HAL
open science

Présentation clinique en fonction des auto-anticorps exprimés par les patients antillais atteints de pemphigoïde bulleuse : étude PEMDA

Emma Borg

To cite this version:

Emma Borg. Présentation clinique en fonction des auto-anticorps exprimés par les patients antillais atteints de pemphigoïde bulleuse : étude PEMDA. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-04105444

HAL Id: dumas-04105444

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04105444

Submitted on 30 May 2023

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.

UNIVERSITE DES ANTILLES

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD

2021

N°2021ANTI0675

Présentation clinique en fonction des auto-anticorps exprimés par les patients antillais atteints de pemphigoïde bulleuse

Etude PEMDA

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine des Antilles et de la Guyane
Et examinée par les Enseignants de ladite Faculté

Le 19 octobre 2021

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

BORG Emma

Examinateurs de la thèse :

M. COUPPIE Pierre, Professeur
Spécialité dermatologie et vénérologie
Président du jury

Mme CORDEL Nadège, Professeur
Spécialité dermatologie et vénérologie
Directeur de thèse

M. NACHER Mathieu, Professeur
Spécialité épidémiologie

Mme BAUBION Emilie, Docteur en médecine
Spécialité dermatologie et vénérologie

Mme RINALDO Leila, Docteur en médecine
Spécialité gériatrie

UNIVERSITE DES ANTILLES

FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

Président de l'Université : Eustase JANKY
Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Christophe DELIGNY

Professeurs des Universités

NEVIERE Rémi	**Physiologie** CHU de MARTINIQUE
Pascal BLANCHET	**Chirurgie Urologique** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
André-Pierre UZEL	**Chirurgie Orthopédique et Traumatologie** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Pierre COUPPIE	**Dermatologie** CH de CAYENNE
Bertrand De TOFFOL	**Neurologie** CH de CAYENNE
Suzy DUFLO	**ORL – Chirurgie Cervico-Faciale** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Eustase JANKY	**Gynécologie-Obstétrique** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
DE BANDT Michel	**Rhumatologie** CHU de MARTINIQUE
François ROQUES	**Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire** CHU de MARTINIQUE
Jean ROUDIE	**Chirurgie Digestive** CHU de MARTINIQUE

Louis-Etienne GAYET	**Chirurgie Orthopédique et Traumatologie** CHU de MARTINIQUE
André CABIE	**Maladies Infectieuses et Tropicales** CHU de MARTINIQUE
Philippe CABRE	**Neurologie** CHU de MARTINIQUE
Raymond CESAIRE	**Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie** CHU de MARTINIQUE
Sébastien BREUREC	**Bactériologie & Vénérologie Hygiène hospitalière** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Antoine ADENIS	**Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention** CH de CAYENNE
Annie LANNUZEL	**Neurologie** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Louis JEHEL	**Psychiatrie Adulte** CHU de MARTINIQUE
Mathieu NACHER	**Epidémiologie** CH de CAYENNE
Michel CARLES	**Anesthésie-Réanimation** CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES
Magalie DEMAR-PIERRE	**Parasitologie et Infectiologue** CH de CAYENNE
Vincent MOLINIE	**Anatomie Cytologie Pathologique** CHU de MARTINIQUE
Philippe KADHEL	**Gynécologie-Obstétrique** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Jeannie HELENE-PELAGE	**Médecine Générale** Cabinet libéral au Gosier
MEJDOUBI Mehdi	**Radiologie et Imagerie** CHU de MARTINIQUE
VENISSAC Nicolas	**Chirurgie Thoracique et cardiovasculaire** CHU de MARTINIQUE

DJOSSOU Félix	**Maladies Infectieuses Et tropicales** CH de CAYENNE
Christophe DELIGNY	**Gériatrie et biologie du vieillissement** CHU de MARTINIQUE
Narcisse ELENGA	**Pédiatrie** CH de CAYENNE
Karim FARID	**Médecine Nucléaire** CHU de MARTINIQUE
Moustapha DRAME	**Epidémiologie Economie de la Santé et Prévention** CHU de MARTINIQUE
TABUE TEGUO Maturin	**Médecine interne : Gériatrie et biologie du vieillissement** CHU de GUADELOUPE
CORDEL Nadège	**Dermato -Vénérologie** CHU de GUADELOUPE
ROGER Pierre-Marie	**Maladies Infectieuses, Maladies Tropicales** CHU de GUADELOUPE
MERLE Harold	**Ophtalmologie** CHU de MARTINIQUE
KALLEL Hatem	**Médecine Intensive-Réanimation** CHU de CAYENNE
Stéphanie PUGET	**Neurochirurgie** CHU de MARTINIQUE

Professeurs des Universités Associés

Franciane GANE-TROPLENT	**Médecine générale** Cabinet libéral les Abymes
Papa Ngalgou GUEYE	**Médecine D'urgence** CHU de MARTINIQUE
Hossein MEHDAOUI	**Médecine Intensive-Réanimation** CHU de MARTINIQUE

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Jocelyn INAMO	**Cardiologie** CHU de MARTINIQUE
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	**Endocrinologie** CHU de GUADELOUPE
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	**Nutrition** CHU de GUADELOUPE
GELU-SIMEON Moana	**Gastroentérologie** CHU de GUADELOUPE
BACCINI Véronique	**Hématologie, Transfusion** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
MASSE Franck	**Médecine Générale**
JOACHIM-CONTARET Clarisse	**Epidémiologie, Economie de la Santé et prévention** CHU de MARTINIQUE
BRUREAU Laurent	**Chirurgie Urologique** CHU de GUADELOUPE
KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Walé	**Médecin généraliste** Maison de santé Pluriprofessionnelle du Lamentin
CARRERE Philippe	**Médecin généraliste** 60 route du camp Jacob
BERAL Cindy	**Ophtalmologie** CHU de GUADELOUPE

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

BROUZENG-LACOUSTILLE Charlotte	**Endocrinologie** CHU DE GUADELOUPE
CHAUMONT Hugo	**Neurologie** CHU de GUADELOUPE
BUTORI Pauline	**ORL** CHU de GUADELOUPE
OBERT-MARBY Camille	**Médecin Générale** CH de l'Ouest guyanais
BAGOEE Cécile	**Médecine Interne** CHU de MARTINIQUE
AOUN Tanous	**Chirurgie Cardiaque et Thoracique** CHU de MARTINIQUE
CHEVALLIER Ludivine	**Chirurgie Générale et VIS** CH de CAYENNE
SYLVESTRE Emmanuelle	**Maladies Infectieuses** CHU de MARTINIQUE
LOUIS-SIDNEY Fabienne	**Cardiologie** CHU de MARTINIQUE
HUYGHUES DES ETAGES Gunther	**ORL** CHU de GUADELOUPE
DECAESTECKER Antoine	**Anesthésiologie/Réanimation** CHU de GUADELOUPE
PASQUIER Jérémie	**Maladies Infectieuses maladies Tropicales** CHU de MARTINIQUE
ZELLALI Kenza	**Pédiatrie** CHU de CAYENNE
PERROT Emmanuel	**Urologie** CHU de GUADELOUPE
JEREMIE Jean-Marc	**Psychiatrie** CHU de MARTINIQUE
MONNIER Benjamin	**Gynécologie Obstétrique**

CHU de GUADELOUPE

SAINTE-ROSE Vincent — **Parasitologie**
CH de Cayenne

ROLLE Amélie — **Anesthésie-Réanimation**
CHU de GUADELOUPE

CARPIN Jamila — **Médecine Générale**
Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Franciane

PLACIDE-FRANCIL Axiane — **Médecine Générale**
CHU de MARTINIQUE

LARA Kève-Yann — **Médecine Générale**
Maison Médicale de la Rotonde

BLAIZOT Romain — **Dermatologie**
CH de CAYENNE

PARSEMAIN Aurélie — **ORL**
CHU de GUADELOUPE

DUDOUIT Sylvain — **Chirurgie Orthopédique**
CHU de GUADELOUPE

Remerciements

Au Professeur Couppie, *de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse et pour son enseignement passionné de la dermatologie tropicale*

Au Professeur Cordel, *de m'avoir guidée avec bienveillance dans ce travail de recherche*

Au Professeur Nacher, *pour l'organisation du séminaire d'écriture scientifique en Guyane et d'avoir accepté de faire partie de ce jury*

A l'équipe de dermatologie du Dr Baubion (CHU de Martinique) : *Docteurs Amazan, Ferrati et Muguet de m'avoir accompagnée dans mes premiers gestes de dermatologue. Je remercie particulièrement le Dr Baubion pour sa passion contagieuse de la dermatologie et d'avoir accepté de juger mon travail*

Au Dr Rinaldo*, d'avoir accepté de faire partie de ce jury, diversifiant ainsi notre réflexion sur ce sujet à la fois dermatologique et gériatrique*

A l'équipe de dermatologie du Pr Beylot-Barry (CHU de Bordeaux) *pour cette année enrichissante, et à mes collègues et amis bordelais pour leur soutien et tous ces souvenirs*

Au Docteur Philibert et au Docteur Legal *qui ont été au cœur de l'élaboration de ce travail en Guadeloupe, pour leur gentillesse et leur optimisme*

A l'équipe de dermatologie du Pr Couppie (CH de Cayenne), *soudée et complémentaire ; que la dermatologie est vaste !*

