

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
Faculté de médecine



Année 2005



THESE N° 129/11

**LE TRAITEMENT MÉDICAL
DE LA PEMPHIGOÏDE
CICATRICIELLE OCULAIRE :
ANALYSE DE DIX CAS**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 30 mai 2005 par
Sophie Églantine Élise GUÉRINEAU épouse BALDY
Née le 04 août 1974 à Limoges

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur BEDANE PRESIDENT
Monsieur le Professeur ADENIS JUGE
Monsieur le Professeur BONNETBLANC JUGE
Madame le Professeur JAUBERTEAU-MARCHAN JUGE
Monsieur le Docteur ROBERT MEMBRE INVITE

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESSEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

| | |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------|
| ACHARD Jean-Michel | PHYSIOLOGIE |
| ADENIS Jean-Paul * (C.S) | OPHTALMOLOGIE |
| ALAIN Jean-Luc | CHIRURGIE INFANTILE |
| ALDIGIER Jean-Claude (C.S) | NEPHROLOGIE |
| ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S) | MEDECINE INTERNE |
| ARNAUD Jean-Paul (C.S) | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| AUBARD Yves (C.S) | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| BEDANE Christophe (C.S) | DERMATOLOGIE |
| BERTIN Philippe | THERAPEUTIQUE |
| BESSEDE Jean-Pierre | OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE |
| BONNAUD François (C.S) | PNEUMOLOGIE |
| BONNETBLANC Jean-Marie | DERMATOLOGIE |
| BORDESSOULE Dominique (C.S) | HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION |
| CHAPOT René | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE |
| CHARISSOUX Jean-Louis | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| CLAVERE Pierre (C.S) | RADIOTHERAPIE |
| CLEMENT Jean-Pierre (C.S) | PSYCHIATRIE ADULTES |
| COGNE Michel (C.S) | IMMUNOLOGIE |
| COLOMBEAU Pierre | UROLOGIE |
| CORNU Elisabeth | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE |
| COURATIER Philippe | NEUROLOGIE |
| CUBERTAFOND Pierre | CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE |
| DANTOINE Thierry | GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT |
| DARDE Marie-Laure (C.S) | PARASITOLOGIE |
| DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S) | PEDIATRIE |
| DENIS François (C.S) | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE |
| DESCOTTES Bernard (C.S) | ANATOMIE |
| DUDOGNON Pierre (C.S) | REEDUCATION FONCTIONNELLE |
| DUMAS Jean-Philippe (C.S) | CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE |
| DUMONT Daniel (C.S) | MEDECINE DU TRAVAIL |
| FEISS Pierre (C.S) | ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE |
| FEUILLARD Jean (C.S) | HEMATOLOGIE |
| GAINANT Alain (C.S) | CHIRURGIE DIGESTIVE |
| GAROUX Roger (C.S) | PEDOPSYCHIATRIE |
| GASTINNE Hervé (C.S) | REANIMATION MEDICALE |
| JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile | IMMUNOLOGIE |
| LABROUSSE François (C.S) | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE |
| LACROIX Philippe | MEDECINE VASCULAIRE |
| LASKAR Marc (C.S) | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE |
| LE MEUR Yannick | NEPHROLOGIE |
| LE ROUX-ROBERT Claude (surnombre) | NEPHROLOGIE |
| LIENHARDT-ROUSSIE Anne | PEDIATRIE |
| MABIT Christian | ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| MARQUET Pierre | PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE |

MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MENIER Robert (surnombre)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES
HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE
CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
ANTONINI Marie-Thérèse
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DAVIET Jean-Christophe
DRUET-CABANAC Michel
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
Explorations Fonctionnelles Physiologiques
Parasitologie - mycologie
Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
Médecine physique et réadaptation
Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Anatomie
Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
Biologie cellulaire et de la reproduction
laboratoire d'hématologie
Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
Anatomie et cytologie pathologiques
Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
Biologie cellulaire et de la reproduction
Rhumatologie

JULIA Annie
LAPLAUD Paul
MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
PLOY Marie-Cécile
RONDELAUD Daniel

VERGNE-SALLE Pascale

À NOTRE PRÉSIDENT DE JURY
ET DIRECTEUR DE THÈSE

Monsieur le professeur Christophe BEDANE

Professeur des Universités de Dermatologie
Médecin des hôpitaux
Chef de service

Vous nous avez fait l'honneur de présider le jury de notre thèse, et celui d'accepter la direction de ce travail, trouvez ici l'expression de notre reconnaissance pour votre disponibilité et votre aide tout au long de ce parcours.

À NOTRE JURY

Monsieur le professeur Jean-Paul ADENIS

Professeur des universités d'Ophtalmologie
Chef de service

Vous nous avez fait l'honneur de siéger dans notre jury, soyez en remercié et trouvez à cette occasion l'assurance de notre respectueuse considération.

Monsieur le professeur Jean-Marie BONNETBLANC

Professeur des universités de Dermatologie
Médecin des hôpitaux.

Soyez remercié d'avoir bien voulu juger ce travail.
Recevez l'expression de notre profonde reconnaissance.

Madame le professeur Marie-Odile JAUBERTAU-MARCHAN

Professeur des Universités d'immunologie clinique
Médecin des hôpitaux

Vous avez accepté de siéger dans notre jury, veuillez trouver ici
l'assurance de notre respectueuse considération.

Monsieur le docteur Pierre-Yves ROBERT

Praticien hospitalier d'ophtalmologie

Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à ce travail en
acceptant de le juger.

Permettez nous à cette occasion de vous exprimer notre profonde
reconnaissance.

A Elliott et Lucas

Mes deux petites lumières, pour qu'elles continuent de briller longtemps dans ma vie

A Bruno

Pour tout son amour qui m'a porté dans les joies et les peines et qui est ce que j'ai d'essentiel.

A mes parents

Voici enfin l'occasion de vous dire merci pour tout votre amour et votre soutien et de vous exprimer combien ils comptent dans mon cœur.

A mon parrain

Instigateur de ce travail malgré lui. Ce travail me donne enfin l'occasion de lui témoigner toute mon admiration et ma tendresse ce que je n'avais jamais pu ou su faire.

A ma famille qui a toujours été près de moi.

A Brigitte, Jean Claude, qui m'ont offert une nouvelle famille.

A Isabelle, Armelle, Olivia et Cathy, pour leur amitié, de la première heure ou plus récente, qui a toujours été là et m'a toujours soutenue.

A tous mes amis dont la présence près de moi m'a toujours aidé.

A Denis sans qui les docteurs BALDY n'existeraient pas.

PLAN

PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION

DEUXIEME PARTIE : GÉNÉRALITES

1- DÉFINITION

- a- RAPPEL
- b- DÉFINITION

2- HISTORIQUE

3- EPIDEMIOLOGIE

4- DIAGNOSTIC

a- CLINIQUE

1 signes cliniques précoces

2 évolution clinique

3 classification clinique

4 autres localisation

b- HISTOPATHOLOGIQUE

1 microscopie optique

2 microscopie électronique

c- DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE

1 immunofluorescence directe

2 immunofluorescence indirecte

3 microscopie immunoélectronique

4 immunohistochimie

- a) BPAG2
- b) intégrine
- c) laminine
- d) autre

5- DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

6- MÉCANISMES PATHOLOGIQUES ET ÉTIOLOGIES

- a- PATHOGÉNICITÉ DES ANTICORPS
- b- IMMUNOGÉNÉTIQUE
- c- CELLULES IMMUNITAIRES
- d- CYTOKINES
- e- ROLE DES MEDICAMENTS

7- TRAITEMENT

- a- TTT LOCAUX
- b- TTT SYSTEMIQUES

1. anti-inflammatoires

- a) corticothérapie
- b) dapsone
- c) sulfasalazine
- d) thalidomide
- e) niamicine/tétracyclines

2. immunosuppresseurs

- a) cyclophosphamide
- b) méthotrexate
- c) azathioprine
- d) immunoglobulines iv
- e) mycophénolate mofétil
- f) tacrolimus
- g) etanercept

- c- CONCLUSION

TROISIEME PARTIE : ÉTUDE DE DIX DOSSIERS

1- PRESENTATION DES PATIENTS

- a- INTRODUCTION
- b- CAS CLINIQUES

c- RESULTATS

1 répartition en fonction du sexe

2 répartition en fonction de l'âge au moment de la prise en charge

3 répartition en fonction du diagnostic histologique

4 répartition en fonction des atteintes extra oculaires

5 à propos du retard diagnostic

2- RESULTATS DES TRAITEMENTS

a- ANALYSE PAR MOLECULE

1 disulone

2 cyclophosphamide

3 mycophénolate mofétil

4 injection intra veineuse d immunoglobulines

5 salazopyrine

6 etanercept

7 conclusion

b- ANALYSE DES ASSOCIATIONS DISULONE + CYCLOPHOSPHAMIDE ET DISULONE + MYCOPHENOLATE MOFETIL

1 disulone+ cyclophosphamide

2 disulone + mycophénolate mofétil

3 analyse et conclusion

QUATRIEME PARTIE : CONCLUSION

CINQUIEME PARTIE : BIBLIOGRAPHIE

ABREVIATIONS

AC: anticorps

BMZ: basal membrane zone (membrane basale)

CPP: cyclophosphamide

DBAI: dermatose bulleuse auto immune

DDS : diaminodiphenylsulfone (DAPSONE)

DIF OU IFD: immunofluorescence directe

EBA: épidermolyse bulleuse acquise

IGIV: immunoglobulines intra veineuses

IIF OU IFI: immunofluorescence indirecte

IV: intra veineux (se)

JDE: jonction dermo épidermique

MMF: mycophénolate mofétil

MTX: méthotrexate

OCP: pemphigoïde cicatricielle oculaire

PB: pemphigoïde bulleuse

PC: pemphigoïde cicatricielle

PREMIÈRE PARTIE : INTRODUCTION

INTRODUCTION

La pemphigoïde cicatricielle est une dermatose bulleuse auto immune rare. Son atteinte conjonctivale en fait une maladie au pronostic redoutable pouvant aller jusqu'à la cécité.

Même si l'étude de la pemphigoïde cicatricielle oculaire se développe très rapidement ces dernières années, notamment dans les pays anglo-saxons, il n'en est pas moins vrai qu'elle reste peu connue tant sur les plans clinique et immunologique que sur ses mécanismes étiologiques. Elle demeure une pathologie confidentielle dans le milieu médical même.

L'arsenal thérapeutique à la disposition des praticiens peut sembler important et hétéroclite, cependant peu de molécules ont prouvé une efficacité à grande échelle dans la lutte contre cette maladie évolutive.

Au cours de ce travail, après avoir présenté de façon généraliste les caractéristiques de la pemphigoïde cicatricielle oculaire, nous essaierons d'évaluer l'efficacité des différents traitements médicaux existants à l'heure actuelle. Nous pourrons ensuite la comparer aux résultats des traitements dont ont bénéficié un groupe de dix patients.

Nous nous demanderons donc s'il peut exister un protocole de soins type concernant la prise en charge médicale de la pemphigoïde cicatricielle oculaire.

DEUXIEME PARTIE : GÉNÉRALITES

1- DÉFINITION

a- RAPPEL

La pemphigoïde cicatricielle oculaire fait partie des dermatoses bulleuses acquises auto-immunes (DBAI). Ce groupe de maladie se caractérise par l'existence d'auto-anticorps se fixant sur des structures assurant la cohésion interne de l'épiderme ou l'adhésion dermo-épidermique avec comme traduction clinique majeure la formation de bulles (1,2)

Il existe deux types de DBAI :

- d'une part les DBAI intra épidermiques, regroupant la famille des pemphigus caractérisée par un phénomène d'acantholyse résultant de l'altération des desmosomes par les auto-anticorps

- d'autre part les DBAI sous épidermiques caractérisées par la perte de l'adhésion dermo-épidermique conséquence de l'altération d'une structure de la jonction dermo-épidermique par les auto-anticorps (1). C'est le groupe auquel appartient la pemphigoïde cicatricielle.

b- DÉFINITION

Celle ci est à la fois clinique et immunologique.

La pemphigoïde cicatricielle est une affection touchant quasi exclusivement les muqueuses. Les atteintes cutanées sont rares. Elle est définie par une évolution clinique typique évoluant vers des zones de fibroses et la formation de cicatrices atrophiques. Les muqueuses atteintes sont multiples (buccale, oculaire, orl, génitale, œsophage). On utilise le terme pemphigoïde cicatricielle oculaire quand la conjonctive est la première et majoritairement atteinte. Etant de même origine embryologique, la conjonctive oculaire possède les mêmes structures d'adhésion épithélio-chorionique (hémidesmosomes, lamina

densa, lamina lucida) que la peau. (1) L'atteinte oculaire fait la gravité de la pathologie et de son pronostic puisqu'elle peut évoluer jusqu'à la cécité. (1,3-5)

Cette maladie est aussi définie par son caractère auto-immun avec la formation d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes composant la jonction dermo-épidermique. On retrouve typiquement en immunofluorescence directe des dépôts immuns linéaires d'IgG, d'IgA et C3 le long de la membrane basale. (1-5).

Il existe des atteintes oculaires exclusives qui forment le groupe des pemphigoïdes cicatricielles oculaires pures. Il se distingue cliniquement par l'atteinte unique de la conjonctive oculaire. Immunologiquement il diffère par l'absence d'anticorps anti-membrane basale circulants en immunofluorescence indirecte et par des dépôts immuns localisés à la partie supérieure de la lamina lucida de la membrane basale conjonctivale en immunomicroscopie électronique. (6)

2- HISTORIQUE

La première dermatose bulleuse avec atteinte oculaire a été décrite en 1794 par Wichmann. En 1858, Cooper rapporte un cas de patient porteur d'érosions et de cicatrices au niveau conjonctival. Un cas similaire est publié en 1800.

En 1911 THOST distingue cette pathologie des pemphigus et lui propose le nom de "pemphigoïde muqueuse bénigne". En fait, depuis les années 1900 on continue à la classer comme une variante du pemphigus et elle est nommée pemphigus oculaire ou pemphigus conjonctival.

Entre 1940 et 1950, Civatte et Lever la distinguent du pemphigus sur une base histopathologique et suggèrent le nom de pemphigoïde cicatricielle bénigne.

En 1958, le français Etienne Marie Lortat-Jacob publie un article dans le British Journal of Dermatology à propos de la dermatite bulleuse muco-synéchiante et atrophiante qui portera son nom et qui reste un synonyme oublié de la pemphigoïde cicatricielle. (7)

Au début des années 1960, le terme de pemphigoïde cicatricielle commence à apparaître dans la littérature.

En 1971, Hardy et al publie des données cliniques et histologiques sur 81 patients. Les études en immunofluorescence ont été réalisées dans le début des années 1970: Bean et al et Heydenreich, From, et Diederichsen démontrèrent la présence d'immunoglobulines et de composants du complément en dépôt linéaire le long de la membrane basale. L'existence d'anticorps circulants a été démontrée par Dantzig et confirmée par Bean. Ces découvertes immunologiques confirment l'origine auto- immune de la maladie. (3)

3- EPIDEMIOLOGIE

Peu de données précises sur l'incidence et la prévalence de la pemphigoïde cicatricielle sont disponibles; cela en raison de sa rareté et de la difficulté à établir un diagnostic précoce. On rapporte une incidence de 1,24 cas par million d'habitants par an en France et de 0,87 cas par million en Allemagne selon des études récentes (5-6,8). Aux Etats-Unis, on estime l'incidence entre 1 pour 8000 et 1 pour 46000 dans une population fréquentant leur ophtalmologiste. Les stades précoces de la maladie sont peu pris en compte dans ces estimations à cause de la difficulté à établir le diagnostic. La fréquence réelle de la maladie est probablement plus élevée. (9)

L'age moyen est estimé entre 60 et 80 ans. Deux études l'une par Ahmed et Hombal sur 457 patients calcule un age moyen de 62 ans ; l'autre par Laskaris Sklavounou et Stratigos rapporte un age moyen de 66 ans. (3)

Le sexe ratio femme/homme a été estimé dans diverses études de 1,5/1 à 2,27/1. Il existe donc une prédominance féminine. (3,9)

Aucune prédominance raciale ou géographique n'a été rapportée (3,6,9)

Des études sur les types HLA, notamment celle de Chan, Hammerberg, et Cooper ont décrit un risque relatif de développer une pemphigoïde cicatricielle oculaire chez les porteurs de l'allèle DQB1*0301. (3)

4- DIAGNOSTIC

Le diagnostic est clinique et histologique mais surtout immunologique

a-CLINIQUE

1. Signes cliniques précoces

Le diagnostic clinique est à ce stade difficile à établir. Les symptômes cliniques n'ont en effet rien de spécifique. (1,5-6,10) La pemphigoïde cicatricielle oculaire commence comme une conjonctivite chronique non spécifique. Les patients se plaignent de sensation de brûlure et d'irritation conjonctivale, de sensation de corps étrangers, de larmoiements et parfois de photophobie (1,3-6,10). La maladie débute de façon unilatérale et atteint progressivement l'autre œil; l'évolution est asymétrique (1,3,5,10).

C'est l'association à des signes extra oculaires qui à ce stade peut évoquer le diagnostic ainsi que l'évolution dans le temps de ces conjonctivites chroniques rebelles (5).

2. Evolution clinique

Elle est caractérisée par une fibrose conjonctivale progressive associée à une diminution de la profondeur des culs de sacs conjonctivaux. Il se forme un épaissement des paupières avec désorganisation de l'architecture du cul de sac. (3,10) Des adhérences entre le globe oculaire et les paupières appelées symblépharons se développent. L'anatomie de la paupière est perturbée avec la présence de trichiasis et la formation d'entropions.

Le stade ultime de la fibrose des culs de sac est la formation d'ankyloblépharons (soudure partielle ou totale des bords palpébraux).

L'inflammation et la fibrose peuvent aussi entraîner la destruction des glandes lacrymales associée à une sécheresse oculaire et développer des xérosis.

Une néo vascularisation cornéenne peut participer à l'opacification de la cornée.

