaliser ce cours avec cas cliniques et QCM en moyenne en 2h, un cours en présentiel aurait été plus long
- Leur temps de travail et leur lieu de travail étaient flexibles : l'ensemble des réponses a été enregistré en 10 jours.

Le e-learning permet ainsi une économie de temps pour les étudiants mais également une économie de moyen (absence de réservation de salle, formation continue d'un grand nombre d'étudiants).

L'ensemble des internes pense avoir progressé sur les dermatoses bulleuses auto-immunes.

D'ailleurs, on note qu'aucun interne n'a trouvé les cas cliniques proposés difficilement abordables après avoir suivi la formation.

Ce résultat va dans le sens de nombreuses études sur le e-learning prouvant l'amélioration des connaissances mais également des compétences des participants. (131-133)

La majorité des internes aurait préféré avoir un cours magistral sur les dermatoses bulleuses auto-immunes.

Il est en effet noté dans les inconvénients du e-learning le sentiment de solitude et le manque de motivation. Pour essayer de palier à ce problème, un forum a été mis à disposition aux étudiants mais n'a pas été utilisé.

Une autre approche permettant l'amélioration de ce résultat serait de réaliser un « blended-learning » avec l'association d'un cours en présentiel.

Les internes ont préféré en grande majorité la partie « clinique avec iconographie » puis les cas cliniques en seconde position.

Ces résultats montrent l'avantage ludique de l'enseignement en ligne avec la possibilité d'allier cas clinique progressif et mise à disposition d'une banque iconographique nécessaire à l'apprentissage en dermatologie.

On ne trouve pas de part majoritaire sur la préférence des QROC aux QCM dans les cas cliniques.

On peut raisonnablement se poser la question du maintien des connaissances à long terme pour une durée de travail réalisée en 2 heures environ.

Dans deux études, il est explicité que le maintien des connaissances dans le temps n'est pas certaine comparé à un groupe contrôle. (134-135)

Pour pallier à cette problématique, une mise à jour constante des cours ainsi que la parution de nouveaux QCM et cas cliniques seront mises en place.

## 6. CONCLUSION

Les méthodes d'enseignement en ligne sont de plus en plus nombreuses et en plein essor. La dermatologie s'y prête volontiers par son caractère clinique et donc visuel.

De plus en plus d'enseignements à distance voient le jour, notamment en médecine.

Nous avons mis en place un e-learning portant sur les dermatoses bulleuses auto-immunes pour les internes en D.E.S. de Dermatologie-Vénérologie de l'Université d'Aix-Marseille.

Ce sujet a été choisi pour sa diversité clinique et l'amélioration récente des connaissances et de la thérapeutique sur cette thématique.

Il complète un projet de travail d'enseignement en ligne de la dermatologie pour les internes.

Ce e-learning était intégré sur la plateforme AMeTICE disponible sur l'Environnement Numérique de Travail de l'Université d'Aix-Marseille.

Les cours étaient disponibles sous forme de diaporamas. Des QCM et des cas cliniques étaient également implantés. Un forum était mis à disposition en cas de questions.

Le e-learning a été apprécié par l'ensemble des internes y ayant répondu car tous ont trouvé avoir progressé sur les dermatoses bulleuses auto-immunes et tous l'ont trouvé utile. La majorité l'a réalisé en moyenne en 2h.

Nous retrouvons les avantages d'un e-learning avec une grande flexibilité en termes de lieu et d'horaire de travail, les internes l'ayant réalisé sur une période de 10 jours et en plusieurs fois.

On peut noter que 56% des internes auraient préféré un cours magistral. A l'avenir, une approche avec une plus grande interaction pourra être mise en place en alliant un cours en présentiel et le développement d'un « blended-learning » et permettra de lutter contre le principal inconvénient du e-learning : le sentiment de solitude.

Des mises à jour des cours et la réalisation de nouveaux cas cliniques seront réalisés pour renforcer l'apprentissage.



## 7. BIBLIOGRAPHIE

1. HAS. Guide e-learning rapport complet : Guide de conception de formation ouverte et à distance (FOAD) dans le monde de la santé. Avril 2015.: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-09/guide\\_e-learning\\_rapport\\_complet.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-09/guide_e-learning_rapport_complet.pdf)
2. John Wirt WJ, Choy S., Rooney P., Provasnik S., Sen A., Tobin R. The Condition of Education 2004. U.S. Department of Education, National Center for Education Statistics. Washington. 2004
3. Ministère de l'emploi et de la solidarité. CIRCULAIRE DGEFP n°2001/22 du 20 juillet 2001 relative aux formations ouvertes et/ou à distance « FOAD ».
4. HAS. Développement professionnel continu fiche méthode : e-learning. Mai 2014.
5. Allen M. Leaving ADDIE for SAM. Alexandria: ASTD Press book. 2012.
6. Caraguel V. Appropriation des technologies et apprentissage dans un environnement en e-learning : le rôle du tutorat en ligne. Thèse Aix-Marseille; 2013.
7. Code De La Propriété Intellectuelle. Article L-111-1 à L112-4 <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006278868&cidTexte=LEGITEXT000006069414&dateTexte=20060803>
8. Code Civil. Articles 7 à 15 <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006070721>
9. Code de la Santé Publique Article L110-4. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000036515027&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180119>
10. Christensen O.B., Hindsén M. Svensson Å. Natural history of dermatitis herpetiformis in southern Sweden. *Dermatologica*. 1986;173(6):271.
11. Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H, Collin P, Reunala T. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland *Br J Dermatol*. 2011 Aug;165(2):354-9
12. Buckley DB, English J, Molloy W, Doyle CT, Whelton MJ. Dermatitis herpetiformis: a review of 119 cases. *Clin Exp Dermatol*. 1983 Sep;8(5):477-87.

13. Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis: Part II. Diagnosis, management, and prognosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011 Jun; 64(6):1027-33
14. Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS 3rd. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *International Journal of Dermatology*. 2007 Sep;46(9):910-9.
15. Nakajima K., Recent Advances in Dermatitis Herpetiformis. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:914162.
16. McCleskey PE, Erickson QL, David-Bajar KM, Elston DM. Palmar petechiae in dermatitis herpetiformis: a case report and clinical review. *Cutis*. 2002 Oct;70(4):217-23.
17. Fry L, Leonard JN, Swain F, Tucker WF, Haffenden G, Ring N, McMinn RM. Long-term follow-up of dermatitis herpetiformis with and without dietary gluten withdrawal. *Br J Dermatol*. 1982 Dec;107(6):631-40.
18. Silvers DN, Juhlin EA, Berczeller PH, McSorley J. Treatment of dermatitis herpetiformis with colchicine. *Arch Dermatol*. 1980 Dec;116(12):1373-84.
19. Zemtsov A, Neldner KH. Successful treatment of dermatitis herpetiformis with tetracycline and nicotinamide in a patient unable to tolerate Dapsone *J Am Acad Dermatol*. 1993 Mar;28(3):505-6.
20. PNDS 2016: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds\\_-\\_dermatite\\_herpetiforme\\_dh.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_dermatite_herpetiforme_dh.pdf)
21. Ingen-Housz-Oro S.[Linear IgA bullous dermatosis : a review]. *Ann Dermatol Venereol*, 2011 Mar;138(3):214-20
22. Kuechle MK, Stegemeir E, Maynard B, Gibson LE, Leiferman KM, Peters MS. Drug induced linear IgA bullous dermatosis : report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 1994 Feb;30(2 Pt 1):187-92.
23. Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Chanal J et al. Linear immunoglobulin A disease and vancomycin : letter in reply. *Br J Dermatol*. 2014 Dec ;171(6):1602-1604
24. Acostamadiedo JM, Perniciaro C, Rogers RS. Phenytoïne induced linear IgA bullous disease. *J Am Acad Dermatol*, 1998 Feb;38(2 Pt 2):352-6.
25. Bouldin MB, Clowers-Webb HE, Davis JL et al. Naproxen-associated linear IgA bullous dermatosis : case report and review. *Mayo Clin Proc*, 2000 Sep;75(9):967-70.

26. Friedman IS, Rudikoff D, Phelps RG, Sapadin AN. Captopril triggered linear IgA bullous dermatosis. *Int J Dermatol*, 1998 Aug;37(8):608-12.
27. Gottlieb J, Ingen-Housz-Oro S, Alexandre M et al. Idiopathic linear IgA bullous dermatosis : prognostic factors based on a case-series of 72 adults. *Br J Dermatol*, 2017 Jul;177(1):212-222
28. Fortuna G, Marinkovich MP. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *Clin Dermatol*, 2012 Jan-Feb;30(1):38-50
29. Wojnarowska F, Marsden RA, Bhogal B, Black MM. Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid, and linear IgA disease of adults. A comparative study demonstrating clinical and immunopathologic overlap. *J Am Acad Dermatol* 1988 Nov;19(5 Pt 1):792-805.
30. Yamagami J, Nakamura Y, Nagao K, et al. Vancomycin Mediates IgA Autoreactivity in Drug-Induced Linear IgA Bullous Dermatitis. *J Invest Dermatol* 2018 Jul;138(7):1473-1480.
31. Fortuna G, Salas-Alanis JC, Guidetti E, Marinkovich MP. A critical reappraisal of the current data on drug-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis: a real and separate nosological entity? *J Am Acad Dermatol* 2012 Jun;66(6):988-94
32. Paige DG, Leonard JN, Wojnarowska F, Fry L. Linear IgA disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1997 May;136(5):779-82.
33. Talhari C, Mahnke N, Ruzicka T, Megahed M. Successful treatment of linear IgA disease with mycophenolate mofetil as a corticosteroid sparing agent. *Clin Exp Dermatol* 2005 May;30(3):297-8.
34. Young HS, Coulson IH. Linear IgA disease: successful treatment with cyclosporin. *Br J Dermatol* 2000 Jul;143(1):204-5..
35. Kenani N, Mebazaa A, Denguezli M, et al. Childhood linear IgA bullous dermatosis in Tunisia. *Pediatr Dermatol* 2009 Jan-Feb;26(1):28-33
36. Monia K, Aida K, Amel K, et al. Linear IgA bullous dermatosis in tunisian children: 31 cases. *Indian J Dermatol* 2011 Mar;56(2):153-9.
37. PNDs 2016: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds\\_-\\_dermatose\\_a\\_iga\\_lineaire.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_dermatose_a_iga_lineaire.pdf)
38. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P., et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012 Aug;132(8):1998-2004

39. Papakonstantinou E, Limberg MM, Gehring M, Kotnik N., Neurological disorders are associated with bullous pemphigoid, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019 May;33(5):925-929
40. Milani-Nejad N, Zhang M, Kaffenberger J. The association between bullous pemphigoid and neurological disorders: a systematic review, *Eur J Dermatol*, 2017 Oct 1;27(5):472-481
41. Cortés B, Marazza G, Naldi L, et al. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study. *Br J Dermatol* 2011 Aug;165(2):368-74
42. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002 Jan 31;346(5):321-7.
43. Kolbach DN, Remme JJ, Bos WH, Jonkman MF, et al. Bullous pemphigoid successfully controlled by tetracycline and nicotinamide. *Br J Dermatol* 1995 Jul;133(1):88-90.
44. Bouscarat F, Chosidow O, Picard-Dahan C, Sakiz V, et al. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: retrospective study of thirty-six cases. *J Am Acad Dermatol* 1996 Apr;34(4):683-4.
45. Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou . Drug-induced pemphigoid: a review of the literature, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 Sep;28(9):1133-40
46. Tanaka H, Ishii T. Analysis of patients with drug-induced pemphigoid using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Dermatol.*, 2019 Mar;46(3):240-244
47. Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland, *J Am Acad Dermatol*, 2018 Jun;78(6):1090-1096
48. García-Díez I, Ivars-Lleó M, López-Aventín D, Ishii N, et al. Bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Eight cases with clinical and immunological characterization, *Int J Dermatol* 2018 Jul;57(7):810-816
49. Béné J, Moulis G, Bennani I, Auffret M, Coupe P, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database, *Br J Dermatol* 2016 Aug;175(2):296-301.
50. Zumelzu C, Alexandre M, Le Roux C, Weber P, et al. Mucous Membrane Pemphigoid, Bullous Pemphigoid, and Anti-programmed Death-1/ Programmed Death-Ligand 1: A Case Report of an Elderly Woman With Mucous Membrane Pemphigoid Developing After Pembrolizumab Therapy for Metastatic Melanoma and Review of the Literature., *Front Med (Lausanne)* 2018 Sep 27;5:268

51. Kremer N, Snast I, Cohen ES, Hodak E, et al. Rituximab and Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of the Literature. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Apr;20(2):209-216
52. PNDS 2016: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds\\_-\\_pemphigoide\\_bulleuse\\_pb.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_pemphigoide_bulleuse_pb.pdf)
53. Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C. Epidermolysis bullosa acquisita: literature review. *Ann Dermatol Venereol*, 2011 Mar;138(3):228-46.
54. Ludwig RJ. Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, and treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *ISRN Dermatol*, 2013 Jul 15;2013:812029
55. Zumelzu C, Le Roux-Villet C, Loiseau P, Busson M, et al. Black patients of African descent and HLA-DRB1\*15:03 frequency overrepresented in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol*, 2011 Dec;131(12):2386-93
56. Wong SN, Chua SH. Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore : a 2-year review. *Br J Dermatol*, 2002 Sep;147(3):476-80.
57. Delgado L, Aoki V, Santi C, Gabbi T, Sotto M, Maruta C. Clinical and immunopathological evaluation of epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Exp Dermatol*, 2011 Jan;36(1):12-8
58. Iranzo P, Herrero-González JE, Mascaró-Galy JM, Suárez-Fernández R, España A.. Epidermolysis bullosa acquisita : a retrospective analysis of 12 patients evaluated in four tertiary hospitals in Spain. *Br J Dermatol*, 2014 Nov;171(5):1022-30.
59. Kim JH, Kim YH, Kim SC. Epidermolysis bullosa acquisita : a retrospective clinical analysis of 30 cases. *Acta Derm Venereol*, 2011 May;91(3):307-12
60. Mayuzumi M, Akiyama M, Nishie W, Ukae S, Abe M, Sawamura D, Hashimoto T, Shimizu H. Childhood epidermolysis bullosa acquisita with autoantibodies against the noncollagenous 1 and 2 domains of type VII collagen: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2006 Nov;155(5):1048-52.
61. Gammon WR, Briggaman RA, Woodley DT, Heald PW, Wheeler CE Jr. Epidermolysis bullosa acquisita—a pemphigoid-like disease. *J Am Acad Dermatol*, 1984 Nov;11(5 Pt 1):820-32.
62. Wozniak K, Kazama T, Kowalewski C. A practical technique for differentiation of subepidermal bullous diseases : localization of in vivo-bound IgG by laser scanning confocal microscopy. *Arch Dermatol*, 2003 Aug;139(8):1007-11.
63. Chen M, Kim GH, Prakash L, Woodley DT. Epidermolysis bullosa acquisita: autoimmunity to anchoring fibril collagen. *Autoimmunity* 2012 Feb;45(1):91-101

64. Chen M, O'Toole EA, Sanghavi J, Mahmud N, Kelleher D, Weir D, Fairley JA, Woodley DT. The epidermolysis bullosa acquisita antigen (type VII collagen) is present in human colon and patients with crohn's disease have autoantibodies to type VII collagen. *J Invest Dermatol* 2002 Jun;118(6):1059-64.
65. Roenigk HH Jr, Ryan JG, Bergfeld WF Epidermolysis bullosa acquisita. Report of three cases and review of all published cases. *Arch Dermatol* 1971 Jan;103(1):1-10.
66. Edwards S, Wakelin SH, Wojnarowska F, Marsden RA, Kirtschig G, Bhogal B, Black MM. Bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: presentation, prognosis, and immunopathology in 11 children. *Pediatr Dermatol* 1998 May-Jun;15(3):184-90.
67. Hughes AP, Callen JP. Epidermolysis bullosa acquisita responsive to dapsone therapy. *J Cutan Med Surg* 2001 Sep-Oct;5(5):397-9.
68. Berbis P, Privat Y. [Value of colchicine in treating acquired epidermolysis bullosa]. *Ann Dermatol Venereol.* 1989;116(4):301-7
69. PNDS 2016: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds\\_-\\_epidermolyse\\_bulleuse\\_acquise\\_eba.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_epidermolyse_bulleuse_acquise_eba.pdf)
70. Chimanovitch I, Schmidt E, Messer G et al. IgG1 and IgG3 are the major immunoglobulin subclasses targeting epitopes within the NC16A domain of the BP180 in pemphigoid gestationis. *J Invest Dermatol*, 1999 Jul;113(1):140-2.
71. Roger D, Vaillant L, Fignon A et al. Specific pruritic diseases of pregnancy : a prospective study of 3192 pregnant women. *Arch Dermatol*, 1994 Jun;130(6):734-9.
72. Huilaja L, Mäkikallio K, Sormunen R et al. Gestational Pemphigoid : Placental Morphology and Function. *Acta Derm Venereol*, 2013 Jan;93(1):33-8
73. Mokni M, Fourati M, Karoui I et al. Pemphigoïde gravidique. Étude de 20 cas. *Ann Dermatol Venereol*, 2004; 131 : 953-956.
74. Chi CC, Wang SH, Charles-Holmes R et al. Pemphigoid gestationis : early onset and blister formation are associated with adverse pregnancy outcomes. *Br J Dermatol*, 2009 Jun;160(6):1222-8
75. Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1999 Jul;24(4):255-9.
76. Valeyrie L, Lebrun-Vignes B, Bodak N et al. Pemphigoïde de la grossesse : traitement par corticothérapie locale de classe I. *Ann Dermatol Venereol*, 2001 May;128(5):638-40.

77. Shornick JK, Black MM. Fetal risk in herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol*, 1992 Jan;26(1):63-8
78. Amato L, Mei S, Gallerani I et al. A case of herpes gestationis : persistent disease or conversion to bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*, 2003 Aug;49(2):302-7.
79. Chi CC, Mayon-White RT, Woknarowska FT. Safety of Topical Corticosteroids in Pregnancy : A Population-Based Cohort Study. *J Invest Dermatol*, 2011 Apr;131(4):884-91.
80. Cianchini G, Masini C, Lupi F, Corona R, De Pità O, Puddu P. Severe persistent pemphigoid gestationis : long-term remission with rituximab. *Br J Dermatol*, 2007 Aug;157(2):388-9
81. Boulinguez S, Bedane C, Prost C et al. Chronic pemphigoid gestationis : comparative clinical and immunopathological study of 10 patients. *Dermatology*, 2003;206(2):113-9..
82. PNDS pemphigoide gravidique 2016: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds\\_-\\_pemphigoide\\_de\\_la\\_grossesse.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_pemphigoide_de_la_grossesse.pdf)
83. Czernik A, Camilleri M, Pittelkow MR, Grando SA. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after. *Int J Dermatol* 2011 Aug;50(8):905-14
84. Mimouni D, Anhalt GJ, Lazarova Z, et al. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol* 2002 Oct;147(4):725-32.
85. Huang Y, Li J, Zhu X. Detection of anti-envoplakin and anti-periplakin autoantibodies by ELISA in patients with paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol Res* 2009 Oct;301(10):703-9.
86. Billet SE, Grando SA, Pittelkow MR. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: review of the literature and support for a cytotoxic role in pathogenesis. *Autoimmunity* 2006 Nov;39(7):617-30.
87. Maldonado F, Pittelkow MR, Ryu JH. Constrictive bronchiolitis associated with paraneoplastic autoimmune multi-organ syndrome. *Respirology* 2009 Jan;14(1):129-33.
88. Nousari HC, Deterding R, Wojtczack H, et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med* 1999 May 6;340(18):1406-10.
89. Tsuchisaka A, Numata S, Teye K, et al. Epiplakin Is a Paraneoplastic Pemphigus Autoantigen and Related to Bronchiolitis Obliterans in Japanese Patients. *J Invest Dermatol* 2016 Feb;136(2):399-408

90. Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S, et al. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2012 Oct;148(10):1165-72.
91. Joly P, Richard C, Gilbert D, et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2000 Oct;43(4):619-26..
92. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004 Jan;9(1):29-33
93. Fang Y, Zhao L, Yan F, et al. A critical role of surgery in the treatment for paraneoplastic pemphigus caused by localized Castleman's disease. *Med Oncol* 2010 Sep;27(3):907-11.
94. Frew JW, Murrell DF. Current management strategies in paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome). *Dermatol Clin* Oct;29(4):607-12.
95. Williams JV, Marks JG Jr, Billingsley EM. Use of mycophenolate mofetil in the treatment of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2000 Mar;142(3):506-8.
96. Becker LR, Bastian BC, Wesselmann U, et al. Paraneoplastic pemphigus treated with dexamethasone/ cyclophosphamide pulse therapy. *Eur J Dermatol* 1998 Dec;8(8):551-3.
97. Anan T, Shimizu F, Hatano Y, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with corneal perforation and cutaneous alternariosis: a case report and review of cases treated with rituximab. *J Dermatol* 2011 Nov;38(11):1084-9.
98. Hirano T, Higuchi Y, Yuki H, et al. Rituximab Monotherapy and Rituximab-Containing Chemotherapy Were Effective for Paraneoplastic Pemphigus Accompanying Follicular Lymphoma, but not for Subsequent Bronchiolitis Obliterans. *J Clin Exp Hematop* 2015;55(2):83-8
99. PNDS 2018: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds\\_-\\_pemphigus.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_pemphigus.pdf)
100. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol* 2011 Jul-Aug;29(4):432-6
101. Brenner S, Wohl Y. A survey of sex differences in 249 pemphigus patients and possible explanations. *Skinmed*. 2007 Jul-Aug;6(4):163-5
102. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, et al. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999 Feb;40(2 Pt 1):167-70



103. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1998 May-Jun;16(3):393-7
104. Maruani A, Machet MC, Carlotti A, et al. Immunostaining with antibodies to desmoglein provides the diagnosis of drug-induced pemphigus and allows prediction of outcome. *Am J Clin Pathol* 2008 Sep;130(3):369-74
105. Mustafa MB, Porter SR, Smoller BR, Sitaru C. Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases. *Autoimmun Rev* 2015 Oct;14(10):930-51
106. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, et al. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013 Jul-Aug;31(4):374-381
107. Meyer N, Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev* 2010 Mar;9(5):A379-82
108. Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, et al. Endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem): II. Current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol* 1989 Jan;92(1):4-12
109. James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin* 2011 Jul;29(3):405-12
110. Knudson RM, Kalaaji AN, Bruce AJ. The management of mucous membrane pemphigoid and pemphigus. *Dermatol Ther* 2010 May-Jun;23(3):268-80.
111. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:527-663
112. Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009 May;7(5):434-40
113. Rashid KA, Gürcan HM, Ahmed AR. Antigen specificity in subsets of mucous membrane pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2006 Dec;126(12):2631-6
114. Chan LS, Majmudar AA, Tran HH, et al. Laminin-6 and laminin-5 are recognized by autoantibodies in a subset of cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1997 Jun;108(6):848-53.
115. Smith EP, Taylor TB, Meyer LJ, Zone JJ. Identification of a basement membrane zone antigen reactive with circulating IgA antibody in ocular cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1993 Oct;101(4):619-23.
116. Ghohestani RF, Nicolas JF, Rousselle P, Claudy AL. Identification of a 168-kDa mucosal antigen in a subset of patients with cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1996 Jul;107(1):136-9.

117. Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, et al. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. *Lancet* 2001 Jun 9;357(9271):1850-1.
118. Ahmed AR, Hombal SM. Cicatricial pemphigoid. *Int J Dermatol* 1986 Mar;25(2):90-6.
119. Martín JM, Pinazo I, Molina I, et al. Cicatricial pemphigoid of the Brunsting-Perry type. *Int J Dermatol* 2009 Mar;48(3):293-4.
120. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002 Mar;138(3):370-9.
121. Gillies M et al. Local interferon alfa-2b for ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1996 Oct;80(10):927.
122. PNDS 2016: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds\\_-\\_pemphigoide\\_cicatricielle\\_pc.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_pemphigoide_cicatricielle_pc.pdf)
123. Gaudy-Marqueste C. Autres immunosuppresseurs : azathioprine (Imurel®), mycophénolate mofétil (Cellcept®), cyclophosphamide (Endoxan®) *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:949-56
124. Roblin X, Oussalah A, Phelip JM, Peyrin-Biroulet L. Métabolisme de l'azathioprine : que faut-il faire ou ne pas faire en pratique clinique ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2009 Mar;33(3):172-5.
125. Foster CS Pulsed intravenous cyclophosphamide for severe ocular cicatricial pemphigoid in elderly patients *Cornea* 1991; 10:185.
126. Munyangango EM, Le Roux-Villet C, Doan S, Pascal F, Soued I, Alexandre M, et al. Oral cyclophosphamide without corticosteroids to treat mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2013 Feb;168(2):381-90.
127. Scott K, Morris A, Marais B. Medical student use of digital learning resources. *Clin Teach*. 2018 Feb;15(1):29-33.
128. Wynter L, Burgess A, Kalman E, Heron JE, Bleasel J. Medical students: what educational resources are they using? *BMC Med Educ*. 2019 Jan;19(1):36.
129. Alipour S, Moini A, Jafari-Adli S, Gharaie N, Mansouri K. Comparison of Teaching about Breast Cancer via Mobile or Traditional Learning Methods in Gynecology Residents. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(9):4593-5.

130. Abdolrasulnia M, Collins BC, Casebeer L, Wall T, Spettell C, Ray MN, et al. Using email reminders to engage physicians in an Internet-based CME intervention. *BMC Med Educ*. 2004 Sep;4(1):17.
131. Kim S, Willett LR, Murphy DJ, O'Rourke K, Sharma R, Shea JA. Impact of an Evidence-Based Medicine Curriculum on Resident Use of Electronic Resources: A Randomized Controlled Study. *J Gen Intern Med*. 2008 Nov;23(11):1804-8.
132. PHD BG, PHD AB, MD TM, MD TB, MD SJM, MFA NC. The effectiveness of an internet-based tutorial in improving primary care physicians' skin cancer triage skills. *J Cancer Educ*. 2002 Mar;17(1):7-11.
133. Weston CM, Sciamanna CN, Nash DB. Evaluating Online Continuing Medical Education Seminars: Evidence for Improving Clinical Practices. *Am J Med Qual*. 2008 Mar;23(6):475-83.
134. Salter SM, Karia A, Sanfilippo FM, Clifford RM. Effectiveness of E-learning in Pharmacy Education. *Am J Pharm Educ*. 1 mai 2014;78(4):83.
135. Bell DS, Harless CE, Higa JK, Bjork EL, Bjork RA, Bazargan M, et al. Knowledge Retention after an Online Tutorial: A Randomized Educational Experiment among Resident Physicians. *J Gen Intern Med*. 2008 Aug;23(8):1164-71.

## 8. ANNEXES

### 8.1 Support de e-learning sur les dermatoses bulleuses auto-immunes

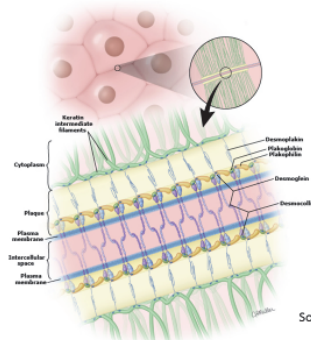
1. Support de cours sur les dermatoses bulleuses intra-épidermiques :

1.1 Cours sur le pemphigus profond et superficiel :

#### Pemphigus

#### Pemphigus vulgaire (profond)

Clivage intra épidermique



Source: UpToDate© Pemphigus

## Epidémiologie

- Rare
- Adultes entre 40 et 60 ans, hommes=femmes
- 0,1 à 0,5 pour 100.000 personnes par an en moyenne
- Populations plus à risque: juifs ashkénazes, Inde, sud est de l'Europe et Moyen Orient

---

## Physiopathologie

- Mal connue
- Anticorps de type IgG dirigés contre **la desmogléine 3** (pemphigus vulgaire) ou **1 et 3** (pemphigus cutanéomuqueux) (glycoprotéines de la cadhérine) à l'origine d'un clivage interkératinocytaire
- Possibilités d'anticorps anti desmocolline 3
- Théorie sur case reports de l'implication d'alimentation: ail, poivre noir, oignons, vin rouge, poireau

---

## Pemphigus induit

- Médicaments à **groupement thiol+++** au premier rang desquels:

**D-pénicillamine, Trovolol®** (utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde, maladie de Wilson, intoxication au plomb)

**Captopril** (utilisé dans l'HTA)

## Pemphigus induits

Médicaments à groupement thiol	Médicaments sans groupement thiol
D-pénicillamine	Céphalosporines
Captopril	Ethambutol
Pyritinol	Isoniazide
Tiopronine	Rifampicine
Carbimazole	Aminophénazone
Penicilline	Aminopyrine
Piroxicam	Phenylbutazone
	Enalapril
	Héroïne
	Phénobarbital
	Isotrétinoïne
	Propranolol
	Levodopa
	Acenocoumarol
	Interférons
	Progesterone

## Clinique

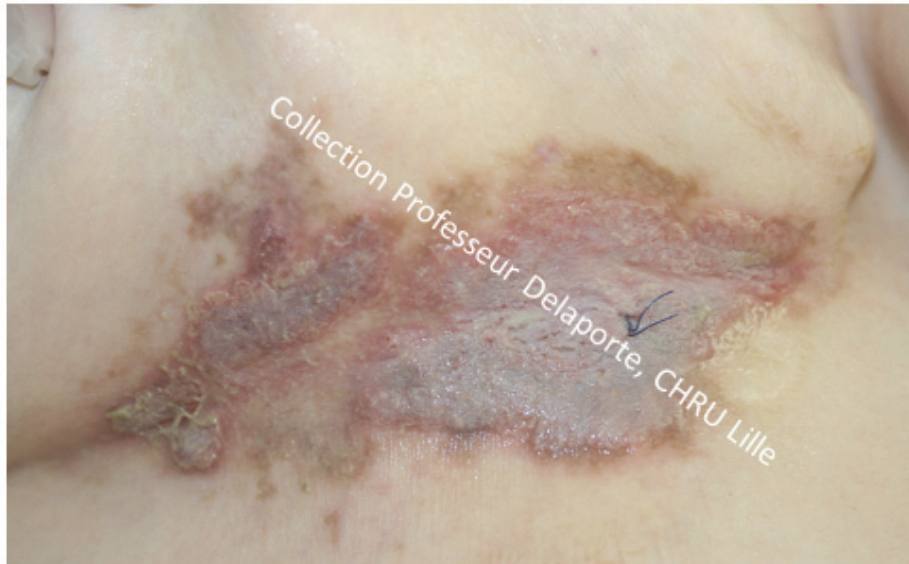
- **Erosions** muqueuses buccale++: souvent premier site atteint
- Atteinte conjonctive, nasale, œsophagienne, vulvaire et anale
- Atteinte cutanée: **bulles flasques** à contenu clair sur peau non érythémateuse peu ou pas prurigineuses
- **Nikolsky positif**
- Erosions post bulleuses
- Topographie: points de pression, plis, visage, cuir chevelu et extrémités





### Forme particulière de pemphigus vulgaire: pemphigus végétant

- Présence de plaques végétantes
- Atteinte des grands plis et de la face++
- 2 formes:
  - Pemphigus végétant de Neumann: plaques végétantes évoluent classiquement vers un pemphigus vulgaire classique
  - Pemphigus végétant de Hallopeau: plaques végétantes non précédées de bulles, habituellement localisées dans les grands plis.



## Evaluation sévérité clinique pemphigus: Pemphigus Disease Area Index (PDAI)

Skin	Activity		Damage	
	Erosion/Blisters or new erythema		Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion	
Anatomical Location	0 absent	Number lesions if $\geq 3$	0 absent	1 present
	1 1-3 lesions, up to one $>2$ cm in any diameter, none $> 6$ cm			
	2 2-3 lesions, at least two $> 2$ cm diameter, none $> 6$ cm			
	3 $>3$ lesions, none $> 6$ cm diameter			
	5 $>3$ lesions, and/or at least one $>6$ cm			
	10 $>3$ lesions, and/or at least one lesion $>16$ cm diameter or entire area			
Ears				
Nose				
Rest of the face				
Neck				
Chest				
Abdomen				
Back, buttocks				
Arms				
Hands				
Legs				
Feet				
Genitals				
<b>Total skin</b>		<b>/120</b>		<b>/12</b>

Pemphigus vulgaire léger: PDAI<15  
 Pemphigus vulgaire modéré: 15<PDAI<45  
 Pemphigus vulgaire sévère: PDAI>45

Scalp			
Scalp	Erosion/Blisters or new erythema	Number lesions if $\geq 3$	Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion
	0 absent		0 absent
	1 in one quadrant		1 present
	2 two quadrants		
	3 three quadrants		
	4 affects whole skull		
	10 at least one lesion $> 6$ cm		
<b>Total Scalp (0-40)</b>		<b>/10</b>	<b>/1</b>
Mucous membrane			
Anatomical Location	Erosion/Blisters	Number lesions if $\geq 3$	
	0 absent		
	1 1 lesion		
	2 2-3 lesions		
	5 $>3$ lesions or 2 lesions $>2$ cm		
	10 entire area		
Eyes			
Nose			
Buccal mucosa			
Hard palate			
Soft palate			
Upper gingiva			
Lower gingiva			
Tongue			
Floor of mouth			
Labial buccosa			
Posterior pharynx			
Anogenital			
<b>Total Mucosa</b>		<b>/120</b>	
<b>Total Activity Score:</b>			<b>Total Damage Score</b>

©2007 by the authors

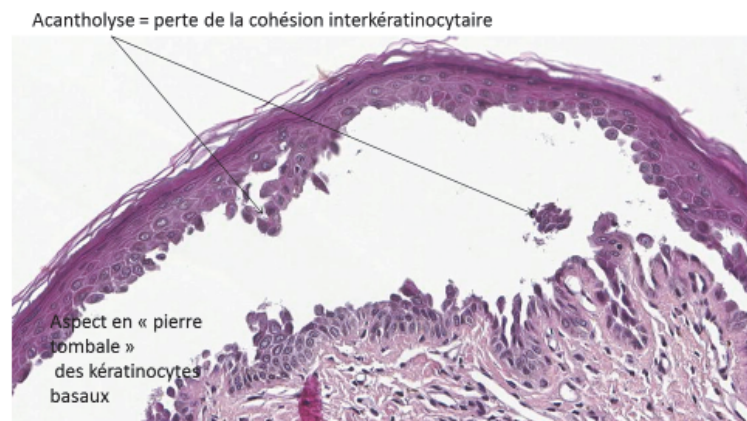
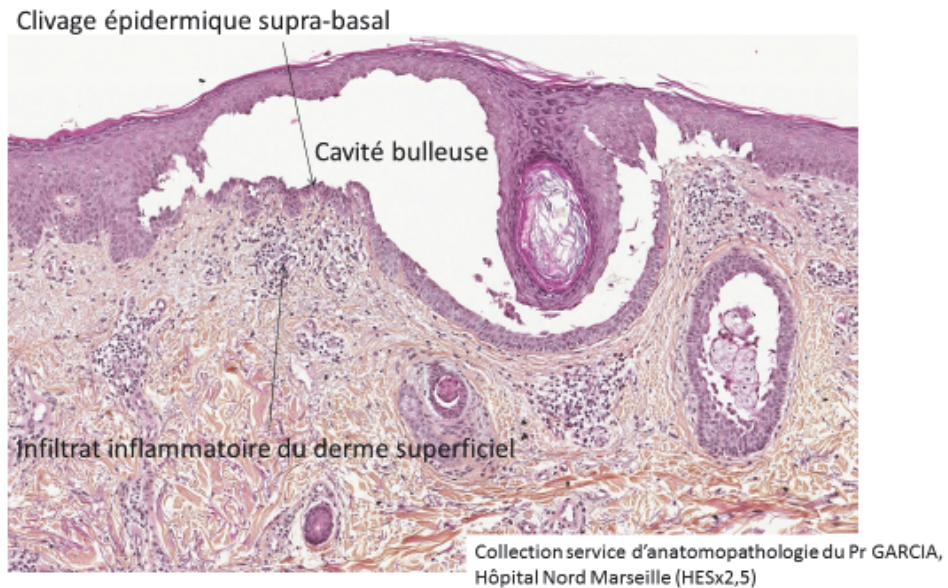


## Biologie

- Immunofluorescence indirecte sur peau humaine normale: anticorps anti substance inter cellulaire positifs dans 80% des cas (peut être remplacé par ELISA avec anticorps anti desmogleïne 1 ou 3 si disponible)
- Immunoblot: anticorps anti desmogleïne 1 (165kDa) et/ou 3(130kDa)

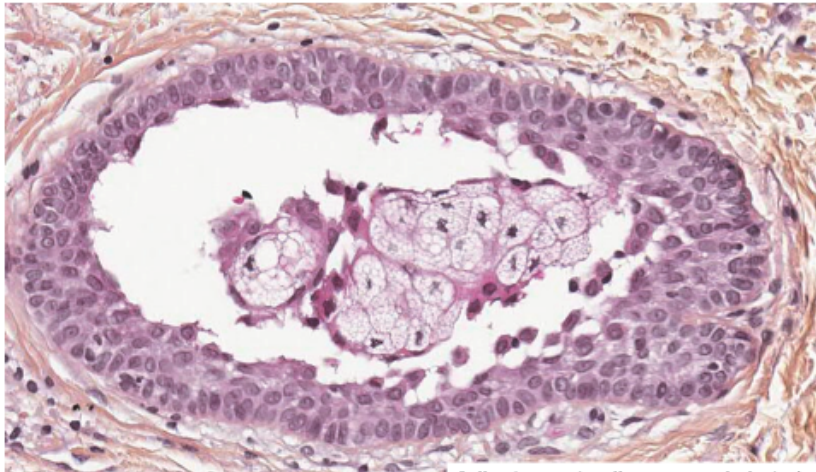
## Histologie d'une lésion bulleuse

- Clivage intra épidermique avec acantholyse dans la zone supra-basale
- Respect de kératinocytes basaux le long de la membrane basale donnant un aspect « en pierre tombale »
- Infiltrat dermique péri-vasculaire avec présence d'éosinophiles



Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA, Hôpital Nord Marseille (HESx4)

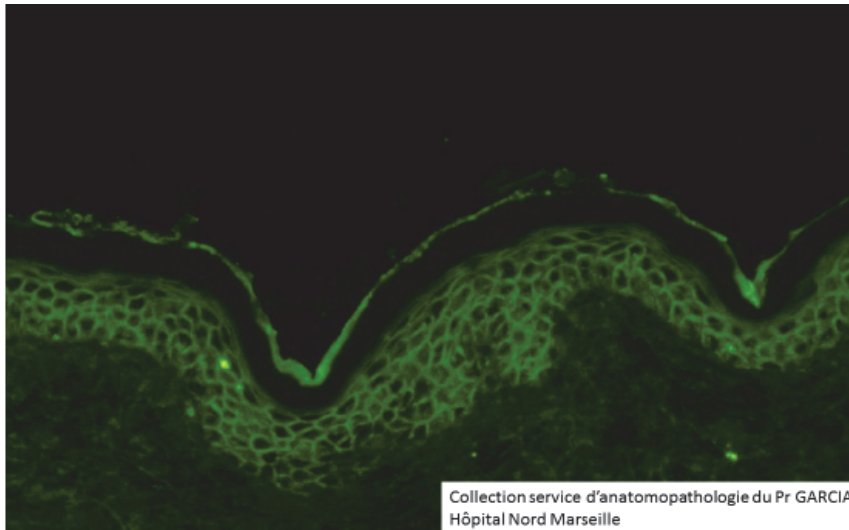
### Acantholyse au niveau d'un follicule pileux



Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA,  
Hôpital Nord Marseille (HESx10)

### Immunofluorescence directe sur peau péri bulleuse

- Dépôts d'IgG et de C3 interkératinocytaires
- Aspect caractéristique en « résille » ou « mailles de filet »
- Si négative, chercher un pemphigus médicamenteux



Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA,  
Hôpital Nord Marseille

### Traitements si pemphigus vulgaire peu sévère

- Dermocorticoïdes forts ou
- Corticothérapie générale 1mg/kg/j ou
- Protocole de « lever faible »: mycophénolate mofétil 2g/j ou azathioprine 100mg/j et prednisone 40mg 1j/2
- Si évolution >3 mois et retentissement qualité de vie: Rituximab 1g J0 J15 +/- corticothérapie générale avec décroissance rapide

## Traitements pemphigus vulgaire modéré à sévère

- Rituximab en première intention+ corticothérapie générale (ou seul si contre indication) 1mg/kg/j avec décroissance sur 6 mois
  
- Si contre indication au rituximab: corticothérapie générale + immunosuppresseur (mycophénolate mofétil ou azathioprine ou methotrexate)

## Soins associés

- Antalgiques
- Bains apaisants (amidon de blé)
- Dermocorticoïdes
- Pansements gras sur lésions érosives
- Pour lésions muqueuses: bains de bouche avec prednisone effervescent, gel avec anesthésique local

## Pemphigus foliacé/séborrhéique (superficiel)

## Epidémiologie

- Plus rare que le pemphigus vulgaire
- Mais endémique avec incidence> pemphigus vulgaire en Afrique du Nord, Turquie et Amérique du Sud (« Fogo Selvagem » du Brésil)
- Peut affecter les enfants dans ces zones endémiques

## Physiopathologie

- Mal connue également
  
- **Anticorps anti desmogléine 1**

## Clinique

- Pas (ou peu) d'atteinte muqueuse
- Bulles fugaces
- Lésions **squamo-croûteuses**
- **Nikolsky positif**
- Dans les zones séborrhéiques pour le pemphigus séborrhéique ou diffus pour le pemphigus foliacé



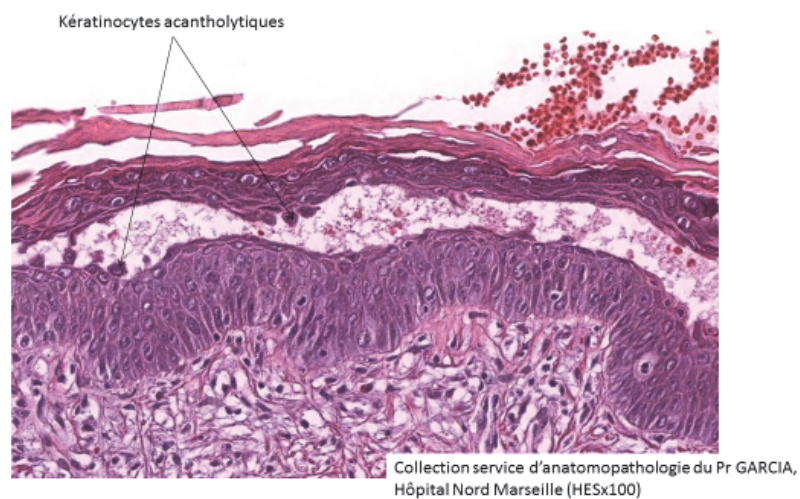
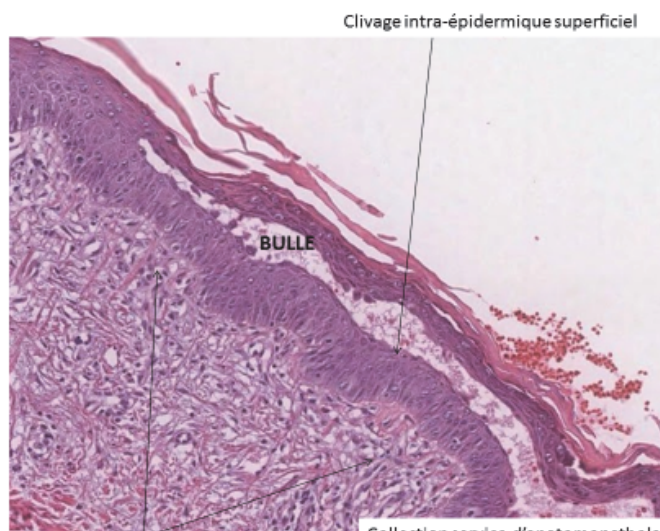