A mes parents, *de m'avoir fait grandir, m'avoir aimée et soutenue et grâce auxquels je suis une adulte (plutôt) équilibrée*

A mes petites sœurs Charlotte et Jeanne, *les prunelles de mes yeux, avec lesquelles j'ai la chance de vivre une magnifique relation, je suis si fière de vous les mimis !*

A ma famille *pour leur amour et leur soutien sans faille*

A Denis, *mon meilleur rayon de soleil, merci pour toutes ces aventures passées et à venir*

A mes amis marseillais, co-VP puis co-externes : *Marion, Nicolas, Jordan, Camille, Julie, Mélanie*

Et à tous ceux que je n'ai pas pu citer…

Contributions des auteurs au travail :

Ce travail a été encadré par le Pr Nadège CORDEL tout au long de son élaboration et de sa rédaction

J'ai assuré le recueil des données anonymisées, la revue bibliographique et l'information des patients puis la rédaction du manuscrit

Le Dr Fabienne JOUEN a fourni les données immunologiques relatives aux demandes d'anticorps des patients suivis au CHU de Guadeloupe

M. Benoît TRESSIERES a réalisé l'analyse statistique des données

Le résumé de cette thèse a été accepté pour présentation affichée aux Journées dermatologiques de Paris 2021

Sommaire

Résumé 11
I. Introduction 14
1. Définition 14
2. Epidémiologie 15
3. Physiopathologie 16
4. Critères diagnostiques 18
5. Description et place de l'ELISA dans l'arsenal diagnostique 19
6. Rationnel de l'étude 20
7. Objectifs de l'étude 21
II. Matériels et Méthodes 22
1. Aspects éthiques et réglementaires 22
2. Conception de l'étude 22
3. Critères d'inclusion et d'exclusion 23
5. Définition des critères d'atypie 24
6. Répartition des patients en 3 groupes 24
7. Analyse statistique 25
III. Résultats 26
1. Caractéristiques générales de la population 26
2. Caractéristiques générales des patients selon leur répartition en 3 groupes 28
3. Résultats d'intérêt chez les patients des 3 groupes 29
IV. Discussion 30
1. Limites de l'étude 30
2. Caractéristiques de la population 30
3. Distribution des anticorps 32
4. Association entre la présentation clinique au diagnostic et le type d'auto-anticorps exprimé 32
5. Mortalité et taux d'anti-BPAG2 33
V. Conclusion 34
Références 35
Annexes 40
1. Attestation d'approbation du comité d'éthique 40
2. Fiche de recueil des données 41
3. Indice de Karnofsky 42
4. Note d'information à l'attention des patients inclus 43
Serment d'Hippocrate 45
Imprimatur ..... **Erreur ! Signet non défini.**

Résumé

Introduction La pemphigoïde bulleuse est la maladie bulleuse auto-immune la plus fréquente, y compris en population antillaise. L'incidence de la maladie en Guadeloupe a été estimée à 23,3 cas/million d'habitants/ an.

La recherche des anticorps (AC) anti-BPAG1 et anti-BPAG2 caractéristiques de la maladie fait partie de la démarche diagnostique. Elle peut être réalisée en routine par technique ELISA avec une sensibilité de 57 à 63% et de 79 à 93% respectivement pour les AC anti-BPAG1 et anti-BPAG2 et avec une spécificité de 97% pour les deux types d'anticorps.

Une étude multicentrique française, menée en population majoritairement caucasienne, a rapporté une association entre la présentation clinique de la pemphigoïde bulleuse et l'expression des AC anti-BPAG1 et anti-BPAG2. Dans cette étude, la présence des AC anti-BPAG1 était associée aux présentations cliniques typiques de la maladie, tandis que la présence des AC anti-BPAG2 était associée à une atteinte plus fréquente de l'extrémité céphalique (considérée comme un critère clinique d'atypie).

L'objectif de mon travail était d'étudier cette association en population antillaise.

Matériels et Méthodes Les cas diagnostiqués entre mai 2006 et avril 2021 ont été identifiés rétrospectivement à partir du fichier informatisé du laboratoire d'immunologie référent (CHU de Rouen). Les patients étaient inclus entre novembre 2020 et avril 2021 selon les critères suivants : un diagnostic de pemphigoïde bulleuse conforme à la définition du groupe bulles de la Société Française de Dermatologie (association de critères cliniques, histologiques et immunologiques), une positivité des AC anti-BPAG1 et/ou BPAG2 par technique ELISA, et un phototype compris entre IV et VI selon la classification de Fitzpatrick.

Les patients dont le dossier médical était incomplet ou manquant (n=4), ceux pour lesquels un diagnostic différentiel a été retenu (n=13), ainsi que les patients de phototype I à III (n=4) ont été exclus. Un patient ne remplissant pas l'ensemble des critères diagnostiques a également été exclu.

Résultats La population d'intérêt (n=62) était majoritairement de sexe féminin (69,4%), âgée en moyenne de 84,3 ans au diagnostic avec un indice de Karnofsky moyen de 51,8%.
La majorité des patients (58/62 - 94%) présentait des AC anti-BPAG2 et 74 % (46/62) présentait des AC anti-BPAG1. Le taux moyen était de 88U/mL pour les AC anti-BPAG1 et de 131U/mL pour les AC anti-BPAG2. La forme clinique multi-bulleuse était la plus représentée (59,7%).
La positivité des AC anti-BPAG2 était associée à une présentation clinique multi-bulleuse (66,1% vs 0% *p=0,018*) et à une sévérité (définie par une forme multi-bulleuse et/ou au moins 2 lignes thérapeutiques) plus fréquente (63,8% vs 0% *p=0,023*). La présence exclusive d'AC anti-BPAG2 était associée aux atteintes muqueuses (18,8 versus 2,2% *p=0,049*) et de l'extrémité céphalique (50% vs 17,4% *p=0,025*). La présence exclusive d'AC anti-BPAG1 était associée dans tous les cas à une forme pauci-bulleuse sans critère clinique d'atypie. Les localisations aux membres supérieurs, inférieurs et au tronc n'étaient pas associées à un type particulier d'anticorps.

Discussion Contrairement à l'étude princeps, le profil sérologique de notre population était majoritairement anti-BPAG2+, ce qui est en accord avec les données récentes de la littérature. Cette différence pourrait s'expliquer par le recours à des techniques de détection des anticorps différentes, car l'immunoblot utilisé dans l'étude princeps est moins sensible que l'ELISA en particulier pour la détection de l'AC anti-BPAG2.
Les associations de l'AC anti-BPAG2 avec une présentation clinique multi-bulleuse et avec une forme plus sévère de la maladie sont également documentées dans la littérature récente.

Le taux moyen élevé des AC anti BPAG2 dans notre étude pourrait expliquer la surreprésentation des formes multi-bulleuses dans la cohorte étudiée.

L'association entre l'atteinte de l'extrémité céphalique et la présence exclusive d'AC anti-BPAG2 a déjà été mise en évidence dans l'étude princeps ; elle s'associait en plus ici aux atteintes muqueuses.

La présence d'AC anti-BPAG1 isolés semblait associée aux présentations cliniques typiques (notamment une topographie des lésions prédominant aux membres et à la partie inférieure du tronc) comme précédemment, cependant le faible effectif de cette catégorie dans notre population (n=4) a limité l'analyse statistique.

Conclusion En population antillaise de Guadeloupe comme en population caucasienne, la présence des AC anti-BPAG2 semble associée à des formes cliniques multi-bulleuses et plus sévères de pemphigoïde bulleuse ; lorsqu'il est isolé, cet anticorps semble associé à des critères cliniques d'atypie (atteinte muqueuse et de l'extrémité céphalique) dans cette population.

I. Introduction

1. Définition

La pemphigoïde bulleuse fait partie des maladies bulleuses auto-immunes. Elles se caractérisent par une rupture de tolérance immune vis-à-vis de protéines de structure de la peau et/ou des muqueuses[1]. La lésion élémentaire de la pemphigoïde bulleuse est une bulle tendue qui résulte d'un décollement entre la membrane basale et l'épiderme. La maladie survient préférentiellement chez les sujets de plus de 70 ans avec des comorbidités neurologiques[2].
La présentation clinique classique est l'association d'un prurit, de bulles cutanées tendues à contenu clair sur fond érythémateux et de plaques pseudo-urticariennes sans signe de Nikolsky[3]. Les atteintes muqueuses sont rares (10-20% de patients)[1,3,4].
Les présentations cliniques non bulleuses sont possibles et surviennent chez environ 20% des patients[5,6]. Plus rarement, l'aspect clinique initial peut évoquer une autre pathologie cutanée tant il est inhabituel : prurigo, eczéma, urticaire, toxidermie, érythème polymorphe, erythema gyratum repens, etc[7]. Dans ces cas, le clinicien peut s'aider d'outils immunologiques supplémentaires, qui détectent les auto-anticorps impliqués dans la maladie, permettant ainsi de distinguer la pemphigoïde bulleuse des autres maladies bulleuses auto-immunes[6,7]. Le diagnostic de la maladie est en effet confirmé par un faisceau d'arguments cliniques, histologiques et immunologiques[8].