La présence de bulles au niveau de la conjonctive est relativement rare

En l'absence de traitement, le risque de cécité par opacification cornéenne est élevé (5 à 25 % des cas). (1,3-4,6,10)

3. Classification clinique

Au cours de la maladie, on utilise usuellement deux types de classifications cliniques. La classification de Mondino et celle de Foster et Tauber. (5)

La première s'intéresse à la fibrose du fornix inférieur. Elle est en fait basée sur le degré de diminution de la profondeur du cul-de-sac conjonctival. Le stade 1 correspond à une perte de profondeur située entre 0 et 25%. Le stade 2 entre 25 et 50%. Le stade 3 entre 50 et 75%. Au stade 4 la profondeur est diminuée de plus de 75%. (la profondeur normale du fornix est de 11 mm plus ou moins 0,12 de 60 à 69 ans. Et de 10,1 mm plus ou moins 0,17 à partir de 80 ans.) (5)

La seconde est la plus utilisée. Elle est fondée sur la présence de signes cliniques. Elle divise la progression de la maladie en quatre stades.

Le stade 1 est caractérisé par une conjonctivite chronique avec une épithéliopathie conjonctivale et /ou cornéenne modérée. Il existe une fibrose subépithéliale de la conjonctive manifestée par des fines stries blanches.

Le stade 2 est caractérisé par la diminution de la profondeur des culs de sacs conjonctivaux. Des adhérences entre le globe et les paupières commencent à se former.

Le stade 3 est caractérisé par la présence de symblépharon. Au niveau des paupières, le phénomène de fibrose entraîne des trichiasis. Des entropions peuvent également se développer.

Le stade 4 est le stade ultime. Il est marqué par un syndrome sec avec kératinisation de la cornée et la présence d'ankyloblépharons immobilisant le globe. Une néo vascularisation peut se développer. On aboutit à une cornée rendue opaque par la fibrose, la vascularisation et la kératinisation. (5,9-11)

Illustrations de symblépharons



4. Autres localisations

Le diagnostic clinique de PCO est donc relativement difficile à établir aux stades les plus précoces puisqu'il n'existe pas de signe clinique spécifique. Un examen clinique méticuleux et exhaustif semble alors nécessaire. Il permet bien sûr, au point de vue oculaire, de mettre en évidence des symptômes débutants, mais surtout de rechercher d'autres localisations muqueuses de la maladie qui pourraient orienter le diagnostic. (1)

a. Localisation buccale

La muqueuse buccale est la muqueuse la plus touchée (80%). Sa manifestation principale est représentée par une gingivite squameuse et érosive. Dans les cas modérés elle se caractérise par une gingivite érythémateuse avec œdème. Dans les cas plus sévères elle se manifeste par une desquamation sévère avec des vésicules, des érosions et des ulcères. La présence de bulles, érosions et ulcérations peut se manifester au niveau d'autres localisations comme le palais, la langue, la lèvre inférieure. (3-4,6,12)

b. localisation cutanée

Elle est présente dans 20 à 25% des cas. Elle se manifeste par des érosions post bulleuses laissant des cicatrices déprimées. Elles sont en règle générale peu nombreuses et prédominent dans le cuir chevelu. Lorsqu'elles se situent au niveau de la tête, du cou et du thorax on parle de dermatose de BRUSTING-PERRY. Les lésions peuvent être prurigineuses. Par ailleurs des cas d'atteintes cutanées disséminées ont été rapportés. (3,5-6)

c. localisation aero-digestive.

Les muqueuses nasales, du pharynx, du larynx et de l'œsophage peuvent être atteintes. On retrouve pour la première localisation des épistaxis associées à des adhérences internes pouvant entraîner des apnées du sommeil. L'atteinte de l'œsophage et du larynx peut engager le pronostic fonctionnel et vital. En effet, la fibrose peut évoluer jusqu'à une sténose provoquant dans un cas des fausses routes et dans l'autre la nécessité d'une trachéotomie. (3,5-6,12)

d. muqueuses génitales et anales

Des vésicules et des érosions peuvent se situer au niveau du pénis, du clitoris des petites et grandes lèvres. La sténose urétrale et la diminution du diamètre du vagin sont les principales complications.

Au niveau anal, vésicules et érosion peuvent former des cicatrices voire des fissures. (3-5)

b- HISTOPATHOLOGIE

1. Microscopie optique

Les différentes techniques utilisées que ce soit à l'hématoxilline et éosine, PAS (periodic acid Schiff) ou Giemsa ne sont pas spécifiques. On retrouve en effet les mêmes types d'anomalies histologiques au cours de pemphigoïde bulleuse ou Epidermolyse Bulleuse Acquise. (3,9).

On retrouve typiquement à l'observation des biopsies conjonctivales, une bulle sous-épidermique, associée à une infiltration conjonctivale de cellules péri-vasculaires inflammatoires de divers types, située au niveau de la substantia propria. On retrouve des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, des lymphocytes et des cellules mastocytaires. (3-5,9,11). Foster est d'ailleurs le premier à montrer la présence de mastocytes. Ceux-ci sont souvent situés près des vaisseaux et dégranulés. (3,9). Il existe de plus une fibrose formant un aspect d'épithélium métaplasique squameux. En outre, on décrit un nombre de cellules caliciformes diminué. (3,5,9)

Selon l'activité de la maladie, l'intensité et la composition de l'infiltrat peuvent varier. L'infiltration cellulaire est modérée sur des lésions précoces alors qu'elle est importante, associée à une fibrose sur des lésions chroniques. Au cours d'une maladie avancée, les cellules caliciformes sont très diminuées voire absentes. Du grade 1 au grade 4 de la maladie, selon la classification de Foster, certaines études retrouvent une diminution du

nombre des cellules caliciformes de 85% à quasiment 100%. (10) Il y a au contraire une production excessive de mucine chez des patients porteurs d'une OCP active. (3,9)

L'aspect microscopique histologique est difficilement distinguable de celui de la pemphigoïde bulleuse. Dans l'OCP, l'infiltrat semble plus diffus avec une quantité d'éosinophiles plus grande. La présence de fibrose peut permettre de faire la différence. (3)

2. Microscopie électronique

Foster utilise la microscopie électronique pour étudier les biopsies conjonctivales. Il trouve que la lamina densa est discontinue et localement épaissie et dédoublée. La lamina propria est elle-même épaissie et infiltrée par des cellules inflammatoires. Au niveau de la substantia propria il trouve la présence de fibrilles de collagène désorganisées, de membranes basales vasculaires épaissies formant une sorte de substance hachée. (3,9). En utilisant la microscopie électronique à balayage il démontre, chez des patients en phase active de la maladie la présence d'une enveloppe épaisse composée de matériel "mucin-like" autour de la conjonctive. (3,9)

c- DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE

L'analyse immunologique est la phase essentielle dans l'établissement du diagnostic de la maladie.

1. Immunofluorescence directe (DIF)

Les études en DIF permettent de rechercher la présence d'auto-anticorps (AAC) et de complément dans les biopsies réalisées chez les malades.

Classiquement, on retrouve un dépôt immun linéaire le long de la membrane basale (BMZ). Celui-ci est composé d'IgG et de C3 et dans une moindre mesure d'IgA. On peut donc ainsi affirmer la nature auto immune de la maladie. (1,3-4,6,9,13)

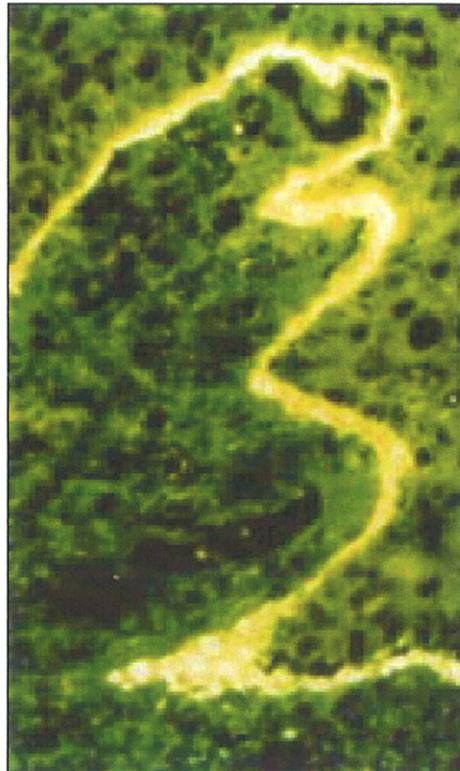
La disposition linéaire du dépôt immun le long de la BMZ reflète l'attachement des AAC à une variété de différents antigènes à cet endroit. (13).

Cependant, cette technique ne permet pas de distinguer l'OCP des autres dermatoses bulleuses sous conjonctivales notamment la pemphigoïde bulleuse. (BP) la DIF n'est pas spécifique. (3-4,6,13-15)

En outre, elle est peu sensible. Sa sensibilité est globalement de 50% à 55%. (9)

Pour obtenir des résultats optimum, les biopsies doivent être réalisées sur des zones péri lésionnelles saines de peau ou de muqueuses (3-4,6)

Illustration de dépôt immun linéaire



2. Immunofluorescence indirecte (IIF)

Cette technique permet de détecter la présence d'auto-AC circulants et de localiser leurs antigènes cibles, composants de la membrane basale.

L'IIF retrouve des auto-AC circulants chez environ 20% des patients et généralement à des faibles concentrations. (3-4,6,15).

Plusieurs études réalisées en IIF ont permis de montrer que la sélection des patients et les méthodes employées influencent nettement la sensibilité. (3)

Sa sensibilité est nettement améliorée en l'utilisant sur la peau humaine clivée avec du chlorure de sodium molaire. (La solution de chlorure de sodium molaire sépare la peau entre le derme et l'épiderme au niveau de la lamina lucida.), c'est la méthode la plus utilisée. (3,6,9,15)

En IIF sur peau clivée, les AC sont localisés sur le pôle dermique (ou plancher) et /ou sur le pôle épidermique (ou plafond). Cela montre la grande hétérogénéité des auto antigènes dans la pemphigoïde cicatricielle avec des antigènes hémi-desmosomaux (situés au plafond) et des antigènes appartenant à la jonction dermo-épidermique (3-4,15). Cette multiplicité crée la difficulté du diagnostic d'autant qu'elle n'est pas constante et forme des sous groupes de la maladie. En outre la localisation des auto-AC de la pemphigoïde cicatricielle oculaire et donc la nature des auto- antigènes n'est pas distinguable de certaines autres DBAI et notamment la pemphigoïde bulleuse. (3,6)

3. Immunomicroscopie électronique

Cette technique permet d'identifier la localisation ultra structurale des protéines anti-gènes cibles au niveau de la BMZ. (4,13,16). Son but est de repérer morphologiquement les dépôts immuns correspondant à un antigène précis en utilisant des anticorps conjugués à un marqueur. Les grossissements obtenus (jusqu'à 50000x) permettent de localiser un antigène par un marquage au sein de la BMZ dont les détails morphologiques sont parfaitement vus. (16)

Elle détermine les différentes localisations de ces mêmes protéines cibles au niveau de la BMZ : d'un côté les hémidesmosomes et le cytoplasme des kératinocytes basaux et de l'autre le plancher de la lamina lucida et ses interfaces avec la lamina densa. (3-4)

En 1991, une étude de Bédane et al, grâce à l'utilisation de l'immunomicroscopie électronique, montre que les antigènes de la pemphigoïde cicatricielle diffèrent de ceux de la BP. En effet: les dépôts immuns dans la PC sont clairement situés au-delà de la lamina densa et extra cellulaires alors que dans la BP ils sont observés au niveau des hémidesmosomes. (17)

En 1997, une étude comparative de Robin et al. est réalisée sur 11 patients atteints de conjonctivites auto-immunes. Elle compare la performance de diagnostic entre l'immunofluorescence directe et l'immunomicroscopie électronique. Elle montre que dans le cas de dermatose auto-immune la localisation ultra structurale des dépôts immuns en immunomicroscopie électronique était plus précise. Ils se situaient dans la lamina densa pour la PC et dans la zone des fibrilles d'ancrage pour l'EBA, permettant alors de différencier les diagnostics. (16)

Ces résultats confirment la notion d'hétérogénéité des antigènes de PC.

Cette précision ultra structurale permet alors de différencier la CP des autres maladies auto-immunes de la BMZ en distinguant les antigènes cibles ou les épitopes cibles. (3,14,16-18)

4. Immunohistochimie

Les techniques d'immunochimie comprennent l'immunoprécipitation et l'immunotransfert. Leur utilisation pour caractériser les auto antigènes cibles a clairement démontré l'hétérogénéité de la CP. Elles permettent de déterminer leurs poids moléculaires pour les identifier. (2-3,6) Grâce à ces techniques, une dizaine de protéines auto antigènes cibles ont été identifiées. Parmi elles on trouve : BPAG1 et BPAG2 (les antigènes cibles de la

BP), la sous unité $\beta 4$ de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$, laminine 5 et laminine 6, collagène VII ainsi que des auto antigènes encore mal connus et désignés par leur poids moléculaire.

a. BPAG2

BPAG2 (BP180 ou collagène de type XVII) est une glycoprotéine transmembranaire de type II de 180 kd constituée d'un domaine C-terminal extra cellulaire, d'une portion transmembranaire et d'un domaine N-terminal intra cellulaire. C'est une protéine cible majeure dans la BP et elle est retrouvée de la même façon dans la CP. Plusieurs études ont prouvés la nature différente des épitopes dans ces deux maladies. Celle de Balding et al identifie deux sites distincts sur le domaine extra cellulaire. Une autre étude de Bédane et al prouve en utilisant la microscopie immunoélectronique que les épitopes dans la CP sont extra-cellulaires et donc différents de ceux déjà connus dans la BP. (2-3,17-19).

Au cours des études sur peau clivée au chlorure de sodium molaire, BPAG2 se situe sur la face épidermique (toit de bulle).

b. INTEGRINE $\alpha 6\beta 4$

C'est une glycoprotéine hémidesmosomale hétérodimère composée de deux sous unités $\alpha 6$ et $\beta 4$. Elle est connectée au réseau de filaments intermédiaires de cytokératine assurant ainsi la liaison avec la matrice extra-cellulaire de la membrane basale. (2-3)

Son implication dans la pathogénicité de l'OPC a été mise en évidence à la suite d'études menées par Foster et Ahmed. Il s'agit d'études par immunotransfert sur des sérums de patients atteints par OPC mettant en évidence une protéine de 205 kd reconnue par la suite par les auto anticorps comme la $\beta 4$ intégrine. (3,20)

c. LAMININE 5

Elle est aussi appelée nicéine, épiligrine, BM 600 et kalinine. C'est une glycoprotéine hétérodimère formée de trois chaînes polypeptidiques reliées par un pont di-sulfure. Il s'agit des sous unités α_3 , β_3 et γ_2 . Cette protéine est synthétisée par les kératinocytes et constitue la composante majeure des filaments d'ancrage qui assurent la fixation des hémidesmosomes à la membrane basale. Elle est située à la jonction entre la lamina lucida et la lamina densa. (2)

Le premier rapport décrivant la laminine 5 comme un antigène cible de la pemphigoïde cicatricielle date de 1992 par DOMLOGUE-HULTSCH et al. Les patients porteurs des auto-anticorps anti-épiligrine sont rapidement décrits comme formant un sous groupe à part entière de la maladie appelée pemphigoïde cicatricielle anti-épiligrine. (AECP). D'un point de vue clinique, l'AECP est quasiment similaire aux autres formes de la maladie. Dans le sérum des patients de ce sous-groupe, on retrouve des auto anticorps igG dirigés contre le versant dermique de peau humaine clivée au chlorure de sodium molaire dans tous les cas. En immunomicroscopie électronique, on les localise à l'interface lamina lucida / lamina densa. (21-22)

Il existe par ailleurs une réaction croisée des autos anticorps avec la laminine 6. La laminine 5 et la laminine 6 possèdent toutes les deux la même sous unité α_3 . Le complexe formé par ces deux laminine ancre les kératinocytes basaux à la membrane basale en connectant les protéines hémidesmosomales, intégrine 4 et BPAG2, à certains composants de la lamina densa comme les collagènes de types IV et VII. (2)

d. M168, ANTIGENE 45KD, UNCEINE

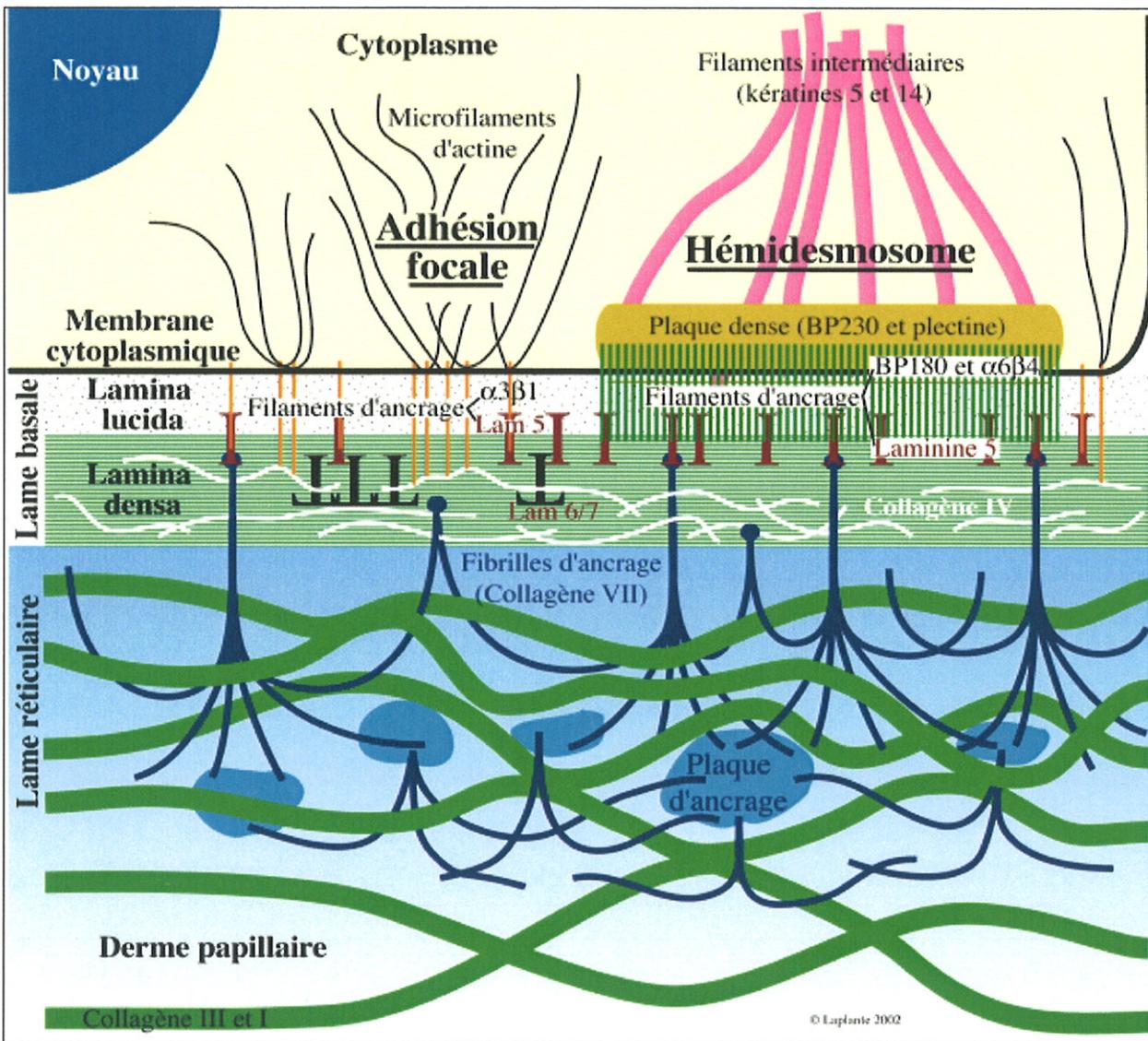
Ghohestani et al identifie un antigène de 168kd par immunotransfert, reconnu par les sérums de 4 patients sur 6. Cet antigène est un composant de la membrane basale localisé sur le pôle épidermique sur peau humaine clivée au chlorure de sodium molaire. Il apparaît comme très présent au niveau de la muqueuse buccale.