## Biologie

- Immunofluorescence indirecte sur peau normale: anticorps anti substance inter cellulaire positifs
- ELISA ou Immunoblot: anticorps anti desmogléine 1 positifs

## Histologie

- Clivage acantholytique dans la partie superficielle du corps muqueux, sous la couche cornée
- Infiltrat inflammatoire du derme superficiel de PNN et éosinophiles



## Immunofluorescence directe sur peau péribulleuse

Idem que pour le pemphigus vulgaire

### Traitements pemphigus superficiel peu sévère

- En première intention: Dapsone
- Dermocorticoïdes
- Corticothérapie générale 1mg/kg/j
- Protocole de « lever faible »: mycophénolate mofétil 2g/j ou azathioprine 100mg/j et prednisone 40mg 1j/2
- Si échec: Rituximab +/- corticothérapie générale 0,5mg/kg/j avec décroissance rapide

### Traitements pemphigus superficiel modéré à sévère

- Idem que pemphigus vulgaire
- Rituximab en première intention+ corticothérapie générale (ou seul si contre indication) 1mg/kg/j avec décroissance sur 6 mois
- Si contre indication au rituximab: corticothérapie générale + immunosuppresseur (mycophénolate mofétil ou azathioprine ou methotrexate)

### Surveillance dans pemphigus superficiel et profond

- Suivi clinique: érosions cutanées et muqueuses, PDAI
- Suivi biologique: **activité corrélée au taux d'anticorps**
- But: anticorps indétectables
- Dosage anticorps à M3, M6 et tous les 6 mois si rechute

## Bibliographie

- Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol* 2011 Jul-Aug;29(4):432-6
- Brenner S, Wohl Y. A survey of sex differences in 249 pemphigus patients and possible explanations. *Skinmed*. 2007 Jul-Aug;9(6):143-5
- Amagal M, Tsunoda K, Zillikens D, et al. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999 Feb;40(2 Pt 1):167-70
- Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1998 May-Jun;16(3):393-7
- Maruani A, Marchet MC, Carlotti A, et al. Immunostaining with antibodies to desmoglein provides the diagnosis of drug-induced pemphigus and allows prediction of outcome. *Am J Clin Pathol* 2008 Sep;130(3):367-74
- Mustafa MB, Porter SR, Smoller BR, Sitaru C. Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases. *Autoimmun Rev* 2015 Oct;14(10):930-51
- Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, et al. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013 Jul-Aug;31(4):374-383
- Meyer N, Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev* 2010 Mar;9(5):A379-82
- Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, et al. Endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem): II. Current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol* 1989 Jan;92(1):4-12
- James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin* 2011 Jul;29(3):405-12
- PNDS mai 2018: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds\\_-\\_pemphigus.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_pemphigus.pdf)

## 1.2 Cours sur le pemphigus paranéoplasique :

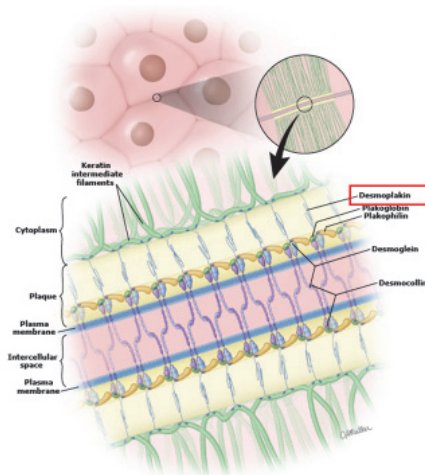
# Pemphigus paranéoplasique

## Epidémiologie

- Prévalence inconnue
- Adulte entre 40 et 70 ans
- Reporté chez l'enfant

## Physiopathologie

- Induction par le processus tumoral d'un désordre immunitaire
- Anticorps principalement dirigés contre desmoplakine (principalement périplakine et envoplakine)
- Possible anticorps dirigés contre epiplakine, BP230, plectine et desmogléine 3



Source: UpToDate© Pemphigus



## Cancers inducteurs

- Lymphome Non Hodgkinien (39%)
- Leucémie lymphoïde chronique (18%)
- Maladie de Castleman (18%): hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire, maladie lymphoproliférative bénigne
- Carcinome (9%)
- Thymome (6%)
- Sarcome (6%)
- Maladie de Waldenström (1%)
- Lymphome Hodgkinien, mélanome, gammopathie monoclonale (<1%)

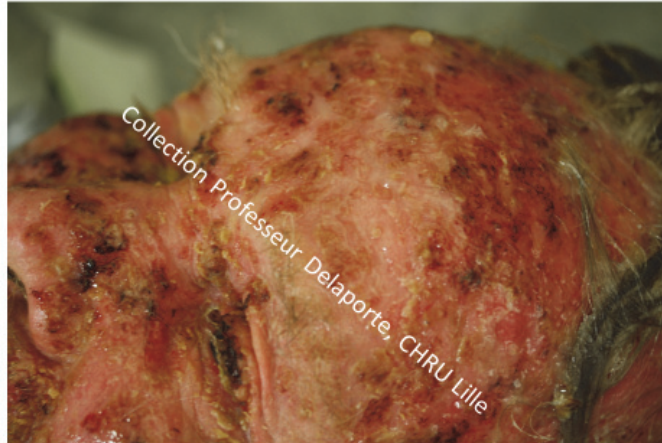
## Clinique

- Lésions muqueuses érosives douloureuses (diagnostic à reconsidérer si absence): **stomatite érosive++** avec atteinte de la langue, manifestation débutante chez la moitié des patients

Atteinte conjonctives, nasopharynx, anale, génitale et digestive

- Lésions cutanées (apparition secondaire aux lésions muqueuses):

Polymorphes++: bulles flasques (pemphigus profond) ou tendues (pemphigoïde bulleuse), papules violines inflammatoires (lichen plan), lésions en cocarde (érythème polymorphe)



### Atteinte pulmonaire

- Fait la gravité de la maladie
- Mécanisme inconnu (mais anticorps déjà détecté dans l'épithélium pulmonaire)
- Plus fréquent avec les anti epiplakines
- Bronchiolite oblitérante chez environ 18% des patients
- A suspecter devant l'apparition d'une dyspnée

### Biologie

- Immunofluorescence indirecte sur vessie de rat: anticorps anti substance intercellulaire
- Immunoblot: envoplakine (210kDa), périplakine(190kDa), desmoplakine 1 (250kDa) ou 2 (210kDa), BP230 ou plectine (500kDa)

## Histologie

- Acantholyse supra basale
- Nécrose kératinocytaire
- Dermite lichénoïde
  
- Mais peu spécifique et polymorphe
- Prend l'aspect en général clinique (pemphigoïde bulleuse, pemphigus vulgaire, lichen plan, érythème polymorphe)

## Immunofluorescence directe

- Dépôts interkératinocytaires ou le long de la jonction dermo-épidermique d'IgG +/-C3
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
- Peut être négative

## Bilan paranéoplasique

- Scanner thoraco abdomino pelvien
  
- NFS
  
- EPPS
  
- Consultation ORL avec nasofibroskopie
  
- + Bilan de dépistage population générale: sang dans les selles, PSA homme, frottis et mammographie femme

## Evolution

- Pronostic réservé
  
- Décès moyen dans les 2 ans
  
- Taux de mortalité entre 75 et 90%
  
- Causes: sepsis, détresse respiratoire sur atteinte pulmonaire, oncologique

## Traitement

- En premier lieu: traitement oncologique notamment en cas de maladie de Castleman ou de thymome.
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
- Evolution à son propre compte pour les autres tumeurs

## Traitement

- En accord avec oncologue
- Corticothérapie générale 1mg/kg/j avec décroissance progressive en gardant une dose de 10-15mg/j à 6 mois
- Plus efficace sur les lésions cutanées que muqueuse

## Traitement

- Case reports d'utilisation de cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, azathioprine et ciclosporine
- Rituximab: à discuter avec oncologue  
Dans revue sur 13 patients, 3 avaient une réponse complète  
Pas d'action sur l'atteinte pulmonaire

## Bibliographie(1)

- Czernik A, Camilleri M, Pittelkow MR, Grando SA. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after. *Int J Dermatol* 2011 Aug;50(8):905-14
- Mimouni D, Anhalt GJ, Lazarova Z, et al. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol* 2002 Oct;147(4):725-32.
- Huang Y J J, Zhu X. Detection of anti-envoplakin and anti-periplakin autoantibodies by ELISA in patients with paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol Res* 2009 Oct;301(10):702-9.
- Billet SE, Grando SA, Pittelkow MR. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: review of the literature and support for a cytotoxic role in pathogenesis. *Autoimmunity* 2006 Nov;39(7):617-30.
- Maldonado F, Pittelkow MR, Ryu JH. Constrictive bronchiolitis associated with paraneoplastic autoimmune multi-organ syndrome. *Respirology* 2009 Jan;14(1):129-33.
- Noursari HC, Deterding R, Wojtczak H, et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med* 1999 May 6;340(18):1406-10.
- Tsuchisaka A, Nomata S, Teye K, et al. Epitoplakin is a Paraneoplastic Pemphigus Autoantigen and Related to Bronchiolitis Obliterans in Japanese Patients. *J Invest Dermatol* 2016 Feb;136(2):399-408
- Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S, et al. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2012 Oct;148(10):1165-72.
- Joly R, Richard C, Gilbert D, et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2000 Oct;43(4):619-26.
- Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004 Jan;9(1):29-33
- Fang Y, Zhao L, Yan F, et al. A critical role of surgery in the treatment for paraneoplastic pemphigus caused by localized Castleman's disease. *Med Oncol* 2010 Sep;27(3):907-11.

## Bibliographie(2)

- Frew JW, Murrell DF. Current management strategies in paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome). *Dermatol Clin* Oct;29(4):607-12.
- Williams JV, Marks JG Jr, Billingsley EM. Use of mycophenolate mofetil in the treatment of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2000 Mar;142(3):506-8.
- Becker LR, Bastian BC, Wesselmann U, et al. Paraneoplastic pemphigus treated with dexamethasone/ cyclophosphamide pulse therapy. *Eur J Dermatol* 1998 Dec;8(8):551-3.
- Anan T, Shimizu F, Hatano Y, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with corneal perforation and cutaneous alternariosis: a case report and review of cases treated with rituximab. *J Dermatol* 2011 Nov;38(11):1084-9.
- Hirano T, Higuchi Y, Yuki H, et al. Rituximab Monotherapy and Rituximab-Containing Chemotherapy Were Effective for Paraneoplastic Pemphigus Accompanying Follicular Lymphoma, but not for Subsequent Bronchiolitis Obliterans. *J Clin Exp Hematop* 2015;55(2):83-8
- PNDS 2018: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds\\_-\\_pemphigus.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_pemphigus.pdf)

## 2. Cours sur les dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques :

### 2.1 Cours sur la dermatite herpétiforme :

## Dermatite herpétiforme

### Epidémiologie

- Incidence: entre 0,4 et 3,5 pour 100.000 personnes par an en Europe
- Prévalence: 1,2 pour 100.000 personnes en Europe
- Rare
- Plus fréquente chez les hommes
- Adulte âge moyen

### Physiopathologie

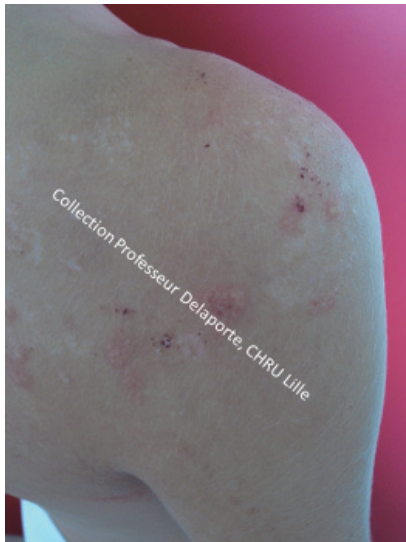
- Génétique: association avec HLA-DQ2 et HLA-DQ8 à moindre degré
- Mal connue
- Ingestion de gluten → Dégradation enzymatique = polypeptides → Présentation des peptides aux CD4 → Production de cytokines → Production d'anticorps IgA contre gliadine et transglutaminase (notamment transglutaminase épidermique)  
→ Production de C3 → Chimiotactisme de polynucléaires neutrophiles → Micro abcès papillaires et décollement sous épidermique

### Association avec maladie cœliaque

- Association maladie cœliaque et dermatite herpétiforme chez majorité des patients
- Majorité (80%) des patients avec dermatite herpétiforme ont une maladie cœliaque asymptomatique mais seulement 20% des patients ayant une maladie cœliaque ont une dermatite herpétiforme.
- Possibilité de dermatite herpétiforme sans maladie cœliaque

# Clinique

- Prurit
- Excoriations
- Papules
- Fines vésicules de petites tailles herpétiformes (en bouquet)
- Symétrique
- Fesses et faces d'extension des membres (coudes, genoux)
- Atteintes muqueuses rares: lésions punctiformes
- Atteintes palmaires possibles et inaugurales: purpura ou vésicules hémorragiques





Collection Pr Berbis, Hopital Nord Marseille



Collection Pr Berbis, Hopital Nord Marseille

## Clinique: maladie cœliaque à rechercher

- Trouble du transit: Diarrhées chroniques, constipation
- Perte de poids
- Douleurs abdominales
- Signes de carence: dermatose carencielle, pâleur cutanéomuqueuse

## Biologie

- Anticorps anti membrane basale par immunofluorescence indirecte: toujours négatifs
- DPIP
- IgA anti transglutaminase, IgA anti endomysium: présents dans 52 à 79% cas lors régime normal
- Si déficit en IgA, dosage IgG

## Biologie

- **Recherche de carences+++:**

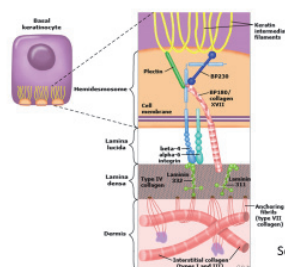
Fer, vitamine B9, B12, vitamine K, vitamine D, zinc, magnésium, calcium, albumine

## Histologie d'une lésion vésiculeuse

- Infiltrat dermique superficiel dense de polynucléaires neutrophiles et quelques éosinophiles
- Micro-abcès papillaires à polynucléaires neutrophiles
- Ebauche de décollement dermo épidermique

## Microscopie électronique

- Décollement situé sous la lamina densa



Source: UpToDate® Bullous Pemphigoid



## Immunofluorescence directe

- Critère diagnostique essentiel
- Dépôts granuleux d'IgA et C3 au sommet des papilles dermiques

## Endoscopie oeso gastro duodénale

- Biopsies du 2ème et 3ème duodénum
- Recherche atrophie villositaire (66% des patients) et infiltrat lymphocytaire (33% des patients)
- Systématique car maladie coeliaque asymptomatique dans majorité des cas

## Pronostic

- En l'absence de traitement:  
Risque de lymphome non hodgkinien secondaire
- Complications des multiples carences: ostéoporose, neuropathie, cytopénies
- Recherche de maladies auto-immunes associées: thyroïdite, diabète

## Evolution

- Maladie chronique
- Rémission possible sans traitement rare dans 12% cas
- Evolue par poussées à chaque ingestion de gluten ou d'iode

## Traitement

- Multidisciplinaire (dermatologue, gastroentérologue, diététicien)
- **Dapsone** en première intention: efficace sur l'atteinte cutanée uniquement  
Dépôts d'IgA et C3 persistent dans la peau  
Rechute dans les 2 à 7 jours en cas d'arrêt
- En cas d'intolérance à la dapsone: **salazopyrine** 3 à 6g/j

# Traitement

- Régime sans gluten strict: efficace sur atteinte cutanée et digestive
- Indispensable si atrophie villositaire: seul traitement efficace
- Prévention des complications secondaires à la maladie coeliaque
- Problématique: coût et inobservance (en moyenne 33% patients sont complètement observants)
- Disparition anticorps sérique, disparition dépôts dermiques, disparition atrophie villositaire
- Possibilité suivi de la bonne observance par dosage des anticorps sériques

## Traitements symptomatiques

- Dermocorticoïdes sur lésions prurigineuses
- Correction des diverses carences

## Autres traitements

- Régime sans iode et éviction AINS, anti TNF et progestatifs si poussée lors d'ingestion (cependant aucune étude n'a montré son intérêt)
- Colchicine si intolérance à dapsone et sulfapyridine
- Tétracyclines

## Bibliographie

- Christensen O.B., Hindsén M., Svensson Å. Natural history of dermatitis herpetiformis in southern Sweden. *Dermatologica*. 1986;173(6):271.
- Saloni TT, Hervonen K, Kautainen H, Collin P, Reunala T. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol*. 2011 Aug;165(2):354-9.
- Buckley DB, English J, Molloy W, Doyle CT, Whelton MJ. Dermatitis herpetiformis: a review of 119 cases. *Clin Exp Dermatol*. 1983 Sep;8(5):477-87.
- Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis: Part II. Diagnosis, management, and prognosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011 Jun;54(6):1027-33.
- Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS 3rd. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *International Journal of Dermatology*. 2007 Sep;46(9):910-9.
- Nakajima K. Recent Advances in Dermatitis Herpetiformis. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:914162.
- McCleskey PE, Erickson OL, David-Bajar KM, Elston DM. Palmar petechiae in dermatitis herpetiformis: a case report and clinical review. *Cutis*. 2002 Oct;70(4):217-23.
- Fry L, Leonard JM, Swain F, Tucker WF, Haffenden G, Ring N, McMin RM. Long-term follow-up of dermatitis herpetiformis with and without dietary gluten withdrawal. *Br J Dermatol*. 1982 Dec;107(6):931-40.
- Silvers DN, Juhlin EA, Berczeller PH, McSorley J. Treatment of dermatitis herpetiformis with colchicine. *Arch Dermatol*. 1980 Dec;116(12):1373-84.
- Zemtsov A, Neldner EH. Successful treatment of dermatitis herpetiformis with tetracycline and nicotinamide in a patient unable to tolerate Dapsone. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Mar;28(3):505-6.
- PNDS 2016: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds\\_-\\_dermatite\\_herpetiforme\\_dh.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_dermatite_herpetiforme_dh.pdf)

## 2.2 Cours sur les Dermatoses à IgA Linéaires :

# Dermatose à IgA linéaire

(DIGAL)

## Epidémiologie

- Rare: 0,5 à 2,3 cas/million/an
- Chez l'adulte: âge moyen de 60 ans
- Chez l'enfant: âge moyen 4,5 ans (entre 6 mois et 10 ans), la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto immunes et touche plus les garçons

## Physiopathologie

- Mal connue
  - 1) Fixation anticorps sur la portion extra cellulaire d'un fragment protéolytique de BP180 de la membrane basale dermoépidermique
  - 2) Activation du complément et chimiotactisme de PNN
  - 3) Production de cytokines
  - 4) Formation de bulles secondaires à la sécrétion par les PNN de métalloprotéases et espèces réactives de l'oxygène
- Mais anticorps possible contre collagène VII, laminine-332 ou laminine gamma 1
- Anti collagène VII majoritairement ciblé dans les DIGAL induite à la vancomycine

## DIGAL induite

- Chez l'adulte
- Débute souvent 1 mois après l'introduction du traitement et se résout en quelques semaines à son arrêt, récurrence rapide lors de la réintroduction
- **Vancomycine++++**
- AINS
- Amoxicilline
- Lithium
- Captopril
- Amiodarone
- Furosemide
- Ciclosporine

## Associations ?

- Recto-colite hémorragique: association décrite, dans une étude anglaise 7% avaient la pathologie
- Association avec pathologie tumorale peu évidente

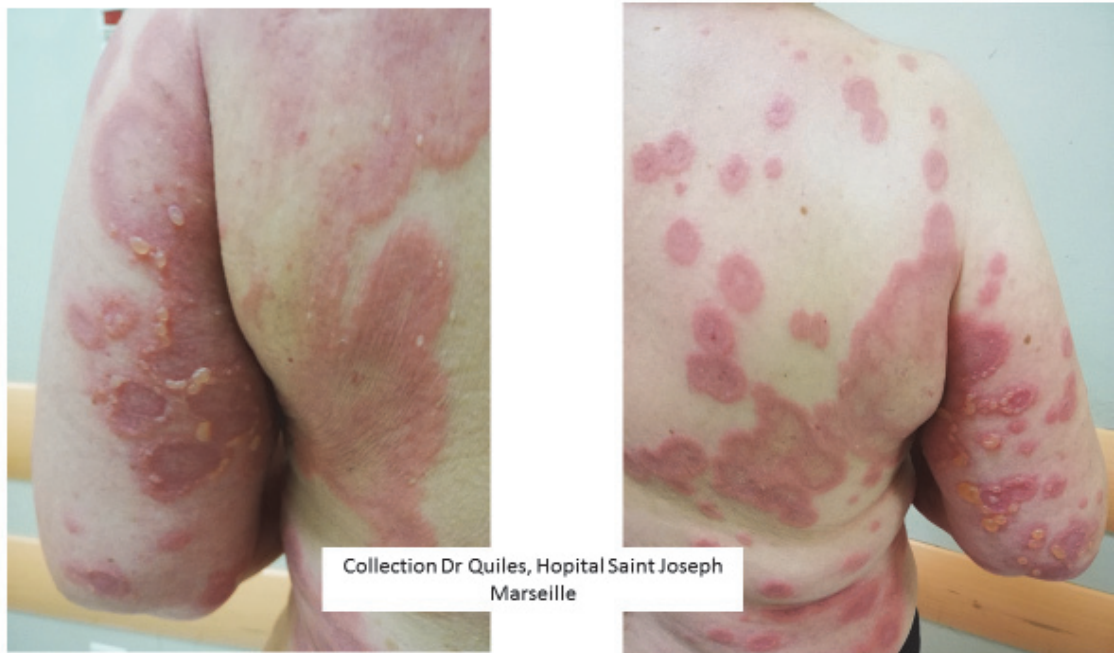
## Clinique chez l'enfant

- Bulles de tailles variables, tendues en rosette sur peau saine
- Topographie: cou, face (péri orale++), oreilles, organes génitaux externes, mains et pieds
- Atteinte muqueuse rare



