

Epidermolyse Bulleuse Acquise (EBA) *Diagnostic et traitement*

Catherine Prost-Squarcioni

*MALIBUL – Centre de Référence Maladies Rares
des Maladies Bulleuses Auto Immunes
Bobigny – Ile de France*



AUCUN CONFLIT D'INTERET AVEC L'INDUSTRIE



Introduction

● Définition de l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA)

Maladie bulleuse auto-immune (MBAI) sous-épithéliale secondaire à la production **d'auto-anticorps** (auto-AC) dirigés contre le **collagène VII** et à leur **fixation sur les fibrilles d'ancrage** (FA) de la zone de la membrane basale (BMZ) des **épithéliums malpighiens**.

- **pathogénicité** de ces auto-AC anti-collagène VII a été démontrée in vivo chez la souris
- peut toucher la peau et les muqueuses buccales, conjonctivales, nasales, laryngées, œsophagiennes, génitales et anales.
- cliniquement se caractérise par une **fragilité cutanéomuqueuse** et une **cicatrisation dystrophique et sténosante**.



Introduction

- **EBA, une MBAI très rare**

Incidences annuelles
très basses

0.22	/M/year	Germany (Zillikens et al, 1995)
0.23	/M/year	Kuwait (Nanda et al, 2004)
0.26	/M/year	France (Bernard et al, 1995)
0.5	/M/year	Germany (Bertrand et al, 2009)
0.5	/M/year	Singapour (Wong et al, 2002)

Pas d' ↑ récente de l'incidence évidente, comme dans la pemphigoïde bulleuse

➤ **Peu de grandes séries dans la littérature**



Introduction

- **EBA plus fréquente dans certain(e)s pays/ populations/ groupes HLA**

en Corée du Sud et en Caroline du Sud

études en immunofluorescence indirecte (IFI) sur peau clivée par NaCl (SSS) systématique

30%	Corée du Sud (Lee et al, 1998)
20%	USA Chapell Hill (Gammon et al, 1984)
8%	Chine (Jin et al, 1993)
5%	USA New York (Zhu et al, 1990)
5%	Uganda (Mulyowa et al, 2006)
1.3%	Londres (Logan et al, 1987)

patients **noirs d'ascendance africaine** (Gammon 1988, Zumelzu 2011) et **indiens vivant à Singapour** (Wong 2002)

groupes **HLA DR2/ DRB1* 1503** chez les patients noirs d'ascendance africaine et **HLA DRB1* 13** chez les patients de Corée du Sud



Diagnostic clinique

- touche habituellement des patients **d'âge moyen** avec une légère **prédominance féminine**

Médiane : 50 ans (44-55 suivant les études)

F/M sexe ratio : 1.5

MAIS

- médiane 24 ans (2-73) chez les patients noirs d'origine africaine
- EBA relativement fréquente chez l'enfant [médiane 9 ans (0-15)]
- EBA possible chez le sujet de grand âge > 80 ans



Diagnostic clinique

- Interrogatoire systématique

- Signes banals?
- Suspects si persistance
- Parfois, aucun

- perte de poids
- prurit, douleurs, saignements
- **“aphte”**, difficulté à manger
- **croûtes ou obstruction nasales**
- dysphagie, fausses routes
- **dysphonie**, dyspnée, toux chronique
- **hémorroïdes**, constipation,
- **dyspareunie**
- conjonctivite chronique....



Diagnostic clinique

- **Examen systématique de la peau et des muqueuses**
 - **peau et cuir chevelu**
 - toutes les **muqueuses malpighiennes**: bouche, conjonctive, anus, organes génitaux externes, épiglotte, oesophage*
 - et les muqueuses susceptibles de **métaplasie malpighienne** : nez, larynx, trachée*

➤ **Distinguer les lésions actives et cicatricielles**

- **actives, réversibles:** bulles (rares sur les muqueuses),
érosions (arrondies ou linéaires ou angulaires)
en peau saine ou érythémateuse
- **cicatricielles +/- irréversibles:** kystes milium

cicatrices atrophiques, sténoses, synéchies 

* Si signes d'appel, par praticiens expérimentés

Diagnostic clinique

➤ 5 formes cliniques d'EBA

- La forme **classique**/ mécanobulleuse
- Les formes non classiques/ non mécanobulleuses
 - **PB - like** EBA
 - EBA des **muqueuses** : M- EBA
 - **Brunsting – Perry** EBA
 - EBA à **IgA** : IgA - EBA



Diagnostic clinique

- La forme **classique**/ mécanobulleuse (Roenigk 1971)
 - **Fragilité** cutanéomuqueuse
 - Prédominance aux **zones de frottement** (faces d'extension des membres, coudes, genoux, dos des mains et des pieds, tendon d'Achille)
 - Bulles **tendues** ou **flasques**, en peau **saine** ou **cicatricielle** et érosions
 - Guérison en laissant des **cicatrices papyracées** et des **kystes milium**
 - Atteinte **unguéale** dystrophique
 - **Alopécie** cicatricielle



- Forme **classique/** mécanobulleuse



Fragilité cutanéomuqueuse
et prédominance
aux zones de frottement



- Forme **classique/** mécanobulleuse



Bulles (→) **tendues** ou **flasques**, en peau **saine** ou **cicatricielle**, guérissant en laissant des **cicatrices papyracées** et des **kystes milium** (→)



- Forme **classique/** mécanobulleuse



Possible **dystrophie unguéale** et **alopécie cicatricielle**



Diagnostic clinique

- Les formes non classiques/ non mécanobulleuses
 - **PB - like EBA** : association de
 - **signes typiques de PB** :
bulles tendues, sur peau érythémateuse ou urticarienne,
atteinte du tronc et des plis.
 - **signes atypiques pour une PB** :
âge < 70 ans, fragilité cutanée,
bulles en peau saine,
atteinte du visage et des faces d'extension des membres,
présence de cicatrices et kystes milium.



