

**LES QUATRE SAISONS DE LA SFD**  
**Séance du jeudi 11 juin 2009**

**Toxidermies – bulles – affections cutanées**

**COMMUNICATIONS**

**Caractéristiques cliniques et évolutives des patients atteints de pemphigoïde bulleuse ayant des anticorps anti-BP180 dirigés contre d'autres épitopes que le domaine NC16A**

Roussel A\*(1), Gilbert D(2), Joly P(1)

(1)Clinique Dermatologique, CHU, Rouen, (2)Immunologie, CHU, Rouen, France

**Introduction** : Le domaine NC16A de l'antigène BP180 contient la majorité des sites antigéniques reconnus par les anticorps (AC) de patients atteints de pemphigoïde bulleuse (PB). Cependant, la réactivité des sérums des PB n'est pas restreinte à ce domaine. Le but de cette étude a été de caractériser le profil clinique et évolutif des patients atteints de PB ayant des AC anti-BP180 dirigés contre des motifs antigéniques autres que le domaine NC16A.

**Matériel et méthodes** : Cette étude rétrospective a porté sur 190 patients atteints de PB vus entre 1996 et 2004. Nous avons identifié dans un premier temps parmi ces patients ceux ayant un test ELISA NC16A BP180 négatif et un Western Blot positif pour BP180. Nous avons dans un second temps comparé les données cliniques de ces patients avec ceux ayant des AC dirigés contre NC16A en ELISA. Les données cliniques étudiées étaient : le sexe, l'âge, l'indice de Karnofsky, le nombre de bulles quotidiennes, le taux de rémission complète à J21, de rechute dans la 1ère année, de décès à 1 an. Ces données ont été comparées entre les 2 groupes en utilisant le test de Fisher et le test de Mann-Whitney.

**Résultats** : Sur 194 patients étudiés, 154 patients avaient un test ELISA BP180 positif. 40 patients avaient un test ELISA NC16A BP180 négatif dont 17 avaient un Western Blot positif pour BP180. Le sex ratio de ces patients était de 1,64:1. L'âge moyen était de 82+/-6,5 ans. L'indice de Karnofsky moyen était de 53+/-19%. Le nombre moyen de bulles quotidiennes était de 6+/-7. Aucune atteinte muqueuse n'était constatée. Le taux de rémission complète à J21 était de 94%, le taux de rechute dans la 1ère année de 40%. Le taux de décès à 1 an était de 35%. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne l'âge (p=0,95), l'indice de Karnofsky (p=0,22), le sex ratio (p=1), la prédominance des lésions sur la tête et le cou, le taux de rémission complète à J21 (p=1), le taux de rechute (p=0,42) et de décès (p=1). Seul le nombre moyen de bulles quotidiennes était statistiquement plus faible chez les patients ayant un test ELISA NC16A BP180 négatif et un Western Blot positif pour BP180 (6+/-7 bulles/j vs 29+/-40 bulles/j; p =0,001).

**Discussion** : Les études montrent qu'environ 70 à 80% des sérums de PB reconnaissent le domaine NC16A et que 40 à 50% des sérums reconnaissent également d'autres sites antigéniques. Peu de données sont rapportées dans la littérature sur le profil clinique des patients atteints de PB ayant des AC dirigés contre d'autres sites antigéniques que NC16A. Il a été rapporté une association entre la présence d'une atteinte muqueuse et une réactivité contre les régions NH2 et COOH terminales de BP180 [1,2]. En revanche, aucune corrélation n'a été décrite entre la présence d'une atteinte muqueuse et une réactivité exclusive contre la région C-terminale de BP180 [1,2]. Notre étude confirme ces résultats, ne montrant pas de corrélation entre la reconnaissance d'épitopes autres que NC16A et la présence d'une atteinte muqueuse. Seul le nombre de bulles quotidiennes était statistiquement différent entre les 2 groupes. Plusieurs études ont en effet montré que le taux d'AC anti-BP180 NC16A détectés en ELISA était corrélé à l'activité de la maladie donc au nombre initial de bulles.

**Conclusion** : La présence d'AC dirigés contre des motifs antigéniques de BPAG2 autres que NC16A n'est pas corrélée avec une atteinte muqueuse chez les patients atteints de pemphigoïde bulleuse mais avec un nombre de bulles plus faible.

