

**Université de Limoges**  
**Faculté de Médecine**

Année 2016

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement  
le 7 octobre 2016  
par

**Marie MONCOURIER**

née le 22 août 1987, à Saint-Junien

## **Epidémiologie de la pemphigoïde cicatricielle**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Christophe BEDANE

M. le Professeur Michel COGNE

M. le Professeur François LABROUSSE

M. le Professeur Denis SAUTEREAU

M<sup>me</sup> le Docteur Nicole SOUYRI

M<sup>me</sup> le Docteur Safaë ASSIKAR

Président et Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge

Membre invité

Membre invité





**Université de Limoges**  
**Faculté de Médecine**

Année 2016

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le 7 octobre 2016

par

**Marie MONCOURIER**

née le 22 août 1987, à Saint-Junien

## **Epidémiologie de la pemphigoïde cicatricielle**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Christophe BEDANE

M. le Professeur Michel COGNE

M. le Professeur François LABROUSSE

M. le Professeur Denis SAUTEREAU

M<sup>me</sup> le Docteur Nicole SOUYRI

M<sup>me</sup> le Docteur Safaë ASSIKAR

Président et Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge

Membre invité

Membre invité



## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	MEDECINE INTERNE
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	O.R.L.
<b>BORDESSOULE</b> Dominique	HEMATOLOGIE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel	IMMUNOLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE



<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe	UROLOGIE
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAINANT</b> Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE



<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES</b> Richard	RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	CANCEROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>VIROT</b> Patrice	CARDIOLOGIE
<b>WEINBRECK</b> Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

<b>BRIE</b> Joël	CHIRURGIE STOMATOLOGIE	MAXILLO-FACIALE	ET
------------------	---------------------------	-----------------	----



## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>BARRAUD</b> Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
<b>BOUTEILLE</b> Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>CHABLE</b> Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MURAT</b> Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>QUELVEN-BERTIN</b> Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b><u>P.R.A.G.</u></b>	
<b>GAUTIER</b> Sylvie	P.R.A.G. ANGLAIS

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

**BUCHON** Daniel





## **Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique**

---

Le 1<sup>er</sup> novembre 2015

### **ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

<b>BLANC</b> Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>CHUFFART</b> Etienne	ANATOMIE
<b>DONISANU</b> Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>FAYE</b> Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FREDON</b> Fabien	ANATOMIE
<b>KASPAR</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>MANCIA</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>MATHIEU</b> Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
<b>OLOMBEL</b> Guillaume	IMMUNOLOGIE
<b>SERENA</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

### **CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX**

<b>ARDOUIN</b> Elodie	RHUMATOLOGIE
<b>ASSIKAR</b> Safaë	DERMATO-VENEREOLOGIE
<b>BIANCHI</b> Laurent	GASTROENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
<b>BORDES</b> Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>BOURMAULT</b> Loïc	OPHTALMOLOGIE
<b>BUISSON</b> Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
<b>CASSON-MASSELIN</b> Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>CAZAVET</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>CHAPELLAS</b> Catherine	REANIMATION
<b>CHATAINIER</b> Pauline	NEUROLOGIE
<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE



<b>COSTE-MAZEAU</b> Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (Surnombre du 1er novembre 2015 au 20 février 2016)
<b>CYPIERRE</b> Anne	MEDECINE INTERNE A
<b>DAIX</b> Thomas	REANIMATION
<b>DIJOUX</b> Pierrick	CHIRURGIE INFANTILE
<b>DOST</b> Laura	OPHTALMOLOGIE
<b>EVENO</b> Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>GANTOIS</b> Clément	NEUROCHIRURGIE
<b>GARDIC</b> Solène	UROLOGIE
<b>GONZALEZ</b> Céline	REANIMATION
<b>GSCHWIND</b> Marion	MEDECINE INTERNE B
<b>HOUMAÏDA</b> Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
<b>KENNEL</b> Céline	HEMATOLOGIE
<b>LACORRE</b> Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE d'URGENCE
<b>LAVIGNE</b> Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>LE BIVIC</b> Louis	CARDIOLOGIE
<b>LE COUSTUMIER</b> Eve	MALADIES INFECTIEUSES
<b>LEGROS</b> Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>LERAT</b> Justine	O.R.L.
<b>MARTIN</b> Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>MATT</b> Morgan	MALADIES INFECTIEUSES
<b>MESNARD</b> Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

<b>MONTCUQUET</b> Alexis	NEUROLOGIE
<b>PAPON</b> Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>PETITALOT</b> Vincent	CARDIOLOGIE
<b>PONTHIER</b> Laure	PEDIATRIE
<b>ROGER</b> Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>SAINT PAUL</b> Aude	PNEUMOLOGIE
<b>SCOMPARIN</b> Aurélie	O.R.L.
<b>TAÏBI</b> Abdelkader	CANCEROLOGIE
<b>TRIGOLET</b> Marine	PEDIATRIE

#### **CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**RUDELLE** Karen

#### **CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE**

(du 1er novembre 2015 au 31 octobre 2016)

**LAUCHET** Nadège

#### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE	INFANTILE
	(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)	

<b>CROS</b> Jérôme	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
	(du 1 <sup>er</sup> mai 2014 au 31 octobre 2018)

## Remerciements

---

**A mon Maître et Président de thèse,  
Monsieur le Professeur Christophe BEDANE,**

Je vous remercie pour toute la confiance que vous m'avez accordée durant tout mon internat. Vous avez su à travers vos qualités scientifiques et humaines nous transmettre de nombreuses connaissances. Je vous remercie tout particulièrement pour votre aide apportée lors de ce travail, pour votre disponibilité et votre accessibilité. Je vous prie de croire en l'expression de ma sincère reconnaissance.

**A mon jury de thèse,**

**A Monsieur le Professeur Michel COGNE,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse et de m'avoir donné l'opportunité de réaliser mon stage de master 1 au sein de votre laboratoire. Cela a été pour moi une expérience très enrichissante.

**A Monsieur Le Professeur François LABROUSSE,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse. Je garde un très bon souvenir de mon stage effectué dans votre service qui m'a beaucoup apporté pour ma formation. Merci pour votre disponibilité et votre enseignement.

**A Monsieur Le Professeur Denis SAUTEREAU,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse.

Nous n'avons pas eu l'occasion de travailler ensemble durant mon internat mais je garde un excellent souvenir de mon stage dans votre service pendant mon externat.

**A Madame le Docteur Nicole SOUYRI,**

Je vous remercie pour votre bonne humeur, votre présence, votre accessibilité et vos connaissances que vous nous faites partager.

**A Madame le Docteur Safaë ASSIKAR,**

Je te remercie d'avoir partagé avec moi ton expérience tout au long de mon internat.

Un grand merci pour ton aide et tes conseils pour ma thèse qui m'ont été très précieux. J'espère qu'on restera en contact. Je te souhaite une grande carrière en dermatologie.



## **A mes collègues et amis,**

Je remercie l'ensemble de mes co-internes de dermatologie : Marion, Emilie, Stéphanie, Laurence, Ali et Romain pour ses années de travail à vos côtés.

Marion, je garderai un très bon souvenir de ces 4 années à tes côtés durant lesquelles nous avons gravi ensemble chaque étapes de l'internat. Je te souhaite bon courage pour ta soutenance de thèse qui ne va pas tarder et à bientôt pour les prochaines étapes.

Emilie, *tututute*, je te remercie pour ces bons moments, ton soutien et nos fous rires. Je te souhaite plein de bonheur et de réussite.

Stéphanie, merci pour tous ces bons moments, pour ta joie de vivre, pour le très bon semestre passé à tes côtés, je penserai à toi à chaque fois que je retournerai manger au relais H. Bon courage pour la fin de ton internat.

Les filles, vous serez toujours les bienvenues pour un séjour au ski.

Merci aux médecins du service de dermatologie : Ioana Matéi, Phuong-Maï Dang-Darthout, Philippe Négrier, Jacqueline Fayole, Cécilia Enescu.

Merci Cécilia pour tout ce que tu m'as appris, pour ta gentillesse et ton soutien.

Merci à l'ensemble de l'équipe du service de dermatologie. J'ai passé d'excellents moments à vos côtés. Merci pour votre accueil, votre gentillesse. Vous allez me manquer.

Je remercie l'ensemble des équipes des services où je suis passée durant mon internat et pour la qualité de leur accueil. Merci à l'ensemble de mes co-internes, merci à Armand de m'avoir obtenu une partie des photos de ma thèse.

Merci à Elodie Vandeix pour tout tes conseils, ton aide, ton soutien et ta gentillesse durant mon premier semestre.

Merci à Delia Molnar pour ce dernier semestre qui a été très agréable à tes côtés.

Merci à Madame le Professeur Marie-Thérèse Leccia pour votre accueil et les opportunités que vous m'offrez au sein de votre équipe.

Merci à toute l'équipe du service de dermatologie de Grenoble et à mes co-internes Clémentine, Julia, Elisa, Caroline, Margaux, Josépha, Marion pour votre accueil et ses bons moments passés à vos côtés. J'espère qu'il y en aura pleins d'autres.

Merci à François Dalmay de m'avoir aidé pour l'analyse statistique de ma thèse.

Merci à Damien Audevard de m'avoir aidé à recueillir des données pour ma thèse.

## **A mes amis,**

Merci à mes copines d'externat : Marine, Nathalie, Marina et Sarah pour les merveilleux moments passés ensemble.

Marine pour toutes nos longues conversations téléphoniques passées et à venir. Ton soutien et tes encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort. Nathalie, merci pour ta générosité, pour toutes nos heures passées à réviser chez toi et nos bons moments. Marina, merci pour nos fous-rires à la BU, ton apaisement, ta gentillesse. Sarah, merci pour nos moments partagés, nos coups de stress et nos soirées studieuses du dernier moment. Merci à Armand et à Nico.

## **A ma famille,**

A Richard,

Merci pour ton amour et ton soutien durant ces années. Je n'y serais pas arrivé sans toi.  
Merci pour le bonheur passé et à venir. Je t'aime.

A mes parents bien aimés,

à qui je dois celle que je suis aujourd'hui. Merci pour votre soutien votre confiance et votre amour (sans parler d'une histoire de fée clochette et de feux de l'amour) Merci pour votre soutien inconditionnel.

Merci à mes deux sœurs adorées Emma et Ninon, qui m'ont supportée pendant toutes ses années et qui savent toujours m'écouter et me soutenir.

Merci à mon petit neveu Jules et à tous mes futurs neveux et nièces à venir.

Merci à mes beaux frères Alex et Pierre, bienvenue dans la famille

A mes grands-parents,

Merci pour votre amour et vos encouragements.

Merci à papy qui m'a appris comment gravir « doucement » chaque étape de ma vie. Merci pour tous nos bons moments.

Merci à mamie qui, avec ses cours de tricotin, m'a appris la patience.

Merci à mémé pour toutes nos conversations et nos lectures partagées.

Merci à pépé qui me manque beaucoup. J'aurai tant aimé que tu sois là pour cette étape de ma vie.

Merci à ma vieille mamie, J'ai eu la chance de partager de nombreux moments inoubliables avec toi où tu m'as transmise ton expérience de la vie.

Merci à mes oncles et tantes pour leur affection.

Merci à Nadine et Thierry pour leur gentillesse, leur générosité et leur accueil.

Merci à Dominique, qui depuis le jour de mon baptême a su me transmettre son amour pour la médecine.

Merci à ma cousine Elodie, pour son soutien durant mes études et pour mon premier stéthoscope.

Merci à l'ensemble de ma famille et de mes amis.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :  
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »  
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

Introduction .....	24
I. La pemphigoïde cicatricielle.....	25
I.1. La pemphigoïde cicatricielle : une Dermatose Bulleuse Auto-immune (DBAI) .....	25
I.1.1. La peau et ses systèmes de cohésion .....	25
I.1.1.1 La cohésion inter-kératinocytaire .....	25
I.1.1.2 L'adhérence dermo-épidermique .....	26
I.1.2. La physiopathologie des DBAI .....	27
I.1.3. Les techniques diagnostiques des pathologies bulleuses.....	27
I.1.3.1 Les critères cliniques.....	27
I.1.3.2 Les examens complémentaires .....	27
I.1.3.2.1. L'examen histopathologique.....	28
I.1.3.2.2. L'immunofluorescence cutanée directe (IFD).....	28
I.1.3.3 L'immunofluorescence indirecte (IFI).....	28
I.1.3.4 L'immunochimie .....	29
I.1.3.5 La microscopie électronique .....	29
I.2. Les caractéristiques de la pemphigoïde cicatricielle (PC).....	30
I.2.1. L'historique .....	30
I.2.2. L'immunopathologie .....	30
I.2.3. Les différents types d'atteinte clinique de la pemphigoïde cicatricielle .....	32
I.2.3.1 L'atteinte buccale .....	32
I.2.3.2 L'atteinte oculaire .....	33
I.2.3.3 L'atteinte génitale .....	36
I.2.3.4 L'atteinte oesophagienne .....	37
I.2.3.5 L'atteinte ORL .....	37
I.2.3.6 L'atteinte cutanée.....	38
I.2.4. Les différentes formes cliniques .....	39
I.2.5. L'histologie de la pemphigoïde cicatricielle .....	40
I.2.6. L'immunofluorescence cutanée directe dans la pemphigoïde cicatricielle .....	41
I.2.7. L'immunofluorescence indirecte dans la pemphigoïde cicatricielle .....	42
I.2.8. L'immunotransfert et le test ELISA dans la pemphigoïde cicatricielle .....	43
I.2.9. L'immunomicroscopie électronique directe et indirecte dans la pemphigoïde cicatricielle .....	44
I.2.10. Les diagnostics différentiels de la pemphigoïde cicatricielle .....	45
I.2.10.1 La Pemphigoïde bulleuse (PB) .....	45
I.2.10.1.1. Les signes cliniques de la PB.....	45
I.2.10.1.2. Le diagnostic de PB.....	45
I.2.10.1.3. L'évolution et le traitement de la PB.....	45
I.2.10.2 Epidermolyse bulleuse acquise.....	46
I.2.10.3 Dermatoses à IgA linéaire.....	46
I.2.10.4 Le lupus systémique érythémateux bulleux .....	47
I.2.10.5 Le pemphigus paranéoplasique.....	47
I.2.10.6 La pemphigoïde anti-p105 .....	47
I.2.10.7 La pseudopemphigoïde oculaire .....	48
I.2.11. L'évaluation de la pemphigoïde cicatricielle .....	48
I.2.12. La surveillance et le suivi de la pemphigoïde cicatricielle .....	51



I.2.13. Le traitement de la pemphigoïde cicatricielle .....	52
I.2.13.1 Dapsone (Disulone®).....	52
I.2.13.2 Sulfasalazine (Salazopyrine®).....	52
I.2.13.3 La corticothérapie.....	52
I.2.13.4 Les cyclines .....	53
I.2.13.5 Cyclophosphamide.....	53
I.2.13.6 Mycophénolate mofétil (CellCept®) .....	53
I.2.13.7 Immunoglobulines intraveineuses.....	53
I.2.13.8 Anti TNF $\alpha$ .....	53
I.2.13.9 Rituximab (Mabthéra®).....	53
I.2.13.10 Traitements locaux.....	54
I.2.13.10.1. Traitements locaux au niveau de la muqueuse buccale .....	54
I.2.13.10.2. Traitements locaux au niveau oculaire .....	54
I.2.13.11 Prise en charge thérapeutique de la pemphigoïde cicatricielle.....	55
I.2.13.11.1. Pemphigoïde cicatricielle sans atteinte oculaire.....	55
I.2.13.11.2. Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte oculaire.....	55
I.2.14. Le pronostic de la pemphigoïde cicatricielle .....	55
II. Etude épidémiologique de la pemphigoïde cicatricielle et analyse du retard diagnostique : observation dans le centre de référence des pathologies bulleuses du CHU de Limoges de 2005 à 2015.....	56
II.1. Matériel et Méthodes :.....	56
II.1.1. Objectif de l'étude : .....	56
II.1.2. Objectifs secondaires : .....	56
II.1.3. Schéma de l'étude : .....	57
II.1.4. Critères d'inclusion : .....	57
II.1.5. Recueil de données .....	57
II.1.6. Critère de jugement principal.....	58
II.1.7. Critères de jugement secondaires.....	58
II.1.8. Analyse statistique : .....	58
II.2. Résultats .....	59
II.2.1. Retard diagnostique .....	59
II.2.2. Démographie .....	60
II.2.3. Incidence annuelle en Limousin .....	61
II.2.4. Incidence annuelle en France métropolitaine .....	63
II.2.5. Prévalence en Limousin en 2015 .....	65
II.2.6. Prévalence en France en 2015 .....	65
II.2.7. Sex-ratio .....	66
II.2.8. Age au moment du diagnostic .....	67
II.2.9. Les manifestations cliniques de la pemphigoïde cicatricielle : types d'atteintes ..	68
II.2.10. Les résultats de l'immunofluorescence cutanée directe.....	69
II.2.11. Les résultats de l'immunofluorescence cutanée indirecte et des tests Elisa .....	70
II.2.12. Les thérapeutiques utilisées .....	71
II.2.13. Evolution de la pemphigoïde cicatricielle sous traitement.....	73
II.2.14. Age de décès et proportion de décès.....	74
II.2.15. Atteinte ophtalmique au moment du diagnostic.....	77
II.2.16. Néoplasie associée .....	77
III. Discussion.....	78



III.1. La population :.....	78
III.1.1. Retard diagnostique .....	78
III.1.2. Incidence annuelle.....	79
III.1.3. Prévalence.....	80
III.1.4. Sex ratio .....	80
III.1.5. Age au moment du diagnostic.....	80
III.1.6. Les manifestations cliniques de la pemphigoïde cicatricielle : types d'atteintes .	80
III.1.7. Les résultats de l'immunofluorescence cutanée directe.....	81
III.1.8. Les résultats de l'immunofluorescence cutanée indirecte et des tests Elisa.....	81
III.1.9. Les thérapeutiques utilisées .....	82
III.1.10. Evolution de la pemphigoïde cicatricielle sous traitement.....	83
III.1.11. Age de décès et proportion de décès.....	84
III.1.12. Atteinte ophtalmique au moment du diagnostic.....	84
III.1.13. Néoplasie associée .....	84
Conclusion .....	85
Références bibliographiques .....	86
Annexes .....	94
Liste des Abréviations.....	114
Serment d'Hippocrate .....	115



## Table des illustrations

Figure 1 : Système d'adhésion dermoépidermique : ensemble des protéines de la jonction dermoépidermique ( <i>Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. Lancet Lond Engl. 26 janv 2013;381(9863):320-32.</i> ) .....	26
Figure 2 : Erosion gingivale dans la pemphigoïde cicatricielle .....	32
Figure 3 : Atteintes oculaires de stade III avec symblépharons de patients atteints de PC du centre de référence des pathologies bulleuses du CHU de Limoges .....	34
Figure 5 : Ulcération génitale post-bulleuse dans le cadre d'une PC (Fleming TE, Korman NJ. Cicatricial pemphigoid. <i>J Am Acad Dermatol. oct 2000;43(4):571-591-594.</i> ) .....	36
Figure 6 : Ulcération post-bulleuse d'un cas de PC avec atteinte du vertex (centre de référence des pathologies bulleuses du CHU de Limoges).....	38
Figure 7 : Aspect histologique d'une biopsie cutanée d'un patient de notre étude atteint d'une PC : décollement bulleux sous-épidermique avec infiltrat inflammatoire dermique.....	40
Figure 8 : IFD réalisée sur une muqueuse en péri-lésionnelle dans le cadre d'une PC : dépôt d'IgG sous épithélial au niveau de la membrane basale .....	41
Figure 9 : IFI d'un sérum de patient atteint de PC qui révèle la présence d'un anticorps IgG circulants qui sur la face épidermique.....	42
Figure 10 : Score d'évaluation de la PC : MMPDAI (Murrell DF et al. Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: Recommendations of an international panel of experts. <i>J Am Acad Dermatol. janv 2015;72(1):168-74.</i> ).....	50
Figure 11 : Délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de pemphigoïde cicatricielle en mois pour chaque patient.....	59
Figure 12 : Répartition des patients inclus en fonction de leur lieu de vie observés de 2005 à 2015 dans le centre de référence des pathologies bulleuses du service de dermatologie du CHU de Limoges.....	60
Figure 13 : Répartition des 37 patients inclus dans l'étude, atteint de pemphigoïde cicatricielle en fonction de leur sexe en nombre de cas et en pourcentage. ....	66
Figure 14 : Répartition du nombre de cas de PC en fonction de l'âge au moment du diagnostic.....	67
Figure 15 : Nombre de cas en fonction de chaque type d'atteintes cliniques de PC chez les 37 patients inclus dans l'étude .....	68
Figure 16 : Nombre de cas en fonction de chaque type d'immunoglobulines observées dans les résultats de l'immunofluorescence cutanée directe associé à la fréquence de la positivité de chaque immunoglobulines .....	69
Figure 17 : Nombre de cas en fonction des résultats du test ELISA des patients atteints d'un pemphigoïde cicatricielle avec fréquence de chaque résultat .....	70
Figure 18 : Nombre de cas ayant utilisé chaque traitement chez les 37 patients atteints d'une pemphigoïde cicatricielle inclus dans l'étude et fréquence d'utilisation de chaque traitement .....	71

Figure 19 : Nombre de cas en fonction des options thérapeutiques utilisées, du nombre de ligne de traitement chez les 37 cas atteints d'une pemphigoïde cicatricielle inclus dans l'étude et la fréquence de chaque option thérapeutique utilisée.....	72
Figure 20 : Nombre de cas en fonction de l'évolution de la Pemphigoïde cicatricielle sous traitement et fréquence de chaque type d'évolution parmi 33 des 37 cas de l'étude inclus..	73
Figure 21 : Graphique de survie cumulée des cas de pemphigoïde cicatricielle de l'étude d'après la courbe de survie de Kaplan-Meier avec un temps en années .....	76
Figure 22 : Nombre de cas en fonction de l'atteinte ophtalmique évalué par les stades de Tauber au moment du diagnostic parmi les 29 patients de l'étude avec une atteinte ophtalmique .....	77



## Table des tableaux

---

Tableau 1: Délai entre apparition des symptômes et diagnostic de PC en mois.....	59
Tableau 2 : Incidences des cas de PC en Limousin pour 100 000 habitants (ha) à partir des données de l'INSEE pour la population (pop) en Limousin en fonction du nombre de cas par an et de leur âge.....	62
Tableau 3 : Incidences des cas de pemphigoïde cicatricielle pour 100 000 habitants (ha) en France métropolitaine en fonction des années et des tranches d'âges à partir des données de l'INSEE après standardisation directe des taux en fonction des effectifs des tranches d'âges .....	64
Tableau 4 : Prévalence en 2015 des cas de pemphigoïde cicatricielle en Limousin pour 100000 habitants (ha) à partir des données de l'INSEE.....	65
Tableau 5 : Age des patients atteints d'une PC au moment du diagnostic .....	67
Tableau 6 : Age de décès des patients atteints de pemphigoïde cicatricielle dans l'étude ...	74
Tableau 7 : Tableau de survie de l'étude en fonction du délai de suivi .....	75
Tableau 8 : Kaplan-Meier : Statistiques de Survie pour le délai de suivi de l'étude avec comme variable censure le décès .....	75

## Introduction

---

La pemphigoïde cicatricielle (PC) est une dermatose bulleuse auto-immune sous épidermique qui touche principalement les muqueuses. Elle évolue de façon chronique vers une cicatrice atrophiante. Au cours du temps, elle a porté plusieurs noms comme pemphigoïde bénigne des muqueuses, dermatite bulleuse mucosynéchiante et atrophiante. Elle est proche de la pemphigoïde bulleuse par certains aspects histologiques et immunopathologiques mais s'en différencie par son expression clinique, son évolution chronique et sa prédisposition immunogénétique. Elle touche principalement le sujet âgé. Il existe des formes mono-symptomatiques avec l'atteinte d'une seule muqueuse principalement buccale ou oculaire. Il ne semble pas avoir de préférences géographiques ou raciales.

La PC est une maladie rare. Les données épidémiologiques sont encore mal connues et peu d'études ont été réalisées dans la littérature. Nous avons constaté que les patients étaient fréquemment adressés à un stade déjà évolué de la maladie avec des lésions parfois irréversibles. Aucune donnée n'avait encore été rapportée dans la littérature sur le retard diagnostic qui est déterminant dans le pronostic fonctionnel du patient.

L'objectif de notre étude était de déterminer le retard diagnostic moyen dans cette pathologie et les données épidémiologiques à partir des consultations du centre de référence des pathologies bulleuses du CHU de Limoges.

# I. La pemphigoïde cicatricielle

---

## I.1. La pemphigoïde cicatricielle : une Dermatose Bulleuse Auto-immune (DBAI)

Pour comprendre la physiopathologie des DBAI, il faut tout d'abord s'intéresser à la composition de la peau et de ses systèmes d'ancrage.

### I.1.1. La peau et ses systèmes de cohésion

La peau est constituée de trois couches principales : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. L'épiderme est un épithélium pluristratifié. Il est composé de 90 à 95 % de kératinocytes qui forment des couches. Il contient également des mélanocytes responsables de la pigmentation, des cellules de Langerhans et des cellules de Merkel.

Le derme est constitué d'un petit nombre de cellules et d'une matrice extracellulaire bien développée. Les cellules dermiques sont principalement les fibroblastes. Le derme est traversé par des vaisseaux sanguins, de vaisseaux lymphatiques et de nerfs.

L'hypoderme, partie la plus profonde de la peau est un tissu adipeux très vascularisé. Les DBAI touche les systèmes de cohésion entre les kératinocytes de l'épiderme mais aussi entre le derme et l'épiderme.

#### I.1.1.1 La cohésion inter-kératinocytaire

La cohésion inter-kératinocytaire est assurée par des complexes multi protéiques composés de protéines d'adhésion de surface (CAM : *Cell Adhesion Molecules*). Les CAM sont des molécules transmembranaires qui interagissent avec des molécules d'adhésion présentes à la surface des cellules voisines. Elles interviennent également dans la transduction des signaux entre les cellules en communiquant avec le cytosquelette. Ces complexes multi-protéiques maintiennent l'intégrité de l'épithélium mais régulent aussi de nombreux phénomènes biologiques comme la croissance et la différenciation cellulaire [1]–[5]. Les CAM intervenant dans l'adhésion inter-kératinocytaire font partie de la famille des cadhérines [1].

Les desmosomes sont les complexes majeurs de l'adhésion entre les kératinocytes. Ils sont constitués :

- De protéines transmembranaires: les desmoglénines et les desmocollines
- De composants cytoplasmiques : la desmoplakine I et II, la plakoglobine et la plakophiline qui forment la plaque desmosomale cytoplasmique.

Les domaines extracellulaires des cadhérines desmosomales permettent l'adhésion intracellulaire et leurs domaines intracellulaires les relient aux filaments des cytokératines. Dans le pemphigus vulgaire, les anticorps anti-desmoglénine 3 et 1 entraînent une perte de cohésion interkératinocytaire responsable de la formation de bulles intra-épidermiques [6], [7]. Il existe aussi des jonctions adhérentes ou zonulae adherens composées de cadhérines qui assurent le maintien de la stratification épidermique, les jonctions serrées ou zonula occludens et les jonctions lacunaires qui permettent les échanges intercellulaires.

### I.1.1.2 L'adhérence dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique permet la cohésion entre le derme et l'épiderme. Elle est composée de différents types de collagène, de protéoglycanes, de glycoprotéines et de protéines produits principalement par les kératinocytes.

Les hémidesmosomes situés dans la membrane cytoplasmique basale des kératinocytes de la couche basale de l'épiderme, sont le site d'insertion pour les filaments de kératine à la membrane cytoplasmique basale. Ils permettent également la liaison à la membrane basale sous jacente. La membrane basale est composée de la lamina lucida et la lamina densa. La lamina lucida est composée des filaments d'encrages qui relient les hémidesmosomes aux structures sous jacentes. Les hémidesmosomes sont composés de protéines cytoplasmiques et transmembranaires. Les protéines cytoplasmiques interviennent dans l'ancrage des filaments de kératines à la plaque cytoplasmique des hémidesmosomes. Il s'agit de deux membres de la famille des plakines : l'antigène de la pemphigoïde bulleuse 230 (antigène de la pemphigoïde bulleuse 1) et la plectine. Les composants transmembranaires des hémidesmosomes sont l'antigène de la pemphigoïde bulleuse 180 et l'intégrine  $\alpha_6\beta_4$ . Ils assurent l'interaction des kératinocytes basaux avec les protéines de la membrane basale [1], [8].

La membrane basale correspond à une organisation supramoléculaire. Elle est composée d'un réseau de laminine et de collagène IV qui servent de support aux fibres d'ancrage (collagène VII, fibuline 1 et 2, perlecan et nidogène). Les interactions, entre la laminine 5 et l'intégrine  $\alpha_6\beta_4$  sur le versant épidermique et avec le collagène VII sur le versant dermique, est essentiel à la cohésion dermo-épidermique [1], [2], [8]–[10]. La jonction dermoépidermique est représentée dans la figure 1.

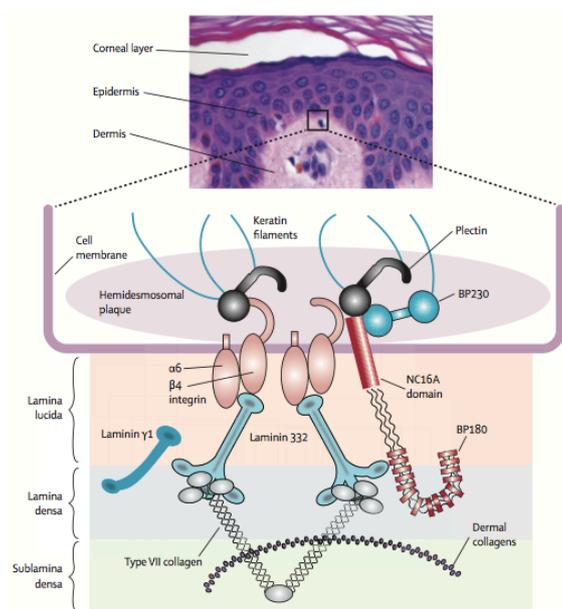


Figure 1 : Système d'adhésion dermoépidermique : ensemble des protéines de la jonction dermoépidermique (Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. Lancet Lond Engl. 26 janv 2013;381(9863):320-32.)

Il existe de nombreuses pathologies bulleuses parmi lesquelles les DBAI caractérisées en fonction du type de bulles (annexe 1). Il existe deux plans de clivages naturels au niveau de la peau : entre la couche cornée et les autres couches de l'épiderme et entre l'épiderme et le derme. Les processus pathologiques peuvent utiliser ces plans de clivages ou créer d'autres zones de fragilité [1].

### **I.1.2. La physiopathologie des DBAI**

Les DBAI correspondent à l'atteinte des systèmes de jonction par des auto-anticorps dirigés soit contre des composants du système interkératinocytaire soit contre des composants de la jonction dermo-épidermique. La fixation des auto-anticorps altère la fonction d'adhérence de ces protéines et entraîne la formation de bulles [11].

On distingue deux groupes de DBAI :

- les DBAI intra épidermiques : groupe des pemphigus. Les auto-anticorps ciblent les desmosomes et entraînent une perte de cohésion des kératinocytes (acantholyse). Il s'agit des anticorps anti-substance intercellulaires [11].
- Les DBAI sous-épidermiques : Les composants de la jonction dermoépidermique sont la cible d'auto-anticorps, entraînant la perte d'adhérence dermo-épidermique. Il s'agit des anticorps anti-membrane basale [11].

### **I.1.3. Les techniques diagnostiques des pathologies bulleuses**

#### **I.1.3.1 Les critères cliniques**

Une bulle est une collection liquidienne superficielle à contenu clair ou séro-hématique de taille supérieure à 5mm. Elle peut siéger sur la peau ou sur les muqueuses. L'aspect de la bulle renseigne sur le plan de clivage et sur son origine.

Une bulle sous-épidermique qui correspond au clivage entre le derme et l'épiderme correspond à une bulle tendue, car le toit de la bulle est constitué par l'épiderme intact, à contenu clair ou parfois hématique. Une bulle intraépidermique, qui correspond à un détachement des kératinocytes entre eux, correspond plutôt à une bulle flasque et fragile car le toit de la bulle est très fin du fait du clivage intraépidermique [11].

#### **I.1.3.2 Les examens complémentaires**

Devant une suspicion de DBAI il faut réaliser plusieurs examens complémentaires :

- Une biopsie sous anesthésie locale d'une bulle cutanée intacte et récente (ou du bord d'une érosion muqueuse) pour examen histopathologique.
- Une biopsie (peau ou muqueuse) en zone péri-lésionnelle pour IFD, à congeler immédiatement dans l'azote liquide ou à mettre dans un milieu de transport spécial (liquide de Michel).
- Un prélèvement sanguin pour la recherche d'anticorps sériques.