## Clinique chez l'adulte

- Le plus souvent éruption brutale, polymorphe
- Sur peau saine ou érythémateuse
- Lésions en rosette plus inconstante
- Atteinte muqueuse chez 60% patients
- Peut mimer une pemphigoïde bulleuse, une pemphigoïde des muqueuses ou des épidermolyses bulleuses acquises à IgA



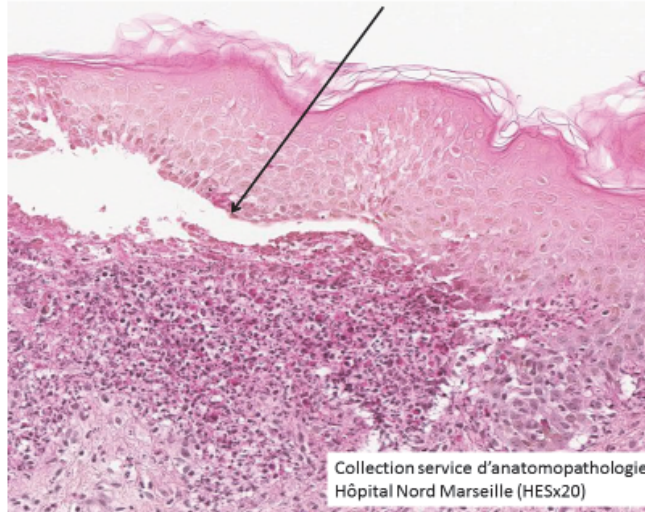
## Biologie

- Immunoblot (réservé aux doutes diagnostiques): dirigé contre protéine de 97 ou 210kD, fragment protéolytique de BP180
- Immunofluorescence indirecte par recherche d'anticorps de type IgA anti membrane basale dermoépidermique inconstamment positifs

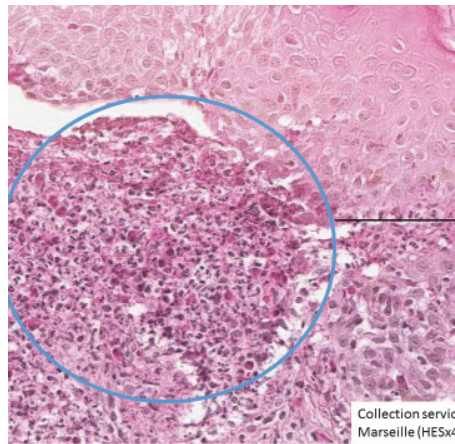
## Histologie d'une bulle

- Ressemble à l'histologie d'une dermatite herpétiforme
- Bulle sous épidermique
- Infiltrat dermique superficiel composé de PNN et de quelques éosinophiles réalisant des micro abcès papillaires

Bulle sous-épidermique



Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA, Hôpital Nord Marseille (HESx20)

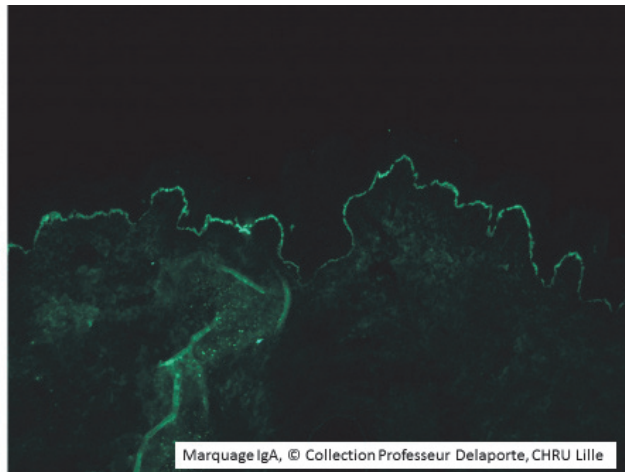


Infiltrat dense de PNN formant un micro-abcès papillaire

Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA, hôpital Nord Marseille (HESx40)

## Immunofluorescence directe en péri-bulleux

- Examen de référence pour le diagnostic
- Dépôts fins et linéaires d'IgA++, d'IgG et de C3 le long de la membrane basale dermoépidermique



Marquage IgA, © Collection Professeur Delaporte, CHRU Lille

## Immunomicroscopie électronique (IME)

- Souhaitable dans les DIGAL de l'adulte idiopathique ou de l'enfant avec atteinte muqueuse pour certitude diagnostique
- Image en miroir: IgA situées sur la lamina lucida et sous la lamina densa

## Traitement: DIGAL induite

- Arrêt du médicament et **contre indication à vie**
- Corticothérapie locale courte à privilégier+++
- En cas d'autonomisation: dapsonsone

## Traitement: DIGAL idiopathique de l'adulte

- Dapsonsone: traitement de référence
- Corticothérapie locale courte (type Dermoval®)
- Si intolérance à la dapsonsone: sulfasalazine 3 à 6g/j
- Traitement à diminuer progressivement et possibilité de l'arrêter au bout de plusieurs années si l'immunofluorescence directe se négative

## Traitement: DIGAL idiopathique de l'adulte

- Si échec, corticothérapie générale associée à des immunosuppresseurs
- Mycophénolate mofétil
- Azathioprine
- Ciclosporine

## Traitement: DIGAL chez l'enfant

- Dapsonsone: 2mg/kg/j
- Si échec: sulfasalazine 1,5 à 3g/j
- A discuter selon littérature: antibiothérapie en première intention: oxacilline, erythromycine 50mg/kg/j
- Corticothérapie locale par Tridesonit®

## Bibliographie

- Ingen-Housz-Oro S, [Linear IgA bullous dermatosis : a review]. *Ann Dermatol Venerol*, 2011 Mar;138(3):214-20
- Kuechle MK, Stegemair E, Maynard B, Gibson LE, Lelferman KM, Peters MS. Drug induced linear IgA bullous dermatosis : report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 1994 Feb;30(2 Pt 1):187-92.
- Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Chantal J et al. Linear immunoglobulin A disease and vancomycin : letter in reply. *Br J Dermatol*, 2014 Dec ;171(6):1602-1604
- Acostamadiedo JM, Pernicaro C, Rogers RS. Phenytoine Induced linear IgA bullous disease. *J Am Acad Dermatol*, 1998 Feb;38(2 Pt 2):352-6.
- Bouldin MB, Clowers-Webb HE, Davis JL et al. Naproxen-associated linear IgA bullous dermatosis : case report and review. *Mayo Clin Proc*, 2000 Sep;75(9):967-70.
- Friedman IS, Rudikoff D, Phelps RG, Sapadin AN. Captopril triggered linear IgA bullous dermatosis. *Int J Dermatol*, 1998 Aug;37(8):608-12.
- Gottlieb J, Ingen-Housz-Oro S, Alexandre M et al. Idiopathic linear IgA bullous dermatosis : prognostic factors based on a case-series of 72 adults. *Br J Dermatol*, 2017 Jul;177(1):212-222
- Fortuna G, Marinkovich MP. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *Clin Dermatol*, 2012 Jan-Feb;30(1):38-50
- Wojnarowska F, Marsden RA, Bhogal B, Black MM. Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid, and linear IgA disease of adults. A comparative study demonstrating clinical and immunopathologic overlap. *J Am Acad Dermatol* 1988 Nov;19(5 Pt 1):792-805.
- Yamagami J, Nakamura Y, Nagao K, et al. Vancomycin Mediates IgA Autoreactivity in Drug-Induced Linear IgA Bullous Dermatitis. *J Invest Dermatol* 2018 Jul;138(7):1473-1480.
- Fortuna G, Salas-Alanis JC, Guidetti E, Marinkovich MP. A critical reappraisal of the current data on drug-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis: a real and separate nosological entity? *J Am Acad Dermatol* 2012 Jun;66(6):988-94
- Paige DG, Leonard JN, Wojnarowska F, Fry L. Linear IgA disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1997 May;136(5):779-82.
- Talhari C, Mahnke N, Ruzicka T, Megahed M. Successful treatment of linear IgA disease with mycophenolate mofetil as a corticosteroid sparing agent. *Clin Exp Dermatol* 2005 May;30(3):297-8.
- Young HS, Coulson IH. Linear IgA disease: successful treatment with cyclosporin. *Br J Dermatol* 2000 Jul;143(1):204-5.
- Kenani N, Mebazaa A, Denguezli M, et al. Childhood linear IgA bullous dermatosis in Tunisia. *Pediatr Dermatol* 2009 Jan-Feb;26(1):28-33
- Monia K, Aïda K, Amel K, et al. Linear IgA bullous dermatosis in tunisian children: 31 cases. *Indian J Dermatol* 2011 Mar;56(2):153-9.
- PND5 2016: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnd5\\_-\\_dermatose\\_a\\_iga\\_lineaire.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnd5_-_dermatose_a_iga_lineaire.pdf)

## 2.3 Cours sur les épidermolyses bulleuses acquises :

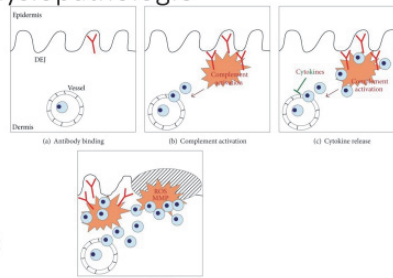
# Epidermolyse bulleuse acquise (EBA)

## Epidémiologie

- La plus rare des maladies bulleuses auto-immune
- Incidence annuelle en France: 0,26 par million d'habitant (mais sous diagnostiquée)
- Adultes d'âge moyen (médiane entre 47 et 66 ans)
- Femmes>Hommes
- Ethnie: africaine, indiens
- Cas décrits chez l'enfant

## Physiopathologie

- 1) Fixation **anticorps anti collagène VII** sur la jonction dermoépidermique
- 2) Activation du complément et chimiotactisme de PNN
- 3) Production de cytokines
- 4) Formation de bulles secondaires à la sécrétion par les PNN de métalloprotéases et espèces réactives de l'oxygène



Ludwig RJ. Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, and treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *ISRN Dermatol*, 2013;812029

## Association

- MICI+++ : détection d'anticorps anti-collagène VII chez certains patients atteints de MICI
- Cas décrits d'association avec lupus systémique, thymome, LLC, thyroïdite, amylose

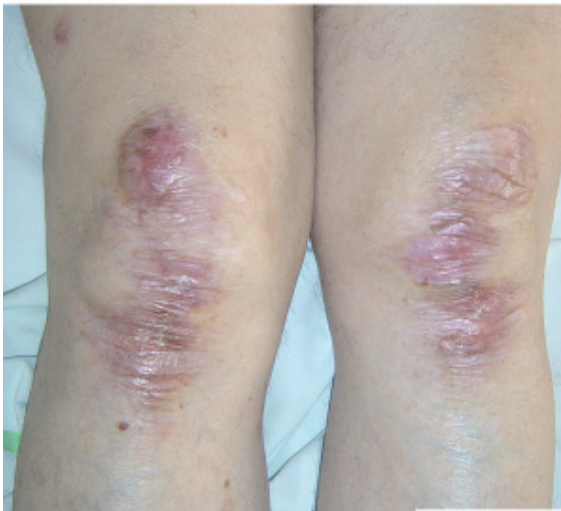


## Clinique: forme classique

- Fragilité cutanée
- Vésicules ou bulles tendues parfois hémorragiques non inflammatoires
- Localisées aux zones de frottement: coudes, genoux, dos des mains et des pieds
- Guérit en laissant une cicatrice atrophique et des grains de milium
- Alopecie cicatricielle possible
- Dystrophie unguéale
- Peut ressembler à une porphyrie cutanée tardive si peu sévère



Collection Pr Berbis, Hopital Nord Marseille



Collection Pr Berbis, Hopital Nord Marseille



Grains de  
milium

Collection Pr Berbis, Hopital Nord Marseille



Collection Pr Berbis, Hopital Nord Marseille



### Clinique: atteinte muqueuse

- Prédominantes ou exclusives lorsque présentes
- Font la gravité de la maladie: conjonctives, larynx, trachée, œsophage
- Atteinte buccale, anale, organes génitaux externes



### Clinique: forme à type de pemphigoïde bulleuse

- Bulles tendues sur placard urticarien
  - Non limitées aux zones de frottement
  - Probable forme d'entrée dans la maladie évoluant vers une forme classique avec le temps
- 
- 12 à 15% des patients chez qui un diagnostic de pemphigoïde bulleuse seraient en réalité une épidermolyse bulleuse acquise

### Clinique: formes atypiques

- A forme de pemphigoïde de Brunstig et Perry: atteinte cutanée exclusive touchant la tête et le cou avec alopecie cicatricielle
- EBA à IgA: se présente comme une dermatose à IgA linéaire
- EBA forme inflammatoire: recouvre les EBA à type de pemphigoïde bulleuse et EBA à IgA

### Principal diagnostic différentiel: porphyrie cutanée tardive

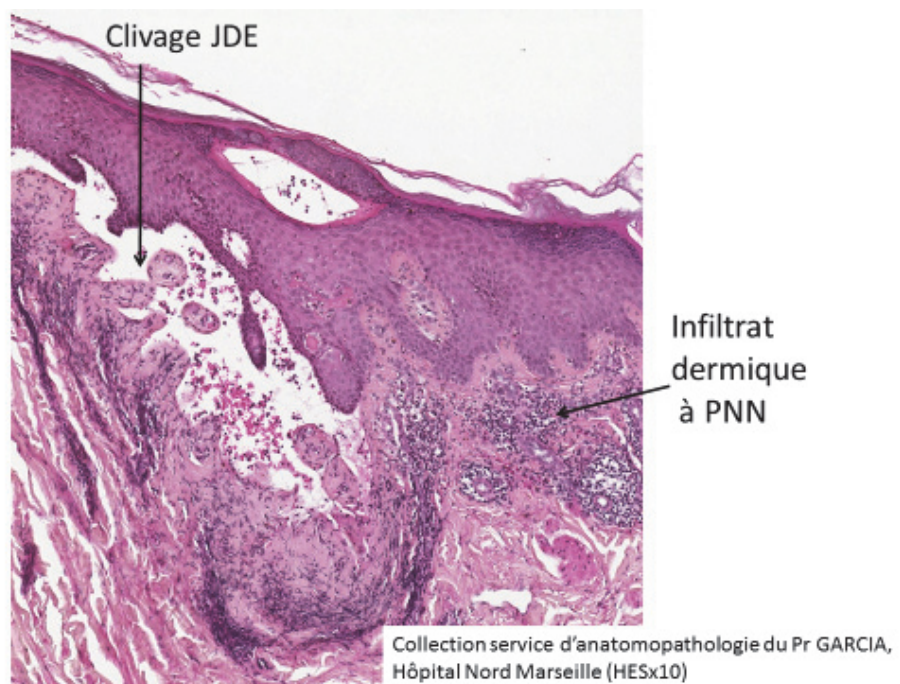
- Atrophie cutanée
- Lésions bulleuses avec grains de milium
- Zones photo exposées
- Hypertrichose malaire
- Hépatopathie

## Biologie

- Anticorps anti membrane basale dermoépidermique en immunofluorescence indirecte rarement positifs
- Immunoblot sur extrait dermique marque une bande à 250kDa correspondant au collagène VII
- ELISA NC1/NC2 C7 ou ELISA molécule native de collagène VII
- L'absence d'anticorps anti-collagène VII n'élimine pas une EBA mais la présence d'autres anticorps (BP230, BP180) sont possibles

## Histologie bulle

- Sous épidermique à toit intact
- Infiltrat riche en neutrophiles avec micro abcès papillaire, éosinophiles possibles
- Dans lésions anciennes, fibrose et grains de milium



## Immunofluorescence directe sur peau péri-bulleuse

- Dépôts linéaires d'IgG et de C3 sur la jonction dermoépidermique
- A très fort grossissement (> 400) aspect crénelé en « u » des dépôts d'immunoglobulines (aspect en « n » dans les autres pathologies bulleuses): ne peut être vu sur une biopsie muqueuse

## Microscopie électronique (IME)

- Examen de référence, « gold standard » sur peau péri lésionnelle
- Praticué dans centre de référence
- Dépôts immuns (IgG, C3, IgA, IgM) in vivo sous la lamina densa

## Immunofluorescence directe en FOAM (fluorescent overlay antigen mapping)

- Possible sur muqueuse
- Localisation des dépôts immuns sous la lamina densa

## Evolution

- Chronique
- Risque fonctionnelle des atteintes muqueuses (cécité, sténose œsophagienne)
- Pronostic et efficacité thérapeutique moins favorables chez l'adulte

## Traitement: EBA forme modérée

- Difficile
- Dapsone, colchicine ou sulfasalazine en première intention
- Corticothérapie générale en monothérapie peu efficace (à réserver aux cas d'urgence)
- Soins locaux par dermocorticoïdes

## Traitement: EBA forme sévère ou résistante

- = atteinte muqueuse sévère
- Ciclosporine en première intention
- Deuxième intention: IGIV ou Rituximab

## Bibliographie(1)

- Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C. Epidermolysis bullosa acquisita: literature review. *Ann Dermatol Venerol*, 2011 Mar;138(3):228-46.
- Ludwig RJ. Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, and treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *ISRN Dermatol*, 2013 Jul 15;2013:812029
- Zumelzu C, Le Roux-Villet C, Loiseau P, Busson M, et al. Black patients of African descent and HLA-DRB1\*15:03 frequency overrepresented in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol*, 2011 Dec;131(12):2386-93
- Wong SN, Chua SH. Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore : a 2-year review. *Br J Dermatol*, 2002 Sep;147(3):476-80.
- Delgado L, Aoki Y, Santi C, Gabbi T, Sotto M, Maruta C. Clinical and immunopathological evaluation of epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Exp Dermatol*, 2011 Jan;36(1):12-8
- Irazo P, Herrero-González JE, Mascaró-Galy JM, Suárez-Fernández R, España A.. Epidermolysis bullosa acquisita : a retrospective analysis of 12 patients evaluated in four tertiary hospitals in Spain. *Br J Dermatol*, 2014 Nov;171(5):1022-30.
- Kim JH, Kim YH, Kim SC. Epidermolysis bullosa acquisita : a retrospective clinical analysis of 30 cases. *Acta Derm Venereol*, 2011 May;91(3):307-12
- Mayuzumi M, Akiyama M, Nishie W, Ukae S, Abe M, Sawamura D, Hashimoto T, Shimizu H. Childhood epidermolysis bullosa acquisita with autoantibodies against the noncollagenous 1 and 2 domains of type VII collagen: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2006 Nov;155(5):1048-52.
- Gammon WR, Briggaman RA, Woodley DT, Heald PW, Wheeler CE Jr. Epidermolysis bullosa acquisita—a pemphigoid-like disease. *J Am Acad Dermatol*, 1984 Nov;11(5 Pt 1):820-32.
- Wozniak K, Kazama T, Kowalewski C. A practical technique for differentiation of subepidermal bullous diseases : localization of in vivo-bound IgG by laser scanning confocal microscopy. *Arch Dermatol*, 2003 Aug;139(8):1007-11.