Au cours d'une étude chez des patients ayant une atteinte oculaire pure, Smith et al démontre qu'une protéine de 45kd est la cible d'igA. Plus récemment cette protéine a été décrite comme une cyto- kératine.

Une autre protéine cible appelée unceine a été décrite comme antigène cible. Il s'agit d'une protéine des filaments d'ancrage. (3,19)

La variété et la diversité des auto antigènes cibles retrouvés au cours de la pemphigoïde cicatricielle signe la difficulté du diagnostique et exprime parfaitement l'hétérogénéité et la multiplicité de la maladie.

Schéma illustrant la jonction dermo-épidermique



6- DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

a- PEMPHIGOÏDE BULLEUSE

C'est une dermatose bulleuse qui présente de nombreuses similitudes avec la pemphigoïde cicatricielle. Elle présente des bulles sur la peau principalement sur l'abdomen et les extrémités. Les muqueuses sont atteintes dans 10 à 40% des cas. La principale différence avec la PC réside dans le fait que les lésions ne sont pas fibrosantes. Au cours des études immunologiques on retrouve un dépôt immun linéaire composé d' IgG dans 50 à 90% des cas et de complément C3 dans 100%. On retrouve deux antigènes cibles principaux: le BP230 ou BPAG1 localisé dans les hémidesmosomes, et le BP180 ou BPAG2 lui-même mis en cause dans la pathologie de la PC, qui est une protéine transmembranaire.

b- EPIDERMOLYSE BULLEUSE ACQUISE

Il s'agit d'une dermatose bulleuse peu commune. Elle présente deux tableaux cliniques principaux. Des bulles érosives non inflammatoires se développent et forment des cicatrices atrophiques. Elles se développent au niveau de traumatismes superficiels et siègent sur des zones de frottement telles les coudes, genoux, la face dorsale de la main et des bras et le dessus des pieds. Le second tableau est un tableau inflammatoire et présente des éruptions étendues de bulles inflammatoires sur une peau érythémateuse. Les muqueuses sont atteintes dans environ 50% des cas. Lorsque la conjonctive est atteinte, la conjonctivite fibrosante est similaire à celle de la PC mais généralement moins sévère. Les études immunologiques montrent une large bande d'IgG chez tous les patients. Parfois la présence d'IgA et de C3 est retrouvée. Deux auto antigènes sont retrouvés: le 290-kD identifié comme le collagène VII, et le 145-kd qui apparaît comme un produit de dégradation du premier.

c- DERMATOSE A IGA LINEAIRE

C'est une dermatose bulleuse sous épidermique récemment considérée comme une variante de la dermatose herpétiforme. Son tableau clinique classique montre des bulles sur une peau soit normale soit érythémateuse, souvent en bouquets herpétiformes. Les lésions ne sont pas fibrosantes. Il existe un prurit d'intensité variable. Il existe des atteintes de la muqueuse orale mais la conjonctive est rarement touchée. Lorsqu'il existe une atteinte conjonctivale son expression clinique est proche de celle rencontrée dans la PC avec formation de symblépharon voir d'entropion et de trichiasis. L'immunofluorescence directe montre la présence d'une bande linéaire d'IgA le long de la membrane basale. Les auto antigènes de 97-kD, 285-kD et 290-Kd ont été retrouvés. Récemment l'antigène 97 kd a été identifié comme une protéine dégradée de BP180. (3)

6- MECANISMES PATHOLOGIQUES ET ETIOLOGIE

Dans la pemphigoïde cicatricielle oculaire, les mécanismes précis de la séparation du derme de l'épiderme sont peu connus. Il existe cependant des données qui permettent de mettre en cause différents phénomènes. (2-3)

a- PATHOGENICITE DES AUTO ANTICORPS

Les auto-anticorps, comme nous l'avons vu précédemment, ont pour cibles des protéines de la JDE et des hémidesmosomes, ce qui met en cause leur intégrité structurale et fonctionnelle. (2-3)

Plusieurs travaux réalisés in vivo et in vitro ont établi la pathogénicité des auto anti corps anti membrane basale.

La pathogénicité des anticorps dirigés contre l'auto-antigène BPAG2 a été démontrée notamment par une étude de LIU et al : le transfert passif d' anticorps de lapin anti BPAG2 humaine à des souris nouveaux nés induit des lésions identiques à celle de la pemphigoïde chez l'homme. Dans ce modèle expérimental, les auto-anticorps réagissent avec un déterminant de BPAG2 homologue au domaine NC16A de la protéine humaine. Par ailleurs le travail de Bédane et al. montre que la BPAG2 interagit avec la lamina densa traversant la lamina lucida. Il est démontré aussi dans cette étude que le domaine cible est bien la partie carboxy- terminale de la molécule. Cela est en contraste avec ce qui existe dans la pemphigoïde bulleuse où l'épitope cible est situé au niveau de la lamina lucida. Cette différence d'épitopes pourrait permettre d'expliquer que les lésions dans la pemphigoïde bulleuse ne soient pas cicatricielles. (2-3,5,22)

Plusieurs études ont de même démontré la pathogénicité des auto-anticorps anti laminine 5. Ceux-ci interfèrent sur la fonction d'adhésion de la protéine et cela entraîne le détachement des kératinocytes de la membrane basale. La laminine 5 est localisée au niveau des filaments d'ancrage et forme un ligand pour les intégrines $\alpha 3\beta 1$ et $\alpha 6\beta 4$. En outre la mise en présence d'anticorps monoclonaux dirigés contre la sous unité $\alpha 3$ de la laminine5 et de kératinocytes humains en culture provoque le détachement des cellules. Le même anticorps mis en incubation avec des fragments de peau humaine entraîne un décollement de l'épiderme. La laminine 5 joue donc un rôle évident de cohésion au sein de la membrane basale. (2-3)

La pathogénicité des auto-anticorps anti intégrine $\alpha 6\beta 4$ a été rapportée par des études in vitro, dans lesquelles l'incubation de culture de conjonctive oculaire avec des IgG anti-intégrine purifiées du sérum de patients atteints de pemphigoïde cicatricielle abouti à une séparation de la membrane basale. Cela suggère qu'il doit exister un sous groupe de pemphigoïde cicatricielle oculaire dans lequel cette protéine doit jouer un rôle majeur en tant que antigène cible. (2-3,20)

b-IMMUNOGENETIQUE

Depuis plusieurs années diverses études ont montré l'implication de facteurs génétiques dans le développement de la maladie. Les porteurs de l'allèle HLA -DQB1*0301

seraient plus exposés de développer une OCP. En outre cet allèle aurait un rôle dans la reconnaissance par les cellules T des antigènes de la membrane basale, entraînant la production d'anticorps anti membrane basale. (22) Les HLA-DR2 et HLA-DR4 semblent aussi mis en cause. (4,9)

c- ROLE DES CELLULES IMMUNITAIRES

Depuis plusieurs années on sait que les lymphocytes T notamment les T4 ainsi que les lymphocytes B sont impliqués dans la pathogenèse de la maladie. Cependant leur rôle exact n'est pas encore connu avec précision. (2-3)

Par ailleurs au cours de travaux in vitro et in vivo, entrepris par Liu et al, l'activation du complément et le recrutement des neutrophiles à la membrane basale sont nécessaires au déclenchement de la maladie. Dans ce même modèle expérimental, la collaboration des macrophages, des mastocytes et des neutrophiles semble requise pour l'induction des mécanismes qui concourent à l'apparition de la maladie. (2) Une étude de Heiligenhaus en 1998 (24) appui la nécessité de la présence des cellules mononucléaires, des mastocytes et des neutrophiles. Elle met l'accent sur le rôle à la phase aiguë de la maladie que jouent les éosinophiles et l'aspect toxique des protéases de dégranulation.

d- CYTOKINES

Depuis ces dix dernières années la possibilité d'une participation des cytokines dans la pathogenèse de la maladie a été pointée du doigt. Plusieurs d'entre elles ont été mises en cause comme le TGF- β (transforming growth factor) probablement impliqué dans la fibrose (25-27). Le facteur inhibiteur de migration (MIF) certaines interleukines (IL), notamment IL5, et le tumor nécrosis factor alpha (TNF-a) sont aussi impliqués dans le mécanisme complexe de la pathogenèse. (29). Lee et al montre au cours d'une étude que chez

des patients atteints par OCP, la concentration en TNF-a est plus élevée que dans une population témoin. (29-30).

e- ROLE DES MEDICAMENTS

Certains traitements ont été associés à l'apparition de pemphigoïde cicatricielle chez certains patients : il s'agit du practolol et de traitement du glaucome (pilocarpine, timolol, épinéphrine, humorsol, phospholine, idoxuridine) (5,9)

7- TRAITEMENT

a- TRAITEMENTS LOCAUX

Dans l'atteinte oculaire de la pemphigoïde cicatricielle, la plupart des auteurs sont d'accord pour dénoncer l'inefficacité des traitements locaux dans le contrôle de la progression de la maladie. (3,9,31-33) .

L'utilisation des corticostéroïdes soit en gouttes ou en gel soit en injections locales subconjonctivales peut temporairement diminuer la progression de la maladie et l'inflammation locale. Cependant, elle ne peut en aucun cas suffire à contrôler la maladie à long terme. (3,9,31)

Une seule étude randomisée rapporte l'efficacité de l'utilisation subconjonctivale de la mitomycine C dans l'OCP: Elle conclut à une prévention de la progression de la cicatrisation conjonctivale, mais le suivi ne s'est effectué que sur 40 mois. (35). Par ailleurs un autre auteur rapporte l'inefficacité de la mitomycine c sur les mêmes éléments. (36)

D'autres traitements locaux utilisant des rétinoïdes et la cyclosporine se sont révélés inefficaces. (31)

Cependant l'utilisation de lubrifiant et de larmes artificielles associée à une hygiène locale rigoureuse est tout à fait indispensable à la bonne conduite d'un traitement. (3,9)

b- TRAITEMENTS SYSTEMIQUES

Les traitements systémiques sont les traitements de choix de l'OCP. Leur but est de contrôler le dérèglement du système immunitaire avec pour résultat la maîtrise de l'inflammation et de la fibrose de la conjonctive. (31,37)

1. Les anti-inflammatoires

a- corticothérapie

Les corticostéroïdes peuvent contrôler l'activité de la maladie. Cependant ils ne sont pas aussi efficaces que les immunosuppresseurs. Les doses requises sont très élevées et doivent être administrées sur de longs termes pour conserver cette efficacité. (9,37) On se mesure donc aux effets toxiques des corticoïdes à long terme qui se révèlent parfois plus néfastes que la maladie elle-même : un patient de Hardy est décédé au cours d'une étude en 1971 suite à une poussée hypertensive. (31)

Tous les auteurs sont donc d'accord, devant les effets secondaires inacceptables des corticoïdes, pour ne pas les employer à forte dose et à long terme, mais de les réserver pour des phases inflammatoires aiguës ou en association avec un immunosuppresseur sur une période limitée (généralement inférieur à 3mois). (9,31,34,37)

b. dapsonne (disulone)

La dapsonne (diaminodiphenylsulfone:DDS) est une sulfone avec un effet immunomodérateur. La réponse clinique est liée à l'inhibition du recrutement des polynucléaires neutrophiles et à une inhibition de leur fonction lysosomiale (33) En 1982, Rogers montre son efficacité sur des formes modérées d' OCP. (34) Elle représente un traitement de choix dans les formes modérément sévères. Diverses études établissent son activité (38) En 1991 Foster et Tauber étudient 105 patients traités par trois agents thérapeutiques différents. La DDS échoue à contrôler la maladie dans 2% des cas contre 8% pour le cyclophosphamide et 9% pour l'azathioprine (33,38-39) En 1986 Foster décrit une diminution de l'inflammation obtenue dans 70% des cas sous dapsonne; après un suivi de 35 mois le processus cicatriciel apparaît contrôlé dans 45% des cas (33). Cependant les formes plus sévères répondent moins à ce traitement.

Avant de mettre en place un traitement par DDS, il convient de s'assurer qu'il n'existe pas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) afin d'éviter une anémie hémolytique. Les effets secondaires principaux sont l'hémolyse, la leucopénie, néphrotoxicité, neuropathie périphérique (3)

Au total, il convient selon la très grande majorité des auteurs d'utiliser la DDS comme traitement de première intention chez des patients présentant une OCP d'atteinte modérée.

c- sulfasalazine/sulfapyridine

La sulfapyridine qui est un métabolite de la sulfasalazine, a été utilisé avec succès au cours de la pemphigoïde cicatricielle oculaire. Elder et al. ont obtenu une diminution de l'inflammation oculaire dans 56% des yeux après traitement par sulfapyridine après un an de suivi. Tous les patients ayant bénéficié de ce traitement ont obtenu un amendement des signes fonctionnels en moins de 2 mois. Les effets secondaires rencontrés ont été une allergie des nausées, des céphalées des troubles urinaires et une

lymphopénie. Ce traitement peut donc être proposé comme une alternative thérapeutique. Cependant, on ne le trouve pas en France.

La sulfasalazine (salazopyrine) est utilisée depuis longtemps dans le traitement de diverses maladies auto immunes telles que la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde. Plusieurs publications montrent son efficacité dans l'OCP. Cependant, elle n'est pas utilisée en première intention, chez des formes modérées, et est combinée à d'autres substances immunosuppressives. (34). D'autre part, les résultats restent inférieurs à ceux obtenus avec la dapsoné.

La salazopyrine peut être un traitement alternatif en cas d'échec de la dapsoné. (33-34)

d. thalidomide

Elle ne peut en aucun cas remplacer les traitements de première intention que sont le cyclophosphamide et la dapsoné dans les atteintes oculaires. Cependant, au cours de formes cutanées ou orales, on note une amélioration des ulcérations après 5 mois de 100 mg per os. (40)

e. tétracyclines et niacinamide

Ces molécules antibiotiques, devant leur succès dans le traitement d'autres dermatoses bulleuse telles la pemphigoïde bulleuse et le pemphigus herpétiforme, ont été essayées dans l'OCP avec un effet positif. (41)

2. IMMUNOSUPPRESSEURS

L'utilisation des immunosuppresseurs est la stratégie thérapeutique principale de l'OCP. C'est en 1974 que Dave et Vickers sont les premiers à traiter des patients avec de l'azathioprine (IMUREL) avec succès. En 1977 Brody et Pirozzi utilisent la cyclophosphamide. Les premières études randomisées démontrant de façon univoque l'efficacité et la sûreté d'une thérapeutique immunosuppressive datent de 1982 et 1986 et sont réalisées par Foster. Mondino observe les mêmes résultats de son côté.

a. cyclophosphamide

Le cyclophosphamide (ENDOXAN) est un immunosuppresseur. Il est utilisé pour la première fois dans OCP en 1977 par Brody et Pirozzi qui décrivent un contrôle de la maladie dans 89% des cas.

Plusieurs études révèlent l'efficacité du CPP dans les formes sévères de la maladie. Foster lors d'une étude en 1991 rapporte que 2mg/kg/jour de CPP associés à 3 mois de prednisolone à forte dose permettent de maîtriser l'inflammation conjonctivale dans 100% des cas chez des patients classés stade 3. En outre, il existe une prévention au-delà d'un an. (39)

Mondino au cours d'un essai mettant en compétition d'une part CPP, CPP et prednisone, et d'autre part un placebo, estime l'évolution de la fibrose conjonctivale sur 24 mois. Les résultats mettent en valeur que l'association CPP et prednisone est la plus efficace. (42)

Une autre étude de ELDER vient conforter ces résultats (42). d'autres expériences ont ainsi appuyé la supériorité de cette association dans la prise en charge des formes sévères ou progressives de la maladie (3,43)

En revanche il est à considérer de près les effets secondaires engendrés par le CPP. Ils s'étendent des plus bénins tels nausée, vomissement, alopecie à des hépatites, fibroses pulmonaires leucopénie avec atteinte de la moelle osseuse, mais aussi des

cystites hémorragiques, stérilité, aplasie médullaire et jusqu'à la formation de tumeurs malignes, les plus fréquemment retrouvés sont les lymphomes et carcinomes de la vessie.

(3,9)

Plus récemment, l'utilisation de cyclophosphamide intraveineux en bolus, s'est révélée aussi efficace sur la maîtrise de la maladie et semblerait avoir des effets secondaires moindres. (3,44)

b. méthotrèxate (MTX)

Il s'agit d'un agent anti-néoplasique avec effet immunosuppresseur très utilisé en rhumatologie.