- **PB - like EBA**



Bulles tendues sur placards urticariens mais touchant les faces d'extension des membres et le visage chez une femme d'âge moyen, d'origine africaine



Diagnostic clinique

- EBA des **muqueuses** : M- EBA

Elles se définissent par **une atteinte prédominante des muqueuses.**

Toutes les muqueuses malpighiennes peuvent être atteintes:

- bouche, oesophage, conjonctive, organes génitaux externes, anus, épiglotte
- muqueuses respiratoires en métaplasie malpighienne: nez, larynx (en dehors de l'épiglotte), trachée



- EBA des **muqueuses**



Diagnostic clinique

- **Brunsting – Perry** like EBA

Elle se définit par **une atteinte cutanée limitée à la tête et au cou**

- **EBA à IgA** : IgA - EBA

Elle se définit par **la classe IgA** des autoanticorps anti-collagène VII

Peut ressembler à **une maladie à IgA linéaire** avec des lésions

- inflammatoires **figurées**
- ou en **groupement herpétiforme**
- ou annulaires en **collier de perles.**



- Brunsting – Perry like EBA



- EBA à IgA



Diagnostic clinique

➤ Evaluation de la sévérité au diagnostic

Forte

**Atteinte cutanée
étendue
et/ou ≥ 3 sites
et/ou atteinte OPH
avec fibrose \geq IIIA
et/ou atteinte
laryngée ou
œsophagienne**

Moyenne

**Atteinte OPH
sans fibrose \geq IIIA
ou 2 sites
parmi les suivants
peau, bouche, nez,
OGE, anus
+/-
Sténose narinaire,
génitale ou anale**

Faible

**1 seul site
parmi les suivants
peau, bouche, nez,
OGE, anus
SANS
sténose narinaire,
génitale ou anale**



Pathologies associées

- **maladies inflammatoires chroniques intestinales**
maladie de Crohn (ds 25% des EBA)
RCH
- **lymphomes B**
(6% d'EBA dans une série de 100 lymphomes)
- **lupus érythémateux systémique**
(formes frontières avec les lupus érythémateux vésiculo-bulleux)



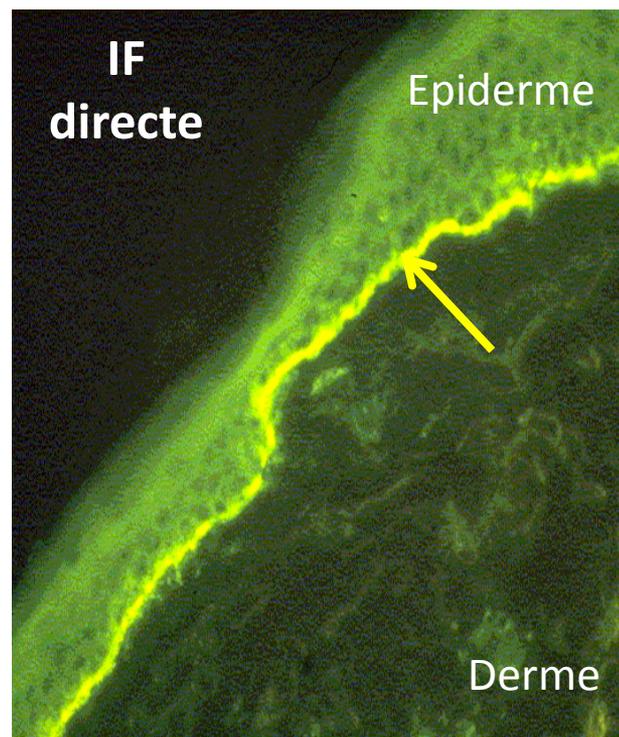
Diagnostic immunopathologique de MBAI sous épidermique/épithéliale

➤ Biopsies cutanée et/ou muqueuses

Peau > organes génitaux/anus > bouche > conjonctive. Pas sphère ORL, oesophage



Clivage ss épithélial
(ou ss épidermique)