La sévérité clinique initiale conditionne les modalités du traitement dont les principes sont détaillés dans le protocole national de diagnostic et de soins actualisé par les experts nationaux en 2020. Le traitement est basé en première intention sur l'application quotidienne de propionate de clobétasol (DERMOVAL®/CLARELUX®) sur toute la surface cutanée (hors visage)[9].

On distingue les formes pauci-bulleuses (moins de 10 nouvelles bulles par jour) des formes multi-bulleuses, traitées respectivement par une posologie initiale de 2 et 3 tubes de propionate de clobétasol[10]. En cas de résistance, le recours à un traitement systémique par corticothérapie générale (PREDNISONE® à 0,5mg/kg/j) ou immunosuppresseur (méthotrexate ou mycophénolate mofétil) peut être proposé en fonction des comorbidités du patient.

Plus récemment, d'autres traitements ont été inclus dans l'arsenal thérapeutique grâce à une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de la maladie ; l'omalizumab (XOLAIR®), anticorps monoclonal anti-IgE, peut ainsi être proposé, ainsi que le rituximab (MABTHERA®), anticorps anti-CD20. La doxycycline (DOXYCYCLINE®) peut être utilisée en combinaison avec les dermocorticoïdes locaux chez les patients en mauvais état général et/ou en cas de contre-indication aux autres thérapeutiques.

2. Epidémiologie

La pemphigoïde bulleuse est la plus fréquente des maladies bulleuses auto-immunes, avec une incidence européenne comprise entre 2,5 et 42,8 cas/millions d'habitants par an[11].

Son incidence en Guadeloupe est estimée à 23,3 cas/millions d'habitants/an[12].

La population touchée par la maladie est constituée de personnes âgées de plus de 70 ans, avec une forte incidence (150-330 cas/millions d'habitants/an) après 80 ans[1].

Une prédominance féminine est décrite dans les cohortes françaises, avec un sexe ratio homme/femme compris entre 0,5 et 0,7[9,10].

Les patients présentent des comorbidités neurologiques associées dans au moins un tiers des cas, majoritairement à type de démence, de maladie de Parkinson et/ou d'AVC[2].

Des facteurs prédisposants de la maladie ont été décrits. Il s'agit d'une part de facteurs endogènes (génétiques, liés à l'âge et aux comorbidités neurologiques) et d'autre part de facteurs exogènes.
Parmi ceux-ci on retrouve des médicaments (gliptines, anti-TNF, anti-PD1 et PDL1, certains antibiotiques, bétabloquants, diurétiques, anti-inflammatoires, neuroleptiques), des vaccins, des infections, des facteurs physiques (traumatisme, brûlure, chirurgie, exposition aux UV, radiothérapie), la transplantation d'organe[13].
La mortalité à 1 an se situe entre 20 et 40%, soit 2 à 3 fois plus élevée que dans la population de même âge et de même sexe. Elle est associée aux formes étendues de pemphigoïde bulleuse, au faible indice de Karnofsky et à l'utilisation d'une corticothérapie générale[1].
L'incidence de la maladie a pratiquement triplé en vingt ans. Cette forte augmentation peut s'expliquer par le vieillissement de la population, l'incidence croissante des pathologies neurologiques et leur retentissement sur l'autonomie des patients, l'utilisation de médicaments inducteurs, une meilleure sensibilité diagnostique grâce à une meilleure connaissance de la maladie (notamment pour les formes atypiques)[11,14].

3. Physiopathologie

Les hémidesmosomes sont des structures moléculaires impliquées dans l'adhésion du cytosquelette des kératinocytes à la matrice extracellulaire du derme. Dans la pemphigoïde bulleuse, deux constituants de ces hémidesmosomes sont la cible des auto-anticorps impliqués dans la perte de cohésion entre l'épiderme et le derme . Il s'agit de la protéine intra-kératinocytaire BPAG1 (aussi appelée BP230)[15], et de la protéine transmembranaire BPAG2 (aussi appelée BP180 ou collagène XVII)[16], qui lie le kératinocyte et la membrane basale[1]. Le domaine extracellulaire NC16A de BPAG2 a été démontré comme étant l'épitope antigénique majoritairement impliqué dans la maladie et peut être détecté par technique ELISA[17].

Les données physiopathologiques actuelles plaident en faveur de l'implication de l'immunité cellulaire et de l'immunité humorale, dans le processus aboutissant au clivage des jonctions entre le derme et l'épiderme[18–22].

La présentation des antigènes BPAG1 et BPAG2 aux lymphocytes T stimule la production d'auto-anticorps (sous-type majoritaire IgG mais aussi IgE et parfois IgA) par les lymphocytes B. La fixation des auto-anticorps sur leur épitope déclenche une cascade inflammatoire qui active le complément et induit le recrutement de cellules inflammatoires et la synthèse d'enzymes protéolytiques[23]. L'ensemble de ces mécanismes aboutit au clivage dermo-épidermique[24,25].

Le rôle pathogène de l'anticorps anti-BPAG2 a été démontré par *Liu et al* en 1993 à partir d'un modèle murin. L'injection passive d'IgG anti-BPAG2 chez de jeunes souris provoquait un décollement dermo-épidermique. Il s'associait en histologie à une bulle sous épidermique et en immunofluorescence directe à un marquage linéaire d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale épidermique, deux éléments typiques de la maladie[26].

Son caractère central dans la physiopathologie de la maladie a par la suite été rapporté dans de nombreuses études[27–30].

En 1997, la détection de l'anticorps anti-BPAG2 a été rapporté comme étant un marqueur de mauvais pronostic chez 94 patients français atteints de pemphigoïde bulleuse[31]. Dans une étude prospective multicentrique récente, la mortalité à 1 an était augmentée chez les patients exprimant un fort taux d'anti-BPAG2 avant le début du traitement[32].

Cette corrélation entre la sévérité, l'activité de la maladie, le mauvais pronostic et le taux d'anticorps n'a pas été mise en évidence pour l'anticorps anti-BPAG1.

4. Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques de la maladie ont été définis par le groupe bulles (groupe national de recherche sur les maladies bulleuses auto immunes) de la Société Française de Dermatologie (SFD).

Les critères cliniques sont définis par la présence d'au moins trois des quatre signes cliniques suivants : âge supérieur à 70 ans, absence d'atteinte muqueuse, absence d'atteinte préférentielle de la tête, du cou et de la moitié supérieure du tronc, absence de cicatrice atrophique[33].

Les critères histologiques sont définis par la présence, à l'examen anatomopathologique d'une bulle, d'un décollement sous épidermique caractéristique de la maladie. D'autres aspects moins caractéristiques mais compatibles avec le diagnostic sont également possibles : i) infiltrat de polynucléaires éosinophiles dans la cavité de la bulle et/ou dans le derme adjacent, ii) spongiose à éosinophiles, iii) œdème dermique associé à un infiltrat modéré de lymphocytes et d'éosinophiles au contact de l'épiderme, dans les formes débutantes[34].

Le critère immunologique est prioritairement la positivité de l'immunofluorescence directe, définie par la présence de dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 le long de la jonction dermo-épidermique. Dans les cas difficiles ou en absence d'accès à cette technique, les auto-anticorps peuvent être détectés par d'autres méthodes (sur prélèvement cutané ou par analyse du sérum du patient)[35].

5. Description et place de l'ELISA dans l'arsenal diagnostique

La détection des anticorps anti-BPAG1 et anti-BPAG2 peut être réalisée de manière semi-quantitative (résultat exprimé en U/mL) par technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)[36–38]. La mise en présence du sérum du patient dans un puits tapissé de l'épitope antigénique révèle, après adjonction d'un anticorps anti-IgG humain couplé à une péroxydase, la présence de l'auto-anticorps (technique spectrophotométrique).
Cette technique est dotée de bonnes performances diagnostique avec une sensibilité de 57 à 63% et de 79 à 93% respectivement pour les anticorps anti-BPAG1 et anti-BPAG2 et une spécificité de 97% pour les deux types d'anticorps[17,36–43].

Elle apporte une aide au spécialiste dans les formes cliniques atypiques, mais reste sujette à débat en tant que critère diagnostique de la maladie, notamment vis-à-vis de l'IFD toujours considérée comme le gold standard parmi les critères immunologiques[17,44–48].
En effet, l'expression de l'anticorps anti-BPAG2 peut être retrouvée dans d'autres pathologies dermatologiques[49].

Cependant, pour la pratique clinique, l'analyse de son taux a été rapporté comme un outil intéressant dans l'évaluation initiale et le suivi des patients[50]. Une corrélation a notamment été établie entre l'activité de la maladie et le taux d'anticorps anti-BPAG2 au cours du suivi[51]. Son dosage pourrait ainsi permettre d'anticiper les rechutes, et donc la nécessité d'une reprise ou d'une intensification du traitement[52]. Dans une étude prospective multicentrique française, une plus faible diminution du taux d'anticorps anti-BPAG2 a été décrite chez les patients rechuteurs à 1 an comparativement aux patients non rechuteurs[39]. Une décroissance forte et précoce du taux initial d'anticorps anti-BPAG2 pourrait ainsi indiquer un plus faible risque de rechute.