Une étude de 2004, montre l'efficacité de doses faibles de méthotrèxate en monothérapie et en première intention chez des patients atteints d'OCP. En effet il existe un contrôle complet et/ou une suppression de l'inflammation conjonctivale dans 89% des yeux étudiés en outre il est établi une prévention de la progression de la fibrose dans 72% des yeux. L'acuité visuelle est maintenue dans 85% des cas. Cependant chez des patients souffrant d'inflammation conjonctivale intense ou dans le cas d'une maladie de progression très rapide, l'utilisation du MTX est bien moins efficace que celle du cyclophosphamide associé ou non à de la prednisone. (37) Par ailleurs on retrouve dans la littérature (43) l'inefficacité du MTX à contrôler des formes d'inflammation sévères d'OCP.

Le MTX semble être moins toxique avec des effets secondaires moindres. Ils sont principalement gastro intestinaux, relèvent de l'asthénie l'alopécie. On note quelques cas de toxicité hématopoïétique et rénale. Des cas de fibroses pulmonaires et hépatiques ont été rapportés mais restent rares.

Au total le MTX est une alternative intéressante dans le traitement des formes modérées mais le cyclophosphamide reste le plus efficace dans les formes sévères.

c. azathioprine (IMUREL)

C'est un agent anti-néoplasique qui modère l'action des lymphocytes T et B.

C'est le premier agent immunosuppresseur utilisé dans le traitement de l'OCP en 1974 par Vickers et Dave. Ils prouvent son efficacité combinée aux corticoïdes. (34)

L'azathioprine peut substituer le cyclophosphamide puisqu'il a montré une maîtrise de la fibrose conjonctival (43), mais son action est beaucoup plus lente. Sa toxicité est relativement importante, on retrouve dans les effets secondaires des aplasies médullaires, une hépatotoxicité, des risques d'infection, des risques de tumeurs malignes notamment des lymphomes. (43)

d. immunoglobulines intra-veineuses (IG IV)

Son efficacité est décrite par différents auteurs chez des patients souffrant d'OCP évolutive ne répondant pas aux traitements suppresseurs classiques ou ne supportant pas leurs effets secondaires. (45-46). Ces essais thérapeutiques avaient été motivés par le succès du traitement par immunoglobulines intra-veineuses dans le cadre d'autres maladies immunes (purpura thrombocytopénique idiopathique, lupus, myasthénie, vascularites).

On observe donc un effet bénéfique sur ces patients avec contrôle de l'inflammation et une stabilisation de la fibrose subépithéliale de la conjonctive. En outre les effets secondaires directement liés à ce traitement sont bénins. Par ailleurs les mécanismes d'action sont mal connus, cependant une de ses conséquences directes est la diminution du taux de concentration des anticorps dans le sérum.

En conséquence devant son coût relativement élevé, le traitement par IGIV semble être le traitement recommandé dans le cadre d'OCP progressive,

ne répondant pas aux immunosuppresseurs classiques ou en subissant les effets secondaires toxiques.(45-46)

e. mycophénolate mofétil (MMF)

Il s'agit d'un agent immunosuppresseur ayant obtenu des résultats positifs dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse et le pemphigus. (47) Son mécanisme d'action est complexe, il permet la diminution du nombre de lymphocytes par une action au niveau moléculaire par l'intermédiaire de l'acide mycophénolique. (48) Il a l'avantage d'être bien toléré. La littérature rapporte une efficacité clinique associée notamment aux corticoïdes. Le MMF peut être une option de traitement dans les formes modérément sévères mais qui demande à être mieux documenté. (49-50)

f. tacrolimus (fk 506)

Le tacrolimus est agent immunosuppresseur ayant démontré son efficacité au cours de plusieurs maladies auto immunes telle que la maladie de Crohn. En revanche son incapacité à contrôler l'activité des formes oculaires de la pemphigoïde cicatricielle a été rapportée. (51)

g. etanercept (Enbrel)

Il s'agit d'un agent immunosuppresseur sélectif antagoniste du tnf-a qui est déjà largement utilisé dans le traitement d'affections auto immunes rhumatologiques comme la poly arthrite rhumatoïde. Par son mode d'action il empêche la fixation du tnf-a sur ses récepteurs cellulaires. Nous avons vu précédemment que cette cytokine médiatrice de l'inflammation était présente à un taux élevé au cours de la pemphigoïde cicatricielle. Ses effets secondaires principaux sont des infections à type de bronchite ou ORL et plus gravement des troubles hématologiques tels des pancytopénies.

Actuellement, son usage dans la pemphigoïde cicatricielle est peu développé car peu connu. En 2002 une étude de Sacher et al .décrit le premier cas clinique d'une femme de 72 ans porteuse d'une CP résistant aux traitements dits classiques et ayant répondu de façon rapide à un traitement par Enbrel. (52)

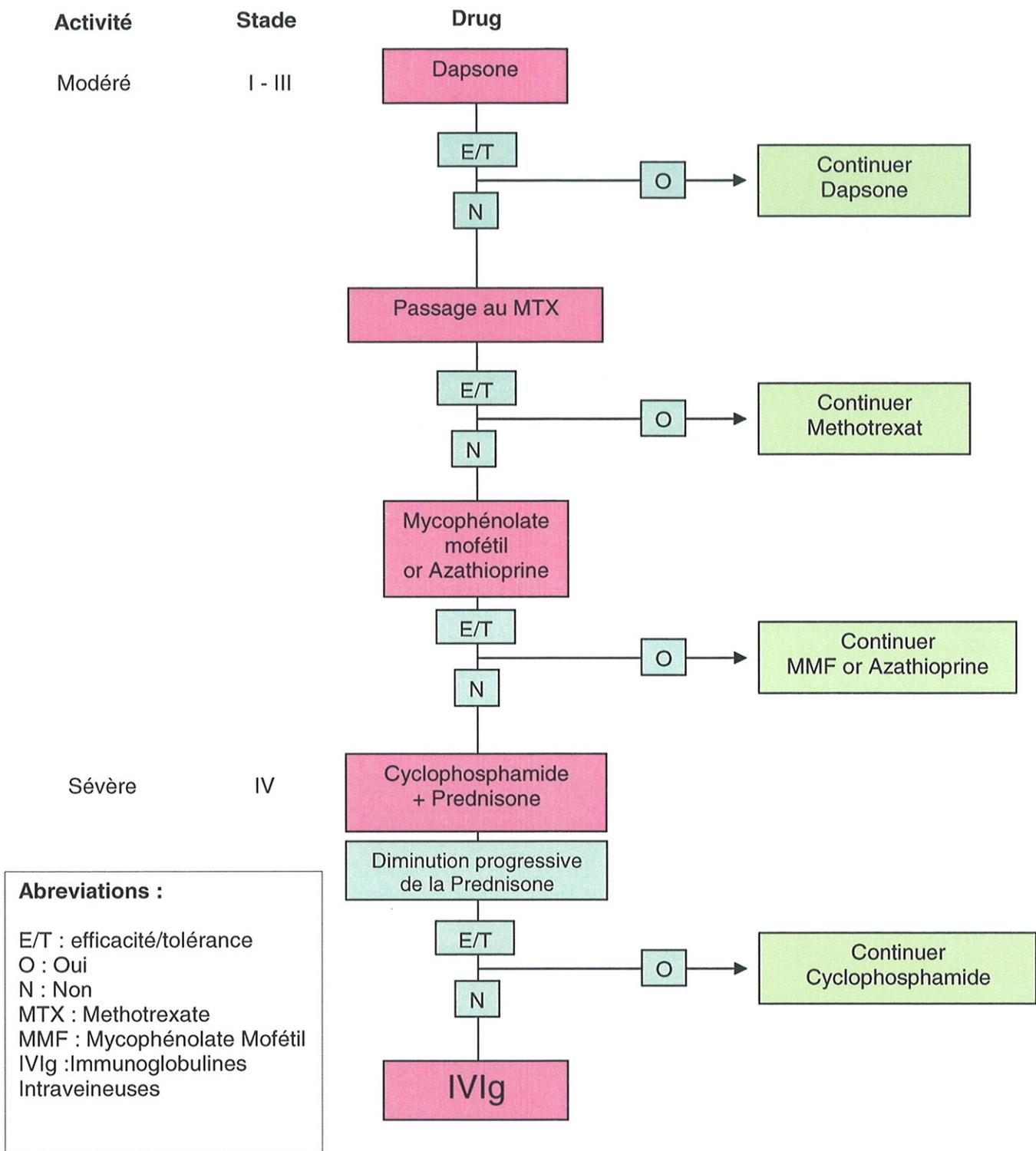
c- EN CONCLUSION

Si l'on synthétise les données de la littérature, il en ressort un protocole d'usage courant des traitements de l'OCP.

L'utilisation des immunosuppresseurs au long cours est le traitement de référence malgré leurs effets secondaires.

Dans les formes d'inflammation modérée: on utilise préférentiellement la dapsons en première intention (chez patients non déficients en G6PD). Si la réponse est non satisfaisante ou s'il existe une intolérance on propose soit le méthotrexate, soit l'azathioprine (imurel) soit le mycophénolate mofétil. Si l'inflammation persiste on emploie alors le cyclophosphamide en bolus.

Dans les formes sévères : le cyclophosphamide est utilisé immédiatement avec une association de prednisone limitée à 3 mois. Si l'inflammation est réfractaire ou s'il existe une mauvaise tolérance, on passe le cyclophosphamide en bolus. Enfin s'il persiste un échec on passe au traitement par immunoglobulines intra-veineuses et plus récemment on peut employer l'etanercept.



(53) approche systématique de l'usage des traitements dans l'OCP

Il s'agit d'un organigramme d'après Ahmed de 2004, reprenant les habitudes anglo-saxonnes. En France, il est d'usage de choisir le MMF plutôt que le MTX. La seconde étape est peu commune.

TROISIEME PARTIE :
ÉTUDE DE DIX DOSSIERS

1- PRESENTATION DES PATIENTS

a- INTRODUCTION

Tous les patients suivis pour une pemphigoïde cicatricielle oculaire confirmée par immunofluorescence directe dans le service de dermatologie du CHU de LIMOGES entre septembre 1994 et novembre 2004, ont été inclus dans cette étude prospective.

Nous avons décidé d'étudier les différents traitements qu'ils ont reçus au cours de cette période afin de pouvoir en ressortir les plus performants. Pour cela, nous avons réalisé une évaluation clinique de ces traitements. Celle-ci prend en compte les deux facteurs essentiels de la pathologie : l'inflammation locale et la fibrose. Les résultats obtenus ont été évalués à l'aide de scores et synthétisés sous forme de tableaux pour chaque patient.

La méthodologie pour l'établissement des scores d'évaluation est la suivante:

Inflammation locale

- 0 pas d'inflammation
- + peu inflammatoire
- ++ inflammation modérément importante
- +++ très inflammatoire

Fibrose locale

- 0 pas de fibrose
- + Adhérences/ brides isolées
- ++ Diminution des cul de sacs
- +++ Symblépharon constitué
- ++++ Ankyloblépharon constitué

Légende des autres localisations

- B : buccale
- C : cutanée
- G : génitale
- VA : voies aériennes
- D : appareil digestif
- A : anale

- + atteinte peu importante
- ++ atteinte importante
- +++ atteinte très importante

b- CAS CLINIQUES

1) Cas n° 1 : madame J M

- **SEXE ET DATE DE NAISSANCE** : il s'agit d'une femme née en 1920.

- **ANTECEDENTS** : Dans ces antécédents on retrouve principalement une HTA traitée par Aldactazine. C'est un médicament potentiellement inducteur de pemphigoïde.

- **PRISE EN CHARGE** :

DATE : Le diagnostic de OPC est connu depuis 1992. Elle est prise en charge dans le service de dermatologie en 1994.

MODE DE REVELATION DE LA MALADIE : apparition de bulles cutanées et muqueuses.

BIOPSIE : positive en IFCD.

- **AUTRES LOCALISATIONS** : orale, cutanée et génitale.

- **ATTEINTE BILATERALE**

- **TABLEAU D'EVALUATION**

| traitement | date début | date fin | durée | stade clinique | | inflammation | | fibrose | | autres localisations | effets secondaires |
|------------------------------------------------------------|------------|----------|---------|----------------|------|--------------|------|----------|----|----------------------|--------------------|
| | | | | og | od | og | od | og | od | | |
| prise en charge | | sept-94 | | | | ++ | ++ | ++ | ++ | B++ G++ | |
| disulone | sept-94 | oct-95 | 13 mois | | | ++ | ++ | + | + | B++ | |
| disulone + cycline | oct-95 | avr-96 | 6 mois | | | 0 | 0 | + | + | B++ | |
| disulone | avr-96 | sept-97 | 17 mois | IIIa | IIIb | ++ | ++ | +++ | ++ | B++ | |
| cyclophosphamide + bolus de cyclophosphamide | sept-97 | mars-98 | 6 mois | | | + | + | +++ | ++ | | |
| cyclophosphamide + corticoides | mars-98 | avr-98 | 1 mois | IIIc | II | +++ | +++ | +++ | ++ | B VA | |
| cyclophosphamide + bolus de cyclophosphamide + corticoides | avr-98 | mai-98 | 1 mois | IIIc | II | +++ | +++ | +++ | ++ | B++ | |
| cyclophosphamide + bolus de cyclophosphamide | mai-98 | août-98 | 3 mois | IV | IIc | +++ | +++' | +++ + | ++ | B | nausée |

| | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|-------|-------|-----|-----|----------|------|---|-------------|
| cyclophosphamide | août-98 | sept-98 | 1 mois | IV | IIId | +++ | +++ | +++ + | +++ | B | |
| cyclophosphamide + salazopyrine | sept-98 | oct-98 | 1 mois | IV | IIId | ++ | ++ | +++ + | ++++ | B | neutropénie |
| arrêt du traitement | oct-98 | janv-99 | 3 mois | IV | III | +++ | +++ | +++ + | +++ | | |
| salazopyrine | janv-99 | juin-01 | 29 mois | IV | III | | ++ | +++ + | +++ | | |
| salazopyrine + bolus de cyclophosphamide | juin-01 | févr-02 | 8 mois | IV | III | | +++ | +++ + | +++ | | nausée |
| mycophénolate mofétil + salazopyrine | févr-02 | mars-02 | 1 mois | IV | IIIId | | +++ | +++ + | +++ | | nausée |
| mycophénolate mofétil + salazopyrine + cycline | mars-02 | avr-02 | 1 mois | IV | IIIId | | +++ | +++ + | +++ | | |
| mycophénolate mofétil + salazopyrine + cycline + bolus de cyclophosphamide | avr-02 | mai-02 | 1 mois | IV | IIIId | ++ | ++ | +++ + | +++ | | nausée |
| mycophénolate mofétil + salazopyrine + bolus de cyclophosphamide | mai-02 | juin-02 | 1 mois | IIIId | IIIa | + | + | +++ | ++ | | nausée |
| mycophénolate mofétil + salazopyrine | juin-02 | juil-02 | 1 mois | III | IIId | + | ++ | +++ | +++ | | |
| mycophénolate mofétil + salazopyrine + immunoglobulines intraveineuse | juil-02 | déc-02 | 5 mois | IV | IV | + | + | +++ | +++ | | leucopénie |
| mycophénolate mofétil + immunoglobulines intra veineuses | déc-02 | févr-03 | 2 mois | IV | IV | 0 | 0 | +++ | ++ | | |
| arava + immunoglobulines intra veineuses | févr-03 | nov-04 | 21 mois | IV | IIIId | 0 | 0 | +++ + | ++++ | | |
| arava | nov-04 | déc-04 | 1 mois | IV | IIIId | 0 | 0 | +++ + | +++ | | |

2) Cas n° 2 : madame N

- **SEXE ET DATE DE NAISSANCE** : Il s'agit d'une femme née en 1928.

- **ANTECEDENTS** : on retrouve un cancer du sein opéré en 1995.

- **PRISE EN CHARGE**

DATE : le diagnostic est réalisé en 1997 dans le service de dermatologie de limoges.

MODE DE REVELATION : éruption bulleuse et prurigineuse du cuir chevelu et cutanée associée à une conjonctivite chronique.

BIOPSIE : positive en IFCD.

- **AUTRES LOCALISATIONS** : orale et cutanée

- **ATTEINTE BILATERALE**

- **TABLEAU D'EVALUATION**

| traitement | date début | date fin | durée | stade clinique | | inflammation | | fibrose | | autres localisations | effets secondaires |
|-------------------------------------------------|------------|----------|---------|----------------|------|--------------|----|---------|-----|----------------------|-------------------------------------------|
| | | | | og | od | og | od | og | od | | |
| prise en charge | | sept-97 | | | | ++ | ++ | | | C | |
| disulone | sept-97 | juil-98 | 10 mois | | | + | + | | | C | |
| disulone + corticoïdes | juil-98 | févr-00 | 19 mois | III | III | 0 | 0 | +++ | +++ | B++ | |
| disulone + mycophénolate mofétil + corticoïdes | févr-00 | nov-00 | 9 mois | III | III | 0 | 0 | +++ | +++ | 0 | nausée dyspnée |
| disulone + mycophénolate mofétil + salazopyrine | nov-00 | avr-01 | 5 mois | IIIb | IIIb | + | 0 | +++ | +++ | 0 | anémie |
| disulone + mycophénolate mofétil | avr-01 | févr-02 | 10 mois | IV | III | + | + | ++++ | +++ | B++ | hyperesthésie du palais neutropénie |
| mycophénolate mofétil + salazopyrine | févr-02 | avr-02 | 2 mois | IIIId | IIIa | + | + | +++ | +++ | B++ | |
| disulone + mycophénolate mofétil + cycline | avr-02 | sept-03 | 17 mois | IIIId | IIIa | 0 | 0 | +++ | +++ | B+ | |
| disulone + mycophénolate mofétil | sept-03 | juil-04 | 10 mois | IIa | IIa | 0 | 0 | | | B | |

3) Cas n° 3 : madame P J

- **SEXE ET DATE DE NAISSANCE** : il s'agit d'une femme née en 1935.

- **ANTECEDENTS** : pas d'antécédent particulier.

- **PRISE EN CHARGE**

DATE : le diagnostic est réalisé en 1998 dans le service de dermatologie de Limoges.

MODE DE REVELATION : la découverte du diagnostic a été réalisée à la suite de l'exploration d'une éruption bulleuse évoluant depuis 1997 touchant les épaules, les muqueuses génitale, buccale et conjonctivale.

BIOPSIE : positive en IFD.

- **AUTRES LOCALISATIONS** : orale, génitale, cutanée.

- **ATTEINTE BILATERALE** : elle est tardive puisque l'œil droit présente des atteintes de la maladie qu'à partir de 2004.