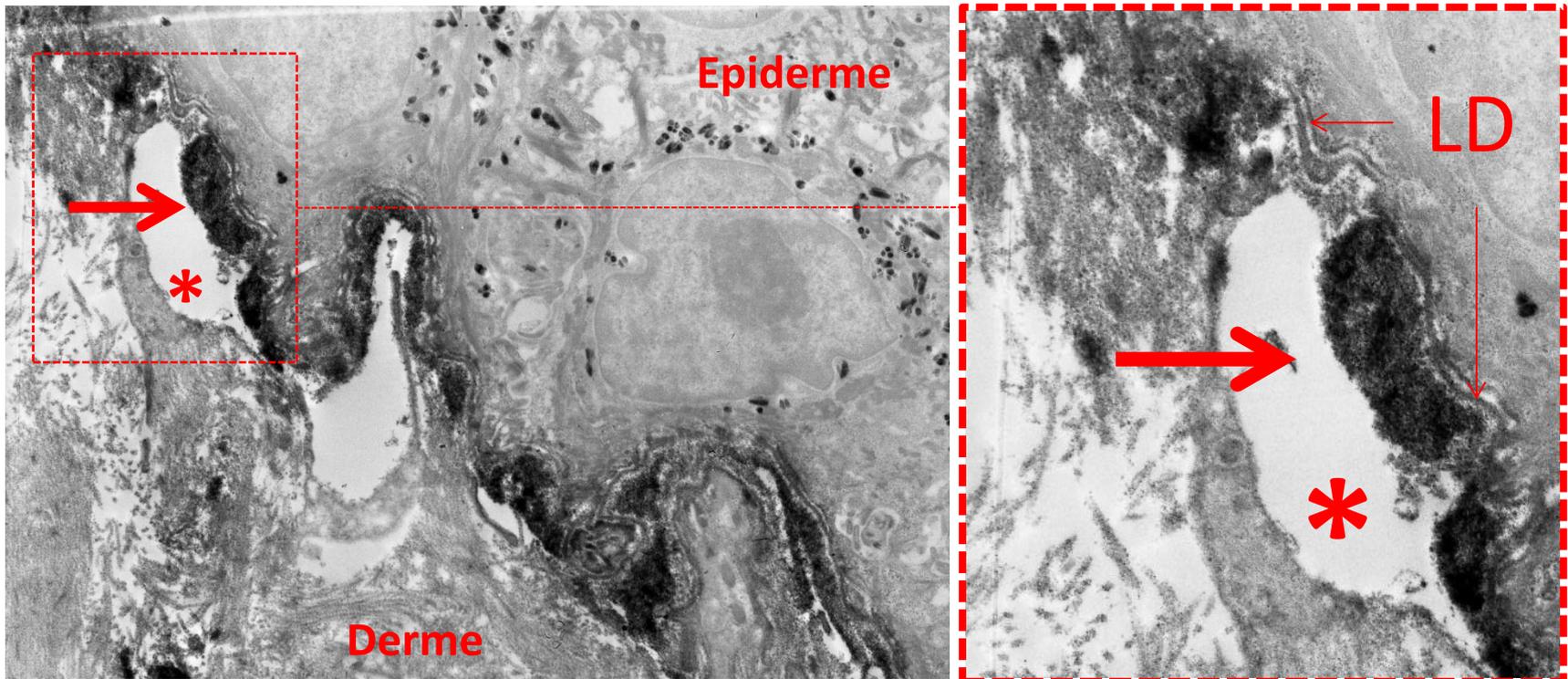


Dépôts linéaires IgG +/- C3,
IgA, IgM sur la JDE (ou JCE)



Diagnostic immunopathologique d'EBA

➤ Immunomicroscopie électronique directe (IME)

