

L'EPIDERMOLYSE BULLEUSE ACQUISE :
REVUE CRITIQUE DE LA LITTERATURE ACTUALISEE
POUR L'ELABORATION DES RECOMMANDATIONS
SUR SON DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE DES SOINS

C. Prost-Squarcioni, C Le Roux-Villet

Centre de Référence Maladies Rares
Maladies Bulleuses Auto-Immunes

Correspondance :

Pr Catherine Prost-Squarcioni

Centre de Référence Maladies Rares

Maladies Bulleuses Auto-Immunes

Service de Dermatologie

Hôpital Avicenne

125 rue de Stalingrad

93009 Bobigny

catherine.prost@aphp.fr

INTRODUCTION

L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) est la plus rare des maladies bulleuses auto-immunes (MBAI). Elle est secondaire à la production d'auto-anticorps (AC) dirigés contre le collagène VII et à leur fixation sur les fibrilles d'ancrage de la zone de la membrane basale (BMZ) des épithéliums malpighiens (Boulinguez 2001, Woodley 2007, Lehman 2009). Elle peut donc toucher la peau et les muqueuses buccales, conjonctivales, nasales, laryngées, oesophagiennes, génitales et anales. C'est une des MBAI où le rôle pathogène des autoanticorps a été démontré.

Il en existe de nombreuses formes cliniques trompeuses ou frontières notamment avec la pemphigoïde bulleuse (PB), les pemphigoïdes des muqueuses, les dermatoses à IgA linéaires (DIGAL) et le lupus érythémateux vésiculo-bulleux (LEVB). L'évolution des lésions est souvent insidieuse. Sa gravité potentielle et son traitement difficile nécessitent de se donner les moyens d'obtenir un diagnostic de certitude le plus précocement possible.

Nous présentons une revue critique de la littérature sur l'EBA actualisée dont l'objectif était d'établir les recommandations de bonne pratique dans cette pathologie. Elle a été réalisée en adaptant les recommandations de l'HAS à la rareté de cette maladie et des publications la concernant. De nombreuses questions restent en suspens.

I. MATERIEL ET METHODES

Une recherche automatisée d'articles scientifiques publiés dans les revues de langue française et anglaise, a été effectuée en interrogeant les bases de données informatiques Medline et EmBase ainsi que HealthSTAR (LOCATOR PLUS et NLM Gateway) et la Cochrane Database. Une recherche manuelle a été faite dans les journaux suivants : « Archives of Dermatology », « British Journal of Dermatology » et « Journal of Investigative Dermatology » et les chapitres consacrés à l'épidermolyse bulleuse acquise dans quatre livres de référence en Dermatologie (Woodley 2003, Wojnarowska 2004, Musette 2001, Prost-Squarcioni 2016) ont été relus. La sélection des articles a été effectuée selon la recommandation du guide d'analyse de la littérature de l'HAS. Une première recherche a été faite de la mise en service de Medline et Embase à mars 2009 et une deuxième de mars 2009 à mars 2016 pour une actualisation des données.

Jusqu'en mars 2009, nous avons trouvé sur Medline sans aucune limite, 566 références. Les

recherches sur Embase, HealthSTAR et Cochrane Database n'ont pas apporté de références supplémentaires. Parmi les articles entre 2004 et 2009, nous avons sélectionné et analysé deux revues générales de deux équipes différentes (Woodley 2007, Lehman 2009), quatre articles de formes cliniques particulières (Laforest 2005, Hoshina 2007, Pastar 2007, Mayuzumi 2006), cinq revues sur la thérapeutique (Laforest 2005, Mydlarski 2006, Kirtschig G 2002, Schmidt 2008, Bibas 2005). Les essais cliniques ne totalisent que trois références (Marzano 2006, Kazama 1998, Bernard 1995) et on ne trouve qu'une méta-analyse (Kirtschig G 2003). Parmi les lettres, nous en avons sélectionné une d'épidémiologie, dix d'études immunopathologiques et vingt-trois de formes cliniques. Après lecture des articles originaux les plus récents, une recherche complémentaire a été faite à partir des revues générales. Tous les articles concernant les formes cliniques graves et les articles diagnostiques princeps ont été sortis et analysés. Au total, 206 références ont été entièrement lues et analysées par au moins 1 des 2 auteurs. En dehors de quelques articles avec un niveau de preuve scientifique intermédiaire, la majorité a un niveau de preuve faible, si bien qu'une simple description des résultats en est faite dans la présente revue. Trois revues systématiques de la littérature, l'une sur une forme particulière : les EBA à IgA (Vodegel 2002) et deux du même auteur sur la prise en charge thérapeutique (Kirtchig 2002, Kirtchig 2003) ont été publiées. Sinon, il n'a pas été publiée de revue systématique de la littérature sur l'EBA mais seulement des revues générales (Woodley 2007, Gammon 1988a, Woodley 1988a, Woodley 1988b). Une série américaine de 12 cas adultes a été rapporté en 1985 (Briggaman 1985) et une autre en 1996 (Chan 1996a); une série française de 15, 39 puis 45 cas d'enfants et d'adultes a été présentée en congrès en 1992 (Prost 1992), 2002 (Le Roux-Villet 2002) puis 2008 (Pendarie 2008). Il existe une revue de la localisation des lésions dans 58 cas (Matsumura 1993) et une seule étude épidémiologique prospective sur les localisations ORL dans les pemphigoïdes des muqueuses, incluant des EBA (Alexandre 2006). Plusieurs articles publiés dans des revues de très bonne qualité rapportent des tests biologiques pouvant être appliqués au diagnostic d'EBA mais très peu en ont évalué correctement la validité en termes de sensibilité et spécificité.

Entre mars 2009 et mars 2016, nous avons trouvé 66 articles. En dehors de 4 revues générales (Ishii 2010, Chen 2012, Gupta 2012, Ludwig 2013) et de 5 séries de cas (Delgado 2011, Kim 2011, Buijsrogge 2011, Iranzo 2014, Seta 2016), nous avons sélectionné 35 articles qui nous ont

conduits à modifier les recommandations pour la prise en charge des EBA : 10 de formes cliniques particulières (Lecomte 2010, Meissner 2010, Abrams 2011, Moura 2011, Tu 2011, Kiniwa 2012, Benton 2013, Zehou 2013, Poirier 2014, Ishii 2015), 7 de nouvelles méthodes diagnostiques (Saleh 2011, Bain 2012, Sato 2012, Ito 2013, Kim 2013, Komorowski 2013, Calabresi 2014), 3 de traitement par les immunoglobulines (Engineer 2002, Mosqueira 2010, Ahmed 2012), 3 de traitement par photophérèse extra-corporelle (Sanli 2010, Baroudjian 2012, Liszewski 2015) et 11 de traitement par le rituximab (Cavailhes 2009, Peterson 2009, Saha 2009, Kubisch 2010, Meissner 2010, Le Roux Villet 2011, Li 2011, Kim 2012, Brassat 2014, Kolesnik 2014, Mc Kinley 2014). Trois conférences de consensus de « l'International Bullous Diseases Group » sur les critères diagnostiques de l'EBA ont eu lieu en 2015 : à San Francisco (au cours du congrès annuel de l'American Academy of Dermatology) puis à Rotterdam (au cours du congrès annuel de l'European Society of Dermatological Research) et enfin à Copenhague (au cours du congrès annuel de l'European Academy of Dermatology and Venereology) (en cours de publication). Les modifications apportées dans cette revue de la littérature actualisée apparaissent soulignées en rouge.

II. HISTORIQUE : les grandes étapes

La maladie a été reconnue pour la première fois en 1895 (Elliott 1895) et des critères diagnostiques cliniques ont été établis en 1971 (Roenigk 1971) : maladie bulleuse de l'adulte, sans histoire familiale ou personnelle, avec des bulles spontanées ou traumatiques, ressemblant à une EB héréditaire dystrophique, après exclusion des autres maladies bulleuses. L'origine auto-immune a été établie en 1973 (Kushniruk 1973) et la localisation des dépôts immuns sous la lamina densa (LD) en 1981 (Yaoita 1981). En 1988, le collagène VII a été identifié comme cible des auto-anticorps (AC) (Woodley 1988c) et la pathogénicité de ces AC a été établie à partir de 1995 (Borradori 1995, Woodley 2005, 2006 et Sitaru 2005, 2007). En 1988, on a aussi montré que HLA DR2 est un facteur prédisposant (Gammon 1988b).

III. CLINIQUE

a. Epidémiologie

L'EBA est très rare. Son incidence par million d'habitant et par an, évaluée en France (Bernard 1995), dans 2 régions d'Allemagne (Zillikens 1995, Bertram 2009), au Koweït (Nanda 2004) et à Singapour (Wong 2002), se situe entre 0,22 et 0,5 alors que celle du lupus érythémateux vésiculo-bulleux varie entre 0 et 0,26, soit finalement une incidence pour les 2 pathologies cumulées entre 0,22 et 0,75.

Ailleurs seul le pourcentage de patients ayant ou suspects d'EBA parmi ceux ayant des AC anti-MBZ circulants en IFI sur peau séparée par NaCl (cf infra) est connu. Celui-ci est particulièrement élevé en Corée (Lee CW 1998) et en Caroline du Sud aux Etats-Unis (Gammon 1984a) et particulièrement bas au Royaume-Uni (Logan 1987).

A noter que fréquence et incidence sont sous-estimées dans les études où le diagnostic a été fait uniquement sur des études sérologiques et donc les formes séronégatives (cf infra) méconnues.

b. Les patients (Chan 1996, Le Roux-Villet 2002, Buijsrogge 2011, Kim 2011, Zumelzu 2011, Delgado, Iranzo, Seta)

L'EBA peut survenir à tout âge. Dans une de ses revues générales de 1988, Woodley dit déjà que d'après les 60 cas déjà publiés (avec la réserve que beaucoup n'ont pas été confirmés par IME ou WB) et son expérience, l'EBA peut toucher toutes les races, que la moyenne d'âge de survenue est de 55 ans et qu'il n'y a pas de prédominance de sexe mais que néanmoins, l'EBA peut survenir chez l'enfant et à plus de 80 ans. Dans les publications plus récentes, les patients semblent plus jeunes : ils étaient âgés de 53 ans en moyenne dans la série américaine, de 44 ans pour les adultes et 9 ans pour les enfants dans la série française (Pendaries 2008). Les patients d'ascendance africaine sont significativement plus jeunes que les patients coréens ou neerlandais (Buijsrogge 2011, Kim 2011, Zumelzu 2011, Ludwig 2013). Un cas d'EBA congénital a été rapporté (Abrams 2011). Il y a une discrète prédominance féminine : sexe ratio M/F: 1/1.4 pour Woodley (Woodley 2007), 1/1.6 dans la série française (Pendaries 2008). Enfin une prédominance dans certaine ethnie est possible. La proportion de patients noirs était de 25% dans la série américaine de 24 patients publiée par l'équipe de Chicago (Chan 1996), proportion considérée comme identique à celle de la population générale aux USA. En revanche elle était de

62% dans la série américaine de 29 patients publiée par l'équipe de Chapell Hill (Gammon 1988) au Sud Est des USA , de 20% dans la série française de Pendaries (Pendaries 2008) et de 50% dans une autre série française (Zumelzu 2011). Dans la série de patients de Singapour, la proportion de patients indiens souffrant d'une EBA est plus élevée (50%) que dans la population générale de la ville (7.6%) (Wong 2002).

Une prédisposition génétique est possible

- une association significative entre EBA et groupe HLA DR2 a été rapportée dans 66.7% des patients noirs et 81.3% des patients blancs du Sud Est des USA contre respectivement 28.5 et 25.3% dans la population contrôle (Gammon 1988b)
- une association significative entre EBA et groupe HLA DRB1* 1503 chez les patients d'ascendance africaine (Zumelzu 2011)
- une possible association entre EBA et groupe HLA DR5 a été rapportée dans 56% de patients blancs de Caroline du Sud aux USA contre 18% dans la population contrôle blanche (Welsh 1992)
- une autre possible association ($p=0.066$) entre EBA et groupe HLA de classe II a été rapportée avec 50% de patients coréens atteints d'EBA DRB1*13 contre 22.3% dans la population contrôle (Lee, 1996).

Une famille avec 2 cas d'EBA (1 oncle et son neveu) et un 3^{ème} membre asymptomatique mais avec des AC anti-collagène VII circulant a été rapportée (Noe 2008).

c. Les formes cliniques

Les différentes présentations cliniques (Briggaman 1985, Gammon 1988a, Woodley 1988a-b, Woodley 2007)

Cinq phénotypes cliniques différents avec passage d'une forme à l'autre possible au cours de l'évolution sont décrits dans la littérature, sans explication physiopathologique : la forme classique décrite par Roenigk en 1971 (Roenigk 1971) et des formes trompeuses reconnues dès 1979.

1-La forme classique, c'est à dire celle décrite par Roenigk

Dans la forme classique, les patients présentent une fragilité cutanée et des vésicules ou bulles tendues, non inflammatoires qui guérissent en laissant des cicatrices et des kystes milium. Les lésions peuvent apparaître dans n'importe quel territoire cutanéomuqueux mais prédominent en général dans les régions anatomiques sujettes à des traumatismes minimes mais répétés : articulations des doigts et des orteils, dos des mains, talons, face d'extension des coudes et genoux, région sacrée. Une alopecie cicatricielle et des dystrophies unguéales peuvent apparaître en cours d'évolution, voir dans les formes les plus sévères une alopecie totale, une chute des ongles et un flexum des doigts. Ainsi l'EBA ressemble à une porphyrie cutanée tardive dans les formes peu sévères et à une EBH dystrophique dans les formes sévères. Cette situation représentait 30% des cas dans la série de Briggaman (Briggaman 1985), 53% dans celle de Prost (Prost 1992) et 56% dans celle de Seta (Seta 2016).

2- La forme à type de PB, dite « BP-like » dans la littérature anglo-saxonne (Gammon 1982, Briggaman 1985, Gammon 1988a, Woodley 1988 a-b, 2003)

Les EBA se présentent comme des PB dans 50 % (Gammon 1982) à 25% (Woodley 2003) des cas suivant les auteurs; dans la série de Briggaman, cette situation représentait 40% des cas. Inversement pour Gammon (Gammon 1984b), 12 à 15% des patients chez qui un diagnostic de PB est posé seraient en fait des EBA. Les patients présentent une éruption profuse touchant le tronc, les grands plis, en plus des extrémités des membres. Les bulles sont tendues ; elles siègent en peau saine ou sur des placards érythémateux voire urticariens. Pour Woodley, il s'agit d'une forme de début de la maladie, pratiquement tous les patients évoluant vers une forme classique avec le temps.

3- Les formes à type de pemphigoïde des muqueuses (Dahl 1979, Briggaman 1985, Gammon 1988, Woodley 1988a-b, Luke 1999, Alexandre 2006) dite MM-EBA dans la littérature anglo-saxonne

Les EBA peuvent se présenter comme des MBAI jonctionnelles à localisation muqueuse prédominante voire exclusive, MBAI renommées récemment pemphigoïdes des muqueuses (Chan 2002). La fréquence des lésions muqueuses et notamment l'atteinte de la langue et des

lèvres, a été soulignée dès 1979 par Dahl (60% des cas) dans une revue des 10 cas publiés à cette époque. Toutes les muqueuses malpighiennes peuvent être affectées, à savoir les muqueuses buccales, conjonctivales, nasales et laryngées, oesophagiennes, génitales et anales. Les lésions élémentaires sont identiques à celles décrites initialement dans les pemphigoïdes cicatricielles (PC) et notamment la fibrose conjonctivale et les sténoses laryngées et oesophagiennes. La fréquence de ces formes/localisations est très différente d'une étude à l'autre : 1/12 cas dans la série de Briggaman (Briggaman 1985), 30 à 50% d'atteintes buccales pour Woodley (Woodley 1988 a-b), 67% des cas dans l'étude prospective d'Alexandre (Alexandre 2006), 12% dans la série de Seta (Seta 2016). Un cas de forme oesophagienne exclusive (Schattenkirchner 1999) et un autre de forme endonasale exclusive (Bédane 1998) ont été publiés. Ces formes doivent faire l'objet d'une évaluation standardisée de l'extension des lésions cutanéomuqueuses à l'aide du score MMPDAI (Murell 2015).

4-La forme Brunsting-Perry like (Kurzahls 1991, Lee 1992, Joly 1993, Choi 1998, Woodley 2003)

Quelques cas d'EBA Brunsting-Perry-like sont publiés : les patients ont des lésions prédominant à la tête et au cou, et guérissant au prix de cicatrices très atrophiques, sans lésion muqueuse.

5- La forme DIGAL like (Briggaman 1985, Vodegel 2002, Lally 2007) ou IgA-EBA

Dans sa revue de 82 cas d'EBA à IgA (Vodegel 2002), Vodegel montre que les patients se présentent cliniquement comme des DIGAL avec peu de cicatrices et kyste milium ; une atteinte muqueuse est présente dans 30% des cas et une atteinte oculaire très sévère dans 4% des cas. Dans la série de Briggaman, cette situation représentait 17% des cas (Briggaman 1985). En revanche, ces EBA DIGAL-like ne représentaient que 2% des DIGAL dans une série anglaise de 110 cas (Lally 2007).