D'autres tests immunologiques peuvent également être utilisés pour la détection des deux auto-anticorps d'intérêt :
étude des anticorps sériques par immunofluorescence indirecte (IFI) sur œsophage de singe (recherche d'anticorps anti-membrane basale épidermique), IFI sur peau clivée par le NaCl molaire qui montre une fixation sur le versant épidermique (toit de la bulle), immunoblot (progressivement abandonné au profit de l'ELISA), immunomicroscopie électronique directe (technique réalisée sur prélèvement cutané)[53].

6. Rationnel de l'étude

En 2004, dans une étude prospective multicentrique menée en population française majoritairement d'origine caucasienne, *Gary et al* retrouvait une association entre la présentation clinique et le type d'anticorps exprimé chez les patients atteints de pemphigoïde bulleuse[54].
La présence d'anticorps anti-BPAG1 était associée aux présentations cliniques classiques de la maladie tandis que la présence de l'anticorps anti-BPAG2 était associée à une atteinte plus fréquente de l'extrémité céphalique.
Cette observation intéressante n'a pas donné suite à d'autres travaux sur le sujet.
Je me suis intéressée à cette association chez les patients antillais de Guadeloupe.

7. Objectifs de l'étude

L'objectif principal était de rechercher une association entre la présentation clinique et les auto-anticorps exprimés par les patients antillais atteints de pemphigoïde bulleuse en Guadeloupe.

Les objectifs secondaires étaient i) de rechercher une association entre la sévérité clinique (définie par une forme multi-bulleuse de la maladie et/ou l'utilisation d'au moins 2 lignes de traitement) et le type d'auto-anticorps exprimés dans cette même population, et ii) de rechercher une association entre le taux d'anticorps anti-BPAG2 et la mortalité à 1 an.

II. Matériels et Méthodes

1. Aspects éthiques et réglementaires

Cette étude a été approuvée par la commission recherche éthique du Centre Hospitalier Universitaire de la Guadeloupe en date du 07/06/2021 (numéro d'enregistrement A51_21_06_07_PEMDA). Une lettre d'information a été envoyée aux patients vivants. Celle-ci expliquait l'intérêt de l'étude, les modalités du recueil anonymisé des données et permettait aux patients opposés à celui-ci d'être exclus par simple retour de courrier. A la date du 14/08/2021 (1 mois après l'envoi de la lettre d'information, correspondant au délai de rétractation annoncé), aucun courrier d'opposition n'a été reçu.

2. Conception de l'étude

Les patients ont été inclus de manière rétrospective entre le 1er novembre 2020 et le 30 avril 2021 à partir du recueil exhaustif des demandes d'anticorps anti-BPAG1 et anti-BPAG2 adressées par le CHU de la Guadeloupe au laboratoire d'immunologie de référence (CHU de Rouen) entre le 1er mai 2006 et le 30 avril 2021, soit une période de 15 ans. La liste des patients a ensuite été comparée à la liste des diagnostics de pemphigoïde bulleuse déclarés auprès du département d'informatique médicale (DIM) du CHU de Guadeloupe. Les diagnostics ont été vérifiés par l'examen des dossiers des patients. A la date de point du 25/07/2021, des nouvelles concernant l'évolution et la mortalité ont été recueillies pour l'ensemble des patients de la cohorte.

3. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- diagnostic de pemphigoïde bulleuse confirmé par la présence d'au moins 2/3 des critères parmi : 1) critères cliniques: présentation clinique typique conformément aux critères validés par le groupe bulles de la SFD soit la présence d'au moins trois des quatre signes cliniques suivants : âge supérieur à 70 ans, absence d'atteinte muqueuse, absence d'atteinte préférentielle de la tête, du cou et de la moitié supérieure du tronc, absence de cicatrice atrophique.

2) critères histologiques : présence d'une bulle sous-épidermique ou d'un aspect compatible avec une pemphigoïde bulleuse à l'examen histologique d'une biopsie cutanée.

3) critères immunologiques : présence de dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 le long de la jonction dermo-épidermique en immunofluorescence directe ou marquage en IgG du versant épidermique sur peau clivée par le NaCl en immunofluorescence indirecte.

- sérologie (technique ELISA) positive pour au moins un des 2 auto-anticorps caractérisant la maladie.
- phototype IV à VI selon la classification de Fitzpatrick[55].

Ont été exclus les patients pour lesquels un diagnostic alternatif a été retenu, les patients dont les dossiers médicaux étaient incomplets ou manquants, et les patients de phototype I à III.

4. Informations recueillies

Pour chaque patient les paramètres suivants ont été recueillis : la date de naissance, le sexe, le phototype, les comorbidités neurologiques, l'indice de Karnofsky, la date du diagnostic, les caractéristiques anatomopathologiques (histologie standard et IFD), les caractéristiques cliniques au diagnostic : forme pauci- ou multi-bulleuse, topographie des bulles, existence d'un prurit, présence de plaques pseudo-urticariennes, présence d'une atteinte muqueuse, présence de cicatrices atrophiques, taux d'éosinophiles, traitement (première, deuxième et troisième ligne le cas échéant), évolution (classée en rémission complète avec arrêt ou non du traitement, rémission partielle ou décès).

5. Définition des critères d'atypie

Les critères cliniques d'atypie étaient ceux définis par le groupe bulles de la SFD : présence d'une atteinte de l'extrémité céphalique, présence d'une atteinte muqueuse, présence de cicatrices atrophiques.

6. Répartition des patients en 3 groupes

Les patients ont été répartis en 3 groupes selon le type d'auto-anticorps exprimé ; dans le groupe 1, les patients n'exprimaient que l'anticorps anti-BPAG1 (BPAG1+/BPAG2-), dans le groupe 2 les patients n'exprimaient que l' anticorps anti-BPAG2 (BPAG1-/BPAG2+), dans le groupe 3 les patients exprimaient les 2 types d'auto-anticorps (BPAG1+/BPAG2+).

7. Analyse statistique

Les données anonymisées ont été recueillies et traitées grâce au logiciel Epi-Info V3.5.4.

Les données qualitatives ont été présentées sous forme d'effectifs et de fréquences (en pourcentage). Les données quantitatives ont été décrites sous forme de moyennes et d'écart-types, ou sous forme de médianes et d'intervalles interquartiles selon leur distribution.

Le test de Mann Whitney a été utilisé pour la comparaison de variables quantitatives entre 2 groupes. Pour la comparaison des variables qualitatives, le test du Chi2 ou le test exact de Fisher ont été utilisés en fonction des conditions d'utilisation.

Pour les tests statistiques, le seuil de significativité a été fixé à 5% ($p<0,05$).

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R 4.1.0.

III. Résultats

1. Caractéristiques générales de la population

62 patients (43 femmes et 19 hommes) de phototype IV à VI ont été inclus dans cette étude. La *Figure 1* présente le diagramme de flux.

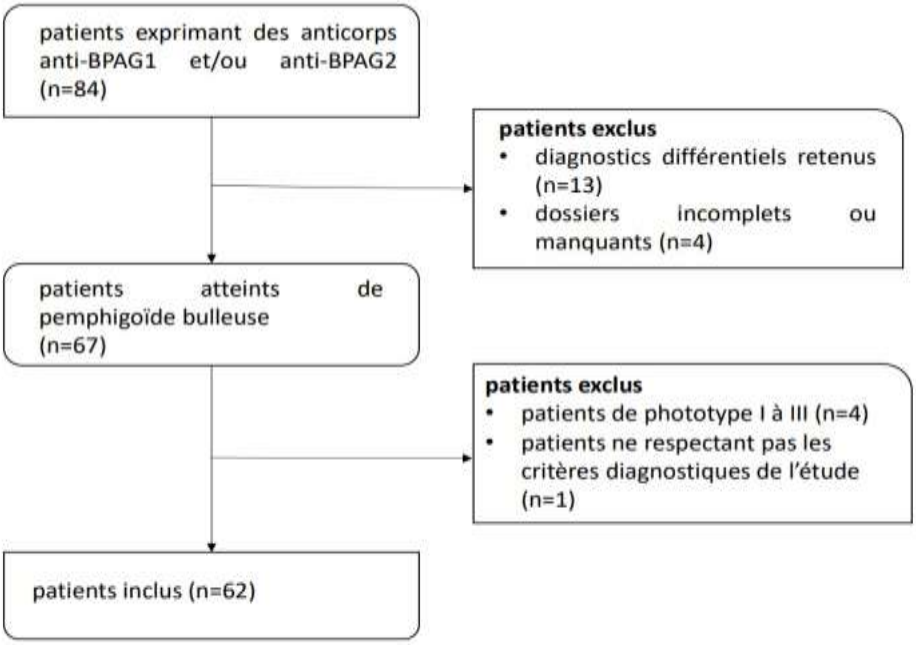

FIGURE 1 DIAGRAMME DE FLUX

L'âge moyen au diagnostic était 84,3 ans (±9,34). La population était majoritairement féminine (sexe ratio F/H = 2,26). Des comorbidités neurologiques étaient présentes chez 37 patients (59,7%) : AVC (n=17), démence (n=15), maladie de Parkinson (n=8), psychose chronique (n=2). L'indice de Karnofsky moyen était de 51,8%.

Concernant la présentation clinique initiale, un prurit était retrouvé chez 46 patients (74,2%). Des plaques pseudo-urticariennes étaient retrouvées chez 13 patients (21%).