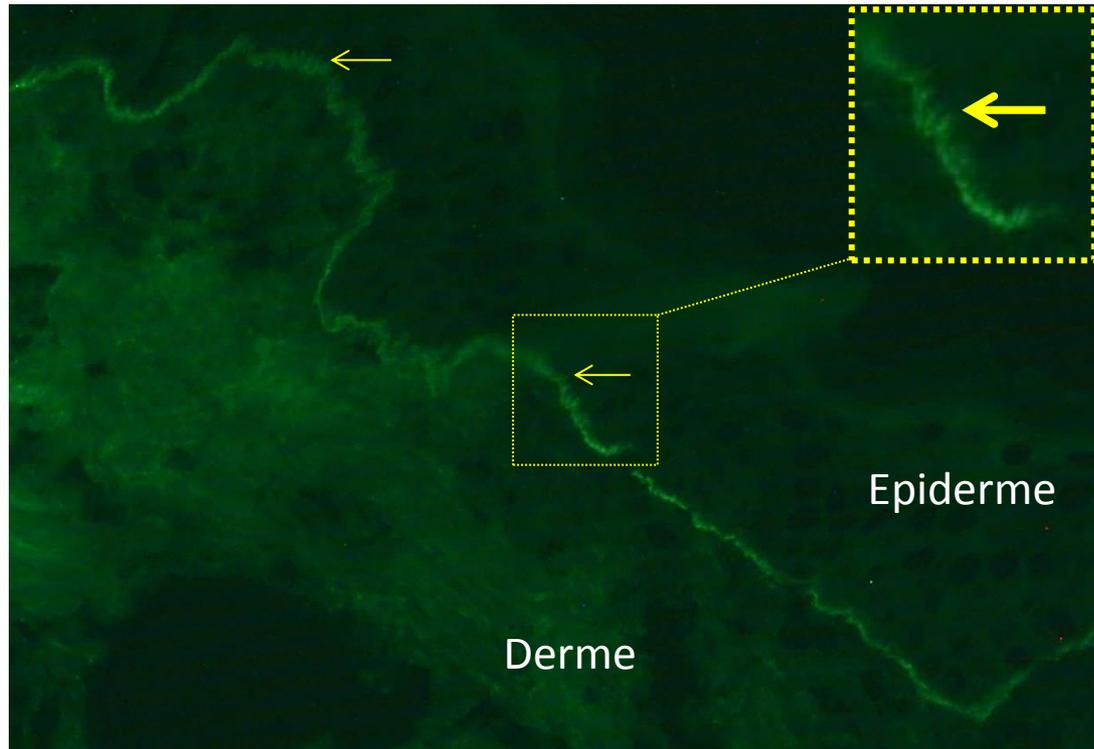


Dépôts (->) IN VIVO, sous la lamina densa (LD), dans la zone des fibrilles d'ancrage et clivage (*) sous les dépôts



Diagnostic immunopathologique d'EBA

➤ “Serration pattern analysis” de la JDE en IFD



Crénélures en U

(Très bonne spécificité, sensibilité variable suivant les opérateurs)

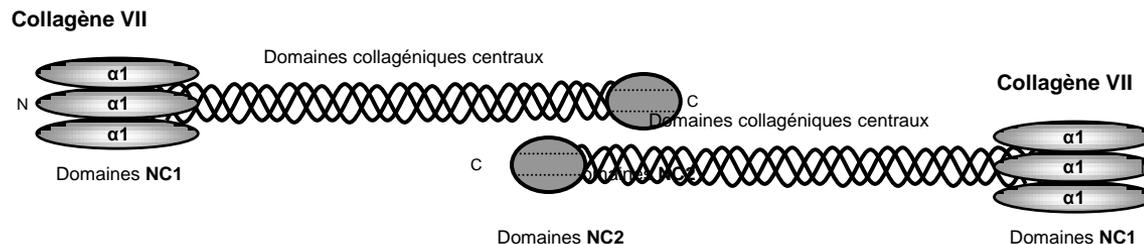
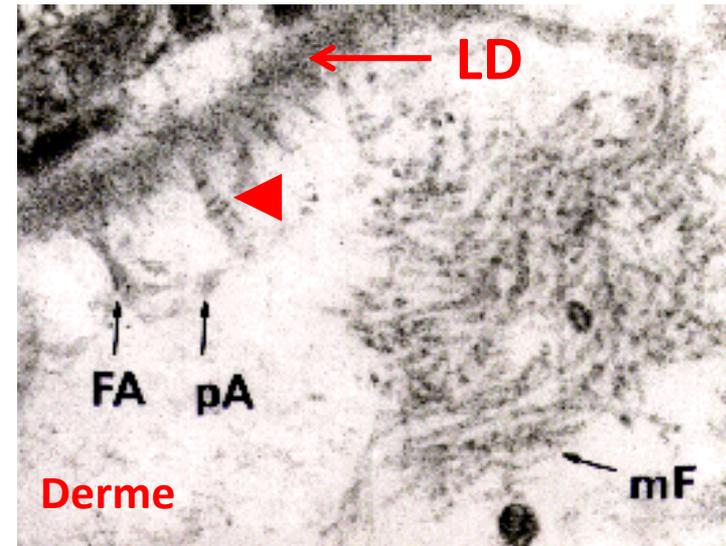


Diagnostic immunopathologique d'EBA

➤ Autoanticorps circulant anti-collagène VII

Collagène VII

- Monomère: 3 chaînes $\alpha 1$ (VII)
- Dimère dans les fibrilles d'ancrage
 - portions NC1 dans LD et plaque d'ancrage dermique
 - portions NC2 au niveau de la striation médiane des fibrilles d'ancrage



Diagnostic immunopathologique d'EBA

➤ Autoanticorps circulant anti-collagène VII

3 techniques de détection

- **Immunoblots**
 - Extrait **dermique**
 - Extrait **amniotique**

- **ELISAs**
 - Collagène VII - **NC1/NC2** (MBL Nagoya Japon)
 - Collagène VII - **NC1** (Euroimmun Lubek Allemagne)

- **Immunofluorescence indirecte sur Biochip**

cellules transfectées, exprimant collagène VII - NC1
(Euroimmun Lubek Allemagne)