## Bibliographie(2)

- Chen M, Kim GH, Prakash L, Woodley DT. Epidermolysis bullosa acquisita: autoimmunity to anchoring fibril collagen. *Autoimmunity* 2012 Feb;45(1):91-101
- Chen M, O'Toole EA, Sanghavi J, Mahmud N, Kelleher D, Weir D, Fairley JA, Woodley DT. The epidermolysis bullosa acquisita antigen (type VII collagen) is present in human colon and patients with crohn's disease have autoantibodies to type VII collagen. *J Invest Dermatol* 2002 Jun;118(6):1059-64.
- Roenigk HH Jr, Ryan JG, Bergfeld WF. Epidermolysis bullosa acquisita. Report of three cases and review of all published cases. *Arch Dermatol* 1971 Jan;103(1):1-10.
- Edwards S, Wakelin SH, Wojnarowska F, Marsden RA, Kirtschig G, Bhogal B, Black MM. Bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: presentation, prognosis, and immunopathology in 11 children. *Pediatr Dermatol* 1998 May-Jun;15(3):184-90.
- Hughes AP, Callen JP. Epidermolysis bullosa acquisita responsive to dapsone therapy. *J Cutan Med Surg* 2001 Sep-Oct;5(5):397-9.
- Berbis P, Privat Y. [Value of colchicine in treating acquired epidermolysis bullosa]. *Ann Dermatol Venerol*. 1989;116(4):301-7
- PNDS 2016: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds\\_-\\_epidermolypse\\_bulleuse\\_acquise\\_eba.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_epidermolypse_bulleuse_acquise_eba.pdf)

## 2.4 Cours sur la pemphigoïde gravidique :

# Pemphigoïde gravidique

Ancienne « herpes gestationis »

## Epidémiologie

- Pathologie auto immune de la femme enceinte
- 1 cas toutes les 20000 à 60000 grossesses: rare
- Primipares ou multipares
- Débute habituellement au **3<sup>ème</sup> trimestre**
- Peut se manifester au 2<sup>ème</sup> trimestre voire au premier trimestre et même en post partum

## Physiopathologie

- Mal connue
- Anticorps **anti BP180** (sous classes IgG1 et IgG3): **fragment NC16A**
- Facteurs génétiques++: HLA de classe II DRβ\*0301 et DRβ1\*0401/040X
- BP180 exprimé sur membrane basale dermo épidermique mais également dans le placenta

## Clinique

- Prurit, y penser devant toute dermatose prurigineuse de la grossesse
- Lésions polymorphes: urticariennes, eczématiformes, cocardes
- **Vésicules et bulles** dans 65% cas
- Début par régions péri ombilicale et abdominale et généralisation secondaire avec atteinte visage et muqueuses
- Atteinte ombilicale ≠ PUPP (Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy)
- Forme *légère/modérée*: surface corporelle atteinte <10%
- Forme *sévère*: surface corporelle atteinte >10%

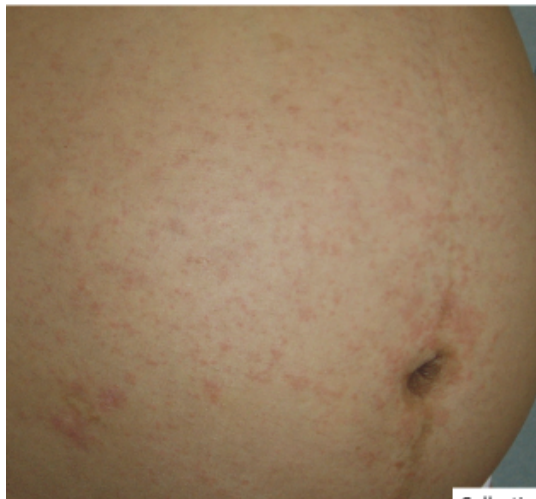


Collection Pr Berbis, Hopital Nord Marseille

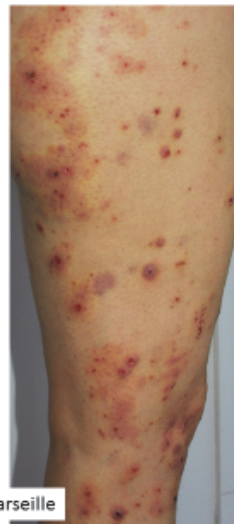


Collection Pr Berbis, Hopital Nord Marseille

Ne pas confondre avec une PUPP



Vésicules possibles mais **PAS DE BULLE** et respect relatif de la région péri ombilicale



Collection Pr Berbis, Hopital Nord Marseille



## Biologie

- Dosage des sels biliaires, **éliminer cholestase gravidique**
- Taux faibles d'**anticorps anti membrane basale dermo épidermique** en immunofluorescence indirecte, dirigé contre le versant épidermique sur peau séparée par NaCl
- **ELISA BP180-NC16A**: sensibilité et spécificité >90%, à privilégier à l'immunofluorescence directe pour diagnostic
- Hyperéosinophilie et hyperIgE

## Histologie

- A réaliser si:

Début précoce avant le 3e trimestre

Absence d'atteinte des vergetures

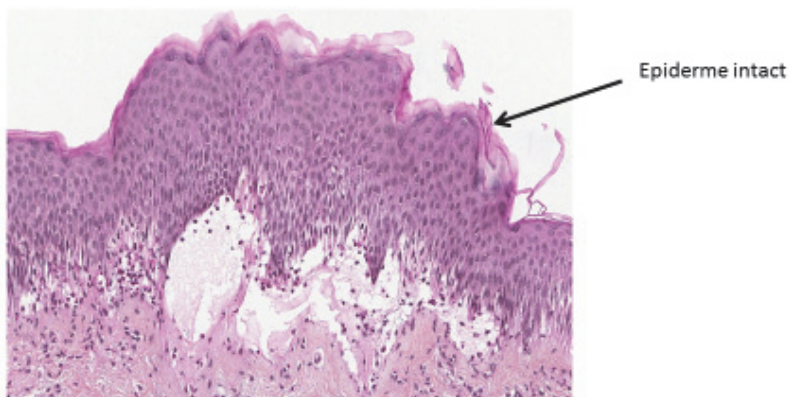
Présence de vésicules

Résistance à un traitement dermocorticoïde et anti-H1 bien conduit

A ne pas réaliser si PUPP typique

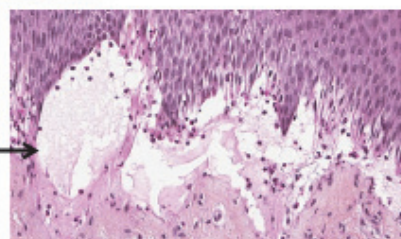
## Histologie

- Bulle sous épidermique contenant des **polynucléaires neutrophiles**
- Infiltrat dermique **éosinophilique et neutrophilique**
- Absence d'acantholyse



Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA,  
Hôpital Nord Marseille

Bulle jonctionnelle



# Immunofluorescence directe en peau péri bulleuse

- Idem que pemphigoïde bulleuse: dépôt linéaire le long de la membrane basale d'IgG et de C3

## Evolution

- En moyenne, régression et rémission complète en 2 mois après post partum
- BP180: analyse quantitative = reflet de l'activité de la maladie
- Possibilité de maladie chronique
- Récidive quasi-constante et plus sévère lors des prochaines grossesses ou en cas de prise de traitement oestroprogestatif

## Pronostic

- Maternel: bon  
Possibilité d'association à d'autres maladies auto-immunes à chercher (thyroïdite, vitiligo +/- maladie cœliaque association débattue)  
Possibilité d'association à un choriocarcinome ou une môle hydatiforme mais rare
- Foetal: pas de risque vital  
Survenue avant 3<sup>ème</sup> trimestre, présence de lésions bulleuses: facteur de risque de prématurité et de retard de croissance intra utérin  
Possibilité de lésions cutanées transitoires à la naissance dans 5% cas (passage transplacentaire des anticorps maternels)

## Traitement forme légère à modérée

- Traitement d'attaque par propionate de clobétasol:  
10 à 30g/jour (soit 1 à 3 tubes)
- A poursuivre jusqu'à 15 jours après l'accouchement puis diminution progressive
- Arrêt en général à 3-6 mois en post partum
- Pas d'évidence pour une augmentation d'anomalies congénitales (fentes orofaciales), de prématurité ou de mortalité foetale sous corticothérapie locale mais risque de retard pondéral
- Dépistage diabète gestationnel sous corticothérapie générale ou locale forte

## Traitement forme sévère ou résistante aux dermocorticoides

- Corticothérapie générale: 0,5-1mg/kg/j
- Après bilan pré thérapeutique et suivi biologique
- Même schéma de décroissance que la corticothérapie locale
- Allaitement contre indiqué
- Prise en charge multidisciplinaire

## Résistance à la corticothérapie générale

- Prise en charge à discuter avec un centre de référence des maladies bulleuses auto immunes
- A discuter en post partum:
  - Dapsone
  - Azathioprine, methotrexate, Immunoglobulines intra veineuse
  - Rituximab

## Bibliographie

- Chimanovitch I, Schmidt E, Messer G et al. IgG1 and IgG3 are the major immunoglobulin subclasses targeting epitopes within the NC16A domain of the BP180 in pemphigoid gestationis. *J Invest Dermatol*, 1999 Jul;113(1):140-2.
- Roger D, Vaillant L, Fignon A et al. Specific pruritic diseases of pregnancy : a prospective study of 3192 pregnant women. *Arch Dermatol*, 1994 Jun;130(6):734-9.
- Huilaja L, Mäkilä K, Sormunen R et al. Gestational Pemphigoid : Placental Morphology and Function. *Acta Derm Venereol*, 2013 Jan;93(1):33-8
- Mokni M, Fourati M, Karoui I et al. Pemphigoid gravidique. Étude de 20 cas. *Ann Dermatol Venerol*, 2004; 131 : 953-956.
- Chi CC, Wang SH, Charles-Holmes R et al. Pemphigoid gestationis : early onset and blister formation are associated with adverse pregnancy outcomes. *Br J Dermatol*, 2009 Jun;160(6):1222-8
- Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1999 Jul;24(4):255-9.
- Valeryne L, Lebrun-Vignes B, Bodak N et al. Pemphigoid de la grossesse : traitement par corticothérapie locale de classe I. *Ann Dermatol Venerol*, 2001 May;128(5):638-40.
- Shornick JK, Black MM. Fetal risk in herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol*, 1992 Jan;26(1):63-8
- Amato L, Mei S, Gallerani I et al. A case of herpes gestationis : persistent disease or conversion to bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*, 2003 Aug;49(2):302-7.
- Chi CC, Mayon-White RT, Woknarowska FT. Safety of Topical Corticosteroids in Pregnancy : A Population-Based Cohort Study. *J Invest Dermatol*, 2011 Apr;131(4):884-91.
- Cianchini G, Masini C, Lupi F, Corona R, De Pittà O, Puddu P. Severe persistent pemphigoid gestationis : long-term remission with rituximab. *Br J Dermatol*, 2007 Aug;157(2):368-9
- Boulinguez S, Bedane C, Prost C et al. Chronic pemphigoid gestationis : comparative clinical and immunopathological study of 10 patients. *Dermatology*, 2003;206(2):113-9.
- PNDS pemphigoid gravidique 2016: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds\\_-\\_pemphigoid\\_de\\_la\\_grossesse.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_pemphigoid_de_la_grossesse.pdf)

## 2.5 Cours sur la pemphigoïde bulleuse :

### Epidémiologie

## Pemphigoïde bulleuse

- Maladie bulleuse auto immune la plus fréquente: 70% des DBAI

- Incidence: >400/an en France

- Personne âgée: 80 ans en moyenne en France

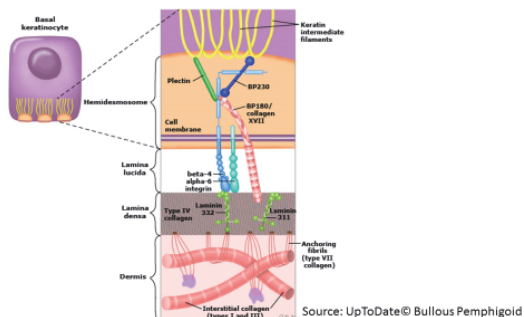
### Pemphigoïde bulleuse et pathologie neurologique

- Démence OR 4,17
- Maladie de Parkinson OR: 3,06
- AVC OR: 3,79
- Epilepsie OR: 22,88
- Pas d'association avec Alzheimer

### Physiopathologie

- Lymphocytes B → Ac anti BP180-230 → Liaison hémidesmosome → activation du complément
- Polynucléaire éosinophiles → sécrétion enzymes protéolytiques → Action sur BP180 → Clivage dermo épidermique

Physiopathologie: cible = hémidesmosome



Pemphigoïde bulleuse induite: quand y penser ?

#### Clinique:

Début plus tôt de la maladie  
Nikolsky positif

#### Histologie:

Nécrose kératinocytaire  
Infiltrat éosinophilique marqué  
Thrombi vasculaire

Eosinophilie sanguine élevée  
Amélioration après arrêt du médicament

# Liste médicaments inducteurs en 2014

**Table 2** List of drugs reported to induce bullous pemphigoid

Antibiotics Acridonylin Amoxicillin Ampicillin Cephalosax Ciprofloxacin Chloroquine Dactinomycin Levofloxacin Penicilline Ritampicin	Antiarrhythmics-antihypertensives Ca <sup>2+</sup> channel blockers Antiobipine Nifedipine ACE inhibitors Captopril Enalapril Lisinopril β-blockers Nadolol Practolol Angiotensin II antagonists Losartan	Vaccines Influenza Sarsie flu Tetanus toxoid HZV Hexavalent combined vaccines
NSAID Alogoprazone Diclofenac (topical) Ibuprofen Mefenamic acid Phenacetin	Salicylates Aspirin Sulphasalazine Salicylazosulphapyridine	Other Atarax Clonidine Erolinib Flucanone Flupenthoil Galapentine Gasteritamine hydrobromide Gold Inosulphate Interleukin-2 Lemnestratam Methyldopa Terbutaline Thiopronin Omeprazole Pocostene with LVA Placental extracts Potassium iodide Risperidone Subhamamide
Diuretics Furosemide Spironolactone	Antidiabetics Sitagliptin Tolbutamide Vildagliptin	
Anti-TNF-α Adalimumab Etanercept	Antirheumatics D-penicillamine Tubuzarit	

Stavropoulos PG et al., J Eur Acad Dermatol Venereol: Drug-induced pemphigoid: a review of the literature 2014;28:1113-40

## Pemphigoïde bulleuse induite

- Etude japonaise 2019 répertoriée les cas et calcul de l'OR

Pas d'association:

- Infliximab
- Etanercept
- Aspirine
- Candesartan

## Pemphigoïde bulleuse induite: les coupables

**Table 3.** List of causative drugs for which a safety signal was detected

Causative drug	No. of cases	ROR	95% CI	Causative drug	No. of cases	ROR	95% CI
Vildagliptin	288	171.9	147.4-200.4	Bucillamine	7	4.3	2.0-9.1
Sitagliptin phosphate hydrate	192	41.2	33.3-51.0	Mitocycline hydrochloride	7	2.9	1.4-6.1
Teneligliptin	86	181.9	126.7-267.0	Teneligliptin succinate	6	25.8	11.4-58.4
hydrobromide hydrate				Anaglipin	5	22.2	9.1-54.2
Linagliptin	64	82.1	62.7-107.5	Bisoprolol fumarate	5	6.1	2.5-14.7
Furosemide	46	12.4	9.1-16.7	Ustekinumab	4	9.6	3.6-25.9
Vildagliptin / metformin hydrochloride combination	32	257.4	170.2-389.2	Omarigliptin	4	44.1	16.0-121.8
Allogliptin benzoate	22	27.1	17.6-41.7	Miglitol	4	6.5	2.4-17.6
Metformin hydrochloride	19	8.6	5.6-14.0	Rivastigmine	4	3.0	1.1-8.1
Glimepiride	18	5.0	3.1-8.0	Atogliptin benzoate/pioglitazone hydrochloride combination	3	16.0	5.1-50.4
Amlospine besilate	15	3.5	2.1-5.9	Iplimumab	3	4.6	1.5-14.4
Valsartan	15	3.3	2.0-5.5	Phocergine hydrochloride (eye drops)	3	150.0	42.7-527.6
Nivolumab	10	2.1	1.1-4.0	Latanoprost (eye drops)	3	6.1	1.9-18.9
Oltimesartan medoxomil	7	3.7	1.8-7.9				

Tanaka H, Ishii T. Analysis of patients with drug-induced pemphigoid using the Japanese Adverse Drug Event Report database. J Dermatol., 2019;46:240-244

## Inhibiteur de DPPIV inducteurs de PB ?

Démonstration d'une association dans toutes les études++++

Association la plus forte: VILDAGLIPTINE (Galvus®)

Délai d'induction long: entre 246 et 444 jours

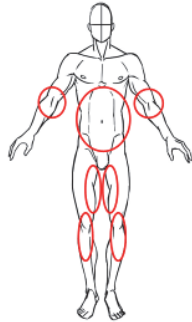
## Autre nouveau médicament inducteur: anti PD1

- Entre 2015 et 2018: 18 case reports sur 27 patients
- Homme>femme
- Âge moyen plus faible: 68 ans
- Délai moyen de 24 semaines

## Clinique

- Début par un prurit important
- Bulles tendues à contenu clair, de grandes tailles en bordure de plaques érythémateuses (peau saine possible)
- Macules et papules érythémateuses urticariennes ou en cibles
- Guérison sans cicatrice, rare grains de milium

## Topographie des lésions



- Symétriques
- Faces antéro internes des cuisses
- Faces de flexion des membres
- Atteinte muqueuse dans environ 15% des cas



Collection Pr Berbis, Hopital Nord Marseille



Collection Pr Berbis, Hopital Nord Marseille





Collection Pr Berbis, Hopital Nord Marseille

### Pemphigoïde atypique localisée

- Forme dyshidrosique: atteinte palmo plantaire
- Pré tibiale

### Forme pré tibiale



Collection Pr Berbis, Hopital Nord Marseille



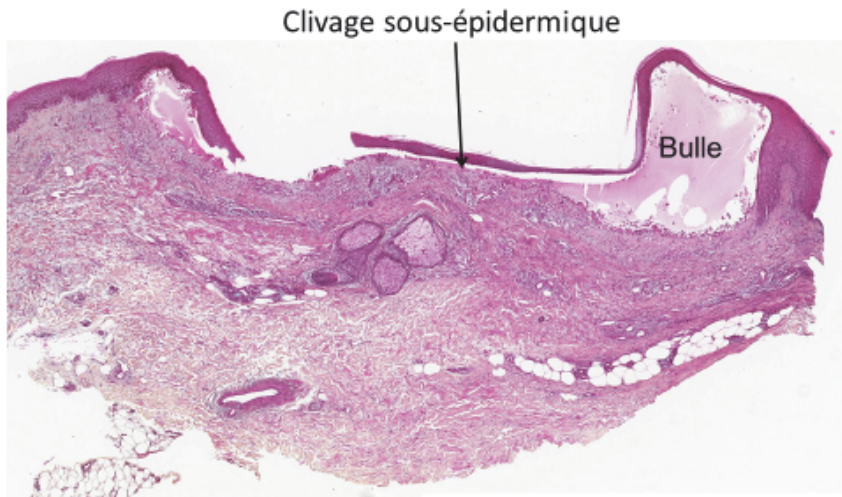
Bulles

### Biologie

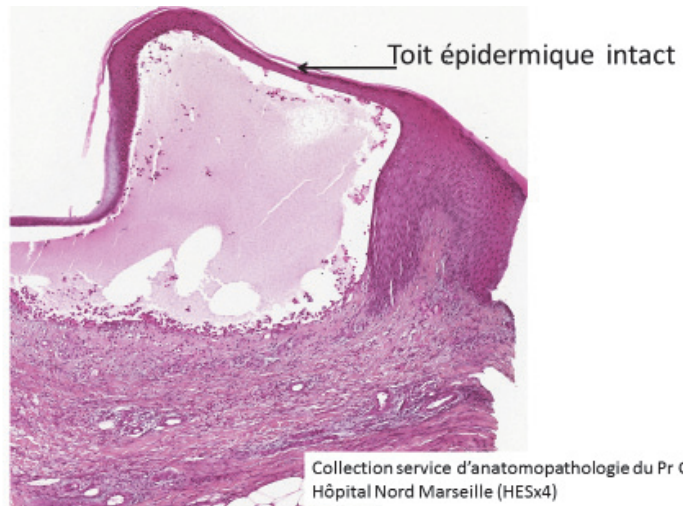
- Eosinophilie parfois élevée >2G/L
- Augmentation des IgE
- Dosage sanguin par immunofluorescence indirecte de classe IgG des anticorps anti membrane basale dermo-épidermique positifs
- Caractérisation des autoanticorps sériques par immunoblot pour détection antiBP180 et antiBP230

### Histologie d'une bulle

- Clivage sous épidermique (épiderme intact)
- Bulle contenant éosinophiles et neutrophiles
- Infiltration dermique d'éosinophiles et de neutrophiles
- Micro-abcès papillaires à éosinophiles



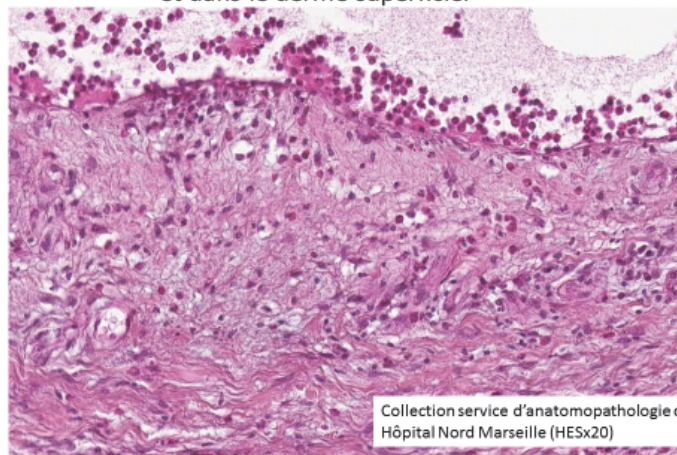
Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA,  
Hôpital Nord Marseille (HESx2,5)



Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA,  
Hôpital Nord Marseille (HESx4)

**PAS DE NECROSE / PAS D'ACANTHOLYSE**

Infiltrat inflammatoire (PNE) à la JDE  
et dans le derme superficiel

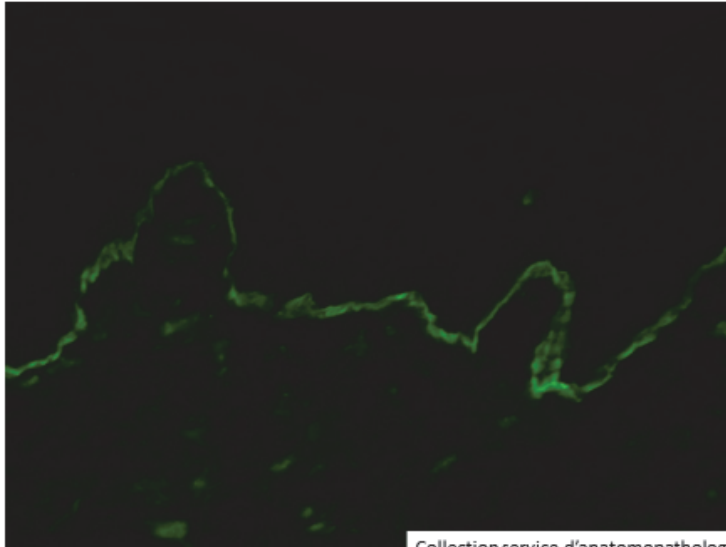


Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA,  
Hôpital Nord Marseille (HESx20)



## Immunofluorescence directe sur peau péri bulleuse

- Dépôts linéaires d'IgG et de C3
- Le long de la membrane basale de l'épiderme



Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA, Hôpital Nord Marseille

### Immunomicroscopie électronique (IME)

- Cas atypiques
- Sur biopsie cutanée périlleuse
- Détection des dépôts immuns d'IgG et de C3 dans la partie haute de la lamina lucida

### Evolution

- Maladie grave
- Mortalité élevée: 38% après un an de traitement
- Causes de décès plurifactorielles mais effets secondaires des traitements++++
- Pathologies cardiaques, infections et pathologies neurologiques sont les 3 principales causes de décès dans une étude suisse prospective

### Traitement de première intention

Traitement local par **propionate de clobétasol**:  
3 tubes de 10g/jour sur tout le corps