- TABLEAU D' EVALUATION

| traitement | date début | date fin | durée | stade clinique | | inflammation | | fibrose | | autres localisations | effets secondaires |
|------------------------------------------------------------|------------|----------|---------|----------------|-----|--------------|----|---------|----|----------------------|--------------------|
| | | | | og | od | og | od | og | od | | |
| prise en charge | | mars-98 | | | | +++ | | +++ | | C+ G B++ | |
| disulone | mars-98 | avr-98 | 1 mois | | | ++ | | ++ | | C+ G B++ | |
| bolus de cyclophosphamide + corticoïdes | avr-98 | juin-98 | 2 mois | | | + | | ++ | | B | nausée |
| disulone + bolus de cyclophosphamide + corticoïdes | juin-98 | juil-98 | 1 mois | IIa | 0 | + | | +++ | | B | |
| cyclophosphamide + bolus de cyclophosphamide + corticoïdes | juil-98 | sept-98 | 2 mois | IIIb | 0 | 0 | | +++ | | B | |
| cyclophosphamide + corticoïdes | sept-98 | janv-99 | 4 mois | III | 0 | 0 | | +++ | | 0 | |
| disulone + cyclophosphamide + corticoïdes | janv-99 | oct-99 | 9 mois | III | 0 | 0 | | +++ | | 0 | |
| disulone + mycophénolate mofétil + corticoïdes | oct-99 | déc-00 | 14 mois | III | 0 | 0 | | +++ | | B++ | |
| disulone + mycophénolate mofétil + cycline + corticoïdes | déc-00 | nov-02 | 23 mois | III | 0 | 0 | | +++ | | 0 | |
| disulone + mycophénolate mofétil | nov-02 | févr-03 | 3 mois | III | 0 | 0 | | +++ | | B+ | |
| disulone + mycophénolate mofétil + cycline | févr-03 | nov-03 | 9 mois | IIc | 0 | 0 | | +++ | | 0 | |
| disulone + mycophénolate mofétil | nov-03 | août-04 | 9 mois | IIa | IIa | 0 | | +++ | ++ | | |

4) Cas n° 4 : madame M R

- **SEXE ET DATE DE NAISSANCE** : il s'agit d'une femme née en 1920.

- **ANTECEDENTS** : on retrouve un diabète insulo-requérant depuis avril 1999 ; la notion de cataracte de l'œil droit opérée en 1998.

- **PRISE EN CHARGE**

DATE : le diagnostic est réalisé en 1999 dans le service de dermatologie de Limoges.

MODE DE REVELATION : le diagnostic a été découvert par l'exploration d'une conjonctivite chronique douloureuse insomniante de l'œil droit.

BIOPSIE: positive faiblement en IFD.

- **AUTRES LOCALISATIONS** : il n'existe pas d'autre localisation.

- **ATTEINTE BILATERALE**

- **TABLEAU D'EVALUATION**

| traitement | date début | date fin | durée | stade clinique | | inflammation | | fibrose | | autres localisations | effets secondaires |
|---------------------------------------------------------|------------|----------|---------|----------------|-----|--------------|-----|---------|------|----------------------|--------------------|
| | | | | og | od | og | od | og | od | | |
| prise en charge | | août-99 | | III | III | ++ | ++ | +++ | +++ | 0 | |
| cyclophosphamide + bolus de cyclophosphamide | août-99 | sept-99 | 1 mois | III | III | ++ | ++ | +++ | +++ | 0 | |
| disulone + cyclophosphamide + bolus de cyclophosphamide | sept-99 | janv-00 | 4 mois | IV | IV | +++ | +++ | ++++ | ++++ | 0 | |
| disulone + mycophénolate mofétil | janv-00 | juil-00 | 6 mois | IV | IV | ++ | ++ | ++++ | ++++ | 0 | |
| disulone + mycophénolate mofétil + cycline | juil-00 | janv-02 | 18 mois | IV | IV | 0 | 0 | ++++ | ++++ | 0 | |
| disulone + mycophénolate mofétil | janv-02 | juin-02 | 5 mois | IV | IV | 0 | 0 | ++++ | ++++ | 0 | |
| perdue de vue | | | | | | | | | | | |

5) Cas n° 5 : monsieur B J

- **SEXE ET DATE DE NAISSANCE** : il s'agit d'un homme né en 1906.

- **ANTECEDENTS** : on retrouve une dégénérescence maculaire et une cataracte de l'œil gauche ainsi que des extrasystoles traitée par flécaine.

- **PRISE EN CHARGE**

DATE: le diagnostic est réalisé en 1999.

MODE DE REVELATION: le diagnostic est réalisé au cours d'une hospitalisation en dermatologie pour la prise en charge d'une dermatose bulleuse. Des bulles endo- buccales sont apparues à la suite d'une mycose causée par une antibiothérapie. On notait en plus une atteinte de la muqueuse anale.

BIOPSIE: elle se révèle positive en IFD et en IFI.

- **AUTRES LOCALISATIONS** : l'atteinte est exclusivement extra oculaire jusqu'en 2001 avec des bulles dans les régions buccale, cutanée et anale.

- **ATTEINTE BILATERALE**

- TABLEAU D EVALUATION

| traitement | date début | date fin | durée | stade clinique | | inflammation | | fibrose | | autres localisations | effets secondaires |
|------------------------------------------------------------|------------|----------|---------|----------------|----|--------------|-----|---------|------|----------------------|--------------------|
| | | | | og | od | og | od | og | od | | |
| prise en charge | | janv-99 | | | | + | ++ | + | +++ | B | |
| disulone + bolus de cyclophosphamide | janv-99 | mars-99 | 2 mois | | | ++ | ++ | +++ | +++ | B++ VA+ C+ | |
| cyclophosphamide + bolus de cyclophosphamide | mars-99 | mai-99 | 2 mois | | IV | ++ | + | +++ | ++++ | B++ C+ | |
| cyclophosphamide + bolus de cyclophosphamide + corticoïdes | mai-99 | juil-99 | 2 mois | | IV | ++ | + | +++ | ++++ | C++ | |
| cyclophosphamide + mycophénolate mofétil + corticoïdes | juil-99 | févr-00 | 7 mois | III | IV | + | + | +++ | ++++ | C+ | |
| mycophénolate mofétil + corticoïdes | févr-00 | mars-00 | 1 mois | III | IV | + | + | +++ | ++++ | C | |
| disulone + mycophénolate mofétil + corticoïdes | mars-00 | nov-00 | 8 mois | III | IV | + | + | +++ | ++++ | 0 | |
| disulone + mycophénolate mofétil + hydrocortisone | nov-00 | janv-01 | 2 mois | III | IV | 0 | 0 | +++ | ++++ | 0 | |
| disulone + mycophénolate mofétil | janv-01 | oct-01 | 9 mois | III | IV | ++ | +++ | +++ | ++++ | C | |
| disulone + cyclophosphamide + bolus de cyclophosphamide | oct-01 | févr-02 | 4 mois | IIIa | IV | +++ | +++ | +++ | ++++ | B++ | |
| disulone + immunoglobulines intra veineuses | févr-02 | juin-02 | 4 mois | IIIId | IV | +++ | +++ | +++ | ++++ | B++ | |
| disulone + aziathropine + corticoïdes | juin-02 | sept-04 | 27 mois | IIIId | IV | 0 | 0 | +++ | +++ | 0 | |

6) Cas n° 6 : monsieur VR

- SEXE ET DATE DE NAISSANCE : il s'agit d'un homme né en 1937.

- ANTECEDENTS : il n'existe pas d'antécédent particulier.

- PRISE EN CHARGE :

DATE: le diagnostic est réalisé en 1999 dans le service de dermatologie de limoges.

MODE DE REVELATION : ce patient présentait une conjonctivite chronique bilatérale. Son exploration a aboutit au diagnostic de OCP.

BIOPSIE: elle se révèle positive en IFD majoritairement aux IgA.

- AUTRES LOCALISATIONS : il n'existe pas de localisation extra oculaire.

- ATTEINTE BILATERALE

- TABLEAU D' EVALUATION

| traitement | date début | date fin | durée | stade clinique | | inflammation | | fibrose | | autres localisations | effets secondaires |
|----------------------------------------|------------|----------|---------|----------------|-------|--------------|-----|---------|-----|----------------------|----------------------------------|
| | | | | og | od | og | od | og | od | | |
| prise en charge | | oct-99 | | II | IIIb | ++ | ++ | ++ | +++ | 0 | |
| disulone | oct-99 | janv-00 | 3 mois | II | IIIb | +++ | +++ | ++ | +++ | 0 | oppression thoracique dyspnée |
| arrêt du traitement | janv-00 | févr-00 | 1 mois | II | IIIc | +++ | +++ | ++ | +++ | 0 | |
| disulone + mycophénolate mofétil | févr-00 | mars-00 | 1 mois | III | III d | +++ | +++ | +++ | +++ | 0 | vertiges nausées |
| disulone | mars-00 | oct-04 | 55 mois | II | II | + | + | ++ | +++ | 0 | |

7) Cas n° 7 : monsieur B

- **SEXE ET DATE DE NAISSANCE** : il s'agit d'un homme né en 1922.

- **ANTECEDENTS** : on retrouve un diabète insulino dépendant, la notion d'angor ainsi qu'un AVC ancien. Il existe aussi un antécédent de décollement de rétine en 1995.

- **PRISE EN CHARGE**

DATE: le diagnostic est posé en 1999.

MODE DE REVELATION : le diagnostic est réalisé dans le service de Médecine interne A à la suite d'explorations dans le cadre d'une érosion muqueuse associé à une conjonctivite chronique bilatérale .il est ensuite pris en charge dans le service de dermatologie.

BIOPSIE:elle est positive en IFD.

- **AUTRES LOCALISATIONS** : elles regroupent une atteinte des muqueuses orale, anale et des voies aériennes supérieures.

- **ATTEINTE BILATERALE**

- TABLEAU D EVALUATION

| traitement | date début | date fin | durée | stade clinique | | inflammation | | fibrose | | autres localisations | effets secondaires |
|------------------------------------------------------------|------------|----------|---------|----------------|----|--------------|-----|---------|------|----------------------|--------------------|
| | | | | og | od | og | od | og | od | | |
| prise en charge | | janv-99 | | | | + | ++ | + | +++ | B | |
| disulone + bolus de cyclophosphamide | janv-99 | mars-99 | 2 mois | | | ++ | ++ | +++ | +++ | B++ VA+ C+ | |
| cyclophosphamide + bolus de cyclophosphamide | mars-99 | mai-99 | 2 mois | | IV | ++ | + | +++ | ++++ | B++ C+ | |
| cyclophosphamide + bolus de cyclophosphamide + corticoïdes | mai-99 | juil-99 | 2 mois | | IV | ++ | + | +++ | ++++ | C++ | |
| cyclophosphamide + mycophénolate mofétil + corticoïdes | juil-99 | févr-00 | 7 mois | III | IV | + | + | +++ | ++++ | C+ | |
| mycophénolate mofétil + corticoïdes | févr-00 | mars-00 | 1 mois | III | IV | + | + | +++ | ++++ | C | |
| disulone + mycophénolate mofétil + corticoïdes | mars-00 | nov-00 | 8 mois | III | IV | + | + | +++ | ++++ | 0 | |
| disulone + mycophénolate mofétil + hydrocortisone | nov-00 | janv-01 | 2 mois | III | IV | 0 | 0 | +++ | ++++ | 0 | |
| disulone + mycophénolate mofétil | janv-01 | oct-01 | 9 mois | III | IV | ++ | +++ | +++ | ++++ | C | |
| disulone + cyclophosphamide + bolus de cyclophosphamide | oct-01 | févr-02 | 4 mois | IIIa | IV | +++ | +++ | +++ | ++++ | B++ | |
| disulone + immunoglobulines intra veineuses | févr-02 | juin-02 | 4 mois | III d | IV | +++ | +++ | +++ | ++++ | B++ | |
| disulone + aziathropine + corticoïdes | juin-02 | sept-04 | 27 mois | III d | IV | 0 | 0 | +++ | +++ | 0 | |

8) Cas n° 8 : madame D S

- SEXE ET DATE DE NAISSANCE : il s'agit d'une femme née en 1924.

- ANTECEDENTS : ils regroupent principalement des antécédents psychiatriques à type de dépression.

- PRISE EN CHARGE :

DATE : le diagnostic est établi en MARS 2000.

MODE DE REVELATION : la maladie est diagnostiquée à la suite de l'exploration d'une conjonctivite chronique bilatérale.

BIOPSIE : elle est positive en IFD.

- AUTRES LOCALISATIONS : il n'existe pas d'autre localisation.

- ATTEINTE BILATERALE

- TABLEAU D' EVALUATION

| traitement | date début | date fin | durée | stade clinique | | inflammation | | fibrose | | autres localisations | effets secondaires |
|--------------------------------------------------------------|------------|----------|---------|----------------|------|--------------|-----|---------|-----|----------------------|---------------------|
| | | | | og | od | og | od | og | od | | |
| prise en charge | | mars-00 | | | | ++ | ++ | + | + | 0 | |
| disulone | mars-00 | nov-00 | 8 mois | | | + | + | + | ++ | | |
| disulone + mycophénolate mofétil | nov-00 | mai-01 | 6 mois | | | +++ | +++ | + | ++ | 0 | |
| disulone + mycophénolate mofétil + bolus de cyclophosphamide | mai-01 | juil-01 | 2 mois | | | 0 | + | + | ++ | 0 | leucopénie majeure |
| disulone + cyclophosphamide + cycline | juil-01 | févr-02 | 7 mois | | | 0 | ++ | + | ++ | 0 | dyschromie unguéale |
| disulone + cyclophosphamide | févr-02 | sept-04 | 31 mois | II | IIIa | + | + | ++ | +++ | B | pancytopénie |
| disulone | sept-04 | déc-04 | 3 mois | IIIa | IIIa | + | + | +++ | +++ | B | |

9) Cas n° 9 : madame B G

- **SEXE ET DATE DE NAISSANCE** : il s'agit d'une femme née en 1918.

- **ANTECEDENTS** : on retrouve une HTA. DU point de vue oculaire, sa pathologie débute en 1993. En 1995 notion de chirurgie de cataracte de l'œil droit et gauche avec implantation secondaire un décollement de rétine en septembre 1995 et une greffe de membrane amniotique de l'œil gauche en juin 2000.

- **PRISE EN CHARGE**

DATE : madame B est prise en charge dans le service de dermatologie en 2001 puis elle est perdue de vue pendant 2 ans, elle est de nouveau prise en charge en mars 2003.

MODE DE REVELATION : cette patiente était porteuse d'une pathologie oculaire ancienne non prise en charge.

BIOPSIE

- **AUTRES LOCALISATIONS** : il n'existe pas d'autre localisation.

- **ATTEINTE BILATERALE**

- **TABLEAU D' EVALUATION**

| traitement | date début | date fin | durée | stade clinique | | inflammation | | fibrose | | autres localisations | effets secondaires |
|---------------------------------------------------------|------------|----------|---------|----------------|-------|--------------|-------|---------|------|----------------------|---------------------------------|
| | | | | og | od | og | od | og | od | | |
| prise en charge | | juin-01 | | II | IVd | +++ | +++ | +++ | +++ | 0 | |
| disulone + cyclophosphamide + bolus de cyclophosphamide | juin-01 | juil-01 | 1 mois | III | IVd | +++ | ++++' | ++++ | ++++ | 0 | |
| perdue de vue | juil-01 | mars-03 | 20 mois | IIIId | IIIId | +++ | +++ | +++ | +++ | | |
| disulone + cyclophosphamide + bolus de cyclophosphamide | mars-03 | juil-03 | 4 mois | IV | IV | +++ | +++ | ++++ | ++++ | 0 | céphalées asthénie nausée |
| disulone + ethanercept | juil-03 | oct-04 | 15 mois | IIIa | IIIId | + | + | ++++ | ++++ | 0 | |

10) Cas n° 10 : madame P

- **SEXE ET DATE DE NAISSANCE** : il s'agit d'une femme née en 1921.

- **ANTECEDENTS**: il n'existe pas d'antécédents particuliers.

- **PRISE EN CHARGE**

DATE : madame P est prise en charge dans le service de dermatologie de limoges en 2002.

MODE DE REVELATION : la pathologie est diagnostiquée au cours de la prise en charge d'une conjonctivite chronique.

BIOPSIE : elle se révèle positive en IFD.

- **AUTRES LOCALISATIONS** : il existe une atteinte buccale.

- **ATTEINTE BILATERALE**.