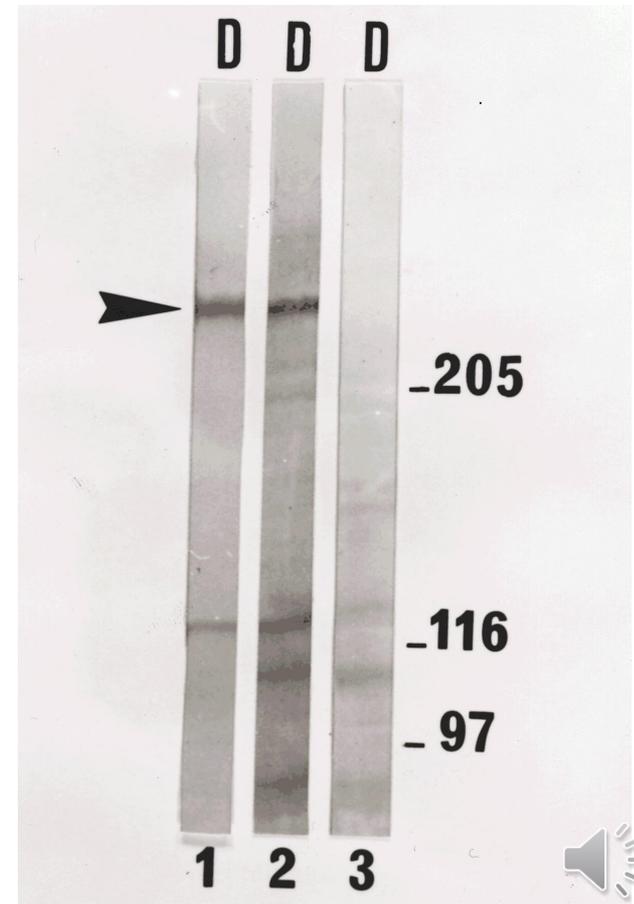
Diagnostic immunopathologique d'EBA

➤ Autoanticorps circulant anti-collagène VII

■ Immunoblot - examen qualitatif

Les AC anti-collagène VII reconnaissent des bandes de PM

- **290 kDa** (ou 250 kDa)
⇔ dimère collagène VII
- **et/ou 145 kDa**
⇔ monomère collagène VII



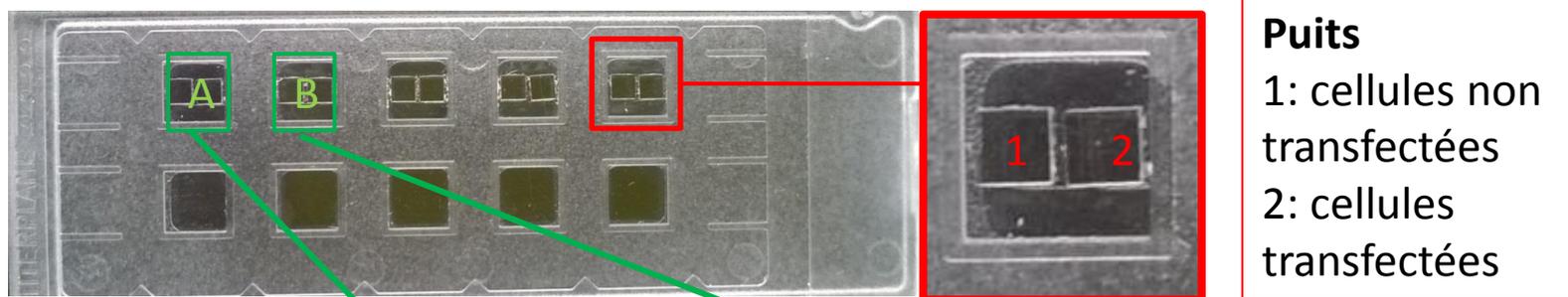
ligne 1 : AC monoclonal LH 7/2 anti-collagène VII
ligne 2 : sérum d'un patient atteint d'EBA



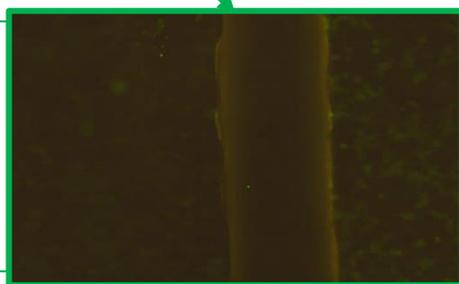
Diagnostic immunopathologique d'EBA

➤ Autoanticorps circulant anti-collagène VII

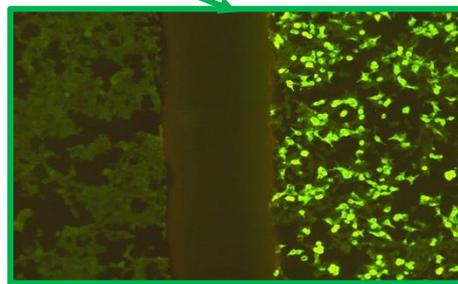
■ Biochip collagène VII – NC1- examen qualitatif



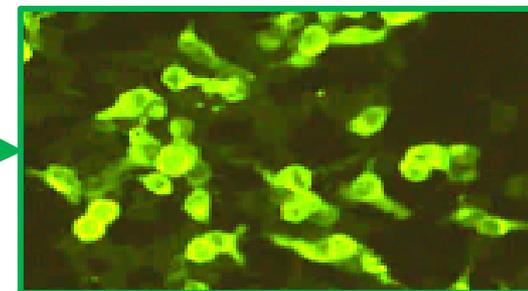
Carrés
A: contrôle
B: sérum d'un patient EBA