A privilégier à la corticothérapie générale car meilleur taux de survie des patients, moins de complications sévères et réponse thérapeutique plus rapide

Schéma de décroissance=  
Quotidien le 1<sup>er</sup> mois  
1j sur 2 le 2<sup>ème</sup> mois  
2x/semaine le 3<sup>ème</sup> mois  
1x/semaine le 4<sup>ème</sup> mois

### Si échec ou récurrence à l'arrêt:

- Options selon le PNDS:
- Corticothérapie générale à faible dose: 0,5mg/kg/j
- Methotrexate à faible dose: 7,5mg (Accord professionnel)
- Azathioprine (Accord professionnel)
- Cyclines
- Mycophénolate mofétil

## Dapsone

- Cas décrits d'efficacité
- Doses basses: entre 50mg et 200mg/j
  
- 20% de réponses et 7% de réponse complète dans une étude rétrospective de 36 cas

## Rituximab

- Revue de littérature:  
500mg par semaine pendant 2 semaines ou 375mg/m<sup>2</sup> toutes les 1 à 4 semaines, durée de traitement: entre 2 semaines à 13 mois  
32 patients  
Baisse des anticorps chez 100% patients  
85% réponse complète  
MAIS 24% patients avaient effets secondaires dont 2 décès

## Omalizumab

- 73% avaient IgE élevées
- Doses reçues: entre 100mg toutes les 2-4 semaines à 525mg toutes les 2 semaines
- 19 patients
- 81% avaient une réponse complète
- MAIS 20% avec effets secondaires dont un décès
- Récidive à l'arrêt du traitement chez 80% patients

## Bibliographie(1)

- Joly P<sup>1</sup>, Baricault S, Sparsa A, Bernard P., et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012 Aug;132(8):1998-2004
- Papakonstantinou E, Limberg MM, Gehring M, Kotnik N., Neurological disorders are associated with bullous pemphigoid, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019 May;33(5):925-929
- Milani-Nejad N, Zhang M, Kaffenberger J. The association between bullous pemphigoid and neurological disorders: a systematic review, *Eur J Dermatol*, 2017 Oct 1;27(5):472-481
- Cortés B, Marazza G, Naldi L, et al. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study. *Br J Dermatol* 2011 Aug;165(2):368-74
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002 Jan 31;346(5):321-7.
- Kolbach DN, Remme JJ, Bos WH, Jonkman MF, et al. Bullous pemphigoid successfully controlled by tetracycline and nicotinamide. *Br J Dermatol* 1995 Jul;133(1):88-90.
- Bouscarat F, Chosidow O, Picard-Dahan C, Sakiz V, et al. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: retrospective study of thirty-six cases. *J Am Acad Dermatol* 1996 Apr;34(4):683-4.
- Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 Sep;28(9):1133-40
- Tanaka H, Ishii T. Analysis of patients with drug-induced pemphigoid using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Dermatol*, 2019 Mar;46(3):240-244

## Bibliographie(2)

- Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland, *J Am Acad Dermatol*, 2018 Jun;78(6):1090-1096
- García-Díez I, Ivars-Lleó M, López-Aventín D, Ishii N, et al. Bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Eight cases with clinical and immunological characterization, *Int J Dermatol* 2018 Jul;57(7):810-816
- Béné J, Moulis G, Bennani I, Auffret M, Coupe P, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database, *Br J Dermatol* 2016 Aug;175(2):296-301.
- Zumelzu C, Alexandre M, Le Roux C, Weber P, et al. Mucous Membrane Pemphigoid, Bullous Pemphigoid, and Anti-programmed Death-1/ Programmed Death-Ligand 1: A Case Report of an Elderly Woman With Mucous Membrane Pemphigoid Developing After Pembrolizumab Therapy for Metastatic Melanoma and Review of the Literature., *Front Med (Lausanne)* 2018 Sep 27;5:268
- Kremer N, Snast I, Cohen ES, Hodak E, et al. Rituximab and Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of the Literature. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Apr;20(2):209-216
- PND5 2016: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds\\_-\\_pemphigoid\\_bulleuse\\_pb.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_pemphigoid_bulleuse_pb.pdf)

## 2.6 Cours sur la pemphigoïde des muqueuses :

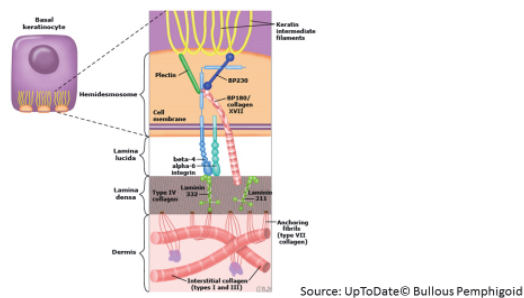
# Pemphigoïde des muqueuses

(ex pemphigoïde cicatricielle, PMM)

## Epidémiologie

- Rare++
- Incidence population allemande: 2 cas par million d'habitant par an
- En France, incidence de 70 cas par an
  
- Adulte entre 60 et 80 ans
- Femme>Hommes

## Physiopathologie



## Physiopathologie

- Mal connue et plurifactorielle: génétique (HLA-DQB1\*0301)
- **BP180 principale cible antigénique** mais également BP230, laminine 5 (ou 332), alpha-beta4intégrine et collagène VII
- Auto-anticorps IgA contre molécule de 45kDa trouvé dans sérum de patients atteints de PMM oculaire stricte
- Autre cible antigénique de 168kDa identifiée

## Associations ?

- Si anticorps dirigé contre laminine 5: 30% des patients atteints d'une **tumeur maligne** et cas décrits de lymphomes non Hodgkinien

## Clinique

- Atteinte muqueuse et cutanée
- Muqueuse buccale: 85% gingivite érosive avec « signe de la pince »
- Conjonctives: 64%
- Peau: 24%
- Pharynx: 19%
- Organes génitaux externes: 17%
- Nasale: 15%
- Larynx: 8%
- Anus: 4%
- Œsophage: 4%

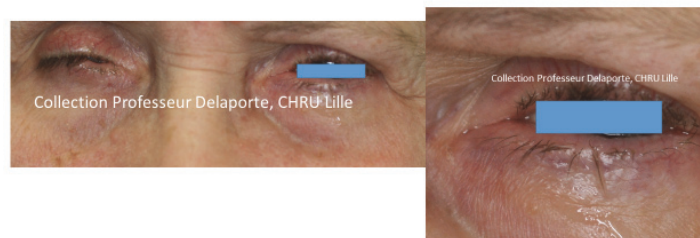
### « Signe de la pince »



## Clinique: atteinte ophtalmologique

- 4 stades selon classification de 1986:
    - 1: Conjonctivite chronique
    - 2: Raccourcissement du fornix inférieur: espace formé lorsqu'on tire par le bas la paupière qui forme une cavité
    - 3: Symblépharon: adhésion de la conjonctive palpébrale à la conjonctive bulbaire
    - 4: Ankyloblepharon: adhérence des deux bords des paupières
- Kératinisation sévère de la surface oculaire

Cécité dans 5 à 20% des cas



## Clinique: signes de gravité

- Cécité
- Odynophagie, fausses routes sur atteinte pharyngées et sténose oesophagienne
- Balanite synéchiante chez l'homme, brides vulvaires chez femme

## Pemphigoïde des muqueuses atypiques: la pemphigoïde de Brunstig et Perry

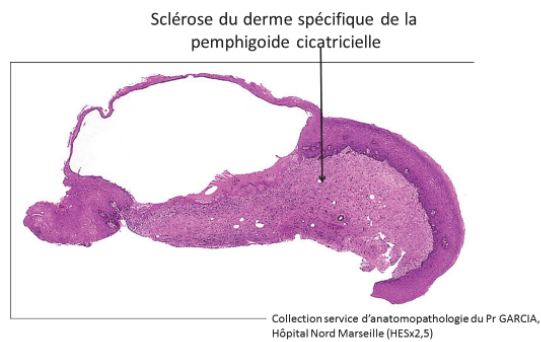
- Pemphigoïde des muqueuses cutanée pure
- Touche les hommes plus âgés
- Bulles/érosions touchant la tête et le cou
- Evolution cicatricielle ≠ pemphigoïde bulleuse
- Alopécie cicatricielle possible

## Biologie

- Immunofluorescence indirecte des anti membrane basale dermoépidermique positive dans 20% des cas
- Immunoblot trouve le plus souvent un BP180

## Histologie

- Semblable à la pemphigoïde bulleuse
- Bulle sous épidermique
- Infiltrat inflammatoire dermique superficiel lymphocytaire et éosinophilique, quelques polynucléaires neutrophiles
- Différent de la pemphigoïde bulleuse: Sclérose cicatricielle



## Immunofluorescence directe

- Examen de référence
- Dépôts linéaires le long de la membrane basale d'IgG, de C3, parfois d'IgA

## Immunomicroscopie électronique (IME)

- Non réalisée en pratique
- Dépôts épais d'anticorps au niveau de la lamina lucida et de la lamina densa.

## Evolution

- Pathologie chronique
- Par poussées
- Surveillance rapprochée des atteintes muqueuses en collaboration avec les médecins spécialistes (ORL, ophtalmologue, gastroentérologue)

## Traitements pemphigoïde avec atteinte oculaire

- Stade 1 et 2:  
Dapsone en première intention  
Si échec: association avec cyclines ou sulfasalazine  
Si échec: Cyclophosphamide  
Mycophénolate mofétil peu efficace sur l'atteinte oculaire
- Stade 3 et 4:  
Corticothérapie générale 1mg/kg/j + Cyclophosphamide  
Si inefficacité, discussion Rituximab, anti TNF $\alpha$ , IGIV

## Traitement local pemphigoïde oculaire

- Suivi ophtalmologique rapproché
- Larmes artificielles++
- Collyres antiseptiques et pommade vitamine A
- Exérèse régulière des cils sur entropions
- PAS de corticothérapie topique, délétère
- +/- injection intralésionnelle d'interféron alpha ou d'antimitotiques (mitomycine C)

## Traitement pemphigoïde sans atteinte oculaire

- Dapsone en première intention  
Si échec: association avec cyclines ou sulfasalazine  
Si échec: Cyclophosphamide ou mycophénolate mofétil
- Corticothérapie générale lors d'importantes poussées: 0,5mg/kg/j et 1-1,5mg/kg/j si atteinte muqueuse mettant en jeu le pronostic vital

## Traitement local atteinte buccale

- Hygiène bucco dentaire ++
  - Bains de bouche antiseptique après chaque repas
  - Si douleurs, gel de lidocaïne
  - Corticothérapie locale: Betneval buccal®
- 
- Si sténose oesophagienne: dilatation par ballonnet

## Bibliographie

- Knudson RM, Kalaaji AN, Bruce AJ. The management of mucous membrane pemphigoid and pemphigus. *Dermatol Ther* 2010 May-Jun;23(3):268-80.
- Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:527-663
- Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009 May;7(5):434-40
- Rashid KA, Gürçan HM, Ahmed AR. Antigen specificity in subsets of mucous membrane pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2006 Dec;126(12):2631-6
- Chan LS, Majumdar AA, Tran HH, et al. Laminin-6 and laminin-5 are recognized by autoantibodies in a subset of cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1997 Jun;108(6):848-53.
- Smith EP, Taylor TB, Meyer LJ, Zone JJ. Identification of a basement membrane zone antigen reactive with circulating IgA antibody in ocular cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1993 Oct;101(4):619-23.
- Ghohestani RF, Nicolas JF, Rousselet P, Claudy AL. Identification of a 168-kDa mucosal antigen in a subset of patients with cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1996 Jul;107(1):136-9.
- Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, et al. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. *Lancet* 2001 Jun 9;357(9271):1850-1.
- Ahmed AR, Hombal SM. Cicatricial pemphigoid. *Int J Dermatol* 1986 Mar;25(2):90-6.
- Martín JM, Pinazo I, Molina I, et al. Cicatricial pemphigoid of the Brunsting-Perry type. *Int J Dermatol* 2009 Mar;48(3):293-4.
- Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002 Mar;138(3):370-9.
- Gillies M et al. Local interferon alfa-2b for ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1996 Oct;80(10):927.
- PND5 2016: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds\\_-\\_pemphigoïde\\_cicatricielle\\_pc.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_pemphigoïde_cicatricielle_pc.pdf)



### 3. Cours sur les thérapeutiques des dermatoses bulleuses auto-immunes :

#### 3.1 Cours sur le methotrexate :

## Methotrexate

### Mode d'action

- Analogue de l'acide folique, inhibant par compétition la dihydrofolate réductase nécessaire pour la synthèse des acides nucléiques.
- Actions: antiproliférative, anti-inflammatoire (chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles) et immunomodulatrice (lymphocytesT et cellules de Langerhans).
- Demi-vie: 3-10h

### Contre indications

- Grossesse, allaitement
- Infections évolutives
- Immunodépression
- Insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 20 mL/mn
- Hépatite active, cirrhose, exogénose importante
- Anomalies préexistantes de la crase sanguine
- Maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive.

### Bilan pré thérapeutique

- NFS, plaquettes
- Bilan hépatique complet, pro collagène 3 (facteur prédictif de fibrose)
- Sérologies VIH VHB VHC VZV rougeole
- Albuminémie, CRP
- Urée créatinine
- HCG si femme (contraception obligatoire chez la femme ET L'HOMME)
- PSA si homme
- Scanner thoraco abdomino pelvien, panoramique dentaire
- EFR si tabagisme actif

## Vaccinations

- Mise à jour vaccinale: DTP
- Vaccination anti pneumococcique: 13 et 23 2 mois plus tard
- Grippe annuelle
- Vaccins vivants contre indiqués sous methotrexate: fièvre jaune si voyage, varicelle si sérologie négative, rougeole

## Methotrexate et cancer

- Pas une contre indication absolue
- Nécessite l'accord de l'oncologue référent pour prescription

## Prescription

- **HEBDOMADAIRE (jour fixe à marquer sur l'ordonnance)**
- Per os ou sous cutané
- Dose totale entre 7,5mg (pemphigode bulleuse) à 25mg/semaine
- Parentérale: meilleure biodisponibilité, meilleure observance
- Acide folique à associer: diminution hépatotoxicité et meilleure tolérance digestive (**ne pas prendre le même jour que le methotrexate**)
- Jugement efficacité à 3 mois
- 24 comprimés 2,5mg: 4,66€
- 1 seringue de 7,5mg: 53,5€

## Interactions médicamenteuses

- Majoration du risque de pancytopenie
- Aspirine
- Bactrim
- Pénicillines
- AINS
- Furosémide

## Effets indésirables: hématologique

- Cytopenie à pancytopenie **mortelle**
- Survenue précoce (I7) ou tardive (4 à 6 semaines)
- Facteurs de risque: insuffisance rénale, hypoalbuminémie, erreur de prescription, absence de prise d'acide folique

## Effets indésirables: hépatotoxicité

- Risque de fibrose hépatique
- Facteur de risque: syndrome métabolique, stéatose hépatique, consommation d'alcool
- Transaminases <2N: poursuite methotrexate, bilan rapproché
- Transaminases 2<N<3: avis hépatologue et suspension methotrexate

## Effets indésirables: toxicité pulmonaire

- PID
- Précoce: Pneumopathie immunoallergique
- Tardive: Fibrose pulmonaire

## Autres effets indésirables

- Ulcérations aphthoïdes (chercher une agranulocytose)
- Alopecie
- Photosensibilisation
- Asthénie
- Baisse libido
- Nausées, vomissements

## Surveillance sous traitement

- Hebdomadaire le premier mois puis mensuelle
- NFS plaquettes
- Bilan hépatique complet
- CRP
- Urée créatinine

## Surveillance hépatotoxicité

- Pro-collagène 3 (Fibrotest)
- Mesure de l'élasticité hépatique (Fibroscan)
- Annuel

### 3.2 Cours sur le propionate de clobétasol :

## Propionate de clobétasol

### Mode d'action

- Dermocorticoïde d'activité très forte
- Anti inflammatoire topique
- Vasoconstricteur
- Inhibe la prolifération cellulaire

### Contre-indications

- Rosacée
- Acné
- Dermatite péri orale
- Infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires
- Application sur paupières (risque glaucome)

### Bilan pré thérapeutique

- Aucun

### Prescription dans la pemphigoïde bulleuse

- 3 tubes/jour sur tout le corps

Puis schéma de décroissance=

Quotidien le 1<sup>er</sup> mois

1j sur 2 le 2<sup>ème</sup> mois

2x/semaine le 3<sup>ème</sup> mois

1x/semaine le 4<sup>ème</sup> mois

### Surveillance sous traitement

### Effets indésirables

- Atrophie cutanée
- Téléangiectasies
- Vergetures
- Dermatite péri orale
- Rosacée
- Eruption acnéiforme, hypertrichose
- Retard de cicatrisation de plaies
- Infections secondaires

- Aucune

### 3.3 Cours sur l'azathioprine :

## Azathioprine

### Mode d'action

- Dérivé nitro-imidazole de la 6-mercaptopurine (6-MP).
- Antimétabolite intervenant au niveau enzymatique du métabolisme des purines
- Inhibe la prolifération de cellules participant à la détermination et à l'amplification de la réponse immune.
- Demi-vie: 6-28 minutes

### Contre-indications

- Allaitement, grossesse
- Hypersensibilité à l'azathioprine
- Association avec allopurinol ou ribavirine (risque majeur d'agranulocytose)
- Déficit complet de la TPMT
- Infection évolutive
- Immunodépression

### Bilan pré thérapeutique

- NFS plaquettes
- Urée créatinine
- Bilan hépatique complet
- HCG si femme (contraception)
- PSA si homme
- EPPS
- Sérologies VIH VHB VHC VZV rougeole
- **Génotypage TPMT**
- Scanner TAP
- Panoramique dentaire
- Mammographie, frottis cervicoutérin si femme

### Vaccinations

- Mise à jour vaccinale: DTP
- Vaccination anti pneumococcique 13 et 23 2 mois plus tard
- Grippe annuelle
- Vaccins vivants à éviter sous azathioprine: fièvre jaune si voyage, varicelle si sérologie négative, rougeole

## Prescription

- Au cours des repas
- 1-3mg/kg/j (sans dépasser 150mg/j) en une à deux prises
- 0,5-1,5mg/kg/j si déficit partiel en TPMT
- Imurel®
- Augmentation posologie si nécessaire après 6 semaines de traitement
- Arrêt si inefficacité au bout de 12 à 16 semaines
- 100 comprimés à 50mg: 23,19€

## Pathologies bulleuses

- AMM:  
Pemphigus
- Hors AMM:  
Pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde gravidique  
Dermatose à IgA linéaire

## Effets indésirables

- Hématologiques: myélosuppression dose dépendante et réversible
- Infections bactériennes et virales
- Carcinogène: lymphome, carcinomes cutanés, rénaux, utérins
- Digestifs: nausées, vomissements, diarrhées, cytolysé hépatique
- Ulcérations buccales, alopecie

## Surveillance sous traitement

- Hebdomadaire les 8 premières semaines puis mensuel
- NFS, plaquettes
- CRP
- Urée créatinine
- Bilan hépatique complet

## Surveillance sous traitement: 6-TGN

- Recherche mauvaise observance
- Non répondeurs au traitement pour optimisation dose
- Risque myélotoxique corrélé avec taux élevés de 6-TGN

## Bibliographie

- GAUDY-MARQUESTE C. Autres immunosuppresseurs : azathioprine (Imurel®), mycophénolate mofétil (Cellcept®), cyclophosphamide (Endoxan®) *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:949-56
- Roblin X, Oussalah A, Phelip JM, Peyrin-Biroulet L. Métabolisme de l'azathioprine : que faut-il faire ou ne pas faire en pratique clinique ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2009 Mar;33(3):172-5.
- Vidal

### 3.4 Cours sur la dapsonsone :

## Dapsonsone

### Mode d'action

- Antibiotique antibactérien de la famille des sulfones
- Action sur les fonctions des polynucléaires neutrophiles: inhibition des fonctions cytotoxiques des polynucléaires et inhibition de l'activité des lysosomes
- Demi-vie: 28 heures

### Contre-indications

- Anémie <9g/dL Hb
- Hypersensibilité à constituant
- Méthémoglobinémie
- Insuffisance hépatique ou rénale
- Déficit en G6PD
- Grossesse, allaitement

### Bilan pré thérapeutique

- NFS plaquettes réticulocytes LDH haptoglobine
- Ferritine, B9, B12
- G6PD
- Méthémoglobine
- Urée créatinine
- Bilan hépatique complet
- HCG si femme (contraception)
- ECG et ETT si insuffisance cardiaque

## Prescription

- Disulone®
- Per os
- 100mg/j soit un comprimé par jour
- 100 comprimés: 12,03€

## Pathologies bulleuses

- AMM
- Dermatose à IgA linéaire
- Dermatite herpétiforme
- Pemphigoïde des muqueuses
- Pemphigoïde gravidique
- Epidermolyse bulleuse acquise

## Effets indésirables

- Hémolyse, constante
- Méthémoglobinémie (signes d'appel: cyanose, dyspnée)
- DRESS syndrome
- Hépatite granulomateuse
- Agranulocytose
- Céphalées, état maniaque
- Diarrhées, selles noires, vomissement

## Surveillance sous traitement

- Hebdomadaire le premier mois puis mensuel
- Méthémoglobinémie (diminution dose ou arrêt si >7%)
- NFS plaquettes réticulocytes
- Urée créatinine
- Bilan hépatique complet

### 3.5 Cours sur le Rituximab :

## Rituximab

### Mode d'action

- Anticorps monoclonal
- Se liant à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures
- Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes
- Demi-vie: 23 jours

### Contre-indications

- Infections sévères évolutives (tuberculose, septicémie, infection opportuniste)
- Déficit immunitaire sévère
- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA 4)

### Bilan pré thérapeutique

- NFS plaquettes
- CRP
- Urée créatinine
- Bilan hépatique complet
- DPIG
- EPPS
- Sérologies VIH VHB VHC VZV rougeole
- Quantiféron
- Scanner thoraco abdomino pelvien
- Panoramique dentaire