- **TABLEAU D'EVALUATION**

| traitement | date début | date fin | durée | stade clinique | | inflammation | | fibrose | | autres localisations | effets secondaires |
|----------------------------------|------------|----------|---------|----------------|----|--------------|-----|---------|----|----------------------|---------------------------|
| | | | | og | od | og | od | og | od | | |
| prise en charge | | avr-02 | | 0 | 0 | ++ | ++ | 0 | 0 | B | |
| disulone | avr-02 | mai-03 | 13 mois | I | I | ++ | ++ | ++ | + | 0 | |
| disulone + mycophénolate mofétil | mai-03 | sept-04 | 16 mois | I | I | 0 | 0 | + | + | 0 | apparition cancer du sein |
| disulone | sept-04 | nov-04 | 2 mois | I | I | +++ | +++ | + | + | 0 | |

RECAPITULATIF GENERAL DES DONNEES

| | Sexe | Date naissance | Antécédents | Date de prise en charge | Age à la prise en charge | Mode de révélation | Biopsie | Autres localisations | atteinte bilatérale |
|--------|------|----------------|------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------|---------|------------------------------|---------------------|
| Cas 1 | F | 1920 | HTA | 1994 | 74 | Bulles cutanées Bulles muqueuses | positif | Orale Cutanée Génitale | 1 |
| Cas 2 | F | 1928 | cancer du sein | 1997 | 69 | Bulles cutanées Conjonctivite chronique | positif | Orale Cutanée | 1 |
| Cas 3 | F | 1935 | aucun | 1998 | 63 | Bulles cutanées Bulles muqueuses Bulles conjonctivales | positif | Orale Cutanée Génitale | 1 |
| Cas 4 | F | 1920 | DID Cataracte | 1999 | 79 | Conjonctivite chronique | positif | | 1 |
| Cas 5 | M | 1906 | Dégénérescence maculaire cataracte extra systoles | 1999 | 93 | Bulles muqueuses | positif | Orale Cutanée Anale | 1 |
| Cas 6 | M | 1937 | | 1999 | 62 | Conjonctivite chronique | positif | | 1 |
| Cas 7 | M | 1922 | DID Angor AVC DDR | 1999 | 77 | Conjonctivite chronique Bulles muqueuses | positif | Orale VAS Anale | 1 |
| Cas 8 | F | 1924 | Dépression | 2000 | 76 | Conjonctivite chronique | positif | Orale | 1 |
| Cas 9 | F | 1918 | HTA Chirurgie de l'œil DDR Cataracte | 2001 | 83 | | positif | | 1 |
| Cas 10 | F | 1921 | | 2002 | 81 | Conjonctivite chronique | positif | Orale | 1 |

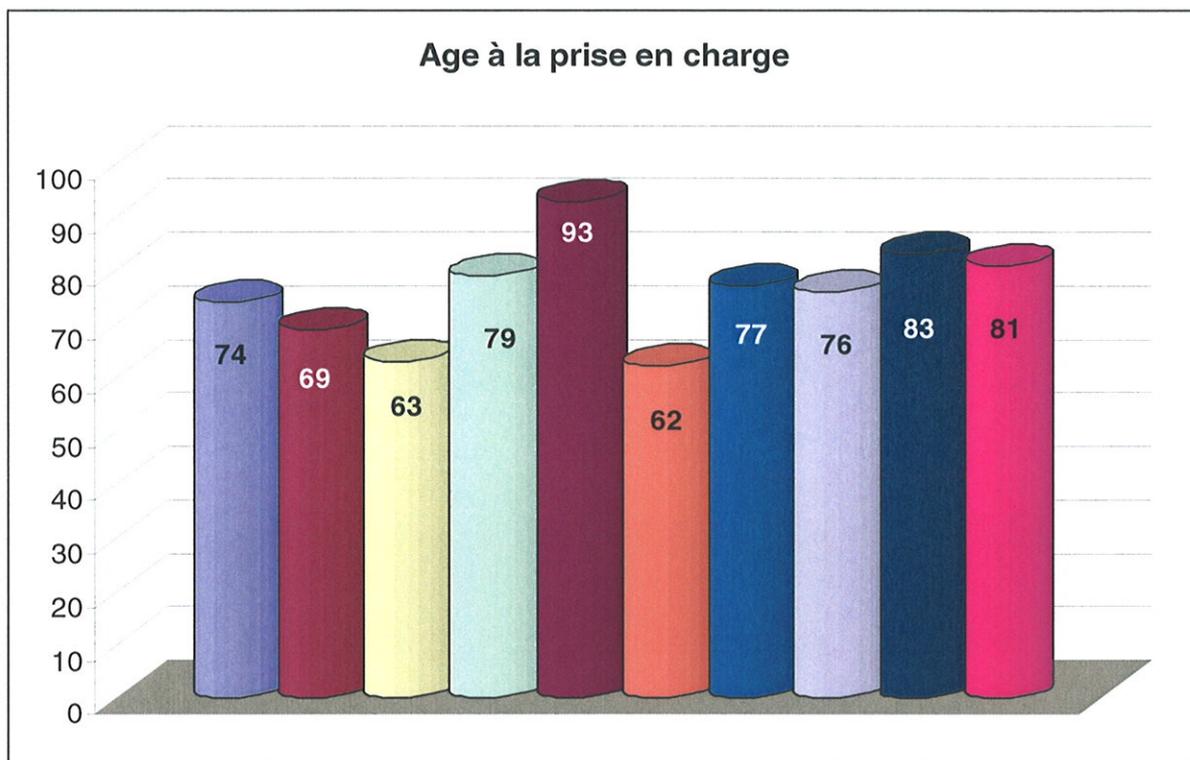
c- RESULTATS

1. Répartition en fonction du sexe

Dans cette population de 10 patients, il existe une nette prédominance féminine avec 7 femmes pour 3 hommes, soit un sex-ratio de 0,43

2. Répartition en fonction de l'âge au moment de la prise en charge

L'âge des patients au moment de la prise en charge de la pathologie, varie de 61 à 93 ans. La moyenne d'âge est de 76,6 ans.



3. Répartition en fonction du diagnostic histologique

Tous les patients ont bénéficié de biopsie soit cutanée soit conjonctivale. Tous les résultats se sont révélés en faveur d'une pemphigoïde cicatricielle en immunofluorescence directe par marquage des igG et C3.

4. Répartition en fonction des atteintes extra oculaires

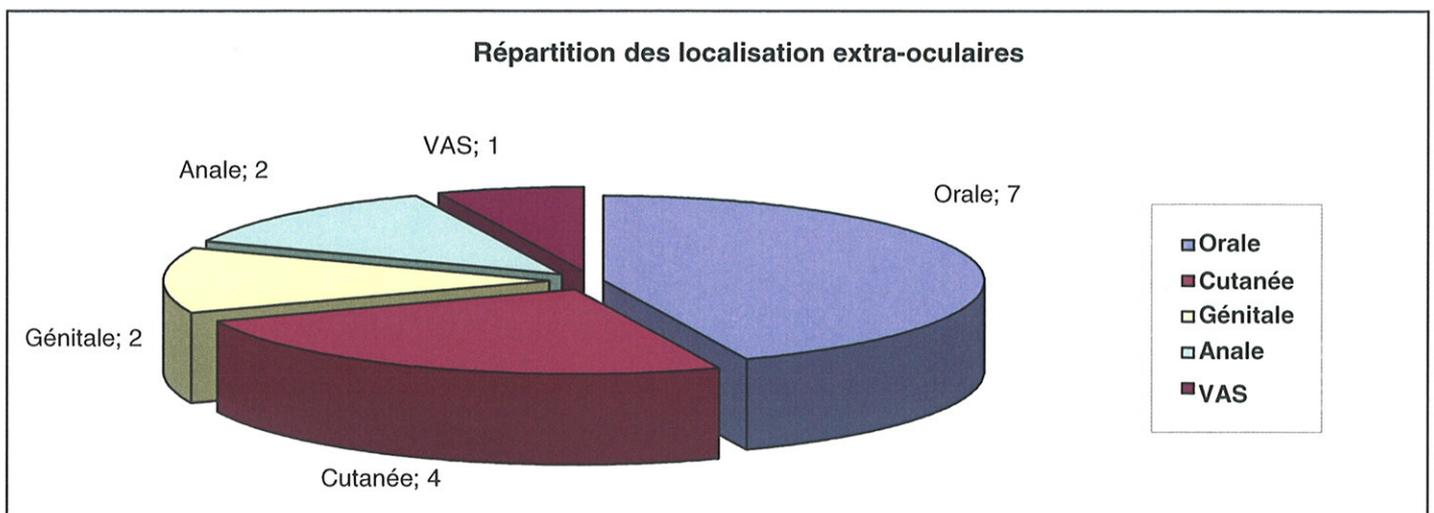
Une atteinte extra oculaire a été mise en évidence chez 7 patients sur 10, soit 70% des cas. Chez ces 7 patients, tous ont une atteinte buccale. Quatre d'entre eux présentent une atteinte cutanée, soit 57,1%. Les atteintes génitales et anales représentent 28,5% d'atteinte chacune c'est-à-dire qu'elles touchent 2 patients. Les voies aériennes sont atteintes chez un seul patient.

Par ailleurs, deux patients n'ont qu'une seule atteinte qui est forcément buccale. Un seul patient montre deux localisations différentes, et quatre patients sur les sept présentent trois localisations différentes.

Nous pouvons donc déduire que la sphère orale est la localisation secondaire la plus touchée suivie de la localisation cutanée. Les localisation génitales, anales et aéro digestives sont moins fréquentes. Cela est en accord avec les données de la littérature.

Ensuite, la multiplicité des localisations extra conjonctivales, appuie l'attention multidisciplinaire que ces patients requièrent (quatre patients sur sept comptent trois différentes localisations), ce qui pourrait expliquer les retards dans la réalisation du diagnostic.

Dans la plupart des cas (9 yeux sur 14; soit 64,2%), l'atteinte extra oculaire est concomitante à l'atteinte conjonctivale. Dans 21,4% des cas, soit 3 yeux sur 14 cette atteinte précède celle de la conjonctive. Enfin pour 14,2% des cas, soit 2 yeux sur 14 cette atteinte est postérieure à celle de l'œil.



5. A propos du retard diagnostique

Nous pouvons observer chez la plupart de nos patients qu'il existe un retard de diagnostic. C'est-à-dire une période plus ou moins importante entre l'apparition des premiers symptômes et l'établissement du diagnostic. Cet écart court de quelques mois à plusieurs années. Cependant, il est parfois difficile d'établir clairement cet écart car la date de début des premiers symptômes n'est pas toujours connue précisément. Ceci est d'autant plus vrai lorsque la maladie commence par une conjonctivite chronique.

Sur nos dix patients, quatre ont présenté une conjonctivite chronique seule comme premier symptôme. Pour un d'entre eux, l'apparition de ce premier symptôme est antérieure de deux ans à l'établissement du diagnostic. Pour les trois derniers, le début des symptômes est mal connu. Cependant, chez deux d'entre eux, celui-ci a dû être réalisé assez rapidement puisqu'ils sont pris en charge à des stades cliniques peu avancés (stade 0 ou I) . Chez le troisième, le stade clinique de la prise en charge est plus avancé (stade II et III), le diagnostic a dû être réalisé plus tardivement.

Pour trois de nos dix patients, les premiers symptômes se sont manifestés par des bulles cutanéomuqueuses extra oculaires. Dans le pire des cas il a fallu deux années pour établir un diagnostic et ceci en 1994. Dans le deuxième cas moins d'un an a été nécessaire et dans le dernier, seulement cinq mois. Dans ce cas de figure, le début des symptômes est plus facilement établi dans le temps. La prise en charge ne semble malheureusement pas plus précoce puisque deux de ces patients présentaient déjà un stade II ou III, surtout avant 1999. De plus pour deux d'entre eux il faut attendre l'atteinte de la conjonctive pour accéder à une prise en charge.

Le diagnostic de deux de nos dix patients a été réalisé suite à l'exploration d'une conjonctivite chronique associée à des bulles cutanéomuqueuses. Nous ne savons pas lequel est apparu le premier. Le diagnostic a été réalisé plus aisément.

Finalement, nous pouvons dire que le diagnostic est souvent établi avec retard entraînant une prise en charge tardive à des stades cliniques plus avancés avec moins de chance de succès des traitements. Les causes sont multiples. D'abord le début de la maladie par une conjonctivite chronique qui n'est pas du tout spécifique. Seule, elle ne fait pas penser à une pemphigoïde cicatricielle ou alors à un stade avancé de cette dernière ou à

l'apparition de bulles. Les bulles seules sont plus spécifiques des dermatoses bulleuses et conduisent plus rapidement au diagnostic. Enfin, nous pouvons remarquer que chez des patients où le diagnostic a été fait plus anciennement (grossièrement avant 1999), son établissement a été plus long. Inversement, pour des diagnostics établis plus récemment, le délai est plus court et la prise en charge meilleure. Nous pouvons donc espérer que la connaissance de la maladie a évolué et qu'ainsi elle est plus présente à l'esprit des médecins chargés des bilans d'exploration.

2- RÉSULTATS DES TRAITEMENTS

Afin d'établir l'efficacité des différents traitements utilisés, nous avons donc jugé à l'aide de scores d'évaluation de deux critères qui semblent majeurs dans la pemphigoïde cicatricielle oculaire. Il s'agit de l'inflammation locale et de la fibrose. En outre, deux autres items que sont l'atteinte d'une localisation secondaire et l'apparition d'effets secondaires nous ont aussi permis de trancher de la bonne efficacité de certains traitements.

Chez nos dix patients suivis de 1994 à 2004, 38 thérapeutiques différentes ont été mises en évidence. La plupart d'entre elles regroupent des associations de molécules.

a- ANALYSE PAR MOLECULE

1. La disulone

La disulone est le traitement de référence, tous les 10 patients présents dans cette étude ont bénéficié de disulone. Elle est présente dans 20 des 38 thérapeutiques recensées chez nos patients.

Nous la trouvons à 10 reprises en monothérapie chez 7 d'entre eux. Sur ces 10 traitements, nous la trouvons 7 fois en première intention et 3 fois instaurée en cours de traitement.

Sur ces 7 monothérapies de première intention, 4 se sont révélées inefficaces avec au mieux l'absence d'activité sur l'inflammation dans 1 cas, une augmentation de cette dernière dans 2 cas, l'augmentation de la fibrose dans 2 cas et l'apparition d'effets secondaires dans 1 cas. Les trois autres monothérapies ont permis une amélioration relative avec une diminution des atteintes extra oculaires dans 1 cas, une stabilisation sans disparition de l'inflammation et de la fibrose dans 2 cas et une stabilisation des lésions extra conjonctivales dans le dernier cas (celui-ci n'ayant pas d'atteinte oculaire au début de sa pathologie).

Les trois monothérapies instaurées en cours de traitement l'ont été à la suite de mauvaise tolérance au traitement dans deux cas, et à la suite de l'apparition d'un cancer du sein nécessitant l'arrêt de l'endoxan dans le dernier. Dans les 3 cas ce traitement ne s'est pas révélé efficace puisqu'il engendre à chaque une nouvelle poussée de la maladie; sauf dans un cas où l'on note une stabilisation de la pathologie.

Nous voyons bien que l'utilisation en monothérapie en première intention ou non de la disulone n'est en aucun cas satisfaisant, et qu'à la suite de chacune de ces tentatives, il a fallu employer une association thérapeutique.

2. Le cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est la molécule immunosuppressive la plus utilisée. Elle est présente dans 17 des 38 traitements utilisés dans notre étude. Huit de nos dix patients ont bénéficié d'un traitement incluant le cyclophosphamide.

Cette molécule est utilisée en traitement de fond oral et/ou en bolus intra veineux.

Il est peu utilisé seul ou alors son action de fond est volontiers potentialisée par des bolus IV.

Nous ne le retrouvons qu'une fois seul au cours de la lecture des tableaux sur une durée d'un mois ou il se révèle inefficace.

Nous trouvons 4 fois le cyclophosphamide per os associé à des bolus mensuels de cyclophosphamide IV chez 3 patients différents. Cette association permet une

amélioration notable en agissant sur l'inflammation et en diminuant les atteintes extra oculaires chez 2 patients sur une durée moyenne de 4 mois. Elle est utilisée en première intention dans 1 cas sans entraîner d'amélioration. Enfin, dans un cas nous observons l'augmentation de la fibrose locale qui signe sa totale inefficacité.

Son association aux corticoïdes est intéressante. Elle est considérée dans la littérature comme ayant une bonne efficacité.

Dans notre groupe de patients, nous trouvons cette association chez 3 d'entre eux. Elle est présente sous 3 formes: cyclophosphamide oral + corticoïdes, cyclophosphamide en bolus + corticoïdes, et cyclophosphamide oral + cyclophosphamide en bolus + corticoïdes. La première association est retrouvée chez 2 patients et donne deux résultats diamétralement opposés : chez l'un il y a une disparition complète d'inflammation et une stabilisation de la fibrose, alors que chez l'autre il y a une forte augmentation de l'inflammation. La deuxième association n'est utilisée qu'à une seule reprise, elle semble efficace avec une diminution de l'inflammation et la maîtrise des atteintes extra oculaires. La troisième possibilité donne des réponses contradictoires dans les 2 cas ou elle est utilisée avec d'une part une amélioration nette de la pathologie et de l'autre une aggravation.

Il faut cependant noter que la réponse est aussi dépendante du patient puisque l'ensemble des réponses positives est retrouvé chez un seul patient et les réponses négatives chez un autre.

L'ensemble des réponses cliniques de ces associations semble donc mitigé. Ce n'est donc pas l'association optimale que nous pouvions attendre.

3. Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil est une molécule que l'on retrouve de façon courante. En effet, nous le trouvons présent dans 16 des 38 traitements utilisés chez nos 10 patients (42,1%). Comme dans la littérature, il n'est jamais employé seul mais toujours associé à une ou plusieurs molécules.

Il est utilisé dans 12 trithérapies différentes mêlant la disulone à successivement les corticoïdes, les cyclines, le cyclophosphamide, la salazopyrine. Nous le trouvons ensuite avec le cyclophosphamide associant tour à tour la salazopyrine et les corticoïdes. Il est associé aussi à la salazopyrine et la Tégéline.

De toutes ces trithérapies, celles comportant la disulone sont les plus fréquentes (58,3%) et semblent les plus efficaces. Toutes en effet, entraînent une diminution de l'inflammation locale voir sa disparition totale pour 5 d'entre elles (71,4%).

Il est aussi largement utilisé dans des bithérapies (4 traitements sur 38 en possèdent). La plus importante association est celle avec la disulone. Nous la trouvons à 10 reprises chez 7 de nos patients. C'est l'association thérapeutique la plus fréquemment prescrite dans le traitement de notre groupe de patients. Nous développerons ses résultats dans un paragraphe ultérieur.

4. Injections intra veineuses d'immunoglobulines

Il nous semblait intéressant de parler de cette molécule car il s'agit d'une thérapie récente .elle est peu utilisée car elle reste très onéreuse. De ce fait, elle reste réservée en cas d'échappement aux autres thérapeutiques. De plus la littérature lui confère une bonne efficacité.

Deux patients ont bénéficié de TEGELINE. Dans les deux cas cela leur a été proposé après une résistance de la maladie aux traitements plus classiques, notamment le cyclophosphamide la disulone, et le mycophénolate mofétil.

Le premier a bénéficié de 11 cures associées successivement à de la salazopyrine et du mycophénolate mofétil, du mycophénolate mofétil et enfin de l'arava (car l'apparition d'une pancytopenie a nécessité l'arrêt de la salazopyrine). Au cours de ces 11 cures nous pouvons observer une disparition complète de l'inflammation locale et une stabilisation de la fibrose, et ceci au cours des premières séances.

Le second patient, a bénéficié de 5 cycles de TEGELINE associés en traitement de fond à de la disulone. Cette fois ci, il n'apparaît aucune amélioration.

Nous avons donc deux expériences qui nous montrent de nouveau que même à l'usage d'une thérapeutique performante, le résultat reste toujours très dépendant de chaque patient, ce qui fait la difficulté du traitement de cette pathologie.