A1



B1



B2

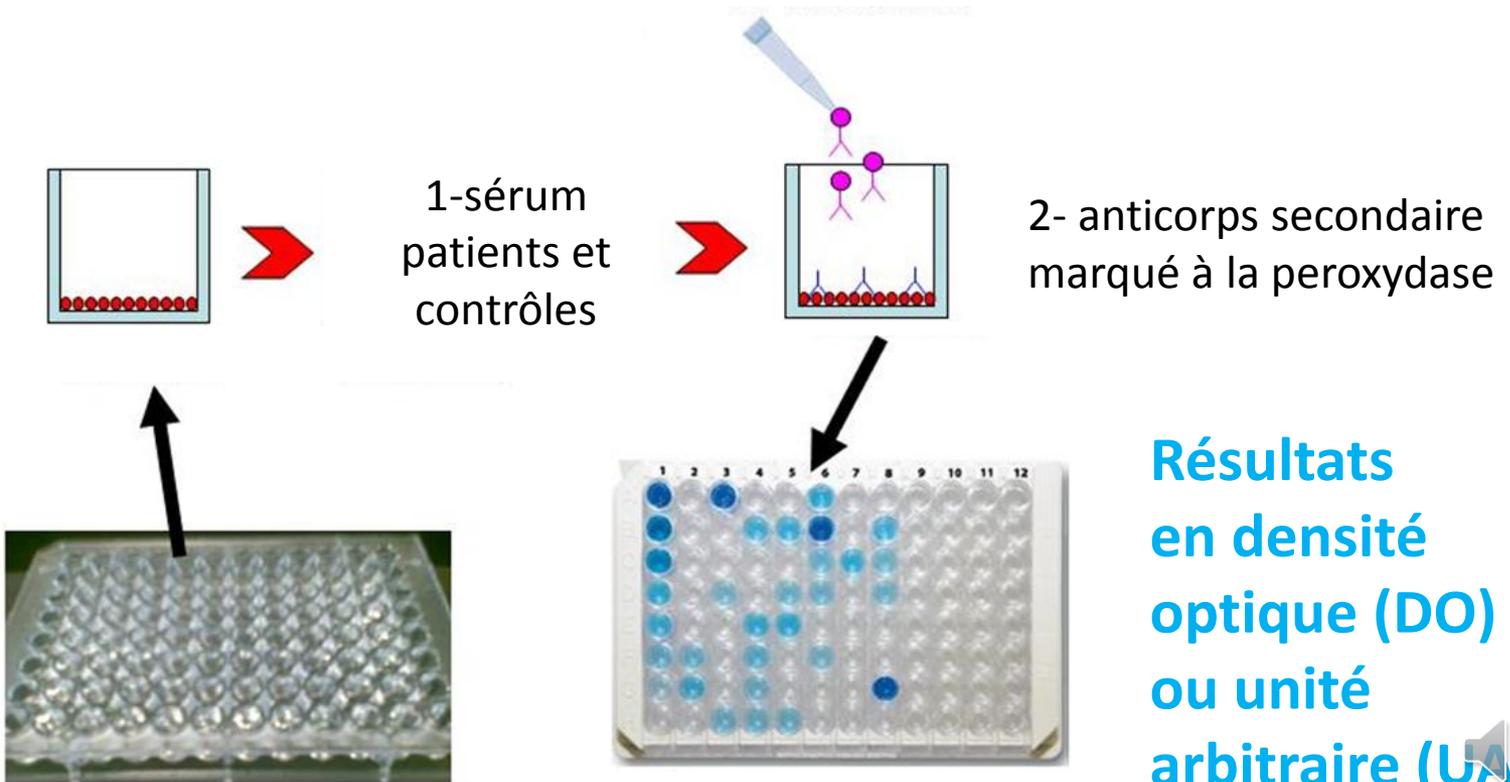


Diagnostic immunopathologique d'EBA

➤ Autoanticorps circulant anti-collagène VII

▪ ELISAs- examens quantitatifs

Plaque
«coatée»
avec les
collagène VII
NC1 ou
NC1/NC2



➤ Les limites des examens sérologiques

Sensibilité faible ⇔ fort % d'EBA séronégatives en ELISA et Biochip - meilleure en immunoblot

- ELISA collagène VII NC1/NC2 ou collagène VII NC1:
 - 79-97% dans série de sérums préselectionnés en IFI sur SSS
 - MAIS **30 à 40% dans série de sérums non sélectionnés**
- Biochip collagène 7: résultats similaires aux ELISAs

Spécificité

- anticorps anticollagène VII détectés en immunoblot et/ou ELISA chez des patients atteints de **maladie de Crohn** ou **d'EBH dystrophique** sans EBA (IFI négative) ou de « **PB/PM atypiques** »
- inversement 10% des EBA ont des autoanticorps circulants anti-BP180

En pratique,

- peu de laboratoires réalisant les immunoblots
- coût en ville des ELISAs et des Biochips