**Références**

1. Hoffmann CS et al. Severity and phenotype of Bullous Pemphigoid related to autoantibody profile against the NH2 and COOH-terminal regions of the BP180 ectodomain. J Invest Dermatol 2002;119:1065-73

2. Mariotti F et al. Development of a novel ELISA system for detection of anti-BP180 IgG and characterization of autoantibody profile in bullous pemphigoid patients. *Br J Dermatol* 2004;151:1004-10

### **Expositions médicamenteuses et nouvelles alertes dans le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique**

Valeyrie-Allanore L\*(1), Lelouet H(2), Sekula P(3), Haddad C(2), Davidovici B(4), Sassolas B(5), Dunant A(6), Naldi L(7), Bouwes-Bavinck J(8), Sidoroff A(9), Kardaun S(10), Roujeau J C(1), Schumacher M(3), Mockenhaupt M(11)

(1)Dermatologie, Hôpital Henri Mondor, Centre de Référence Dermatoses Bulleuses Toxiques et Auto-Immunes, Université Paris XII, (2)Pharmacologie, Hôpital Henri Mondor, Université Paris XII, Créteil, France, (3) Institute of Medical Biometry and Medical Informatics, University Medical Center, D-79104 Freiburg, Allemagne, (4)Dermatologie, Université de Soroka, Université du Negev Ben-Gurion, Beer-Sheva, Israel, (5)Dermatologie, CHU de Brest, (6)Biostatistiques et Epidémiologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France, (7)Dermatologie, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italie, (8)Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Pays-Bas, (9) Department of Dermatology and Venereology,, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Autriche, (10)Center for Blistering Diseases, Department of Dermatology, University Medical Center, 9713 GZ Groningen, Pays-Bas, (11)Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh), Department of Dermatology, University Medical Center, Freiburg, Allemagne

**Introduction :** Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse toxique épidermique (NET) sont des affections dermatologiques rares et menaçantes pour le pronostic vital, faisant suite dans la grande majorité des cas à une prise médicamenteuse. Différentes molécules ont d'ores et déjà été identifiées et associées à un haut risque de SJS/NET (1). Cependant de nouvelles molécules ou des indications nouvelles justifient d'un suivi continu. Le but de cette étude était d'identifier les molécules à risque de SJS/NET et de définir les nouvelles alertes médicamenteuses à partir d'un algorithme spécifique.

**Matériel et méthodes :** Un registre européen inclut depuis janvier 2003 des patients hospitalisés pour SJS/NET à travers un réseau d'hôpitaux couvrant plus de 100 millions d'habitants. Jusqu' au 31 août 2005, 369 cas étaient validés par un comité d'experts. Des données complètes sur l'exposition médicamenteuse dans un délai de 4 semaines précédant la date de début de la maladie étaient disponibles dans 366 cas. L'imputabilité médicamenteuse était réalisée grâce à un algorithme spécifique pour chaque molécule (2).

**Résultats :** Les 366 patients avaient reçu en moyenne douze molécules différentes dans les quatre dernières semaines (n=4428). L'application de l'algorithme permettait de mettre en évidence la responsabilité probable ou certaine d'au moins un médicament dans 66 % des cas (n=243) ; dans ce groupe, seuls 8 patients avaient deux médicaments imputables. Dans 28% des cas (n=101) l'imputabilité d'un médicament était au plus possible. Chez 23 patients (6%), elle était douteuse ou exclue ; dans ce dernier groupe 3 patients n'avaient pris aucun médicament durant les quatre dernières semaines. Les 10 molécules les plus fréquemment incriminées étaient par ordre décroissant : allopurinol (n=59), lamotrigine (n=28), sulfaméthoxazole (n=21), phénytoïne (n=18), carbamazépine (n=17), phenobarbital (n=11), névirapine (n=7), ciprofloxacine (n=6), diclofénac (n=5) et l'amifostine (n=4).

**Discussion:** Cette étude confirme que le SJS/NET est d'étiologie principalement médicamenteuse. En comparaison avec l'étude précédente (1) dans la hiérarchie des médicaments à haut risque, l'allopurinol reste la molécule la plus fréquemment responsable. La lamotrigine est associée à un nombre croissant et élevé de cas, probablement en relation avec l'extension des indications (ou de l'utilisation) de la molécule (névralgies et maladie bipolaire). Parmi les antibactériens, les sulfamides restent les plus fréquemment incriminés. Nous observons la diminution du nombre de cas induits par la viramune. Enfin, il est à noter l'apparition de nouvelles molécules à risque et notamment l'amifostine utilisée dans la prévention des effets secondaires de la chimiothérapie et la radiothérapie.