### **I.1.3.2.1. L'examen histopathologique**

L'histologie d'une biopsie cutanée ou muqueuse avec analyse au microscope optique, permet de faire la différence entre les bulles sous-épidermiques et les formes intra-épidermiques. Elle consiste à une biopsie le plus souvent réalisée au punch à l'emporte-pièce (le plus courant : 4 mm de diamètre). La biopsie est ensuite placée dans un fixateur dont le plus adéquat est le formol à 10% puis incluse dans un bloc de paraffine et découpée en fines lames. La coloration de routine utilisée est l'hématoxyline-éosine-safran. Les lames sont ensuite analysées au microscope optique. Elle est souvent insuffisante pour le diagnostic précis de DBAI et nécessite une confrontation avec les résultats des examens immuno-pathologiques [1]. La biopsie conjonctivale est réalisée après injection sous-conjonctivale de lidocaïne ou anesthésie péri-bulbaire. Le prélèvement est réalisé au niveau de la conjonctive bulbaire péri-limbique, en zone inflammatoire si possible, d'une taille idéale de 10 mm x 3 mm. La biopsie au niveau du fornix aggrave son comblement et la formation de symblépharon. La zone laissée à nu peut être comblée par un fragment de membrane amniotique épithélium vers le haut, maintenu par une goutte de colle biologique. L'absence de fils limite l'inflammation postopératoire.

### **I.1.3.2.2. L'immunofluorescence cutanée directe (IFD)**

Le diagnostic des maladies bulleuses a été largement amélioré par l'application de la technique d'immunofluorescence directe aux biopsies cutanées pour y rechercher des motifs antigéniques cellulaires ou tissulaires. Le principe consiste à déposer un anticorps spécifique de l'antigène recherché sur la lame d'une biopsie cutanée coupée en congélation. Pour visualiser le complexe antigène-anticorps, on utilise un fluorochrome (colorant fluorescent) qui prend une couleur verte ou rouge au microscope électronique équipé d'une lampe à UV. Cette technique nécessite une congélation rapide de la biopsie afin de préserver les sites antigéniques. Les fixateurs usuels tel que le formol dénaturent ces sites et ne peuvent donc pas être utilisés. Les quatre anticorps utilisés en routine détectent l'IgA, l'IgG, l'IgM et le C3 [12].

Une biopsie cutanée est réalisée à l'aide d'un punch en peau péri-lésionnelle (non au niveau d'une bulle ou d'une vésicule). Elle est déposée dans un cryotube sec, résistant au froid, qui est par la suite immergé dans l'azote liquide. Elle est pratiquée en peau péri-lésionnelle clivée par le NaCl afin de déterminer la topographie de la cible des auto-anticorps affectant la jonction dermo-épidermiques [1].

### **I.1.3.3 L'immunofluorescence indirecte (IFI)**

Elle permet de détecter ou quantifier les auto-anticorps circulants. Elle est réalisée sur différents substrats : peau normale clivée par le NaCl, œsophage de singe [1]. Cet examen réalisé avec le sérum du malade permet de localiser les anticorps anti-membrane basale par rapport au clivage induit par le NaCl molaire : dépôts immuns soit au toit de la bulle (pemphigoïde bulleuse ou pemphigoïde cicatricielle) soit à son plancher (pemphigoïde cicatricielle ou épidermolyse bulleuse acquise).

Elle consiste à déposer le sérum du malade, contenant un anticorps circulant dirigé contre un site antigénique cutané, sur une coupe congelée de peau normale. La présence du

complexe antigène-anticorps formé dans la coupe histologique est ensuite révélée par un fluorochrome couplé à l'anticorps [12].

#### **I.1.3.4 L'immunochimie**

Elle permet de caractériser et de confirmer la spécificité des auto-anticorps circulants. Les kits ELISA utilisent des protéines recombinantes (desmogléine 3 et 1 pour le groupe des pemphigus et l'antigène BP180 et 230 pour la pemphigoïde bulleuse). Les techniques d'immunoempreinte (western blot, immunoblot, immunotransfert) et d'immunoprécipitation permettent de détecter des anticorps circulants et de caractériser le poids moléculaire de l'antigène cutané contre lequel sont dirigés ces anticorps. Cela permet de pouvoir détecter la réactivité à de nouveaux antigènes [1]. L'immunotransfert étudie la réactivité du sérum du patient sur les protéines extraites de peau normale (ou de membrane amniotique). Il permet de caractériser les protéines dermiques ou épidermiques reconnues par les auto-anticorps sériques en fonction de leur poids moléculaire.

#### **I.1.3.5 La microscopie électronique**

Elle permet l'identification du plan de clivage. L'immunomicroscopie électronique directe sur biopsie de peau ou de muqueuse permettant de localiser précisément les dépôts immuns dans la JDE ou la jonction chorioépithéliale (surtout utile pour le diagnostic de pemphigoïde cicatricielle ou d'épidermolyse bulleuse acquise).



## **I.2. Les caractéristiques de la pemphigoïde cicatricielle (PC)**

### **I.2.1. L'historique**

Les premiers cas décrits de pemphigoïde cicatricielle sont mal connus. Wichmann [13] décrit ce qui semble être le premier cas de pemphigoïde oculaire en 1783. En 1858, Cooper a rapporté un patient avec des érosions, des cicatrices de la conjonctive et des bulles transitoires de la peau. D'autres rapports de patients similaires ont été publiés à la fin des années 1800. Par la suite, Thost décrit en 1911 « un pemphigus des muqueuses bénin » qui correspondrait à la formation de bulles évoluant vers un aspect cicatriciel des muqueuses. Cependant, jusqu'au milieu des années 1900, les cas de PC ont continué à être classés comme une variante de pemphigus et étaient connus principalement comme « pemphigus des conjonctives » ou « pemphigus oculaire ».

Ce n'est que dans les études menées par Civatte [14] en 1943 et par Lever [15] en 1951 que la pemphigoïde cicatricielle est différenciée des autres pathologies vésiculobulleuses sur des bases histopathologiques. Elle est appelée « benign mucous membrane pemphigoid » [16].

Au fil des années, cette maladie a été citée sous de nombreux noms : pemphigoïde bénigne des muqueuses, pemphigoïde cicatricielle, pemphigoïde orale et pemphigoïde oculaire. Le nom pemphigoïde bénigne des muqueuses, a été inventé par Lever en 1953. Il a utilisé ce terme car les patients atteints de cette maladie ne mourraient pas contrairement à ceux atteints de pemphigus. Ce terme a par la suite été remis en cause car les atteintes oculaires et oesophagiennes graves n'en font pas une pathologie bénigne [17]. Une variante clinique qui affecte la tête et le cou a été décrit par Brunsting et Perry en 1957. Lever suggérait que "pemphigoïde cicatricielle" pouvait être un nom plus approprié. Au début des années 1960, le terme de pemphigoïde cicatricielle a commencé à apparaître dans la littérature. La connaissance des différents modèles de cette maladie a été prolongée par Hardy et al, qui en 1971 ont publié des données cliniques et de laboratoire pour une série de 81 patients [18]. Les résultats d'immunofluorescence ont suggéré une origine auto-immune [17]. Il a été démontré que la PC est une dermatose bulleuse sous épidermique qui est une entité à part entière dans les pathologies bulleuses.

### **I.2.2. L'immunopathologie**

Dans la pemphigoïde cicatricielle, il existe un polymorphisme clinique corrélé à une importante hétérogénéité immunopathologique. Pour un même patient, un même auto-antigène peut être la cible de plusieurs auto-anticorps. A l'inverse, pour un phénotype clinique commun à plusieurs patients, différentes cibles auto-antigéniques ont été identifiées. Ce polymorphisme rend difficile d'établir des critères diagnostics. La principale cible des auto-anticorps dans la PC est l'antigène PB180. Mais d'autres antigènes cibles ont été identifiés comme l'antigène BP230, la sous-unité beta des laminines 5 et 6 chez 20% des patients, la sous-unité  $\beta 4$  de l'intégrine et le collagène VII [19].

Un terrain immunogénétique favorisant est évoqué, en particulier en présence de l'allèle HLA-DQB1\*0301 [20], [21]. Au cours des processus inflammatoires qui ont lieu dans la PC, des dommages tissulaires entraînent l'exposition d'épitopes antigéniques jusqu'alors non exposés. On parle alors de diffusion d'autoréactivité, responsable d'une réponse immunitaire spécifique humorale et cellulaire [22]. L'immunité à médiation humorale et les lymphocytes T

jouent un rôle dans la PC. La présence IgG et d'IGA circulantes dirigées contre les composants de la membrane basale indique l'implication de l'immunité à médiation humorale. Les lymphocytes T auto-réactifs sont impliqués dans le relargage de cytokines pro-inflammatoires puis pro-fibrosantes [23].

Comme dans d'autres pathologies auto-immunes, il semble que des facteurs environnementaux combinés à une susceptibilité génétique soient responsables de l'apparition d'auto-anticorps. Le facteur déclenchant peut être un virus, un médicament qui a une certaine similitude structurale avec un antigène endogène au sein de la membrane basale. Dans l'étude réalisée par Nayar et al [24], il a été montré que les patients atteints de PC avaient une prévalence plus élevée que d'autres maladies auto-immunes.

Des cas de PC induite par un médicament ont été décrits. Il a été démontré que certains médicaments topiques utilisés dans le traitement du glaucome (practolol et clonidine) pouvaient favoriser l'apparition d'une pemphigoïde cicatricielle. Des lésions traumatiques de la muqueuse peuvent également être un facteur favorisant l'apparition de PC. Chan et al ont rapporté 5 cas de pemphigoïde cicatricielle oculaire apparus après une atteinte oculaire inflammatoire grave du syndrome de Stevens-Johnson [27]–[36].

Il a été démontré la présence de plusieurs anticorps dans la PC dirigés contre plusieurs antigènes de la jonction dermo-épidermique. Ces antigènes sont : l'antigène de la pemphigoïde bulleuse 1 (une protéine de 230 kDa, BP230), l'antigène pemphigoïde 2 (une protéine de 180 kDa, BP180), l'intégrine  $\alpha 6 / \beta 4$ , la laminine-332 (également appelée épiligrine et laminine-5), la laminine-6, et le collagène de type I. Ces auto-antigènes ne sont pas exclusifs de la pemphigoïde cicatricielle. Les auto-anticorps anti BP 230 et anti BP180 sont présents dans la pemphigoïde bulleuse. Les auto-anticorps dirigés contre le collagène de type VII sont présents dans l'épidermolyse bulleuse acquise [35]. Les auto-anticorps utilisant un procédé médié par le complément entraînent un décollement de l'épiderme [35]–[37]. Cette interaction déclenche des événements immunologiques qui aboutissent à l'expression de médiateurs inflammatoires induisant la migration des lymphocytes, des polynucléaires éosinophiles, neutrophiles et les mastocytes dans la jonction dermoépidermique. [38], [39] Il est produit par la suites des cytokines pro-inflammatoires telles que le TGF- $\beta$  qui est connu pour induire de la fibrose. Il est produit du collagène par les fibroblastes en réponse au processus inflammatoire entraînant la formation d'un tissu cicatricielle. De nombreux facteurs profibrotiques ont également été identifiés : serpine h1 l'interleukine 4, l'interleukine 5 [35], [40].

## I.2.3. Les différents types d'atteinte clinique de la pemphigoïde cicatricielle

### I.2.3.1 L'atteinte buccale

L'atteinte buccale est une atteinte très fréquente de la pemphigoïde cicatricielle. Elle va de l'érythème gingival dans les formes bénignes aux paresthésies avec des lésions bulleuses, des érosions dans les formes sévères. Elle se présente le plus fréquemment sous la forme d'une gingivite érosive et plus rarement sous la forme de bulles intra-buccales qui laissent la place à des érosions chroniques douloureuses. Les bulles intra-buccales peuvent être localisées sur le palais, la langue ou les gencives comme dans la figure 2. Dans certains cas les érosions peuvent être recouvertes de fausses membranes. Le signe de la pince correspond à la traction de la pseudo membrane par une pince type Moria entraînant une érosion post-bulleuse. Ceci est le témoin de la fragilité de la jonction dermo-épidermique [16].

Les patients peuvent se plaindre de saignements des gencives après le brossage des dents. Au fil du temps, l'inflammation dans les tissus mous adjacents peut entraîner des lésions du ligament parodontal et la perte de masse osseuse, ce qui nécessite des extractions dentaires. Fleming décrit une étude montrant une atteinte orale dans 85% des cas, avec comme localisation des atteintes : gingivale (64%), la muqueuse buccale (58%), le palais (26%), la crête alvéolaire (16%), la langue (15%), et la lèvre inférieure (7%) [17]. La manifestation orale la plus fréquente est une gingivite érosive ou desquamative [41]–[43]. Dans une étude de patients atteints de gingivite desquamative, suivis sur plusieurs années, Rogers, Sheridan et Nightingale ont constaté que 36 des 41 patients avaient des résultats d'immunofluorescence directe compatibles avec le diagnostic de pemphigoïde cicatricielle [44].



Figure 2 : Erosion gingivale dans la pemphigoïde cicatricielle

### I.2.3.2 L'atteinte oculaire

L'atteinte oculaire est une atteinte fréquente dans la pemphigoïde cicatricielle et détermine le pronostic fonctionnel de cette pathologie. Elle est décrite initialement comme une conjonctivite chronique et synéchiante, d'abord unilatérale, puis bilatérale, résistante aux traitements locaux [45]–[47]. Il peut s'agir initialement d'une conjonctivite chronique non spécifique, associée à des brûlures, des irritations et des larmoiements. Elle évolue par la suite vers un symblépharon correspondant à l'apparition d'adhérences cicatricielles au niveau de la conjonctive. L'ankyloblépharon qui se forme par la suite, est une adhérence entre les deux paupières.

Une classification de la fibrose a été établie par Tauber et Foster [48]. Elle comprend 4 stades permettant de juger la sévérité de l'atteinte oculaire. Les stades I et II correspondent à une conjonctivite érythémateuse qui évolue au stade III vers une conjonctivite synéchiante avec symblépharon (Figure 3) et diminution de l'ouverture de la fente palpébrale. Au stade IV, le pronostic fonctionnel est fortement engagé avec l'apparition d'opacités cornéennes et un tableau d'ankyloblépharon (Figure 4). Il est décrit que la cécité survient dans 5 à 20 % des cas [47], [48]. Les lésions peuvent atteindre les deux yeux en même temps ou commencer par un œil et atteindre l'autre dans un délai de 2 ans. Le processus auto-immun est responsable d'une fibrose sous l'épithélium conjonctival. Ceci entraîne un rétrécissement progressif de la conjonctive qui conduit à l'oblitération du sac conjonctival. La destruction des cellules caliciformes conjonctivales provoque une carence en mucine, ce qui entraîne une diminution du film lacrymal. L'inflammation et la fibrose peuvent également conduire à une destruction des canaux lacrymaux et des glandes lacrymales. Le manque de sécrétion lacrymale conduit à une xérose. La xérose, le trichias et l'entropion qui s'en suivent peuvent conduire vers une ulcération cornéenne. L'évolution de l'atteinte cornéenne vers l'érosion et la néo-vascularisation, conduit finalement à l'opacification cornéenne et à la perforation [25], [30], [43], [49]–[52].

Chez la plupart des patients, les lésions oculaires apparaissent avec les lésions buccales. La cécité, qui est souvent bilatérale, est une complication grave et une cause d'invalidité grave des pemphigoïdes cicatricielles avec atteinte oculaire [53].



Figure 3 : Atteintes oculaires de stade III avec symblépharons de patients atteints de PC du centre de référence des pathologies bulleuses du CHU de Limoges

## **Classification de la fibrose oculaire dans la pemphigoïde cicatricielle : les différents stades de Tauber**

### **Stade I**

Fibrose sous-conjonctivale

### **Stade II**

Comblement du cul-de-sac conjonctival (inférieur)

**II A** : de 0 à 25 %

**II B** : de 25 à 50 %

**II C** : de 50 à 75 %

**II D** : de 75 à 100 %

### **Stade III**

Présence de symblépharons (% d'occupation de la longueur de la paupière inférieure)

**III A** : de 0 à 25 %

**III B** : de 25 à 50 %

**III C** : de 50 à 75 %

**III D** : de 75 à 100 %

### **Stade IV**

Ankyloblépharon

Figure 4 : Classification de l'atteinte oculaire en fonction de la fibrose d'après les stades de Tauber

### I.2.3.3 L'atteinte génitale

Elle correspond à une vulvite ou balanite bulleuse ou érosive, évoluant vers une forme synéchiante.

Chez la femme, des lésions érosives post bulleuses sont responsables de brûlures et de dyspareunie. Des lésions vésiculeuses peuvent être observées sur les petites lèvres. A un stade avancé, des brides vulvaires apparaissent [18]. Ces lésions peuvent se compliquer d'un rétrécissement de l'orifice vaginal. La fusion des petites lèvres peut nécessiter une intervention chirurgicale.

Chez l'homme des lésions vésiculeuses peuvent atteindre le gland et le prépuce pouvant entraîner une sténose urétrale nécessitant une intervention chirurgicale (Figure 5).

Les perturbations dans les fonctions sexuelles sont fréquemment observées chez les patients présentant une atteinte génitale [53].

Il peut également exister une atteinte anale qui est beaucoup plus rare et qui peut se compliquer de sténoses entraînant des douleurs à la défécation [17].



Figure 5 : Ulcération génitale post-bulleuse dans le cadre d'une PC (Fleming TE, Korman NJ. Cicatricial pemphigoid. J Am Acad Dermatol. oct 2000;43(4):571-591-594.)

#### **I.2.3.4 L'atteinte oesophagienne**

L'atteinte oesophagienne, est une atteinte rare mais grave qui s'accompagne souvent de lésions du tractus aérodigestif. Les lésions ulcérées peuvent aboutir à une sténose oesophagienne conduisant à une dysphagie. La gravité de ces atteintes nécessite souvent de répéter les dilatations oesophagiennes ou de mettre en place des gastrostomies. Devant tout signe digestif même mineur, il faut savoir pratiquer une endoscopie [53].

#### **I.2.3.5 L'atteinte ORL**

L'atteinte pharyngo-laryngée doit être suspectée devant une simple odynophagie. Elle doit être systématiquement recherchée en raison des risques de fausses routes et de complications locales à type de fistulisation sur ulcères pharyngés [54]. Les manifestations fréquentes de l'atteinte du pharynx sont les maux de gorge et odynophagie. Les lésions entraînent souvent des cicatrices et une sténose impliquant le palais mou et le nasopharynx. Cette obstruction peut provoquer une apnée du sommeil.

L'atteinte de la muqueuse nasale conduit souvent à l'obstruction nasale, à la sténose et à la perforation de la cloison nasale. Les lésions nasales sont souvent associées à une large atteinte des voies aérodigestives supérieures qu'il faut savoir rechercher [17], [54].

Dans l'atteinte laryngée, il existe une érosion de l'épiglotte. La sténose du larynx peut mettre en jeu le pronostic vital et nécessiter la mise en place d'une trachéotomie. Une fois que la cicatrisation du larynx est faite, les séquelles sont permanentes [53].

### I.2.3.6 L'atteinte cutanée

Les lésions sont peu nombreuses, à type d'érosions post-bulleuses chroniques (Figure 6), laissant des cicatrices atrophiques associées à des grains de millium. Elles mesurent de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre. Elles prédominent à la tête et au cou, voire au thorax. L'atteinte du cuir chevelu entraîne une alopecie cicatricielle. Les lésions cutanées ne sont pas systématiques et sont moins fréquentes que l'atteinte buccale et oculaire.

Les lésions cutanées peuvent être de deux types.

- Le premier type implique des éruptions qui peuvent être constituées de bulles tendues dispersées, parfois généralisées évoluant sur une courte période. Ces lésions guérissent habituellement sans cicatrice et sont proches de celles de la pemphigoïde bulleuse mais elles sont moins durables dans le temps [17].
- Le second type correspond à une ou plusieurs zones d'érythème avec des lésions bulleuses récurrentes. Ces lésions guérissent souvent avec des cicatrices atrophiques. Elle correspond au type décrit par Brunsting et Perry.

De temps en temps, les deux types peuvent être observés chez le même patient [53].



Figure 6 : Ulcération post-bulleuse d'un cas de PC avec atteinte du vertex (centre de référence des pathologies bulleuses du CHU de Limoges)

#### **I.2.4. Les différentes formes cliniques**

La forme la plus fréquente de la pemphigoïde cicatricielle correspond à une atteinte de plusieurs muqueuses associées à quelques lésions cutanées.

Il existe toutefois des formes avec atteinte d'une seule muqueuse plus particulièrement buccale ou oculaire. Elle peut en effet se présenter sous la forme d'une gingivite érosive ou d'une atteinte oculaire isolée. Elles évoluent habituellement sur un mode chronique mono-symptomatique.

La PC peut être paranéoplasique notamment lorsqu'elle est associée aux auto-anticorps anti-laminine-5. Il existe dans ce cas un risque augmenté de néoplasie solide, qui justifie des examens morphologiques complets [55].

Une forme cutanée isolée a été décrite par Brunsting et Perry en 1957. Elle se caractérise par une atteinte cutanée exclusive à type de bulles et/ou d'érosions touchant la tête et le cou, aboutissant à une alopecie cicatricielle [56].

En 1957, Brunsting et Perry décrit sept patients avec une forme unique de pemphigoïde cicatricielle, caractérisé par une ou plusieurs plaques érythémateuses circonscrites des lésions bulleuses. Par contraste avec la pemphigoïde cicatricielle classique, dans cette forme, l'atteinte des muqueuses est transitoire, non systématiques. Ces lésions des muqueuses transitoires guérissent sans cicatrices [53], [57]–[59].

### I.2.5. L'histologie de la pemphigoïde cicatricielle

L'histologie d'une bulle cutanée ou muqueuse montre un décollement bulleux sous-épidermique (ou sous-épithélial) sans acantholyse [1]. Le derme est généralement infiltré par des lymphocytes, des histiocytes, des polynucléaires neutrophiles et occasionnellement par des polynucléaires éosinophiles. L'infiltrat est plus important dans les lésions chroniques avec possibilité d'une fibrose dans le derme. Les polynucléaires éosinophiles sont moins nombreux que dans la pemphigoïde bulleuse (Figure 7).

Les caractéristiques histologiques de la pemphigoïde cicatricielle et de la pemphigoïde bulleuse sont identiques dans la plupart des cas.

La biopsie d'une conjonctive montre principalement des granulations ou un tissu fibreux. L'aspect est proche des caractéristiques histopathologiques de la métaplasie épithéliale avec un nombre réduit de cellules caliciformes, un infiltrat lymphocytaire et mastocytaire dans le strome avec un aspect de fibrose [17], [47],[53].

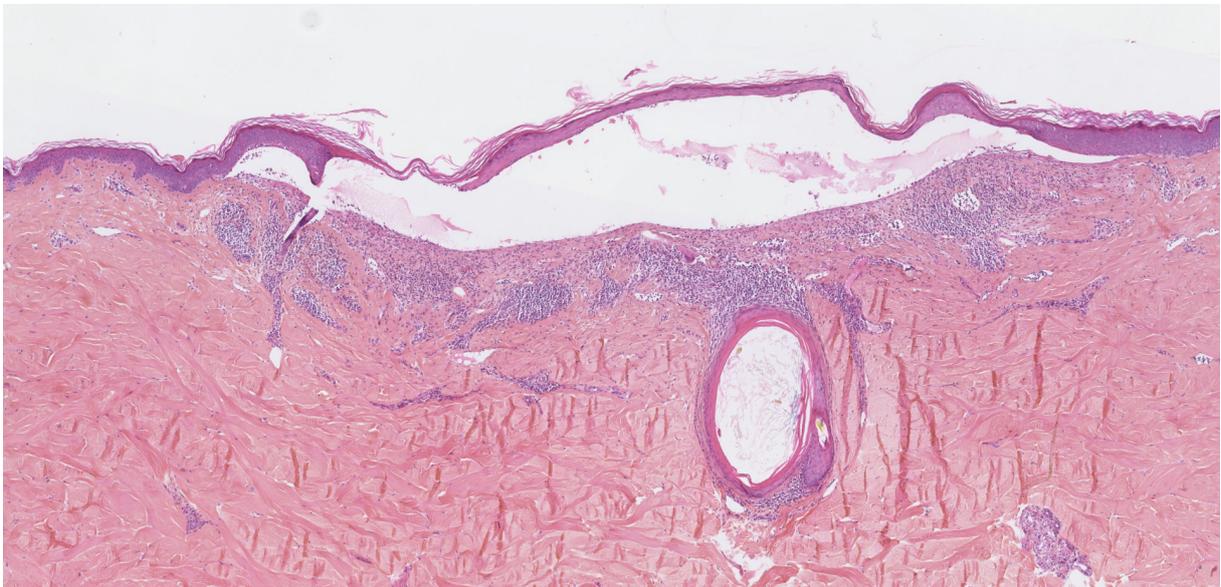


Figure 7 : Aspect histologique d'une biopsie cutanée d'un patient de notre étude atteint d'une PC : décollement bulleux sous-épidermique avec infiltrat inflammatoire dermique. (photographie du service d'anatomopathologie du CHU de Limoges)

### I.2.6. L'immunofluorescence cutanée directe dans la pemphigoïde cicatricielle

Dans la pemphigoïde cicatricielle, l'immunofluorescence cutanée directe montre des dépôts linéaires, continus d'IgG ou de C3 le long de la membrane basale de l'épiderme, souvent associés à de l'IgA (Figure 8). Elle est plus fréquemment positive au niveau des muqueuses que sur la peau. Certaines études ont montré que les dépôts d'IgG et de C3 le long de la membrane basale, étaient présents à la fois au niveau lésionnelle et péri-lésionnelle dans les tissus. Les dépôts sont lisses, linéaires, homogènes, et en forme de ruban [53], [60], [61].

Des difficultés techniques peuvent parfois conduire à la perte de l'épithélium muqueux, ce qui rend l'étude de l'IFD impossible à interpréter. Même en l'absence d'atteinte buccale, l'étude par IFD d'une biopsie de la muqueuse buccale est plus utile qu'une biopsie cutanée. Elle permet ainsi d'éviter la morbidité due à une biopsie conjonctivale.

Les résultats de l'IFD ne sont pas spécifiques à la PC. Ils peuvent être similaires à d'autres pathologies auto-immunes comme : la pemphigoïde bulleuse, pemphoïde gravidique, l'épidermolyse bulleuse acquise, le lupus érythémateux systémique. Mais les résultats de l'IFD restent essentiels dans le diagnostic de pemphigoïde cicatricielle [17], [62]–[65].

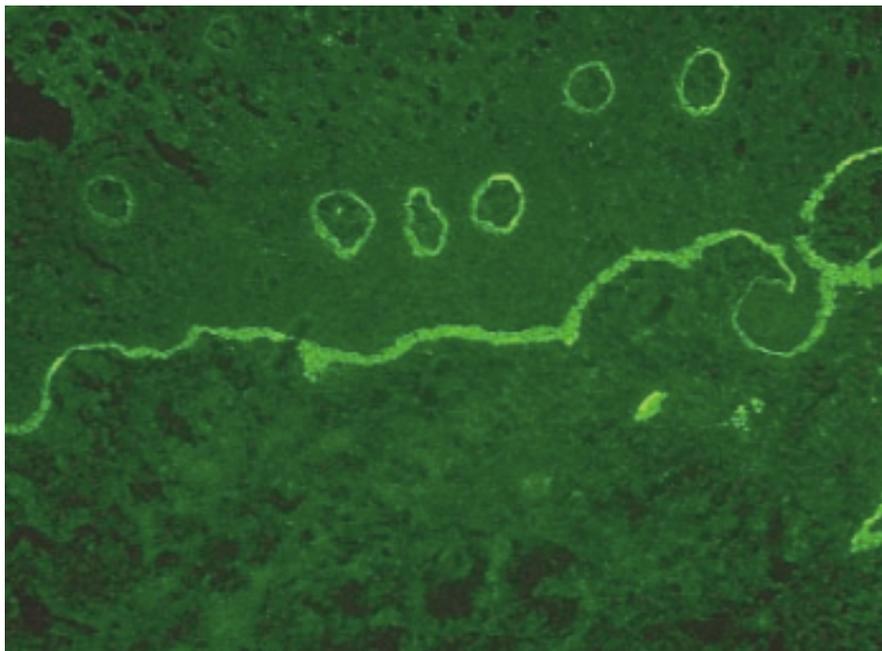


Figure 8 : IFD réalisée sur une muqueuse en péri-lésionnelle dans le cadre d'une PC : dépôt d'IgG sous épithélial au niveau de la membrane basale (Fleming TE, Korman NJ. Cicatricial pemphigoid. J Am Acad Dermatol. oct 2000;43(4):571-591-594.)

### I.2.7. L'immunofluorescence indirecte dans la pemphigoïde cicatricielle

Les anticorps sériques anti-membranes basales de l'épiderme présents dans la PC sont de la classe des IgG ou parfois IgA. Ils sont retrouvés dans 20 à 80 % des cas en fonction du substrat utilisé.

Par immunofluorescence indirecte sur peau clivée par le NaCl, les anticorps anti-membrane basale se fixent le plus souvent au toit mais aussi parfois au plancher de la zone de clivage dermoépidermique.

Bien que la plupart des patients atteints de PC aient des anticorps qui se lient du côté épidermique sur peau clivée, les patients qui ont des anticorps anti-lamine 332, ont des anticorps de type IgG qui se lient du côté dermique dans les IFI sur peau clivée au NaCl [66].

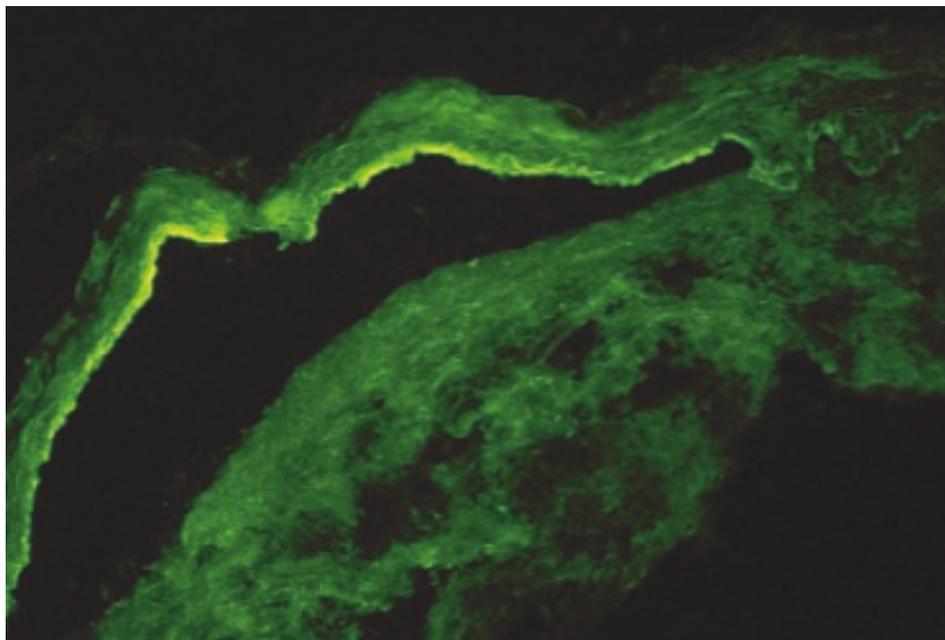


Figure 9 : IFI d'un sérum de patient atteint de PC qui révèle la présence d'un anticorps IgG circulants qui sur la face épidermique  
(Fleming TE, Korman NJ. Cicatricial pemphigoid. J Am Acad Dermatol. oct 2000;43(4):571-591-594.)

### I.2.8. L'immunotransfert et le test ELISA dans la pemphigoïde cicatricielle

Les techniques d'immunochimies permettent de détecter les types d'auto-anticorps présents dans la PC. Les anticorps présents dans la PC reconnaissent principalement des antigènes qui composent les filaments d'ancrage de la jonction-dermoépidermique : BP 180, dans sa partie extracellulaire et la laminine 332 mais aussi BP 230. Plus rarement ils peuvent être dirigés contre le collagène de type VII [19], [56], [67], [68]. Contrairement à pemphigoïde bulleuse, les épitopes C-terminal sur BP180 sont principalement reconnus par les anticorps. Ceci a été démontré par Balding et al [69], qui ont utilisé des techniques d'immunotransfert. Ils ont montré que les anticorps présents dans la PC étaient dirigés contre au moins deux sites antigéniques sur le domaine extracellulaire de BP180. L'un est situé dans le domaine non collagénique et l'autre situé à proximité de l'extrémité carboxy-terminale. Une étude ultra-structurale a comparé des sérums de patients atteints de pemphigoïde bulleuse et des sérums atteints de PC. Elle a révélé que les auto-anticorps présents dans la PC étaient dirigés contre la partie de BP180 localisée dans la lamina lucida et lamina densa inférieure, alors que les auto-anticorps dans la PB étaient dirigés contre BP180 localisée dans lamina lucida supérieure immédiatement en dessous du hémidesmosome [70]. Cette étude démontre que les anticorps présents dans la PC et dans la pemphigoïde bulleuse reconnaissent des épitopes différents de BP 180 [71].

La chaîne  $\beta 4$  et la chaîne  $\alpha 6$  de l'intégrine  $\alpha 6\beta 4$ , constituent également des antigènes cibles dans la pemphigoïde cicatricielle avec atteinte oculaire ou orale [72], [73], [1]. La chaîne  $\alpha 6$  a été décrite comme cible dans les formes buccales et la chaîne  $\beta 4$  dans les formes oculaires.

Les anticorps anti-laminine 332 sont présents dans environ 30 % des cas de PC associée à un cancer solide. Un bilan approfondi à la recherche d'une néoplasie doit être réalisé dans ce cas [74].