6- Autres formes trompeuses : le psoriasis bullosa acquisita (Morris 2002), la forme à type d'erythema gyratum repens (España, 2007)

Formes de l'enfant (Callot-Mellot 1997, Edwards 1998, Chorzelski T 2000, Trigo-Guzman FX, 2003, Mayuzumi M 2006, Bordier-Lamy F 2007)

Une trentaine d'observations sont publiées. Le plus jeune cas publié est celui de la série de Chan, âgé de 3 mois au début de la maladie (Chan 1996). C'est la MBAI jonctionnelle la plus fréquente chez l'enfant (15%) après la DIGAL. L'EBA de l'enfant se présente sous une forme soit classique, soit PB-like, soit DIGAL-like. L'atteinte muqueuse est fréquente (3/5 dans la série d'Edwards) et sévère mais à long terme le pronostic est globalement meilleur que chez l'adulte.

Formes médicamenteuses (Kubo 1997, Jappe 2000, Vodegel 2002, Delbaldo 2002)

Une induction médicamenteuse est rapportée dans 11% des EBA à IgA (Vodegel 2002). Un autre cas d'EBA à IgA et IgG, induite à la vancomycine, a aussi été rapporté dans la littérature (Delbaldo 2002). Quelques cas exceptionnels d'exacerbation par un traitement oestroprogestatif (Kubo 1997) ou une photothérapie (Jappe 2000) ont été signalés.

Formes graves

Les EBA graves sont soit les formes classiques à type d'EBH dystrophique soit les formes à type de pemphigoïde des muqueuses avec une ou des localisation(s) OPH, ORL ou œsophagienne. Dans la série française, ces dernières étaient présentes respectivement dans 25%, 11% et 6% des cas (Le Roux 2002).

L'atteinte oculaire (Dahl 1979, Zierhut 1989, Zambruno 1994, Hoang-Xuan 1997, Caux 1997, Bauer 1999, Luke 1999, Letko 2006, Cox 2007, Laforest 2005)

10 articles concernant 14 patients et une revue (Laforest 2005) sont publiés. L'atteinte oculaire se traduit par des lésions inflammatoires et cicatricielles des conjonctives avec successivement une fibrose sous-conjonctivale (stade I), un comblement du cul de sac conjonctival inférieur (stade II), l'apparition de synéchies (stade III) et finalement au stade IV un ankyloblépharon. Elle est considérée grave à partir du stade IIC, c'est-à-dire un comblement d'au moins 50% d'un cul de sac. Elle conduit à une cécité. Il s'agissait de patients présentant souvent une atteinte muqueuse prédominante avec au moins 3 sites atteints. Des dépôts immuns d'IgA étaient présents dans la moitié des cas, isolément dans un tiers des cas.

L'atteinte ORL (Alexandre 2006, [Delgado 2011](#), [Lecomte 2010](#), [Kiniwa 2012](#), [Benton 2013](#), [Poirier 2014](#))

Les manifestations ORL graves sont la perforation de la cloison nasale (secondaire à une rhinite atrophique), les sténoses narinaires, des choanes, vélo-pharyngées et laryngées (13% dans la série d'Alexandre). Ces dernières engagent le pronostic vital. Les lésions ne sont pas symptomatiques dans 30% des cas (Alexandre 2006³⁰).

L'atteinte œsophagienne (Stewart 1991, Miyagawa 1992, Schattenkirchner 1996, Taniuchi 1997, Harman 1998, Tokuda 1998, Luke 1999, Schattenkirchner 1999, Chua 2002, Shipman 2008, [Meissner 2010](#), [Delgado 2011](#), [Tu 2011](#), [Moura 2011](#), [Ishii 2015](#), [Zehou 2013](#))

Les manifestations œsophagiennes graves sont les sténoses sous forme d'un anneau fibreux en général de l'œsophage supérieur, se manifestant par une dysphagie aux solides entraînant un amaigrissement voire une dénutrition et/ou des fausses routes avec surinfection pulmonaire.

L'atteinte vésicale (Lee 1988)

L'atteinte vésicale est exceptionnelle. Un seul cas a été rapporté. Il s'agissait d'un patient avec une EBA typique au niveau cutané, présentant en plus au niveau de la vessie des bulles et érosions visibles en endoscopie et des dépôts immuns sur la BMZ en IFD.

Pathologies associées

De nombreuses pathologies ont été rapportées en association avec les EBA (Boulinguez 2001, Woodley 2007) : syndrome des endocrinopathies multiples (Burke 1986), amylose, thyroïdite, polyarthrite rhumatoïde, cryoglobulinémie, syndrome polymalformatif, schwannome, fibrose pulmonaire, thymome, diabète, hépatite virale, psoriasis (Hoshina)...

La seule association indiscutable, reconnue dès 1969 (Dupont 1969), est celle aux maladies inflammatoires chroniques intestinales et notamment à la maladie de Crohn : 25% dans la série française (Le Roux 2002) et 25% dans celle de Chen (Chen 2002).

La présence d'anticorps collagène VII circulant et fixés in vivo a été aussi décrite en association à des lymphomes B dans 6% d'une série de 100 cas mais les patients ne présentaient pas un aspect clinique évocateur d'EBA (Aractingi 1999).

Enfin des cas d'EBA associé à un lupus érythémateux systémique ne remplissant pas les critères de lupus érythémateux vésiculo-bulleux établis par Camisa ont été rapportés (Camisa 1983, Gammon 1993a).

Qualité de vie des EBA

L'EBA a en général un fort retentissement sur l'état général et la qualité de vie du patient qu'il convient de mesurer maintenant par des scores généralistes et des scores créés spécifiquement pour les maladies bulleuses auto-immunes : ABQOL et ABQOL ((Tjokrowidjaja 2013).

IV. DIAGNOSTIC POSITIF

Suspecté devant un tableau clinique d'emblée évocateur ou au contraire une MBAI atypique, ne répondant pas notamment aux critères cliniques de pemphigoïde bulleuse (Vaillant), le diagnostic d'EBA doit être confirmé par des examens qui reposent sur des biopsies cutanées d'une part, des études sérologiques à la recherche d'auto-anticorps anti-collagène VII circulants d'autre part. Les examens dits standards vont permettre de porter un diagnostic de MBAI sous épidermique/ épithéliale mais le diagnostic de certitude ne sera posé que sur des examens immunopathologiques sophistiqués.

a. Examens nécessitant des biopsies

Le geste biopsique et l'acheminement des prélèvements vers les laboratoires

Le geste biopsique

Plusieurs biopsies sont nécessaires :

- 1 première à cheval sur une lésion pour l'histologie standard
- 1 deuxième périlésionnelle pour les études immunopathologiques
- d'autres biopsies en différents sites peuvent être nécessaires pour vérifier la spécificité de lésions atypiques

Milieu de transport pour IFD standard (non valable pour la microscopie électronique standard et les autres examens immunopathologiques)

Les biopsies sont transportées au laboratoire soit dans un cryotube dans l'azote liquide, soit dans le liquide de Michel (Vaughan Jones SA, 1995), soit dans du NaCl à 0.9% non stérile à température ambiante où elles seront laissées 24H avant congélation (Vodegel 2004).

Cette dernière procédure est particulièrement recommandée avant la congélation pour IFD dans les MBAI pour faciliter la coupe, diminuer le bruit de fond et augmenter la sensibilité de la technique. Ainsi sur 25 patients dont 1 EBA, les auteurs obtenaient un résultat positif dans 92% des cas contre 68% après congélation directe dans azote liquide et 62% après transport et immersion de 48H dans milieu de Michel. Les inconvénients sont une vacuolisation des cellules (pas gênante en fait) et l'induction d'un clivage artificiel.

Procédures spécifiques pour les autres examens immunopathologiques et la microscopie électronique standard

Toutes ces techniques nécessitent des procédures spécifiques. Elles sont donc difficiles à réaliser ailleurs que dans un centre de compétence ou de référence ayant son propre laboratoire et rompu à ces techniques. Elle nécessite en général une nouvelle biopsie.

Histologie standard (Woodley 2007, Lehman 2009)

Elle permet le diagnostic de maladie bulleuse jonctionnelle, en montrant le clivage sous un épiderme (ou un épithélium) normal. Il n'est pas rare que le toit du clivage soit perdu et que la réponse soit « ulcération non spécifique, absence de prolifération tumorale ». Elle ne permet pas un diagnostic plus précis. L'intensité de l'infiltrat inflammatoire est corrélé à l'aspect clinique de la lésion biopsiée : pas ou peu d'infiltrat dans les formes classiques non inflammatoires ; infiltrat à granulocytes neutrophiles avec un pourcentage variable de granulocytes éosinophiles dans les formes inflammatoires. Dans la forme classique, un aspect cicatriciel du derme avec formation de kystes correspondant aux grains de milium et densification du collagène peut être vu.

IFD standard

Elle est obligatoire pour porter un diagnostic de MBAI, en montrant les dépôts immuns fixés in vivo, sous forme d'un marquage linéaire de la BMZ, à la JDE ou à la jonction chorio-épithéliale. Il n'est pas rare, surtout au niveau des muqueuses de n'avoir que le toit ou le plancher du clivage ; l'IFD est alors faussement négative. Il n'y a pas de marquage vasculaire, contrairement à ce qui est observé dans les porphyries cutanées (cf infra).

Les séries récemment publiées (Buijsrogge 2011, Delgado 2011, Kim JH 2011, Iranzo 2014, Seta 2016) montrent que le profil des dépôts immuns observé est le plus souvent une association d'immunoglobulines (Ig) IgG et de C3, contrairement à ce qui était dit précédemment (1992¹⁰⁰). Moins fréquemment il s'agit d'une association de 2 ou 3 classes d'Ig (IgA/IgG/IgM) et/ou de C3 et rarement de dépôts d'une seule classe d'Ig (IgG > IgA > IgM > C3). Une revue de 82 cas d'EBA à IgA publiés dans la littérature a été faite par Vodegel (Vodegel 2002); pour Peters, des dépôts d'IgA seraient plus fréquents en cas d'atteinte muqueuse (Peters 1989). Quatre observations d'EBA à IgM ont été publiées (Suchniak 2002, Seta 2016). Il n'y a pas de corrélation établie entre la présence de C3 et un phénotype clinique d'EBA inflammatoire (Woodley 1988 a-b). Sur 10 patients, Mooney montre que toutes les sous-classes d'IgG sont présentes : IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4 dans respectivement 100%, 100%, 70% et 100% des cas (Mooney 1990).

A noter qu'il a été publié des cas d'EBA (ou de pemphigoïdes des muqueuses) où la recherche de dépôts immuns était négative en IFD mais positive en utilisant un marquage par la peroxidase à la place du marquage fluorescent, notamment au niveau de la conjonctive (Hoang-Xuan T 1997, Demers 1998). A noter aussi une observation où l'IFD est positive au niveau de l'œsophage alors que le patient n'a aucune lésion visible en endoscopie (Ray 1982).

Etude des crénelures en IFD (serration pattern analysis dans la littérature angloaxone) (Vodegel, 2004, Buijsrogge 2011, Terra 2013a)

Une analyse très fine de l'aspect des dépôts cutanés en IFD standard permet de différencier les EBA des autres MBAI sous-épidermiques/épithéliales en montrant un aspect crénelé en « u » dans les EBA et les LEVB et en « n » dans les autres MBAI jonctionnelles et notamment les PC à épiligrine/laminine 332. Cette technique a été validée par Vodegel et al sur 157 patients (Vodegel

2004); la spécificité est de 100%. En revanche, la sensibilité de cette technique est très variable d'une équipe à l'autre (Iranzo 2014 et Conférence de consensus 2015 du groupe bulle international), les limites étant la nécessité d'avoir des coupes au cryostat très fines et de très bonne qualité, un microscope à fluorescence très performant et un praticien entraîné pour la lecture. Enfin cette différence d'aspect des dépôts immuns entre les EBA et les autres MBAI n'existe pas dans les muqueuses.

Microscopie électronique standard (Dahl 1979, Ray 1982, Briggaman 1985, Fine 1989)

La ME nécessite la biopsie d'une bulle récente ou provoquée pour être interprétable. Elle montre alors le clivage sous la LD qui reste accrochée au toit de la bulle. Si la bulle est ancienne, l'ultrastructure de la BMZ est détruite. Un clivage dans la lamina lucida qui serait « le tendon d'Achille » de la BMZ a aussi été rapporté par Fine (Fine 1989) ; a posteriori, ces résultats sont discutables (cf infra) puisqu'en IME ces patients n'avaient que des dépôts sur la LD et qu'aucune autre étude immunopathologique qu'une immunofluorescence indirecte (IFI) sur peau clivée par NaCl n'avait pu être faite à l'époque.

En zone non clivée, les fibrilles d'ancrage sont absentes ou diminuées en nombre, comme dans les EBH ; cette anomalie primitive dans les EBH et secondaire à la fixation des AC anti-collagène VII dans les EBA, expliquerait la fragilité cutanée observée chez les patients (Woodley 2007). A la place, un matériel amorphe légèrement dense aux électrons correspondant aux dépôts immuns est parfois observé (Dahl 1979, Ray 1982, Briggaman 1985). Dans le cas rapporté par Ray, ce matériel amorphe est aussi présent dans l'œsophage alors que le patient ne présente pas de lésion visible en endoscopie.

IME directe (Nieboer C 1980, Yaoita 1981, Briggaman 1985, Ishiko 1996, Tanaka 1997, Vaillant 1998, Hashimoto 1996, Woodley 2007)

C'est le « gold standard » pour faire le diagnostic de certitude d'EBA (Woodley 2007). Elle montre la localisation ultrastructurale des dépôts immuns *in vivo*, à la partie inférieure de la LD et sous la LD le plus souvent (Nieboer C 1980, Yaoita 1981, Briggaman 1985). Lorsque l'IME est faite à l'or colloïdal, les auto-AC apparaissent plus précisément localisés aux extrémités des fibrilles d'ancrage (Ishiko 1996). Chez 3 enfants japonais, un marquage inhabituel au niveau de la

portion centrale, striée, des fibrilles d'ancrage a été rapporté (Tanaka 1997). Un autre aspect inhabituel avec un marquage exclusivement de l'extrémité dermique des fibrilles d'ancrage a été rapporté dans 1 cas d'EBA à IgA (Zambruno 1994, 1996). Dans les formes classiques, les dépôts immuns sont parfois localisés uniquement dans la zone des fibrilles d'ancrage, séparée de la LD non marquée par un espace clair (Briggaman 1985).

L'IME directe dans une étude prospective menée de 1983 à 1989 chez 231 patients présentant une MBAI sous-épidermique, a permis de porter un diagnostic d'EBA chez 32 d'entre eux (24 EBAi et 8 EBAC) soit 14 % et un diagnostic de LEVB chez 5 autres patients soit 2% alors qu'un diagnostic de PC était porté chez 33 patients (14%) et un diagnostic de PB chez 157 (68%) (Vaillant 1998).

Localisation immunohistochimique du clivage par marquage du collagène IV en histologie standard (Rinaldi CJ, 2008)

Un immunomarquage par un AC anti-collagène IV est fait sur le fragment biopsique obtenu en peau ou muqueuse lésée et préparé pour l'histologie standard ; il marque la LD.

Ainsi théoriquement, la localisation du marquage collagène IV

- au toit du clivage montre que celui-ci se situe sous la LD
- au plancher du clivage montre que celui-ci se situe dans la lamina lucida

En pratique, le problème est que le marquage collagène IV est souvent négatif, soit par encombrement stérique lorsque les dépôts immuns siègent sur la LD, soit parce que la LD est détruite (Fine 1989). De plus, la microscopie électronique a montré (cf paragraphe précédent) que le clivage dans la peau des patients atteints d'EBA se situe parfois à la fois dans la lamina lucida et sous la LD (Fine 1989).

Cartographie de la jonction dermo-épidermique en microscopie confocale (De Jong 1996, Kazama T 1998, Wozniak 2003, [Wozniak 2013](#))

Les techniques de FOAM (fluorescence overlay antigen mapping) utilisant un microscope confocal permettent de localiser les dépôts immuns du patient par rapport aux structures normales de la BMZ identifiées par d'autres fluorochromes.

Dans l'article de de Jong (De Jong 1996), la localisation des dépôts immuns dans 7 PB et 6 EBA est uniquement comparée à celle du collagène VII : ils sont au dessus du collagène VII dans les PB et colocalisent avec lui dans les EBA.

Dans l'article de Kazama (Kazama T 1998), la localisation des dépôts immuns dans la peau de 5 PB et 1 EBA est comparée à celle de la chaîne $\beta 4$ de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$, des laminines 1 et 5 et du collagène IV : dans les PB, ils colocalisent plus ou moins avec la chaîne $\beta 4$ de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ et les laminines 1 et 5 et sont au dessus du collagène IV alors que dans les EBA, ils sont en dessous de toutes les molécules testées. Des résultats superposables sont obtenus à partir du sérum de 16 PB et 5 EBA.