**Conclusion:** Le SJS et la NET se développent majoritairement dans les suites d'une prise médicamenteuse. L'émergence de nouvelles alertes médicamenteuses justifient d'une surveillance épidémiologique rapprochée.

### **Références**

1. Mockenhaupt M et al. *J Invest Dermatol* 2008; 125:35-44.

### **Valeur pronostique du taux d'anticorps anti-BPAG1 chez les patients atteints de pemphigoïde bulleuse**

Roussel A\*(1), Gilbert D(2), Joly P et l'ensemble des investigateurs du Groupe Bulle (3)  
(1)Clinique Dermatologique, (2)Immunologie, CHU, (3)Dermatologie, Groupe Bulle de la SFD, Rouen, France

**Introduction** : Le rôle pathogène des anticorps (AC) anti-BPAG1 dans la pemphigoïde bulleuse (PB) est encore mal connu. Très peu d'études ont étudié la valeur pronostique des anticorps anti-BPAG1 chez les patients atteints de PB . Nous avons précédemment montré une forte corrélation entre le taux d'anticorps anti-BPAG2 mesuré en ELISA et l'étendue des lésions de PB. Le but de cette étude a été d'évaluer la relation entre le taux d'anticorps anti-BPAG1 et l'étendue initiale des lésions, ainsi que leur éventuelle valeur pronostique

**Matériel et méthodes** : Cette étude rétrospective a porté sur 190 patients atteints de PB, vus entre 1996 et 2004. Le diagnostic de PB était posé sur des critères cliniques, histologiques et immunologiques validés par le « Groupe Bulle ». L'examen du sérum était pratiqué en ELISA-BPAG1 (kit ELISA BP230 MBL). Les données cliniques étudiées étaient : le sexe, l'âge, l'indice de Karnofsky, le nombre de bulles quotidiennes, le taux de rémission complète à J21, le taux de rechute dans la première année et le taux de survie à un an. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du test de Spearman et du test de Mann-Whitney. La survie a été étudiée par des courbes de Kaplan-Meier.

**Résultats** : Cent quatre-vingt-dix patients (75 hommes, 115 femmes) d'âge moyen 81+/-9 ans ont été inclus dans l'étude. Le sexe ratio était de 1,6 :1. L'indice de Karnofsky moyen était de 62+/-23% et le nombre moyen de nouvelles bulles quotidiennes était de 27+/-39. Le taux de rechute dans la première année était de 50%. Le taux de survie à un an était de 66%. Des AC anti-BPAG1 étaient détectés en ELISA dans 115 sérums (61%) à des taux variables de 10 à 175 unités (seuil>9). Il existait une relation significative entre le taux d'AC anti-BPAG1 en ELISA dans le sérum initial et le nombre initial de bulles ( $p=0,03$ ) avec cependant un coefficient de corrélation faible ( $r=0,16$ ). Le taux de survie à un an était corrélé à l'âge ( $p<0,0001$ ) et à l'indice de Karnofsky ( $p<0,0001$ ) mais pas au taux d'AC anti-BPAG1 ( $p=0,15$ ).

**Discussion** : Cette étude a montré une sensibilité du test ELISA anti-BPAG1 de 61%,ce qui est un peu inférieur aux chiffres précédemment publiés (63% à 81%) [1, 2]. Peu de données sont rapportées dans la littérature sur la valeur pronostique du taux d'AC anti-BPAG1 en ELISA chez les patients atteints de PB car cet ELISA n'a été que très récemment commercialisé. Uszynski et al ont montré que la présence d'AC anti-BPAG1 était associée à une forme clinique moins sévère de PB (forme localisée), suggérant la potentielle valeur pronostique des AC anti-BPAG1 [1]. En revanche, Yoshida et al n'ont pas mis en évidence de corrélation entre le taux d'AC anti-BPAG1 et l'activité de la maladie [2]. Notre étude retrouve des résultats discordants par rapport à ces données de la littérature, en mettant en évidence une relation certes faible entre le taux d'anticorps et l'étendue initiale des lésions. Nous n'avons pas retrouvé de relation entre le taux des AC anti-BPAG1 et le pronostic des patients, ce qui est en accord avec le fait que ce pronostic est lié à des facteurs de comorbidité, mais pas lié à l'étendue des lésions cutanées.