### **I.2.9. L'immunomicroscopie électronique directe et indirecte dans la pemphigoïde cicatricielle**

Des études en microscopie électronique montrent que la bulle se forme entre le derme et l'épiderme au niveau de la lamina lucida. Des observations analogues sont faites dans la pemphigoïde bulleuse. Les deux maladies ne peuvent pas être différenciées sur la base de la microscopie électronique. Celle-ci est réalisée sur biopsie cutanée de peau périlésionnelle. Les dépôts immuns (IgG, C3, IgA), épais et discontinus, se localisent, dans la partie basse de la lamina lucida et sur la lamina densa, dans la zone des filaments d'ancrage. Il existe un œdème au niveau des kératinocytes au bord de la bulle avec perte des hémidesmosomes et perte des tonofilaments. Foster et al ont étudié en microscopie électronique les échantillons de biopsie de la conjonctive et ont constaté que la membrane basale était discontinue, focalement épaissie et focalement dupliquée [47]. La lamina propria était épaissie et infiltrée par des cellules inflammatoires. Dans le stroma, les fibrilles de collagène étaient désorganisées et épaissies [17], [47], [75], [76].

Plusieurs études ont utilisé l'immunomicroscopie électronique indirecte pour montrer deux modèles de dépôt immunitaire : l'un dans le domaine de la lamina lucida et lamina densa inférieure et l'autre dans la zone des hémidesmosomes et kératinocytes basale cytoplasmes [77]–[80]. Bedane et al ont réalisé une immunomicroscopie électronique sur peau clivée au NaCl. Pour 7 des 8 patients atteints de PC, il a été constaté des dépôts continus sur la lamina densa et des dépôts agglomérés adjacents dans la lamina lucida. Il y avait clairement une séparation entre les dépôts et les kératinocytes basaux [81]. Cette étude a démontré que les épitopes cibles dans la PC sont extracellulaires et sont différentes de ceux de la pemphigoïde bulleuse.

## **I.2.10. Les diagnostics différentiels de la pemphigoïde cicatricielle**

Dans les formes avec atteinte muqueuse, l'histologie standard et l'IFD permettent d'éliminer le pemphigus vulgaire, le lichen érosif, l'érythème polymorphe, les balanites et les conjonctivites chroniques synéchiantes non auto-immunes.

### **I.2.10.1 La Pemphigoïde bulleuse (PB)**

Elle est la forme la plus fréquente de toutes les DBAI. Elle touche surtout les sujets âgés (en moyenne : 80ans).

#### **I.2.10.1.1. Les signes cliniques de la PB**

Les lésions débutent par un prurit généralisé avec des placards eczématiformes ou urticariens. Par la suite apparaissent des bulles tendues, à contenu clair, souvent de grande taille siégeant sur une base érythémateuse ou urticarienne. Les lésions sont associées à un prurit intense. Elles sont symétriques avec une prédilection pour les faces de flexion et la racine des membres, la face antéro-interne des cuisses et l'abdomen. Il n'y a pas de signe de Nikolsky et l'atteinte des muqueuses est rare [82].

#### **I.2.10.1.2. Le diagnostic de PB**

L'hyperéosinophilie sanguine est fréquente. L'histologie standard est caractérisée par des bulles sous-épidermiques contenant des polynucléaires éosinophiles, sans acantholyse ni nécrose des kératinocytes, associées à un infiltrat inflammatoire dermique souvent riche en polynucléaires éosinophiles.

Les résultats de l'IFD montrent des dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 au niveau de la jonction dermo-épidermique. Les anticorps anti-membrane basale sont détectables dans 80% des sérums en IFI standard. En IFI sur peau clivée, les anticorps se fixent sur le toit du clivage (versant épidermique). Les anticorps anti BP 180 et anti BP 230 sont présents au cours de la PB [11].

#### **I.2.10.1.3. L'évolution et le traitement de la PB**

Le traitement repose principalement sur une corticothérapie par voie générale ou locale à titre de prednisonne : 0,5 à 0,75 mg/kg par jour suivi d'une dégression progressive sur plusieurs mois ou : propionate de clobetasol (crème Dermoval® 30 à 40g par jour). Des traitements immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil) sont indiqués en cas de résistance à la corticothérapie (rare, < 5 % des cas) ou en cas de rechutes multiples lors de la décroissance de la corticothérapie [11].

Bien qu'il existe des similitudes cliniques et histologiques entre BP et PC, il y a aussi des différences significatives dans la plupart des cas. Les lésions dans BP ne laissent des cicatrices que si les lésions sont surinfectées ou traumatisées. La BP affecte principalement la peau et touche très peu les muqueuses. L'atteinte des muqueuses n'est jamais au premier plan et elle est essentiellement buccale [17].

### **I.2.10.2 Epidermolyse bulleuse acquise**

L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) est une pathologie de l'adulte jeune. Elle est caractérisée, par des bulles mécaniques, flasques, en peau saine sur les zones de frottement et les extrémités. Les lésions laissent des cicatrices atrophiques et des kystes milium. Des atteintes muqueuses proches de celles observées dans les pemphigoïdes cicatricielles sont possibles dans environ 50 % des cas. Les patients atteints d'EBA peuvent donc présenter une atteinte buccale, pharyngée, oesophagienne et oculaire. La cicatrisation de la cornée peut donc aboutir à une cécité. Il existe une autre forme qui correspond à une éruption bulleuse généralisée, inflammatoire sur une peau érythémateuse au niveau des zones de flexion. Ceci est le phénotype PB-like.

L'histologie montre un clivage sous-épidermique avec un infiltrat inflammatoire périvasculaire et intercellulaire composé de lymphocytes, d'histiocytes, de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Des examens complémentaires non réalisables en routine sont nécessaires au diagnostic de certitude. L'IFI sous peau clivée au NaCl montre des dépôts D'IgG sur le versant dermique de la jonction. Des anticorps anti-collagène VII sont présents en immunotransfert [11], [17].

Le traitement est extrêmement difficile, et les patients sont souvent résistants à la corticothérapie et aux traitements immunosuppresseurs sauf la cyclosporine.

### **I.2.10.3 Dermatoses à IgA linéaire**

Les dermatoses à IgA linéaire forment un groupe hétérogène de DBAI. Elles ont en commun des dépôts linéaires d'IgA isolés ou prédominant sur la jonction dermo-épidermique. Chez l'enfant, l'aspect clinique montre des bulles de grande taille, associées à des vésicules à groupement arrondi de type herpétiforme. Elles prédominent sur la moitié inférieure du tronc, sur les fesses, sur le périnée et sur les cuisses. Il existe, principalement chez l'adulte, des formes d'évolution aiguë induites par les médicaments (vancomycine, AINS). Les lésions de la muqueuse buccale sont fréquentes, mais l'atteinte oculaire est beaucoup plus rare.

Histologiquement, l'aspect est peu spécifique des autres DBAI. Il s'agit d'un décollement sous épidermique avec un infiltrat de cellules inflammatoires composées de lymphocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Il peut également exister des micro-abcès papillaires.

L'IFD montre une bande linéaire de dépôts IgA le long de la jonction dermoépidermique en peau lésionnelle et périlésionnelle qui permet d'orienter le diagnostic. L'IFI sur peau clivée au NaCl montre la présence d'IgA qui se lie sur le côté épiderme de la peau.

Le traitement repose sur l'arrêt du médicament inducteur en cas de dermatose à IgA linéaire induite et sur la dapsonne en cas de dermatose à IgA linéaire idiopathique. La corticothérapie et les immunosuppresseurs peuvent également être nécessaires [11], [17].

#### **I.2.10.4 Le lupus systémique érythémateux bulleux**

Le lupus érythémateux bulleux est une pathologie peu fréquente avec une atteinte sous-épidermique.

Cliniquement, les patients présentent une éruption vésiculobulleuse étendue, ne laissant pas de cicatrice. Les bulles se forment sur une peau érythémateuse. Les zones photoexposées sont principalement atteintes mais les autres zones peuvent aussi être affectées. L'atteinte de la muqueuse buccale et du pharynx sont observés dans certains cas. Cette pathologie peut atteindre tous les âges. Bien que l'atteinte puisse être chronique, l'évolution est souvent favorable en un ou deux ans.

L'analyse histologique montre une bulle sous-épidermique avec un infiltrat inflammatoire mixte composé de polynucléaires neutrophiles au niveau de la jonction dermo-épidermique et de lymphocytes en périvasculaire. Des micro-abcès peuvent être présents dans les papilles dermiques. Il peut également exister une vacuolisation des cellules de la couche basale de l'épiderme.

L'IFD de la peau péri-lésionnelle montre la présence de dépôt d'IgG et de la partie C3 du complément au niveau de la jonction dermo-épidermique et du derme. Il peut également exister des dépôts d'IgM et d'IgA. L'aspect est en faveur d'une large bande linéaire. L'IFI sur peau clivée au NaCl montre des auto-anticorps qui se lient du côté dermique. Sur immunofluorescence, les dépôts sont identifiés sur et sous la lamina densa, aspect similaire à celui de l'EBA. Des anticorps anti collagène VII ont également été décrits dans cette pathologie.

Le traitement repose sur la dapsonne mais aussi sur la corticothérapie et les traitements immunosuppresseurs [17].

#### **I.2.10.5 Le pemphigus paranéoplasique**

Le pemphigus paranéoplasique est une dermatose bulleuse auto-immune intra épidermique qui apparaît chez les patients atteints d'une tumeur maligne plus particulièrement hématologique. Il fait parti de la famille des pemphigus. Cliniquement, cette pathologie est caractérisée par une atteinte oculaire, des bulles et érosions intra-buccales qui peuvent ressembler à celles de la PC. Souvent ces lésions muqueuses sont plus graves. Elles sont associées à des lésions cutanées généralisées. Elles peuvent aussi ressembler à une nécrolyse épidermique toxique, à un lichen plan, à une BP, ou à un érythème polymorphe. Il existe des IgG circulantes qui se lient à la surface de l'épithélium malpighien. Les anticorps circulants dans le pemphigus paranéoplasique reconnaissent un complexe de protéines de l'épiderme qui comprend une protéine de 250 kDa (desmoplakine I), une protéine de 210 kDa (envoplakine), une protéine de 190 kDa (la périplakine) [17].

#### **I.2.10.6 La pemphigoïde anti-p105**

La pemphigoïde anti-p105, est une dermatose bulleuse rare qui provoque des bulles, des érosions de la peau et de la muqueuse orale. L'examen histologique montre la présence de bulles sous-épidermiques avec des polynucléaires neutrophiles qui infiltrent le derme papillaire. L'IFD est en faveur de dépôt d'IGG et de C3 le long de la jonction dermoépidermique. L'analyse immunochimique a montré la présence d'anticorps dirigés contre une molécule de 105 kDa pas encore identifiée [17], [83], [84].

### **I.2.10.7 La pseudopemphigoïde oculaire**

La pseudopemphigoïde oculaire est une maladie oculaire cicatricielle qui est un diagnostic différentiel de la PC. Elle correspond à une complication de l'utilisation à long terme des collyres topiques utilisés dans le traitement du glaucome. Elle peut atteindre un seul œil ou les deux yeux. Les agents les plus souvent impliqués sont la pilocarpine, l'iodure échothiophate, idoxuridine, timolol et epinephrine. Son aspect histologique et ses caractéristiques immunopathologiques peuvent être similaires à ceux de la PC rendant le diagnostic difficile. Dans la plupart des cas l'atteinte oculaire n'évolue plus après l'arrêt du traitement incriminé [17].

### **I.2.11. L'évaluation de la pemphigoïde cicatricielle**

Il a existé au cours du temps plusieurs scores proposés pour évaluer l'atteinte de la pemphigoïde cicatricielle mais ils étaient souvent limités. Un panel d'experts internationaux s'est réuni en janvier 2015 pour établir un consensus dans la définition et l'évaluation de la pemphigoïde cicatricielle.

En ce qui concerne l'évaluation de l'atteinte oculaire, il a été décidé d'inclure l'atteinte de l'œil gauche et de l'œil droit séparément car l'atteinte n'est pas forcément symétrique. Afin de développer davantage la pondération des yeux, il a été décidé d'utiliser le système quadrant, comme pour le cuir chevelu, plutôt que de compter les lésions individuelles, qui sont difficiles pour les dermatologues de visualiser sans une lampe à fente [85]. Ils ont défini certains critères pour l'évaluation de l'évolution de la PC.

- La " baseline " est définie comme le jour où le médecin a débuté de traitement de la PC.
- Le contrôle de l'activité de la maladie est défini comme le moment où les lésions déjà présentes commencent à guérir et que de nouvelles lésions inflammatoires cessent de se former.
- Le temps pour contrôler l'activité de la maladie (= phase de consolidation) est l'intervalle entre la baseline et le contrôle de l'activité de la maladie.
- Le contrôle de la cicatrisation est défini comme le temps nécessaire pour contrôler la progression de la cicatrisation.
- La fin de la phase de consolidation est définie comme le moment où aucune nouvelle lésion n'est apparue depuis 4 semaines et environ 80% des lésions inflammatoires ont guéri.
- Les lésions transitoires sont de nouvelles lésions qui guérissent en 1 semaine ou sans traitement.
- La rémission complète est l'absence de lésions non transitoires alors que le patient ne reçoit plus de traitement minimal.
- Un traitement biologique à long terme " se réfère à des traitements donnés par intermittence.
- Un traitement minimal correspond aux doses suivantes: dapsonne ou moins 1,0 mg/kg/j; 0,1 mg/kg/j de prednisone (ou équivalent); minocycline 100 mg/j; doxycycline 100 mg/j; lymecycline 300 mg/j; les corticostéroïdes topiques une fois par jour, y

compris le propionate de fluticasone suspension 400 µg une fois par jour, la colchicine 500 µg/j Salazopyrine 1 g/j; Sulfapyridine 500 mg/j; sulfamethoxy pyridazine 500 mg j; et le nicotinamide 500 mg/j.

- Un traitement adjuvant minimal est défini comme les doses suivantes ou inférieures: azathioprine (1 mg/kg/j); mycophénolate mofétil 500 mg/j; acide mycophénolique 360 mg/j; méthotrexate 5 mg/semaine; et la cyclosporine 1 mg/kg/j.
- La biothérapie en cours se caractérise par l'utilisation de médicaments tels que le rituximab.
- Une rémission partielle sous thérapie minimale équivaut à la présence de nouvelles lésions transitoires qui guérissent sans cicatrices au bout d'une semaine alors que le patient reçoit un traitement minimal pendant au moins 2 mois.
- La rémission complète sous thérapie minimale équivaut à l'absence de lésions nouvelles ou établies alors que le patient reçoit un traitement minimal pendant au moins 2 mois. "
- La rémission partielle sans traitement équivaut à la présence de nouvelles lésions transitoires qui guérissent au bout d'une semaine sans traitement alors que le patient n'a pas reçu de traitement pour sa PC depuis 2 mois.
- La rémission complète sans traitement équivaut à l'absence de nouvelles lésions ou établies alors que le patient n'a pas reçu de traitement depuis 2 mois.

Pour créer ce score, ils se sont inspirés des scores déjà existant dans le pemphigus (PDAI : Index Pemphigus Disease Area Index) et dans la pemphigoïde bulleuse (BPDAI : Bullous Pemphigoid Disease Area Index). Ce score se nomme le MMPDAI (Mucous Membran Pemphigoid Disease Area Index) (Figure 10).

Du fait des différents types d'atteinte et de la difficulté d'accessibilité pour le dermatologue de certaines atteintes (aérodigestives), le MMPDAI est applicable pour les formes légères de PC. Il comprend 2 colonnes : les lésions actives et les séquelles, pour séparer les érosions actives et les lésions bulleuses des lésions cicatricielles. Les lésions actives sont évaluées dans chaque œil qui ont été divisés en 4 quadrants distincts [85].

Skin	Activity		Damage
Anatomic location	Erosion/blisters or new erythema		Postinflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion or scarring
	<b>0</b> Absent <b>1</b> 1-3 Lesions, up to 1 lesion >2 cm in any diameter, none >6 cm <b>2</b> 2-3 Lesions, at least 2 lesions >2 cm diameter, none >6 cm <b>3</b> >3 Lesions, none >6 cm diameter <b>5</b> >3 Lesions, and/or at least 1 lesion >6 cm <b>10</b> >3 Lesions, and/or at least 1 lesion >16 cm diameter or entire area	No. of lesions if ≤3	<b>0</b> Absent <b>1</b> Present
Ears			
Forehead			
Rest of the face			
Neck			
Chest			
Abdomen			
Shoulders, back			
Buttocks			
Arms and hands			
Legs and feet			
Anal			
Genitals			
<b>Total skin</b>	<b>/120</b>		<b>/12</b>
Scalp	Erosion/blisters or new erythema	No. of lesions if ≤3	Postinflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion /scarring
	<b>0</b> Absent <b>1</b> 1 Quadrant <b>2</b> 2 Quadrants <b>3</b> 3 Quadrants <b>4</b> Affects whole skull <b>10</b> At least 1 lesion >6 cm		<b>0</b> Absent <b>1</b> Present
<b>Total scalp (0-10)</b>	<b>/10</b>		<b>/1</b>
Mucous membrane	Activity		Damage
Anatomic location	Erosion/blisters		Postinflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion or scarring
Eyes (quadrants upper, lower, medial and lateral)*	<b>0</b> No erythema <b>1</b> Light pink <b>2</b> Moderate pink <b>3</b> Dark pink <b>4</b> Bright red add up quadrants	Subtotal	<b>0</b> absent <b>1</b> present
Left eye (0-16) x 0.625	<b>/10</b>	<b>/16</b>	
Right eye (0-16) x 0.625	<b>/10</b>	<b>/16</b>	
	<b>0</b> absent <b>1</b> 1 lesion <b>2</b> 2-3 lesions <b>5</b> >3 lesions or 2 lesions >2 cm <b>10</b> entire area	Number lesions if ≤3	<b>0</b> absent <b>1</b> present
Nasal			
Buccal mucosa			
Palate			
Upper gingiva			
Lower gingiva			
Tongue/floor of mouth			
Labial			
Posterior pharynx			
Anal			
Genital			
<b>Total mucosa</b>	<b>/120</b>		<b>/12</b>

Total activity score:

Total damage score:

Figure 10 : Score d'évaluation de la PC : MMPDAI (Murrell DF et al. Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: Recommendations of an international panel of experts. J Am Acad Dermatol. janv 2015;72(1):168-74.)

### **I.2.12. La surveillance et le suivi de la pemphigoïde cicatricielle**

La stratégie de surveillance des malades atteints de PC repose sur une prise en charge multidisciplinaire. Une surveillance clinique rapprochée est nécessaire en début de traitement et pendant les poussées de la maladie afin de dépister au plus tôt une atteinte oculaire débutante. Un examen ophtalmologique systématique doit être pratiqué au moment du diagnostic, qu'il existe ou non des signes oculaires fonctionnels ou physiques. En cas d'atteinte oculaire une surveillance ophtalmologique mensuelle est recommandée afin de suivre l'évolution sous traitement. Un nettoyage soigneux des culs de sac conjonctivaux avec l'exérèse ou l'électrolyse très régulière des cils irritants, secondaires à l'entropion, doit être réalisé.

Il s'agit s'une surveillance clinique, il n'existe pas d'examen biologique permettant d'évaluer l'évolutivité de la maladie.

### **I.2.13. Le traitement de la pemphigoïde cicatricielle**

L'objectif du traitement est la cicatrisation des lésions actives et l'absence d'apparition des nouvelles lésions. Les traitements ont évolué au cours du temps avec l'apparition des biothérapies. Elles laissent entrevoir un avenir prometteur concernant la fibrose oculaire qui est jusqu'à maintenant irréversible. Un traitement d'entretien est nécessaire pour éviter les récurrences fréquentes de la maladie. La PC nécessite une prise en charge multidisciplinaire (dermatologique, ophtalmologique +/- ORL +/- stomatologique, gastroentérologique). Un examen ophtalmologique initial est primordial même en l'absence de signe à l'interrogatoire afin d'établir la prise en charge thérapeutique.

#### **I.2.13.1 Dapsone (Disulone®)**

La dapsone est le traitement de première intention pour la majorité des cas de PC. Elle est utilisée dans les formes peu évolutives à la phase inflammatoire et au début de la maladie. L'utilisation de la dapsone dans la PC n'a fait l'objet d'aucune étude contrôlée, publiée à ce jour. Les données disponibles font état d'une réponse complète par monothérapie par dapsone dans environ 50% des cas et une amélioration significative chez 80 % des malades.

Les posologies utilisées sont de 100 à 150 mg par jour pendant une période de 3 à 6 mois. Le traitement d'entretien est par la suite de 75% de la posologie d'attaque pendant une durée très variable selon les patients. Elle agit principalement sur la composante inflammatoire oculaire et sur l'atteinte endobuccale.

Son utilisation nécessite d'éliminer au préalable un déficit en G6PD. La surveillance de ce traitement repose sur la réalisation d'un hémogramme avec dosage de méthémoglobinémie toutes les semaines pendant le premier mois puis une fois par mois pendant 6 mois. Un des effets secondaires est l'accident immunoallergique avec agranulocytose en début de traitement. Il est toléré en pratique un taux de méthémoglobinémie allant jusqu'à 7 % [86]–[90].

#### **I.2.13.2 Sulfasalazine (Salazopyrine®)**

Le mode d'action de la sulfasalazine dans la PC n'est pas précisément connu. Il repose sur la combinaison d'un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur. Elle est efficace sur la composante inflammatoire douloureuse dans plus de 50% des cas pour des posologies de 1 g/j dans un délai de 1 à 2 mois sans effet secondaire notable. Elle peut être proposée aux PC oculaires intolérantes à la dapsone avec des posologies supérieures allant de 2,5 à 4 g/j [90]–[92].

#### **I.2.13.3 La corticothérapie**

Les corticoïdes sont utilisés dans les formes initiales très inflammatoires, dans le but d'une amélioration plus rapide des symptômes, en attendant l'efficacité des autres traitements. Ils sont associés à la dapsone ou aux immunosuppresseurs. On utilise généralement la prednisone à 0.5 mg/kg/J (Cortancyl®). Ils sont utilisés dans les formes muqueuses graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital (atteinte ORL, digestives sévères). On utilise alors la prednisone à fortes doses (1 à 1.5 mg/kg/J).

#### **I.2.13.4 Les cyclines**

Les cyclines ont montré leur efficacité dans les PC avec des douleurs oropharyngées [90], [93], [94].

#### **I.2.13.5 Cyclophosphamide**

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est l'immunosuppresseur de référence dans le traitement de la PC. Il s'agit d'un agent alkylant qui inhibe le nombre et la fonction des lymphocytes T et B et donc la production d'auto-anticorps. Son utilisation dans la PC est à réserver aux formes avec atteinte oculaire sévères pouvant conduire rapidement à une cécité. Il est également utilisé dans les formes muqueuses graves ayant résisté aux autres thérapeutiques. Le cyclophosphamide peut être utilisée per os (0,5 à 2 mg/kg/jour) en association à la Disulone en première ligne de traitement ou sous la forme de bolus intraveineux. L'endoxan IV à petites doses 500 mg par mois a permis 92% de rémission de l'inflammation chez 13 patients. Enfin l'endoxan oral 2 mg/kg donne des taux de réponse de 70% à 52 semaines chez 13 patients [90], [94]–[98].

#### **I.2.13.6 Mycophénolate mofétil (CellCept®)**

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un inhibiteur non compétitif de l'inosine monophosphate deshydrogénase. Il interfère avec la biosynthèse de novo des purines et bloque sélectivement la prolifération des lymphocytes B et T. Le MMF a une action retardée après 6 à 8 semaines de traitement. Il est utilisé dans les formes plurimuqueuses de PC ou dans les atteintes buccales réfractaires à la dapsone (1,5 à 3 g/jour). Dans les formes avec atteinte oculaire, il n'est envisagé que dans les formes peu évolutives [90], [99]–[103].

#### **I.2.13.7 Immunoglobulines intraveineuses**

Les immunoglobulines intraveineuses (IGIV) ont montré leur efficacité à la fois dans les formes oculaires peu évolutives à type de conjonctivite érythémateuse et dans les atteintes sévères. Elles présentent un effet immunomodulateur [90], [104]–[107].

#### **I.2.13.8 Anti TNF $\alpha$**

Les anti TNF $\alpha$  (anti tumeur Nécrose facteur  $\alpha$ ) et principalement l'étanercept sont de plus en plus utilisés et leur place reste à être déterminée pour la prise en charge des atteintes oculaires menaçant le pronostic visuel. Plusieurs cas ont été décrits avec une bonne réponse à ce traitement. La réponse inflammatoire à la synthèse des auto-anticorps de la PC est responsable d'une expression accrue de cytokines, plus particulièrement le TNF $\alpha$ . Il est en effet retrouvé à des taux importants dans le sérum des patients atteints. Il joue un rôle profibrosant. Il paraît donc rationnel d'un point de vue physiopathologique d'utiliser un anti TNF $\alpha$  dans le traitement de cette pathologie. Une étude rétrospective récente de 8 patients a décrit des délais d'efficacité très rapides sur la composante inflammatoire, avec une véritable amélioration de la fibrose [90], [108]–[111].

#### **I.2.13.9 Rituximab (Mabthéra®)**

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-CD20 qui entraîne un blocage sélectif des lymphocytes B, limitant la synthèse des auto-anticorps synthétisés par eux. Il doit être réservé aux formes oculaires sévères réfractaires aux traitements plus conventionnels. Son efficacité a été montrée dans deux études récentes.

Une étude concernant 6 patients atteints de formes oculaires graves a montré une stabilisation de des formes oculaires sévères après échec d'IgIV. Plus récemment Leroux Vilette et al ont montré une réponse chez 25 patients et 100% d'amélioration dans le sous groupe de 10 patients avec atteinte oculaire dès la deuxième perfusion [90], [112]–[115].

#### **I.2.13.10 Traitements locaux**

Les traitements locaux ont leur place dans les formes limitées de la PC mais aussi pour améliorer le confort des patients et pour limiter l'évolution inflammatoire notamment au niveau oculaire [90], [116], [117].

##### **I.2.13.10.1. Traitements locaux au niveau de la muqueuse buccale**

Une hygiène rigoureuse de la cavité buccale est nécessaire pour limiter les surinfections lors des poussées de PC. Des bains de bouche antiseptiques sont utilisés après chaque repas. Des douleurs endobuccales peuvent limiter la prise alimentaire. Dans ce cas une anesthésie locale peut être envisagée avec l'utilisation de sprays ou de gels de lidocaïne ou l'utilisation de bains de bouche à visée antalgique. Une corticothérapie locale est utilisée (béthaméthasone = Betnéval buccal®) pour les formes très limitées de la maladie ou en complément de traitements généraux. L'hygiène des prothèses dentaires doit également être très rigoureuse. Une dilatation par ballonnet est possible dans les atteintes oesophagiennes sévères [90].

##### **I.2.13.10.2. Traitements locaux au niveau oculaire**

Les soins locaux oculaires sont importants pour diminuer les facteurs d'irritation conjonctivale. Des larmes artificielles, la vérification et la reperméabilisation des orifices lacrymaux sont utilisées dans les cas de sécheresse oculaire. Au stade de blépharoconjonctivite, une hygiène rigoureuse des culs de sac conjonctivaux doit être observée avec l'utilisation de collyres antiseptiques ou antibiotiques. Les collyres à base de vitamine A permettent d'améliorer la trophicité de la conjonctive. L'exérèse régulière des cils sur les entropions limite l'irritation locale. Les corticoïdes topiques sont inefficaces et présentent un risque dans la PC avec atteinte oculaire. Des injections intra-lésionnelles sous conjonctivales d'immunomodulateurs (interféron alpha-2-b) ou d'antimitotiques (mitomycine C) ont été proposées et sont en cours d'évaluation. Une greffe de muqueuse buccale après culture peut être réalisée devant des épithéliaux persistants sur la muqueuse oculaire. La chirurgie n'est envisageable qu'au stade terminal, en cas d'opacité cornéenne ou de sténose oesophagiennes [90].

### **I.2.13.11 Prise en charge thérapeutique de la pemphigoïde cicatricielle**

Une stratégie thérapeutique a été proposée en avril 2016 par les centres de références des dermatoses bulleuses auto-immunes qui sont exposés ci-dessous [90].

#### **I.2.13.11.1. Pemphigoïde cicatricielle sans atteinte oculaire**

La dapsonsone constitue le traitement de première intention de la PC sans atteinte oculaire. En cas d'échec, de mauvaise tolérance ou d'efficacité insuffisante, une association avec les cyclines ou un remplacement de la dapsonsone par la sulfasalazine peut être proposé. La corticothérapie générale est utilisée de manière très ponctuelle lors de poussées inflammatoires. Les immunosuppresseurs ne sont pas utilisés en première intention et sont réservés aux formes résistantes. Dans ce cas là, le cyclophosphamide per os ou le mycophenolate mofétil sont plutôt utilisés car mieux tolérés sur le plan hématologique chez des sujets âgés.

#### **I.2.13.11.2. Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte oculaire**

La stratégie thérapeutique dépend de l'atteinte oculaire. Le traitement de la conjonctivite simple et des atteintes débutantes est superposable au traitement des formes sans atteinte oculaire. Une poussée oculaire aiguë et une évolution synéchiante rapide impliquent le recours aux immunosuppresseurs et en particulier au cyclophosphamide. Une corticothérapie générale est associée en début de traitement (prednisone 1mg/kg/jour). La place des autres immunosuppresseurs est en cours d'évaluation actuellement. En cas d'efficacité insuffisante du cyclophosphamide, les immunoglobulines intraveineuses, l'éta nercept ou le rituximab peuvent être proposés.

Dans l'atteinte oesophagienne sévère le rapport bénéfice/risque de l'utilisation d'une corticothérapie forte dose doit être pris en compte. En effet le risque d'effets indésirables importants est contrebalancé par le risque élevé de cicatrices avec une importance fonctionnelle majeure.

### **I.2.14. Le pronostic de la pemphigoïde cicatricielle**

La PC est une pathologie chronique d'évolution progressive entraînant des séquelles. Au moment du diagnostic, il faut savoir reconnaître les formes graves dues à l'atteinte laryngée sévère, trachéale, œsophagienne. Une atteinte laryngée ou trachéale qui entraîne des ulcérations, cicatrices, et la formation d'adhérences peuvent conduire à l'asphyxie et la mort. Une atteinte oesophagienne sévère peut conduire à des rétrécissements ou une obstruction complète qui peuvent entraîner de graves complications. L'atteinte oculaire progressive peut entraîner une xérose, un entropion, un trichiasis, unsymlépharon, une kératopathie avec néovascularisation, et la cécité éventuelle. Des complications secondaires graves peuvent survenir telles que des infections récurrentes et la malnutrition.

La PC est considérée comme étant l'une des DBAI les plus difficiles à contrôler. Il est fréquent d'observer une réponse temporaire à un traitement suivi d'une rechute. Chez d'autres patients, cependant, des rémissions à long terme peuvent être obtenus.

La déficience visuelle, la douleur chronique, la difficulté à s'alimenter nécessite un accompagnement psychologique [17].

## **II. Etude épidémiologique de la pemphigoïde cicatricielle et analyse du retard diagnostique : observation dans le centre de référence des pathologies bulleuses du CHU de Limoges de 2005 à 2015**

---

### **II.1. Matériel et Méthodes :**

#### **II.1.1. Objectif de l'étude :**

L'objectif de cette étude était de déterminer le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de pemphigoïde cicatricielle afin de connaître le retard diagnostique moyen.

#### **II.1.2. Objectifs secondaires :**

Les objectifs secondaires de cette étude étaient d'obtenir des données épidémiologiques concernant la pemphigoïde cicatricielle à partir de la population venant en consultation dans le centre de référence des pathologies bulleuses du CHU de Limoges.

Ils comprenaient :

- L'incidence annuelle en Limousin
- L'incidence annuelle en France estimée après standardisation directe des taux en fonction des effectifs des tranches d'âges
- La prévalence en Limousin
- La prévalence en France estimée après standardisation directe des taux en fonction des effectifs des tranches d'âges
- Le sex-ratio
- L'âge moyen des patients au moment du diagnostic
- La proportion de chaque type d'atteinte clinique de PC
- Les résultats de L'IFD avec la proportion de chaque type d'immunoglobulines positives.
- Les résultats de l'IFI et des tests ELISA anti BP 180 et anti BP 230
- Les thérapeutiques utilisées
- L'évolution sous traitement avec la proportion de guérison, de stabilité, d'amélioration, aggravation et récurrence
- La proportion de décès
- Age moyen de décès
- L'atteinte ophtalmique au moment du diagnostic selon les stades de Tauber
- Proportion de patient avec une néoplasie associée

### **II.1.3. Schéma de l'étude :**

Nous avons réalisé une étude épidémiologique monocentrique rétrospective sur l'ensemble des patients atteints d'une pemphigoïde cicatricielle observés de janvier 2005 à août 2015 dans le service de dermatologie, centre de référence des pathologies bulleuses, et d'ophtalmologie du CHU de Limoges.

### **II.1.4. Critères d'inclusion :**

Les patients inclus étaient venus en consultation ou avaient été hospitalisés dans le service de dermatologie du CHU de Limoges, centre de référence des pathologies bulleuses de janvier 2005 à août 2015.

Ils devaient présenter des signes cliniques caractéristiques de pemphigoïde cicatricielle avec au moins un type d'atteinte caractéristique : atteinte oculaire, buccale, génitale, ORL, cutanée, oesophagienne. Les atteintes ophtalmiques étaient évaluées à partir des stades de Tauber [48].