Le même auteur publie avec Wozniak (Wozniak 2003) des résultats un peu différents, différences qu'ils ont attribué à des améliorations techniques permettant de minimiser les « erreurs de couleur et les erreurs géométriques ». Dans cette nouvelle étude qui portait sur 31 PB, 6 MMP et 5 EBA, les dépôts immuns des patients atteints d'EBA apparaissaient toujours situés sous toutes les molécules testées; en revanche, dans la PB, ils étaient colocalisés avec la chaîne $\beta 4$ de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ et au dessus de la laminine 5 et du collagène IV et dans les PC les dépôts immuns étaient sous la chaîne $\beta 4$ de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ et au dessus de la laminine 5 et du collagène IV.

Enfin dans une nouvelle étude portant sur 19 DIGAL (Wozniak 2013), les dépôts d'IgA siégeaient sous le collagène IV dans 5 cas d'IgA-EBA et au dessus dans les 14 autres cas.

b. Les études sérologiques

IFI standard (Gammon 1984a)

Elle permet de détecter des auto-AC anti-BMZ circulant. Dans l'étude princeps de Gammon (Gammon 1984a), l'IFI standard sur peau humaine intacte était comparée à l'IFI sur peau séparée par NaCl pour la détection d'IgG anti-BMZ circulant mais d'autres substrats peuvent être utilisés : œsophage de rat, de singe ou de lapin notamment. A noter que le collagène VII qui est la cible de ces auto-AC n'est exprimé que chez un nombre restreint d'animaux (Paller 1986, Pang 1993, Kanikatis 1994) contrairement aux antigènes cibles impliqués dans la PB (Pang 1993, Kanikatis 1994).

Le pourcentage de patients souffrant d'une EBA avec des IgG anti-BMZ circulants détectables en IFI standard est très variable suivant les auteurs. Pour Briggaman (Briggaman 1985), il était de 25% pour l'ensemble des EBA classiques alors publiées dans la littérature contre 80% (4/5) dans les EBA inflammatoires qu'ils rapportaient. Les mêmes chiffres ont été rapportés dans la série d'EBA pédiatriques d'Edwards avec des AC anti-BMZ circulant chez 4 des 5 enfants (Edwards 1998). Dans l'étude de Gammon sur le groupe HLA (Gammon 1988), le pourcentage de patients ayant des IgG anti-BMZ circulantes étaient de 62% sur 29 patients alors qu'il n'était que de 37% dans la série française de 39 cas (Le Roux-Villet, 2002).

Pour Woodley, le titre des AC anti-BMZ dans les EBA est habituellement bas ($< 1/320$) et diminue avec le temps mais cette diminution n'est pas corrélée à la réponse clinique de la maladie au traitement (Woodley 1988a). Un titre très variable et l'absence de corrélation avec l'activité de la maladie est aussi mentionnée par de Jong (de Jong 1996).

Plusieurs études en IFI avec des résultats contradictoires ont été publiés sur les classes d'Ig et sous-classes d'IgG anti-BMZ dans les EBA : Mooney dans une étude portant sur 23 sérums rapporte des AC anti-BMZ circulants de classes IgG, IgA, IgM et IgD dans respectivement 91%, 0%, 14% et 0% des cas ; toutes les sous-classes d'IgG sont représentées avec des IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4 dans respectivement 94%, 94%, 50% et 94% des cas (Mooney 1990). En revanche Bernard, sur 9 sérums, montre une restriction de sous-classes aux IgG1 et IgG4 sans corrélation avec la présence ou non d'une fixation du complément (Bernard 1991).

Les études en IFI ont aussi permis de connaître l'ontogénie de « l'antigène de l'EBA » (Lane 1985, Paller 1986), sa cinétique de réapparition lors de la cicatrisation et sa distribution histologique (Paller 1986). Ainsi l'antigène de l'EBA apparaît dès la 7^{ème} à 8^{ème} semaine de gestation mais n'est pleinement exprimé qu'à 10 -12 semaines de gestation, comme les antigènes de la PB ; en revanche, lors de la cicatrisation, l'antigène de l'EBA réapparaît plus tard que celui de la PB. Il est exprimé dans la peau et les muqueuses malpighiennes (bouche, conjonctive, épiglotte, œsophage, anus). La présence de « l'antigène de l'EBA » dans la vessie est discutée (Furue 1986); rappelons qu'un cas d'EBA avec une cystite spécifique a été rapporté (Lee 1988).

IFI sur peau déficiente en collagène VII ((Vodegel 1998, Harman 1999)

La négativité de l'IFI sur une peau déficiente en collagène VII provenant d'un patient atteint d'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive (EBDR) généralisée sévère, d'un sérum marquant la BMZ en IFI standard est en faveur d'AC circulant anti-collagène VII et donc d'un diagnostic d'EBA.

IFI sur cellules transfectées exprimant l'extrémité non collagénique NC1 du collagène VII (Komorowski 2012, Seta 2016)

Un BIOCHIP contenant des cellules transfectées exprimant la portion NC1 du collagène VII est commercialisé (Euroimmun, Lubeck, Germany). Il permet de détecter spécifiquement des anticorps anti-collagène VII en IFI. Il est positif dans 92% des sérums positifs en IFI sur peau clivée par NaCl mais uniquement 27% des sérums d'EBA tout venant.

Immunoblotting

L'immunoblotting (IB) a été la première technique utilisée pour reconnaître des auto-AC circulants dirigés contre le collagène VII. Il peut être réalisé sur divers extraits tissulaires ou sur des protéines recombinantes. Les premières études publiées portaient sur un petit nombre de sérums sélectionnés (2 à 9) et avaient pour objectif de caractériser « l'antigène cible » des auto-AC dans les EBA. Par la suite, une fois le collagène VII identifié, les études avaient pour but de déterminer les épitopes immuno-dominants. La valeur diagnostique (spécificité et sensibilité) des différentes techniques n'a jamais été évaluée sauf dans 1 étude comparant 8 sérums d'EBA à 105 sérums de patients ayant une autre MBAI et 40 sérums de sujets sains (Grootenboer-Mignot). Une seule étude compare 2 techniques d'IB et montre une sensibilité de ces deux techniques d'IB inférieure à celle de l'ELISA (cf infra).

IB sur extraits tissulaires (Woodley 1984, Stanley 1985, Woodley 1988c, Batteux 1997, Chen 1997, Lee 2000, Ishii 2004, Grootenboer-Mignot 2009)

Le collagène VII est synthétisé à la fois par les kératinocytes et les fibroblastes (Stanley 1985), ce qui explique que les immunoblots puissent être théoriquement réalisés à la fois sur extraits dermiques (plusieurs techniques d'extractions possibles) (Woodley 1984, Stanley 1985, Woodley

1988c) et épithéliaux (Batteux 1997, Lee 2000) mais en pratique les premiers sont plus sensibles que les seconds. Le collagène VII est aussi présent dans l'épithélium amniotique (qui dérive de l'ectoderme comme l'épiderme) (Lunstrum 1987); ceci explique que des extraits à partir de cultures de cellules dérivant de l'épithélium amniotique (cellules WISH) (Woodley 1988c, Chen 1997) ou de membrane amniotique (Grootenboer-Mignot 2009) puissent aussi être utilisés.

Quelque soit l'extrait tissulaire utilisé, les auto-anticorps circulants reconnaissent une bande à 290 kDa correspondant à la chaîne alpha du collagène VII, associée ou non à une bande à 145 kDa qui correspond à la portion globulaire N terminale non collagénique NC1.

Dans la série française de 39 cas consécutifs d'EBA vus entre 1980 et 1999, la sensibilité de l'IB sur extrait dermique était de 60% (Le Roux-Villet 2002). Dans 2 études ayant porté sur une sélection de sérums positifs en IFI, la sensibilité était analogue : 63% dans l'étude de Chen sur cellules WISH (Chen 1997), et 60% dans l'étude de Grootenboer-Mignot sur extraits de membrane amniotique (Grootenboer-Mignot) ; dans cette dernière étude, la spécificité était de 100% comparée à des sérums de PB, PC, pemphigus et sujets sains ; à noter néanmoins que les contrôles n'incluaient ni MBAI atypique, ni maladie de Crohn. Des pourcentages de positivité beaucoup plus élevés sont rapportés dans les études d'Ishii (Ishii 2004) et de Lee (Lee 2000): dans la première 23/28 sérums (80%) sont positifs sur extraits dermiques ; dans la seconde, sur 20 patients consécutifs, le pourcentage de patients ayant des IgG anti-collagène VII en IB sur cellules A431 était de 100% et celui des IgA de 80% .

A noter que sur 101 DIGAL (36 enfants et 65 adultes), 17 (3 enfants et 14 adultes, soit respectivement 8.3% et 21.5%) avaient un marquage dermique sur peau séparée par NaCl ; sur ces 17 patients, 2 seulement reconnaissaient le collagène VII en IB sur extraits dermiques et 12 reconnaissaient un antigène épidermique (Lally 2007) ; ceci peut expliquer l'image en miroir observée par d'autres auteurs en IME.

IB sur protéines recombinantes (Gammon 1993b, Lapière 1993, Tanaka 1994, Tanaka 1997, Chen 2001, Schmidt 2002, McMillan 2003, Ishii 2004, Mayuzumi 2006)

Les sérums des patients atteints d'EBA ont été testés sur des protéines recombinantes correspondant en partie ou totalement aux extrémités non collagéniques NC1 (extrémité N terminale, localisée à la partie inférieure de la LD) et NC2 (extrémité C terminale localisée sous

et à distance de la LD) du collagène VII. Ainsi il a été démontré que 71% (Ishii 2004- 28 sérums) à 84% (Lapière 1993– 19 sérums) des sérums reconnaissent l'extrémité NC1, avec 4 épitopes immuno-dominants (Lapière 1993). Deux études, ayant porté sur des sérums de patients dont l'âge n'est pas précisé, ont montré une réactivité avec l'extrémité NC2 dans 12.5% (Chen 2001- 24 sérums NC1+) et 29% (Ishii 2004- 28 sérums NC1 + ou -) des cas d'EBA et 60% des cas de LEVB (Chen 2001- 5 sérums). Pour Ishii, les différentes réactivités des sérums n'expliquent pas l'aspect différent en IME directe des EBA classiques et inflammatoires puisque il n'y a pas de corrélation entre la présence d'AC reconnaissant NC2 et la forme clinique d'EBA ou l'âge des patients. En revanche, dans les 3 études (Tanaka 1997, Schmidt 2002 et Mayuzumi, 2006) qui ont porté sur un total de 5 enfants de moins de 10 ans, ayant une EBA dans une forme inflammatoire, tous les sérums reconnaissent NC2 alors que 2 seulement reconnaissent NC1 ; de plus 1 des sérums (le seul testé) reconnaissent la portion centrale collagénique et 2 reconnaissent aussi l'antigène BP230 et la portion NC16a de l'antigène BP180. D'autres épitopes que NC1 ont aussi été rapportés dans les EBA à IgA (Hashimoto 1996).

Sous-classes d'immunoglobulines (Bernard 1991, Fairley2004)

Une étude des sous-classes d'IgG en IB sur 9 sérums d'EBA a montré une restriction aux sous-classes IgG1 et IgG4 comme en IFI (Bernard 1991).

Un cas de patient dont le phénotype clinique et immunologique s'est modifié au cours du temps, a été rapporté : initialement le patient se présentait comme une PB avec des IgG1 reconnaissant l'épitope NC16a de BP180 ; ultérieurement le tableau clinique se modifiait alors que disparaissaient les IgG1 anti NC16a et qu'apparaissaient des IgG4 anti-NC16a et des IgG2 anti-collagène VII (Fairley2004).

ELISA collagène VII (Chen 1997, Chen 2001, Chen 2002, Gandhi 2000, Muller 2007, [Pendaries 2010](#), [Saleh 2011](#), [Komorowski 2012](#), [Kim 2013](#), [Marzano 2013](#), [Terra 2013b](#), [Seta 2016](#))

ELISA portions NC1 et NC2 du collagène VII

Un ELISA utilisant tout le fragment NC1 du collagène VII a été mis au point par Chen et testé sur respectivement 24 et 3 sérums d'EBA et de LEVB ; 24 de ces 27 sérums étaient positifs en IFI

sur peau séparée par NaCl (Chen 1997). Ultérieurement cet ELISA a été appliqué à l'étude de 19 sérums de patients ayant une maladie de Crohn, 31 une rectocolite hémorragique (RCH) et 17 une maladie coeliaque ; aucun de ces patients ne présentaient un tableau clinique d'EBA (Chen 2002). Ce test est très sensible : positif dans 100% des EBA avec néanmoins des densités optiques très basses chez 20% d'entre eux mais il n'est pas très spécifique puisqu'également positif chez 13 des 19 patients ayant une maladie de Crohn et 4 des 31 RCH sans signe d'EBA. L'étude des sous-classes d'IgG en ELISA sur NC1 a montré à la fois des AC fixant et ne fixant pas le complément sans corrélation avec le phénotype clinique inflammatoire ou non (Gandhi 2000).

Un autre test ELISA utilisant 3 protéines recombinantes recouvrant tout le NC1 du collagène VII a été développé par Muller (Muller 2007); il montre une positivité dans 67% des EBA et 35% de MBAI atypiques.

Une seule étude en ELISA sur NC2 a été publiée ; elle montre une positivité dans 4/24 EBA et 4/5 LEVB, légèrement supérieure à celle obtenue en IB (Chen 2001).

Deux ELISA sont commercialisés, le premier utilisant les portions NC1 et NC2 du collagène VII (ELISA C7 NC1/NC2, MBL, Nagoya, Japan) et le second uniquement NC1 (ELISA C7 Euroimmun, Lubeck, Germany). Ils permettent de détecter des anticorps anti-collagène VII dans 86 à 97% des sérums positifs en IFI sur peau clivée par NaCl mais uniquement 30 à 54% des sérums d'EBA tout venant, avec une spécificité de 98%.

ELISA collagène VII total (Pendaries 2008, Pendaries 2010, Seta 2016)

Un ELISA utilisant un homotrimère recombinant de collagène VII a été mis au point et testé sur 44 sérums d'EBA et 4 sérums de LEVB (Pendaries 2008, Pendaries 2010) puis sur 77 sérums tout venant d'EBA (Seta 2016); il détecte des autoanticorps anti-collagène VII avec une sensibilité à 65-70% pour une spécificité à 95-97% ; en revanche, les valeurs obtenues ne sont pas corrélées à l'extension de la maladie (Pendaries 2008).

IME indirecte (Yaoita 1981, Karpati 1992a-b, Zambruno 1994, Zambruno 1996, Hashimoto 1996, McMillan 2003, Ishii 2004)

Réalisée sur peau humaine, elle montre le plus souvent la fixation des auto-AC circulants à la partie inférieure de la LD et sous la LD dans la zone des fibrilles d'ancrage (Yaoita 1981, Karpati

1992a-b). Un marquage des extrémités dermiques des fibrilles d'ancrage sans marquage de la LD en faveur d'AC ne reconnaissant qu'un seul épitope de la portion NC2 du collagène VII a été rapporté dans un cas d'EBA à IgA (Hashimoto 1996).

En utilisant des AC de patients bien caractérisés immunologiquement, McMillan avec 4 sérums (McMillan 2003) puis Ishii sur 28 sérums (Ishii 2004) ont montré que la portion NC1 du collagène VII se situait à la partie inférieure de la LD, en moyenne à 86 nm de la membrane des kératinocytes alors que NC2 était localisé à une distance de 150 à 400 nm. Pour eux, il n'y a pas de portion NC1 dans le derme, ce qui remet en cause l'existence des plaques d'ancrage dermique des fibrilles d'ancrage.

c. IFD et IFI sur peau clivée par NaCl

Les techniques d'IFD et d'IFI sur peau clivée par NaCl sont proposées lorsque celles permettant de localiser les AC dans la zone des fibrilles d'ancrage et celles permettant de détecter spécifiquement des AC circulants anti-collagène VII ne sont pas disponibles. Elles reposent sur le fait que le clivage artificiellement obtenu par le NaCl molaire se situe habituellement dans la lamina lucida. Ceci doit être vérifié par un marquage de la lamina densa par des AC anti-collagène IV qui doit être au plancher du clivage artificiel. En pratique elles se heurtent à plusieurs difficultés :

- un clivage par NaCl molaire est très difficile à obtenir sur une biopsie de muqueuse
- le clivage induit par le NaCl dans la peau des patients ayant une EBA, se fait le long de la JDE dans la lamina lucida ou sous la LD.
- la limite majeure à l'IFD et l'IFI sur peau séparée par NaCl est l'existence d'autres MBAI que les EBA donnant un marquage du plancher du clivage. Suspectée dès 1987 par Logan (Logan 1987), elle a été confirmée depuis : le marquage dermique sur peau séparée par NaCl n'est pas aussi spécifique des EBA que ne le laissaient croire les premières publications (Ludwig 2013) (cf *infra diagnostic différentiel*).

IFD sur peau séparée par NaCl (Gammon 1990, Domloge-Hultsch 1991)

Ces techniques sont théoriquement particulièrement intéressantes chez les patients séronégatifs, ce qui représenteraient 50% des cas pour Gammon (**Gammon 1990**), en montrant directement les dépôts immuns dans la peau périlésionnelle du patient, au plancher dans les EBA et au toit dans les PB d'un clivage artificiellement induit par du NaCl molaire.