**Conclusion** : Cette étude montre une relation entre le taux d'anticorps anti-BPAG1 en ELISA et l'étendue initiale des lésions chez les patients atteints de pemphigoïde bulleuse. Cette corrélation semble cependant moins forte que pour les anticorps anti-BPAG2. Comme pour les anticorps anti-BPAG2, le taux d'anticorps anti-BPAG1 n'est pas un facteur pronostique de survie chez les patients atteints de pemphigoïde bulleuse.

#### **Références**

1. Uszynski et al. BP230 and BP180 specific auto-antibodies in bullous pemphigoid. J Invest Dermatol 2004 ;122:1413-22
2. Yoshida M et al. Enzyme-linked immunosorbent assay using bacterial recombinant proteins of human BP230 as a diagnostic tool for bullous pemphigoid.J Derm Sci 2006 ;41:21-30

## **Atteinte oesophagienne dans les pemphigoïdes des muqueuses**

Zehou O\*(1), Le Roux C(1), Alexandre M(1), Benamouzig R(2), Raynaud J(2), Lemann M(3), Perlemuter G(4), Saiag P(5), Laroche L(1), Prost-Squarcioni C(6)

(1)Dermatologie, (2)Hépto-gastro-entérologie, Hôpital Avicenne, site du centre de référence dermatoses bulleuses auto-immunes et toxiques, Bobigny, (3)Hépto-gastro-entérologie, Hôpital Saint-Louis, site du centre de référence dermatoses bulleuses auto-immunes et toxiques, Paris, (4)Hépto-gastro-entérologie, Hôpital Bécclère, Clamart, (5)Dermatologie, Hôpital Ambroise Paré, site du centre de référence dermatoses bulleuses auto-immunes et toxiques, Boulogne, (6)Dermatologie, Hôpital Avicenne et Saint-Louis, sites du centre de référence dermatoses bulleuses auto-immunes et t, Bobigny et Paris, France

**Introduction** : Le terme « pemphigoïdes des muqueuses » (PM), défini lors de la conférence de consensus de 1999 à Chicago, groupe l'ensemble des dermatoses bulleuses auto-immunes de la jonction dermo-épidermique (ou chorioépithéliale) avec présentation muqueuse prédominante. Ces pathologies peuvent toucher toutes les muqueuses malpighiennes ainsi que la peau. L'atteinte oesophagienne, considérée comme grave en raison des complications possibles, est peu connue car peu fréquente (1). Nous présentons 7 patients présentant une atteinte oesophagienne de PM avec sténose.

**Matériel et méthodes** : Tous les patients atteints de PM dont les observations ont été recueillies de façon standardisée dans nos services entre 2002 et 2008 étaient éligibles. Etaient inclus les patients chez qui une fibroscopie digestive haute et/ou un transit baryté, réalisés devant une dysphagie avec sensation de blocage ou des douleurs rétrosternales, montraient des lésions oesophagiennes.

**Résultats** : Sept cas ont été retenus (dont cinq vus dans la dernière année), 7 femmes, d'âge médian au début de la maladie de 76 ans [1 à 89 ans].

L'atteinte oesophagienne était inaugurale dans 4 cas. Elle se révélait dans tous les cas par une dysphagie et une sensation de blocage alimentaire et par une hypersalivation chez 2 patientes. L'amaigrissement moyen était de 9kgs. Des fausses-routes avec détresse respiratoire sont survenues chez 2 patientes.

L'atteinte oesophagienne était active chez 6 patientes à type d'érosions et de décollement épithélial. Une fragilité muqueuse était notée lors de la progression du fibroscope ou la réalisation des biopsies. Chez 2 patientes, un aspect blanchâtre et rigidifié de la muqueuse oesophagienne a été noté. Les sténoses avaient l'aspect d'un anneau fibreux, infranchissable dans 4 cas. Leur topographie était répartie en 6 atteintes de l'oesophage supérieur, 2 du tiers moyen et 2 du tiers inférieur ; 3 patientes avaient des atteintes plurifocales. Aucune des biopsies oesophagiennes n'était contributive pour le diagnostic en raison du décollement épithélial lors du geste, même en l'absence de lésion active (chorion uniquement sur les prélèvements). D'autres sites étaient atteints dans les 8 cas (1 à 7) permettant le diagnostic de PM ( en immunofluorescence et immunomicroscopie électronique directe).