### Vaccinations

- Mise à jour du calendrier vaccinale: DTP
- Vaccination anti pneumococcique: 13 puis 23 2 mois plus tard
- Vaccination varicelle et rougeole si sérologies négatives, fièvre jaune si voyage
- Grippe annuelle



## Prescription dans le pemphigus vulgaire

- Mabthera®
- Voie intraveineuse
- 1 gramme à J0 et J14
- Si IMC < 18,5 ou > 30 kg/m<sup>2</sup>: 375 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire pendant 4 semaines
- Flacon de 500 mg: 830,561€

## Traitement d'entretien

- Rémission clinique incomplète: 1 gramme à M6
- Rémission complète à M12: 500 mg à M12 et 500 mg à M18

## Effets indésirables: infections

- Zona
- Candidose
- Rhinite
- Gastro entérite

Rare:

- Réactivation d'hépatite B
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP): IRM, ponction lombaire avec recherche virus JC

## Effets indésirables

- Cardiaques: angine de poitrine, arythmie, hypo-hypertension artérielle
- Cytopénies
- Hypercholestérolémie
- Céphalées, paresthésies, migraine
- Dépression, anxiété
- Arthralgies

### 3.6 Cours sur le mycophénolate mofétil :

## Mycophénolate mofétil

### Mode d'action

- Ester 2-morpholinoéthylrique de l'acide mucophénolique
- Inhibiteur non compétitif puissant de l'inosine monophosphate déshydrogénase
- Diminue la capacité proliférative des lymphocytes T et B et inhibe la production d'anticorps et de cellules T cytotoxiques.
- Métabolisme hépatique, élimination urinaire
- Demi vie: 18 heures

### Contre-indications

- Grossesse, allaitement
- Infections évolutives
- Cancer actif
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance hépatique
- Anomalies préexistantes de la crase sanguine
- Prise d'azathioprine

### Bilan pré thérapeutique

- NFS, plaquettes
- Bilan hépatique complet
- Sérologies VIH VHB VHC VZV rougeole
- Albuminémie, CRP
- Urée créatinine
- HCG si femme en âge procréer (contraception obligatoire)
- PSA si homme
- Scanner thoraco abdomino pelvien, panoramique dentaire
- Mammographie, frottis cervicoutérin si femme
- Quantiféron

### Vaccinations

- Mise à jour vaccinale: DTP
- Vaccination anti pneumococcique: 13 et 23 2 mois plus tard
- Grippe annuelle
- Vaccins vivants contre indiqués: fièvre jaune si voyage, varicelle si sérologie négative, rougeole

## Prescriptions

- Prescription initiale hospitalière
- Cellcept®
- 1 à 1,5g/j
- 50 gelules de 500mg: 51,78€

## Pathologies bulleuses

- Hors AMM
- Pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde des muqueuses
- Pemphigus vulgaire, foliacé
- Dermatose à IgA linéaire

## Interactions médicamenteuses

- Aciclovir: augmentation plasmatique des deux médicaments
- Azathioprine
- IPP, fer: baisse de l'absorption du mycophénolate mofétil

## Principaux effets indésirables

- Hématologiques: Leucopénie et thrombopénie réversibles
- Digestifs: Nausées, vomissements, diarrhées
- Infections: bactériennes, virales, mycologiques
- Carcinogènes: carcinomes et lymphomes
- Urologiques: brulures, dysurie, pollakiurie, pyourie stérile

## Surveillance sous traitement

- Hebdomadaire pendant 1 mois puis tous les 15jours à M2 et M3 puis mensuelle
- NFS plaquettes
- CRP
- Ionogramme urée créatinine
- ASAT ALAT GGT PAL bilirubine
- HCG si femme en âge de procréer

### 3.7 Cours sur le cyclophosphamide :

## Cyclophosphamide

### Mode d'action

- Agent alkylant de la famille des moutardes azotés
- Modification chimique/enzymatique de l'ADN
- Inhibition nombre et fonctions des lymphocytes T et B
- Utilisé initialement en oncologie
- Demi vie: 4 à 7h

### Contre-indications

#### Absolues

- Insuffisance médullaire sévère
- Infection urinaire aigue, cystite hémorragique pré existante
- Grossesse (contraception obligatoire chez femme ET HOMME), allaitement

#### Relatives

- Insuffisance hépatique et rénale sévère
- Diabète
- Âge avancé
- Vaccins vivants

### Bilan pré thérapeutique

- NFS plaquettes CRP
- Ionogramme sang urée créatinine
- Bilan hépatique complet
- DFIG
- EPPS
- ECRU+++
- Sérologies VIH VHB VHC rougeole varicelle
- HCG si femme en âge de procréer
- Scanner TAP, panoramique dentaire
- Frottis cervicoutérin, mammographie si femme
- PSA si homme

### Dermatose bulleuse

- Pemphigoïde des muqueuses: forme oculaire préoccupante pouvant aboutir à une cécité ou formes muqueuses graves résistantes aux autres thérapeutiques

## Prescription

- Petites doses
- Intraveineuse: 500mg par mois avec hydratation avant, pendant et après la cure (92% de rémission)
- +/- Uromitexan en prévention cystite
  
- Orale: 2mg/kg/j (rémission 70% patients à S52)

## Effets indésirables

- Neutropénie, thrombopénie, anémie (à S1 et S2+++)  
spontanément réversible
- Nausées, vomissements
- Alopecie
- Cytolyse hépatique
- Aménorrhée, azoospermie (CECOS si patient en âge de procréer)
- Cystite hémorragique
- Carcinogène: urinaire et syndrome myélodysplasique
- SIADH
- Pancréatite aigue

## Surveillance

- Hebdomadaire le premier mois
- NFS plaquettes CRP ionogramme urée créatinine bilan hépatique complet ECBU HCG si femme

## Bibliographie

- Foster CS Pulsed intravenous cyclophosphamide for severe ocular cicatricial pemphigoid in elderly patients *Cornea* 1991; 10:185.
- Munyangango EM1, Le Roux-Villet C, Doan S, Pascal F, Soued I, Alexandre M, et al. Oral cyclophosphamide without corticosteroids to treat mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2013 Feb;168(2):381-90.
- RCP produit: [http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0139134.htm#Rcp\\_4\\_2\\_PosoAdmin\\_1](http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0139134.htm#Rcp_4_2_PosoAdmin_1)
- PNDS pemphigoïde cicatricielle: [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds\\_-\\_pemphigoide\\_cicatricielle\\_pc.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_pemphigoide_cicatricielle_pc.pdf)

## 8.2 QCM

### 8.2.1 QCM Dermatite herpétiforme

#### Question 1

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant la dermatite herpétiforme, quelles sont les réponses justes ?

Veillez choisir au moins une réponse :

- a. La majorité des patients atteints de dermatite herpétiforme ont une maladie cœliaque asymptomatique
- b. Le diagnostic est souvent fait après celui de maladie cœliaque
- c. Tous les patients atteints de dermatite herpétiforme ont une maladie cœliaque
- d. Les lésions sont dues à une production d'IgG anti transglutaminases épidermique
- e. Les cellules responsables des lésions sont des polynucléaires neutrophiles

Réponse : a,e

#### Question 2

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant la clinique de la dermatite herpétiforme, quelles sont les réponses justes ?

Veillez choisir au moins une réponse :

- a. L'atteinte muqueuse est rare
- b. Les lésions sont prurigineuses
- c. On la nomme herpétiforme car les lésions sont en bouquet
- d. La topographie est très souvent péri-orale
- e. Les lésions inaugurales sont souvent palmoplantaires sous forme de vésicules hémorragiques

Réponses : a, b, c, e

#### Question 3

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant les examens complémentaires, quelles sont les réponses justes ?

Veillez choisir au moins une réponse :

- a. L'immunofluorescence directe trouve un dépôts d'IgA et de C3 au sommet des papilles dermiques
- b. Les anticorps anti membrane basale par IF indirecte sont toujours négatifs
- c. L'histologie d'une vésicule trouve de micro-abcès papillaires lymphocytaire
- d. Il faut doser la vitamine D et le magnésium
- e. Une endoscopie gastroduodénale est à réaliser systématiquement

Réponses: a,b, d, e

#### Question 4

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant le traitement de la dermatite herpétiforme :

Veillez choisir au moins une réponse :

- a. En cas d'intolérance à la dapsonne on peut utiliser la salazopyrine
- b. Le but thérapeutique est notamment la disparition des anticorps sériques
- c. Le principal traitement est le régime sans gluten
- d. La dapsonne est utilisée en première intention et efficace sur l'atteinte cutanée et digestive
- e. Le principal risque sans traitement est l'apparition d'un adénocarcinome gastrique

Réponses : a, b, c

## 8.2.2 QCM Dermatose à IgA Linéaire :

### Question 1

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant la dermatose à IgA linéaire (DIGAL), quelles sont les réponses justes ?

Veillez choisir au moins une réponse :

- a. Dans la DIGAL induite, le principal anticorps est l'anti collagène VII
- b. Il faut toujours chercher une prise de vancomycine lorsqu'elle survient chez l'adulte
- c. Une association est décrite avec les MICI
- d. Elle touche en général l'adulte jeune
- e. Elle est la plus fréquente des maladies bulleuses de l'enfant

Réponses : a, b, c, e

### Question 2

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant la DIGAL, quelles sont les réponses justes ?

Veillez choisir au moins une réponse :

- a. Chez l'enfant, les lésions sont en rosette
- b. Chez l'adulte, les lésions peuvent mimer une pemphigoïde bulleuse
- c. Chez l'enfant, les lésions surviennent en peau saine
- d. La topographie des lésions est principalement péri orale chez l'adulte
- e. L'atteinte muqueuse est rare chez l'adulte

Réponses : a, b, c

### Question 3

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant la DIGAL quelles sont les réponses justes ?

Veillez choisir au moins une réponse :

- a. En cas d'échec du traitement de première intention, on peut utiliser de l'azathioprine
- b. Le traitement de référence est le methotrexate
- c. Dans la DIGAL induite, l'arrêt du médicament suffit dans la majorité des cas
- d. On peut tenter d'arrêter les traitements si l'immunofluorescence est négative
- e. Le traitement de référence est la dapsonne

Réponses : a,c,d,e

## 8.2.3 QCM Epidermolyse bulleuse acquise

### Question 1

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA), quelles sont les réponses justes ?

Veillez choisir au moins une réponse :

- a. On la trouve fréquemment chez l'enfant
- b. Il s'agit de la plus rare des maladies bulleuses
- c. Elle touche plus souvent les hommes
- d. On trouve des anticorps anti collagène VII chez certains patients atteints de MICI
- e. La moyenne d'âge atteinte est la même que pour la pemphigoïde bulleuse

Réponses : b,d

Question 2  
Pas encore répondu  
Noté sur 1,00  
Marquer la question  
Modifier la question

Concernant l'EBA, quelles sont les réponses justes ?

Veuillez choisir au moins une réponse :

- a. Elle atteint les zones de frottement
- b. Une atteinte unguéale est possible
- c. L'atteinte muqueuse est importante et fait la gravité de la pathologie
- d. Le principal diagnostic différentiel est la protoporphyrie érythropoïétique
- e. Avec un traitement adapté, les lésions disparaissent sans laisser de cicatrice

Réponses : a,b,c

Question 3  
Pas encore répondu  
Noté sur 1,00  
Marquer la question  
Modifier la question

Concernant l'EBA, quelles sont les réponses justes ?

Veuillez choisir au moins une réponse :

- a. En immunofluorescence directe, on peut trouver un aspect crénelé en u caractéristique
- b. En cas d'atteinte sévère, un traitement par ciclosporine peut être introduit
- c. L'aspect caractéristique de l'immunofluorescence directe se trouve sur une biopsie muqueuse
- d. La corticothérapie générale est justifiée en cas d'atteinte cutanée diffuse
- e. On utilise la colchicine en première intention en cas d'atteinte modérée

Réponses : a,b,e

## 8.2.4 QCM Pemphigoïde bulleuse :

Question 1  
Pas encore répondu  
Noté sur 1,00  
Marquer la question  
Modifier la question

Concernant la pemphigoïde bulleuse, quelles sont les réponses justes ?

Veuillez choisir au moins une réponse :

- a. On peut observer un Nikolsky dans les pemphigoïdes bulleuses induites
- b. Le furosemide est un médicament inducteur de pemphigoïde bulleuse
- c. Le bisoprolol est un médicament inducteur de pemphigoïde bulleuse
- d. Dans les pemphigoïdes bulleuses induites, l'infiltrat à éosinophile est souvent peu marqué
- e. Le délai d'induction de la vildagliptine est court (de l'ordre de 2 semaines)

Réponses : a,b,c

Question 2  
Pas encore répondu  
Noté sur 1,00  
Marquer la question  
Modifier la question

Concernant la pemphigoïde bulleuse, quelles sont les réponses justes ?

Veuillez choisir au moins une réponse :

- a. L'immunofluorescence directe sur biopsie montre un dépôt focal sur la membrane basale d'IgG et de C3
- b. Les lésions disparaissent en général sans laisser de cicatrice
- c. Il existe des formes très localisées, pré tibiale et dyshidrosique notamment
- d. C'est une pathologie bénigne de bonne évolution sur plusieurs années
- e. Les anticorps de la pemphigoïde bulleuse sont les BP180 et BP230 et se lient ainsi aux filaments de kératine épidermique

Réponses : b, c



Question 3

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant la pemphigoïde bulleuse, quelles sont les réponses justes ?

Veuillez choisir au moins une réponse :

- a. Du methotrexate à la posologie de 15mg/semaine est prescrit en seconde intention
- b. Du mycophénolate mofétil est introduit en seconde intention
- c. De l'azathioprine peut être prescrite en deuxième intention
- d. Une corticothérapie générale faible dose peut être prescrite
- e. Le traitement de première intention est une corticothérapie locale très forte

Réponses : c,d,e

### 8.2.5 QCM Pemphigoïde des muqueuses :

Question 1

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant la pemphigoïde des muqueuses, quelles sont les réponses justes ?

Veuillez choisir au moins une réponse :

- a. La principale cible antigénique est la BP230
- b. La seule différence histologique avec la pemphigoïde bulleuse est la possibilité de trouver une sclérose cicatricielle
- c. Comme son nom l'indique, elle n'atteint que les muqueuses
- d. Lorsque l'anticorps est dirigé contre la laminine, une tumeur solide doit être cherchée
- e. Dans la pemphigoïde de Brunstig et Perry, une alopecie cicatricielle est possible

Réponses : b,d,e

Question 2

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant la pemphigoïde des muqueuses, quelles sont les réponses justes ?

Veuillez choisir au moins une réponse :

- a. La corticothérapie en collyre est recommandée dans l'atteinte ophtalmologique
- b. Du cyclophosphamide est utilisé en association en cas d'atteinte ophtalmologique sévère
- c. En l'absence d'atteinte ophtalmologique, la dapson est le traitement de référence
- d. En l'absence d'atteinte ophtalmologique, la corticothérapie générale est à réserver aux atteintes sévères avec risque vital
- e. En cas d'atteinte ophtalmologique sévère, la dapson est recommandée en première intention

Réponses : b,c,d

## 8.2.6 QCM Pemphigoïde gravidique :

### Question 1

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant la pemphigoïde gravidique, quelles sont les réponses justes ?

Veuillez choisir au moins une réponse :

- a. Elle débute habituellement au 2<sup>ème</sup> trimestre
- b. Un dosage des sels biliaries est recommandé
- c. Elle ne se manifeste jamais en post partum
- d. La protéine visée est la BP180 et notamment le fragment NC16A
- e. On trouve la BP180 dans le placenta

Réponses : b,d,e

### Question 2

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant la pemphigoïde gravidique, quelles sont les réponses justes ?

Veuillez choisir au moins une réponse :

- a. Une biopsie cutanée doit être réalisée dans tous les cas pour porter le diagnostic
- b. Le principal diagnostic différentiel est la PUPP
- c. En général, la pemphigoïde gravidique ne récidive pas aux prochaines grossesses
- d. Le BP180 est le reflet de l'activité de la maladie
- e. Un Elisa BP180-NC16A suffit pour porter le diagnostic

Réponses : b,d,e

## 8.2.7 QCM Pemphigus foliacé :

### Question 1

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant le pemphigus superficiel, quelles sont les réponses justes ?

Veuillez choisir au moins une réponse :

- a. Les lésions sont vésiculeuses et flasques
- b. Le Nikolsky est positif
- c. L'Amérique du Sud est une zone endémique
- d. L'anticorps principal est l'anti desmogléine 3
- e. Une atteinte pilaire avec destruction du follicule pileux est possible

Réponses : b,c,e

### Question 2

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant le pemphigus superficiel, quelles sont les réponses justes ?

Veuillez choisir au moins une réponse :

- a. L'immunofluorescence directe est la même que le pemphigus vulgaire
- b. Dans le pemphigus foliacé, l'atteinte cutanée est volontairement diffuse
- c. Le clivage intra épidermique se fait au niveau de la couche basale
- d. L'infiltrat inflammatoire dermique est composé notamment de polynucléaires neutrophiles
- e. Les kératinocytes prennent un aspect de « pierre tombale » en histologie

Réponses : a,b,d

Question 3

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant le pemphigus superficiel, quelles sont les réponses justes ?

Veuillez choisir au moins une réponse :

- a. En cas d'atteinte sévère, la corticothérapie générale est le traitement de première intention et à favoriser
- b. En cas d'atteinte sévère, le rituximab peut être utilisé à raison d'une seule injection
- c. Il existe un « protocole de lever faible » mêlant une corticothérapie générale faible dose et un immunosuppresseur
- d. En cas d'atteinte peu sévère, le traitement de première intention est la dapsone
- e. En cas d'atteinte peu sévère, le traitement de première intention est la corticothérapie générale

Réponses : c,d

## 8.2.8 QCM Pemphigus profond

Question 1

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant le pemphigus vulgaire (profond), quelles sont les réponses justes ?

Veuillez choisir au moins une réponse :

- a. L'aspirine est un médicament inducteur de pemphigus
- b. Les médicaments inducteurs de pemphigus sont les plus souvent porteurs d'un groupe OH
- c. L'isoniazide est un médicament inducteur de pemphigus
- d. Les principaux médicaments inducteurs de pemphigus sont la D-pénicillamine et le captopril
- e. Les principaux anticorps sont les anti desmogléines 1 et 3

Réponses : c,d,e

Question 2

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant le pemphigus vulgaire (profond), quelles sont les réponses justes ?

Veuillez choisir au moins une réponse :

- a. On dit qu'un pemphigus est sévère quand son score de sévérité est > 30
- b. Les lésions dans le pemphigus végétant de Hallopeau se situent surtout dans les grands plis
- c. Les bulles sont flasques à contenu clair et sont peu ou pas prurigineuses
- d. Le score de sévérité du pemphigus est le PDAI
- e. Le pemphigus végétant touche surtout l'abdomen et les organes génitaux

Réponses : b,c,d

Question 3

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant le pemphigus vulgaire (profond), quelles sont les réponses justes ?

Veillez choisir au moins une réponse :

- a. Le taux d'anticorps est corrélé à l'activité de la maladie
- b. Pour les pemphigus sévères, le protocole de Rituximab est 1g à J0 et J15 puis 1 injection de 500mg à M12 en cas de rémission complète
- c. En cas de pemphigus peu sévère, du rituximab ne peut pas être prescrit
- d. En cas d'immunofluorescence directe négative, il convient de chercher une origine médicamenteuse
- e. En cas de rechute sous Rituximab, le dosage des anticorps n'a pas d'intérêt

Réponses : a,b,d

## 8.2.9 QCM Pemphigus paranéoplasique :

Question 1

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant le pemphigus paranéoplasique, quelles sont les réponses justes ?

Veillez choisir au moins une réponse :

- a. L'antigène cible est la desmogléine 1
- b. La maladie de Castleman est fréquemment responsable d'un pemphigus paranéoplasique
- c. La complication principale dans le pemphigus paranéoplasique est la manifestation cardiaque
- d. La clinique du pemphigus paranéoplasique est typique
- e. La première cause de pemphigus paranéoplasique est le carcinome pulmonaire à petites cellules

Réponses : b

Question 2

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Concernant le pemphigus paranéoplasique, quelles sont les réponses justes ?

Veillez choisir au moins une réponse :

- a. Le traitement de référence est la dapsone
- b. Le rituximab a une action sur le plan cutané mais également sur la principale complication systémique de la maladie
- c. L'histologie trouve souvent une dermite lichénoïde et on peut trouver des signes d'érythème polymorphe
- d. L'atteinte pulmonaire fait la gravité de la maladie
- e. L'atteinte muqueuse est présente dans environ 50% cas

Réponses : c,d

## 8.3 Cas cliniques

### 8.3.1 Cas clinique 1 :

#### Question 1

Pas encore répondu

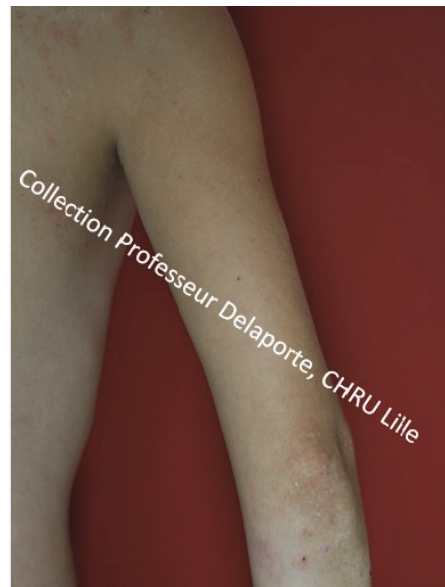
Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Clervie est une enfant de 10 ans sans antécédent dermatologique qui vous est adressée pour une dermatose prurigineuse évoluant depuis plusieurs mois n'ayant pas fait sa preuve étiologique.