Ils devaient avoir une IFD positive réalisée au sein des services de dermatologie, d'ophtalmologie ou d'ORL/Maxillo-facial. L'IFD était considérée comme positive devant la présence de dépôt IgG, IgM ou IgA au niveau de la membrane basale.

Le diagnostic de pemphigoïde cicatricielle était posé devant l'association de signes cliniques évocateurs et d'une immunofluorescence cutanée directe positive.

### **II.1.5. Recueil de données**

Les patients ont été répertoriés grâce aux bases de données PMSI recueillies entre janvier 2005 et août 2015. Ces données ont été comparées et complétées grâce aux bases de données du centre de référence des pathologies bulleuses du CHU de Limoges entre janvier 2005 et août 2015. Les critères de recherche étaient la présence des mots « pemphigoïde cicatricielle » dans le codage. Les données suivantes ont été recueillies pour chaque patient :

- Age
- Sexe
- Type d'atteinte
- Date de l'apparition des symptômes
- Date du diagnostic
- Lieu de vie
- Résultats de l'immunofluorescence directe
- Résultats de l'immunofluorescence indirecte
- Résultats Elisa BP 230 et BP 180
- Date de décès
- Type de traitements utilisés et leur nombre
- Evolution sous traitement
- Atteinte ophtalmique : stade de Tauber



Les tests ELISA ont été réalisés dans le centre de référence des pathologies bulleuses du CHU de Limoges à partir de 2009, certains sérums de patients ont été testés a posteriori car ils étaient stockés en sérothèque. Les Anticorps Anti-BP180-NC16A-4X (IgG) utilisés étaient ceux d'un kit de EUROIMMUN France (référence : EA 1502-4801-2 G), le protocole d'utilisation est présenté dans l'annexe 2. Les Anticorps Anti-BP230-CF (IgG) utilisés étaient ceux du kit de EUROIMMUN France (référence : EA 1502-4801-1 G) le protocole d'utilisation est expliqué dans l'annexe 2.

### **II.1.6. Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal était le délai en mois entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de pemphigoïde cicatricielle.

### **II.1.7. Critères de jugement secondaires**

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- L'incidence annuelle en Limousin
- L'incidence annuelle en France estimée après standardisation directe des taux en fonction des effectifs des tranches d'âge
- La prévalence en Limousin
- La prévalence en France estimée après standardisation directe des taux en fonction des effectifs des tranches d'âge
- Le sex-ratio
- L'âge moyen des patients au moment du diagnostic
- La proportion de chaque type d'atteinte clinique
- Les résultats de l'IFD avec la proportion de chaque type d'immunoglobulines positives dans chaque IFD
- Les résultats de l'IFI et des tests ELISA anti BP 180 et anti BP 230
- Les thérapeutiques utilisées
- L'évolution sous traitement avec la proportion de guérison, de stabilité, d'amélioration, aggravation et récurrence
- La proportion de décès
- Age moyen de décès, nombre d'années perdues par rapport à la population générale
- L'atteinte ophtalmique selon les stades de Tauber
- Proportion de patient avec une néoplasie associée

### **II.1.8. Analyse statistique :**

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne  $\pm$  écart-type, minimum, maximum et médiane, ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages.

Les calculs d'incidence et de prévalence en Limousin ont été calculés à partir des données INSEE actualisées pour le Limousin au 19 janvier 2016.

Les calculs d'incidence et de prévalence pour la France ont été calculés à partir des données INSEE actualisées au 19 janvier 2016 après standardisation directe des taux en fonction des effectifs des tranches d'âge. La courbe de survie a été réalisée d'après la courbe de Kaplan-Meier.

Le logiciel utilisé est SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA).

## II.2. Résultats

37 patients ont été inclus. Ces 37 patients se sont présentés en consultation au centre de référence des pathologies bulleuses du service de dermatologie du CHU de Limoges entre janvier 2005 et août 2015. Pour chacun d'entre eux, le diagnostic de pemphigoïde cicatricielle a été posé et une immunofluorescence cutanée directe réalisée était positive.

### II.2.1. Retard diagnostique

Pour 34 des 37 patients, la date d'apparition des symptômes et la date du diagnostic étaient connues. La moyenne du délai diagnostique était de 28,15 mois. Pour 3 des patients, la date d'apparition des symptômes était inconnue, ils n'ont donc pas été pris en compte dans ce calcul. Les résultats sont présentés dans le tableau 1 et la figure 11 ci-dessous.

Nombre de patient	Nombre de patient manquant	Moyenne en mois	Délai minimum en mois	Délai maximum en mois	Déviatoin standard	Médiane En mois
34	3	28,15	1	156	33,65	14

Tableau 1: Délai entre apparition des symptômes et diagnostic de PC en mois

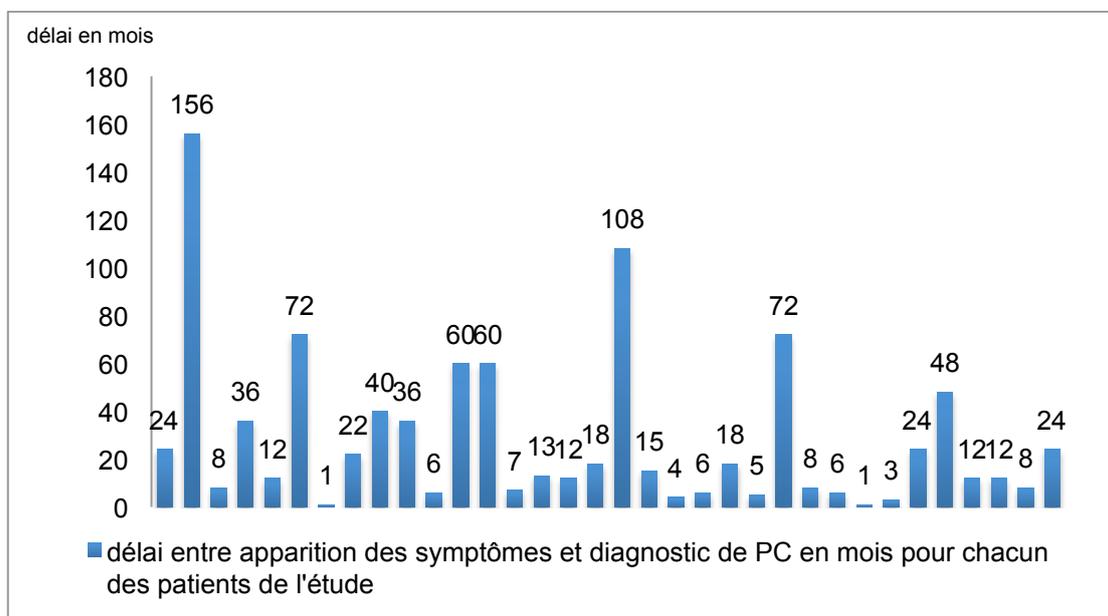


Figure 11 : Délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de pemphigoïde cicatricielle en mois pour chaque patient

## II.2.2. Démographie

Parmi les 37 patients inclus, 23 vivaient en Limousin. La répartition des patients en fonction de leur lieu de vie est indiquée dans la figure 12.

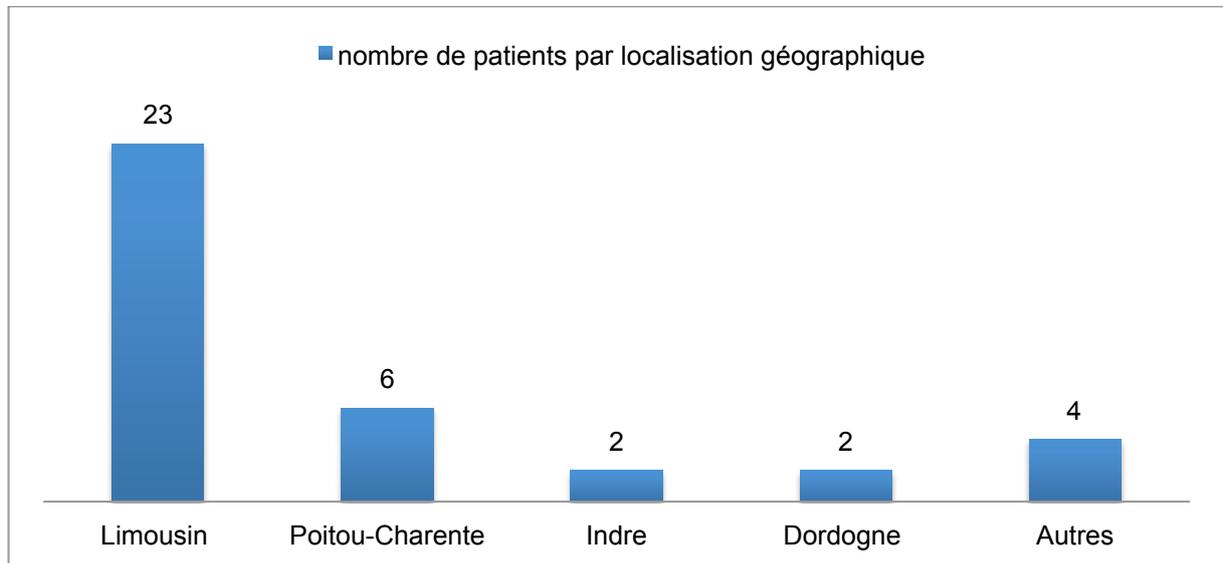


Figure 12 : Répartition des patients inclus en fonction de leur lieu de vie observés de 2005 à 2015 dans le centre de référence des pathologies bulleuses du service de dermatologie du CHU de Limoges

### II.2.3. Incidence annuelle en Limousin

L'incidence annuelle moyenne en Limousin a été calculée à partir de l'année de diagnostic de pemphigoïde cicatricielle des 23 patients vivant en Limousin. Parmi les patients venus consulter de 2005 à 2015 dans le centre de référence des pathologies bulleuses du CHU de Limoges, les dates de diagnostic de pemphigoïde cicatricielle s'étendaient de 1994 à 2013. Les incidences ont été calculées à partir de deux tranches d'âges : 40-74 ans et 75 ans et plus. Les données utilisées comme référence pour la population en Limousin par tranche d'âges et par année étaient celles de l'INSEE actualisées au 19 janvier 2016. L'incidence moyenne en Limousin pour la PC était de 0,197 pour 100 000 habitants de 2005 à 2015 tout âge confondus. Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Année	Nbre cas 40-74 ans	Insee Pop Limousin 40-74 ans	Incidence pour les 40-74 ans /100000 ha	Nbre cas 75 ans et +]	Insee Pop Limousin 75 ans et +	Incidence pour les 75 ans et + /100000 ha	Total cas tout âge	Insee Total pop en Limousin	Incidence totale /100000 ha en Limousin
1994	1	307231	0,325	0	69080	0,00	1	718530	0,139
1997	1	310706	0,322	0	72983	0,00	1	714047	0,140
1999	0	310527	0,000	2	77074	2,59	2	711471	0,281
2002	0	316107	0,000	1	82860	1,21	1	718716	0,139
2004	0	319496	0,000	2	86522	2,31	2	723906	0,276
2005	0	321844	0,000	1	88739	1,13	1	727487	0,137
2006	0	323098	0,000	3	90507	3,31	3	730920	0,410
2007	1	326198	0,307	2	92532	2,16	3	737001	0,407
2010	2	330998	0,604	5	96773	5,17	7	742771	0,942
2012	0	333014	0,000	1	96780	1,03	1	738633	0,135
2013	0	334136	0,000	1	96820	1,03	1	737059	0,136
Total	5			18			23		
<b>Incidences moyennes en Limousin de 1994 à 2015</b>			<b>0,142</b>			<b>1,814</b>			<b>0,143</b>
<b>Incidences moyennes en Limousin de 2005 à 2015</b>			<b>0,152</b>			<b>2,306</b>			<b>0,197</b>

Tableau 2 : Incidences des cas de PC en Limousin pour 100 000 habitants (ha) à partir des données de l'INSEE pour la population (pop) en Limousin en fonction du nombre de cas par an et de leur âge

#### II.2.4. Incidence annuelle en France métropolitaine

L'incidence moyenne de la pemphigoïde cicatricielle en France métropolitaine de 2005 à 2015 a été calculée à partir de l'incidence en Limousin sur la même période après standardisation directe des taux en fonction des effectifs des tranches d'âges (40 à 74 ans et 75 ans et plus). Les données sur la population étaient celles de l'INSEE actualisées le 16 janvier 2016. La standardisation directe des taux en fonction des effectifs des tranches d'âges correspond au taux d'incidence que l'on s'attendrait à trouver dans notre population si elle avait la même composition d'âge que la population française. La population âgée de 40 à 74 ans en Limousin était de 4,59% et en France métropolitaine de 4,23%. La population âgée de 75 ans et plus en Limousin était de 13,13% et en France métropolitaine de 9,23%. L'incidence moyenne de la pemphigoïde cicatricielle en France métropolitaine de 2005 à 2015 était de 0,142 pour 100 000 habitants soit 94 nouveaux cas par an (Tableau 3).

Année	Incidence pour les 40-74 ans /100000 ha en France	Incidence pour les 75 ans et + /100000 ha en France	Incidence tout âge confondu /100000 ha en France
1994	0,300	0,00	0,101
1997	0,297	0,00	0,050
1999	0,000	1,82	0,200
2002	0,000	0,85	0,099
2004	0,000	1,62	0,198
2005	0,000	0,79	0,099
2006	0,000	2,33	0,295
2007	0,283	1,52	0,294
2010	0,557	3,63	0,677
2012	0,000	0,73	0,099
2013	0,000	0,73	0,098
<b>Incidences moyennes en France Métropolitaine de 1994 à 2015</b>	0,131	1,275	<b>0,100</b>
<b>Incidences moyennes en France Métropolitaine de 2005 à 2015</b>	0,140	1,621	<b>0,142</b>

Tableau 3 : Incidences des cas de pemphigoïde cicatricielle pour 100 000 habitants (ha) en France métropolitaine en fonction des années et des tranches d'âges à partir des données de l'INSEE après standardisation directe des taux en fonction des effectifs des tranches d'âges

## II.2.5. Prévalence en Limousin en 2015

La prévalence en Limousin en 2015 tous âges confondus était de 3,136 cas pour 100 000 habitants. Elle prenait en compte les 23 cas de l'étude vivant en Limousin et les chiffres de l'INSEE actualisés le 16 janvier 2016 soit 733 457 habitants (Tableau 4).

Année	Nbre cas 40-74 ans	INSEE Population Limousin 40-74 ans	Prévalence pour les 40-74 ans /100000 ha	Nbre cas 75 ans et +]	Insee Population Limousin 75 ans et +	Prévalence pour les 75 ans et + /100000 ha	Total cas tout âge confondu	INSEE Total pop en Limousin	Prévalence totale /100000 ha en Limousin
2015	5	336624	1,485	18	96282	18,70	23	432906	5,313

Tableau 4 : Prévalence en 2015 des cas de pemphigoïde cicatricielle en Limousin pour 100 000 habitants (ha) à partir des données de l'INSEE

## II.2.6. Prévalence en France en 2015

La prévalence en France en 2015 tous âges confondus a été calculée à partir du résultat de la prévalence en Limousin la même année après standardisation directe des taux en fonction des effectifs des tranches d'âges. Elle était de 1,889 cas pour 100 000 habitants. La population totale utilisée pour les calculs était celle fournie par l'INSEE : 64 277 242 habitants. La population âgée de 75 ans et plus en Limousin était de 13,13% et en France métropolitaine de 9,23%.

### II.2.7. Sex-ratio

Le sex-ratio a été calculé à partir de l'ensemble des 37 patients inclus. Il était de 1,31 (Femme/Homme). Le nombre de femme était plus fréquent. La répartition en fonction du sexe des patients est décrite dans la figure 13.

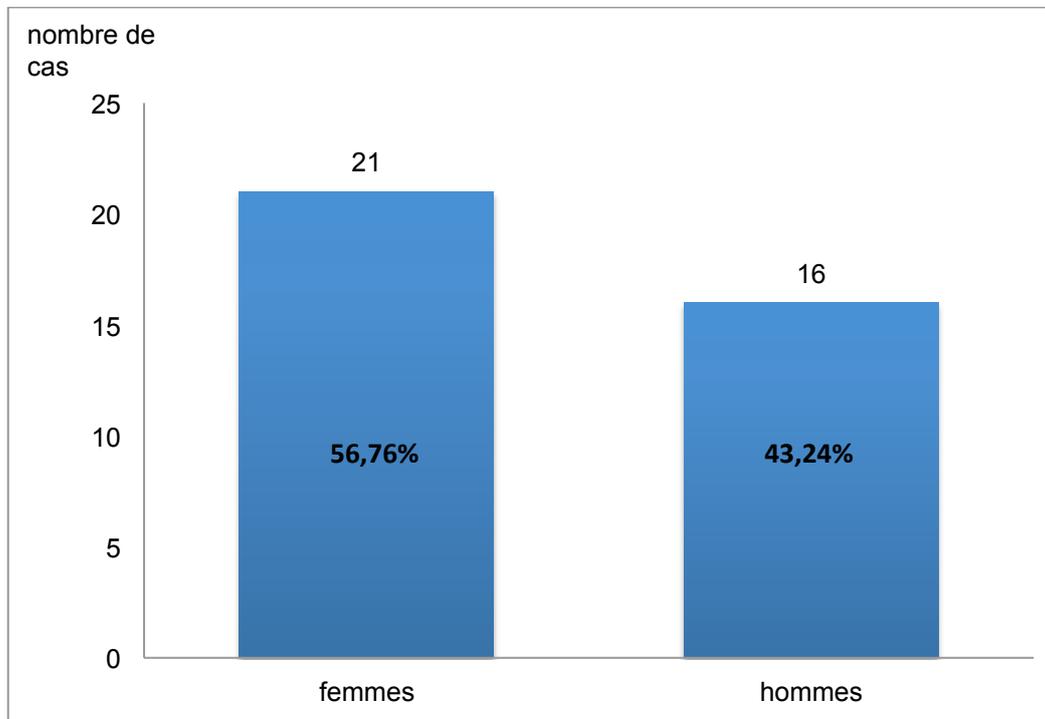


Figure 13 : Répartition des 37 patients inclus dans l'étude, atteint de pemphigoïde cicatricielle en fonction de leur sexe en nombre de cas et en pourcentage.

## II.2.8. Age au moment du diagnostic

L'âge des 37 patients de l'étude au moment du diagnostic ont été pris en compte. La moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 76,30 ans. Les résultats sont présentés dans le tableau 5 et la figure 14.

Nombre de patients	Moyenne d'âge en années	Age minimum en années	Age maximum en années	Ecart-type	Médiane des âges en années
37	76,30	45	93	9,60	79

Tableau 5 : Age des patients atteints d'une PC au moment du diagnostic

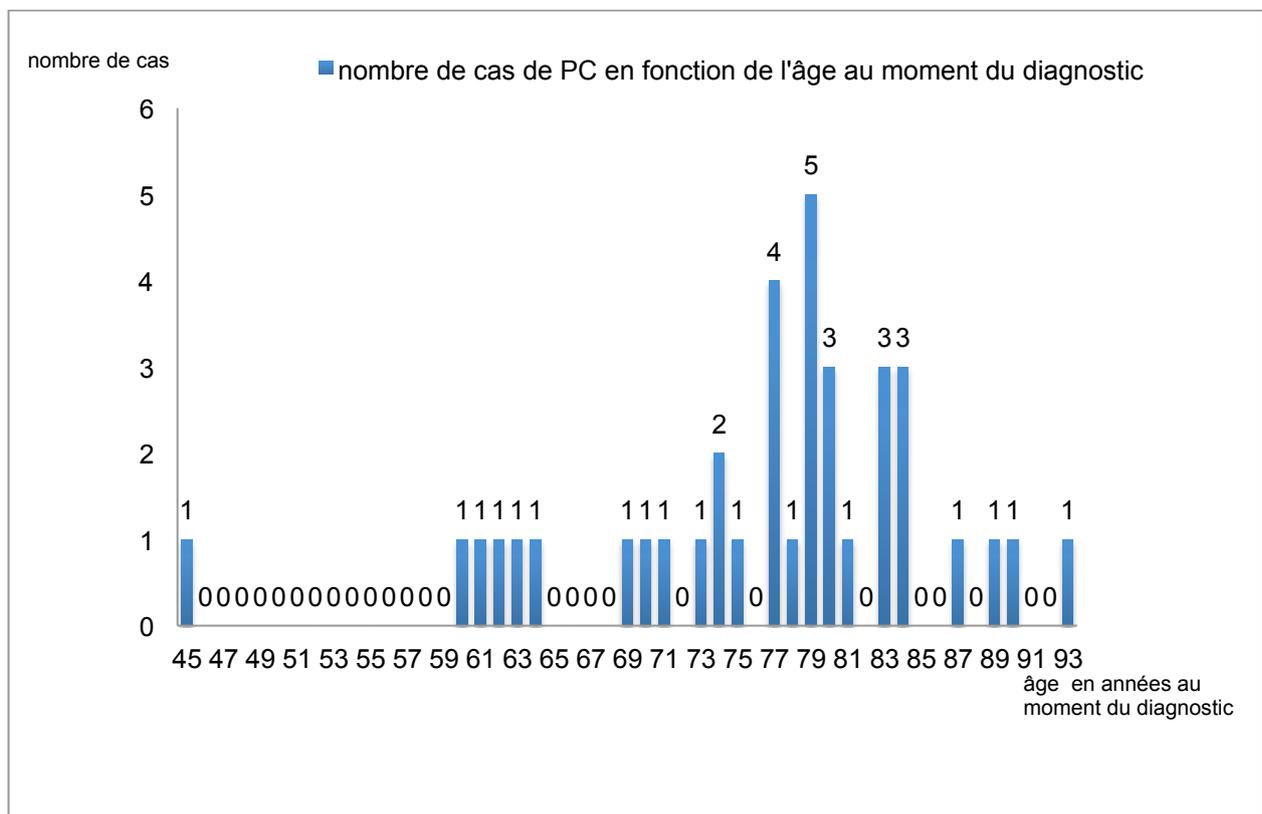


Figure 14 : Répartition du nombre de cas de PC en fonction de l'âge au moment du diagnostic

## II.2.9. Les manifestations cliniques de la pemphigoïde cicatricielle : types d'atteintes

Dans cette étude, nous avons répertorié les types d'atteinte clinique de pemphigoïde cicatricielle chez chacun des 37 patients inclus. La figure 15 montre la fréquence de chaque type d'atteinte observé chez les patients en pourcentage et en nombre de patients. A noter que si un patient avait plusieurs types d'atteinte, il était compté dans chaque type correspondant. L'atteinte oculaire était le type d'atteinte le plus fréquent dans cette étude. Sur les 37 patients inclus, 5 patients avaient une atteinte oculaire isolée, 4 patients avaient une atteinte buccale isolée et 1 patient avait une atteinte génitale isolée. Tous les autres patients avaient des atteintes multiples.

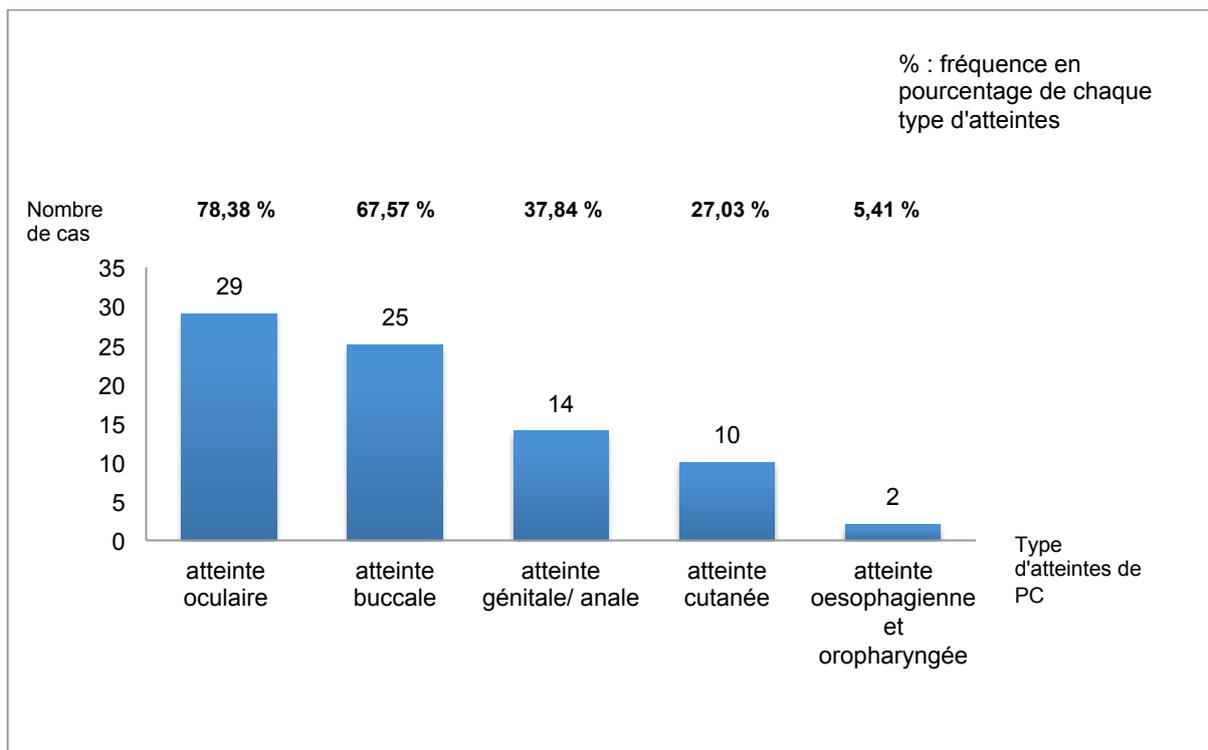


Figure 15 : Nombre de cas en fonction de chaque type d'atteintes cliniques de PC chez les 37 patients inclus dans l'étude

## II.2.10. Les résultats de l'immunofluorescence cutanée directe

Tous les patients de l'étude avaient une immunofluorescence cutanée directe positive. La répartition du type d'immunoglobuline observée est présentée dans la figure 16. A noter que si plusieurs types d'immunoglobulines étaient présents dans l'IFD d'un même patient, il était compté dans chacun des types concernés. L'immunoglobuline G était la plus fréquente des immunoglobulines présentes sur les résultats d'immunofluorescence cutanée directe avec une positivité de 64,86 %.

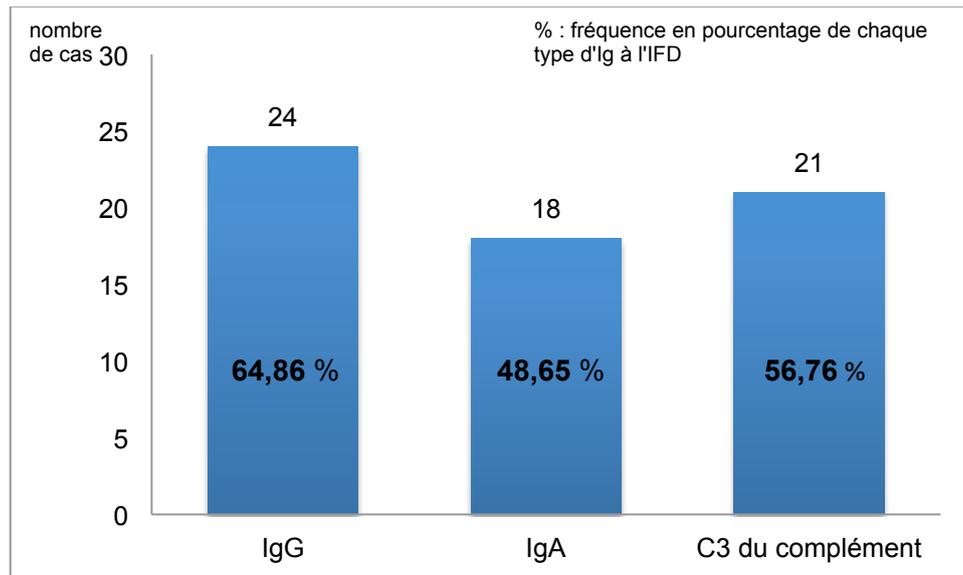


Figure 16 : Nombre de cas en fonction de chaque type d'immunoglobulines observées dans les résultats de l'Immunofluorescence cutanée directe associé à la fréquence de la positivité de chaque immunoglobulines

### II.2.11. Les résultats de l'immunofluorescence cutanée indirecte et des tests Elisa

Parmi les 37 patients inclus dans l'étude, l'IFI avait été réalisée uniquement pour 30 d'entre eux. 50% des immunofluorescences cutanées indirectes étaient positives soit pour 15 patients.

Les tests ELISA anti BP 180 et BP 230 avaient été réalisés depuis 2009, certains ont été réalisés a posteriori à partir de la sérothèque du centre de référence des pathologies bulleuses du CHU de Limoges. Ils avaient été réalisés pour 26 des 37 patients inclus. Ils étaient positifs pour 6 cas soit 23,07%. Les anticorps anti BP 180 étaient plus fréquents que les anticorps BP 230. Les résultats sont présentés dans la figure 17.

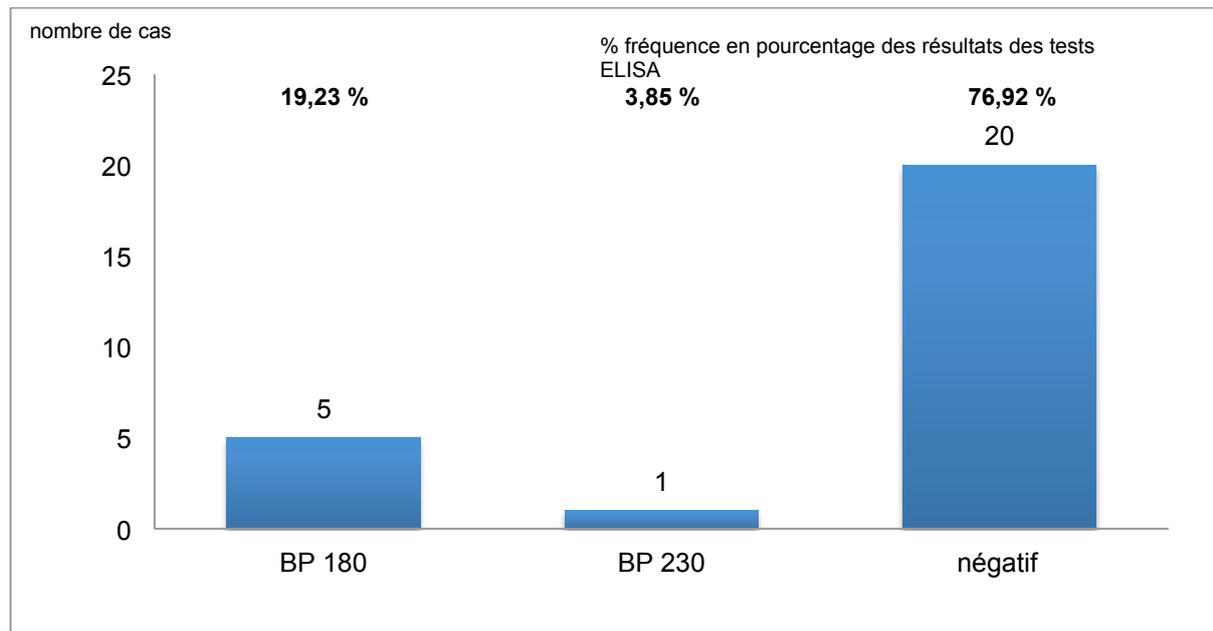


Figure 17 : Nombre de cas en fonction des résultats du test ELISA des patients atteints d'un pemphigoïde cicatricielle avec fréquence de chaque résultat

## II.2.12. Les thérapeutiques utilisées

En fonction des années et de l'évolution des traitements plusieurs types de traitements ont été utilisés faisant principalement partie de la famille des immunosuppresseurs. La proportion de chaque traitement utilisé chez les patients inclus dans l'étude est présentée dans la figure 18. Si plusieurs traitements avaient été utilisés chez un même patient, le patient était compté pour chacun de ces traitements. 36 des 37 patients avaient reçu un traitement par dapsons.