Un traitement par cyclophosphamide (ou rituximab ou immunoglobulines intraveineuses en cas de contre-indication ou rechute) a été instauré pour permettre le contrôle de la PM et couvrir les gestes de dilatation. Un relais par dapsonne (et/ou sulfasalazine) a été pris ensuite. Six patientes ont nécessité des dilatations endoscopiques prudentes après la mise en rémission de la PM, dont une s'est soldée par une perforation oesophagienne. Les autres patientes ont retrouvé une alimentation normale. Une patiente a rechuté et a nécessité une nouvelle dilatation encadrée par une majoration du traitement.

**Discussion** : L'atteinte oesophagienne pose un problème diagnostique en raison de son caractère souvent inaugural et des biopsies oesophagiennes non contributives. La place du dermatologue est alors essentielle : recherche de signes cutanés et muqueux autres pour orienter des biopsies à visée diagnostique qu'il faut savoir répéter.

Sur le plan thérapeutique, le risque de perforation nécessite une équipe entraînée. La dilatation doit être très progressive, au ballonnet à eau (d'abord à 2-4 atm) sous contrôle de la vue et ne doit être pratiquée que si la sténose est symptomatique. Un traitement de fond pour la prévention des rechutes est indispensable et celui-ci doit être renforcé lors des dilatations.

Par ailleurs, l'atteinte oesophagienne se situait majoritairement dans le tiers supérieur, comme décrit dans la littérature, l'atteinte du tiers inférieur peut être aggravée par une oesophagite peptique. Un cas de dégénérescence en carcinome épidermoïde du bas oesophage est décrit dans la littérature (1).

## Référence

1. Anstey A et al. Clin Exp Dermatol. 1991;16:395-8.

## Incidence du pemphigus auto-immun en région Midi-Pyrénées: étude épidémiologique.

Thomas M\*(1), Paul C(1), Fortenfant F(2), Mazereeuw-Hautier J(1), Prey S(1), Livideanu C(1), Ammoury A(1), Viraben R(1), Meyer N(1)

(1)Dermatologie, (2)Immunologie, CHU de Toulouse - Université Paul Sabatier, France

**Introduction** : Peu de données épidémiologiques concernent l'incidence et les facteurs de risque du pemphigus auto immun (PAI) en Europe de l'Ouest. Deux études ont évalué respectivement cette incidence à 1,7 cas par millions d'habitants et par an en Île-de-France entre 1985 et 1990 [1] et à 0,7 en Angleterre entre 1996 et 2006 [2]. L'objectif de notre étude était de déterminer l'incidence du PAI en région Midi-Pyrénées (RMP), et de déterminer les facteurs environnementaux et familiaux associés au PAI en RMP.

**Matériel et méthodes** : Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur les cas de PAI diagnostiqués entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2006, et résidant en RMP pendant cette période.

Les cas ont été sélectionnés depuis les bases de données des laboratoires (hospitaliers et privés) pratiquant les examens en immunofluorescence directe cutanée (IFD), puis secondairement validés auprès des dermatologues de RMP. En complément, les principaux services de Dermatologie des régions adjacentes ont été contactés de façon à ne pas méconnaître de cas de PAI résidant en RMP ayant été pris en charge en dehors de la région.

Les critères d'inclusion étaient :

- 1) IFD positive (dépôts intercellulaires d'immunoglobulines au sein de l'épiderme)
  - 2) et résidence en RMP à la date de la 1ère IFD positive
  - 3) et bulles et/ou érosions, cutanées et/ou muqueuses, authentifiées par un dermatologue.
- Les informations ont été relevées pour chacun des patients à l'aide d'un questionnaire standardisé (origine ethnique, antécédents personnels ou familiaux, exposition éventuelle à des toxiques -dont intoxication tabagique-, profession).

**Résultats** : Entre 2002 et 2006, 91 IFD étaient positives. Cinquante quatre patients avec IFD positive n'ont pas pu être retenus (19 n'avaient pas de signes cliniques de PAI, 23 patients avaient eu une première IFD en dehors de la période d'inclusion, 12 n'habitaient pas en RMP à la date du diagnostic). Au total 37 cas remplissaient les critères d'inclusion, ce qui correspondait à une incidence annuelle de 2.9 cas par million d'habitants, (IC95=1.27 - 5.84).