Ainsi Gammon et Domloge-Hultsch (**Gammon 1990** et **Domloge-Hultsch 1991**) ont rapporté respectivement 9 et 4 cas de marquages en IgG strictement dermiques dans les EBA après clivage par NaCl alors que dans la PB le marquage était soit au toit, soit mixte, soit dermique. Aucun de ces patients n'avait bénéficié d'une IME directe pour avoir un diagnostic de certitude. Les 2 auteurs indiquaient que la technique n'était pas fiable pour le marquage en C3 (marquage presque toujours mixte). En pratique dans notre expérience, le marquage en IgG peut aussi être mixte dans les EBA, ce qui nous a conduits à abandonner cette technique.

IFI sur peau séparée par NaCl molaire (Gammon 1984a, Gammon 1984b, Logan 1987, Domloge-Hultsch 1994, Lazarova 1996, Bain 2012)

Elle se fait sur peau humaine ou de singe, séparée par de NaCl molaire. Pour la première, il est recommandé de la préparer à 4°C en présence d'inhibiteurs de protéases +++ (Jenkins 1994). La seconde est commercialisée (Euroimmun, Lubeck, Germany) et répond aux normes européennes.

L'article princeps comparant la réactivité en IFI sur peau séparée par NaCl, de sérums de patients présentant des tableaux cliniques d'EBA/LEVB (7 patients), de PB (51 patients) ou de pemphigoïde de la grossesse (3 patients) est celui de Gammon publié dans le Journal of Investigative Dermatology en 1984 (Gammon 1984a). Les sérums, sélectionnés sur leur positivité en IFI standard, marquaient

- le plancher du clivage dans 6 des 7 cas se présentant cliniquement comme une EBA ou un LEVB et le toit dans 1 seul de ces 7 cas
- le toit du clivage dans 36 des 51 cas (71%) se présentant cliniquement comme une PB, le toit et le plancher (marquage mixte) dans 9/51 des cas (17%) et uniquement le plancher dans 6/51 (12%) des cas
- le toit du clivage dans les 3 cas de pemphigoïde de la grossesse.

Le diagnostic d'EBA était confirmé en IME chez 10 des 12 cas dont les sérums marquaient le plancher du clivage en IFI sur peau séparée par NaCl.

Trois autres études d'IFI sur peau séparée par NaCl, ayant porté sur l'ensemble des sérums d'un même centre hospitalier contenant des AC anti-BMZ en IFI standard, sans la connaissance de la présentation clinique des patients, ont été publiées, : celle de Gammon sur 51 sérums provenant de Chapell Hill publiée en 1984 dans le Journal of the American Academy of Dermatology (Gammon 1984a), celle de Logan sur 228 sérums provenant de Londres (Logan 1987) et celle de Zhu sur 100 sérums provenant de New York (Zhu 1990). Elles montrent un marquage du plancher du clivage dans respectivement 11%, 4% et 5% des sérums. Après contrôle en IME et/ou immunotransfert, tous les cas de Gammon et Zhu étaient effectivement des EBA ; en revanche, seulement 3 des 9 cas de Logan en étaient aussi.

Un autre intérêt prôné pour l'IFI sur peau séparée par NaCl est d'être plus sensible que l'IFI standard : en effet elle permet de détecter des AC anti-BMZ circulants à un titre 2 à 3 fois supérieur (Gammon 1984a, Lazarova 1996) ; néanmoins aucune étude compare réellement la sensibilité des 2 techniques dans les EBA, les 7 patients de Gammon et les 5 patients de Lazarova étant déjà positifs en IFI standard ; en revanche Kelly (Kelly 1988) a démontré que l'IFI sur peau clivée par NaCl était plus sensible que l'IFI standard dans la PB (95% de positivité contre 50%). Finalement, le pourcentage de patients souffrant d'une EBA avec des IgG anti-BMZ circulants détectables en IFI sur peau clivée n'est pas clairement établi. Dans son éditorial sur les EBA de 1990 (Woodley 1990), Woodley disait que 50% d'EBA était séronégative après IFI sur peau séparée par NaCl.

A noter que dans l'étude de Lazarova (Lazarova 1996), portant sur 25 sérums :

- parmi les 14 sérums reconnaissant l'antigène BP 230 en immunoprécipitation, 11 marquaient le toit du clivage, 2 le toit et le plancher et 1 uniquement le plancher
- les 11 autres sérums qui marquaient le plancher du clivage, correspondaient à 4 EBA et 1 LEVB (reconnaissant le collagène VII en immunotransfert) et 6 PC à laminin 332/ épiligrine (reconnaissant l'épiligrine en immunoprécipitation).

Dans l'étude de Bain (Bain 2012), sur 14 sérums marquant le plancher en IFI sur peau clivée par NaCl, 8 seulement avaient une EBA.

Enfin de façon plus anecdotique, mais remettant aussi en cause la spécificité de l'IFI sur peau séparée par NaCl, Wakelin (Wakelin 1997) a rapporté 2 cas d'EBA typiques cliniquement et en IME directe, négatives en blot sur extraits épidermiques et dermiques, mais avec des AC circulant marquant le toit en IFI sur peau séparée par NaCl. L'existence de ces AC circulant mais non fixés *in vivo* était interprétée par les auteurs comme un phénomène d'épitope spreading.

V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel des EBA se pose avec les maladies bulleuses sous-épidermiques entraînant une fragilité cutanée non auto-immune et avec toutes les autres MBAI jonctionnelles.

Les maladies bulleuses sous-épidermiques avec fragilité cutanée non auto-immunes

Ce sont les EBH, les porphyries, les pseudo-porphyrines, certaines toxidermies et les amyloses bulleuses. Dans tous les cas, il n'y a pas de dépôts immuns détectables sur la BMZ mais un aspect trompeur est observé en IFD dans les porphyries.

Le diagnostic d'EBH suspecté sur l'histoire familiale et un début précoce repose sur la cartographie de BMZ montrant une anomalie d'expression d'une molécule de la BMZ, la microscopie électronique standard montrant le niveau du clivage et *in fine* l'étude du gène suspect. Les EBH qui ressemblent le plus aux EBA sont les EBH dystrophiques, surtout dans leur forme dominante, conséquence d'une mutation sur le gène codant pour le collagène VII entraînant une diminution d'expression de la molécule. Le diagnostic d'EBH peut être difficile dans les formes à révélation tardive et prêter à confusion avec les EBA « à IFD négative » (Lacour 1985, Unis 1985).

Le diagnostic de porphyries cutanées (porphyrie cutanée tardive mais aussi porphyrie variegata et coproporphyrine) repose sur le dosage des porphyrines urinaires, fécales et sanguines et des enzymes *ad hoc* (uroporphyrinogène decarboxylase, protoporphyrinogène oxydase et coproporphyrinogène oxydase respectivement). Il peut être suspecté d'emblée sur l'existence de facteurs favorisant, d'une hypertrichose et dans certains cas de douleurs abdominales ou d'une émission d'urines de couleur « porto ». L'aspect observé en IFD est très particulier avec une

fluorescence mâte des BMZ à la jonction dermo-épidermique mais aussi autour des capillaires du derme superficiel, dont la signification n'est pas connue.

Les pseudoporphyries réalisent un tableau clinique voisin des EBA et des authentiques porphyries cutanées mais l'IME directe est négative et les dosages des porphyrines et des activités enzymatiques impliquées dans leur métabolisme restent normaux. Elles ont été décrites chez les patients en insuffisance rénale dialysés et après l'administration d'un certain nombre de médicaments dont le furosémide si bien que chez les patients dialysés recevant du furosémide, il est difficile de faire la part des choses. La liste des médicaments incriminés s'allonge régulièrement ; elle comprend des antibiotiques [tétracyclines, quinolones (acide nalidixique, pefloxacin et plus récemment ciprofloxacine (Schmutz 2008)], un antifongique triazolé, le voriconazole (Kwong 2007), des anti-inflammatoires non stéroïdiens [le naproxène (Al-Khenaizan 1999) mais aussi le kétoprofène, le diflunisal, l'acide ménéfamique, des coxibs (le Rofecoxib retiré du marché (Markus 2004) mais aussi le Celecoxib (Cummins 2000) et le nabumétone (Antony 2000, Cron 2000)], l'amiodarone, les sulfamides anti-diabétiques, l'imatinib (anti-mitotique) (Timmer 2009), le flutamide (inhibiteur de la testostérone) (Schmutz 1999), la pyridoxine, l'isotrétinoïne et enfin ponctuellement la dapsonne et la ciclosporine (!)

Les amyloses bulleuses peuvent donner le change pour une EBA. Dans un contexte souvent évocateur (myélome ou maladie de Waldenström), le diagnostic repose sur la mise en évidence en histologie (rouge congo, fluorescence) des dépôts amyloïdes. Un diagnostic très précoce est possible en microscopie électronique (Robert 1993). Rappelons la fréquence élevée d'AC circulants anti-collagène VII dans les lymphome B (Aractingi 1999).

Les autres MBAI sous-épidermiques/épithéliales

Toutes doivent être discutées puisqu'il existe de nombreuses formes cliniques trompeuses dans les EBA et tout particulièrement des formes qui miment les PB et les PC. Par ailleurs, de nouvelles MBAI ont été décrites dont les antigènes cibles des AC sont localisés dans la lamina densa: [la laminine 332](#) (ex-épiligrine) (Domloge-Hultsch 1994, Lazarova 1996), [la chaîne gamma 1 des laminines \(ou antigène p200\)](#) (Zillikens 2000), le collagène IV (Ghohestani 2000) et les antigènes dénommés p105 (Chan 1996), p84 (Gao 1994a) et p125 (Gao 1994b). Toutes ces

MBAI ont des dépôts immuns linéaires sur la MBZ en IFD mais cette dernière ne permet pas de les distinguer les unes des autres.

Ainsi si le diagnostic d'EBA peut être suspecté devant un marquage du plancher en IFI sur peau séparée par le NaCl, il faut garder à l'esprit qu'il existe 2 sources d'erreur : la première est la présence d'autres MBAI que l'EBA, « les nouvelles MBAI » qui donneraient aussi un marquage du plancher en IFI sur peau clivée par NaCl; la seconde est la présence d'AC fixant le toit du clivage dans des EBA clairement authentifiées par ailleurs. Cette dernière situation pose le problème des formes frontières de MBAI. Le diagnostic de certitude ne sera porté qu'en IME directe en montrant des dépôts dans la zone des fibrilles d'ancrage +/- sur la LD dans les EBA alors qu'ils sont au niveau de la lamina lucida dans la PB et sur la LD sans marquage de la zone des fibrilles d'ancrage dans les PC et les MBAI nouvellement décrites.

Plusieurs observations de formes frontières avec des AC contre plusieurs antigènes de la BMZ ont été rapportées :

- des patients se présentant cliniquement comme des EBA avec des AC anti-collagène VII et des AC anti BP180 et/ou BP230, notamment chez l'enfant [2 cas / 3 dans l'étude de Tanaka (Tanaka 1997) incluant le cas de Kawachi (Kawachi 1996), 1 cas dans l'étude de Wakelin (Wakelin 1997)] mais aussi chez l'adulte [1 cas rapporté par Wakelin 1997 (Wakelin 1997) et 1 cas rapporté par Fairley (Fairley 2004)]
- 1 cas de patient avec des AC anti-collagène VII et anti-chaine alpha de la laminine 5 (Jonkman 2000)
- 2 cas de patient avec des AC anti-collagène VII et anti-p200 (Furukawa 2004, Yamada 2006, Pastar 2007)
- 1 cas de LEVB avec des AC anti-collagène VII, anti-BP 230, anti-laminine 5 et anti-laminine 6 (Chan 1999).

La place réelle de ces formes frontières et des nouvelles MBAI à côté des EBA au sein de l'ensemble des MBAI jonctionnelles reste à déterminer. En pratique, leur existence fait courir le risque de méconnaître des EBA ou au contraire de porter ce diagnostic par excès avec des conséquences fâcheuses sur la prise en charge thérapeutique.

VI. TRAITEMENT

L'EBA est notoirement difficile à traiter et peut avoir une évolution prolongée. Les complications à long terme incluant des cicatrices atrophiques sur la peau et surtout les cicatrices fibrosantes des muqueuses, peuvent être évitées par la mise en route très précoce d'un traitement approprié. L'EBA est souvent réfractaire aux traitements conventionnels et notamment à la corticothérapie générale à hautes doses et aux autres traitements préconisés pour « économiser » les corticoïdes. L'absence de publications d'essai thérapeutique randomisé et/ou contrôlé rend difficile la sélection d'un traitement optimal. Les informations disponibles concernent des cas isolés ou de petites séries et par conséquent comportent des biais importants (niveau de preuve 4). Dans le cas des traitements lourds [immunosuppresseurs, immunoglobulines intraveineuses (IgIV), photochimiothérapie extra-corporelle (PEC) et rituximab], les patients ont auparavant reçu de multiples traitements et le plus souvent certains sont poursuivis pendant le traitement par la molécule dont les auteurs veulent rapporter l'efficacité.

a. Les médicaments

Dapsone – Sulfapyridine – Colchicine (Tableaux 1 et 2)

La dapsone

Il s'agit, avec la corticothérapie générale, d'un des premiers traitements essayés dans l'EBA (Rappersberger 1988, Arpey 1991, Callot-Mellot 1997, Edwards 1998, Luke 1999, Vodegel 2002). Les premiers cas rapportaient une efficacité à des posologies allant jusqu'à 200-300 mg/j (de Castelbajac⁷). Dans les publications plus récentes, une efficacité en monothérapie a été notée à des doses variables (25 à 300 mg/j) à la fois chez les adultes (Vodegel 2002– 2 cas) et chez les enfants (Edwards 1998- 5 cas). Dans sa revue de la littérature des EBA à IgA, Vodegel a montré que la majorité des cas répondait à la dapsone. L'efficacité de la dapsone est difficile à interpréter quand elle est associée, souvent à des doses moindres, à d'autres traitements (Arpey 1991, Callot-Mellot 1997, Luke 1999).

Tableau 1 - Efficacité de la Disulone /dapsone dans la littérature

Etude	Nb de patients	Traitements	Résultats	Notes
Rappersberger 1988	3	Patient 1 : dapsone 100 mg/j; Patient 2 : dapsone 200mg/j + méthylprednisolone 200mg/j; Patient 3 : méthylprednisone 16mg/j + corticoïdes locaux + antibiotiques	Patient 1 : amélioration ; Patient 2 : amélioration lente ; Patient 3 : amélioration	Patient 1 moins sévère
Arpey 1991	3	40 mg prednisolone/j + 50 mg dapsone (n = 1); corticoïdes locaux (n = 2)	Amélioration avec prednisolone + dapsone; Aucune réponse ou rémission spontanée avec les corticoïdes locaux	Enfants
Callot-Mellot 1997	3	Patient 1 : 1.8 mg/kg/j prednisolone + 2 mg/kg/j dapsone + antibiotiques ; Patient 2 : 1 mg/kg/j prednisone + 1 mg/kg/j dapsone Patient 3 : pas de traitement	Patient 1 : rémission à 2 ans; Patient 2 : disparition rapide des bulles Patient 3 : rémission spontanée	Enfants
Edwards 1998	5	Dapsone à des doses variables	Amélioration chez tous les patients	Enfants
Vodegel 2002	2	Disulone 50 mg (+ prednisone 5mg + 1g de sulfapyridine car échec disulone seule à 175 mg) Disulone 100 mg	2 RC	Atteinte cutanée Enfants

La sulfasalazine :

La salazopyrine s'est montré efficace, en monothérapie (3g puis 2g en entretien) dans un cas d'EBA associée à une maladie de Crohn (Schattenkirchner 1996), associée à d'autres traitements dans Vodegel (Vodegel 2002).

La Colchicine

L'efficacité de la colchicine dans l'EBA a été rapporté pour la 1^{ère} fois en 1989 (après celle de la dapsone) (Berbis, 1989). Depuis, en 20 ans, seuls **8** cas de succès thérapeutique ont été rapportés dont **6** en monothérapie (Megahed 1994, Cunningham 1996, Arora 2005, [Tanaka 2009](#)) ; dans le cas d'Arora, la colchicine, inefficace en monothérapie dans un 1^{er} temps, l'a été dans un 2^{ème} lors de sa reprise pour une rechute de la maladie (Arora 2005) ; Cunningham rapporte 4 patients pour

lesquels la colchicine a été efficace mais aussi 4 échecs (Cunningham 1996) ; [Tanaka rapporte 1 cas d'EBA vec une forme de Brunsting Perry mis en rémission complète par la colchicine en monothérapie](#). Tous les auteurs rappellent la bonne tolérance au long cours de ce traitement en dehors des intolérances digestives (diarrhée) qui ont conduit à un arrêt rapide du traitement dans certains cas (Cunningham 1996). Rappelons qu'elle est contre-indiquée en cas de maladie de Crohn associée.