Diagnostic immunopathologique d'EBA

- Place des IF directe et indirecte sur peau clivée par Na Cl

Ag cibles des MBAI

Toit

1- BP 230

2- $\alpha 6 \beta 4$

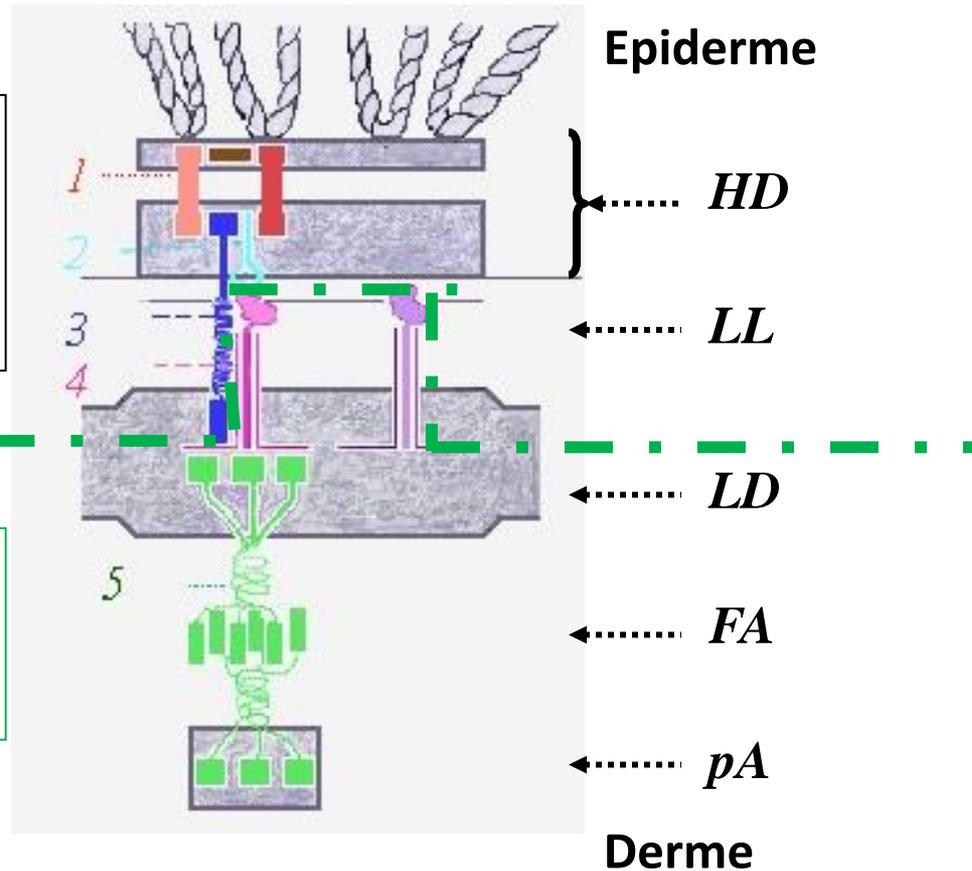
3- BP 180 +++

Na Cl

Plancher

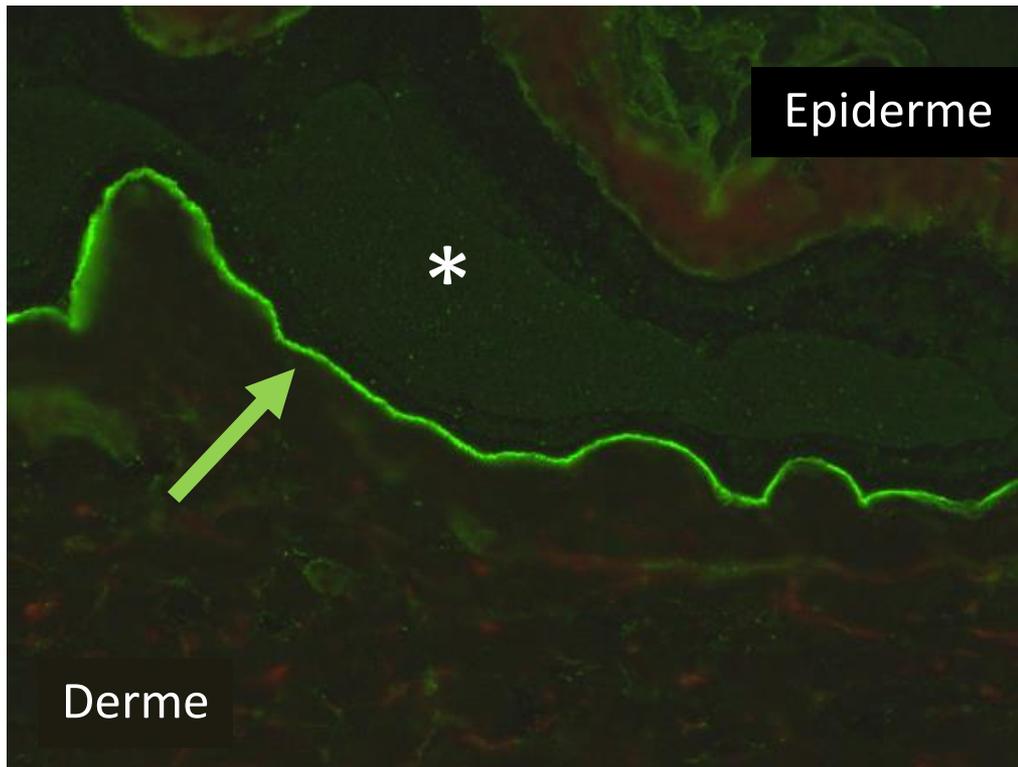
4- laminine 332

5- collagène VII



Diagnostic immunopathologique d'EBA

- **Place des IF directes et indirectes sur peau clivée par Na Cl**



Marquage du plancher du clivage

- **Compatible avec**
 - **EBA**
 - PM à laminine 332
 - pemphigoïde à p200 (chaîne gamma 1 des laminines)
- Écarte une PB à autoanticorps anti BP180 ou BP 230