Tout a commencé par un prurit isolé puis le tableau clinique s'est modifié avec apparition de petites vésicules et (voir photos) difficile à objectiver car très vite rompues du fait du prurit, associées à des excoriations et des croûtes. Les dermocorticoïdes sont inefficaces.



Question 1 : Quel diagnostic devez-vous éliminer en première intention ?

Réponse attendue :

Gale

**Question 2**

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Question 2 : Vous avez éliminé une scabiose par l'interrogatoire et l'examen clinique, quelles sont les deux hypothèses diagnostiques principales ?

Paragraphe ▼ **B** *I* [Liste à puces] [Liste numérotée] [Liens] [Images] [Smiley] [Vidéo]

**Réponse attendue :**

Dermatite atopique

Dermatite herpétiforme

**Question 3**

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Question 3 : Que cherchez-vous à l'examen clinique en faveur de ces deux hypothèses ?

Paragraphe ▼ **B** *I* [Liste à puces] [Liste numérotée] [Liens] [Images] [Smiley] [Vidéo]

**Réponse attendue :**

- En faveur de la dermatite atopique :
  - . Xérose cutanée
  - . Eczématides (dartres) achromiantes
  - . Atteinte des grands plis
  - . Zones de lichénification
  - . Double pli sous-palpébral
  - . Fissures rétro-auriculaires
  
- En faveur de la dermatite herpétiforme :
  - . Groupement lésionnel herpétiforme
  - . Symétrie des lésions
  - . Prédominance sur les faces d'extension des membres, les épaules, les fesses et la nuque
  - . Atteinte vulvaire
  - . Atteinte muqueuse (stomatite vésiculeuse)

. Purpura pétéchial palmo-plantaire et digital qui pour certains auteurs serait très évocateur de la dermatite herpétiforme de l'enfant.

Question 4  
Pas encore répondu  
Noté sur 1,00  
Marquer la question  
Modifier la question

Question 4 : Sur la base de l'examen clinique, c'est le diagnostic de dermatite herpétiforme que vous retenez, quels éléments anamnestiques cherchez-vous alors chez cette enfant ?

Paragraphe

**B** *I* [Liste à puces] [Liste numérotée] [Liens] [Images] [Smileys] [Tableaux]

Réponse attendue :

- Diarrhées chroniques
- Douleurs abdominales
- Amaigrissement

Question 5  
Pas encore répondu  
Noté sur 1,00  
Marquer la question  
Modifier la question

Question 5 : Vous vous êtes enquis de la présence de signes digestifs et d'un amaigrissement. La probabilité que ces éléments anamnestiques soient présents chez Clervie est-elle importante ? Justifiez votre réponse.

Paragraphe

**B** *I* [Liste à puces] [Liste numérotée] [Liens] [Images] [Smileys] [Tableaux]

Réponse attendue :

- Non
- La dermatite herpétiforme, expression cutanée de l'hypersensibilité au gluten, apparaît le plus souvent dans les cas de maladie cœliaque paucisymptomatique (20 %) ou silencieuse (60 %).

Question 6  
Pas encore répondu  
Noté sur 1,00  
Marquer la question  
Modifier la question

Question 6 : Les parents de Clervie pourraient présenter certaines maladies qui témoigneraient d'une prédisposition immunogénétique en faveur du diagnostic de dermatite herpétiforme chez elle. Lesquelles ?

Paragraphe

**B** *I* [Liste à puces] [Liste numérotée] [Liens] [Images] [Smileys] [Tableaux]

Réponse attendue :

- Maladie cœliaque
- Diabète insulino-dépendant
- Thyroïdite d'Hashimoto
- Maladie de Biermer
- Néphropathies

- Hépatopathies
- Connectivites

**Question 7**

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Question 7 : Quels sont les antigènes d'histocompatibilité significativement liés à la DH ?

Paragraphe **B** *I* ☰ ☰ 🔗 🌀 👉 🖼️ 😊 📺

Réponse attendue :

- HLA-DQ2 (85 % des patients versus 25 % des témoins)
- HLA-DQ 8 (15 % des patients)

**Question 8**

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Question 8 : Quels sont les deux auto-antigènes principaux observés dans cette maladie ? Dans quel ordre apparaissent-ils ? Quel est le mécanisme qui explique leur apparition ?

Paragraphe **B** *I* ☰ ☰ 🔗 🌀 👉 🖼️ 😊 📺

Réponse attendue :

- Transglutaminase tissulaire (TGT) en premier suivi de la transglutaminase épidermique (TGE)
- Phénomène de diffusion de l'auto-réactivité (épitope spreading)

**Question 9**

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Question 9 : Détaillez le bilan paraclinique que vous prescrivez et mentionnez ce que vous en attendez ?

Paragraphe **B** *I* ☰ ☰ 🔗 🌀 👉 🖼️ 😊 📺

Réponse attendue :

- Biopsie cutanée pour histologie standard (vésicule) et immunofluorescence directe (peau péri-lésionnelle) :
  - ➔ Micro-abcès de polynucléaires neutrophiles au sommet des papilles dermiques
  - ➔ Infiltrat lymphocytaire dermique superficiel discontinu et péri-vasculaire
  - ➔ Dépôt granuleux d'IgA plus ou moins C3 au sommet des papilles dermiques



- Sérologies :
  - IgA anti- TGT et anti-TGE en ELISA
  - IgA anti-endomysium en IFI si les précédents sont négatifs
- Exploration de l'entéropathie au gluten :
  - Bilan de malabsorption (fer, albumine, triglycérides et cholestérol, calcium, magnésium, vitamine B12, folates)
  - Fibroscopie oeso-gastro-duodénale avec biopsie de l'intestin grêle à la recherche d'une atrophie villositaire ou d'un infiltrat lymphocytaire intra-épithélial
- Bilan pré-disulone : dosage G6PD et méthémoglobinémie

**Question 10**

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Question 10 : Quelle est la prévalence de la DH au cours de la maladie cœliaque ?

Paragraphe ▾ **B** *I* [Liste à puces] [Liste numérotée] [Liens] [Images] [Smileys] [Vidéo]

**Réponse attendue :**

- Environ 20 % au cours de l'évolution. A contrario, près de 80 % des patients atteints de DH présentent des signes d'atrophie villositaire.

**Question 11**

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Question 11 : Quels sont les éléments essentiels du traitement que vous prescrivez ?

Paragraphe ▾ **B** *I* [Liste à puces] [Liste numérotée] [Liens] [Images] [Smileys] [Vidéo]

**Réponse attendue :**

- Régime sans gluten
- Disulone qui est active sur les manifestations cutanées mais pas sur l'entéropathie. Rapidement efficace sur le prurit, la posologie peut être diminuée après un an de traitement et l'arrêt est souvent possible après deux ans.

Question 12

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Question 12 : Quelles sont les bases du régime sans gluten ? Qu'en attendez-vous ?

Paragraphe B I [Liste à puces] [Liste numérotée] [Liens] [Images] [Smileys] [Vidéo]

Réponse attendue :

- Eviction stricte et à vie du blé, de l'orge et du seigle
- Amélioration voire disparition des signes digestifs
- Rôle protecteur vis-à-vis du risque de lymphome digestif.

Question 13

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Question 13 : Quelle est l'alternative thérapeutique en cas d'intolérance à la dapsoné ?

Paragraphe B I [Liste à puces] [Liste numérotée] [Liens] [Images] [Smileys] [Vidéo]

Réponse attendue :

Sulfasalazine

Question 14

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Question 14 : Quel sera le meilleur témoin de l'observance du régime sans gluten chez Clervie ?

Paragraphe B I [Liste à puces] [Liste numérotée] [Liens] [Images] [Smileys] [Vidéo]

Réponse attendue :

- Négativation des IgA anti-TGE

Question 15

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Question 15 : Bien que cela soit rare, la DH peut, comme les autres dermatoses bulleuses auto-immunes, être déclenchée ou aggravée par certaines molécules. Lesquelles ?

Paragraphe B I [Liste à puces] [Liste numérotée] [Liens] [Images] [Smileys] [Vidéo]

Réponse attendue :

- Iode
- AINS propioniques
- Progestatifs
- Anti-TNF

### 8.3.2 Cas clinique 2

#### Question 1

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Patiente âgée de 30 ans , G1P0, présentant au 8<sup>ème</sup> mois de sa grossesse , une éruption maculo-papuleuse annulaire, prurigineuse, péri-ombilicale, sans caractère évolutif et pour laquelle aucun bilan et aucun traitement ne sont prescrits.

Elle accouche à terme d'un garçon de 3,2 kg.

L'éruption cutanée disparaît totalement en 24h après l'accouchement.

Dès son retour à domicile, le prurit réapparaît, particulièrement intense et des lésions en cocarde sont constatées aux extrémités avant de s'étendre au tronc et à l'ensemble des membres.

Quelles sont vos hypothèses diagnostiques et argumentez ?

#### Réponse attendue :

PUPP

Lésions péri ombilicales prurigineuses apparues au 3eme trimestre

Pemphigoïde gravidique

Lésions péri ombilicales prurigineuses

3eme trimestre de grossesse

Première grossesse

Persistance en post partum

Urticaire aigue

Argument de fréquence

Eruption fugace

Prurit

Erythème polymorphe

Début extrémités

Lésions en cocarde

Toxidermie

Lésions en cocarde

Pas d'interrogatoire sur la prise médicamenteuse

#### Question 2

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Quels sont les examens complémentaires à pratiquer ?

Paragraphe ▼ B I

Rich text editor toolbar with icons for bold, italic, bulleted list, numbered list, link, unlink, insert link, image, smiley, and video.

Réponse attendue :

Biopsie cutanée + IFD

Anticorps anti membrane basale dermoépidermique

NFS, IgE, ionogramme sang urée créatinine bilan hépatique complet, protéinurie 24h

ELISA BP180-NC16A

Bilan pré thérapeutique corticothérapie générale

Sérologies virales avec PCR HSV sur vésicule

Question 3  
Pas encore répondu  
Noté sur 1,00  
Marquer la question  
Modifier la question

Dans l'hypothèse d'une pemphigoïde gravidique, quels sont les résultats attendus ?

Paragraphe B I

Réponse attendue :

Anticorps anti membrane basale dermo épidermique faiblement positif

ELISA BP 180 NC16A positif

Histologie bulle sous épidermique contenant PNN infiltrat dermique éosinophiles et neutrophiles

IFD Dépôts linéaires d'IgG et **C3** le long de la membrane basale

Sérologies virales avec PCR HSV sur vésicules négatives

IgE élevées, éosinophiles élevés

Question 4  
Pas encore répondu  
Noté sur 1,00  
Marquer la question  
Modifier la question

Quelles pathologies associées devez-vous rechercher ?

Paragraphe B I

Réponse attendue :

Vitiligo

Thyroïdite auto immune

Maladie cœliaque

Question 5

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Quel traitement de 1ère ligne, instituez-vous ?

Réponse attendue :

Dermocorticoïdes (propionate de clobétasol) 1 à 3 tubes/jour + anti histaminiques (type cetirizine ou desloratadine) non contre indiqués lors de grossesse ou allaitement

Question 6

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

La patiente souhaite allaiter, le lui conseillez-vous et argumentez ?

Réponse attendue :

A discuter à ce stade

Contre indiqué en cas de traitement par corticothérapie générale ou immunosuppresseurs

A utiliser en cas de résistance aux dermocorticoïdes

Risque d'insuffisance surrénalienne pour l'enfant

Question 7

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

10 jours après le début de votre traitement, son état clinique se dégrade. La patiente développe des œdèmes des membres inférieurs, des œdèmes fugaces des régions labiales et péri-orbitaires. Elle est en quasi-érythrodermie. Les bulles de petite ou grande taille avoisinent les 100/jour. Le prurit est insomniant.

Devez-vous reconsidérer votre diagnostic de pemphigoïde gravidique et argumentez?

Réponse attendue :

Non

Car possibilité d'autonomisation en post partum

Clinique compatible avec lésions vésiculobulleuses+++

Question 8

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Quelle est l'anomalie biologique pouvant expliquer les œdèmes fugaces ?

Paragraphe B I [Liste à puces] [Liste numérotée] [Liens] [Image] [Smiley] [Vidéo]

Réponse attendue :

Hyperéosinophilie

Question 9

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Quel traitement pouvez-vous proposer et argumentez?

Paragraphe B I [Liste à puces] [Liste numérotée] [Liens] [Image] [Smiley] [Vidéo]

Réponse attendue :

Corticothérapie générale en l'absence de contre-indication devant sévérité atteinte et perte protéique +/- associée à immunosuppresseur type azathioprine ou methotrexate ou IGIV

Supplémentation potassique avec règle hygiénodiététique

Supplémentation protéines

Question 10

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Au bout de 4 mois, la patiente est indemne de tout signe clinique. Elle est en voie de sevrage de son traitement. Elle présente un prurit lors de la reprise de ses menstruations.

Quelle contraception lui conseillez-vous ?

Paragraphe [Image] [Smiley]

Réponse attendue :

Tout sauf oestroprogestatif

DIU cuivre

DIU progesterone

Microprogestatifs

Contraception mécanique

Question 11

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Dans quelles circonstances gynéco-obstétricales, peut-on craindre une récurrence de la pemphigoïde gravidique ?

Paragraphe

**B** *I*

☰ ☰

🔗 🌐 📷 😊 📺

Réponse attendue :

Prise d'oestrogènes

Récurrence quasi constante et plus sévère lors des prochaines grossesses

Attention risque choriocarcinome et môle hydatiforme

**8.3.3 Cas clinique 3 :**

Question 1

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

Marquer la question

Modifier la question

Vous recevez un patient de 64 ans en consultation adressé par un stomatologue pour des lésions buccales.

Dans ses antécédents on note une HTA traitée par captopril depuis 3 mois, une consommation éthylo-tabagique, un herpès récurrent.

Il vous rapporte que ces lésions ont commencé il y a 2 semaines et traitées par valaciclovir par son médecin traitant sans efficacité.

Par ailleurs, il vous signale une perte de poids de 10kg en 2 mois et une asthénie.

Cliniquement, vous constatez une gingivite érosive associée à une atteinte linguale sans autre lésion buccale ainsi que des adénopathies cervicales et axillaires dures et fixées. Une hépatomégalie vient compléter le tableau clinique.

Quel diagnostic évoquez-vous en priorité et sur quels arguments ?

Réponse attendue :

Pemphigus paranéoplasique

Âge

Terrain alcoolotabagique

Inefficacité du valaciclovir

Altération de l'état général

Gingivite érosive

Adénopathies fixes

Hépatomégalie

**Question 2**

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Quels diagnostics différentiels évoquez-vous ?

Paragraphe **B** *I* ☰ ☰ 🔗 🌀 🌀 🖼️ 😊 🎬

Réponse attendue :

Pemphigus induit au captopril

Herpes récurrent

Scorbut

**Question 3**

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Compléter l'examen clinique

Paragraphe **B** *I* ☰ ☰ 🔗 🌀 🌀 🖼️ 😊 🎬

Réponse attendue :

Examen ORL avec nasofibroscopie

Recherche atteinte cutanée : polymorphe peut mimer pemphigus pemphigoïde bulleuse erythème polymorphe lichen

Recherche autre atteinte muqueuse : génitale, anale, conjonctivale

Recherche purpura folliculaire

**Question 4**

Pas encore répondu

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Vous notez une atteinte génitale mais pas de purpura folliculaire.

Quels examens paracliniques réalisez-vous au vu du contexte clinique ?

-

Paragraphe **B** *I* ☰ ☰ 🔗 🌀 🌀 🖼️ 😊 🎬

Réponse attendue :

NFS ionogramme sanguin urée créatinine bilan hépatique

Recherche sang dans les selles avec endoscopies digestives

PSA



Electrophorese des protéines sériques immunophénotypage lymphocytaire LDH  
B2microglobulines  
Sérologie VIH

Scanner cervical TAP + PET TDM

Confirmation diagnostique pemphigus paranéoplasique

Ac anti substance intercellulaire (positifs) , ac anti desmogleine 1 et 3

Immunoblot : envoplakine, périplakine, desmoplakine 1 et 2 (positifs)

+/- biopsie muqueuse avec IFD : acantholyse suprabasale, nécrose  
kératinocytaire avec dépôts d'IgG et de C3 interkératinocytaire ou le long de la  
membrane basale

Question 5  
Pas encore  
répondu  
Noté sur 1,00  
Marquer la  
question  
Modifier la  
question

Votre bilan trouve une bicytopenie avec une anémie à 10g/dL, une thrombopénie à 100G/L et une lymphocytose à 4G/L, la B2 microglobuline et les LDH sont élevées.  
Le PSA est normal.  
Le laboratoire de Rouen vous transmet les résultats et trouve des anticorps anti desmoplakine positifs, les anticorps anti desmogleine 1 et 3 sont négatifs.  
Le scanner thoraco abdomino pelvien confirme la présence d'adénopathies axillaires et cervicales supracentimétriques ainsi que l'hépatomégalie, hypermétaboliques au PET TDM.  
Les endoscopies digestives ainsi que la nasofibroscope sont négatives.  
Le diagnostic de pemphigus paranéoplasique est confirmé.

Que suspectez-vous et quel examen confirmera votre diagnostic ?





Réponse attendue :

Hémopathie de type lymphome

Exérèse d'une adénopathie avec envoi en anatomopathologie

Question 6  
Pas encore  
répondu  
Noté sur 1,00  
Marquer la  
question  
Modifier la  
question

Le patient se plaint d'une dyspnée aigue.  
Quelles sont les 2 principales causes à suspecter ?

Paragraphe ▼ B I      

Réponse attendue :

Embolie pulmonaire

Manifestation pulmonaire du pemphigus paranéoplasique de type bronchiolite oblitérante

Pronostic sombre, fait la gravité de la maladie, environ 18% des pemphigus paranéoplasiques

Question 7  
Pas encore répondu  
Noté sur 1,00  
Marquer la question  
Modifier la question

Le diagnostic de Lymphome B est confirmé.  
Quel traitement pourriez-vous instaurer ?

Paragraphe B I [Liste à puces] [Liste numérotée] [Liens] [Images] [Smiley] [Vidéo]

Réponse attendue :

A discuter avec les hématologues et les oncologues.

Rituximab, actif sur le lymphome et le pemphigus paranéoplasique

Question 8  
Pas encore répondu  
Noté sur 1,00  
Marquer la question  
Modifier la question

Quel bilan pré thérapeutique et quelles mesures associées réalisez-vous ?

-

Paragraphe B I [Liste à puces] [Liste numérotée] [Liens] [Images] [Smiley] [Vidéo]

Réponse attendue :

NFS ionogramme sang urée créatinine bilan hépatique

EPPS, DFIG, immunophénotypage lymphocytaire

Sérologies VIH VHB VHC EBV CMV rougeole VZV

Quantiféron

Panoramique dentaire


Mise à jour vaccinale DTP + antipneumococcique

Prophylaxie herpétique : valaciclovir

Question 9  
Pas encore répondu  
Noté sur 1,00  
Marquer la question  
Modifier la question

Si le diagnostic avait été celui de leucémie, le traitement aurait-il été le même ? Si non, qu'auriez-vous fait ?

Paragraphe B I



Réponse attendue :

Non

Prise en charge multidisciplinaire à discuter avec oncologue et hématologue

Prise en charge de la leucémie+++

Discuter corticothérapie générale

## 8.4 Questionnaire pour les internes :

- 1\* Combien de temps avez vous mis pour réaliser ce e-learning ?
- <1h
  - 1h-2h
  - 2h-3h
  - >3h
- 2\* Trouvez-vous utile d'avoir accès à cette banque de données ?
- Oui
  - Non
  - Sans opinion
- 3\* Pensez-vous reconsulter ce cours au cours de votre cursus ?
- Oui
  - Non
  - Sans opinion
- 4\* Préférez-vous un cours magistral à ce cours ?
- Oui
  - Non
  - Sans opinion
- 5\* Pensez-vous avoir progressé sur les dermatoses bulleuses auto-immunes ?
- Oui
  - Non
  - Sans opinion
- 6\* Quelle partie du e-learning avez vous préféré ?
- Epidémiologie
  - Clinique avec iconographie
  - Histologie
  - Thérapeutique
  - QCM
  - Cas Cliniques
- 7\* Préférez-vous les cas cliniques sous forme de Questions à Réponses Ouvertes et Courtes (QROC) aux QCM ?
- Oui
  - Non
  - Sans opinion
- 8\* Comment avez-vous trouvé la difficulté des cas cliniques ?
- Abordable
  - Moyennement abordable
  - Pas du tout abordable

## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admis(e) 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.

**Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés**. **Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.**



## RESUME

Introduction : La progression technologique avec l'avènement de l'ère du numérique a permis le développement d'enseignement à distance, notamment dans le domaine médical.

La dermatologie-vénérologie est une spécialité médicale particulièrement adaptée au e-learning par son caractère très clinique et visuel.

L'objectif était d'élaborer un e-learning sur les dermatoses bulleuses auto-immunes destiné aux internes inscrits en D.E.S. de Dermatologie-Vénérologie à l'Université d'Aix-Marseille.

Matériel et méthode : Le e-learning créé a été implanté sur la plateforme AMeTICE de l'Environnement Numérique de Travail d'Aix-Marseille. Des QCM et des cas cliniques étaient réalisés.

Les internes devaient ensuite répondre à un questionnaire de satisfaction.

Résultats : 16 internes, soit 94% de l'effectif, ont suivi la formation et répondu au questionnaire. La durée pour la réaliser était d'au moins 2 heures pour 76%. L'ensemble des internes trouvait la formation utile, pensait reconsulter ce cours durant leur cursus et trouvait avoir progressé sur les dermatoses bulleuses auto-immunes. Les réponses étaient plus disparates concernant la préférence avec un cours magistral.

Conclusion : Notre cours est en lien avec notre époque où les e-learning sont fréquents et l'ère du numérique semble de plus en plus développer ce type d'enseignement.

D'après les réponses des internes, le cours idéal semblerait être un e-learning associé à un cours en présentiel de type blended learning.

Mots clés : dermatologie, e-learning, dermatose bulleuse auto-immune