5. La salazopyrine

La salazopyrine reste une thérapeutique alternative de choix en cas d'échec des traitements de première intention que restent la disulone, la cyclophosphamide associés ou non au mycophénolate mofétil.

Deux patients ont bénéficiés de salazopyrine après échappement à des traitements incluant la disulone, le mycophénolate mofétil associés aux corticoïdes ainsi que le cyclophosphamide (sauf pour l'un d'eux qui a toujours refusé le traitement par cyclophosphamide). On la retrouve en association chez les deux patients avec le mycophénolate mofétil, les cyclines, le cyclophosphamide, la disulone. Dans les deux cas on la trouve associée au mycophénolate mofétil pendant 2 et 1 mois avec une efficacité relative chez les deux patients puisque nous observons une diminution de l'inflammation sans sa maîtrise et une stabilisation de la fibrose sans action sur les localisations extra oculaires.

Nous retrouvons la salazopyrine seule pendant 30 mois chez un seul de ces patients, instaurée après un arrêt des thérapeutiques suite à une neutropénie. L'inflammation locale reste maîtrisée mais reste importante ce qui entraîne la nécessité d'une association.

Nous concluons donc de nos observations que la salazopyrine peut être une alternative intéressante au traitement de la pemphigoïde cicatricielle oculaire, cependant, son action est limitée et nécessite une association avec d'autres molécules pour être potentialisée.

6. L'etanercept

Il nous semblait intéressant de citer la présence d'etanercept dans le traitement d'un de nos patients. En effet il s'agit d'un nouveau traitement anti tnfa peu répandu et sur lequel il existe encore peu de données.

Dans notre cas, il a été prescrit en association avec la disulone après un échec de la disulone et du cyclophosphamide dans le cadre d'un état clinique avancé (stade IV de Tauber), depuis le mois d'octobre 2003. L'évaluation clinique à 14 mois révèle une amélioration avec stabilisation de la fibrose et diminution de l'inflammation.

7. Conclusion

Il ressort de cette analyse que contrairement au protocole d'usage synthétisé des données de la littérature, les traitements en monothérapie quel qu'ils soient en première ou en deuxième intention sont incapables de maîtriser la progression de la maladie même si parfois ils peuvent aider à sa rémission partielle. Une association semble donc indiquée immédiatement avec la présence d'une molécule immunosuppressive. Dans notre groupe de patients, deux associations se détachent en étant les plus fréquemment prescrites. Il s'agit de l'association de la disulone et du mycophénolate mofétil et de celle de la disulone et du cyclophosphamide.

En outre, il apparaît aussi la difficulté d'établir un traitement type. En effet, le grand nombre d'association de traitement témoigne du fait que les thérapeutiques sont adaptées au cas par cas. Chaque patient ayant une sensibilité différente à chaque traitement, l'établissement d'un protocole de soin reste une tâche mal aisée et qui ne peut prétendre à une grande précision.

Cela explique que nous soyons loin dans la pratique du protocole de soin proposé en synthèse des données de la littérature. Même si nous considérons l'atteinte oculaire comme une forme grave d'emblée, il semble que l'usage d'un immunosuppresseur seul soit insuffisant.

b- ANALYSE DES ASSOCIATIONS DISULONE + CYCLOPHOSPHAMIDE ET DISULONE + MYCOPHENOLATE MOFÉTIL. (DDS+CPP / DDS+MMF)

Dans les suites de l'analyse des traitements institués dans notre groupe de patients, nous avons pu mettre en avant que les monothérapies n'étaient pas suffisamment efficaces. Les multi thérapies semblent donc les mieux indiquées. Dans notre cas, les deux thérapies les plus prescrites chez nos dix patients sont l'association de la disulone à d'une part le cyclophosphamide et d'autre part au mycophénolate mofétil. Il semblait donc intéressant de comparer leurs actions et dans notre groupe et à la littérature.

1. Disulone et mycophénolate mofétil

L'association disulone + mycophénolate mofétil, est présente à dix reprises chez sept patients. (Nous la trouvons en effet 2 fois chez trois patients).

Sur ces dix utilisations de l'association, nous retrouvons une aggravation de la fibrose dans 3 cas.

D'autre part nous trouvons une non maîtrise de l'inflammation locale dans 4 cas. Dans 2 cas sur les quatre, elle est associée à la progression de la fibrose, dans un cas elle est associée à l'aggravation des localisations extra oculaires. Dans le dernier cas elle constitue seule un critère d'inefficacité.

Ensuite, dans trois cas il existe une aggravation des atteintes extra oculaires dont un cas ou celle-ci s'avère être le seul critère d'inefficacité. (Dans les autres cas elle est au moins associée à la progression de l'inflammation). Les localisations touchées sont préférentiellement la sphère buccale pour les 2/3 et la peau pour la troisième.

Enfin, il apparaît des effets secondaires (à type de neuropathie) dans un seul cas.

Il apparaît que les deux critères d'inefficacité principaux soient l'inflammation locale ainsi que la fibrose qui sont les deux piliers de l'évaluation de la maladie. En effet ils sont retrouvés à quatre reprises pour l'inflammation, et à trois reprises pour la fibrose comme constituant un critère d'inefficacité. Nous les trouvons associés dans deux cas. Cependant, il nous faut trancher entre ces deux critères, pour déterminer celui qui est le plus caractéristique de l'évolution de la maladie. La fibrose constitue le phénomène le plus spécifique et le plus important avec le plus de conséquences dommageables puisqu'irréversible. Nous le considérons donc comme le critère d'évaluation clinique de référence.

Les effets indésirables sont peu conséquents et ne constituent pas à eux seuls un critère d'inefficacité puisqu'ils se voient associés à l'inflammation et la fibrose.

La progression ou l'apparition d'atteintes extra conjonctivales est associée dans deux cas sur trois à une progression de la fibrose ou de l'inflammation. Elle ne constitue donc pas un critère d'inefficacité en elle-même.

Cependant, il existe un cas où elle forme seule un argument en défaveur de l'association DDS + MMF puisque l'inflammation et la fibrose sont totalement maîtrisés à ce moment là. (L'inflammation est même nulle). Dans ce cas, il est difficile de juger complètement inefficace le traitement employé puisque les deux critères cliniques principaux se révèlent stabilisés voir diminués.

Dans deux cas sur les dix, l'association est jugée efficace.

En effet nous observons une amélioration de l'inflammation avec sa disparition complète dans les deux cas sus cités. De la même façon nous notons une maîtrise de la fibrose dans 100% des cas. L'action positive sur les localisations extra conjonctivales est notée dans un des deux cas.

Dans deux autres cas, même si nous n'observons pas une amélioration clinique, nous notons une stabilisation et de l'inflammation locale et de la fibrose ce qui constitue dans le cadre d'une maladie évoluant par poussée un résultat positif.

Au total: dans trois cas sur dix l'action de l'association de la disulone et du mycophénolate mofétil est jugée plutôt inefficace entraînant une progression de la fibrose. (30% des cas)

Dans quatre cas sur les dix, cette action est jugée plutôt efficace avec soit une amélioration soit une stabilisation clinique.

Enfin dans trois cas, son action est jugée moyenne avec, dans un cas le maintien d'une stabilité totale de l'inflammation conjonctivale à zéro associée à la stabilisation de la fibrose, mais avec la réapparition d'une atteinte extra oculaire buccale qui avait disparue et qui peut constituer le début d'une nouvelle poussée. Dans deux cas une non maîtrise de l'inflammation locale, mais une stabilité de la fibrose jugée plus importante.

Avec un échec thérapeutique dans seulement 30% des cas, l'association dapsone et mycophénolate mofétil semble permettre un bon contrôle de la maladie.

2. Disulone et cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est couramment prescrit sous ses deux modes d'utilisation : par voie orale en traitement de fond ou par voie intra veineuse en bolus. Nous retrouvons ces deux types d'utilisation dans l'association avec la disulone. En effet nous trouvons trois formes d'association, la première met en relation la disulone avec le

cyclophosphamide per os, la seconde avec le cyclophosphamide en bolus intra veineux et la dernière avec à la fois le cyclophosphamide oral et en bolus intra veineux.

Dans notre groupe de patients, l'association disulone + cyclophosphamide est trouvée à six reprises chez quatre patients différents. La disulone associée au cyclophosphamide oral est trouvée à une seule reprise ainsi que l'association avec le cyclophosphamide sous forme de bolus intra veineux (17 % chacune). La dernière association regroupant les trois traitements est présente à quatre reprises (67 %).

L'association disulone et cyclophosphamide oral est utilisée chez un patient sur une durée de 31 mois. Son action sur la maladie est négative puisque nous décrivons un échappement thérapeutique avec une augmentation de l'inflammation locale mais surtout une progression de la fibrose. En outre, il existe une extension de la maladie au niveau buccal alors qu'elle se trouvait exclusivement conjonctivale. Enfin, l'apparition d'un effet secondaire important à type de pancytopénie oblige l'arrêt du cyclophosphamide.

La disulone et le cyclophosphamide en bolus intra veineux sont présents chez un seul patient sur une durée de deux mois et en première intention. Son bilan est aussi négatif puisque nous observons l'augmentation de la fibrose et de l'inflammation locale. De plus l'atteinte extra oculaire est largement majorée avec une extension aux voies aériennes, cutanée et une aggravation de l'atteinte orale.

La dernière association regroupant les trois traitements, est observée à quatre reprises chez trois patients sur une durée moyenne de 3.25 mois. Nous observons une augmentation de l'inflammation locale dans deux cas (50 %). Dans les deux autres cas, l'inflammation n'augmente pas, cependant, elle n'est pas maîtrisée et reste très importante. Il existe une augmentation de la fibrose dans 3 cas (75 %). enfin, dans un cas, nous notons l'augmentation des atteintes extra conjonctivales (25 %). En se référant à notre critère d'évaluation clinique de référence que constitue la fibrose, nous pouvons conclure que cette association est inefficace à maîtriser les symptômes principaux de la maladie.

Les trois traitements sont donc inefficaces. La dernière association est celle qui obtient les résultats les moins mauvais avec une progression de l'inflammation et de

la fibrose dans respectivement 50 % et 75 % des cas alors qu'elle est de 100 % dans les autres cas. L'utilisation du cyclophosphamide en bolus intra veineux semble meilleure sur le plan de la tolérance puisque nous n'observons un effet secondaire majeur qu'en son absence.

3. Analyse et conclusion

Finalement l'association disulone et mycophénolate mofétil semble, au sein de notre échantillon de patients, posséder la meilleure efficacité pour maîtriser la pemphigoïde cicatricielle oculaire avec seulement 30 % d'échec.

L'impact sur les localisations secondaires est comparable avec une progression ou une apparition d'atteintes extra oculaires dans 50 % dans les deux cas.

Dans les deux cas, un seul cas d'effet secondaire important a été rapporté: une neuropathie à type d'hyper esthésie du palais dans le cas du MMF et une neutropénie pour le cyclophosphamide.

Cependant, la revue de la littérature semble peu riche quant à l'étude de ces deux associations. En effet, il n'existe vraisemblablement pas d'auteur nous décrivant les effets cliniques de l'une par rapport à l'autre. En revanche, nous pouvons trouver quelques cas cliniques et parfois de petites séries de patients se rapportant à l'une ou l'autre séparément.

Concernant le MMF, nous pouvons trouver plusieurs auteurs décrivant son action sur les maladies chroniques auto immunes conjonctivales en association avec la cyclosporine A et plus fréquemment avec les corticoïdes (54). Il s'agit des deux associations les plus fréquentes du MMF, celles-ci ayant déjà fait leurs preuves dans le cas de transplantation rénale ou cardiaque (48). Le cas de la pemphigoïde cicatricielle oculaire comme seul sujet d'étude est plus rare. D'autre part, l'association qui nous intéresse est elle-même peu fréquente dans la littérature. Nous pouvons cependant trouver une observation sur 14 patients atteints de pemphigoïde cicatricielle oculaire qui montre que dans 21 % des cas la maladie paraît contrôlée par l'association disulone et mycophénolate mofétil alors que la disulone seule était insuffisante. Cette étude établit de même que le MMF permet d'obtenir ou de maintenir un contrôle de la maladie dans 50% des cas (43). Cette étude semble aller dans le sens de notre propre observation: le MMF semble être une option thérapeutique intéressante.

Le manque de documentation est probablement dû au fait que l'OCP est une maladie peu étendue et peu connue. Il est donc difficile de réaliser son diagnostic en tous cas à des stades précoces de la maladie. Comme toute pathologie rare elle souffre du manque de moyens humains pour sa prise en charge globale. Il est en particulier malaisé de pouvoir rassembler de grands échantillons de patients pour des études larges.

Par ailleurs, le mycophénolate mofétil s'il est utilisé contre le rejet de greffes de façon courante, n'est pris en considération dans le traitement des pemphigoïdes et surtout de l'OCP que depuis peu. Il n'est pas considéré dans la littérature comme une alternative thérapeutique à part entière et n'est que très peu cité dans les protocoles de traitements proposés. Son intervention n'est que rarement en première intention et jamais seul. Cependant chaque auteur l'ayant mis en valeur nous parle de bons résultats à son égard, ne mettant sa compétence en doute que sur le manque d'étude à grande échelle.

Le cyclophosphamide quant à lui jouit de son ancienneté puisqu'il est utilisé dans le traitement de la pemphigoïde cicatricielle dès 1977. Plusieurs études avec de plus ou moins grands échantillons, que nous avons vus précédemment, ont été publiées sur son efficacité dans la prise en charge de la maladie. Nous avons vu que les auteurs nous encouragent à l'employer d'emblée dans des cas graves et associé à de fortes doses de corticoïdes en cas de poussées inflammatoires. Son principal problème provient de sa tolérance que l'utilisation sous forme de bolus a amélioré mais pas supprimé.

Cependant, dans la littérature à part aux corticoïdes, nous le trouvons peu associé. Dans notre groupe de patients, il est associé à la dapsonne. Ces deux molécules, sont employées de façon cloisonnée dans la littérature, la dapsonne est réservée en première intention aux formes d'inflammation modérée substituée si besoin par l'azathioprine ou le méthotrexate et le cyclophosphamide est indiqué dans les formes sévères d'emblée. Nous pouvons trouver plusieurs études les mettant en comparaison l'une face à l'autre, (39) mais peu de publications les associant. Un travail de Baier et al. étudie un groupe de 11 patients dont 6 ont une atteinte oculaire, traités par CCP et corticoïdes, dapsonne et deux d'entre eux par les deux schémas thérapeutiques. Il en conclut que les patients ayant une atteinte conjonctivale échappent au traitement quel qu'il soit. (55) Foster et al. en 1992 étudie un groupe de 104 patients atteints de OCP traité par dapsonne en première intention et additionné de CCP ou

azathioprine en cas de réponse insuffisante. Un tiers des patients répond bien au traitement à long terme, un tiers rechute à l'arrêt du traitement et un tiers a une réponse partielle (38). L'association des deux molécules ne permet pas de prévoir une synergie entre elles, leurs effets ne semblent pas potentialisés ni additionnés. Cela se rapporte aux conclusions de notre propre groupe ou l'utilisation des deux molécules n'a pas entraîné de bons résultats.

Nous pouvons donc dire que les traitements employés dans le cadre de l'OCP sont multiples et surtout qu'ils dépendent de façon primordiale du patient lui-même. Il doit s'adapter à chaque cas, et rester individuel. L'application d'un protocole de soins est donc illusoire bien qu'il puisse bien sur être un guide pour le praticien mais il ne pourra empiéter ni sur l'expérience ni sur la considération individuelle. Par ailleurs de nouveaux traitements, tels le MMF et l'etanercept qui semblent apporter l'espoir de bons résultats, nécessitent d'être mieux évalués.

QUATRIEME PARTIE :
CONCLUSION

CONCLUSION

La pemphigoïde cicatricielle oculaire pâtit de son statut de maladie rare. Nous avons vu au cours de ce travail que de sa confidentialité découlaient divers problèmes.

Etant peu connue et peu étudiée, un retard dans l'établissement du diagnostic est malheureusement fréquent. Ceci est d'autant plus accentué que ses premiers symptômes d'alerte ne sont pas spécifiques. Ils peuvent débiter par des problèmes ophtalmologiques comme une conjonctivite chronique mais aussi se situer au niveau d'autres localisations, mettant en jeu plusieurs disciplines médicales. Cette multidisciplinarité complique un peu plus la prise en charge.

La prise en charge est médicale dans un premier temps. Nous avons vu qu'il existe un consensus thérapeutique. En outre, il existe plusieurs molécules efficaces pour lesquelles nous avons des études significatives. Il est vrai aussi que nous avons peu de recul dans le temps: les plus anciennes d'entre elles sont l'aziathropine utilisée en 1974 et le cyclophosphamide en 1977. C'est d'ailleurs la molécule la plus utilisée et qui bénéficie du plus grand nombre d'études sur de grandes séries de patients avec la dapsoné. Ces traitements, s'ils ont montré leur efficacité clinique sont néanmoins victimes de leur mauvaise tolérance générale. Aujourd'hui des molécules plus récentes telles le mycophénolate mofétil sont employées afin de palier à ce problème. Mais le manque de recul et le manque d'études significatives à leur sujet dus en partie au faible nombre de patients, ne nous apportent pas de réponse claire quant à leur activité. En effet, il existe peu de série importante de patients les concernant; la plupart du temps il s'agit de cas cliniques isolés.

Par ailleurs, en regardant notre propre échantillon de dix patients, nous avons retenu le fait que la thérapie doit être multiple d'emblée et qu'il est difficile de se calquer sur un protocole modèle car il faut s'adapter à chaque patient. De plus, dans notre groupe, des molécules plus récentes comme le MMF sont largement employées. Les résultats obtenus sont encourageants,

cependant il ne leur existe pas de confirmation sur des études à grande échelle qui confirmeraient leur efficacité.

En conclusion, la pemphigoïde cicatricielle oculaire est une maladie rare, dont l'étude thérapeutique se développe progressivement. Actuellement les difficultés de sa prise en charge proviennent d'une part du retard diagnostique et de la multidisciplinarité sur lesquels des efforts de formation et de diffusion d'informations doivent être faits; et d'autre part de la difficulté à proposer rapidement un traitement actif et efficace adapté à chacun.

Même s'il existe une palette médicamenteuse large avec des molécules dites classiques telles le cyclophosphamide et la dapsons ou des techniques de soins plus récentes comme les immunoglobulines intra veineuses qui ont toutes montré une bonne efficacité, d'autres traitements moins bien documentés comme le MMF sont largement employés.