Trente-sept patients (59,7%) présentaient une forme multi-bulleuse, 23 patients (37,1%) présentaient une forme pauci-bulleuse et 2 patients (3,2%) présentaient une forme non bulleuse au diagnostic. Les bulles étaient principalement localisées aux membres : membres inférieurs pour 57 patients (92%), membres supérieurs pour 54 patients (87%). Les autres atteintes étaient celles du tronc pour 41 patients (66,1%), de l'extrémité céphalique (tête et cou) pour 16 patients (25,8%) et des organes génitaux pour 9 patients (14,5%) .

Trente-sept patients (59,7%) présentaient une forme sévère, définie par une présentation clinique multi-bulleuse et/ou l'utilisation d'au moins 2 lignes de traitement.

Sur le plan biologique, une hyperéosinophilie (définie par une éosinophilie >500/mm3) était retrouvée chez 28 patients (45,2%), avec un taux moyen de 1 770/mm3.
Sur le plan thérapeutique, tous les patients ont été traités par propionate de clobétasol (DERMOVAL®/CLARELUX®) en première intention, à une posologie comprise entre 1 et 4 tubes/ jour en fonction de l'étendue de l'atteinte initiale. Cinq patients ont reçu une 2e ligne de traitement (4 patients traités par doxycycline, 1 patient traité par méthotrexate), et un patient a reçu une 3e ligne de traitement par méthotrexate.

A 1 an du diagnostic, dix-huit patients étaient décédés (soit 29% de la cohorte). Ces patients étaient âgés en moyenne de 87,3 ans au diagnostic. Le sexe ratio F/H était de 3,5 (14 femmes). Onze patients présentaient des comorbidités neurologiques : AVC (n=8), démence (n=4), maladie de Parkinson (n=3). L'indice de Karnofsky moyen était de 45%.
Les anticorps exprimés par ces patients étaient : des anti-BPAG1 seuls pour 2 patients, des anti-BPAG2 seuls pour 7 patients, les deux types d'anticorps pour 9 patients.

Parmi les patients exprimant des anti-BPAG2 (15/18), 11 patients présentaient un taux d'anticorps anti-BPAG2 supérieur à 200UI/L.

A la date de point (25/07/2021), 25 patients étaient décédés, 21 patients étaient perdus de vue et 16 patients étaient toujours suivis au CHU de Guadeloupe.
Parmi les patients toujours suivis, 13 étaient en rémission clinique complète, dont 6 n'avaient plus de traitement spécifique de la maladie.

2. Caractéristiques générales des patients selon leur répartition en 3 groupes

Les principales caractéristiques des patients des 3 groupes sont décrites dans le *Tableau 1*.

Groupe N° **(n)**	1 [BPAG1+/BPAG2-] **(4)**	2 [BPAG1-/BPAG2+] **(16)**	3 [BPAG1+/BPAG2+] **(42)**
Age au diagnostic (années)	87,5	81	86,5
Sexe ratio (F/H)	3	4,3	1,8
Indice de Karnofsky (%)	30	40	50
Comorbidité(s) neurologique(s) = n (%)	4 (100)	10 (62,5)	23 (54,8)
Prurit = n (%)	3 (75)	13 (81,2)	30 (71,4)
Plaques pseudo-urticariennes = n (%)	0 (0)	7 (46,7)	6 (19,4)
Hyperéosinophilie = n (%)	2 (50)	9 (69,2)	17 (68)

TABLEAU 2 CARACTERISTIQUES GENERALES DES 3 GROUPES

Quatre patients (6,5%) n'exprimaient que l'anticorps anti-BPAG1, 16 patients (25,8%) n'exprimaient que l'anticorps anti-BPAG2, 42 patients (67,7%) exprimaient les deux types d'anticorps.

Le taux moyen pour l'anticorps anti-BPAG1 était de 88UI/L, celui de l'anti-BPAG2 était de 131UI/L.

3. Résultats d'intérêt chez les patients des 3 groupes

Les patients exprimant l'anticorps anti-BPAG2 (groupes 2 et 3) présentaient plus fréquemment une forme multi-bulleuse de la maladie ($p=0,018$) et une histologie typique ($p<0,001$). La sévérité, définie par le caractère multi-bulleux au diagnostic et/ou l'utilisation de 2 lignes au moins de traitement, était également plus fréquemment retrouvée chez ces patients ($p=0,023$).

Parmi les patients exprimant l'anticorps anti-BPAG2 seul (groupe 2), les atteintes de l'extrémité céphalique et des muqueuses étaient plus souvent retrouvées par rapport aux deux autres groupes ($p=0,025$ et $p=0,049$, respectivement).

Les patients n'exprimant que l'anticorps anti-BPAG1 (groupe 1) présentaient tous les caractéristiques suivantes : une présentation initiale pauci-bulleuse, une absence d'atteinte muqueuse, une absence d'atteinte de l'extrémité céphalique, une absence de cicatrice atrophique, l'utilisation d'une seule ligne thérapeutique. Aucune forme sévère n'a donc été relevée dans cette population.

La fréquence des atteintes des membres supérieurs, des membres inférieurs, du tronc et des organes génitaux étaient similaires dans les 3 groupes.

IV. Discussion

1. Limites de l'étude

L'étude présentée comporte plusieurs limites.
Son caractère rétrospectif a limité le recueil de plusieurs données cliniques et évolutives : la présence de plaques pseudo-urticariennes a notamment pu être sous-estimée, une partie importante de la population a été perdue de vue (dont une partie est probablement décédée du fait de la longue période étudiée et de l'âge moyen au diagnostic élevé). Elle a été réalisée de manière monocentrique et porte de ce fait sur un effectif limité de patients.
Enfin le nombre élevé de patients exprimant des anticorps anti-BPAG2 a limité l'analyse statistique concernant le groupe des patients n'exprimant que l'anticorps anti-BPAG1 (n=4).
Cependant, il s'agit, à notre connaissance, de la seule étude disponible portant sur le lien entre la présentation clinique et les auto-anticorps exprimés en population antillaise atteinte de pemphigoïde bulleuse.

2. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population d'intérêt concernant l'âge, le sexe, les comorbidités associées, l'indice de Karnofsky, sont comparables aux données publiées des grandes cohortes françaises de malades atteints de pemphigoïde bulleuse[9,10].
Dans ces cohortes d'effectif important (respectivement 341[9] et 312[10] patients), recrutées pour des essais thérapeutiques, l'âge moyen varie entre 80 (±11) et 84.8 (±8.6) ans ; les patients sont plus fréquemment de sexe féminin (sexe ratio F/H compris entre 1,30 à 1,96). Les comorbidités neurologiques touchent entre 32 et 50% des patients. Enfin, les populations de ces deux cohortes présentent une autonomie altérée (indice de Karnofsky compris entre 60,1±22,4 et 68.3±23.6%).

Dans la population antillaise étudiée, un prurit était décrit chez la majorité des patients, l'hyperéosinophilie était fréquente et à un taux élevé (1770/mm3 en moyenne). Ces caractéristiques sont classiquement décrites dans la pemphigoïde bulleuse[1].

Les plaques pseudo-urticariennes n'étaient présentes que chez un faible nombre de patients (n=19 soit 21%). Cependant, cette donnée était manquante pour 12 patients, ce qui a pu sous-estimer leur présence. Dans la littérature, la fréquence des plaques pseudo-urticariennes chez les patients atteints de pemphigoïde bulleuse est classiquement regroupée avec la fréquence de l'érythème cutané, conformément au score BPDAI (échelle d'évaluation de la sévérité de la maladie). La fréquence cumulée de ces deux caractéristiques atteignait ainsi 98% dans l'étude de *Gary et al*[54].

La répartition des bulles, majoritairement situées au niveau des membres et du tronc dans notre population, est en accord avec les données de la littérature [1,56].

Les formes cliniques multi-bulleuse étaient sur-représentées dans notre population par rapport aux cohortes françaises dans lesquelles la majorité des patients ont une présentation clinique pauci-bulleuse. Cette différence peut s'expliquer par des taux exceptionnellement élevés d'anticorps anti-BPAG2 dans la population étudiée. En effet, la relation entre le taux d'anti-BPAG2 et les atteintes diffuses de la maladie est bien documentée dans la littérature [41,51,57].

Comparativement à l'étude épidémiologique réalisée en Guadeloupe en 2008[12], l'indice de Karnofsky était plus faible dans l'étude présentée, et se rapproche ainsi des chiffres retrouvés dans les études réalisées en population française métropolitaine[9,10]. Cette différence pourrait s'expliquer par un biais de recrutement dans la population initialement décrite ou par une évolution de la population guadeloupéenne. Les autres caractéristiques de la population étaient similaires, notamment concernant la proportion majoritaire de formes multi-bulleuses au diagnostic.

Enfin, les patients ont été traités conformément aux plans nationaux de diagnostic et de soins rédigés par le groupe bulles de SFD (avril 2016 et avril 2020).

3. Distribution des anticorps

Contrairement à l'étude princeps étudiant l'association entre la présentation clinique et les anticorps exprimés par les patients en population française d'origine majoritairement caucasienne[54], le profil sérologique de notre population était majoritairement anti-BPAG2+. Cette observation en population guadeloupéenne est conforme aux données récentes de la littérature[13,57,58]. Cette différence avec la cohorte française précédente pourrait s'expliquer par l'utilisation de techniques de détection des anticorps différentes. En effet l'immunoblot[59] utilisé dans l'étude princeps est moins sensible que l'ELISA en particulier pour la détection de l'anticorps anti-BPAG2. La proportion de patients exprimant cet auto-anticorps a donc pu être sous-estimée dans l'étude initiale.