Tableau 2 - Efficacité de la Colchicine dans la littérature

Megahed 1994	2	Colchicine 2 mg/j puis 1 mg/j en entretien à 6 mois	Amélioration à 2 semaines puis rémission partielle (1 cas), RC (1 cas) à 8 semaines	Atteinte cutanée et buccale, bonne tolérance
Cunningham 1996	14	colchicine +/- autres traitements (n = 10) maintenue en traitement d'entretien contre-indications (maladie de Crohn ou recto-colite hémorragique) (n=4)	0.5 à 1 mg/j colchicine + prednisone initiale= amélioration après 2 semaines, arrêt prednisone (n = 1); 0.6 à 1.2 mg/j colchicine + secondairement dapsona = amélioration, (n = 1); 0.5 à 2 mg/j colchicine + 1 mg/kg/j prednisone, sulfapyridine, azathioprine = amélioration à M4, sevrage des autres agents (n = 1); 0.5 à 1.5 mg/j colchicine = amélioration à M2, rechute à 4 ans (n = 1) ; échecs (6), dont 2 par intolérance (diarrhée à 0,5 mg/kg)	Diarrhée quand la dose est supérieure à 2 mg
Arora 2005	1	Colchicine 1,5 mg/j + bolus de dexaméthasone mensuels puis en monothérapie	Efficacité partielle dans un premier temps en association à des bolus de corticoïdes, en monothérapie lors d'une rechute ultérieure	Atteinte buccale et cutanée
Tanaka 2009	1	Colchicine en monothérapie	Rémission complète	Forme de Brunsting - Perry

Corticothérapie générale et locale

La corticothérapie générale

Plusieurs auteurs rapportent son inefficacité en monothérapie même parfois à fortes doses (Labeille 1988, Berbis, 1989). Une corticodépendance est fréquente (Taniuchi 1997). La corticothérapie générale pourrait toutefois être efficace en association avec la dapsons chez l'enfant (Callot-Mellot 1997) ou chez l'adulte (Arpey 1991).

La corticothérapie locale forte (Tableau 3)

Une efficacité remarquable avec un recul de 8 ans a été rapportée par Abecassis chez un patient avec une EBA cutanée et une hépatite B active (Abecassis, 2004)

Tableau 3 – Efficacité de la corticothérapie locale d'après la littérature

Abecassis, 2004	1	Clobetasol propionate 40g/j pdt 4 semaines puis décroissance sur 2 mois	Rémission complète avec 8 ans de recul	
------------------------	---	---	--	--

Immunosuppresseurs classiques et rituximab (Tableaux 4 à 6)

La ciclosporine (Connolly 1987, Zachariae 1987, Crow 1988, Layton 1990, Merle 1990, Gupta 1990, Klein 1991, Burger 1992, Clement 1993, Luke 1999, Maize 2005)

Connolly (Connolly 1987) rapporta pour la première fois en 1987 un cas d'efficacité de la ciclosporine dans une EBA résistante à la corticothérapie et à la dapsons à petite dose. Dans les premières publications, la ciclosporine était utilisée à fortes doses (6 mg/kg) et toujours en association aux corticoïdes. Plus récemment elle a été utilisée avec succès sans corticothérapie générale et à moindre dose (4 mg/kg) (Maize 2005). L'efficacité quand elle est rapportée peut être très rapide 2-3 semaines (Connolly 1987, Gupta 1990, Maize 2005). Il s'agit de l'immunosuppresseur qui a le plus fait l'objet de publications tendant à montrer son efficacité et sa supériorité par rapport aux autres immunosuppresseurs classiques.

Le Mycophénolate mofétil

Son utilisation n'a été rapportée que dans 7 cas, le plus souvent avec une forte corticothérapie orale (Schattenkirchner 1999, Trebing 2001, Kowalzick 2003, Marzano 2006, Tran 2006). Seul les cas de Trebing (Trebing 2001) et Tran (Tran 2006) rapporte une efficacité claire.

Le rituximab

Il a fait l'objet de plusieurs publications chez des patients particulièrement réfractaires à l'ensemble des thérapeutiques listées plus haut (Schmidt 2006, Schmidt 2008, Crichlow 2007, Niedermeier 2007, Mercader 2007, Sadler 2007, Wallet-Faber 2007, [Saha 2009](#), [Cavailhes 2009](#), [Meissner 2010](#), [Kubish 2010](#), [Le Roux- Villet 2011](#), [Li 2011](#), [Kim 2012](#), [Brassat 2014](#), [Kolesnik 2014](#), [McKinley 2014](#)). Actuellement, 20 cas ont été rapportés. Tous les patients sauf 1 ont reçu une cure de 4 perfusions à la dose de 375 mg/m2 séparées d'une semaine. Tous sauf 1 ont été mis en rémission complète, quasi-complète ou partielle dans un délai allant de 3 à 6 mois, permettant un sevrage progressif des traitements antérieurs.

Tableau 4 - Efficacité de la Ciclosporine dans la littérature

Connoly, 1987	1	Ciclosporine 9 mg/kg/j + prednisone 100 mg/j	Amélioration nette, sans rechute 2 mois après arrêt ciclosporine à cause d'effets secondaires	Effet secondaire : pancréatite possible
Zachariae, 1987	1	Ciclosporine 7,5 mg/kg/j en monothérapie	Rémission partielle, sans rechute 2 mois après arrêt ciclosporine à cause d'effets secondaires	Effet secondaire : élévation créatinine
Crow, 1988	1	Ciclosporine 6 mg/kg/j + prednisone 50 mg 1/2j + vitamine E	Amélioration nette et rapide permettant une décroissance des corticoïdes à 7,5 mg sur 3 mois	
Layton, 1990	1	Ciclosporine 6 mg/kg/j + prednisone 40 mg/j	Amélioration nette permettant une décroissance des corticoïdes à 15 mg/j	

Tableau 4 (suite) - Efficacité de la Ciclosporine dans la littérature

Merle, 1990	1	Ciclosporine 9 mg/kg/j + prednisone 0,5 mg/kg/j	Amélioration puis rémission complète à 6 mois permettant une décroissance des corticoïdes à 10 mg/j Rémission 18 mois après arrêt ciclosporine	
Gupta, 1990	2	Ciclosporine, 6 mg/kg/j en monothérapie	Amélioration rapide en 2 à 4 semaines	
Klein, 1991	1	Ciclosporine 8 mg/kg/j + prednisone 60 mg/j	Amélioration nette permettant un arrêt des corticoïdes	
Burger, 1992	1	Ciclosporine avec taux sérique median de 300-370 microg/l	Amélioration nette et rapide en quelques semaines	
Clement, 1993	1	Ciclosporine 5 mg/kg/j + prednisone 30 mg/j	Amélioration nette en 3 semaines	Elévation de la créatinine réversible à la diminution de la dose
Luke 1999	4	60 mg/j prednisolone + 200 mg/j dapsone; 2.5 to 4 mg/kg/j ciclosporine + 101 to 20 mg/j prednisone	Prednisolone + dapsone – bonne réponse (n = 1); ciclosporine + prednisone – petit bénéfice (n = 1); informations non détaillées (n = 2); corticoïdes locaux et chirurgie, daclizumab (AC humanisé dirigé contre le récepteur à l'interleukine 2) sans bénéfice	
Maize 2005	1	Ciclosporine 4 mg/kg + prednisone + colchicine	Rémission complète en 5 mois, arrêt prednisone et colchicine, diminution de la ciclosporine avec RC persistante à 36 mois	

Dans les 2 cas d'utilisation en association avec une immunoadsorption, les résultats étaient moins probants (Niedermeier 2007). Le suivi moyen quand il était mentionné était ≥ 14 mois. Le critère d'évaluation était toujours clinique (absence d'apparition de nouvelles bulles, cicatrisation des lésions anciennes, diminution de la fragilité cutanée). Deux décès, secondaire à une pneumopathie, sont rapportés : 1 chez un patient déjà sous immuno-suppresseur, deux semaines après une seule perfusion de rituximab : le lien de causalité est difficile à établir (Mercader 2007); l'autre chez une patiente ayant reçu en plus du rituximab, de la ciclosporine et des bolus de méthylprednisolone. Une rechute est signalée dans 4 des 5 cas rapportés par Le Roux- Villet et al (Le Roux-Villet 2011). Elle a été contrôlée par une 2^{ème} cure de rituximab dans 3 cas et a conduit à 1 décès dans le 4ème (cf ci-dessus).

Tableau 5 – Efficacité du mycophénolate mofétil dans la littérature

Schattenkirchner 1999	1	Mycophénolate mofétil 2g/j + prednisone 100 mg/j, 3 mois	Amélioration insuffisante	
Trebing, 2001	1	Mycophénolate mofétil 1,5 g/j pendant 10 semaines puis 250 mg/j	Rémission complète pendant 6 mois	
Kowalzick, 2003	1	Mycophénolate mofétil 2g/j + prednisone 80 mg/j	Amélioration partielle ne permettant pas une diminution de prednisone satisfaisante (20mg/j)	
Marzano, 2006	3	Mycophénolate mofétil 2g/j + prednisone 1mg/kg/j	2 rémissions complète et 1 partielle sans sevrage en prednisone (8 à 32 mg/j)	
Tran, 2006	1	Mycophénolate mofétil + dapsone + prednisone (corticodépendance)	Rémission complète à 9 mois puis sevrage corticoïdes	Enfant atteinte bouche et peau IgA

Tableau 6 – Efficacité du rituximab dans la littérature

Schmidt 2006	1	Rituximab 375 mg/m ² 4 semaines de suite	Rémission complète à S11 prolongée à 1 an	
Crichlow, 2007	1	Rituximab 375 mg/m ² 4 semaines de suite	Rémission partielle dès S1, RC à M6	
Mercader, 2007	1	Rituximab 375 mg/m ² 1 perfusion	Décès 2 semaines après la perfusion	
Willet-Faber 2007	1	Rituximab 375 mg/m ² 4 semaines de suite	Rémission complète en quelques semaines	
Sadler 2007	1	Rituximab 375 mg/m ² 4 semaines de suite	Quasi-rémission complète à S4 prolongée à 2 ans	
Niedermeier 2007	2	Immunoabsorption 2 cycles de 4j à 1 mois d'intervalle + rituximab 375 mg/m ² 4 semaines de suite poursuite du cellcept pendant le traitement	1 rémission complète à S34, 1 rémission partielle à S15	Atteinte buccale et cutanée
Saha 2009	1	Après échec CS, dapsons, cyclophosphamide per os et en bolus, ciclosporine, IgIV et mycophénolate mofétil, Rituximab 375mg/m², 4 semaines de suite, à M1, M5 et M12 (3 cures)	RQC à M12 ↓ des AC znti-MBZ en IFI (1/1600 ^{ème} vs 1/100 ^{ème})	Atteinte buccale et cutanée Diagnostic en WB 2 épisodes de sepsis
Cavailhes 2009	1	Après échec dapsons, tacrolimus topique, mycophénolate mofétil, doxycycline, méthotrexate et CS Rituximab 375 mg/m², 4 semaines de suite + CS (1mg/kg/j)	RC à M7, prolongée à 1 an sous 5 mg prednisone	Atteinte cutanée extensive, buccale, génitale et anale. Diagnostic en WB.
Meissner 2010	1	Après échec azathioprine (1.5mg/kg) et CS générale, Rituximab 375 mg/m², 4 semaines de suite	RC en 4 mois des lésions inflammatoires, persistance de la fragilité cutanée. Disparition des AC circulants anti-MBZ en IFI	Evolution depuis 12 ans Forme classique cutanée pure avec mutilations+++ des mains et pieds Diagnostic en WB
Kubish 2010	1	Après échec CS, dapsons et colchicine, Rituximab 375 mg/m²,	RC en 4 mois Disparition des AC anti- MBZ en IFI	Atteinte, buccale, cutanée et OPH Diagnostic en WB

		4 semaines de suite + immunoapheresis		
Le Roux – Villet 2011	5	Après échec CS et/ou IS classiques, Rituximab 375 mg/m ² , 4 semaines de suite. avec arrêt IS classiques et CS pour 4/5 des patients et poursuite des traitements par disulone ou salazopyrine en cours	Patient 1 : RC à S12 (M3) Patient 2 : RC S 16 (M4) Patient 3 : RC à S6 (M1.5) Patient 4 : RC à S20 (M5) Patient 5 : RC à S 12 (M3) prolongée à 1 an Chez les 3 patients avec AC anti -MBZ en IFI : disparition en 2 à 9 mois	4/5 patients avec atteinte muqueuse grave (OPH et/ou laryngée et/ou oesophagienne) 3 rechutes contrôlées par une 2 ^{ème} cure de RTX (patient 1 à M12, patient 2 à M8 et patient 4 à M10) 1 rechute (patient 3 à M4) traitée par bolus de CS, hypogamma - globulinémie profonde, pneumocystose et décès.
Li 2011	1	Après échec des IS classiques, Rituximab 375 mg/m ² , 4 semaines de suite.	RC à M6	Recul 18 mois
Kim 2012	1	Rituximab 375 mg/m ² , 4 semaines de suite.	RC sous traitement minimum à M4	EBA classique
Brassat 2014	1	Après échec dapsone, mycophenolate et CS Rituximab	RC	MM-EBA Associé à une GVH
Kolesnik 2014	1	Rituximab 375 mg/m ² 4 semaines de suite + 11 protein A immunoabsorption	RC sous traitement minimum	1 cas parmi 15 MBAI
Mc Kindley 2014	1	Rituximab 1g x 2 à 4 mois d'intervalle	RC à M6	Enfant 13 ans

Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) (Tableau 7)

(Meier 1993, Caldwell 1994, Mohr 1995, Kofler 1997, Harman 1998, Harman 1999, Jappe 2000, Gourgiotou 2002, Campos 2006, Letko 2006, Pastar 2007, Segura 2007, Tayal 2008, [Mosqueira 2010](#), [Ahmed 2012](#)).

Le premier cas d'efficacité de ce traitement a été rapporté par Meier en 1993 (Meier 1993), en adjonction à la ciclosporine et à la prednisolone. Depuis, 17 cas incluant le cas princeps de Meier

ont été rapportés avec une efficacité dans **16** cas, parfois en monothérapie). Les délais de l'amélioration sont le plus souvent de 4 à 6 mois et la dose la plus fréquente de 2g/kg/mois. Une seule publication suggère l'efficacité d'une faible dose (Kofler 1997). Dans la conférence de consensus américaine sur l'utilisation des IgIV dans les MBAI, une des indications retenues est l' « EBA avec progression rapide et atteinte cutanée extensive », les auteurs insistant sur le peu d'alternative thérapeutique (Ahmed 2003).

Tableau 7 – Efficacité des Immunoglobulines intraveineuses dans la littérature

Meier, 1993	1	IgIV 400 mg/kg/j pendant 4j, toutes les 2 semaines, pendant 2 mois, + prednisone et ciclosporine	Amélioration nette, diminution des doses de prednisone et ciclosporine	
Caldwell, 1994	1	IgIV 2 g/kg toutes les 2 semaines pendant 4 mois, en monothérapie	Pas d'amélioration à 6 mois	
Mohr, 1995	1	IgIV 400 mg/kg/j pendant 5j, toutes les 4 semaines, pendant 9 mois, + prednisone, dapsone, azathioprine et colchicine poursuivis	Amélioration à 3 mois, diminution dapsone	
Kofler, 1997	1	IgIV 40 mg/kg/j pendant 5j, toutes les 3-4 puis 6 semaines, + prednisone faible dose	Rémission complète à 4 mois, arrêt prednisone à 1 an	
Harman, 1998	1	IgIV, 400 mg/kg/j pendant 5j, 17 cures espacées de 4-6 puis 12 semaines	RC permettant un arrêt des autres traitements à 8 mois	
Harman 1999	2	IgIV 0.4 g/kg pendant 5 j	Amélioration lente après 17 cures (n = 1); amélioration nette (n = 1), rechute partielle entre les cures	
Jappe, 2000	1	IgIV 400 mg/kg/j pendant 3j, toutes les 4 semaines, 9 mois en monothérapie	Amélioration nette	
Gourgiotou, 2002	1	IgIV 400 mg/kg/j pendant 5j, toutes les 4 semaines, pendant 6 mois, en monothérapie	Amélioration nette dès la première cure	

Tableau 7 (suite)– Efficacité des Immunoglobulines intraveineuses dans la littérature

Campos, 2006	1	IgIV 2g/kg/mois + prednisone faible dose	Amélioration après 4 cycles	Atteinte génitale et cutanée
Letko 2006	1	IgIV 2g/kg mensuel	Quasi rémission complète à M4	Atteinte multi-sites dont oculaire
Pastar 2007¹⁰	1	IgIV 1 cycle	Amélioration transitoire	
Segura 2007	2	IgIV 2g/kg mensuel	1 patient : rémission complète après 18 mois de traitement, puis espacement des cures en entretien 1 patient : prednisone + dapsone + colchicine 10 cycles amélioration dès le premier	Atteinte buccale et cutanée
Tayal, 2008	1	IgIV 1,7 g/kg à 8 sem d'intervalle, puis toutes les 3 sem à doses moindres puis 0,9 g/kg/mois + prednisone décroissante	Diminution des symptômes	
<u>Mosqueira 2010</u>	<u>1</u>	<u>IgIV 400mg/kg/i x 5j</u> <u>6 cycles espacés de 4 semaines</u>	<u>Amélioration clinique importante</u>	<u>EBA très sévère</u>
<u>Ahmed 2012</u>	<u>10</u>	<u>IgIV selon modalités variables</u> <u>Arrêt des autres traitements en 5-9</u> <u>mois</u>	<u>RC en 6-12 mois</u>	<u>EBA</u> <u>moyennement</u> <u>sévères</u>

Autres traitements

La photochimiothérapie extra-corporelle (tableau 8) a été rapportée comme efficace dans une petite série de Gordon avec une poursuite de l'efficacité après l'arrêt du traitement (Gordon 1997) et 4 autres publications (Camara 1999, Sanli 2010, Baroudjian 2012, Liszewski 2015).