Diagnostic différentiel

- Les maladies bulleuses sous-épidermiques/épithéliales non auto-immunes avec +/- fragilité cutanée
 - **Epidermolyses bulleuses héréditaires dystrophiques**
 - **Porphyries (PCT)**, pseudo-porphyrries
 - Érythème polymorphe, toxidermies
 - Amyloses bulleuses

- Les autres MBI sous-épidermiques / épithéliales
 - **Pemphigoïde bulleuse -> *appliquer les critères de Vaillant***
 - Pemphigoïde des muqueuses (PM) classique
 - Maladie à IgA linéaire
 - PM à laminine 332 ou pemphigoïde à p200



Traitement

- **Objectif: une évolution favorable**

Dans tous les sites

- Lésions actives: ↓ 0 (rémission complète – RC)
- Lésions cicatricielles irréversibles: pas d'↑

- **Traitement systémique en 2 phases**

- Initial → rémission complète
- Entretien → prévention des rechutes (même ou autre site)

- **Le choix du traitement dépend de la sévérité de l'EBA: faible, moyenne ou forte?**



Traitement

Mal codifié en l'absence d'étude contrôlée

➤ Formes de sévérité faible ou modérée

- Colchicine
- Dapsone, sulfasalazine

➤ Formes sévères

- Corticothérapie générale très discutée car corticodépendance
- IS classiques: **ciclosporine**, cyclophosphamide
- **Immunoglobulines intraveineuses**
- Nouveaux traitements: immunoabsorption, **rituximab**
- Photochimiothérapie extracorporelle



Traitement

➤ Soins locaux

Très délicatement, en raison de la fragilité cutanée

- Après toilette avec un savon ordinaire, les bulles sont
 - percées, en laissant le toit en place
 - asséchées avec du NiAg (si le patient le tolère)
- Des dermocorticoïdes (classe I) peuvent être appliqués mais uniquement sur les lésions
- Les plaies peuvent être recouvertes de pansements matelassés pour amortir les chocs
- Il faut impérativement **PROSCRIRE TOUT PANSEMENT ADHESIF**



Conclusions

1. L'EBA est définie par l'antigène cible de ses autoanticorps: le collagène VII
2. L'EBA est la plus rare des MBAI mais elle est relativement fréquente dans certaines populations (patients noirs d'ascendance africaine)
3. C'est une maladie cutanéomuqueuse avec
 - à côté de la forme classique ressemblant à une EBH ou une porphyrie cutanée tardive,
 - de nombreuses formes cliniques trompeuses ressemblant à une PB, une PM ou une maladie à IgA linéaire.
4. L'EBA est associée à une maladie de Crohn dans $\frac{1}{4}$ des cas.



5. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence des autoanticorps anti-collagène VII, fixés IN VIVO dans la zone des fibrilles d'ancrage des membranes basales des épithéliums malphigiens, en IME ou à défaut en IFD avec étude des crénelures de la JDE
6. Les autoanticorps circulants anti-collagène VII peuvent être mis en évidence en immunoblot, en ELISAs et/ou en Biochip. Leur absence n'écarte pas un diagnostic d'EBA.
7. La détection d'autoanticorps au plancher du clivage en IFD ou IFI sur peau clivée par NaCl n'est pas spécifique de l'EBA
8. Le traitement repose sur
 - la dapsons, la sulfapiridine et la colchicine dans les formes les moins sévères,
 - la ciclosporine, le rituximab et les immunoglobulines dans les formes sévères.



Références

Articles

- Prost-Squarcioni C, Ingen-Housz-Oro S, Joly P, Bernard P, Bedane C. Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge de l'épidermolyse bulleuse acquise. *Ann Dermatol Venereol*. 2011 , 138: 274-9 et sites internet de la SFD et de l'HAS
- Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C. L'épidermolyse bulleuse acquise: revue de la littérature. *Ann Dermatol Venereol*. 2011 , 138: 228-46
- C Prost, F Caux, E Schmidt, M Jonkman, S Vassileva, S C Kim, P. Iranzo, M. Daneshpazhooh, J Terra, J Bauer, J Fairley, R Hall, M.Hertl, JS. Lehman, B Marinovic, A Patsatsi, D Zillikens, V Werth, D Woodley and D Murrell on behalf of the International Bullous Diseases Group. International Bullous Diseases Group - Consensus on Diagnostic Criteria for Epidermolysis Bullosa Acquisita. *Br J Dermatol* (sous presse)

Livre (e-book)

Blistering Diseases- Clinical Features, Pathogenesis, Treatment”, Editor Dedee Murrell, Springer (New York), 2015

- Prost– Squarcioni C, Caux F - Part VI: Clinical presentation of Lamina Densa Disorders – Ch 40. Epidermolysis bullosa acquisita, pp 405-412
- Prost– Squarcioni C, Caux F - Part IX: Management of Individual Diseases – Ch 61. Epidermolysis bullosa acquisita, pp 579-587