4. Association entre la présentation clinique au diagnostic et le type d'auto-anticorps exprimé

Les associations entre l'expression de l'anticorps anti-BPAG2 et une présentation clinique multi-bulleuse et plus sévère de la maladie sont bien documentées dans la littérature récente[41,51,57]. La présence d'une histologie typique (décollement sous-épidermique) plus fréquente dans ce groupe est intéressante à noter. Elle suggère que la présence des anticorps anti-BPAG2 provoque une réaction auto-immune aboutie (formation d'une bulle sous épidermique typique), ce qui est supporté par les données physiopathologiques actuelles[25].

L'association entre l'atteinte de l'extrémité céphalique et la présence exclusive d'anticorps anti-BPAG2 a déjà été mise en évidence dans l'étude précédente. Elle s'associait en plus ici aux atteintes muqueuses.

Cette dernière association a été rapportée dans une étude récente[4], qui a également décrit une association entre la présence d'atteintes muqueuses et la sévérité de la maladie.

La présence d'anticorps anti-BPAG1 isolés semblait associée aux présentations cliniques typiques (notamment une topographie des lésions prédominant aux membres et au tronc) comme précédemment publié dans l'étude de *Gary et al*[54]. Cependant le faible effectif de ce groupe de patients dans notre population (n=4) a limité l'analyse statistique.

5. Mortalité et taux d'anti-BPAG2

La mortalité à 1 an était élevée par rapport aux données concernant la mortalité globale française. Selon une étude de l'Insee portant sur la population française entre 2012 et 2016, la mortalité à 1 an dans la tranche d'âge 74-94 ans varie de 2,4 à 22,5%[60].
Cette donnée concernant la forte mortalité chez les patients atteints de pemphigoïde bulleuse a déjà été rapportée[61] et a récemment été confirmée dans une méta-analyse regroupant des études prospectives et rétrospectives américaines, asiatiques et européennes sur le sujet[62]. La mortalité serait ainsi 2,93 fois plus importante chez les patients atteints de pemphigoïde bulleuse que chez les individus de même âge et sexe.

Dans le sous-groupe des patients décédés à 1 an, on notait une fréquence importante d'anticorps anti-BPAG2 à un taux élevé, ce qui a été rapporté dans une étude récente explorant cette association[58].
Cependant, ce sous-groupe était constitué de patients plus âgés, avec des comorbidités neurologiques plus fréquentes, et un indice de Karnofsky plus bas.
Ces paramètres constituent des biais de confusion potentiels notamment l'âge et le faible indice de Karnofsky, comme cela a été mis en évidence dans une étude prospective française[63].

V. Conclusion

L'étude de la présentation clinique en fonction des anticorps exprimés par les patients antillais, suivis au CHU de Guadeloupe pour une pemphigoïde bulleuse, a mis en évidence une association entre la présence de l'anticorps anti-BPAG2 et les formes multi-bulleuses et plus sévères de la maladie, en accord avec les données actuelles de la littérature spécialisée à l'échelle mondiale.

L'étude a montré que l'expression isolée de l'anticorps anti BPAG2 est associée à des atteintes cliniques atypiques (atteinte muqueuse et de l'extrémité céphalique) dans cette population.

Une étude prospective multicentrique en population antillaise serait intéressante pour confirmer ces résultats.

Références

1. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *The Lancet* 2013;**381**:320–32.

2. Cordel N, Chosidow O, Hellot M-F, *et al.* Neurological Disorders in Patients with Bullous Pemphigoid. *Dermatology* 2007;**215**:187–91.

3. Witte M, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of Autoimmune Blistering Diseases. *Front Med* 2018;**5**doi:10.3389/fmed.2018.00296.

4. Clapé A, Muller C, Gatouillat G, *et al.* Mucosal Involvement in Bullous Pemphigoid Is Mostly Associated with Disease Severity and to Absence of Anti-BP230 Autoantibody. *Front Immunol* 2018;**9**:479.

5. Lamberts A, Meijer JM, Pas HH, Diercks GFH, Horváth B, Jonkman MF. Nonbullous pemphigoid: Insights in clinical and diagnostic findings, treatment responses, and prognosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019;**81**:355–63.

6. Meijer JM, Diercks GFH, de Lang EWG, Pas HH, Jonkman MF. Assessment of Diagnostic Strategy for Early Recognition of Bullous and Nonbullous Variants of Pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2019;**155**:158–65.

7. Cozzani E, Gasparini G, Burlando M, Drago F, Parodi A. Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects. *Autoimmun Rev* 2015;**14**:438–45.

8. Joly P, Courville P, Lok C, *et al.* Clinical criteria for the diagnosis of bullous pemphigoid: a reevaluation according to immunoblot analysis of patient sera. *Dermatology* 2004;**208**:16–20.

9. Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, *et al.* A Comparison of Oral and Topical Corticosteroids in Patients with Bullous Pemphigoid. *N Engl J Med* 2002;**346**:321–7.

10. Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, *et al.* A Comparison of Two Regimens of Topical Corticosteroids in the Treatment of Patients with Bullous Pemphigoid: A Multicenter Randomized Study. *Journal of Investigative Dermatology* 2009;**129**:1681–7.

11. Alpsoy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res* 2015;**307**:291–8.

12. Cordel N, Renier M, Samyn A, *et al.* [Epidemiology of bullous pemphigoid in Guadeloupe (French West Indies)]. *Ann Dermatol Venereol* 2009;**136**:907–9.

13. Moro F, Fania L, Sinagra JLM, Salemme A, Zenzo GD. Bullous Pemphigoid: Trigger and Predisposing Factors. 2020;:28.

14. Daniel BS, Murrell DF. Review of autoimmune blistering diseases: the Pemphigoid diseases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2019;**33**:1685–94.

15. Blöcker IM, Dähnrich C, Probst C, *et al.* Epitope mapping of BP230 leading to a novel enzyme-linked immunosorbent assay for autoantibodies in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2012;**166**:964–70.

16. Giudice GJ, Emery DJ, Diaz LA. Cloning and Primary Structural Analysis of the Bullous Pemphigoid Autoantigen BP180. *Journal of Investigative Dermatology* 1992;**99**:243–50.

17. Sakuma-Oyama Y, Powell AM, Oyama N, Albert S, Bhogal BS, Black MM. Evaluation of a BP180-NC16a enzyme-linked immunosorbent assay in the initial diagnosis of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2004;**151**:126–31.

18. Hertl M. Humoral and Cellular Autoimmunity in Autoimmune Bullous Skin Disorders. *IAA* 2000;**122**:91–100.

19. Delli FS, Sotiriou E, Lazaridou E, *et al.* Total IgE, eosinophils, and interleukins 16, 17A, and 23 correlations in severe bullous pemphigoid and treatment implications. *Dermatologic Therapy* 2020;**33**:e13958.

20. Freire PC, Muñoz CH, Stingl G. IgE autoreactivity in bullous pemphigoid: eosinophils and mast cells as major targets of pathogenic immune reactants. *British Journal of Dermatology* 2017;**177**:1644–53.

21. Liu Z, Diaz LA. Bullous pemphigoid: end of the century overview. *J Dermatol* 2001;**28**:647–50.

22. Leighty L, Li N, Diaz LA, Liu Z. Experimental models for the autoimmune and inflammatory blistering disease, Bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res* 2007;**299**:417–22.

23. Giusti D, Jan SL, Gatouillat G, Bernard P, Pham BN, Antonicelli F. Biomarkers related to bullous pemphigoid activity and outcome. *Experimental Dermatology* 2017;**26**:1240–7.

24. Iwata H, Kitajima Y. Bullous pemphigoid: role of complement and mechanisms for blister formation within the lamina lucida. *Exp Dermatol* 2013;**22**:381–5.

25. Genovese G, Di Zenzo G, Cozzani E, Berti E, Cugno M, Marzano AV. New Insights Into the Pathogenesis of Bullous Pemphigoid: 2019 Update. *Front Immunol* 2019;**10**:1506.

26. Liu Z, Diaz LA, Troy JL, *et al.* A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180. *J Clin Invest* 1993;**92**:2480–8.

27. Liu Y, Li L, Xia Y. BP180 Is Critical in the Autoimmunity of Bullous Pemphigoid. *Front Immunol* 2017;**8**doi:10.3389/fimmu.2017.01752.

28. Wada M, Nishie W, Ujiie H, *et al.* Epitope-Dependent Pathogenicity of Antibodies Targeting a Major Bullous Pemphigoid Autoantigen Collagen XVII/BP180. *J Invest Dermatol* 2016;**136**:938–46.

29. Hirako Y, Owaribe K. Hemidesmosomes and their unique transmembrane protein BP180. *Microsc Res Tech* 1998;**43**:207–17.

30. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Fontao L, *et al.* Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol* 2008;**128**:415–26.

31. Bernard P, Bedane C, Bonnetblanc JM. Anti-BP180 autoantibodies as a marker of poor prognosis in bullous pemphigoid: a cohort analysis of 94 elderly patients. *Br J Dermatol* 1997;**136**:694–8.