De façon très anecdotique, on retrouve des cas isolés traités par *plasmaphèreses* (Furue 1986) ou par *daclizumab* avec ou sans succès (Luke 1999, Egan 2001). Les autres immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide) sont parfois cités dans les revues mais dans les articles originaux, ils sont notés dans les traitements antérieurement testés sans efficacité.

Tableau 8 – Efficacité de la photothérapie extracorporelle

Gordon 1997	3	PEC : 8-méthoxypsoralen 1 à 1.5 mg/kg avant leucaphérèse (6 à 7 cycles de 2 séances 2j consécutifs, espacés de 3 semaines)	2 patients améliorés /3	Résultats intermédiaires d'une série de 10
Camara 1999	1	PEC : 3 cycles de 2 séances 2j consécutifs, espacés de 5 semaines	Amélioration nette	
<u>Sanli 2010</u>	<u>3</u>	<u>Patients 1 et 2: 3 cycles</u> <u>Patient 3 : 6 cycles</u>	<u>Patients 1 et 2: RC sous dapsons et colchicine</u> <u>Patient 3 : RP sans autre traitement</u>	
<u>Baroudjian 2012</u>	<u>1</u>	<u>Après échec dapsons, ciclosporine, mycophenolate mofétil, plaquenil</u> <u>PEC 2 séances tous les 15j espacées progressivement jusqu'à 2 séances tous les 2 mois</u>	<u>RC à M6</u> <u>avec arrêt progressif de tous les autres traitements</u>	<u>EBA classique</u> <u>très sévère</u>
<u>Liszewski 2015</u>	<u>1</u>	<u>PEC</u>	<u>Succès</u>	

b. La stratégie

Dans la méta-analyse de Kirtschig et collaborateurs parue en 2003 dans la Cochrane Database Systematic Reviews (Kirtschig 2003), mise à jour en 2006 (revue de la littérature jusqu'en avril 2005), 11 articles rapportant au moins 2 patients, les auteurs ne dressaient aucune recommandation quant au traitement de l'EBA, remarquant juste que chez l'enfant, en analyse collective, la combinaison corticoïdes-dapsons semblait apporter un bénéfice. L'article de Vodegel (Vodegel, 2002) sur l'efficacité de la dapsons n'avait pas été pris en compte dans cette méta-analyse.

Au vu de ces différentes données, les auteurs des différentes revues antérieurs à 2010 sur l'EBA donnent quelques indications de traitement : colchicine dans les formes peu sévères et les IgIV dans les formes graves (Lehman 2009), colchicine, dapsons, ciclosporine, IgIV ou PEC selon la gravité des lésions et l'association ou non de l'EBA à la maladie de Crohn (Woodley

2007), colchicine ou dapsone, si échec, dans l'ordre de préférence : corticoïdes, ciclosporine, IgIV, cyclophosphamide (Mydlarski 2006), dapsone, ciclosporine, IgIV ou PEC (Laforest 2005).

Depuis 2010, 14 nouveaux patients (soit un total de 20 patients depuis 2006) traités par Rituximab (cure de 4 perfusions à 1 semaine d'intervalle) avec efficacité (rémission complète ou quasi-complète ou partielle) dans un délai de 3 à 6 mois ont été rapportés de telle sorte que ce traitement peut être proposé en 2^{ème} intention dans les EBA sévères en cas d'échec ou de contre-indication à la ciclosporine et les EBA de gravité moyenne ayant résisté à un traitement par dapsone et/ou colchicine. Quelques nouvelles publications concernant l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses et de la photochimiothérapie extracorporelles conduisent à également proposer ces traitements en 2^{ème} intention dans les EBA en échec thérapeutique.

La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que la balance bénéfices/risques en faveur des corticoïdes est défavorable (Lehman 2009, Woodley 2007, Laforest 2005).

Il n'existe pas de recommandations particulières sur la prise en charge des sténoses et cicatrices fibrosantes muqueuses dans l'EBA, cette prise en charge doit se rapprocher de celles des pemphigoïdes cicatricielles. Woodley recommande toutefois d'éviter tout traumatisme (Woodley 2007).

VII- RÉFÉRENCES

Abecassis S, Joly P, Genereau T *et al.* Superpotent topical steroid therapy for epidermolysis bullosa acquisita. *Dermatology* 2004; 209: 164-6.

Abrams ML, Smidt A, Benjamin L, Chen M, Woodley D, Mancini AJ. Congenital epidermolysis bullosa acquisita: vertical transfer of maternal autoantibody from mother to infant. *Arch Dermatol* 2011;147:337-41

Ahmed AR, Dahl MV. Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1051-9.

Ahmed AR, Gürcan HM. Treatment of epidermolysis bullosa acquisita with intravenous immunoglobulin in patients non-responsive to conventional therapy: clinical outcome and post-treatment long-term follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1074-83.

Alexandre M, Brette MD, Pascal F *et al.* A prospective study of upper aerodigestive tract manifestations of mucous membrane pemphigoid. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 239-52.

Al-Khenaizan S, Schechter JF, Sasseville D. Pseudoporphyria induced by propionic acid derivatives. *J Cutan Med Surg* 1999; 3: 162-6.

Antony F, Layton AM. Nabumetone-associated pseudoporphyria. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1067-9.

Aractingi S, Bachmeyer C, Prost C *et al.* Subepidermal autoimmune bullous skin diseases associated with B-cell lymphoproliferative disorders. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 228-35.

Arora KP, Sachdeva B, Singh N *et al.* Remission of recalcitrant epidermolysis bullosa acquisita (EBA) with colchicine monotherapy. *J Dermatol* 2005; 32: 114-9.

Arpey CJ, Elewski BE, Moritz DK *et al.* Childhood epidermolysis bullosa acquisita. Report of three cases and review of literature. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 706-14.

Bain EE, Grover RK, Plunkett RW, Beutner EH. Detection of collagen VII autoantibodies to NC1 and NC2 domains of collagen VII by ELISA in suspected epidermolysis bullosa acquisita and bullous lupus erythematosus patients. *J Dermatol Sci* 2012;65:155-6

Baroudjian B, Le Roux-Villet C, Bréchnignac S, Alexandre M, Caux F, Prost-Squarcioni C, Laroche L. Long-term efficacy of extracorporeal photochemotherapy in a patient with refractory epidermolysis bullosa acquisita. *Eur J Dermatol* 2012;22:795-7.

Batteux F, Franck N, Jaffray P *et al.* An extract from cultured human keratinocytes that contains the major autoantigens related to autoimmune bullous skin diseases. *J Clin Immunol* 1997; 17: 228-33.

Bauer JW, Schaeppi H, Metze D *et al.* Ocular involvement in IgA-epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol* 1999; 141: 887-92.

Bédane C, Boulinguez S, Labrèze C *et al.* Epidermolyse bulleuse acquise à localisation endonasale exclusive. *Ann Dermatol Venereol* 125 (suppl 3), S87-S88. 1998.

Benton EC, Bhogal B, Oakley R, Groves RW. Beware the blistering patient with dysphonia. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:691-2

Berbis P, Privat Y. [Value of colchicine in treating acquired epidermolysis bullosa]. *Ann Dermatol Venereol* 1989; 116: 301-7.

Bernard P, Prost C, Aucoeur P *et al.* The subclass distribution of IgG autoantibodies in cicatricial pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 259-63.

Bernard P, Vaillant L, Labeille B *et al.* Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol* 1995; 131: 48-52.

Bertram F, Brocker EB, Zillikens D *et al.* Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 434-40.

Bibas R, Gaspar NK, Ramos-e-Silva. Colchicine for dermatologic diseases. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 196-204.

Bordier-Lamy F, Eschard C, Coste M *et al.* [Epidermolysis bullosa acquisita of childhood.]. *Ann Dermatol Venereol* 2009; 136: 513-7.

Borradori L, Caldwell JB, Briggaman RA *et al.* Passive transfer of autoantibodies from a patient with mutilating epidermolysis bullosa acquisita induces specific alterations in the skin of neonatal mice. *Arch Dermatol* 1995; 131: 590-5.

Boulinguez S, Bedane C. [Acquired bullous epidermolysis]. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 269-74.

Brassat S, Fleury J, Camus M, Monégier du Sorbier C, Guillet G. Epidermolysis bullosa acquisita and graft-versus-host disease. *Ann Dermatol Venereol* 2014;141:369-73.

Briggaman RA, Gammon WR, Woodley DT. Epidermolysis bullosa acquisita of the immunopathological type (dermolytic pemphigoid). *J Invest Dermatol* 1985; 85: 79s-84s.

Buijsrogge JJ, Diercks GF, Pas HH, Jonkman MF. The many faces of epidermolysis bullosa acquisita after serration pattern analysis by direct immunofluorescence microscopy. *Br J Dermatol* 2011;165:92-8.

Burger J, Gmur J, Bruckner-Tuderman L. Epidermolysis bullosa acquisita, a rare late complication of allogeneic bone marrow transplantation? *Bone Marrow Transplant* 1992; 9: 139-41.

Burke WA, Briggaman RA, Gammon WR. Epidermolysis bullosa acquisita in a patient with multiple endocrinopathies syndrome. *Arch Dermatol* 1986; 122: 187-9.

Calabresi V, Sinistro A, Cozzani E, Cerasaro C, Lolicato F, Muscianese M, Parodi A, Didona B, Zambruno G, Di Zenzo G. Sensitivity of different assays for the serological diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita: analysis of a cohort of 24 Italian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:483-90.

Caldwell JB, Yancey KB, Engler RJ *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita: efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 827-8.

Callot-Mellot C, Bodemer C, Caux F *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita in childhood. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1122-6.

Camara A, Becherel PA, Bussel A *et al.* [Resistant acquired bullous epidermolysis with severe ocular involvement: the success of extracorporeal photochemotherapy]. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 612-5.

Camisa C, Sharma HM. Vesiculobullous systemic lupus erythematosus. Report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 924-33.

Campos M, Silvente C, Lecona M *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita: diagnosis by fluorescence overlay antigen mapping and clinical response to high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 71-3.

Caux F, Kirtschig G, Lemarchand-Venencie F *et al.* IgA-epidermolysis bullosa acquisita in a child resulting in blindness. *Br J Dermatol* 1997; 137: 270-5.

Cavailhes A, Balme B, Gilbert D, Skowron F. Successful use of combined corticosteroids and rituximab in the treatment of recalcitrant epidermolysis bullosa acquisita. *Ann Dermatol Venereol.* 2009 ; 136 :795-9.

Chan LS, Chen M, Woodley DT. Epidermolysis bullosa acquisita in the elderly. Clinical manifestations, diagnosis and therapy. *J Geriatr Dermatol* 1996; 4: 47-52.

Chan LS, Woodley DT. The 105-kDa basement membrane autoantigen p105 is N-terminally homologous to a tumor-associated antigen. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 209-14.

Chan LS, Lapiere JC, Chen M *et al.* Bullous systemic lupus erythematosus with autoantibodies recognizing multiple skin basement membrane components, bullous pemphigoid antigen 1, laminin-5, laminin-6, and type VII collagen. *Arch Dermatol* 1999; 135: 569-73.

Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, *et al.* The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002;138:370-9

Chen M, Chan LS, Cai X *et al.* Development of an ELISA for rapid detection of anti-type VII collagen autoantibodies in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 68-72.

Chen M, Keene DR, Costa FK *et al.* The carboxyl terminus of type VII collagen mediates antiparallel dimer formation and constitutes a new antigenic epitope for epidermolysis Bullosa acquisita autoantibodies. *J Biol Chem* 2001; 276: 21649-55.

Chen M, O'Toole EA, Sanghavi J *et al.* 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; 118: 1059-64.

Chen M, Kim GH, Prakash L, Woodley DT. Epidermolysis bullosa acquisita: autoimmunity to anchoring fibril collagen. *Autoimmunity* 2012;45:91-101.

Choi GS, Lee ES, Kim SC *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita localized to the face. *J Dermatol* 1998; 25: 19-22.

Chorzelski T, Karczewska K, Dyduch A *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita in a 4-year-old boy. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 157-8.

Chua S, Dodd H, Saeed IT *et al.* Dysphagia in a patient with lupus and review of the literature. *Lupus* 2002; 11: 322-4.

Clement M, Ratnesar P, Thirumoorthy T *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita--a case with upper airways obstruction requiring tracheostomy and responding to cyclosporin. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 548-51.

Connolly SM, Sander HM. Treatment of epidermolysis bullosa acquisita with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 890.

Cox NH, Bearn MA, Herold J *et al.* Blindness due to the IgA variant of epidermolysis bullosa acquisita, and treatment with osteo-odonto-keratoprosthesis. *Br J Dermatol* 2007; 156: 775-7.

Crichlow SM, Mortimer NJ, Harman KE. A successful therapeutic trial of rituximab in the treatment of a patient with recalcitrant, high-titre epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol* 2007; 156: 194-6.

Cron RQ, Finkel TH. Nabumetone induced pseudoporphyria in childhood. *J Rheumatol* 2000; 27: 1817-8.

Crow LL, Finkle JP, Gammon WR *et al.* Clearing of epidermolysis bullosa acquisita with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 937-42.

Cummins R, Wagner-Weiner L, Paller A. Pseudoporphyria induced by celecoxib in a patient with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2938-40.

Cunningham BB, Kirchmann TT, Woodley D. Colchicine for epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 781-4.

Dahl MG. Epidermolysis bullosa acquisita--a sign of cicatricial pemphigoid? *Br J Dermatol* 1979; 101: 475-84.

de Castelbajac D, Prost-Squarcioni C. Epidermolysse bulleuse acquise. In: *Thérapeutique dermatologique* (Dubertret, L, ed). Paris: Flammarion Medecine Sciences, 1991: 169-71.

de Jong MC, Bruins S, Heeres K *et al.* Bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. Differentiation by fluorescence overlay antigen mapping. *Arch Dermatol* 1996; 132: 151-7.

Delgado L, Aoki V, Santi C, Gabbi T, Sotto M, Maruta C. Clinical and immunopathological evaluation of epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:12-8

Delbaldo C, Chen M, Friedli A *et al.* Drug-induced epidermolysis bullosa acquisita with antibodies to type VII collagen. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: S161-S164.

Demers PE, Robin H, Prost C *et al.* Immunohistopathologic testing in patients suspected of ocular cicatricial pemphigoid. *Curr Eye Res* 1998; 17: 823-7.

Domloge-Hultsch N, Bisalbutra P, Gammon WR *et al.* Direct immunofluorescence microscopy of 1 mol/L sodium chloride-treated patient skin. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 946-51.

Domloge-Hultsch N, Anhalt GJ, Gammon WR *et al.* Antiepiligrin cicatricial pemphigoid. A subepithelial bullous disorder. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1521-9.

Dupont A, Bourlond A, Poncé R. Epidermolysse bulleuse d'apparition tardive et iléite de Crohn. *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie*, 311-312. 13-3-1969.

Edwards S, Wakelin SH, Wojnarowska F *et al.* Bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: presentation, prognosis, and immunopathology in 11 children. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 184-90.

Egan CA, Brown M, White JD *et al.* Treatment of epidermolysis bullosa acquisita with the humanized anti-Tac mAb daclizumab. *Clin Immunol* 2001; 101: 146-51.

Elliott GT. Two cases of epidermolysis bullosa. *J Cutan Genitourin* 1895; 13: 10.

Engineer L, Dow EC, Braverman IM, Ahmed AR. Epidermolysis bullosa acquisita and multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:943-6.

Espana A, Sitaru C, Pretel M *et al.* Erythema gyratum repens-like eruption in a patient with epidermolysis bullosa acquisita associated with ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 2007; 156: 773-5.

Fairley JA, Woodley DT, Chen M *et al.* A patient with both bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: an example of intermolecular epitope spreading. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 118-22.

Fine JD, Tying S, Gammon WR. The presence of intra-lamina lucida blister formation in epidermolysis bullosa acquisita: possible role of leukocytes. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 27-32.

Furie M, Iwata M, Tamaki K *et al.* Anatomical distribution and immunological characteristics of epidermolysis bullosa acquisita antigen and bullous pemphigoid antigen. *Br J Dermatol* 1986; 114: 651-9.

Furie M, Iwata M, Yoon HI *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita: clinical response to plasma exchange therapy and circulating anti-basement membrane zone antibody titer. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 873-8.

Furukawa H, Miura T, Takahashi M *et al.* A case of anti-p200 pemphigoid with autoantibodies against both a novel 200-kD dermal antigen and the 290-kD epidermolysis bullosa acquisita antigen. *Dermatology* 2004; 209: 145-8.