La poursuite d'études sur l'efficacité de ces traitements à des plus grandes séries de patients semble importante pour conforter leur utilisation.

CINQUIEME PARTIE :
BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ADENIS J-P, MORAX S.
Dermatoses bulleuses auto-immunes.
Pathologie orbito-palpébrale, société française d'ophtalmologie, 1998, p372-374.
- 2- MOUQUET H, GILBERT D, JOLY P, TRON F.
Aspects moléculaires des maladies auto-immunes cutanées bulleuses.
Immuno-analyse et biologie spécialisée 19 (2004), p 31-4.1
- 3- FLEMING T, KORMAN N J
Cicatricial pemphigoid.
J Am Acad Dermatol 2000; 43: 571-91.
- 4- CHAN LS
Mucous membrane pemphigoid.
Clinics in dermatology, 2001; 19:703-711.
- 5- EKONG A S, FOSTER C S, ROQUE M R.
Eye involvement in autoimmune blistering diseases.
Clinics in dermatology, 2001,; 19: 742-749.
- 6- RICO J.
Cicatricial pemphigoid. In Emedicine. [En ligne]. Disponible sur
<http://www.emedicine.com/derm/topic79.htm>. (Page consultée le 07 mai 2004).
- 7- OLE DANIEL ENERSEN
Lortat-Jacob syndrome In whonamedit [en ligne]. Disponible sur
<http://www.whonamedit.com/synd.cfm/3467.html>. (consultée le 08 novembre 2004)
- 8- ROEST, VENNING, KHUMALO, KIRTSHIG, WOJNAROWSKA.
Cicatricial pemphigoid. In Blackwell publishing. [en ligne]. Disponible sur
<http://www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/dermatology/pdf/cicatricial.pdf>
(page consultée le 08 mai 2004).
- 9- FOSTER CS.
Cicatricial pemphigoid. In Emedicine . [En ligne]. Disponible sur
<http://www.emedicine.com/derm/topic83.htm>. (Page consultée le 07 mai 2004).
- 10- SANFILIPPO P, GRAHAM LEE.
Ocular cicatricial pemphigoid.
Clin.Exp. Optom 2003; 86: 1: 47-50.
- 11- SANZ AI, RIVA L, SHALABY O, OROZA MA, PEREZ-ESTEBAN A, MURUBE J.
Estudio histopatológico e inmunohistoquímico en el penfigoide cicatricial ocular.
Archivos de la sociedad española de oftalmología, 2001; 7

- 12- NGAN V.
cicatricial pemphigoid. In dermnetnz. [en ligne]. Disponible sur <http://www.dermnetnz.org/dna.bullous.pemphigoid/cicpem.html> (page consultée le 1^{er} mai 2004)
- 13- MORRISON L H.
Direct immunofluorescence microscopy in the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses.
Clinics in dermatology. 2001; 19 : 607-61.
- 14- ROBIN H, HOANG-XUAN T, PRISANT O, TOUBLANC M, PROST C.
Immunoelectron microscopy study of the conjunctiva in cicatricial pemphigoid.
Arch.Exp. Ophthalmol 1999; 237: 39-44.
- 15- MURAAMI, NISHIOKA, SETTERFIELD, BHOGAL, BLACK, ZILLIKENS, YANCEY, BALDING, GIUDICE, DIAZ, NISHIKAWA, KIYOKAWA, HASHIMOTO.
Analysis of antigens targeted by circulating IgG and IgA autoantibodies in 50 patients with cicatricial pemphigoid
Journal of dermatological science 1998; 17: 39-44.
- 16- ROBIN. H, PROST C., HOANG-XUAN.
Comparaison de l'immunofluorescence directe et de l'immunomicroscopie électronique directe dans les conjonctivites auto-immunes.
Ophthalmologie 1997; 11: 377-38.1
- 17- BEDANE C, PROST C, BERNARD P, CATANZANO G, BONNET BLANC J-M, DUBERTRET L.
Cicatricial pemphigoid antigen differs from bullous pemphigoid antigen by its exclusive extracellular localization : a study by indirect immunoelectronmicroscopy.
J. Invest. Dermatol. 1991 july, 97 (1): 3-9.
- 18- BEDANE C, McMILLAN JR, BALDING SD, BERNARD P, PROST C, BONNET BLANC J-M, DIAZ L A, EADY RA, GIUDICE GJ.
Bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid autoantibodies react with ultrastructurally separable epitopes on the BP180 ectodomain: evidence that BP180 spans the lamina lucida.
J.Invest.Dermatol. 1997, 108 (6) : 901-907.
- 19- ZILLIKENS D.
Acquired skin disease of hemidesmosome.
Journal of dermatological science, 1999; 20: 134-154.
- 20- TYAGI S, BHOL K, NATARAJAN K, LIVIR-RALLATOS C, FOSTER CS, AHMED AR.
Ocular cicatricial pemphigoid antigen: partial sequence and biochemical characterisation.
Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 1996 december; 93 (25): 14714-14719.

- 21- HSU RC, LAZAROVA Z, LEE HG, TUNG YC, YU HS.
Antiepiligrin cicatricial pemphigoid.
J. Am. Acad. DERMATOL. 2000 May; 42 (5 Pt 1): 841-4.
- 22- KROMMINGA A, SITARU C, MEYER J, ARNDT R, SCHMIDT E,
CHRISTOPHERS E, BRÖCKER E, ZILLIKENS D.
Cicatricial pemphigoid differs from bullous pemphigoid and pemphigoid gestationis regarding the fine specificity of autoantibodies to the BP180 NC 16A domain.
Journal of dermatological science, 2002; 28: 68-75.
- 23- SETTERFIELD J, THERON J, VAUGHAN RW, WELSH KI, MALLON E,
WOJNAROWSKA F, CHALLACOMBE SJ, BLACK MM.
Mucous membrane pemphigoid : HLA-DQB1*0301 is associated with all clinical sites of involvement and may be linked to antibasement membrane IGG production.
Br. J. Dermatol. 2001; 145: 406-414.
- 24 HEILIGENHAUS A, SCHALLER J, MAUß S, ENGELBRECHT S, DUTT J,
FOSTER CS, STEUHL KP.
Eosinophil granule proteins expressed in ocular cicatricial pemphigoid.
Br.J. Ophthalmol. 1998; 82 : 312-317.
- 25- ELDER MJ, DART JK, LIGHTMAN S.
Conjunctival fibrosis in ocular cicatricial pemphigoid : the role of cytokines.
Exp. Eye. Res. 1997, 65 (2): 165-176.
- 26- RAZZAQUE MS, FOSTER CS, AHMED AR.
Role of connective tissue growth factor in the pathogenesis of conjunctival scarring in ocular cicatricial pemphigoid.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2003; 44(5) : 1998-2003.
- 27- RAZZAQUE MS, AHMED AR.
Collagens, collagen-binding heat shock protein 47 and transforming growth factor β 1 are induced in cicatricial pemphigoid : possible role in dermal fibrosis.
CYTOKINE, 2002, 17 (6) : 311-316.
- 28- RAZZAQUE MS, FOSTER CS, AHMED AR.
Role of macrophage migration inhibitory factor in conjunctival pathology in ocular cicatricial pemphigoid.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. , 2004 april; 45(4): 1174-1181.
- 29- LETKO E, BHOL K, COLON J , FOSTER CS, AHMED AR.
Biology of interleukin 5 in ocular cicatricial pemphigoid.
Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. ,2002, 240 (7):565-569.
- 30- LEE SJ, LI Z ,SHERMAN B, FOSTER CS
serum levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in ocular cicatricial pemphigoid
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci; 1993; (13):3522-3525

- 31- MISEROCCHI E, BALTATZIS S, ROQUE R, AHMED AR, FOSTER CS.
The effect of treatment and its related side effects in patients with severe ocular cicatricial pemphigoid.
Ophthalmology, 2002 ; 109 : 111-118.
- 32- RUOCCO V, RUOCCO E, WOLF R.
Bullous diseases: unapproved treatments or indications.
Clinics in dermatology, 2000; 18: 191-195.
- 33- LE ROUIC JF, ROBIN H, DOAN S, PRISANT O, BELAYACHI N, HOANG-XUAN T.
Traitement des pemphigoïdes oculaires cicatricielles par la sulfasalazine.
Journal français d'ophtalmologie, 1999; 22 (4): 423-425.
- 34- DOAN S, LE ROUIC JF, ROBIN H, PROST C, SAVOLDELLI M, HOANG-XUAN T.
Treatment of ocular cicatricial pemphigoid with sulfasalazine.
Ophthalmology, 2001; 108:1565-1568.
- 35- DONNENFELD E, PERRY H, WALLERSTEIN A, CARONIA R, KANELLOPOULOS A, SFORZA P, D'AVERSA G.
Subconjunctival mitomycin C for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid.
Ophthalmology , 1999; 106: 72-79.
- 36- CELIS SANCHEZ J, LOPEZ FERRANDO N, GARCIA LARGACHA M, GONZALEZ DEL VALLE F, PERAL ORTIZ DE LA TORRE MJ.
Mitomicina C subconjuntival en el tratamiento del penfigoide ocular cicatricial.
Archivos de la sociedad española de oftalmologia, 2002; 77: 501-506.
- 37- McCLUSKEY P, CHANG JH, SINGH R, WAKEFIELD D.
Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid.
Ophthalmology , 2004; 111: 796-801.
- 38- WOLF R, TUZUN B, TUZUN Y.
Dapsone: unapproved uses or indications.
Clinics in dermatology, 2000; 18: 37-53.
- 39- TAUBER J, SAINZ-DE-LA-MAZA M, FOSTER CS.
Systemic chemotherapy for ocular pemphigoid.
Cornea 1991; 10: 185-195.
- 40- DUONG DJ, MOXLEY RT, KELLMAN RM, PINCUS SH, GASPARI AA.
Thalidomide therapy for cicatricial pemphigoid.
J. Am. Acad.dermatol. 2002; 47: s193-s195.
- 41- DRAGAN L, ENG AM, LAM S, PERSSON T.
Tetracyclin and niacinamide: treatment alternatives in ocular cicatricial pemphigoid.
Cutis 1999; 63; 181-183.

- 42- ELDER M, LIGHTMAN S, DART JKG.
Role of cyclophosphamide and high dose steroid in ocular cicatricial pemphigoid.
Br. J. Ophthalmol. 1995; 79: 264-266.
- 43- WOJNAROWSKA F, KIRTSCHIG G, KHUMALO N.
Treatment of subepidermal immunobullous diseases.
Clinics in dermatology 2001; 19: 768-777.
- 44- DURRANI K, PAPALIODIS G, FOSTER CS.
Pulse IV cyclophosphamide in ocular inflammatory disease.
Ophthalmology 2004, 111; 960-965.
- 45- FOSTER CS, AHMED AR.
Intravenous immunoglobulin therapy for ocular cicatricial pemphigoid.
Ophthalmology 1999; 106: 2136-2143.
- 46- SAMI N, BHOL KC, AHMED AR.
Intravenous immunoglobulin therapy in patients with multiple mucosal involvement in mucous membrane pemphigoid.
Clinical immunology 2002; 102: 59-67.
- 47- KRUNDMANN-KOLLMANN M, KORTING HC, BEHRENS S, KASKEL P, LEITER U, KRAHN G, KERSCHER M, PETER RU.
Mycophenolate mofetil: a new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases.
J. Am. Acad. Dermatol. 1999;40: 957-960
- 48- LIPSKY J.J
mycophenolate mofetil
the lancet 1996; 348: 1357-1359
- 49- INGEN-HOUSZ-ORO S, PROST C, PASCAL F, BRETT MD, DOAN S, BACHELEZ H, DUBERTRET L.
Mycophenolate mofetil dans la pemphigoïde cicatricielle: 14 patients. In e2med [en ligne]. Disponible sur
<http://www.e2med.com/sync/cdRoms/derma2003/data/c0008.htm>
- 50- MEGAHED M, SCHMIEDEBERG S, BECKER J, RUZICKA T.
Treatment of cicatricial pemphigoid with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent.
J. Am. Acad. Dermatol. 2001; 45:256-259.
- 51- LETKO E, AHMED AR, FOSTER CS.
Treatment of ocular cicatricial pemphigoid with tacrolimus (FK 506).
Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2001; 239 (6) : 441-444.

- 52- SACHER C, RUBBERT A, KONIG C, SCHARFFETER-KOCHANNEK K, KRIEG T
HUNZELMANN N.
Treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with the tumor necrosis factor alpha
antagonist etanercept.
J. Am. Acad. Dermatol. 2002;46(1): 113-115
- 53- AHMED M.
ocular cicatricial pemphigoid: pathogenesis, diagnosis and treatment
Progress in Retinal and Eye Research. 2004;23: 579-592
- 54- MARX W, REINHARD T, MEGAHED M, SUNDMACHER R.
Immunology-related chronic progressive cicatricial conjunctival diseases: diagnosis,
therapy and prognosis.
Ophthalmologie. 2001;98(2): 185-193
- 55- BAIER G, ZILLIKENS D.
Cicatricial pemphigoid an important differential diagnosis in inflammatory mucous
membrane changes.
Laryngorhinootologie. 1999;78: 632-637

TABLE DES MATIERES

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| PLAN | 5 |
| PREMIÈRE PARTIE : INTRODUCTION | 10 |
| DEUXIEME PARTIE : GÉNÉRALITES | 12 |
| 1- DÉFINITION | 13 |
| a- RAPPEL | 13 |
| b- DÉFINITION | 13 |
| 2- HISTORIQUE | 14 |
| 3- EPIDEMIOLOGIE | 15 |
| 4- DIAGNOSTIC | 16 |
| a- CLINIQUE | 16 |
| b- HISTOPATHOLOGIE | 20 |
| c- DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE | 21 |
| 6- DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS | 28 |
| a- PEMPHIGOIDE BULLEUSE | 28 |
| b- EPIDERMOLYSE BULLEUSE ACQUISE | 28 |
| c- DERMATOSE A IGA LINEAIRE | 29 |
| 6- MECANISMES PATHOLOGIQUES ET ETIOLOGIE | 29 |
| a- PATHOGENICITE DES AUTO ANTICORPS | 29 |
| b- IMMUNOGENETIQUE | 30 |
| c- ROLE DES CELLULES IMMUNITAIRES | 31 |
| d- CYTOKINES | 31 |
| e- ROLE DES MEDICAMENTS | 32 |
| 7- TRAITEMENT | 32 |
| a- TRAITEMENTS LOCAUX | 32 |
| b- TRAITEMENTS SYSTEMIQUES | 33 |
| c- EN CONCLUSION | 40 |
| TROISIEME PARTIE : ÉTUDE DE DIX DOSSIERS | 42 |
| 1- PRESENTATION DES PATIENTS | 43 |
| a- INTRODUCTION | 43 |
| b- CAS CLINIQUES | 44 |
| c- RESULTATS | 59 |
| 2- RÉSULTATS DES TRAITEMENTS | 62 |
| a- ANALYSE PAR MOLECULE | 62 |
| b- ANALYSE DES ASSOCIATIONS DISULONE + CYCLOPHOSPHAMIDE ET DISULONE + MYCOPHENOLATE MOFETIL. (DDS+CPP / DDS+MMF) | 68 |
| QUATRIEME PARTIE : CONCLUSION | 75 |
| CINQUIEME PARTIE : BIBLIOGRAPHIE | 78 |

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 129

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Le traitement médical de la pemphigoïde cicatricielle oculaire : analyse de dix cas

RÉSUMÉ : La pemphigoïde cicatricielle oculaire est une dermatose bulleuse auto immune sous épidermique rare. Son diagnostic est clinique et immunologique. Cliniquement la fibrose et l'inflammation locale sont les deux signes qui la caractérisent. Immunologiquement les différentes techniques permettent de mettre en évidence les auto anticorps et leurs nombreux antigènes qui sont des protéines de la JDE. Son pronostic est redoutable car elle peut évoluer jusqu'à la cécité. Ses étiologies et mécanismes d'action sont mal connus. Son traitement médical met en jeu des molécules anti inflammatoires et surtout immunosuppresseives dont les plus connues sont la dapsonne et le cyclophosphamide. Notre travail étudie la nature et l'efficacité des traitements reçus par dix patients atteints d'OCP dont 7 femmes et 3 hommes avec un âge moyen de 76.6 ans. Les thérapeutiques les plus fréquentes sont la dapsonne le cyclophosphamide et le mycophénolate mofétil. Leur usage en monothérapie est moins efficace qu'en association. Les deux associations qui se détachent sont dapsonne et cyclophosphamide et dapsonne et mycophénolate. La seconde semble plus efficace sur notre groupe. Cette association est peu présente dans la littérature. Mais cela permet de conforter la position du MMF comme molécule de référence possible dans le traitement de l'OCP en attendant des études à plus grande échelle.

Titre en anglais : medical treatment of ocular cicatricial pemphigoid: Study of ten patients

SUMMARY : OCP is a rare subepithelial autoimmune blistering disease, which diagnosis is both clinical and immunological. It is characterised on the clinical side by leading to fibrosis and local inflammation. On the immunological side, various methodologies highlight auto antibodies and their many antigens which are BMZ proteins. Its forecast is frightening because it can lead up to total blindness. Etiologies and mechanisms are not very well known. Treatment requires anti inflammatory and -above all- immunosuppressive agents including dapsonne and cyclophosphamide. The aim of our study was the treatments' nature and efficiency over a group of 10 patients suffering from OCP, including 7 women and 3 men; The group's average age is 76.6 years. Most frequent therapies are dapsonne, cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. Monotherapy of each of these show inferior results than when combined. Best combinations are dapsonne and cyclophosphamide together, as well as dapsonne and mycophenolate. The later one is proving to show the best results for our group. This combination is rarely featured in medical literature. But this might be the way to confirm MMF as a possible reference molecule in OCP treatment, until bigger scaled researches are performed

Discipline: doctorat en médecine générale

MOTS CLÉS : pemphigoïde cicatricielle oculaire / traitement /mycophénolate mofétil cyclophosphamide / dapsonne

KEYWORDS : ocular cicatricial pemphigoid /treatment /dapsonne /cyclophosphamide mycophenolate mofetil

Service de Dermatologie
Hôpital Dupuytren
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges cedex

Discipline : médecine générale