32. Holtsche MM, Goletz S, van Beek N, *et al.* Prospective study in bullous pemphigoid: association of high serum anti-BP180 IgG levels with increased mortality and reduced Karnofsky score. *Br J Dermatol* 2018;**179**:918–24.

33. Vaillant L. Evaluation of Clinical Criteria for Diagnosis of Bullous Pemphigoid. *Arch Dermatol* 1998;**134**:1075.

34. B. Cribier, M. Battistella. Chapitre 6. Maladies bulleuses. In: Dermatologie - De la clinique à la microscopie. Elsevier Masson; 2015. p. p106-107.

35. Bernard P, Bedane C, Prost C, Ingen-Housz-Oro S, Joly P. Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge de la pemphigoïde bulleuse. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 2011;**138**:247–51.

36. Yoshida M, Hamada T, Amagai M, *et al.* Enzyme-linked immunosorbent assay using bacterial recombinant proteins of human BP230 as a diagnostic tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 2006;**41**:21–30.

37. Roussel A, Benichou J, Randriamanantany ZA, *et al.* Enzyme-linked immunosorbent assay for the combination of bullous pemphigoid antigens 1 and 2 in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2011;**147**:293–8.

38. Barnadas MA, Rubiales MV, González MJ, *et al.* Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and indirect immunofluorescence testing in a bullous pemphigoid and pemphigoid gestationis. *International journal of dermatology* 2008;**47**:1245–9.

39. Fichel F, Barbe C, Joly P, *et al.* Clinical and immunologic factors associated with bullous pemphigoid relapse during the first year of treatment: a multicenter, prospective study. *JAMA Dermatol* 2014;**150**:25–33.

40. Charneux J, Lorin J, Vitry F, *et al.* Usefulness of BP230 and BP180-NC16a Enzyme-Linked Immunosorbent Assays in the Initial Diagnosis of Bullous Pemphigoid: A Retrospective Study of 138 Patients. *Arch Dermatol* 2011;**147**:286.

41. Tsuji-Abe Y, Akiyama M, Yamanaka Y, Kikuchi T, Sato-Matsumura KC, Shimizu H. Correlation of clinical severity and ELISA indices for the NC16A domain of BP180 measured using BP180 ELISA kit in bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 2005;**37**:145–9.

42. Le Saché-de Peufeilhoux L, Ingen-Housz-Oro S, Hue S, *et al.* The value of BP230 enzyme-linked immunosorbent assay in the diagnosis and immunological follow-up of bullous pemphigoid. *Dermatology* 2012;**224**:154–9.

43. Tampoia M, Lattanzi V, Zucano A, *et al.* Evaluation of a New ELISA Assay for Detection of BP230 Autoantibodies in Bullous Pemphigoid. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009;**1173**:15–20.

44. Tampoia M, Giavarina D, Di Giorgio C, Bizzaro N. Diagnostic accuracy of enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) to detect anti-skin autoantibodies in autoimmune blistering skin diseases: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews* 2012;**12**:121–6.

45. Muglia C, Bronsnick T, Kirkorian AY, Cha J. Questioning the specificity and sensitivity of ELISA for bullous pemphigoid diagnosis. *Cutis* 2017;**99**:E27–30.

46. Ingen-Housz-Oro S, Plée J, Belmondo T, *et al.* Positive Direct Immunofluorescence Is of Better Value than ELISA-BP180 and ELISA-BP230 Values for the Prediction of Relapse after Treatment Cessation in Bullous Pemphigoid: A Retrospective Study of 97 Patients. *Dermatology* 2015;**231**:50–5.

47. Sárdy M, Kostaki D, Varga R, Peris K, Ruzicka T. Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2013;**69**:748–53.

48. Di Zenzo G, Joly P, Zambruno G, Borradori L. Sensitivity of immunofluorescence studies vs enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2011;**147**:1454–6; author reply 1456.

49. Liu Z, Chen L, Zhang C, Xiang LF. Circulating bullous pemphigoid 180 autoantibody can be detected in a wide spectrum of patients with other dermatologic conditions: A cross-sectional study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019;**80**:774–5.

50. Kobayashi M, Amagai M, Kuroda-Kinoshita K, *et al.* BP180 ELISA using bacterial recombinant NC16a protein as a diagnostic and monitoring tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 2002;**30**:224–32.

51. Schmidt E, Obe K, Bröcker EB, Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2000;**136**:174–8.

52. Bernard P, Reguiai Z, Tancrède-Bohin E, *et al.* Risk Factors for Relapse in Patients With Bullous Pemphigoid in Clinical Remission: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Arch Dermatol* 2009;**145**doi:10.1001/archdermatol.2009.53.

53. Saschenbrecker S, Karl I, Komorowski L, *et al.* Serological Diagnosis of Autoimmune Bullous Skin Diseases. *Front Immunol* 2019;**10**:1974.

54. Gary A, Carvalho P, Louison J-B, *et al.* Analyse des signes cliniques des malades atteints de pemphigoïde en fonction des antigènes reconnus par leur sérum en immunotransfert. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 2004;**131**:333–7.

55. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;**124**:869–71.

56. Clinical Criteria for the Diagnosis of Bullous Pemphigoid: A Reevaluation according to Immunoblot Analysis of Patient Sera - Abstract - Dermatology 2004, Vol. 208, No. 1 - Karger Publishers. https://www.karger.com/Article/Abstract/75040. Accessed 6 Jun 2021.

57. Liu Y, Wang Y, Chen X, Jin H, Li L. Factors associated with the activity and severity of bullous pemphigoid: a review. *Annals of Medicine* 2020;**52**:55–62.

58. Monshi B, Gulz L, Piringer B, *et al.* Anti-BP180 autoantibody levels at diagnosis correlate with 1-year mortality rates in patients with bullous pemphigoid. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2020;**34**:1583–9.

59. Pas HH. Immunoblot assay in differential diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. *Clinics in Dermatology* 2001;**19**:622–30.

60. Tables de mortalité par sexe, âge et niveau de vie − Tables de mortalité par niveau de vie | Insee. https://www.insee.fr/fr/statistiques/3311422?sommaire=3311425. Accessed 20 Aug 2021.

61. Kridin K, Shihade W, Bergman R. Mortality in Patients with Bullous Pemphigoid: A Retrospective Cohort Study, Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol* 2019;**99**:72–7.

62. Mixed Individual-Aggregate Data on All-Cause Mortality in Bullous Pemphigoid: A Meta-analysis - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33729430/. Accessed 25 Jul 2021.

63. Joly P, Benichou J, Lok C, *et al.* Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch Dermatol* 2005;**141**:691–8.

COMITÉ ÉTHIQUE CHUPPA

A Pointe-à-Pitre, le 08 Juin 2021,

Etablisssement gestionnaire :
CHU de la Guadeloupe
Direction de la Recherche et de l'innovation
Route de Chauvel
BP 465
97159 Pointe à Pitre Cedex

Personne encadrant la recherche :

Pr Nadège CORDEL,
CHUG, Unité de dermatologie-immunologie clinique
nadege.cordel@chu-guadeloupe.fr
0590891566

Co-investigateur
BORG Emma
interne DES de dermatologie

AVIS

Numéro d'enregistrement : A51_21_06_07_PEMDA

En date du 12 avril 2021, la commission recherche éthique du Centre Hospitalier Universitaire de la Guadeloupe a examiné le projet de recherche n'impliquant pas la personne humaine intitulé :

«Etude de la corrélation entre anticorps et présentation clinique chez les patients guadeloupéens atteints de pemphigoïde bulleuse»
« PEMDA »

Le comité d'éthique a émis par consensus

un AVIS FAVORABLE

2. Fiche de recueil des données

ETUDE : PEMDA INVESTIGATEUR : BORG Emma TYPE D'ETUDE : RETROSPECTIVE

PATIENT N°: I_I_I_I

Date de naissance (mm/aaaa): I_I_I / I_I_I_I_I Sexe: M ☐ F ☐

CARACTERISTIQUES

Phototype : I ☐ II ☐ III ☐ IV-V-VI ☐ Inconnu ☐

Pathologie neurologique / psychiatrique : oui ☐ non ☐

si oui préciser : AVC ☐ démence ☐ Parkinson ☐ psychose chronique ☐

Autre ☐, précision : .....