Gammon WR, Briggaman RA, Wheeler CE, Jr. Epidermolysis bullosa acquisita presenting as an inflammatory bullous disease. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 382-7.

Gammon WR, Briggaman RA, Inman AO, III *et al.* Differentiating anti-lamina lucida and anti-sublamina densa anti-BMZ antibodies by indirect immunofluorescence on 1.0 M sodium chloride-separated skin. *J Invest Dermatol* 1984; 82: 139-44.

Gammon WR, Briggaman RA, Woodley DT *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita--a pemphigoid-like disease. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 820-32.

Gammon WR. Epidermolysis bullosa acquisita. *Seminars in Dermatology*, 1988; 7: 218-24.

Gammon WR, Heise ER, Burke WA *et al.* Increased frequency of HLA-DR2 in patients with autoantibodies to epidermolysis bullosa acquisita antigen: evidence that the expression of autoimmunity to type VII collagen is HLA class II allele associated. *J Invest Dermatol* 1988; 91: 228-32.

Gammon WR, Kowalewski C, Chorzelski TP *et al.* Direct immunofluorescence studies of sodium chloride-separated skin in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 664-70.

Gammon WR, Briggaman RA. Bullous SLE: a phenotypically distinctive but immunologically heterogeneous bullous disorder. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 28S-34S

Gammon WR, Murrell DF, Jenison MW *et al.* Autoantibodies to type VII collagen recognize epitopes in a fibronectin-like region of the noncollagenous (NC1) domain. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 618-22.

Gammon WR. Epidermolysis bullosa acquisita. *Seminars in Dermatology*, 1988; 7: 218-24.

Gammon WR, Heise ER, Burke WA *et al.* Increased frequency of HLA-DR2 in patients with autoantibodies to epidermolysis bullosa acquisita antigen: evidence that the expression of autoimmunity to type VII collagen is HLA class II allele associated. *J Invest Dermatol* 1988; 91: 228-32.

Gandhi K, Chen M, Aasi S *et al.* Autoantibodies to type VII collagen have heterogeneous subclass and light chain compositions and their complement-activating capacities do not correlate with the inflammatory clinical phenotype. *J Clin Immunol* 2000; 20: 416-23.

Gao SQ, Bystryk JC. Identification of a novel basement membrane antigen (p84) defined by sera with antibodies to both the epidermal and dermal side of split skin. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 236-40.

Gao SQ, Bystryk JC. A novel bullous pemphigoid antigen (BP125) located in the deeper layers of the basement membrane zone. *Arch Dermatol* 1994; 130: 873-8.

Ghohestani RF, Rotunda SL, Hudson B *et al.* Crescentic glomerulonephritis and subepidermal blisters with autoantibodies to alpha5 and alpha6 chains of type IV collagen. *Lab Invest* 2003; 83: 605-11.

Gordon KB, Chan LS, Woodley DT. Treatment of refractory epidermolysis bullosa acquisita with extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1997; 136: 415-20.

Gourgiotou K, Exadaktylou D, Aroni K *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita: treatment with intravenous immunoglobulins. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 77-80.

Grootenboer-Mignot S, Descamps V, Picard-Dahan C *et al.* Place of human amniotic membrane immunoblotting in the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. *Br J Dermatol* 2009.

Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ *et al.* Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 339-50.

Gupta R, Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Dermatol* 2012;30:60-9.

Harman KE, Whittam LR, Wakelin SH *et al.* Severe, refractory epidermolysis bullosa acquisita complicated by an oesophageal stricture responding to intravenous immune globulin. *Br J Dermatol* 1998; 139: 1126-7.

Harman KE, Black MM. High-dose intravenous immune globulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: an evaluation of its use in 14 cases. *Br J Dermatol* 1999; 140: 865-74.

Hashimoto T, Ishiko A, Shimizu H *et al.* A case of linear IgA bullous dermatosis with IgA anti-type VII collagen autoantibodies. *Br J Dermatol* 1996; 134: 336-9.

Hoang-Xuan T, Robin H, Heller M *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita diagnosed by direct immunoelectron microscopy of the conjunctiva. *Ophthalmology* 1997; 104: 1414-20.

Hoshina D, Sawamura D, Nomura T *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita associated with psoriasis vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 516-8.

Ishii N, Yoshida M, Hisamatsu Y *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita sera react with distinct epitopes on the NC1 and NC2 domains of type VII collagen: study using immunoblotting of domain-specific recombinant proteins and postembedding immunoelectron microscopy. *Br J Dermatol* 2004; 150: 843-51.

Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Zillikens D, Hashimoto T. Epidermolysis bullosa acquisita: what's new? *J Dermatol* 2010;37:220-30.

Ishii N, Furumura M, Hamada T, Mori O, Ohzono A, Ueda A, Karashima T, Nakama T, Tsuruta D, Takedatsu H, Fujita H, Hashimoto T. Oesophageal involvement in epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol* 2015 ;172:288-90.

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;171:1022-30.

Ishiko A, Hashimoto T, Shimizu H *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita: report of a case with comparison of immunogold electron microscopy using pre- and postembedding labelling. *Br J Dermatol* 1996; 134: 147-51.

Ito Y, Kasai H, Yoshida T, Saleh MA, Amagai M, Yamagami J. Anti-type VII collagen autoantibodies, detected by enzyme-linked immunosorbent assay, fluctuate in parallel with clinical severity in patients with epidermolysis bullosa acquisita. *J Dermatol* 2013;40:864-8.

Jappe U, Zillikens D, Bonnekoh B *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita with ultraviolet radiationsensitivity. *Br J Dermatol* 2000; 142: 517-20.

Jenkins RE, Rodenas J, Bhogal BS *et al.* Optimal conditions of 1 M NaCl splitting technique to demonstrate basement membrane zone antigens in bullous pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita and linear IgA bullous dermatoses. *Dermatology* 1994; 189 Suppl 1: 133-4.

Joly P, Ruto F, Thomine E *et al.* Brunsting-Perry cicatricial bullous pemphigoid: a clinical variant of localized acquired epidermolysis bullosa? *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 89-92.

Jonkman MF, Schuur J, Dijk F *et al.* Inflammatory variant of epidermolysis bullosa acquisita with IgG autoantibodies against type VII collagen and laminin alpha3. *Arch Dermatol* 2000; 136: 227-31.

Kanitakis J, Cozzani E, Peyron E *et al.* Use of animal skin substrates for indirect immunofluorescence diagnosis of subepidermal autoimmune bullous diseases. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1558.

Karpati S, Stolz W, Meurer M *et al.* In situ localization of IgG in epidermolysis bullosa acquisita by immunogold technique. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 726-30.

Karpati S, Stolz W, Meurer M *et al.* Ultrastructural immunogold studies in two cases of linear IgA dermatosis. Are there two distinct types of this disease? *Br J Dermatol* 1992; 127: 112-8.

Kawachi Y, Ikegami M, Hashimoto T *et al.* Autoantibodies to bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita antigens in an infant. *Br J Dermatol* 1996; 135: 443-7.

Kazama T, Yamamoto Y, Hashimoto T *et al.* Application of confocal laser scanning microscopy to differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol* 1998; 138: 593-601.

Kelly SE, Wojnarowska F. The use of chemically split tissue in the detection of circulating anti-basement membrane zone antibodies in bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1988; 118: 31-40.

Kim JH, Kim YH, Kim SC. Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective clinical analysis of 30 cases. *Acta Derm Venereol* 2011;91:307-12.

Kim JH, Lee SE, Kim SC. Successful treatment of epidermolysis bullosa acquisita with rituximab therapy. *J Dermatol* 2012;39:477-9.

Kim JH, Kim YH, Kim S, Noh EB, Kim SE, Vorobyev A, Schmidt E, Zillikens D, Kim SC. Serum levels of anti-type VII collagen antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay in patients with epidermolysis bullosa acquisita are correlated with the severity of skin lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:e224-30

Kiniwa Y, Ashida A, Ohashi A, Kitoh R, Fukuda S, Hashimoto T, Okuyama R. A case of epidermolysis bullosa acquisita associated with laryngeal stenosis. *Acta Derm Venereol* 2012;92:93-4.

Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F *et al.* Interventions for mucous membrane pemphigoid/cicatricial pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: a systematic literature review. *Arch Dermatol* 2002; 138: 380-4.

Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F *et al.* Interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD004056.

Klein JS, Goldin HM, Keegan C *et al.* Clear-cell carcinoma of the lung in a patient treated with cyclosporine for epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 297.

Kofler H, Wambacher-Gasser B, Topar G *et al.* Intravenous immunoglobulin treatment in therapy-resistant epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 331-5.

Kolesnik M, Becker E, Reinhold D, Ambach A, Heim MU, Gollnick H, Bonnekoh B. Treatment of severe autoimmune blistering skin diseases with combination of protein A immunoadsorption and rituximab: a protocol without initial high dose or pulse steroid medication. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:771-80.

Komorowski L, Müller R, Vorobyev A, Probst C, Recke A, Jonkman MF, Hashimoto T, Kim SC, Groves R, Ludwig RJ, Zillikens D, Stöcker W, Schmidt E. Sensitive and specific assays for routine serological diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:e89-95.

Kowalick L, Suckow S, Ziegler H *et al.* Mycophenolate mofetil in epidermolysis bullosa acquisita. *Dermatology* 2003; 207: 332-4.

Kubisch I, Diessenbacher P, Schmidt E, Gollnick H, Leverkus M. Premonitory epidermolysis bullosa acquisita mimicking eyelid dermatitis: successful treatment with rituximab and protein A immunoadsorption. *Am J Clin Dermatol* 2010;11:289-93.

- Kubo A, Hashimoto K, Inoue C *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita exacerbated by systemic estrogen and progesterone treatment and pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 792-4.
- Kurzahls G, Stolz W, Meurer M *et al.* Acquired epidermolysis bullosa with the clinical feature of Brunsting-Perry cicatricial bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1991; 127: 391-5.
- Kushniruk W. The immunopathology of epidermolysis bullosa acquisita. *Can Med Assoc J* 1973; 108: 1143-6.
- Kwong WT, Hsu S. Pseudoporphyria associated with voriconazole. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 1042-4.
- Labeille B, Gineston JL, Denoeux JP *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita and Crohn's disease. A case report with immunological and electron microscopic studies. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1457-9.
- Lacour JP, Juhlin L, el BP *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita with negative direct immunofluorescence. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1183-5.
- Laforest C, Huilgol SC, Casson R *et al.* Autoimmune bullous diseases: ocular manifestations and management. *Drugs* 2005; 65: 1767-79.
- Lally A, Chamberlain A, Allen J *et al.* Dermal-binding linear IgA disease: an uncommon subset of a rare immunobullous disease. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 493-8.
- Lane AT, Helm KF, Goldsmith LA. Identification of bullous pemphigoid, pemphigus, laminin, and anchoring fibril antigens in human fetal skin. *J Invest Dermatol* 1985; 84: 27-30.
- Lapiere JC, Woodley DT, Parente MG *et al.* Epitope mapping of type VII collagen. Identification of discrete peptide sequences recognized by sera from patients with acquired epidermolysis bullosa. *J Clin Invest* 1993; 92: 1831-9.
- Layton AM, Cunliffe WJ. Clearing of epidermolysis bullosa acquisita with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 535-6.
- Lazarova Z, Yancey KB. Reactivity of autoantibodies from patients with defined subepidermal bullous diseases against 1 mol/L salt-split skin. Specificity, sensitivity, and practical considerations. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 398-403.
- Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Joly P *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita: clinical, histological and immunological analysis of 39 cases. 20th World Congress of Dermatology, Paris, Juillet 2002. *Ann Dermatol Venereol*, 129, 1S71. 2002.
- Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Alexandre M, Caux F, Pascal F, Doan S, Brette MD, Soued I, Gabison É, Aucouturier F, Letestu R, Laroche L, Bachelez H. Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2011 ; 147 : 843-9.
- Lee CW. Epidermolysis bullosa acquisita associated with vesicular cystitis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 101-5.
- Lee CW, Jun KM. Epidermolysis bullosa acquisita presenting with localized facial blisters. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 363-5.
- Lee CW, Kim SC, Han H. Distribution of HLA class II alleles in Korean patients with epidermolysis bullosa acquisita. *Dermatology* 1996; 193: 328-9.

Lee CW. Prevalences of subacute cutaneous lupus erythematosus and Epidermolysis bullosa acquisita among Korean/Oriental populations. *Dermatology* 1998; 197: 187.

Lee CW. Serum IgA autoantibodies in patients with epidermolysis bullosa acquisita: a high frequency of detection. *Dermatology* 2000; 200: 83-4.

Lehman JS, Camilleri MJ, Gibson LE. Epidermolysis bullosa acquisita: concise review and practical considerations. *Int J Dermatol* 2009; 48: 227-35.

Letko E, Bhol K, Anzaar F *et al.* Chronic cicatrizing conjunctivitis in a patient with epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1615-8.

Liszewski W, Omland SH, Gniadecki R. The successful use of extracorporeal photopheresis in a 12-year-old patient with refractory epidermolysis bullosa acquisita. *Pediatr Dermatol* 2015;32:e60-1.

Logan RA, Bhogal B, Das AK *et al.* Localization of bullous pemphigoid antibody--an indirect immunofluorescence study of 228 cases using a split-skin technique. *Br J Dermatol* 1987; 117: 471-8.

Ludwig RJ. Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, and treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *ISRN Dermatol*. 2013 Jul 15;2013:812029. doi: 10.1155/2013/812029. eCollection 2013.

Luke MC, Darling TN, Hsu R *et al.* Mucosal morbidity in patients with epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Dermatol* 1999; 135: 954-9.

Lunstrum GP, Kuo HJ, Rosenbaum LM *et al.* Anchoring fibrils contain the carboxyl-terminal globular domain of type VII procollagen, but lack the amino-terminal globular domain. *J Biol Chem* 1987; 262: 13706-12.

Li Y, Foshee JB, Sontheimer RD. Sustained clinical response to rituximab in a case of life-threatening overlap subepidermal autoimmune blistering disease. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:773-8.

McKinley SK, Huang JT, Tan J, Kroshinsky D, Gellis S. A case of recalcitrant epidermolysis bullosa acquisita responsive to rituximab therapy. *Pediatr Dermatol* 2014;31:241-4.

Maize JC, Jr., Cohen JB. Cyclosporine controls epidermolysis bullosa acquisita co-occurring with acquired factor VIII deficiency. *Int J Dermatol* 2005; 44: 692-4.

Markus R, Reddick ME, Rubenstein MC. Rofecoxib-induced pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 647-8.

Marzano AV, Dassoni F, Caputo R. Treatment of refractory blistering autoimmune diseases with mycophenolic acid. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 370-6.

Matsumura Y, Hamanaka H, Horiguchi Y *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) with nonclassical distribution of eruptions. *J Dermatol* 1993; 20: 159-63.

Mayuzumi M, Akiyama M, Nishie W *et al.* 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; 155: 1048-52.

McMillan JR, Matsumura T, Hashimoto T *et al.* Immunomapping of EBA sera to multiple epitopes on collagen VII: further evidence that anchoring fibrils originate and terminate in the lamina densa. *Exp Dermatol* 2003; 12: 261-7.

Megahed M, Scharffetter-Kochanek K. Epidermolysis bullosa acquisita--successful treatment with colchicine. *Arch Dermatol Res* 1994; 286: 35-46.

Meier F, Sonnichsen K, Schaumburg-Lever G *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita: efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 334-7.

Meissner C, Hoefeld-Fegeler M, Vetter R, Bellutti M, Vorobyev A, Gollnick H, Leverkus M. Severe acral contractures and nail loss in a patient with mechano-bullous Epidermolysis bullosa acquisita. *Eur J Dermatol.* 2010 ; 20 : 543-4.

Mercader P, Rodenas JM, Pena A *et al.* Fatal Pseudomona pneumonia following rituximab therapy in a patient with epidermolysis bullosa acquisita. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1141-2.

Merle C, Blanc D, Zultak M *et al.* Intractable epidermolysis bullosa acquisita: efficacy of cyclosporin A. *Dermatologica* 1990; 181: 44-7.

Miyagawa S, Iida T, Hachisuka H *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita with oesophageal stenosis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 172-6.

Mohr C, Sunderkotter C, Hildebrand A *et al.* Successful treatment of epidermolysis bullosa acquisita using intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol* 1995; 132: 824-6.

Mooney E, Gammon WR. Heavy and light chain isotypes of immunoglobulin in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 317-9.

Morris SD, Mallipreddi R, Oyama N *et al.* Psoriasis bullosa acquisita. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 665-9.

Mosqueira CB(1), Furlani Lde A, Xavier AF, Cunha PR, Galvão AM. Intravenous immunoglobulin for treatment of severe acquired bullous epidermolysis refractory to conventional immunosuppressive therapy. *An Bras Dermatol* 2010;85:521-4.

Moura EG(1), Couto-Júnior DS, Alvarado-Escobar H, da Costa-Martins B, Sallum RA, Artifon EL, Sakai P, Meissner C, Hoefeld-Fegeler M, Vetter R, Bellutti M, Vorobyev A, Gollnick H, Leverkus M. Epidermolysis bullosa acquisita complicated by esophageal stenosis. Endoscopic treatment with thermoplastic dilators and intralesional steroid injection. *Rev Gastroenterol Mex* 2011;76:279-85.