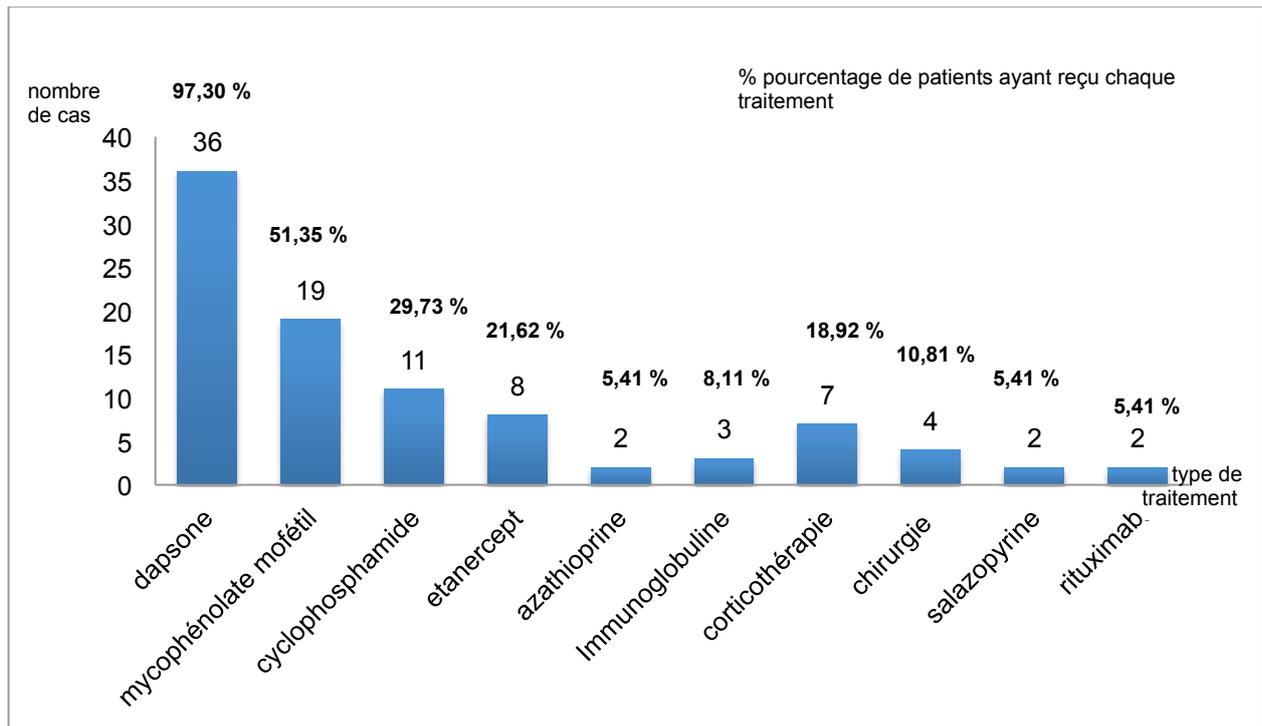


Figure 18 : Nombre de cas ayant utilisé chaque traitement chez les 37 patients atteints d'une pemphigoïde cicatricielle inclus dans l'étude et fréquence d'utilisation de chaque traitement

En fonction de chaque patient et de l'évolution de la maladie, plusieurs lignes de traitements avaient pu être utilisées. Les schémas thérapeutiques utilisés chez les patients inclus de l'étude atteints d'une pemphigoïde cicatricielle sont présentés dans la figure 19. 24,32 % des patients avaient reçu un traitement par dapsonse seule.

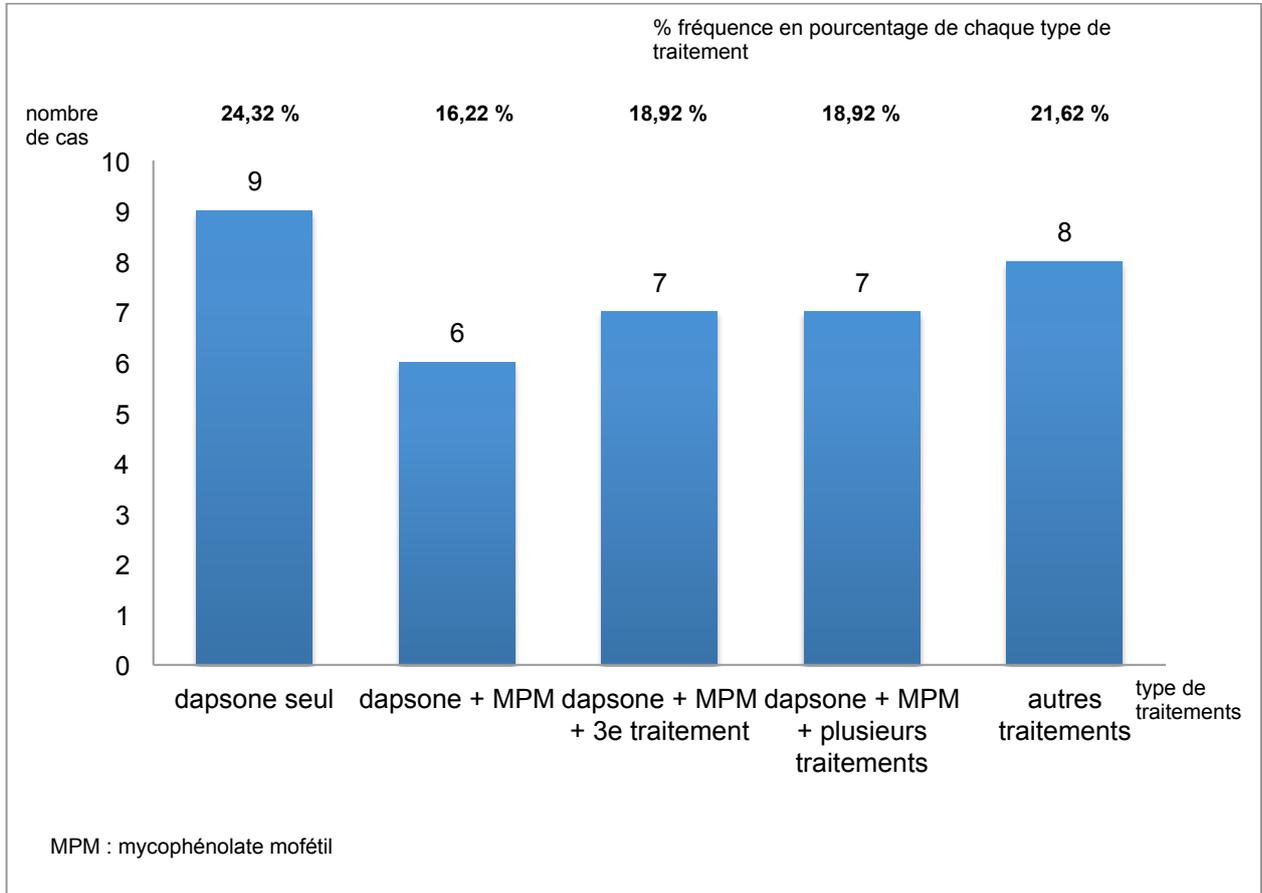


Figure 19 : Nombre de cas en fonction des options thérapeutiques utilisées, du nombre de ligne de traitement chez les 37 cas atteints d'une pemphigoïde cicatricielle inclus dans l'étude et la fréquence de chaque option thérapeutique utilisée



## II.2.14. Age de décès et proportion de décès

Parmi les 37 patients atteints d'une pemphigoïde cicatricielle inclus dans l'étude, les données sur la survie et le décès étaient connues pour 19 patients. 18 patients étaient perdus de vue. Les données sur l'âge de décès sont présentées dans le tableau 6. 6 patients étaient décédés soit 31,58 % de patients parmi ces 19 patients.

Nombre de patients Décédés	Nombre de patient manquant	Age moyen de décès en années	Age de décès minimum en années	Age de décès maximum en années	Déviatiion standard	Age médian de décès
6	31	85,67	80	90	3,72	85,50

Tableau 6 : Age de décès des patients atteints de pemphigoïde cicatricielle dans l'étude

La survie cumulée pour le délai de suivi de l'étude a été montrée à partir de la courbe de Kaplan-Meier. Les résultats sont présentés dans le tableau 7 et 8 et la figure 21.

Variable censure	Décès
Nombre de cas observés	19
Nombre d'événements	6
Nombre de cas censurés	13
Pourcentage de cas censurés en %	68,42
Nombre de cas manquants	18
Nombre de cas non valides	0

Tableau 7 : Tableau de survie de l'étude en fonction du délai de suivi

	Estimation	Erreur standard
25 %	6,00	5,77
50 %	18,00	10,97 %
75 %	*	*
Moyenne	13,14	2,01

Tableau 8 : Kaplan-Meier : Statistiques de Survie pour le délai de suivi de l'étude avec comme variable censure le décès

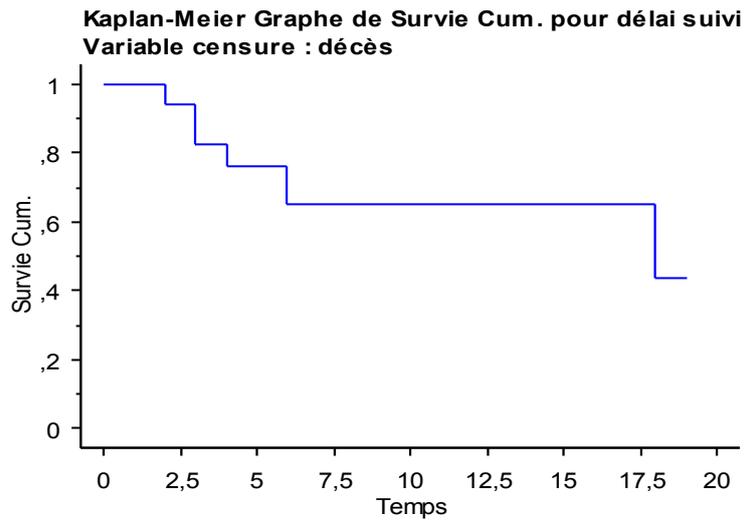


Figure 21 : Graphique de survie cumulée des cas de pemphigoïde cicatricielle de l'étude d'après la courbe de survie de Kaplan-Meier avec un temps en années

### II.2.15. Atteinte ophtalmique au moment du diagnostic

Les données de l'atteinte ophtalmique au moment du diagnostic ont été recueillies pour chaque patient à partir des dossiers d'ophtalmologie. L'atteinte ophtalmique était évaluée grâce aux stades de Tauber. Quand les deux yeux n'étaient pas au même stade, le stade le plus élevé était choisi. Les résultats sont présentés dans la figure 22.

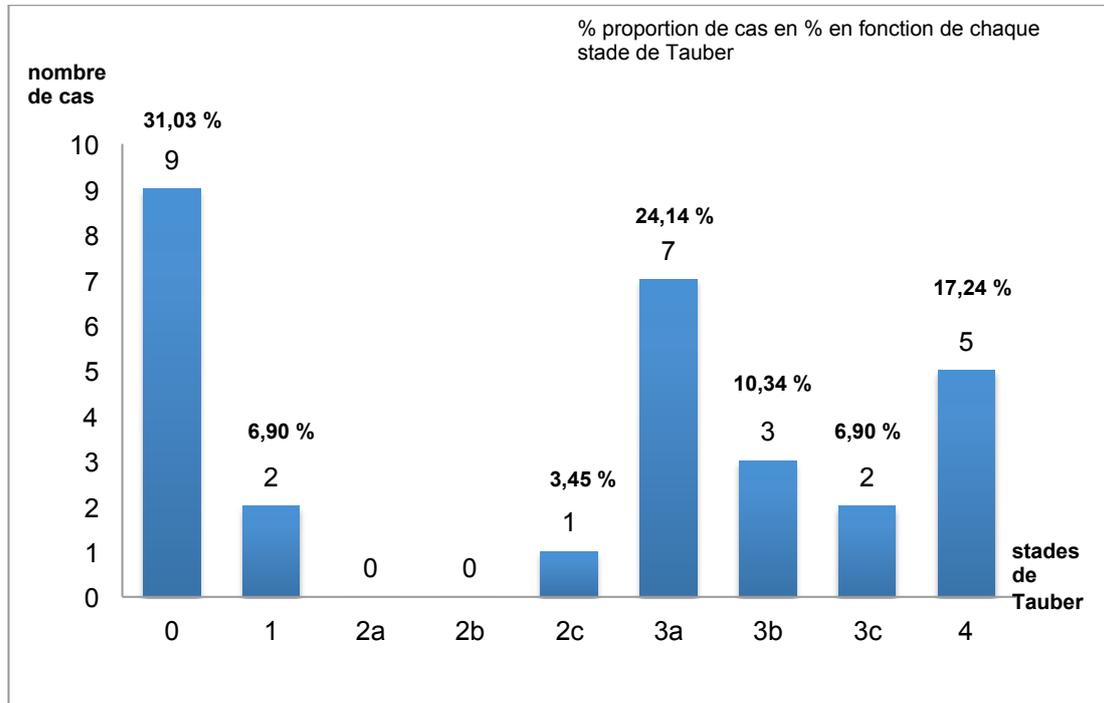


Figure 22 : Nombre de cas en fonction de l'atteinte ophtalmique évaluée par les stades de Tauber au moment du diagnostic parmi les 29 patients de l'étude avec une atteinte ophtalmique

### II.2.16. Néoplasie associée

Parmi les 37 patients inclus dans l'étude, 2 patients avaient une néoplasie associée soit 5,41 % des patients.

### III. Discussion

---

La pemphigoïde cicatricielle est une pathologie rare touchant les sujets âgés. Les données épidémiologiques sont mal connues. Peu d'études ont été réalisées en France et la majeure partie d'entre elles sont anciennes. Notre étude permet d'évaluer les données épidémiologiques de la pemphigoïde cicatricielle, d'évaluer le retard diagnostique et la prise en charge des patients.

#### III.1. La population :

La population de l'étude est représentative des données de la littérature. Les critères d'inclusion correspondent aux critères de diagnostic de la pemphigoïde cicatricielle déterminé par la conférence de consensus international de 2002. Ils sont :

- Les caractéristiques cliniques : les caractères chronique et inflammatoire des lésions ; une maladie bulleuse affectant principalement l'une ou toutes les membranes muqueuses, avec ou sans atteinte cutanée, et avec ou sans cicatrice identifiable.
- L'immunofluorescence directe positive avec dépôts continus d'IgG, IgA et / ou C3 dans la membrane basale épithéliale [19]

Malgré le fait qu'il s'agisse d'une maladie rare, cette étude comprend un nombre de patient atteint de pemphigoïde cicatricielle important. Mis à part la méta-analyse d'Ahmed en 1986 qui regroupait 457 cas de PC [53], les autres études ont de plus faibles effectifs, 12 cas dans l'étude multicentrique française de Bernard et al en 1995 [118], 11 cas dans l'étude indienne de Kanwar en 2016 [119] et 4 cas dans l'étude allemande de Bertram en 2009 [120]. Le recrutement des patients a été réalisé dans un centre de référence des pathologies bulleuses permettant d'avoir un nombre de patients plus important permettant ainsi de regrouper une grande partie des cas de la région Limousin mais aussi des alentours.

#### III.1.1. Retard diagnostique

Le retard diagnostique est au cœur du problème pour cette pathologie. Au début de la maladie, les signes cliniques sont peu parlant, aspécifiques et rendent difficile le diagnostic pour une personne non aguerrie. Il s'agit d'une pathologie rare et mal connue. Le délai diagnostique allait de 1 mois à 156 mois avec une moyenne de 28,15 mois dans cette étude. Il existe peu de données dans la littérature. L'étude indienne de Kanwar en 2016 décrit une moyenne de 3,4 ans (de 6 mois à 8 ans ) qui est supérieure à celle de notre étude [119]. Mais il est difficile de comparer ces chiffres avec ceux constatés en France car les pathologies bulleuses auto-immunes sont mal connues en Inde et probablement sous diagnostiquées.

Les causes de ce retard diagnostique sont multifactorielles. En premier lieu il s'agit d'une maladie rare, mal connue du grand public et de certains médecins retardant la consultation de spécialistes. Elle touche les sujets âgés qui ont souvent plusieurs comorbidités associées et une polymédication. Il est donc parfois difficile de repérer les signes cliniques à des stades précoces. La biopsie des muqueuses est plus complexe que les biopsies cutanées notamment pour la biopsie de la conjonctive qui nécessite un opérateur expérimenté. Il peut donc y avoir de faux négatif. L'immunofluorescence directe reste primordiale dans ce

diagnostic. Il s'agit d'une pathologie à évolution cicatricielle très invalidante si elle est prise en charge à un stade tardif. Le délai du diagnostic est encore très long. Réduire ce délai permettrait de prendre en charge les patients de façon plus précoce et ainsi de limiter les séquelles. Afin de raccourcir le délai de diagnostic, il est également important de déterminer des critères précis de diagnostic, d'évaluation et de prise en charge de la pathologie. Un ensemble d'experts internationaux se sont réunis et ont établi en 2002 le premier consensus international sur la pemphigoïde cicatricielle permettant ainsi d'uniformiser les critères diagnostiques et la prise en charge [19]. En France, en avril 2016, les centres de référence des pathologies bulleuses ont établis un Protocole National de Diagnostic et de Soins de Pemphigoïde cicatricielle destinés aux médecins généralistes afin de les sensibiliser à cette pathologie mais aussi pour uniformiser sa prise en charge [90]. Des progrès sont tout de même à faire dans ce domaine pour sensibiliser la population. La prévention secondaire est à développer dans cette pathologie.

### III.1.2. Incidence annuelle

L'incidence de cette étude a d'abord été calculée en Limousin, ne prenant en compte que les 23 patients vivant dans cette région. La population en Limousin est en moyenne plus âgée que la population française. Pour calculer l'incidence annuelle en France, les calculs ont été réalisés après standardisation des tranches d'âges permettant de limiter les biais dus à l'âge. Le résultat de l'incidence annuelle en France est donc une approximation, mais semble cohérent avec les résultats trouvés dans la littérature. Il existe peu d'études sur l'incidence de cette pathologie. Une autre étude française a été réalisé par Bernard en 1995 afin de répertoriés le nombre de pathologies bulleuses auto-immunes sous épidermiques dans 3 régions françaises : le Limousin, la Picardie et la Touraine. Cette étude prospective a été réalisée sur 48 mois. Sur 98 cas de DBAI sous épidermiques, 12 cas ont été diagnostiqués comme étant une pemphigoïde cicatricielle. L'estimation de l'incidence en France était de 70 cas par an [118]. Dans notre étude l'incidence en France correspond à environ 94 cas par an. Notre taux d'incidence est donc plus élevé. Une étude prospective allemande réalisée par Bertram de janvier 2001 à juin 2002 comprenait 41 patients atteints d'une DBAI sous épidermique. Parmi eux, 4 patients avaient une PC. L'estimation de l'incidence pour la PC était de 2 cas pour 1 million d'habitant par an [120] contre 1,42 cas par an pour 1 million d'habitant par an dans notre étude. Une étude britannique réalisée en 2012 par Radford décrivait une incidence de 0,8 pour 100 000 habitants contre 0,142 pour 100 000 habitants dans notre étude [35], [121]. Ahmed en 1986 décrivait un cas de PC sur 20 000 à 40 000 consultations en ophtalmologie [53].

Flemmig décrivait en 2000 une incidence comprise entre 1 cas sur 12000 et 1 cas sur 20000 habitants dans la population générale et de 1 cas sur 20000 à 1 cas sur 40000 patients examinés par ophtalmologues [17].

Notre étude permet donc d'avoir une approximation de l'incidence en France de la pemphigoïde cicatricielle récente qui est concordante aux autres chiffres décrits. Elle reste une pathologie rare qui est probablement sous estimée. Par comparaison Bernard décrit 406 à 436 cas de pemphigoïde bulleuse par an [118]. Le retard diagnostique précédemment décrit montre la difficulté à diagnostiquer cette pathologie. Certains cas ne sont probablement pas diagnostiqués.

### III.1.3. Prévalence

Les chiffres de prévalence de la pemphigoïde cicatricielle dans notre étude sont moins représentatifs que ceux de l'incidence. En effet, il n'y a pas de comparaison dans la littérature.

### III.1.4. Sex ratio

Cette étude montre une prédominance de femmes atteintes de pemphigoïde cicatricielle ce qui correspond à la majorité des descriptions de la littérature. Dans la méta-analyse d'Ahmed en 1986, il est décrit plus de femmes atteintes de PC que d'hommes avec un sex-ratio de 2,27 [53]. La différence est plus importante que dans notre étude qui retrouve un sex-ratio de 1,31. De même Lascaridis décrit, dans une étude en 1982, un sex-ratio de 1,5 ce qui est plus proche de notre résultat [17], [122]. L'étude indienne de 2016 va également dans ce sens avec 3 hommes atteints pour 8 femmes [119]. Seule l'étude de Bernard en 1995 décrit un sex-ratio inversé à 0,27 avec une prédominance d'hommes atteints [118]. Il s'agit donc d'une pathologie touchant principalement les femmes.

### III.1.5. Age au moment du diagnostic

L'âge moyen du diagnostic de PC de notre étude qui était de 76,30 ans est dans la partie haute de la fourchette d'âge décrite habituellement dans la littérature. Cela peut aussi s'expliquer par le fait que la population est plus âgée en Limousin que dans le reste de la France. Les études décrivent l'âge moyen de diagnostic de PC entre 60 et 80 ans. Ahmed décrit un âge moyen de 62 ans [53]. Dans une série rapportée par Lascaridis, Sklavounou et Stratigos, l'âge moyen était de 66 ans [17], [122]. Bernard décrit un âge moyen de 73,1 ans [118]. Dans l'étude indienne, l'âge moyen des cas de PC était de 60 ans (de 16 à 75 ans) [119] mais ce chiffre est difficilement comparable avec celui de la France car l'âge moyen de la population générale est plus faible et l'âge de décès plus faible en Inde. L'âge moyen de la pemphigoïde cicatricielle réalisée dans l'étude allemande est le même que celui de notre étude soit de 76,3 ans [120]. Il s'agit d'une pathologie touchant principalement le sujet âgé même si une vingtaine de cas ont été décrits pendant l'enfance, le plus jeune ayant 10 mois [35], [123], [124]. L'âge de diagnostic reste inférieur à celui habituellement décrit dans la pemphigoïde bulleuse qui est aux environs de 80 ans.

### III.1.6. Les manifestations cliniques de la pemphigoïde cicatricielle : types d'atteintes

Notre étude décrit une atteinte oculaire plus fréquente que les autres atteintes. Même si cela est similaire dans l'étude indienne. La répartition de chaque type d'atteintes dans leur étude est : oculaire 82%, orale 45%, génitale 18%, oesophagienne 9% et cutanée 36% [119]. Dans la majeure partie des autres études, l'atteinte buccale est prédominante.

Ahmed décrit dans sa méta-analyse en 1986 une atteinte orale dans 85% des cas (gingivite desquamative la plus fréquente), une atteinte oculaire dans 64% des cas, une atteinte cutanée dans 24% des cas, une atteinte génitale dans 17% des cas, une atteinte laryngée dans 8% des cas, une atteinte pharyngée dans 19%, une atteinte nasale dans 15% des cas, une atteinte anale dans 4% des cas et une atteinte oesophagienne dans 4% [53].

De même Bernard décrit une prédominance de l'atteinte orale et génitale [118]. Cette différence peut être expliquée par la qualité du service d'ophtalmologie de notre étude qui fait partie du centre de référence des pathologies bulleuses. Les ophtalmologues qui en font partie sont expérimentés et ont une bonne connaissance de cette pathologie. Il peut s'agir d'un biais de recrutement. L'atteinte oculaire reste la plus invalidante et détermine la gravité de cette pathologie et son pronostic.

### **III.1.7. Les résultats de l'immunofluorescence cutanée directe**

Toutes les IFD étaient positives dans notre étude. Dans la plupart des études, l'IgG est la classe la plus courante de l'immunoglobuline détectée. Dans certains cas, seulement les IgA, IgM, et / ou le C3 ont été observées. Dans une étude comportant 144 biopsies sur lesquelles l'IFD a été réalisée, 108 (75%) ont été signalés comme positifs. Le dépôt d'IgG et/ou de complément le long de la membrane basale a été observée dans 81 des 107 biopsies de la muqueuse (96%) et 19 des 40 biopsies de la peau (48%) [53], [125]. Ceci montre que les IFD sur les muqueuses sont plus contributives que sur la peau.

### **III.1.8. Les résultats de l'immunofluorescence cutanée indirecte et des tests Elisa**

Seulement 50 % des immunofluorescences cutanées indirectes de notre étude réalisée sur peau clivée étaient positives. Les données de la littérature sont très variables. Ahmed décrit en 1986 une grande hétérogénéité des résultats des IFI dans les études qui dépendent en grande partie des techniques utilisées [53]. Dans les plus anciennes études, les tentatives pour détecter les anticorps anti-membrane basale circulants étaient infructueuses [18], [126]. Dans des études ultérieures, les anticorps anti-membrane basale circulants ont été démontrés chez certains patients [61], [125], [127]–[131],[132]. Les techniques utilisées ont donc de l'importance. Il semble que l'oesophage de singe ne soit pas un substrat sensible pour évaluer les anticorps anti-membrane basale chez les patients atteints de PC [53], [60], [61], [127]–[129]. La technique d'IFI sur peau clivée obtient de meilleurs résultats que les autres techniques dans l'ensemble des études. Kelly et Wojnarowska ont constaté que 50% des patients qu'ils ont étudiés, avaient des anticorps circulants de type IgG qui se lient du côté de l'épiderme de la peau et des muqueuses clivées [133]. Ceci est similaire aux résultats de notre étude. Sarret et al ont obtenus 100 % de résultats positifs à l'IFI en détectant à la fois les IgG et les IgA anti-membrane basale [134]. Dans l'étude indienne de 2016, les IFI standards étaient positives dans 27 % des cas et dans 45 % des cas pour la technique sur peau clivée au NaCl [119]. La technique d'IFI sur peau clivée au NaCl est donc la technique de référence.

Dans la plupart des études, la corrélation entre l'activité de la maladie et le titre d'anticorps n'a pas été rapportée, mais la diminution du titre d'anticorps avec un traitement efficace de la maladie a toute fois été décrite dans certains cas [125], [129]. Les anticorps anti-membrane basale étaient détectés plus fréquemment chez les patients qui avaient une atteinte cutanée sévère associée aux lésions muqueuses que chez les patients avec uniquement une atteinte muqueuse seule [53], [61], [127]–[129], [135]. Chan et al [19] ont trouvé des résultats positifs d'IFI dans 81% des PC avec atteinte cutanée, dans 18% des PC avec atteinte muqueuse sans atteinte cutanée et 7% des PC avec une atteinte oculaire seule. Ceci montre que les résultats de l'IFI sont dépendants du type d'atteinte. La raison de l'absence d'anticorps circulant anti-membrane basale dans la plupart des patients PC est

inconnue. Il est suggéré que la pemphigoïde cicatricielle est une maladie plus localisée. Ainsi seulement une petite quantité d'anticorps est produit et se lie directement à la membrane basale. Ils deviennent ainsi indétectables dans la circulation [53], [61], [135], [136]. Il est même suggéré dans la littérature que la pemphigoïde bulleuse et la pemphigoïde cicatricielle représentent un continuum du même processus de la maladie avec des manifestations cliniques variables qui se chevauchent souvent [61]. Les caractéristiques identiques sur histopathologie et l'immunofluorescence cutanée directe suggèrent la possibilité qu'un processus commun soit impliqué dans la pathogenèse de ces deux pathologies.

Dans notre étude, les tests ELISA n'avaient pas été réalisés pour tous les patients. Il n'avait été recherché que les anticorps anti BP 230 et anti BP 180. L'immunisation vis à vis de la laminine 5 et de la sous unité  $\beta 4$  de l'intégrine  $\alpha 6$ - $\beta 4$  n'avaient pas été recherchées ce qui peut expliquer que la majeure partie des tests ELISA étaient négatifs. Nos résultats sont plus faibles que ceux décrit par Bernard avec des anticorps circulant anti BP 230 et 180 retrouvés chez 9 des 11 patients atteints d'une PC [118]. Dans l'étude indienne les tests ELISA pour BP180 et BP230 étaient négatifs pour la totalité des patients [119]. Ces résultats sont discordants avec ceux décrit dans la pemphigoïde bulleuse. En effet dans cette pathologie les anticorps anti BP 180 et anti BP 230 sont des marqueurs de l'évolutivité de la maladie.

Dès 1971, Urbanek et Cohen analysent les sérums de 43 patients atteints de pemphigoïdes cicatricielles avec une atteinte oculaire pure et montre que l'intégrine  $\beta 4$  est l'antigène cible majeur et spécifique des PC avec une atteinte ophtalmique pure [137].

Les anticorps anti-intégrine  $\beta 4$  ne sont pas recherchés en routine dans les pathologies bulleuses. Il aurait été intéressant de les rechercher dans notre étude où l'atteinte oculaire était majeure.

### **III.1.9. Les thérapeutiques utilisées**

Les traitements utilisés dépendent de la gravité de l'atteinte de la pemphigoïde cicatricielle. Ils ont évolués au cours du temps avec une utilisation grandissante des biothérapies et de l'étanercept dans les formes oculaires fibrosantes. Les prises en charges thérapeutique ont évoluées au court du temps.

Dans notre étude, la majeure partie des patients avait reçu à un moment donné un traitement par dapsone qui est le traitement de référence pour les formes peu sévère. Mais 54,06% d'entre eux ont eu besoin d'un traitement immunosuppresseur associé. Ceci rend compte de la sévérité de la pathologie [90]. Les anti TNF $\alpha$ , avec notamment l'etanercept ont donnés des résultats prometteurs dans plusieurs cas rapportés. Ce traitement est intéressant lorsque le pronostic visuel est en jeu. Aucune étude prospective n'a été à ce jour publiée [108]–[110]. Peu de patients de notre étude ont reçu ce traitement mais son utilisation reste encore récente et réservée aux atteinte sévères.

La nécessité d'utilisation de plusieurs lignes thérapeutiques est aussi expliquée par l'état avancé de la maladie au moment du diagnostic, compte tenu du retard de la prise en charge.

Après la dapsone, le mycophénolate mofétil et le cyclophosphamide sont les deux traitements les plus utilisés dans notre étude ce qui correspond aux recommandations d'experts [90]. Le mycophénolate mofétil est utilisé dans les formes oculaires peu sévères.

Deux études récentes montrent un contrôle de la maladie chez 58% des patients à 3 mois et 80% à un an avec ce traitement [102], [103]. Le cyclophosphamide est l'immunosuppresseur de référence dans le traitement de la PC.

Certaines études recommandent l'utilisation du cyclophosphamide per os en association à la dapsonne en première ligne de traitement [94], [95]. L'endoxan intraveineux à petites doses 500 mg par mois a permis 92% de rémission de l'inflammation dans une étude de 13 patients [97]. Une autre étude utilise l'endoxan oral 2 mg/kg avec des taux de réponses de 70% à 52 semaines [98].

Deux des patients de notre étude ont reçu du rituximab. Il est réservé aux formes oculaires sévères réfractaires aux traitements plus conventionnels [112], [113]. Deux études récentes confirment son intérêt. Une première étude concernant 6 patients atteints de formes oculaires graves a montré une stabilisation de ces formes oculaires sévères après échec des immunoglobulines intraveineuses [114]. Plus récemment Leroux Vilette et al ont montré une réponse dès la deuxième perfusion chez 25 patients et 100% d'amélioration dans le sous groupe de 10 patients avec atteinte oculaire [115].

Le traitement par immunoglobuline intraveineuse a montré son efficacité dans les formes oculaires peu évolutives mais aussi dans les atteintes sévères avec conjonctivite synéchiante, symlépharon ou opacification cornéenne [106], [107], [138].

Nos patients avaient une prise en charge adaptée selon les pratiques internationales. Pour une grande majorité des cas l'utilisation de plusieurs traitements étaient nécessaires montrant la gravité de la pathologie. 40,54% ont reçu la dapsonne seule ou en association au mycophénolate mofetil utilisé dans les formes avec une sévérité faible à modérée.

La corticothérapie par voie générale a sa place dans les formes très inflammatoires et dans les formes mettant en jeu le pronostic vital (atteintes ORL et digestive sévères).

Les traitements évoluent au cours du temps et on tend à utiliser plus rapidement les traitements immunosuppresseurs comme les anti TNF $\alpha$ .

### **III.1.10. Evolution de la pemphigoïde cicatricielle sous traitement**

Dans notre étude, il n'a été constaté que peu de guérisons sous traitement (9,09%). Mais une stabilité de la maladie a pu être obtenue dans 48,48 % des cas. Les données sur l'évolution des patients étaient difficiles à évaluer. Les patients étaient âgés et avaient des comorbidités entraînant des perdus de vue. Il est très difficile d'obtenir une guérison de cette pathologie très invalidante et souvent diagnostiquée à des stades avancés. Les objectifs sont en premier lieu d'obtenir une stabilité de la maladie pour limiter l'impotence fonctionnelle. Les rechutes et la progression sont fréquentes dans la pemphigoïde cicatricielle. Le traitement doit être individualisé et adapté en fonction de la gravité de la maladie, des sites concernés et de réponse au traitement antérieur.

Dans l'étude indienne, 11 patients atteints d'une pemphigoïde cicatricielle ont été suivis pendant une durée moyenne de 18,4 mois. 8 patients ont été considérés comme de répondeur au traitement, avec six patients en rémission complète et 2 patients en rémission partielle qui ont rechutés à l'arrêt du traitement. Chez trois patients, le traitement a échoué, ces 3 patients avaient une atteinte oculaire exclusive [119].

Une étude a été réalisée à Prague sur les PC avec atteinte ophtalmique. Ils ont observés 40% de rechute sous traitement, 6% de progression et une stabilité a été obtenue par la suite pour 93,1% des patients [139].

L'évolution de cette pathologie dépend de l'atteinte initiale et nécessite un suivi au long court du fait du risque de rechute. Une prise en charge précoce de la pathologie est donc primordiale.