Indice de Karnofsky (%): I_I_I_I Inconnu ☐

DIAGNOSTIC

Date: I_I_I / I_I_I / I_I_I_I_I

Histologie typique : oui ☐ non ☐ Inconnu ☐

IFD : positive ☐ négative ☐ non réalisée ☐ IFI : positive ☐ négative ☐ non réalisée ☐

Anticorps (taux): BPAG1 I_I_I_I_I ☐ Positifs BPAG2 I_I_I_I_I ☐ Positifs

PRESENTATION CLINIQUE

Bulles au diagnostic : pauci-bulleuse ☐ multi-bulleuse ☐ non ☐

si pauci ou multi-bulleuse, Topographie : membres supérieurs ☐ membres inférieurs ☐

tronc ☐ organes génitaux ☐ extrémité céphalique ☐

Prurit : oui ☐ non ☐

Plaques pseudo-urticariennes : oui ☐ non ☐

Atteinte muqueuse : oui ☐ non ☐

Cicatrice atrophique : oui ☐ non ☐

BIOLOGIE

Eosinophile (en mm3) I_I_I_I_I ☐ Inconnu (si mesure ≥ 500 alors hyperéosinophilie)

TRAITEMENT

1ère ligne : DERMOVAL oui ☐ non ☐ si oui nombre de tubes/j : 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐

2eme ligne : oui ☐ non ☐

si oui préciser : METHOTREXATE ☐ CTC orale ☐ OMALIZUMAB ☐

RITUXIMAB ☐ DOXYCYCLINE ☐

3eme ligne : oui ☐ non ☐

si oui préciser : METHOTREXATE ☐ CTC orale ☐ OMALIZUMAB ☐

RITUXIMAB ☐ DOXYCYCLINE ☐

EVOLUTION

☐ Décès ☐ Rémission partielle ☐ Rémission complète => traitement arrêté oui ☐ non ☐

Date du décès ou date des dernières nouvelles I_I_I / I_I_I / I_I_I_I_I

Version 5

3. Indice de Karnofsky

Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévèrement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

4. Note d'information à l'attention des patients inclus

NOTE D'INFORMATION

PEMDA : étude sur la corrélation entre la clinique et le profil sérologique (anticorps) des patients suivis pour une pemphigoïde bulleuse au CHU de Guadeloupe

Gestionnaire de l'étude : CHU de la Guadeloupe ; Responsable Scientifique : Pr CORDEL

Madame, Monsieur,
Vous êtes/avez été pris(e) en charge au CHU de la Guadeloupe, dans le Service de dermatologie et immunologie clinique entre le 01/05/2006 et le 01/05/2021.
Le CHU de la Guadeloupe est un centre hospitalo-universitaire, qui associe aux soins la formation et la recherche médicale. Dans ce cadre, un projet de recherche intitulé PEMDA est mené sous la responsabilité du Pr CORDEL et fait l'objet de la thèse de médecine de Mme BORG Emma.
Vous êtes libre de participer ou de vous opposer à cette étude, le présent document vous renseigne sur les modalités de l'étude. Si vous ne comprenez pas certaines informations, n'hésitez pas à nous contacter pour poser des questions.

Pourquoi cette recherche?
La pemphigoïde bulleuse est la plus fréquente des maladies bulleuses auto-immunes de la peau. Cependant elle reste une maladie rare. Elle touche préférentiellement les patients âgés mais sa présentation clinique peut être trompeuse. En ayant une meilleure connaissance de la maladie et notamment dans la population guadeloupéenne, nous pourrons améliorer la prise en charge de nos patients, tant sur le plan diagnostique que sur celui du traitement.

Quel est l'objectif de cette recherche?
Nous nous posons la question de l'association entre le type d'anticorps qui nous a permis de confirmer votre diagnostic et l'atteinte cutanée initiale de la maladie.

Quelles données seront recueillies et comment seront-elles traitées pour la recherche ?
A l'aide de votre dossier médical (papier ou informatisé), l'interne BORG Emma recueillera les données suivantes vous concernant : date de naissance, sexe, phototype, données cliniques initiales, date du diagnostic, résultats histologiques, taux d'anticorps et leur sous-type, résultats biologiques réalisés dans le service, traitement, évolution, date des dernières nouvelles. Cette recherche ne modifie en rien votre prise en charge et aucun nouvel examen ne vous sera demandé dans cette optique.

Dans le cadre de cette recherche, une saisie informatique *de* vos données médicales sera mise en œuvre afin de pouvoir les analyser. Ces données identifiées par un numéro de code et des initiales, seront enregistrées puis traitées pour permettre d'analyser les résultats afin de préserver votre anonymat.
Les résultats de cette étude pourront faire l'objet de communications lors de congrès scientifiques et/ou être publiés dans une revue scientifique. Dans tous les cas, l'anonymat sera préservé. Vous pourrez être informé des résultats globaux de la recherche en effectuant une demande écrite auprès du responsable de l'étude.

Quels sont vos droits ?
Conformément aux dispositions de la loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée et du Règlement Européen 2016/679 du 26 avril 2016, vous disposez d'un droit d'accès, de portabilité, d'effacement et de limitation de vos données personnelles. Ces droits s'exercent auprès du médecin responsable de l'étude le Pr CORDEL ou du Délégué à la Protection des Données du CHU de la Guadeloupe (dpo@chu-guadeloupe.fr).
Cette recherche est menée conformément aux dispositions en vigueur et a obtenu un avis favorable du comité d'éthique du CHU de la Guadeloupe.
Lorsque vous aurez lu cette lettre d'information et obtenu si besoin les réponses aux questions que vous vous posez, vous êtes libre de refuser le recueil de vos données médicales dans le cadre de cette recherche en nous retournant le document d'opposition ci-après. En l'absence de réponse de votre part un mois après l'envoi de cette lettre d'information, nous considérerons que vous n'avez pas exprimé votre opposition à la participation à cette étude.

Merci de votre attention,
Pr CORDEL et BORG Emma

Vous souhaitez vous opposer ? **Tournez la page** ⇨

Vous souhaitez vous opposer ?

- **<u>Etape 1 :</u> Complétez ce formulaire**

Cas 1 : Je m'oppose pour moi-même

Je soussigné(e), Nom usuel : .....

Prénom : .....
Date de naissance : ...../...../.....
Lieu de naissance : .....

M'oppose à l'utilisation de mes données de santé pour l'étude PEMDA.
A ..... Date : ...../...../.....
Signature :

OU Cas 2 : En tant que représentant, je m'oppose pour un proche, un mineur, une personne protégée

Je soussigné(e), Nom usuel : .....
Prénom : .....
Identité de la personne pour laquelle je signe :
Nom usuel : .....
Nom de naissance : .....
Prénom : .....
Date de naissance : ...../...../.....
Lieu de naissance : .....
Je signe pour cette personne en qualité de :
☐Témoin / tiers ☐Proche / personne de confiance ☐Tuteur ☐Curateur ☐Parent

M'oppose à l'utilisation de ses données de santé pour l'étude PEMDA.
A ..... Date : ...../...../.....
Signature :

- **<u>Etape 2 :</u> Retournez ce formulaire complété dans un délai de 1 mois à :**

CHU de la Guadeloupe
Service de dermatologie et immunologie clinique
Pr CORDEL Nadège – ETUDE PEMDA
Route de Chauvel BP 165
97159 POINTE-A-PITRE CEDEX

Contacts pour toute question ou pour exercer un droit d'opposition, rectification, etc…:

- **Médecin Responsable**
  nadege.cordel@chu-guadeloupe.fr ;
- **Délégué à la Protection des Données**
  dpo@chu-guadeloupe.fr

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs 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 dignité.
Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de 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 leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.
Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.
Reçu 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, sans acharnement.
Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.
Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.
Je n'entreprendrai rien qui ne 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 et méprisé si j'y manque.

UNIVERSITE DES ANTILLES
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

DEMANDE D'IMPRIMATUR

NOM ET PRENOM : BORG Emma

SUJET DE LA THESE : Présentation clinique en fonction des auto-anticorps exprimés par les patients antillais atteints de pemphigoïde bulleuse

Directeur : Pr CORDEL Nadège

THESE : MEDECINE
Qualification : Dermatologie et vénérologie (médecine spécialisée)

ANNEE : 2021

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2021ANTI0675

MOTS CLEFS : maladie bulleuse auto-immune, pemphigoïde bulleuse, présentation clinique, immunologie, population antillaise

---

RESUME : **Introduction :** La pemphigoïde bulleuse (PB) est la maladie bulleuse auto-immune la plus fréquente, y compris en population antillaise. Une étude multicentrique française, menée en population majoritairement caucasienne, a rapporté une association entre la présentation clinique et l'expression des anticorps (AC) caractéristiques de cette pathologie (AC anti-BPAG1 et/ou anti-BPAG2).
L'objectif de mon travail était d'étudier cette association en population antillaise guadeloupéenne.
Matériels et Méthodes : Les patients ont été identifiés rétrospectivement à partir des demandes de dosages des AC auprès du laboratoire d'immunologie référent (CHU de Rouen).
Les patients inclus, de phototype IV à VI selon la classification de Fitzpatrick, devaient présenter un diagnostic avéré de PB et exprimer au moins l'un des deux types d'anticorps.
Résultats : La positivité de l'AC anti-BPAG2 était associée aux présentations cliniques multibulleuses et plus sévères de la maladie. La présence exclusive des AC anti-BPAG2 était associée aux atteintes muqueuses et de l'extrémité céphalique.
Discussion : Le profil majoritairement anti-BPAG2 des anticorps exprimés et leur association aux formes multi-bulleuses et plus sévères de la maladie sont conformes aux données récentes de la littérature.
L'association entre l'atteinte de l'extrémité céphalique et l'expression de l'AC anti-BPAG2 avait été rapportée dans l'étude précédente ; celle-ci s'associait en plus ici à une atteinte muqueuse plus fréquente.
Conclusion : En population antillaise comme en population caucasienne, l'expression de l'AC anti-BPAG2 paraît associée à des formes multi-bulleuses et plus sévères de PB. Isolé, cet AC semble associé à des critères cliniques d'atypie chez les patients antillais.

JURY : Président : Pr COUPPIE Pierre
Juges : Pr NACHER Mathieu
Dr BAUBION Emilie
Dr RINALDO Leila