Muller R, Dahler C, Möbs C *et al.* T and B cell responses targeting distinct regions of the non collagenous domain (NC1) of collagen VII correlate with the clinical activity of EBA. *J Invest Dermatol*. 127, S67. 2007.

Murrell DF, Marinovic B, Caux F, Prost C, Ahmed R, Wozniak K, Amagai M, Bauer J, Beissert S, Borradori L, Culton D, Fairley JA, Fivenson D, Jonkman MF, Marinkovich MP, Woodley D, Zone J, Aoki V, Bernard P, Bruckner-Tuderman L, Cianchini G, Venning V, Diaz L, Eming R, Grando SA, Hall RP, Hashimoto T, Herrero-González JE, Hertl M, Joly P, Karpati S, Kim J, Chan Kim S, Korman NJ, Kowalewski C, Lee SE, Rubenstein DR, Sprecher E, Yancey K, Zambruno G, Zillikens D, Doan S, Daniel BS, Werth VP. Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:168-74.

Musette Ph, Prost-Squarcioni C. Epidermolyse bulleuse acquise. In: *Thérapeutique dermatologique* (Dubertret, L, ed). Paris: Flammarion Medecine Sciences, 2001: 228-30.

Mydlarski PR, Ho V, Shear NH. Canadian consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in dermatology. *J Cutan Med Surg* 2006; 10: 205-21.

Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K *et al.* Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *Int J Dermatol* 2004; 43: 876-81.

Nieboer C, Boorsma DM, Woerdeman MJ *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita. Immunofluorescence, electron microscopic and immunoelectron microscopic

Niedermeier A, Eming R, Pfütze M *et al.* Clinical response of severe mechanobullous epidermolysis bullosa acquisita to combined treatment with immunoabsorption and rituximab (anti-CD20 monoclonal antibodies). *Arch Dermatol* 2007; 143: 192-8.

Noe MH, Chen M, Woodley DT *et al.* Familial epidermolysis bullosa acquisita. *Dermatol Online J* 2008; 14: 2.

Paller AS, Queen LL, Woodley DT *et al.* Organ-specific, phylogenetic, and ontogenetic distribution of the epidermolysis bullosa acquisita antigen. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 376-9.

Pang BK, Lee YS, Ratnam KV. Floor-pattern salt-split skin cannot distinguish bullous pemphigoid from epidermolysis bullosa acquisita. Use of toad skin. *Arch Dermatol* 1993; 129: 744-6.

Pastar Z, Rados J, Lipozencic J *et al.* Case of concurrent epidermolysis bullosa acquisita and anti-p200 pemphigoid--how to treat it? *Int J Dermatol* 2007; 46: 295-8.

Pendaries V, Le Roux-Villet C, Vitezica G *et al.* Valeur diagnostique et pronostique d'un test ELISA sur un homotrimère recombinant de collagène VII dans l'épidermolyse bulleuse acquise et le lupus érythémateux vésiculo-bulleux. Congrès annuel de la Société Française de Dermatologie. Paris, 2008. *Ann Dermatol Venereol*, 135, HS2, 68. 2008.

Pendaries V, Gasc G, Titeux M, Leroux C, Vitezica ZG, Mejía JE, Décha A, Loiseau P, Bodemer C, Prost-Squarcioni C, Hovnanian A. Immune reactivity to type VII collagen:

implications for gene therapy of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Gene Ther* 2010;17:930-7.

Peters MS, Rogers RS. Clinical correlations of linear IgA deposition at the cutaneous basement membrane zone. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 761-70.

Peterson JD, Chan LS. Effectiveness and side effects of anti-CD20 therapy for autoantibody-mediated blistering skin diseases: A comprehensive survey of 71 consecutive patients from the Initial use to 2007. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:1-7.

Poirier E, Soued I, Alexandre M, Boussoura S, Lamberto C, Uzunhan Y, Gharbi N, Pascal F, Doan S, Brillet PY, Caux F, Laroche L, Prost-Squarcioni C. Pemphigoïde des muqueuses avec sténose laryngée ou trachéale. Congrès annuel de la Société Française de Dermatologie. Paris, Décembre 2014. Résumé dans *Ann Dermatol Venereol*, 141 (HS 12), 2014, S262

Prost-Squarcioni C, Bernard P, Intrator L *et al.* The spectrum of epidermolysis bullosa acquisita in adults : classical non inflammatory form versus inflammatory forms. A report of 15 cases with clinical, immunoelectron microscopic (IEM) and westernblot findings. Annual meeting of the Society for Investigative Dermatology. *Baltimore* 1992. *J Invest Dermatol*, 98, 587. 1992.

Prost– Squarcioni C, Caux F. Part VI: Clinical presentation of Lamina Densa Disorders – Ch 40. Epidermolysis bullosa acquisita pp 405-412 in “Blistering Diseases- Clinical Features, Pathogenesis, Treatment”, Editor Dedee Murrell, Springer (New York) 2015

Prost– Squarcioni C, Caux F. Part IX: Management of Individual Diseases – Ch 61. Epidermolysis bullosa acquisita pp 579-587 in “Blistering Diseases- Clinical Features, Pathogenesis, Treatment”, Editor Dedee Murrell, Springer (New York) 2015

Rappersberger K, Konrad K, Schenk P *et al.* [Acquired epidermolysis bullosa. A clinico-pathologic study]. *Hautarzt* 1988; 39: 355-62.

Ray TL, Levine JB, Weiss W *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita and inflammatory bowel disease. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 242-52.

Rinaldi CJ, Camilleri MJ. The role of collagen IV immunomapping in the evaluation of cutaneous autoimmune subepidermal blistering disorders. *J Am Acad Dermatol* 58, AB85. 2008.

Robert C, Aractingi S, Prost C *et al.* Bullous amyloidosis. Report of 3 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 38-44.

Roenigk HH, Jr., Ryan JG, Bergfeld WF. Epidermolysis bullosa acquisita. Report of three cases and review of all published cases. *Arch Dermatol* 1971; 103: 1-10.

Sadler E, Schafleitner B, Lanschuetzer C *et al.* Treatment-resistant classical epidermolysis bullosa acquisita responding to rituximab. *Br J Dermatol* 2007; 157: 417-9.

Saha M, Cutler T, Bhogal B, Black MM, Groves RW. Refractory epidermolysis bullosa acquisita: successful treatment with rituximab. *Clin Exp Dermatol.* 2009; 34: e979-80.

Schmidt E, Hunzelmann N, Zillikens D *et al.* Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 503-8.

Saleh MA, Ishii K, Kim YJ, Murakami A, Ishii N, Hashimoto T, Schmidt E, Zillikens D, Shirakata Y, Hashimoto K, Kitajima Y, Amagai M. Development of NC1 and NC2 domains of type VII collagen ELISA for the diagnosis and analysis of the time course of epidermolysis bullosa acquisita patients. *J Dermatol Sci* 2011;62:169-75.

Sanli H, Akay BN, Ayyildiz E, Anadolu R, Ilhan O. Remission of severe autoimmune bullous disorders induced by long-term extracorporeal photochemotherapy. *Transfus Apher Sci* 2010;43:353-9.

Sato M, Ishitsuka A, Shibuya Y, Kanoh H, Koga H, Hashimoto T, Seishima M. Time-course of the change in titre of antibodies against type VII collagen in a patient with epidermolysis bullosa acquisita. *Acta Derm Venereol* 2012;92:693-4.

Schattenkirchner S, Lemann M, Prost C *et al.* Localized epidermolysis bullosa acquisita of the esophagus in a patient with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1657-9.

Schattenkirchner S, Eming S, Hunzelmann N *et al.* Treatment of epidermolysis bullosa acquisita with mycophenolate mofetil and autologous keratinocyte grafting. *Br J Dermatol* 1999; 141: 932-3.

Schmidt E, Hopfner B, Chen M *et al.* Childhood epidermolysis bullosa acquisita: a novel variant with reactivity to all three structural domains of type VII collagen. *Br J Dermatol* 2002; 147: 592-7.

Schmidt E, Hunzelmann N, Zillikens D *et al.* Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 503-8.

Schmidt E, Brocker EB, Goebeler M. Rituximab in treatment-resistant autoimmune blistering skin disorders. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 56-64.

Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. [Flutamide and pseudoporphyria]. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 374.

Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. [Ciprofloxacin and pseudoporphyria]. *Ann Dermatol Venereol* 2008; 135: 804.

Segura S, Iranzo P, Martinez-de P, I *et al.* High-dose intravenous immunoglobulins for the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases: evaluation of its use in 19 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 960-7.

Seta V, Aucouturier F, Bonnefoy J, Le Roux-Villet C, Pendaries V, Alexandre M, Grootenboer-Mignot S, Heller M, Lièvre N, Laroche L, Caux F, Titeux M, Hovnanian A, Prost-Squarcioni C. Comparison of 3 type VII collagen (C7) assays for serologic diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita (EBA). *J Am Acad Dermatol* 2016 Mar 3. pii: S0190-9622(16)00009-8. doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.005. [Epub ahead of print]

Shipman AR, Agero AL, Cook I *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita requiring multiple oesophageal dilatations. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 787-9.

Sitaru C, Mihai S, Otto C *et al.* Induction of dermal-epidermal separation in mice by passive

transfer of antibodies specific to type VII collagen. *J Clin Invest* 2005; 115: 870-8.

Sitaru C. Experimental models of epidermolysis bullosa acquisita. *Exp Dermatol* 2007; 16: 520-31.

Smoller BR, Woodley DT. Differences in direct immunofluorescence staining patterns in epidermolysis bullosa acquisita and bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 674-8.

Stanley JR, Rubinstein N, Klaus-Kovtun V. Epidermolysis bullosa acquisita antigen is synthesized by both human keratinocytes and human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 542-5.

Stewart MI, Woodley DT, Briggaman RA. Epidermolysis bullosa acquisita and associated symptomatic esophageal webs. *Arch Dermatol* 1991; 127: 373-7.

Suchniak JM, Diaz LA, Lin MS *et al.* IgM-mediated epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1385-6.

Tanaka T, Furukawa F, Imamura S. Epitope mapping for epidermolysis bullosa acquisita autoantibody by molecularly cloned cDNA for type VII collagen. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 706-9.

Tanaka H, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto T *et al.* A novel variant of acquired epidermolysis bullosa with autoantibodies against the central triple-helical domain of type VII collagen. *Lab Invest* 1997; 77: 623-32.

Taniuchi K, Inaoki M, Nishimura Y *et al.* Nonscarring inflammatory epidermolysis bullosa acquisita with esophageal involvement and linear IgG deposits. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 320-2.

Tayal U, Burton J, Dash C *et al.* Subcutaneous immunoglobulin therapy for immunomodulation in a patient with severe epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Immunol* 2008; 129: 518-9.

Timmer-de ML, Kardaun SH, Kramer MH *et al.* Imatinib-induced pseudoporphyria. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 705-7.

Tokuda Y, Amagai M, Yaoita H *et al.* A case of an inflammatory variant of epidermolysis bullosa acquisita: chronic bullous dermatosis associated with nonscarring mucosal blisters and circulating IgG anti-type-VII-collagen antibody. *Dermatology* 1998; 197: 58-61.

Tran MM, Anhalt GJ, Barrett T *et al.* Childhood IgA-mediated epidermolysis bullosa acquisita responding to mycophenolate mofetil as a corticosteroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 734-6.

Trebing D, Ziemer A. [Acquired epidermolysis bullosa with a highly varied clinical picture and successful treatment with mycophenolate mofetil]. *Hautarzt* 2001; 52: 717-21.

Trigo-Guzman FX, Conti A, Aoki V *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita in childhood. *J Dermatol* 2003; 30: 226-9.

Tu J, Kumarasinghe PW. Epidermolysis bullosa acquisita with moderately severe dysphagia due to esophageal strictures. *Indian J Dermatol* 2011;56:224-7.

Unis ME, Pfau RG, Patel H *et al.* An acquired form of epidermolysis bullosa without immunoreactants. Report of a case. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 377-80.

Vaillant L, Bernard P, Joly P *et al.* Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. French Bullous Study Group. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1075-80.

Vaughan Jones SA, Palmer I, Bhogal BS *et al.* The use of Michel's transport medium for immunofluorescence and immunoelectron microscopy in auto-immune bullous diseases. *J Cutan Pathol* 1995; 22: 365-70.

Vodegel RM, de Jong MC, Pas HH *et al.* IgA-mediated epidermolysis bullosa acquisita: two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 919-25.

Vodegel RM, Jonkman MF, Pas HH *et al.* U-serrated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases from other subepidermal bullous autoimmune diseases. *Br J Dermatol* 2004; 151: 112-8.

Wakelin SH, Bhogal B, Black MM *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita associated with epidermal-binding circulating antibodies. *Br J Dermatol* 1997; 136: 604-9.

Wallet-Faber N, Franck N, Batteux F *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita following bullous pemphigoid, successfully treated with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Dermatology* 2007; 215: 252-5.

Welsh EA, Woodley DT. HLA association in patients with epidermolysis bullosa acquisita: evidence that auto-immunity to type VII collagen may be associated with independent risk effects in separate gene pools. , 98: 589A. *J Invest Dermatol* 98, 589A. 1992.

Wojnarowska F, Venning VA, Burge SM. Immunobullous Diseases. In: *Textbook of Dermatology* (Burns T, Breathnach S, Cox N *et al.*, eds), 7th edn. Wiley-Blackwell, 2004: 41.1-41.59.

Wong SN, Chua SH. Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: a 2-year review. *Br J Dermatol* 2002; 147: 476-80.

Woodley DT, Briggaman RA, O'Keefe EJ *et al.* Identification of the skin basement-membrane autoantigen in epidermolysis bullosa acquisita. *N Engl J Med* 1984; 310: 1007-13.

Woodley DT, Briggaman R, Gammon WR. Review and update of Epidermolysis bullosa acquisita. *Seminars in Dermatology* 1988; 7: 111-22.

Woodley DT. Epidermolysis bullosa acquisita. *Progress in Dermatology* 1988; 22: 1-13.

Woodley DT, Burgeson RE, Lunstrum G *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita antigen is the globular carboxyl terminus of type VII procollagen. *J Clin Invest* 1988; 81: 683-7.

Woodley DT. Immunofluorescence on salt-split skin for the diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Dermatol* 1990; 126: 229-31.

Woodley DT CMGWBR. Epidermolysis bullosa acquisita. In: *Dermatology in General Medicine* (Freedberg IM *et al.*, Eisen AZ, Wolff K *et al.*, eds), 6th edn. Mc Graw Hill, 2003: 609-16.

Woodley DT, Chang C, Saadat P *et al.* Evidence that anti-type VII collagen antibodies are pathogenic and responsible for the clinical, histological, and immunological features of epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 958-64.

Woodley DT, Ram R, Doostan A *et al.* Induction of epidermolysis bullosa acquisita in mice by passive transfer of autoantibodies from patients. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1323-30.

Woodley DT, Remington J, Chen M. Autoimmunity to type VII collagen: epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33: 78-84.

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; 139: 1007-11.

Wozniak K(1), Hashimoto T, Ishii N, Koga H, Huczek M, Kowalewski C. Fluorescence overlay antigen mapping using laser scanning confocal microscopy differentiates linear IgA bullous dermatosis from epidermolysis bullosa acquisita mediated by IgA. *Br J Dermatol* 2013;168:634-8.

Yamada T, Suzuki M, Koike Y *et al.* A case of epidermolysis bullosa acquisita with autoantibody to anti-p200 pemphigoid antigen and exfoliative esophagitis. *Dermatology* 2006; 212: 381-4.

Yaoita H, Briggaman RA, Lawley TJ *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita: ultrastructural and immunological studies. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 288-92.

Zachariae H. Cyclosporine A in epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 1058-9.

Zambruno G, Manca V, Kanitakis J *et al.* Linear IgA bullous dermatosis with autoantibodies to a 290 kd antigen of anchoring fibrils. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 884-8.

Zambruno G, Kanitakis J. Linear IgA dermatosis with IgA antibodies to type VII collagen. *Br J Dermatol* 1996; 135: 1004-5.

Zehou O, Alexandre M, Raynaud JJ, Benamouzig R, Laroche L, Prost-Squarcioni C. Pemphigoïde des muqueuses (PM) avec atteinte oesophagienne : série de 26 cas. Congrès annuel de la Société Française de Dermatologie. Paris, Décembre 2013. Résumé dans *Ann Dermatol Venereol*, 140 (HS 12S1), 2013

Zhu XJ, Niimi Y, Bystryn JC. Epidermolysis bullosa acquisita. Incidence in patients with basement membrane zone antibodies. *Arch Dermatol* 1990; 126: 171-4.

Zierhut M, Thiel HJ, Weidle EG *et al.* Ocular involvement in epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 398-401.

Zillikens D, Wever S, Roth A *et al.* Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. *Arch Dermatol* 1995; 131: 957-8.

Zillikens D, Ishiko A, Jonkman MF *et al.* Autoantibodies in anti-p200 pemphigoid stain skin lacking laminin 5 and type VII collagen. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1043-9.