### **III.1.11. Age de décès et proportion de décès**

31,5% des patients sont décédés durant les 10 ans de l'étude avec un âge moyen de 85,67 ans. Ces résultats sont difficilement interprétables car il y a un grand nombre de perdus de vue (18 patients). Il s'agit de sujets âgés avec de nombreuses comorbidités. L'imputabilité de la pemphigoïde cicatricielle dans la cause du décès est difficile à déterminer. Le traitement lourd par immunosuppresseurs au long court chez les sujets âgés peut entraîner de nombreuses complications. L'âge de décès est similaire à celui de la population générale au même âge. D'après les chiffres de l'INSEE en 2015, l'espérance de vie pour les personnes de 60 ans est de 22,9 ans pour les hommes soit 82,9 ans et 27,3 ans pour les femmes soit 87,3 ans. Il n'y a donc pas d'années de vie perdues d'après les données de notre étude. Il n'existe pas de données dans la littérature sur l'espérance de vie des patients atteints de pemphigoïdes cicatricielles.

### **III.1.12. Atteinte ophtalmique au moment du diagnostic**

Le stade 3 de Tauber est celui le plus représenté dans notre étude au moment du diagnostic. Cela montre que les patients sont diagnostiqués à des stades avancés avec déjà une impotence fonctionnelle importante. Ceci est corrélé au retard diagnostique.

Person en 1977 présente une étude de 62 patients avec atteinte oculaire de la pemphigoïde cicatricielle oculaire, la cécité impliquant les deux yeux a été trouvée dans 17 (27%) des patients [140].

### **III.1.13. Néoplasie associée**

Deux patients avaient une néoplasie associée dans notre étude. La recherche d'anticorps anti-laminine 332 qui sont plus fréquents dans les formes paranéoplasiques n'a pas été réalisée.

Dans l'étude indienne la recherche d'anticorps anti laminine-332 a été réalisée par immunotransfert. Des anticorps anti laminine 332 étaient trouvés chez 3 patients. Aucune néoplasie n'a été diagnostiquée chez ses patients après un suivi de 20,6 mois [119]. L'origine paranéoplasique de la PC est beaucoup plus rare que dans le pemphigus. L'âge élevé des patients augmente le risque d'une découverte de néoplasie.

## Conclusion

---

Notre étude a pu mettre en évidence un retard diagnostique moyen de 28,15 mois. Ceci semble n'avoir encore jamais été décrit dans la littérature. Il s'agit d'un retard important pouvant expliquer les lésions déjà sévères présentes au moment du diagnostic. Ce retard impact sur le pronostic fonctionnel des patients qui du fait d'une évolution cicatricielle irréversible peuvent aboutir à une cécité. Il a été montré qu'une prise en charge précoce limite les séquelles.

Les données épidémiologiques de notre étude sont concordantes avec celles de la littérature avec une incidence annuelle estimée en France à 0,142 cas pour 100 000 habitants qui est supérieure à celle des autres études françaises et européenne. La PC est une maladie rare qui probablement sous diagnostiquée surtout pour les atteintes peu sévères et les stades précoces. La PC touche principalement les femmes et les sujets âgés. L'âge moyen de diagnostic dans notre étude est de 76,30 ans ce qui est plus élevé que ce qui a été précédemment décrit. L'IFI est positive dans 50 % des cas et donc c'est un mauvais marqueur diagnostic. L'utilisation de plusieurs ligne de traitement est souvent nécessaire dans cette pathologie qui évolue de façon chronique et par poussées.

Même si les études réalisées sur les biothérapies semblent encourageantes pour la prise en charge des formes sévères, la prévention secondaire de la PC reste à améliorer. Un diagnostic et une prise en charge plus précoce permettrait de limiter les cicatrices atrophiantes et leur retentissement fonctionnel.

Il faut donc sensibiliser la population générale mais surtout les médecins généralistes afin qu'ils puissent reconnaître les premiers signes de la PC. Au cours des dernières années des experts se sont réunis afin d'uniformiser la prise en charge de cette pathologie. Des conférences de consensus et des recommandations ont donc récemment été établies.

## Références bibliographiques

---

- [1] J.-H. Saurat, J.-M. Lachapelle, D. LIPSKER, et L. Thomas, *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*, 5ème édition. Paris: Elsevier-Masson, 2008.
- [2] S. Getsios, A. C. Huen, et K. J. Green, « Working out the strength and flexibility of desmosomes », *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 5, n° 4, p. 271-281, avr. 2004.
- [3] D. R. Garrod, A. J. Merritt, et Z. Nie, « Desmosomal cadherins », *Curr. Opin. Cell Biol.*, vol. 14, n° 5, p. 537-545, oct. 2002.
- [4] A. Kljuic, H. Bazzi, J. P. Sundberg, A. Martinez-Mir, R. O'Shaughnessy, M. G. Mahoney, M. Levy, X. Montagutelli, W. Ahmad, V. M. Aita, D. Gordon, J. Uitto, D. Whiting, J. Ott, S. Fischer, T. C. Gilliam, C. A. B. Jahoda, R. J. Morris, A. A. Panteleyev, V. T. Nguyen, et A. M. Christiano, « Desmoglein 4 in hair follicle differentiation and epidermal adhesion: evidence from inherited hypotrichosis and acquired pemphigus vulgaris », *Cell*, vol. 113, n° 2, p. 249-260, avr. 2003.
- [5] C. Jamora et E. Fuchs, « Intercellular adhesion, signalling and the cytoskeleton », *Nat. Cell Biol.*, vol. 4, n° 4, p. E101-108, avr. 2002.
- [6] A. S. Payne, Y. Hanakawa, M. Amagai, et J. R. Stanley, « Desmosomes and disease: pemphigus and bullous impetigo », *Curr. Opin. Cell Biol.*, vol. 16, n° 5, p. 536-543, oct. 2004.
- [7] P. Sharma, X. Mao, et A. S. Payne, « Beyond steric hindrance: the role of adhesion signaling pathways in the pathogenesis of pemphigus », *J. Dermatol. Sci.*, vol. 48, n° 1, p. 1-14, oct. 2007.
- [8] L. Borradori et A. Sonnenberg, « Structure and function of hemidesmosomes: more than simple adhesion complexes », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 112, n° 4, p. 411-418, avr. 1999.
- [9] R. E. Burgeson et A. M. Christiano, « The dermal-epidermal junction », *Curr. Opin. Cell Biol.*, vol. 9, n° 5, p. 651-658, oct. 1997.
- [10] T. Nishiyama, S. Amano, M. Tsunenaga, K. Kadoya, A. Takeda, E. Adachi, et R. E. Burgeson, « The importance of laminin 5 in the dermal-epidermal basement membrane », *J. Dermatol. Sci.*, vol. 24 Suppl 1, p. S51-59, déc. 2000.
- [11] CEDEF, « Item 110 – UE 4 Dermatoses bulleuses auto-immunes », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, vol. 142, Supplement 2, p. S42-S50, juin 2015.
- [12] B. Balme et M. Grossin, « [The role of direct cutaneous immunofluorescence in dermatological diagnosis] », *Ann Dermatol Venerol*, vol. 136, n° 2, p. 175-181, févr. 2009.
- [13] J. E. Wichmann, *Ideen zur Diagnostik, beobachtenden Aerzten mitgetheilet*, Medicinisch-Praktische Bibliothek., vol. 1. 1794.
- [14] A. Civatte, « le diagnostic des dermatoses bulleuses au laboratoire », *Archives belges de dermatologie et de syphiligraphie*, vol. 5, p. 273, 1949.
- [15] W. F. Lever, « PEMPHIGUS: A Histopathologic Study », *A.M.A. Archives of Dermatology and Syphilology*, vol. 64, n° 6, p. 727, déc. 1951.
- [16] A. R. Ahmed, B. S. Kurgis, et R. S. Rogers, « Cicatricial pemphigoid », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 24, n° 6 Pt 1, p. 987-1001, juin 1991.
- [17] T. E. Fleming et N. J. Korman, « Cicatricial pemphigoid », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 43, n° 4, p. 571-591-594, oct. 2000.
- [18] K. M. Hardy, H. O. Perry, G. C. Pingree, et T. J. Kirby, « Benign mucous membrane pemphigoid », *Arch Dermatol*, vol. 104, n° 5, p. 467-475, nov. 1971.
- [19] L. S. Chan, A. R. Ahmed, G. J. Anhalt, W. Bernauer, K. D. Cooper, M. J. Elder, J.-D. Fine, C. S. Foster, R. Ghohestani, T. Hashimoto, T. Hoang-Xuan, G. Kirtschig, N. J. Korman, S. Lightman, F. Lozada-Nur, M. P. Marinkovich, B. J. Mondino, C. Prost-Squarcioni, R. S. Rogers, J. F. Setterfield, D. P. West, F. Wojnarowska, D. T. Woodley, K. B. Yancey, D. Zillikens, et J. J. Zone, « The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators », *Arch Dermatol*, vol. 138, n° 3, p. 370-379, mars 2002.
- [20] L. S. Chan, T. Wang, X. S. Wang, C. Hammerberg, et K. D. Cooper, « High frequency of HLA-DQB1\*0301 allele in patients with pure ocular cicatricial pemphigoid », *Dermatology (Basel)*, vol. 189 Suppl 1, p. 99-101, 1994.

- [21] L. S. Chan, C. Hammerberg, et K. D. Cooper, « Significantly increased occurrence of HLA-DQB1\*0301 allele in patients with ocular cicatricial pemphigoid », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 108, n° 2, p. 129-132, févr. 1997.
- [22] L. S. Chan, C. J. Vanderlugt, T. Hashimoto, T. Nishikawa, J. J. Zone, M. M. Black, F. Wojnarowska, S. R. Stevens, M. Chen, J. A. Fairley, D. T. Woodley, S. D. Miller, et K. B. Gordon, « Epitope spreading: lessons from autoimmune skin diseases », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 110, n° 2, p. 103-109, févr. 1998.
- [23] L. Büdinger, L. Borradori, C. Yee, R. Eming, S. Ferencik, H. Grosse-Wilde, H. F. Merk, K. Yancey, et M. Hertl, « Identification and characterization of autoreactive T cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls », *J. Clin. Invest.*, vol. 102, n° 12, p. 2082-2089, déc. 1998.
- [24] M. Nayar, F. Wojnarowska, V. Venning, et C. J. Taylor, « Association of autoimmunity and cicatricial pemphigoid: is there an immunogenetic basis? », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 25, n° 6 Pt 1, p. 1011-1015, déc. 1991.
- [25] T. E. Fleming et N. J. Korman, « Cicatricial pemphigoid », *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 43, n° 4, p. 571-594, oct. 2000.
- [26] S. Vassileva, « Drug-induced pemphigoid: bullous and cicatricial », *Clin. Dermatol.*, vol. 16, n° 3, p. 379-387, juin 1998.
- [27] J. T. Patten, H. D. Cavanagh, et M. R. Allansmith, « Induced ocular pseudopemphigoid », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 82, n° 2, p. 272-276, août 1976.
- [28] J. H. Lass, R. A. Thoft, et C. H. Dohlman, « Idoxuridine-induced conjunctival cicatrization », *Arch. Ophthalmol.*, vol. 101, n° 5, p. 747-750, mai 1983.
- [29] Y. Pouliquen, A. Patey, C. S. Foster, L. Goichot, et M. Savoldelli, « Drug-induced cicatricial pemphigoid affecting the conjunctiva. Light and electron microscopic features », *Ophthalmology*, vol. 93, n° 6, p. 775-783, juin 1986.
- [30] P. M. Fiore, I. H. Jacobs, et D. B. Goldberg, « Drug-induced pemphigoid. A spectrum of diseases », *Arch. Ophthalmol.*, vol. 105, n° 12, p. 1660-1663, déc. 1987.
- [31] Z. Butt, D. Kaufman, A. McNab, et P. McKelvie, « Drug-induced ocular cicatricial pemphigoid: a series of clinico-pathological reports », *Eye (Lond)*, vol. 12 ( Pt 2), p. 285-290, 1998.
- [32] T. V. Joost, R. A. Crone, et A. D. Overdijk, « Ocular cicatricial pemphigoid associated with practolol therapy », *Br. J. Dermatol.*, vol. 94, n° 4, p. 447-450, avr. 1976.
- [33] T. van Joost, W. R. Faber, et H. R. Manuel, « Drug-induced anogenital cicatricial pemphigoid », *Br. J. Dermatol.*, vol. 102, n° 6, p. 715-718, juin 1980.
- [34] L. S. Chan, H. K. Soong, C. S. Foster, C. Hammerberg, et K. D. Cooper, « Ocular cicatricial pemphigoid occurring as a sequela of Stevens-Johnson syndrome », *JAMA*, vol. 266, n° 11, p. 1543-1546, sept. 1991.
- [35] H.-H. Xu, V. P. Werth, E. Parisi, et T. P. Sollecito, « Mucous membrane pemphigoid », *Dent. Clin. North Am.*, vol. 57, n° 4, p. 611-630, oct. 2013.
- [36] Z. Liu, X. Zhou, S. D. Shapiro, J. M. Shipley, S. S. Twining, L. A. Diaz, R. M. Senior, et Z. Werb, « The serpin alpha1-proteinase inhibitor is a critical substrate for gelatinase B/MMP-9 in vivo », *Cell*, vol. 102, n° 5, p. 647-655, sept. 2000.
- [37] W. Nishie, D. Sawamura, M. Goto, K. Ito, A. Shibaki, J. R. McMillan, K. Sakai, H. Nakamura, E. Olsz, K. B. Yancey, M. Akiyama, et H. Shimizu, « Humanization of autoantigen », *Nat. Med.*, vol. 13, n° 3, p. 378-383, mars 2007.
- [38] L. R. Eversole, « Immunopathology of oral mucosal ulcerative, desquamative, and bullous diseases. Selective review of the literature », *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 77, n° 6, p. 555-571, juin 1994.
- [39] L. R. Eversole, « Adhesion molecules and oral mucosal diseases », *Oral Dis*, vol. 2, n° 3, p. 185-187, sept. 1996.
- [40] B. Bodaghi, V. Bertin, M. Paques, M. Toublanc, C. Dezutter-Dambuyant, et T. Hoang-Xuan, « Limbal conjunctival Langerhans cell density in ocular cicatricial pemphigoid: an indirect immunofluorescence study on Dispase-split conjunctiva », *Curr. Eye Res.*, vol. 16, n° 8, p. 820-824, août 1997.

- [41] Q. D. Nguyen et C. S. Foster, « Cicatricial pemphigoid: diagnosis and treatment », *Int Ophthalmol Clin*, vol. 36, n° 1, p. 41-60, 1996.
- [42] G. Gallagher et G. Shklar, « Oral involvement in mucous membrane pemphigoid », *Clin. Dermatol.*, vol. 5, n° 1, p. 18-27, mars 1987.
- [43] A. R. Ahmed, B. S. Kurgis, et R. S. Rogers, « Cicatricial pemphigoid », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 24, n° 6 Pt 1, p. 987-1001, juin 1991.
- [44] R. S. Rogers, P. J. Sheridan, et S. H. Nightingale, « Desquamative gingivitis: clinical, histopathologic, immunopathologic, and therapeutic observations », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 7, n° 6, p. 729-735, déc. 1982.
- [45] R. J. Smith, E. E. Manche, et B. J. Mondino, « Ocular cicatricial pemphigoid and ocular manifestations of pemphigus vulgaris », *Int Ophthalmol Clin*, vol. 37, n° 2, p. 63-75, 1997.
- [46] S. Rauz, P. G. Maddison, et J. K. G. Dart, « Evaluation of mucous membrane pemphigoid with ocular involvement in young patients », *Ophthalmology*, vol. 112, n° 7, p. 1268-1274, juill. 2005.
- [47] C. S. Foster, « Cicatricial pemphigoid », *Trans Am Ophthalmol Soc*, vol. 84, p. 527-663, 1986.
- [48] J. Tauber, N. Jabbur, et C. S. Foster, « Improved detection of disease progression in ocular cicatricial pemphigoid », *Cornea*, vol. 11, n° 5, p. 446-451, sept. 1992.
- [49] B. J. Mondino et F. A. Linstone, « Ocular pemphigoid », *Clin. Dermatol.*, vol. 5, n° 1, p. 28-35, mars 1987.
- [50] J. T. Patten, H. D. Cavanagh, et M. R. Allansmith, « Induced ocular pseudopemphigoid », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 82, n° 2, p. 272-276, août 1976.
- [51] D. F. Mutasim, N. J. Pelc, et G. J. Anhalt, « Cicatricial pemphigoid », *Dermatol Clin*, vol. 11, n° 3, p. 499-510, juill. 1993.
- [52] C. S. Foster, « Cicatricial pemphigoid », *Trans Am Ophthalmol Soc*, vol. 84, p. 527-663, 1986.
- [53] A. R. Ahmed et S. M. Hombal, « Cicatricial pemphigoid », *Int. J. Dermatol.*, vol. 25, n° 2, p. 90-96, mars 1986.
- [54] R. D. Hanson, K. D. Olsen, et R. S. Rogers, « Upper aerodigestive tract manifestations of cicatricial pemphigoid », *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, vol. 97, n° 5 Pt 1, p. 493-499, oct. 1988.
- [55] C. A. Egan, Z. Lazarova, T. N. Darling, C. Yee, et K. B. Yancey, « Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid: clinical findings, immunopathogenesis, and significant associations », *Medicine (Baltimore)*, vol. 82, n° 3, p. 177-186, mai 2003.
- [56] Z. Lazarova, C. Yee, J. Lazar, et K. B. Yancey, « IgG autoantibodies in patients with anti-epiligrin cicatricial pemphigoid recognize the G domain of the laminin 5 alpha-subunit », *Clin. Immunol.*, vol. 101, n° 1, p. 100-105, oct. 2001.
- [57] L. A. Brunsting et H. O. Perry, « Benign pemphigoid; a report of seven cases with chronic, scarring, herpetiform plaques about the head and neck », *AMA Arch Derm*, vol. 75, n° 4, p. 489-501, avr. 1957.
- [58] W. D. Jacoby, C. W. Bartholome, S. C. Ramchand, E. B. Simmons, et T. K. Burnham, « Cicatricial pemphigoid (Brunsting-Perry type). Case report and immunofluorescence findings », *Arch Dermatol*, vol. 114, n° 5, p. 779-781, mai 1978.
- [59] B. Michel, S. F. Bean, T. Chorzelski, et C. F. Fedele, « Cicatricial pemphigoid of Brunsting-Perry. Immunofluorescent studies », *Arch Dermatol*, vol. 113, n° 10, p. 1403-1405, oct. 1977.
- [60] S. F. Bean, « Cicatricial pemphigoid: a study of 15 cases », *South. Med. J.*, vol. 67, n° 10, p. 1187-1190, oct. 1974.
- [61] S. F. Bean, « Cicatricial pemphigoid. Immunofluorescent studies », *Arch Dermatol*, vol. 110, n° 4, p. 552-555, oct. 1974.
- [62] M. G. Fleming, R. Valenzuela, W. F. Bergfeld, et R. J. Tuthill, « Mucous gland basement membrane immunofluorescence in cicatricial pemphigoid », *Arch Dermatol*, vol. 124, n° 9, p. 1407-1410, sept. 1988.



- [63] M. R. Griffith, K. Fukuyama, D. Tuffanelli, et S. Silverman, « Immunofluorescent studies in mucous membrane pemphigoid », *Arch Dermatol*, vol. 109, n° 2, p. 195-199, févr. 1974.
- [64] V. A. Venning, J. Allen, P. R. Millard, et F. Wojnarowska, « The localization of the bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid antigens: direct and indirect immunofluorescence of suction blisters », *Br. J. Dermatol.*, vol. 121, n° 3, p. 305-315, sept. 1989.
- [65] M. A. Siegel et G. J. Anhalt, « Direct immunofluorescence of detached gingival epithelium for diagnosis of cicatricial pemphigoid. Report of five cases », *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 75, n° 3, p. 296-302, mars 1993.
- [66] N. Domloge-Hultsch, G. J. Anhalt, W. R. Gammon, Z. Lazarova, R. Briggaman, M. Welch, D. A. Jabs, C. Huff, et K. B. Yancey, « Antiepiligrin cicatricial pemphigoid. A subepithelial bullous disorder », *Arch Dermatol*, vol. 130, n° 12, p. 1521-1529, déc. 1994.
- [67] C. Bédane, J. R. McMillan, S. D. Balding, P. Bernard, C. Prost, J. M. Bonnetblanc, L. A. Diaz, R. A. Eady, et G. J. Giudice, « 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.*, vol. 108, n° 6, p. 901-907, juin 1997.
- [68] P. Bernard, C. Prost, N. Durepaire, N. Basset-Seguin, L. Didierjean, et J. H. Saurat, « The major cicatricial pemphigoid antigen is a 180-kD protein that shows immunologic cross-reactivities with the bullous pemphigoid antigen », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 99, n° 2, p. 174-179, août 1992.
- [69] S. D. Balding, C. Prost, L. A. Diaz, P. Bernard, C. Bedane, D. Aberdam, et G. J. Giudice, « Cicatricial pemphigoid autoantibodies react with multiple sites on the BP180 extracellular domain », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 106, n° 1, p. 141-146, janv. 1996.
- [70] C. Bédane, J. R. McMillan, S. D. Balding, P. Bernard, C. Prost, J. M. Bonnetblanc, L. A. Diaz, R. A. Eady, et G. J. Giudice, « 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.*, vol. 108, n° 6, p. 901-907, juin 1997.
- [71] H. Murakami, S. Nishioka, J. Setterfield, B. S. Bhogal, M. M. Black, D. Zillikens, K. B. Yancey, S. D. Balding, G. J. Giudice, L. A. Diaz, T. Nishikawa, C. Kiyokawa, et T. Hashimoto, « Analysis of antigens targeted by circulating IgG and IgA autoantibodies in 50 patients with cicatricial pemphigoid », *J. Dermatol. Sci.*, vol. 17, n° 1, p. 39-44, mai 1998.
- [72] K. C. Bhol, J. E. Colon, et A. R. Ahmed, « Autoantibody in mucous membrane pemphigoid binds to an intracellular epitope on human beta4 integrin and causes basement membrane zone separation in oral mucosa in an organ culture model », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 120, n° 4, p. 701-702, avr. 2003.
- [73] K. A. Rashid, J. N. H. Stern, et A. R. Ahmed, « Identification of an epitope within human integrin alpha 6 subunit for the binding of autoantibody and its role in basement membrane separation in oral pemphigoid », *J. Immunol.*, vol. 176, n° 3, p. 1968-1977, févr. 2006.
- [74] E. Schmidt et D. Zillikens, « Pemphigoid diseases », *Lancet*, vol. 381, n° 9863, p. 320-332, janv. 2013.
- [75] F. R. Susi et G. Shklar, « Histochemistry and fine structure of oral lesions of mucous membrane pemphigoid. Preliminary observations », *Arch Dermatol*, vol. 104, n° 3, p. 244-253, sept. 1971.
- [76] J. R. Person et R. S. Rogers, « Bullous and cicatricial pemphigoid. Clinical, histopathologic, and immunopathologic correlations », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 52, n° 1, p. 54-66, janv. 1977.
- [77] J. D. Fine, G. R. Neises, et S. I. Katz, « Immunofluorescence and immunoelectron microscopic studies in cicatricial pemphigoid », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 82, n° 1, p. 39-43, janv. 1984.
- [78] C. Prost, B. Labeille, V. Chaussade, J. C. Guillaume, N. Martin, et L. Dubertret,

« Immunoelectron microscopy in subepidermal autoimmune bullous diseases: a prospective study of IgG and C3 bound in vivo in 32 patients », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 89, n° 6, p. 567-573, déc. 1987.

[79] H. Shimizu, T. Masunaga, A. Ishiko, K. Matsumura, T. Hashimoto, T. Nishikawa, N. Domloge-Hultsch, Z. Lazarova, et K. B. Yancey, « Autoantibodies from patients with cicatricial pemphigoid target different sites in epidermal basement membrane », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 104, n° 3, p. 370-373, mars 1995.

[80] C. Nieboer, D. M. Boorsma, et M. J. Woerdeman, « Immunoelectron microscopic findings in cicatricial pemphigoid: their significance in relation to epidermolysis bullosa acquisita », *Br. J. Dermatol.*, vol. 106, n° 4, p. 419-421, avr. 1982.

[81] C. Bédane, C. Prost, P. Bernard, G. Catanzano, J. M. Bonnetblanc, et L. Dubertret, « Cicatricial pemphigoid antigen differs from bullous pemphigoid antigen by its exclusive extracellular localization: a study by indirect immunoelectronmicroscopy », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 97, n° 1, p. 3-9, juill. 1991.

[82] CEDEF, « Dermatoses bulleuses auto-immunes ».

[83] L. S. Chan, J. D. Fine, R. A. Briggaman, D. T. Woodley, C. Hammerberg, R. J. Drugge, et K. D. Cooper, « Identification and partial characterization of a novel 105-kDalton lower lamina lucida autoantigen associated with a novel immune-mediated subepidermal blistering disease », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 101, n° 3, p. 262-267, sept. 1993.

[84] S. L. Cotell, J. C. Lapiere, J. D. Chen, T. Iwasaki, P. A. Krusinski, L. S. Chan, et D. T. Woodley, « A novel 105-kDa lamina lucida autoantigen: association with bullous pemphigoid », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 103, n° 1, p. 78-83, juill. 1994.

[85] D. F. Murrell, B. Marinovic, F. Caux, C. Prost, R. Ahmed, K. Wozniak, M. Amagai, J. Bauer, S. Beissert, L. Borradori, D. Culton, J. A. Fairley, D. Fivenson, M. F. Jonkman, M. P. Marinkovich, D. Woodley, J. Zone, V. Aoki, P. Bernard, L. Bruckner-Tuderman, G. Cianchini, V. Venning, L. Diaz, R. Eming, S. A. Grando, R. P. Hall, T. Hashimoto, J. E. Herrero-González, M. Hertl, P. Joly, S. Karpati, J. Kim, S. Chan Kim, N. J. Korman, C. Kowalewski, S. E. Lee, D. R. Rubenstein, E. Sprecher, K. Yancey, G. Zambruno, D. Zillikens, S. Doan, B. S. Daniel, et V. P. Werth, « Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: Recommendations of an international panel of experts », *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 72, n° 1, p. 168-174, janv. 2015.

[86] A. I. Fern, J. L. Jay, H. Young, et R. MacKie, « Dapsone therapy for the acute inflammatory phase of ocular pemphigoid », *Br J Ophthalmol*, vol. 76, n° 6, p. 332-335, juin 1992.

[87] R. W. Matthews, R. C. Pinkney, et C. Scully, « The management of intransigent desquamative gingivitis with Dapsone », *Ann Dent*, vol. 48, n° 1, p. 41-43, 1989.

[88] K. N. Ciarrocca et M. S. Greenberg, « A retrospective study of the management of oral mucous membrane pemphigoid with dapsone », *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, vol. 88, n° 2, p. 159-163, août 1999.

[89] R. S. Rogers, J. R. Seehafer, et H. O. Perry, « Treatment of cicatricial (benign mucous membrane) pemphigoid with dapsone », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 6, n° 2, p. 215-223, févr. 1982.

[90] Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes, « Protocole National de Diagnostic et de Soins Pemphigoïde Cicatricielle ». Haute Autorité de Santé, avr-2016.

[91] M. J. Elder, J. Leonard, et J. K. Dart, « Sulphapyridine--a new agent for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid », *Br J Ophthalmol*, vol. 80, n° 6, p. 549-552, juin 1996.

[92] M. Thornhill, M. Pemberton, J. Buchanan, et E. Theaker, « An open clinical trial of sulphamethoxy pyridazine in the treatment of mucous membrane pemphigoid », *Br. J. Dermatol.*, vol. 143, n° 1, p. 117-126, juill. 2000.

[93] L. Poskitt et F. Wojnarowska, « Minimizing cicatricial pemphigoid orodynia with minocycline », *Br. J. Dermatol.*, vol. 132, n° 5, p. 784-789, mai 1995.

[94] L. Reiche, F. Wojnarowska, et E. Mallon, « Combination therapy with nicotinamide and tetracyclines for cicatricial pemphigoid: further support for its efficacy », *Clin. Exp. Dermatol.*, vol. 23, n° 6, p. 254-257, nov. 1998.

- [95] J. Tauber, M. Sainz de la Maza, et C. S. Foster, « Systemic chemotherapy for ocular cicatricial pemphigoid », *Cornea*, vol. 10, n° 3, p. 185-195, mai 1991.
- [96] P. Musette, F. Pascal, T. Hoang-Xuan, M. Heller, C. Lok, A. Deboise, L. Dubertret, et C. Prost, « Treatment of cicatricial pemphigoid with pulse intravenous cyclophosphamide », *Arch Dermatol*, vol. 137, n° 1, p. 101-102, janv. 2001.
- [97] A. M. Suelves, C. A. Arcinue, J. M. González-Martín, J. N. Kruh, et C. S. Foster, « Analysis of a novel protocol of pulsed intravenous cyclophosphamide for recalcitrant or severe ocular inflammatory disease », *Ophthalmology*, vol. 120, n° 6, p. 1201-1209, juin 2013.
- [98] E. M. Munyangango, C. Le Roux-Villet, S. Doan, F. Pascal, I. Soued, M. Alexandre, M. Heller, N. Lièvre, F. Aucoeur, F. Caux, L. Laroche, et C. Prost-Squarcioni, « Oral cyclophosphamide without corticosteroids to treat mucous membrane pemphigoid », *Br. J. Dermatol.*, vol. 168, n° 2, p. 381-390, févr. 2013.
- [99] M. Megahed, S. Schmiedeberg, J. Becker, et T. Ruzicka, « Treatment of cicatricial pemphigoid with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 45, n° 2, p. 256-259, août 2001.
- [100] S. Ingen-Housz-Oro, C. Prost-Squarcioni, F. Pascal, S. Doan, M.-D. Brette, H. Bachelez, et L. Dubertret, « [Cicatricial pemphigoid: treatment with mycophenolate mofetil] », *Ann Dermatol Venereol*, vol. 132, n° 1, p. 13-16, janv. 2005.
- [101] A. Reis, T. Reinhard, R. Sundmacher, C. Althaus, A. Voiculescu, et B. Kutkuhn, « [Mycophenolatemofetil in ocular immunological disorders. A survey of the literature with 3 case reports] », *Klin Monbl Augenheilkd*, vol. 213, n° 5, p. 257-261, nov. 1998.
- [102] D. Doycheva, C. Deuter, G. Blumenstock, N. Stuebiger, et M. Zierhut, « Long-term results of therapy with mycophenolate mofetil in ocular mucous membrane pemphigoid », *Ocul. Immunol. Inflamm.*, vol. 19, n° 6, p. 431-438, déc. 2011.
- [103] J. M. Nottage, K. M. Hammersmith, A. P. Murchison, A. F. Felipe, R. Penne, et I. Raber, « Treatment of mucous membrane pemphigoid with mycophenolate mofetil », *Cornea*, vol. 32, n° 6, p. 810-815, juin 2013.
- [104] C. S. Foster et A. R. Ahmed, « Intravenous immunoglobulin therapy for ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary study », *Ophthalmology*, vol. 106, n° 11, p. 2136-2143, nov. 1999.
- [105] A. R. Ahmed et M. V. Dahl, « Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases », *Arch Dermatol*, vol. 139, n° 8, p. 1051-1059, août 2003.
- [106] N. Sami, K. C. Bhol, et A. Razzaque Ahmed, « Intravenous immunoglobulin therapy in patients with multiple mucosal involvement in mucous membrane pemphigoid », *Clin. Immunol.*, vol. 102, n° 1, p. 59-67, janv. 2002.
- [107] E. Letko, K. Bhol, S. C. Foster, et R. A. Ahmed, « Influence of intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of anti-beta 4 antibodies in ocular cicatricial pemphigoid. A correlation with disease activity. A preliminary study », *Curr. Eye Res.*, vol. 21, n° 2, p. 646-654, août 2000.
- [108] C. Sacher, A. Rubbert, C. König, K. Scharffetter-Kochanek, T. Krieg, et N. Hunzelmann, « Treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 46, n° 1, p. 113-115, janv. 2002.
- [109] M. J. Canizares, D. I. Smith, M. S. Connors, K. J. Maverick, et M. P. Heffernan, « Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etanercept in 3 patients », *Arch Dermatol*, vol. 142, n° 11, p. 1457-1461, nov. 2006.
- [110] S. Prey, P.-Y. Robert, M. Drouet, A. Sparsa, C. Roux, J.-M. Bonnetblanc, et C. Bédane, « Treatment of ocular cicatricial pemphigoid with the tumour necrosis factor alpha antagonist etanercept », *Acta Derm. Venereol.*, vol. 87, n° 1, p. 74-75, 2007.
- [111] L. D'Auria, A. Mussi, C. Bonifati, A. Mastroianni, B. Giacalone, et F. Ameglio, « Increased serum IL-6, TNF-alpha and IL-10 levels in patients with bullous pemphigoid: relationships with disease activity », *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 12, n° 1, p. 11-15, janv. 1999.

- [112] E. Schmidt, N. Hunzelmann, D. Zillikens, E.-B. Bröcker, et M. Goebeler, « Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases », *Clin. Exp. Dermatol.*, vol. 31, n° 4, p. 503-508, juill. 2006.
- [113] E. Schmidt, E.-B. Bröcker, et M. Goebeler, « Rituximab in treatment-resistant autoimmune blistering skin disorders », *Clin Rev Allergy Immunol*, vol. 34, n° 1, p. 56-64, févr. 2008.
- [114] C. S. Foster, P. Y. Chang, et A. R. Ahmed, « Combination of rituximab and intravenous immunoglobulin for recalcitrant ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary report », *Ophthalmology*, vol. 117, no 5, p. 861-869, mai 2010.
- [115] C. Le Roux-Villet, C. Prost-Squarcioni, M. Alexandre, F. Caux, F. Pascal, S. Doan, M.-D. Brette, I. Soued, É. Gabison, F. Aucouturier, R. Letestu, L. Laroche, et H. Bachelez, « Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid », *Arch Dermatol*, vol. 147, no 7, p. 843-849, juill. 2011.
- [116] M. Gillies, I. Francis, P. McCluskey, et D. Wakefield, « Local interferon alfa-2b for ocular cicatricial pemphigoid », *Br J Ophthalmol*, vol. 80, no 10, p. 927, oct. 1996.
- [117] C. Sotozono, T. Inatomi, T. Nakamura, N. Koizumi, N. Yokoi, M. Ueta, K. Matsuyama, H. Kaneda, M. Fukushima, et S. Kinoshita, « Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases with acute inflammatory activity », *Acta Ophthalmol*, vol. 92, no 6, p. e447-453, sept. 2014.
- [118] P. Bernard, L. Vaillant, B. Labeille, C. Bedane, B. Arbeille, J. P. Denoeux, G. Lorette, J. M. Bonnetblanc, et C. Prost, « Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group », *Arch Dermatol*, vol. 131, no 1, p. 48-52, janv. 1995.
- [119] A. J. Kanwar, K. Vinay, G. U. Sawatkar, S. Dogra, R. W. Minz, N. Ishii, et T. Hashimoto, « Clinical and immunological study of mucous membrane pemphigoid in a cohort of Indian patients », *Int. J. Dermatol.*, juin 2016.
- [120] F. Bertram, E.-B. Bröcker, D. Zillikens, et E. Schmidt, « Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany », *J Dtsch Dermatol Ges*, vol. 7, no 5, p. 434-440, mai 2009.
- [121] C. F. Radford, S. Rauz, G. P. Williams, V. P. J. Saw, et J. K. G. Dart, « Incidence, presenting features, and diagnosis of cicatrising conjunctivitis in the United Kingdom », *Eye (Lond)*, vol. 26, no 9, p. 1199-1208, sept. 2012.
- [122] G. Laskaris, A. Sklavounou, et J. Stratigos, « Bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoid, and pemphigus vulgaris. A comparative clinical survey of 278 cases », *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 54, no 6, p. 656-662, déc. 1982.
- [123] D. S. Jolliffe et D. Sim-Davis, « Cicatricial pemphigoid in a young girl: report of a case », *Clin. Exp. Dermatol.*, vol. 2, no 3, p. 281-284, sept. 1977.
- [124] M. Kharfi, A. Khaled, R. Anane, B. Fazaa, et M. R. Kamoun, « Early onset childhood cicatricial pemphigoid: a case report and review of the literature », *Pediatr Dermatol*, vol. 27, no 2, p. 119-124, avr. 2010.
- [125] R. S. Rogers, H. O. Perry, S. F. Bean, et R. E. Jordon, « Immunopathology of cicatricial pemphigoid: studies of complement deposition », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 68, no 1, p. 39-43, janv. 1977.
- [126] M. R. Griffith, K. Fukuyama, D. Tuffanelli, et S. Silverman, « Immunofluorescent studies in mucous membrane pemphigoid », *Arch Dermatol*, vol. 109, no 2, p. 195-199, févr. 1974.
- [127] P. Dantzig, « Circulating antibodies in cicatricial pemphigoid », *Arch Dermatol*, vol. 108, no 2, p. 264-266, août 1973.
- [128] E. Dabelsteen, S. Ullman, K. Thomsen, et J. Rygaard, « Demonstration of basement membrane autoantibodies in patients with benign mucous membrane pemphigoid », *Acta Derm. Venereol.*, vol. 54, no 3, p. 189-192, 1974.
- [129] H. Tagami et S. Imamura, « Benign mucous membrane pemphigoid: demonstration of circulating and tissue-bound membrane antibodies », *Arch Dermatol*, vol. 109, no 5, p. 711-713, mai 1974.

- [130] M. E. Foster et F. F. Nally, « Benign mucous membrane pemphigoid (cicatricial mucosal pemphigoid): a reconsideration », *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 44, no 5, p. 697-705, nov. 1977.
- [131] G. Laskaris et A. Angelopoulos, « Cicatricial pemphigoid: direct and indirect immunofluorescent studies », *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 51, no 1, p. 48-54, janv. 1981.
- [132] R. M. Franklin et C. T. Fitzmorris, « Antibodies against conjunctival basement membrane zone. Occurrence in cicatricial pemphigoid », *Arch. Ophthalmol.*, vol. 101, no 10, p. 1611-1613, oct. 1983.
- [133] S. E. Kelly et F. Wojnarowska, « The use of chemically split tissue in the detection of circulating anti-basement membrane zone antibodies in bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid », *Br. J. Dermatol.*, vol. 118, no 1, p. 31-40, janv. 1988.
- [134] Y. Sarret, R. Hall, L. M. Cobo, J. Thivolet, D. L. Patton, et D. T. Woodley, « Salt-split human skin substrate for the immunofluorescent screening of serum from patients with cicatricial pemphigoid and a new method of immunoprecipitation with IgA antibodies », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 24, no 6 Pt 1, p. 952-958, juin 1991.
- [135] S. F. Bean, « Cicatricial pemphigoid: a study of 15 cases », *South. Med. J.*, vol. 67, no 10, p. 1187-1190, oct. 1974.
- [136] R. H. Cormane et E. Szabò, « Immuno-histopathology of the skin in pemphigoid », *Br. J. Dermatol.*, vol. 83, no 4, p. 435-445, oct. 1970.
- [137] X. Li, H. Qian, R. Sogame, Y. Hirako, D. Tsuruta, N. Ishii, H. Koga, A. Tsuchisaka, Z. Jin, K. Tsubota, A. Fukumoto, C. Sotozono, S. Kinoshita, et T. Hashimoto, « Integrin  $\beta 4$  is a major target antigen in pure ocular mucous membrane pemphigoid », *Eur J Dermatol*, vol. 26, no 3, p. 247-253, juin 2016.
- [138] C. S. Foster, L. A. Wilson, et M. B. Ekins, « Immunosuppressive therapy for progressive ocular cicatricial pemphigoid », *Ophthalmology*, vol. 89, no 4, p. 340-353, avr. 1982.
- [139] E. Szabó, M. Palos, et P. Skalická, « [Ocular Cicatricial Pemphigoid - a Retrospective Study] », *Cesk Slov Oftalmol*, vol. 72, no 1, p. 283-292, févr. 2016.
- [140] J. R. Person et R. S. Rogers, « Bullous and cicatricial pemphigoid. Clinical, histopathologic, and immunopathologic correlations », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 52, no 1, p. 54-66, janv. 1977.

## Annexes

---

Annexe 1. Les Maladies bulleuses : classification nosologique .....	95
Annexe 2. Kit ELISA : anticorps anti BP 180 et anti BP 230 utilisés dans notre étude.....	97



## **Annexe 1. Les Maladies bulleuses : classification nosologique**

### **Congénitales ou héréditaires**

- Epidermolyses bulleuses héréditaires
- Incontinentia pigmenti
- Erythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse
- Poïkilodermies congénitales avec bulles
- Pemphigus bénin familial, maladie de Hailey-Hailey
- Maladie de Darier
- Herpès et varicelle congénitaux

### **Acquise**

#### **Auto-immunes**

- Pemphigus auto-immuns
- Pemphigus paranéoplasiques
- Groupe des pemphigoïdes
- Dermatose à IgA linéaires
- Dermatite herpétiforme
- Epidermolyse bulleuse acquise

#### **« Hypersensibilité »**

- Erythème polymorphe
- Nécrolyse épidermique (syndrome de Lyell)
- Prurigo bulleux
- Réactions médicamenteuses
- Photodermatoses allergiques
- Syndrome de Sweet
- Syndrome de Wells

#### **Infectieuses**

- Impétigo bulleux
- Epidermolyse staphylococcique aiguë (syndrome SSS)
- Syphilis congénitale

#### **Par agents physiques et chimiques**

- Brûlures
- Agents caustiques
- Porphyrries

- Photodermatoses toxiques
- Eczéma de contact orthoergique

### **Immunologique**

- Eczéma de contact allergique

### **Autres**

- Miliaires sudorales
- Bulles des diabétiques
- Bulles des hémodialysés
- Glucagonome (érythème nécrolytique migrateur)
- Dermatose acantholytique transitoire
- Pustulose sous-cornée
- Acrodermatite entéropathique
- Pathomimie
- Bulles lors des comas
- Amylose bulleuse
- Mastocytose

J.-H. Saurat, J.-M. Lachapelle, D. LIPSKER, et L. Thomas, *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*, 5ème édition. Paris: Elsevier-Masson, 2008.

**Annexe 2. Kit ELISA : anticorps anti BP 180 et anti BP 230 utilisés dans notre étude.**





## Anticorps Anti-BP180-NC16A-4X (IgG) Dosage ELISA Mode d'emploi

REFERENCE	ANTICORPS ANTI	CLASSE-IG	SUBSTRAT	FORMAT
EA 1502-4801-2 G	BP180	IgG	Puits coatés avec l'Ag	48 x 01 (48)

**Indication:** Pemphigoïde bulleuse (PB).

**Principe du test:** Cet ELISA permet la réalisation d'un dosage semi-quantitatif ou quantitatif in vitro pour la détection des anticorps humains de classe IgG dirigés contre la BP180. Le coffret contient des barrettes de microtitration de 8 puits sécables, chacun coaté avec la BP180. Dans la première étape de la réaction, les échantillons patients dilués (sérum ou plasma sur EDTA, héparine ou citrate) sont incubés dans les puits. Dans le cas d'échantillons positifs, les anticorps spécifiques de la classe IgG (mais aussi IgA et IgM) se fixent sur les antigènes. Pour détecter les anticorps fixés, une seconde incubation est réalisée en utilisant un anticorps anti-IgG humaine couplé à une enzyme (conjugué enzymatique), catalysant une réaction colorée.

### Composition du coffret:

Composants	Couleur	Format	Symbole
<b>1. Puits de microplaque, coatés avec les antigènes:</b> 6 barrettes de microplaque contenant chacune 8 puits sécables sur leur support, prêtes à l'emploi	---	6 x 8	
<b>2. Calibrateur 1</b> 200 UR/ml (IgG, humain), prêt à l'emploi	rouge foncé	1 x 2,0 ml	
<b>3. Calibrateur 2</b> 20 UR/ml (IgG, humain), prêt à l'emploi	rouge	1 x 2,0 ml	
<b>4. Calibrateur 3</b> 2 UR/ml (IgG, humain), prêt à l'emploi	rouge clair	1 x 2,0 ml	
<b>5. Contrôle positif</b> (IgG, humain), prêt à l'emploi	bleu	1 x 2,0 ml	
<b>6. Contrôle négatif</b> (IgG, humain), prêt à l'emploi	vert	1 x 2,0 ml	
<b>7. Conjugué enzymatique</b> anti-IgG humaine (lapin) couplé à la peroxydase, prêt à l'emploi	vert	1 x 12 ml	
<b>8. Tampon échantillon</b> prêt à l'emploi	bleu clair	1 x 100 ml	
<b>9. Tampon de lavage</b> concentré 10x	incolore	1 x 100 ml	
<b>10. Solution de Chromogène/substrat</b> TMB/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , prête à l'emploi	incolore	1 x 12 ml	
<b>11. Solution d'arrêt</b> Acide sulfurique 0,5 M, prête à l'emploi	incolore	1 x 12 ml	
<b>12. Mode d'emploi</b>	---	1 livret	
<b>13. Protocole avec les valeurs cibles</b>	---	1 feuille	
Lot			Température de conservation
Diagnostic in vitro			Non ouvert, utilisable jusqu'à

**Conservation et stabilité:** Le coffret doit être conservé entre +2°C et +8°C. Ne pas congeler. Non ouvert, tous les composants du coffret sont stables jusqu'à la date d'expiration indiquée.

**Evacuation des déchets:** Les échantillons patients non dilués et les barrettes de microplaque incubées doivent être manipulés comme des déchets infectieux. Il n'est pas nécessaire de collecter les autres réactifs séparément, sauf si cela est spécifié par la réglementation officielle.





### Préparation et stabilité des réactifs

**Remarque:** Tous les réactifs doivent être amenés à température ambiante (+18°C à +25°C), environ 30 minutes avant d'être utilisés. Après la première utilisation, tous les réactifs sont stables jusqu'à la date d'expiration indiquée s'ils sont conservés entre +2°C et +8°C et protégés de la contamination, sauf cas contraires spécifiés ci-dessous.

- **Puits coatés:** Prêts à l'emploi. Ouvrir l'emballage protecteur refermable de la microplaque au dessus de la fermeture rapide (zip). Ne pas ouvrir tant que la microplaque n'a pas atteint la température ambiante afin d'éviter toute condensation sur les barrettes individuelles. Replacer immédiatement les puits non utilisés d'une microplaque entamée dans l'emballage protecteur et refermer soigneusement avec la fermeture intégrée (ne pas retirer le dessiccateur contenu dans l'emballage).
- **Calibrateurs et contrôles:** Prêts à l'emploi. Les réactifs doivent être homogénéisés soigneusement avant d'être utilisés.
- **Conjugué enzymatique:** Prêt à l'emploi. Le conjugué enzymatique doit être homogénéisé soigneusement avant d'être utilisé.
- **Tampon échantillons:** Prêt à l'emploi.
- **Tampon de lavage:** Le tampon de lavage est concentré 10x. Si une cristallisation apparaît dans le flacon de tampon concentré, chauffer le flacon à 37°C et mélanger son contenu soigneusement avant de le diluer. La quantité requise doit être prélevée du flacon avec une pipette propre, et diluée avec de l'eau distillée ou déionisée (1 volume de réactif plus 9 volumes d'eau distillée).  
Par exemple: pour une barrette de microplaque: ajouter 5 ml de tampon concentré à 45 ml d'eau.  
Le tampon de lavage dilué prêt à l'emploi est stable pendant 4 semaines s'il est conservé entre +2°C et +8°C et proprement manipulé.
- **Solution de chromogène/substrat:** Prête à l'emploi. Refermer le flacon immédiatement après utilisation, car la solution est sensible à la lumière. La solution du chromogène/substrat doit être claire au moment de l'utilisation. Ne pas utiliser la solution si elle est colorée en bleu.
- **Solution d'arrêt:** Prête à l'emploi.

**Mise en garde:** Les calibrateurs et les contrôles utilisés ont été testés et trouvés négatifs pour le HBsAg, les anti-VHC, les anti-VIH-1 et les anti-VIH-2 avec des dosages immunoenzymatiques et des méthodes d'immunofluorescence indirecte. Cependant, tous les réactifs doivent être traités comme potentiellement infectieux et doivent donc être manipulés avec précautions. Certains réactifs contiennent de l'azide de sodium qui est toxique. Eviter tous contacts avec la peau.

### Préparation et stabilité des échantillons patients

**Echantillons:** Sérum humain ou plasma sur EDTA, héparine ou citrate.

**Stabilité:** Les échantillons patients à doser peuvent généralement être conservés entre +2°C et +8°C jusqu'à 14 jours. Les échantillons dilués doivent être dosés dans la journée.

**Dilution de l'échantillon:** Les échantillons patients sont dilués au 1:101 dans du tampon échantillon. Par exemple: Diluer 10 µl de sérum dans 1,0 ml de tampon échantillon et mélanger soigneusement sur un vortex (le pipetage d'échantillon n'est pas suffisant pour bien mélanger).

Remarque: Les calibrateurs et les contrôles sont pré-dilués et prêts à l'emploi, ne pas les diluer.





## Incubation

Pour la réalisation du **dosage qualitatif/semi-quantitatif**, incuber seulement le **calibrateur 2**, les contrôles positif et négatif et les échantillons patients. Pour le **dosage quantitatif** incuber les **calibrateurs 1, 2 et 3**, les contrôles positif et négatif et les échantillons patients.

**Incubation des échantillons:**  
(1<sup>er</sup> Etape)

Déposer 100 µl des calibrateurs, des contrôles positif et négatif ou des échantillons patients dilués dans des puits individualisés de la microplaque selon votre protocole de pipetage. Incuber **30 minutes** à température ambiante (+18°C à +25°C).

**Lavage:**

**Manuel:** Vider et ensuite laver 3 fois de suite les puits avec 300 µl de tampon de lavage prêt à l'emploi par cycle de lavage.

**Automatique:** Laver les puits 3 fois avec par puits 450 µl de tampon lavage prêt à l'emploi (Réglage du programme: Exemple: "Overflow Modus" pour le laveur TECAN Columbus).

Laisser le tampon de lavage dans chaque puits pendant 30 à 60 secondes par cycle de lavage, ensuite vider les puits. Après le lavage (tests manuels et automatisés), éliminer minutieusement toute trace de liquide dans la microplaque en la tapotant sur du papier absorbant face vers le bas, afin de se débarrasser de tout résidu de tampon de lavage.

**Remarque:** Du liquide résiduel (> 10 µl) restant dans les puits après le lavage peut interférer avec le substrat et générer des valeurs de DO faussement faibles.

Un lavage insuffisant (exemple: moins de 3 cycles de lavage, volumes de tampon de lavage trop faibles ou temps de réaction trop courts) peut aboutir à des valeurs de DO anormalement élevées.

Les positions libres sur la barrette de microplaque doivent être complétées avec des puits blancs du même format que celui de la microplaque du paramètre à analyser.

**Incubation du conjugué:**  
(2<sup>ème</sup> Etape)

Déposer 100 µl du conjugué enzymatique (anti-IgG humaine couplé à la peroxydase) dans chaque puits de la microplaque. Incuber **30 minutes** à température ambiante (+18°C à +25°C).

**Lavage:**

Vider les puits. Laver comme décrit ci-dessus.

**Incubation du substrat:**  
(3<sup>ème</sup> Etape)

Déposer 100 µl de la solution de chromogène/substrat dans chaque puits de la microplaque. Incuber **15 minutes** à température ambiante (+18°C à +25°C) (protéger la microplaque de la lumière directe du soleil).

**Arrêt de la réaction:**

Déposer 100 µl de la solution d'arrêt dans chaque puits de la microplaque dans le même ordre et avec la même cadence que lors de l'étape de distribution de la solution de chromogène/substrat.

**Lecture:**

**La mesure photométrique** de l'intensité de coloration doit être faite à une **longueur d'onde de 450 nm** et avec une longueur d'onde de référence comprise entre 620 nm et 650 nm **dans les 30 minutes qui suivent l'arrêt de la réaction**. Avant de mesurer, agiter soigneusement la microplaque pour assurer une bonne homogénéisation de la distribution de la solution d'arrêt.





### Protocole de pipetage

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	C 2	P 6	P 14	P 22			C 1	P 4	P 12	P 20		
B	pos.	P 7	P 15	P 23			C 2	P 5	P 13	P 21		
C	nég.	P 8	P 16	P 24			C 3	P 6	P 14	P 22		
D	P 1	P 9	P 17	P 25			pos.	P 7	P 15	P 23		
E	P 2	P 10	P 18				nég.	P 8	P 16	P 24		
F	P 3	P 11	P 19				P 1	P 9	P 17	P 25		
G	P 4	P 12	P 20				P 2	P 10	P 18			
H	P 5	P 13	P 21				P 3	P 11	P 19			

Le protocole de pipetage pour les barrettes de 1 à 4 est un exemple de **dosage qualitatif/semi-quantitatif** de 25 échantillons patients (P 1 à P 25).

Le protocole de pipetage pour les barrettes de 7 à 10 est un exemple de **dosage quantitatif** de 25 échantillons patients (P 1 à P 25).

Les calibrateurs (C 1 à C 3), les contrôles positif (pos.) et négatif (nég.) et les échantillons patients ont été incubés chacun dans un puits. La fiabilité du dosage ELISA peut être améliorée en dosant chaque échantillon en double. Les contrôles positif et négatif servent au contrôle interne pour la validation de la procédure du dosage. Ils doivent être inclus dans chaque série de dosages.

### Calculs des résultats

**Dosage qualitatif/semi-quantitatif:** Les résultats peuvent être évalués semi-quantitativement par calcul d'un ratio avec la DO du contrôle ou de l'échantillon patient sur la DO du calibrateur 2. Calculer ce ratio selon la formule suivante:

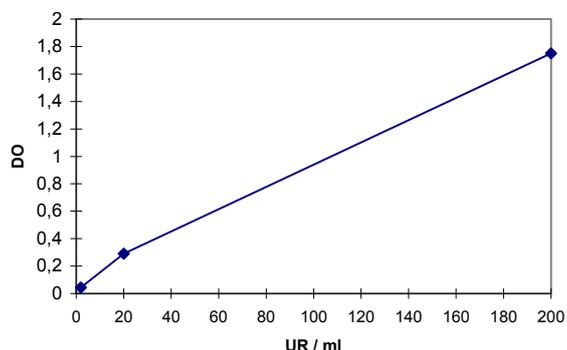
$$\frac{\text{DO du contrôle ou de l'échantillon patient}}{\text{DO du calibrateur 2}} = \text{Ratio}$$

EUROIMMUN recommande d'interpréter les résultats de la manière suivante:

**Ratio <1,0:** négatif  
**Ratio ≥1,0:** positif

**Dosage quantitatif:** La courbe standard à partir de laquelle la concentration des anticorps dans les échantillons patients pourra être lue est obtenue en traçant une courbe point à point reliant les valeurs de DO mesurées pour les 3 calibrateurs contre les unités de concentrations correspondantes (linéaire/linéaire). Utiliser le mode "point to point" pour le calcul de la courbe standard par ordinateur. La courbe suivante est un exemple de la courbe de calibration typique. Ne pas utiliser cette courbe pour évaluer les concentrations en anticorps dans les échantillons patient.





Si la valeur de DO de l'échantillon patient est supérieure à celle du calibrateur 1 (200 UR/ml), le résultat doit être donné comme ">200 UR/ml". Il est recommandé de retester l'échantillon avec un nouveau test, avec une dilution au 1:400 par exemple. La valeur lue en UR/ml sur la courbe de calibration doit être multipliée par un facteur 4 pour cet échantillon.

La limite supérieure des valeurs normales (valeur seuil) recommandée par EUROIMMUN est de 20 Unités Relatives (UR)/ml. EUROIMMUN recommande d'interpréter les résultats de la façon suivante:

<20 UR/ml:	<b>négatif</b>
≥20 UR/ml:	<b>positif</b>

Cette recommandation est basée sur les données produites par analyse ROC en utilisant les résultats de 118 échantillons de patients ayant une pemphigoïde bulleuse et 723 échantillons contrôles. Selon les analyses, la spécificité est de 98% avec une valeur seuil (cut-off) de 19,8 UR/ml. Le 98<sup>ème</sup> percentile basé sur 494 donneurs de sang présumés sains est de 27,4 UR/ml (voir les paragraphes respectifs dans le chapitre "Caractéristiques du dosage").

Pour les dosages en double, utiliser la moyenne des deux valeurs obtenues pour l'interprétation des résultats. Si les deux valeurs varient fortement l'une de l'autre, l'échantillon doit être re-testé.

Dans le cadre du diagnostic, les symptômes cliniques du patient doivent être toujours pris en compte en association avec les résultats sérologiques.

### Caractéristiques du dosage

**Calibration:** Du fait qu'aucun sérum de référence internationale n'existe pour les anticorps anti-BP180, la calibration est réalisée en unités relatives (UR/ml).

Pour toutes les séries de dosages réalisées, les valeurs en UR et/ou les ratios des contrôles positif et négatif doivent être dans les limites fixées pour le lot de la production du coffret. Une fiche de contrôle contenant ces valeurs cibles est incluse dans chaque coffret. Si les valeurs cibles spécifiées pour les sérums de contrôle ne sont pas obtenues, les résultats du test ne sont pas validés et le dosage doit être refait.

L'activité de fixation des anticorps et l'activité de l'enzyme utilisée sont dépendantes de la température. Il est donc recommandé d'utiliser un thermostat durant les trois étapes d'incubation. Plus la température ambiante est élevée durant l'incubation du substrat, plus les valeurs de DO sont élevées. Ces variations correspondantes s'appliquent aussi aux temps d'incubation. Cependant, les sérums de calibration sont soumis aux mêmes influences, et ces variations sont largement compensées dans le calcul des résultats.





**Antigène:** La BP180 est une glycoprotéine transmembranaire avec une extrémité C-terminale intracellulaire et une extrémité N-terminale extracellulaire. L'ectodomaine consiste en 15 domaines collagènes et 16 domaines non collagènes. Le 16<sup>ème</sup> domaine non collagène (NC16A) flanquant la membrane des Kératinocytes contient l'épitope immunogène. Les puits de microplaque utilisés dans ce dosage ELISA sont coatés avec un tétramère du domaine NC16A (basé sur l'ADNc humain). La protéine recombinante est produite dans l'E. coli.

**Linéarité:** La linéarité de cet ELISA a été évaluée en dosant quatre dilutions en séries de 6 échantillons de sérums. La régression linéaire a été calculée et le  $R^2$  est  $> 0,95$ . L'ELISA Anti-BP180-NC16A-4X (IgG) est linéaire au moins dans la gamme allant de 10 à 199 UR/ml.

**Limite de détection:** La limite de détection est définie comme la valeur correspondant à 3 fois l'écart type d'un échantillon libre de toute trace de l'analyte et correspond au plus faible titre détectable en anticorps. La limite de détection inférieure de l'ELISA Anti-BP180-NC16A-4X est 0,6 UR/ml.

**Réaction croisée:** L'ELISA présenté ici détecte spécifiquement les anticorps de classe IgG dirigés contre la BP180. Les réactions croisées avec d'autres autoanticorps n'ont pas été observées avec des échantillons de patients ayant une sclérodémie (n = 18).

**Interférence:** Dans ce dosage ELISA, les échantillons hémolytiques, lipémiques et ictériques ne montrent pas d'influence sur les résultats, jusqu'à une concentration de 10 mg/ml pour l'hémoglobine, 20 mg/ml pour les triglycérides et 0,4 mg/ml pour la bilirubine.

**Reproductibilité:** La reproductibilité du dosage a été évaluée par détermination des coefficients de variation (CV) intra- et inter-dosage en utilisant 4 sérums. Les CVs intra-dosage sont basés sur 20 déterminations et les CVs inter-dosage sur 4 déterminations réalisées sur 6 essais différents.

Variation intra-dosage, n = 20		
Serum	Moyenne (UR/ml)	CV (%)
1	27	3,0
2	61	1,2
3	119	1,6
4	177	2,1

Variation inter-dosage, n = 4 x 6		
Sérum	Moyenne (UR/ml)	CV (%)
1	26	4,8
2	61	3,1
3	119	4,2
4	174	2,6

**Sensibilité et spécificité cliniques:** Les sérums de 118 patients ayant une pemphigoïde bulleuse (PB), un panel contrôle de 229 patients ayant d'autres maladies auto-immunes et 494 donneurs de sang présumés sains ont été analysés en utilisant ce dosage ELISA Anti-BP180-NC16A-4X d'EUROIMMUN. La sensibilité de cet ELISA pour la pemphigoïde bulleuse est de 89,8%, avec une spécificité de 97,9%.

Panel	ELISA Anti-BP180-NC16A-4X	
	n	positive
Pemphigoïde bulleuse	118	106 (89,8%)
Pemphigoïde gestationnelle	20	20 (100,0%)
Donneurs de sang asymptomatiques	494	10 (2,0%)
Polyarthrite rhumatoïde	107	2 (1,9%)
Sclérose systémique progressive	50	2 (4,0%)
Lupus érythémateux systémique	72	1 (1,4%)
Sensibilité pour la pemphigoïde bulleuse	118	106 (89,9%)
Spécificité pour la pemphigoïde bulleuse	723	15 (97,9%)





L'analyse ROC (valeur AUC: 0,965) utilisant les résultats de 118 échantillons de patients ayant une pemphigoïde bulleuse et 723 échantillons contrôles est détaillée dans le tableau ci-dessous:

Valeur seuil	Spécificité:	Sensibilité:
13,4 UR/ml	95%	91%
19,8 UR/ml	98%	90%

**Valeurs de références:** Les taux en anticorps anti-BP180 ont été analysés dans 494 sérums de donneurs de sang sains âgés de 18 à 68 ans (185 femmes, 309 hommes) en utilisant l'ELISA d'EUROIMMUN. La concentration moyenne en anticorps anti-BP180 était de 4,5 UR/ml et les valeurs étaient comprises entre 0,01 et 168,0 UR/ml. Avec une valeur seuil (cut-off) de 20 UR/ml, 2,0% des donneurs de sang étaient positifs en anti-BP180.

Valeur seuil	Percentile
12,5 UR/ml	95 <sup>ème</sup>
27,4 UR/ml	98 <sup>ème</sup>

### Signification clinique

Les dermatoses bulleuses auto-immunes font parties des maladies auto-immunes spécifiques d'organes. Elles sont caractérisées par la formation d'autoanticorps anti-protéines structurales de la peau. Ces protéines structurales établissent le contact de cellule à cellule dans les kératinocytes à l'intérieur de l'épiderme et à la jonction dermo-épidermique. Les dermatoses bulleuses auto-immunes sont divisées en 4 principaux groupes en fonction de leur antigènes cibles et de la localisation des lésions bulleuses: les maladies pemphigoïdes et les pemphigus, l'épidermolyse bulleuse acquise et la dermatite herpétiforme [1]. Dans les pemphigus la formation des lésions est intra-épidermique, alors que dans toutes les autres dermatoses bulleuses auto-immunes leur formation est sous-épidermique [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

**Tableau. Antigènes cibles dans les dermatoses bulleuses auto-immunes**

Pathologie	Antigène cible
<b>Maladie pemphigoïde</b>	
Pemphigoïde bulleuse	<b>BP180, BP230</b>
Pemphigoïde gestationnelle	<b>BP180, BP230</b>
Dermatose à IgA linéaire	<b>BP180, BP230</b>
Pemphigoïde des muqueuses	<b>BP180, laminine 332, intégrine <math>\alpha 6\beta 4</math>, laminine 311, BP230</b>
Lichen plan pemphigoïde	<b>BP180, BP230</b>
Pemphigoïde anti-laminine $\gamma 1/p200$	Laminine chaîne $\gamma 1$ (protéine p200)
<b>Epidermolyse bulleuse acquise</b>	<b>Collagène de type VII</b>
<b>Dermatite herpétiforme (Dühring)</b>	<b>transglutaminase épidermique/tissulaire</b>

Les cibles antigéniques principales sont indiquées en gras

Avec une incidence de 1,3 à 4,2 nouveaux cas par an pour 100.000 habitants, la pemphigoïde bulleuse (PB) est la plus fréquente des dermatoses auto-immunes formant des bulles sous-épidermique en Europe et en Amérique du nord [9, 10, 11]. La maladie affecte généralement les sujets âgés. La BP se manifeste par le gonflement de lésions bulleuses dans le tégument. Cependant, la PB peut évoluer pendant des semaines ou des mois sans formation de lésions bulleuses. Ainsi, les sujets âgés avec des irritations persistantes de la peau pendant de longues périodes doivent être testés pour le diagnostic différentiel de la PB [1, 2, 12].

Les autoanticorps impliqués dans la PB sont dirigés contre deux protéines des hémidesmosomes, la BP180 (collagène de type XVII) et la BP230 [1, 2, 7, 8, 13, 14].





La **BP180** est une glycoprotéine transmembranaire avec une partie C-terminale intracellulaire et une partie N-terminale extracellulaire. L'ectodomaine se compose de 15 domaines collagènes et 16 non collagènes [15, 16, 17, 18]. Le 16<sup>ème</sup> domaine non collagène (**NC16A**) flanquant la membrane des kératinocytes constitue l'épitope immunogénique [19]. La majorité des patients PB ont des autoanticorps anti-BP180 NC16A. La BP180 NC16A est également l'antigène immunodominant chez les patients présentant une pemphigoïde gestationnelle et un lichen plan pemphigoïde et est trouvé chez la moitié des patients avec une pemphigoïde des muqueuses et des anticorps anti-BP180.

La **BP230** est une glycoprotéine constitutive de la plaque dense intracytoplasmique proximale des hémidesmosomes. Elle contribue à l'ancrage des filaments de kératine via son domaine C-terminal [20, 21]. Le domaine N-terminal de la BP230 est important pour son intégration dans les hémidesmosomes et interagit avec la BP180 et la sous-unité  $\beta 4$  de l'intégrine  $\alpha 6\beta 4$  [17].

L'**ELISA Anti-BP180-NC16A-4X** utilise un tétramère du domaine immunogénique NC16A, et constitue une bonne alternative à l'immunofluorescence indirecte. L'avantage de cet ELISA est la caractérisation nette de la spécificité des autoanticorps si la BP180 recombinante est utilisée et la différenciation des autres dermatoses bulleuses auto-immunes comme les maladies pemphigus, l'épidermolyse bulleuse acquise et la dermatite herpétiforme [6]. La forme multimérique de l'autoantigène augmente l'immuno-réactivité, et améliore donc l'efficacité du test des autoanticorps. Le taux sérique des autoanticorps anti-BP180 corrèle avec l'activité PB [6, 24].

L'**ELISA Anti-BP230** améliore le diagnostic sérologique de la PB via la détection d'un second auto-antigène indépendant en terme génétique. Dans ce test, une BP230 recombinante est utilisée, plus précisément le domaine C-terminal de «l'antigène humain de 230 kDa de la pemphigoïde bulleuse» exprimé chez E.coli et biochimiquement purifié. Les anticorps anti-BP230 apparaissent de manière décalée par rapport aux anticorps anti-BP180 [25, 26].

Le diagnostic standard repose sur la détection des autoanticorps liés aux tissus par des techniques d'immunofluorescence directe. Dans les maladies pemphigoïdes ainsi que dans l'épidermolyse bulleuse acquise, un dépôt d'IgG/IgA/C3 est trouvé dans les échantillons de biopsies autour des lésions. Une différenciation plus poussée est réalisée en utilisant des techniques d'immunofluorescence indirecte sur des coupes de peau humaine [6, 19, 22, 23]. Le diagnostic final est basé sur la combinaison du tableau clinique et de la détection d'autoanticorps dirigés contre les différents antigènes cibles en utilisant des techniques ELISA monospécifiques et par des techniques d'immunoblots [5, 22].

Les patients souffrant de la **pemphigoïde bulleuse** présentent des anticorps dirigés contre la BP180 et la BP230 [2, 27, 28, 29]. L'utilisation des d'antigènes BP180 et BP230 recombinants dans l'ELISA Anti-BP180-NC16A-4X (IgG) et l'ELISA Anti-BP230 (IgG) améliore significativement l'immunoréactivité dans le diagnostic sérologique de la pemphigoïde bulleuse, résultant en une spécificité de presque 100% et une sensibilité de 96 à 100% [2, 3, 5, 14, 19, 27, 28]. Le taux sérique en autoanticorps anti-BP180 corrèle avec l'activité de la maladie (PB) et le taux sérique en autoanticorps anti-BP230 avec la durée de la maladie [3, 6, 24, 27]. Ainsi, l'ELISA Anti-BP180-NC16A-4X (IgG) et l'ELISA Anti-BP230 (IgG) ne sont pas seulement utiles pour une identification nette de la pemphigoïde bulleuse comme dermatose auto-immune, mais également pour l'évaluation de l'activité de la maladie avant et pendant le traitement (ex: traitement aux corticostéroïdes ou pour les patients réfractaires à la thérapie avec du rituximab) [12, 26, 27, 30].

### Références bibliographiques

1. Jainta S, Schmidt E, Bröcker E-B, Zillikens D. **Diagnosis and Therapy of Autoimmune Bullous Skin Diseases**. [Article in German] Deutsches Ärzteblatt 20 (2001) 1320-1325.
2. Feliciani C, Caldarola G, Kneisel A, Podstawa E, Pfütze M, Pfütznner W, Herft M. **IgG autoantibody reactivity against bullous pemphigoid (BP) 180 and BP230 in elderly patients with pruritic dermatoses**. Br J Dermatol 161 (2009) 306-312.
3. Ishiura N, Fujimoto M, Watanabe R, Nakashima H, Kuwano Y, Yazawa N, Echigo T, Okochi H, Tamaki K. **Serum levels of IgE anti-BP180 and anti-BP230 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid**. J Dermatol Sci 49 (2008) 153-161.



**Anticorps Anti-BP230-CF (IgG)  
Dosage ELISA Mode d'emploi**

REFERENCE	ANTICORPS ANTI-	CLASSE-IG	SUBSTRAT	FORMAT
EA 1502-4801-1 G	BP230	IgG	Puits coatés avec l'Ag	48 x 01 (48)

**Indication** : Pemphigoïde Bulleuse (PB)

**Principe du test:** Cet ELISA permet la réalisation d'un dosage semi-quantitatif ou quantitatif *in vitro* pour la détection des anticorps humains de classe IgG dirigés contre la BP230. Le coffret contient des barrettes de microtitration de 8 puits sécables, chacun coaté avec la BP230. Dans la première étape de la réaction, les échantillons patients dilués (sérum ou plasma sur EDTA, héparine ou citrate) sont incubés dans les puits. Dans le cas d'échantillons positifs, les anticorps spécifiques de la classe IgG (mais aussi IgA et IgM) se fixent sur les antigènes. Pour détecter les anticorps fixés, une seconde incubation est réalisée en utilisant un anticorps anti-IgG humaine couplé à une enzyme (conjugué enzymatique), catalysant une réaction colorée.

**Composition du coffret :**

Composants	Couleur	Format	Symbole
<b>1. Puits de microplaque, coatés avec les antigènes:</b> 6 barrettes de microplaque contenant chacune 8 puits sécables sur leur support, prêtes à l'emploi	---	6 x 8	
<b>2. Calibrateur 1</b> 200 UR/ml (IgG, humain), prêt à l'emploi	rouge sombre	1 x 2,0 ml	
<b>3. Calibrateur 2</b> 20 UR/ml (IgG, humain), prêt à l'emploi	rouge	1 x 2,0 ml	
<b>4. Calibrateur 3</b> 2 UR/ml (IgG, humain), prêt à l'emploi	rouge clair	1 x 2,0 ml	
<b>5. Contrôle positif</b> (IgG, humain), prêt à l'emploi	bleu	1 x 2,0 ml	
<b>6. Contrôle négatif</b> (IgG, humain), prêt à l'emploi	vert	1 x 2,0 ml	
<b>7. Conjugué enzymatique</b> anti-IgG humaine (lapin) couplé à la peroxydase, prêt à l'emploi	vert	1 x 12 ml	
<b>8. Tampon échantillon</b> , prêt à l'emploi	bleu	1 x 100 ml	
<b>9. Tampon de lavage</b> , concentré 10x	incolore	1 x 100 ml	
<b>10. Solution de Chromogène/substrat</b> TMB/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , prête à l'emploi	incolore	1 x 12 ml	
<b>11. Solution d'arrêt</b> Acide sulfurique 0.5 M, prête à l'emploi	incolore	1 x 12 ml	
<b>12. Mode d'emploi</b>	---	1 livret	
<b>13. Protocole avec les valeurs cibles</b>	---	1 feuille	
Lot			Température de conservation
Diagnostic in vitro			Non ouvert, utilisable jusqu'à

**Conservation et stabilité** : Le coffret doit être conservé entre +2°C et +8°C. Ne pas congeler. Non ouvert, tous les composants du coffret sont stables jusqu'à la date d'expiration indiquée sur le coffret.

**Evacuation des déchets** : Les échantillons patients, les calibrateurs, les contrôles et les barrettes de microplaque incubées doivent être manipulés comme déchets infectieux. Tous les réactifs doivent être éliminés selon les réglementations officielles en vigueur.





### Préparation et stabilité des réactifs

**Remarque** : Tous les réactifs doivent être amenés à température ambiante (+18°C à +25°C), environ 30 minutes avant d'être utilisés. Après la première utilisation, tous les réactifs sont stables jusqu'à la date d'expiration indiquée s'ils sont conservés entre +2°C et +8°C et protégés de la contamination, sauf cas contraire spécifiés ci-dessous.

- **Puits coatés** : Prêts à l'emploi. Ouvrir l'emballage protecteur refermable de la microplaque au dessus de la fermeture rapide (zip). Ne pas ouvrir tant que la microplaque n'a pas atteint la température ambiante afin d'éviter toute condensation sur les barrettes individuelles. Replacer immédiatement les puits non utilisés d'une microplaque entamée dans l'emballage protecteur et refermer soigneusement avec la fermeture intégrée (ne pas retirer le dessiccateur contenu dans l'emballage).  
Une fois que l'emballage protecteur a été ouvert, les puits coatés avec de l'antigène peuvent être conservés dans un endroit sec et à une température comprise entre +2°C et +8°C pendant 4 mois.
- **Calibrateurs et contrôles** : Prêts à l'emploi. Les réactifs doivent être homogénéisés soigneusement avant d'être utilisés.
- **Conjugué enzymatique** : Prêt à l'emploi. Le conjugué enzymatique doit être homogénéisé soigneusement avant d'être utilisé.
- **Tampon échantillons** : Prêt à l'emploi.
- **Tampon de lavage** : Le tampon de lavage est concentré 10x. Si une cristallisation apparaît dans le flacon de tampon concentré, chauffer le flacon à 37°C et mélanger son contenu soigneusement avant de le diluer. La quantité requise doit être prélevée du flacon avec une pipette propre, et diluée avec de l'eau distillée ou déionisée (1 volume de réactif plus 9 volumes d'eau distillée).  
Par exemple, pour une barrette de microplaque : ajouter 5 ml de tampon concentré à 45 ml d'eau.  
Le tampon de lavage dilué est stable pendant 4 semaines s'il est conservé entre +2°C et +8°C et proprement manipulé.
- **Solution de chromogène/substrat** : prête à l'emploi. Refermer le flacon immédiatement après utilisation, car la solution est sensible à la lumière. La solution de chromogène/substrat doit être claire au moment de l'utilisation. Ne pas utiliser la solution si elle est colorée en bleu.
- **Solution d'arrêt** : Prête à l'emploi.

**Mise en garde** : Les calibrateurs et les contrôles utilisés ont été testés et trouvés négatifs pour le HBsAg, les anti-HCV, les anti-VIH-1 et les anti-VIH-2 avec des dosages immunoenzymatiques et des méthodes d'immunofluorescence indirecte. Cependant, tous les réactifs doivent être traités comme potentiellement infectieux et doivent donc être manipulés avec précautions. Certains réactifs contiennent de l'azide de sodium qui est toxique. Eviter tous contacts avec la peau.

### Préparation et stabilité des échantillons patients

**Echantillons** : Sérum ou plasma (sur EDTA, héparine ou citrate) humains.

**Stabilité** : Les échantillons patients à doser peuvent généralement être conservés entre +2°C et +8°C jusqu'à 14 jours. Les échantillons dilués doivent être dosés dans la journée.

**Dilution de l'échantillon** : Les échantillons de sérum ou de plasma sont dilués au 1:101 dans du tampon échantillon.

Par exemple : Diluer 10 µl de sérum dans 1,0 ml de tampon échantillon et mélanger soigneusement au vortex (le pipetage d'échantillon n'est pas suffisant pour bien mélanger).

Remarque : Les calibrateurs et les contrôles sont pré-dilués et prêts à l'emploi, ne pas les diluer.





## Incubation

Pour la réalisation du dosage **qualitatif/semi-quantitatif** incuber seulement le **calibreur 2**, les contrôles positif et négatif et les échantillons patients. Pour le dosage **quantitatif** incuber les **calibreurs 1, 2 et 3**, les contrôles positif et négatif et les échantillons patients.

**Incubation des échantillons** :  
(1<sup>er</sup> Etape)

Déposer 100  $\mu$ l des calibreur, des contrôles positif et négatif ou des échantillons patients dilués dans des puits individualisés de la microplaque selon le protocole de pipetage. Incuber **30 minutes** à température ambiante (+18°C à +25°C).

**Lavage** :

**Manuel** : Vider et ensuite laver 3 fois de suite les puits avec 300  $\mu$ l de tampon de lavage par cycle de lavage.

**Automatique** : Laver les puits 3 fois avec par puits 450  $\mu$ l de tampon lavage (Réglage du programme : Exemple: "Overflow Modus" pour le laveur TECAN Columbus).

Laisser le tampon de lavage dans chaque puits pendant 30 à 60 secondes par cycle de lavage, ensuite vider les puits. Après le lavage (tests manuels et automatisés), éliminer minutieusement toute trace de liquide dans la microplaque en la tapotant sur du papier absorbant face vers le bas, afin de se débarrasser de tout résidu de tampon de lavage.

**Remarque** : Du liquide résiduel (> 10  $\mu$ l) restant dans les puits après le lavage peut interférer avec le substrat et générer des valeurs de DO faussement faibles. Un lavage insuffisant (exemple: moins de 3 cycles de lavage, volumes de tampon de lavage trop faibles ou temps de réaction trop courts) peut aboutir à des valeurs de DO anormalement élevées.

Les positions libres sur la barrette de microplaque doivent être complétées avec des puits blancs du même format que celui de la microplaque du paramètre à analyser.

**Incubation du conjugué** :  
(2<sup>ème</sup> Etape)

Déposer 100  $\mu$ l du conjugué enzymatique (anti-IgG humaine couplé à la peroxydase) dans chaque puits de la microplaque. Incuber **30 minutes** à température ambiante (+18°C à 25°C).

**Lavage** :

Vider les puits. Laver comme décrit ci-dessus.

**Incubation du substrat** :  
(3<sup>ème</sup> Etape)

Déposer 100  $\mu$ l de la solution de chromogène/substrat dans chaque puits de la microplaque. Incuber **15 minutes** à température ambiante (+18°C à 25°C) (protéger la microplaque de la lumière directe du soleil).

**Arrêt de la réaction** :

Déposer 100  $\mu$ l de la solution d'arrêt dans chaque puits de la microplaque dans le même ordre et avec la même cadence que lors de l'étape de distribution de la solution de chromogène/substrat.

**Lecture** :

**La mesure photométrique** de l'intensité de coloration doit être faite à une **longueur d'onde de 450 nm** et avec une longueur d'onde de référence comprise entre 620 nm et 650 nm **dans les 30 minutes qui suivent l'arrêt de la réaction**. Avant de mesurer, agiter soigneusement la microplaque pour assurer une bonne homogénéisation de la distribution de la solution d'arrêt.





### Protocole de pipetage

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	C 2	P 6	P 14	P 22			C 1	P 4	P 12	P 20		
B	Pos.	P 7	P 15	P 23			C 2	P 5	P 13	P 21		
C	Nég.	P 8	P 16	P 24			C 3	P 6	P 14	P 22		
D	P 1	P 9	P 17	P 25			Pos.	P 7	P 15	P 23		
E	P 2	P 10	P 18				Nég.	P 8	P 16	P 24		
F	P 3	P 11	P 19				P 1	P 9	P 17	P 25		
G	P 4	P 12	P 20				P 2	P 10	P 18			
H	P 5	P 13	P 21				P 3	P 11	P 19			

Le protocole de pipetage pour les barrettes de 1 à 4 est un exemple de dosage **semi-quantitatif** de 25 échantillons patients (P 1 à P 25).

Le protocole de pipetage pour les barrettes de 7 à 10 est un exemple de dosage **quantitatif** de 25 échantillons patients (P 1 à P 25).

Les calibrateurs (C 1 à C 3), les contrôles positif (Pos.) et négatif (Nég.) et les échantillons patients ont été incubés chacun dans un puits. La fiabilité du dosage ELISA peut être améliorée en dosant chaque échantillon en double. Les contrôles positif et négatif servent au contrôle interne pour la validation de la procédure du dosage. Ils doivent être inclus dans chaque série de dosages.

### Calculs des résultats

**Dosage qualitatif/semi-quantitatif** : Les résultats peuvent être évalués semi-quantitativement par calcul d'un ratio avec la DO du contrôle ou de l'échantillon patient sur la DO du calibrateur 2. Calculer ce ratio selon la formule suivante :

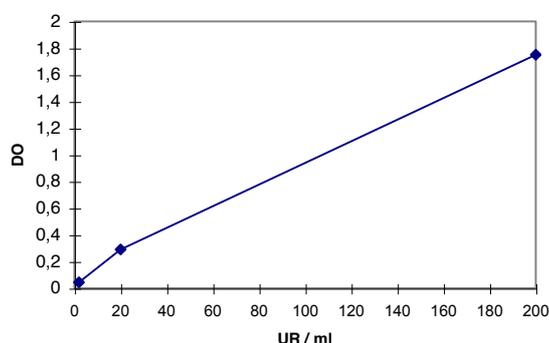
$$\frac{\text{DO du contrôle ou de l'échantillon patient}}{\text{DO du calibrateur 2}} = \text{Ratio}$$

EUROIMMUN recommande d'interpréter les résultats de la manière suivante :

**Ratio <1,0:** négatif  
**Ratio ≥1,0:** positif

**Dosage quantitatif** : La courbe standard à partir de laquelle la concentration des anticorps dans les échantillons patients pourra être lue est obtenue en traçant une courbe point à point reliant les valeurs de DO mesurées pour les 3 calibrateurs en fonction des unités de concentrations correspondantes (linéaire/linéaire). Utiliser le mode "point to point" pour le calcul de la courbe standard par ordinateur. La courbe suivante est un exemple de la courbe de calibration typique. Ne pas utiliser cette courbe pour évaluer les concentrations en anticorps dans les échantillons patient.





Si la valeur de DO de l'échantillon patient est supérieure à celle du calibrateur 1 (200 UR/ml), le résultat doit être donné comme ">200 UR/ml". Il est recommandé de re-tester l'échantillon à une dilution de 1:400. La valeur lue en UR/ml sur la courbe de calibration doit être multipliée par un facteur 4 pour cet échantillon.

La limite supérieure des valeurs normales (cut-off) recommandée par EUROIMMUN est de 20 Unités Relatives (UR) /ml. EUROIMMUN recommande d'interpréter les résultats de la manière suivante :

<20 UR/ml :	<b>négatif</b>
≥20 UR/ml :	<b>positif</b>

La recommandation est basée sur les données produites par analyse ROC en utilisant les résultats de 118 échantillons de patients ayant une pemphigoïde bulleuse et 729 échantillons contrôles. Selon les analyses, la spécificité est de 98% avec une valeur seuil (cut-off) de 23,6 UR/ml. Le 98<sup>ème</sup> percentile basé sur 483 donneurs de sang présumés sains est de 20,4 UR/ml (voir les paragraphes respectifs dans le chapitre "Caractéristiques du dosage").

Pour les dosages en double, utiliser la moyenne des deux valeurs obtenues pour l'interprétation des résultats. Si la différence entre les 2 valeurs est importante, l'échantillon devra être retesté.

Dans le cadre du diagnostic, les symptômes cliniques du patient doivent être toujours pris en compte en association avec les résultats sérologiques.

### Caractéristiques du dosage

**Calibration** : Du fait qu'aucun sérum de référence internationale n'existe pour les anticorps anti-BP230, la calibration est réalisée en unités relatives (UR/ml).

Pour toutes les séries de dosages réalisées, les unités relatives ou les valeurs de ratio déterminées pour les contrôles positif et négatif doivent être dans les limites fixées pour le lot de la production du coffret utilisé. Une fiche de contrôle contenant ces valeurs cibles est incluse dans chaque coffret. Si les valeurs cibles spécifiées pour les sérums de contrôle ne sont pas obtenues, les résultats du test ne sont pas validés et le dosage doit être refait.

L'activité de l'enzyme utilisée est dépendante de la température. Les valeurs de DO peuvent varier si dans le laboratoire la température n'est pas régulée. Plus la température ambiante est élevée, plus fortes seront les valeurs de DO. Ces variations correspondantes s'appliquent aussi aux temps d'incubation. Cependant, les sérums de calibration sont soumis aux mêmes influences, et ces variations sont largement compensées par la calibration des résultats.





**Antigène** : La BP230 correspond au domaine C-terminal de l'antigène humain de 230kDa de la pemphigoïde bulleuse, qui a été biochimiquement purifié et produit dans *E. Coli*.

**Linéarité** : La linéarité de cet ELISA a été évalué en dosant quatre dilutions en séries de 6 échantillons de sérums. La régression linéaire a été calculée et le  $R^2$  est  $> 0,95$ . L'ELISA Anti-BP230 (IgG) est linéaire au moins dans la gamme allant de 17 à 190 UR/ml.

**Limite de détection** : La limite de détection est définie comme la valeur correspondant à 3 fois l'écart type d'un échantillon libre de toute trace de l'analyte et correspond au plus faible titre détectable en autoanticorps. La limite de détection de l'ELISA Anti-BP230 est d'approximativement 1,0 UR/ml.

**Réaction croisée** : L'ELISA présenté ici détecte spécifiquement les anticorps de classe IgG dirigés contre la BP230. Les réactions croisées avec d'autres autoanticorps n'ont pas été observées avec des échantillons de patients ayant une sclérodémie (n = 12) et un pemphigus vulgaire (n=15).

**Interférence** : Aucune interférence n'a été observée avec des échantillons hémolytiques, lipémiques ou ictériques pour des concentrations allant jusqu'à 10 mg/ml pour l'hémoglobine, 20 mg/ml pour les triglycérides et 0,4 mg/ml pour la bilirubine.

**Reproductibilité** : La reproductibilité du dosage a été évaluée en déterminant des coefficients de variation (CV) intra- et inter-dosage en utilisant 4 sérums. Les CVs intra-dosage sont basés sur 20 déterminations et les CVs inter-dosage sur 4 déterminations réalisées sur 6 essais différents.

<b>Variation intra-dosage, n = 20</b>		
Sérum	Moyenne (UR/ml)	CV (%)
1	24	5,0
2	61	4,6
3	97	3,4
4	114	3,0

<b>Variation inter-dosage, n = 4 x 6</b>		
Sérum	Moyenne (UR/ml)	CV (%)
1	23	6,8
2	60	3,5
3	101	6,1
4	111	3,4

**Sensibilité et spécificité cliniques** : Les sérums de 118 patients ayant une pemphigoïde bulleuse (PB), 20 patients présentant une pemphigoïde gestationnelle, un panel contrôle de 246 patients ayant d'autres maladies auto-immunes et 483 donneurs de sang présumés sains ont été analysés en utilisant ce dosage ELISA Anti-BP230 d'EUROIMMUN. La sensibilité de cet ELISA pour la pemphigoïde bulleuse est de 56,8%, avec une spécificité de 97,4%. Dans le panel de pemphigoïde gestationnelle, 5 % des patients ont été trouvés positifs.

Panel	ELISA Anti-BP230	
	n	positif
<b>Pemphigoïde bulleuse</b>	<b>118</b>	<b>67 (56,8%)</b>
Pemphigoïde gestationnelle	20	1 (5,0%)
<b>Sensibilité pour la pemphigoïde bulleuse</b>	<b>118</b>	<b>67 (56,8%)</b>
Donneurs de sang asymptomatiques	483	10 (2,1%)
Polyarthrite rhumatoïde et autres arthrites	170	3 (1,8%)
Lupus érythémateux systémique	56	5 (8,9%)
Dermatose à IgA linéaire	20	1 (5,0%)
<b>Spécificité pour la pemphigoïde bulleuse</b>	<b>729</b>	<b>19 (97,4%)</b>





L'analyse ROC utilisant les résultats de 118 échantillons de patients ayant la pemphigoïde bulleuse et 729 échantillons contrôles sont listés dans le tableau ci-dessous:

Valeur seuil	Spécificité:	Sensibilité:
16,0 UR/ml	95%	61%
23,6 UR/ml	98%	56%

**Valeurs de références:** Les taux en anticorps anti-BP230 ont été analysés dans 483 sérums de donneurs de sang sains âgés de 18 à 67 ans (177 femmes, 306 hommes) en utilisant cet ELISA d'EUROIMMUN. La concentration moyenne en anticorps anti-BP230 était de 4,9 UR/ml, et les valeurs étaient comprises entre 1 et 94,5 UR/ml. Avec une valeur seuil (cut-off) de 20 UR/ml, 2,1% des donneurs de sang étaient positifs en anti-BP230.

Valeur seuil	Percentile
14,1 UR/ml	95 <sup>ème</sup>
20,4 UR/ml	98 <sup>ème</sup>

### Signification clinique

Les dermatoses bulleuses auto-immunes font parties des maladies auto-immunes spécifiques d'organes. Elles sont caractérisées par la formation d'autoanticorps anti-protéines structurelles de la peau. Ces protéines structurelles établissent le contact de cellule à cellule dans les kératinocytes à l'intérieur de l'épiderme et à la jonction dermo-épidermique. Les dermatoses bulleuses auto-immunes sont divisées en 4 principaux groupes en fonction de leur antigènes cibles et de la localisation des lésions bulleuses: les maladies pemphigoïdes et les pemphigus, l'épidermolyse bulleuse acquise et la dermatite herpétiforme [1]. Dans les pemphigus, la formation des lésions est intra-épidermique, alors que dans toutes les autres dermatoses bulleuses auto-immunes leur formation est sous-épidermique [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

**Tableau. Antigènes cibles dans les dermatoses bulleuses auto-immunes**

Pathologie	Antigène cible
<b>Maladie pemphigoïde</b>	
Pemphigoïde bulleuse	<b>BP180, BP230</b>
Pemphigoïde gestationnelle	<b>BP180, BP230</b>
Dermatose à IgA linéaire	<b>BP180, BP230</b>
Pemphigoïde des muqueuses	<b>BP180, laminine 332, intégrine</b> , laminine 311, BP230
Lichen plan pemphigoïde	<b>BP180, BP230</b>
Pemphigoïde anti-laminine 1/p200	Laminine chaîne 1 (protéine p200)
<b>Epidermolyse bulleuse acquise</b>	<b>Collagène de type VII</b>
<b>Dermatite herpétiforme (Dühring)</b>	<b>transglutaminase épidermique/tissulaire</b>

Les cibles antigéniques principales sont indiquées en gras

Avec une incidence de 1,3 à 4,2 nouveaux cas par an pour 100000 habitants, la pemphigoïde bulleuse (PB) est la plus fréquente des dermatoses auto-immunes formant des bulles sous-épidermique en Europe et en Amérique du nord [9, 10, 11]. La maladie affecte généralement les sujets âgés. La BP se manifeste par le gonflement de lésions bulleuses dans le tégument. Cependant, la PB peut évoluer pendant des semaines ou des mois sans formation de lésions bulleuses. Ainsi, les sujets âgés avec des irritations persistantes de la peau pendant de longues périodes doivent être testés pour le diagnostic différentiel de la PB [1, 2, 12].





Les autoanticorps impliqués dans la BP sont dirigés contre deux protéines des hémidesmosomes, la BP180 (collagène de type XVII) et la BP230 [1, 2, 7, 8, 13, 14].

La **BP180** est une glycoprotéine transmembranaire avec une partie C-terminale intracellulaire et une partie N-terminale extracellulaire. L'ectodomaine se compose de 15 domaines collagènes et 16 non collagènes [15, 16, 17, 18]. Le 16<sup>ème</sup> domaine non collagène (**NC16A**) flanquant la membrane des kératinocytes constitue l'épitope immunogénique [19]. La majorité des patients PB ont des autoanticorps anti-BP180 NC16A. La BP180 NC16A est également l'antigène immunodominant chez les patients présentant une pemphigoïde gestationnelle et un lichen plan pemphigoïde et est trouvé chez la moitié des patients avec une pemphigoïde des muqueuses.

La **BP230** est une glycoprotéine constitutive de la plaque dense intracytoplasmique proximale des hémidesmosomes. Elle contribue à l'ancrage des filaments de kératine via son domaine C-terminal [20, 21]. Le domaine N-terminal de la BP230 est important pour son intégration dans les hémidesmosomes et interagit avec la BP180 et la sous-unité  $\beta 4$  de l'intégrine  $\alpha 6 \beta 4$  [17].

L'**ELISA Anti-BP180-4X** utilise un tétramère du domaine immunogénique NC16A, et constitue une bonne alternative à l'immunofluorescence indirecte. L'avantage de cet ELISA est la caractérisation nette de la spécificité des autoanticorps si la BP180 recombinante est utilisée et la différenciation des autres dermatoses bulleuses auto-immunes comme les maladies pemphigus, l'épidermolyse bulleuse acquise et la dermatite herpétiforme [6]. La forme multimérique de l'autoantigène augmente l'immuno-réactivité, et améliore donc l'efficacité du test des autoanticorps. Le taux sérique des autoanticorps anti-BP180 corrèle avec l'activité PB [6, 24].

L'**ELISA Anti-BP230** améliore le diagnostic sérologique de la PB via la détection d'un second auto-antigène indépendant en terme génétique. Dans ce test, une BP230 recombinante est utilisée, plus précisément le domaine C-terminal de « l'antigène humain de 230 kDa de la pemphigoïde bulleuse » exprimé chez *E. coli* et biochimiquement purifié. Les anticorps anti-BP230 apparaissent de manière décalée par rapport aux anticorps anti-BP180 [25, 26].

Le diagnostic standard repose sur la détection des autoanticorps liés aux tissus par des techniques d'immunofluorescence directe. Dans les maladies pemphigoïdes ainsi que dans l'épidermolyse bulleuse acquise, un dépôt d'IgG/IgA/C3 est trouvé dans les échantillons de biopsies autour des lésions. Une différenciation plus poussée est réalisée en utilisant des techniques d'immunofluorescence indirecte sur des coupes de peau humaine [6, 19, 22, 23]. Le diagnostic final est basé sur la combinaison du tableau clinique avec la détection d'autoanticorps dirigés contre les différents antigènes cibles en utilisant des techniques ELISA monospécifiques et par des techniques d'immunoblots [5, 22].

Les patients souffrant de la **pemphigoïde bulleuse** présentent des anticorps dirigés contre la BP180 et la BP230 [2, 27, 28, 29]. L'utilisation d'antigènes BP180 et BP230 recombinants dans l'ELISA anti-BP180-4X (IgG) et l'ELISA anti-BP230 (IgG) améliore significativement l'immunoréactivité dans le diagnostic sérologique de la pemphigoïde bulleuse, résultant en une spécificité de presque 100% et une sensibilité de 96 à 100% [2, 3, 5, 14, 19, 27, 28]. Le taux sérique en autoanticorps anti-BP180 corrèle avec l'activité de la maladie (PB) et le taux sérique en autoanticorps anti-BP230 avec la durée de la maladie [3, 6, 24, 27]. Ainsi, l'ELISA anti-BP180-4X (IgG) et l'ELISA anti-BP230 (IgG) ne sont pas seulement utiles pour une identification nette de la pemphigoïde bulleuse comme dermatose auto-immune, mais également pour l'évaluation de l'activité de la maladie avant et pendant le traitement (ex : traitement aux corticostéroïdes ou pour les patients réfractaires à la thérapie avec du rituximab) [12, 26, 27, 30].



## Liste des Abréviations

BPDAI : Bullous Pemphigoid Disease Area Index

CAM : Cell Adhesion Molecules

C3 : fraction C3 du complément

DBAI : Dermatoses Bulleuses Auto-Immunes

ELISA : Enzym-Linked Immunosorbent Assay

IFD : Immunofluorescence Directe

IFI : Immunofluorescence Indirecte

Ig : Immunoglobulines

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

JDE : Jonction Dermo-épidermique

MMPDAI : Mucous Membran Pemphigoid Disease Area Index

PB : Pemphigoïde Bulleuse

PC : Pemphigoïde Cicatricielle

PDAI : Index Pemphigus Disease Area Index

TGF $\beta$  : Transforming Growth Factor  $\beta$ éta

TNF $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor alpha

## 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.



## Epidémiologie de la pemphigoïde cicatricielle

---

La pemphigoïde cicatricielle (PC) est une dermatose bulleuse auto-immune sous épidermique qui touche principalement les muqueuses et évolue vers une cicatrice synéchiante. Le pronostic fonctionnel est déterminé par l'atteinte oculaire, entraînant une cécité. L'objectif principal de notre étude était de déterminer le retard diagnostique moyen (RD) dans la PC. Les objectifs secondaires étaient de déterminer des données épidémiologiques de la PC. Nous avons réalisé une étude épidémiologique monocentrique rétrospective sur l'ensemble des patients atteints d'une PC observés de janvier 2005 à août 2015 dans le centre de référence des pathologies bulleuses du CHU de Limoges. Le critère de jugement principal était le délai en mois entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de PC. 37 patients ont été inclus. Le RD était de 28,15 mois. L'incidence annuelle était de 0,197 nouveaux cas pour 100 000 habitants en Limousin et estimée à 0,142 nouveaux cas pour 100 000 habitants en France métropolitaine. Le sex-ratio (F/M) était de 1,31. L'âge moyen était de 76,30 ans au moment du diagnostic. L'atteinte oculaire était présente dans 78,38% des cas. L'immunofluorescence cutanée indirecte a été positive dans 50 % des cas. Notre étude a pu mettre en évidence un RD important, encore jamais décrit dans la littérature. Ce RD impacte sur le pronostic fonctionnel des patients. Les données épidémiologiques de notre étude sont concordantes avec celles précédemment décrites. Elle touche principalement les femmes et les sujets âgés. Une prévention secondaire doit être développée pour réduire le RD et limiter l'apparition de séquelles irréversibles.

**Mots clés :** Pemphigoïde cicatricielle, retard diagnostique, épidémiologie, incidence

## Epidemiology of cicatricial pemphigoid

Cicatricial pemphigoid (CP) is a subepithelial blistering disease that primarily affects mucous membranes and with a tendency toward scar formation. The functional prognosis is determined by ocular involvement, causing blindness. The main objective of our study was to determine the diagnostic delay (DD) in the CP. Secondary objectives were to determine the epidemiological data of the CP. We conducted a single-center retrospective epidemiological study of all patients with CP observed from January 2005 to August 2015 in a reference center bullous diseases. The principal parameter was the time in months between the onset of symptoms and diagnosis of CP. 37 patients were included. The DD was 28.15 months. The annual incidence was 0.197 new cases per 100 000 inhabitants in Limousin and estimated at 0.142 new cases per 100 000 inhabitants in France. The female-to-male ratio was 1.31. The mean age was 76.30 years old at diagnosis. Ocular involvement was present in 78.38% of cases. Indirect immunofluorescence was positive in 50% of cases. Our study was able to demonstrate an important DD, never described in the literature. This DD impacts on the functional prognosis of patients. Epidemiological data of our study are consistent with those previously described. It mainly affects women and the elderly. Secondary prevention should be developed to reduce the DD and to limit the occurrence of irreversible damage.

**Keywords :** cicatricial pemphigoid, diagnostic delay, epidemyology, incidence