Pour 9 cas les données environnementales n'étaient pas disponibles. Pour les 28 cas pour lesquels les données étaient disponibles, nous avons relevé 4 éléments marquants concernant les facteurs associés: 20% étaient originaires de pays méridionaux (excluant la France); 22% avaient une néoplasie associée ; 82% étaient non fumeurs ; 43% présentaient un risque professionnel d'exposition à des toxiques (dont 50 % d'agriculteurs ou anciens agriculteurs).

**Discussion** : Comparativement à l'étude de Bastuji et al.[1] et à celle de Langan et al. [2], l'incidence du PAI en RMP semble élevée: 2.9 cas par million d'habitants, (IC95=1.27-5.84) contre respectivement 1,7 (IC95=1,4-2,1) et 0,8 (IC95=0,6-0,8). Nos résultats sont en accord avec les données épidémiologiques rapportant un gradient Nord-Sud d'incidence du PAI. Ceci pourrait être en rapport avec des flux migratoires positifs à destination de la RMP. De plus, nous avons observé une forte proportion de sujets présentant un risque toxique professionnel, qui pourrait correspondre à une condition environnementale favorisante.

**Conclusion** : L'incidence du PAI était élevée en RMP entre 2002 et 2006. Cette étude suggère l'existence d'un facteur environnemental associé.

## Références

1. Bastuji-Garin S et al. Comparative epidemiology of pemphigus between Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. J Invest Dermatol. 1995; 104:302-5.

2. Langan SM et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris in the UK. Int Invest Dermatol 2008 (Kyoto); Poster 474.

## **Bilan des actions menées par les centres de référence nationaux des dermatoses bulleuses auto immunes**

Lapeyre-Lienard H\*(1), Le Roux-Villet C(2), Bedane C(3), Bernard P(4), Picard-Dahan C(5), Prost-Squarcioni C(2), Tancrede-Bohin E(6), Roujeau J C(7), Joly P(1)  
(1)clinique dermatologique, CHU de Rouen, rouen, (2)dermatologie, hôpital Avicenne, APHP, Bobigny, (3)dermatologie, CHU de Limoges, Limoges, (4)dermatologie, CHU de Reims, Reims, (5)dermatologie, Hôpital Bichat, APHP, (6)dermatologie 2, Hôpital Saint-Louis, APHP, Paris, (7)dermatologie, CHU Mondor, APHP, Créteil, France

**Introduction:** Dans le cadre du plan national "maladies rares 2005-2008" destiné à améliorer la prise en charge des maladies rares, deux centres de référence nationaux des maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) ont été mis en place. Notre objectif est de présenter les travaux réalisés par les centres de référence depuis leur création en 2005 et 2006.

**Matériel et Méthodes:** L'ensemble des actions réalisées par les deux centres de référence sur les MBAI pendant la période 2005-2008 a été répertorié.

### **Résultats :**

(1) Amélioration du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique des MBAI  
- nombreux avis diagnostiques ou thérapeutiques donnés auprès de confrères dermatologues lors de la prise en charge de patients difficiles: patients adressés en consultation ou en hospitalisation programmée, conseils téléphoniques et par courrier électronique  
- généralisation des tests diagnostiques ELISA commerciaux (anti-PB180, anti-Dsg 1 et anti-Dsg dans les laboratoires spécialisés

- mise au point d'un test ELISA pour les anticorps anti-laminine-5 (Reims) et les anti-collagène VII (Paris-Toulouse)

- pour les patients atteints de pemphigoïde bulleuse, consultation médicale spécialisée de 30 minutes sur le site de Rouen avec temps infirmier systématique pour l'éducation thérapeutique

- pour les patients atteints de pemphigus ou de pemphigoïde cicatricielle, consultation multidisciplinaire avec les ophtalmologues et les stomatologues

- établissement de fiches de recommandations sur les méthodes de diagnostic et de traitement de la pemphigoïde bulleuse, du pemphigus et de la pemphigoïde cicatricielle

- formation de médecins étrangers à la prise en charge des MBAI

(2) Création d'un réseau ville-hôpital visant à coordonner la prise en charge des patients et améliorer les pratiques professionnelles

- appels téléphoniques systématiques des équipes infirmières amenées à prendre en charge les patients atteints de pemphigoïde bulleuse à leur sortie de l'hôpital

- mise à disposition de guides d'informations pratiques sur les soins infirmiers des MBAI destinés aux professionnels de santé, réalisation d'un film

- utilisation de carnets de suivi de traitement et d'évaluation de l'observance de la corticothérapie locale

- création de 7 centres de compétence interrégionaux : Centre et Pays de Loire, Est, Nord, Ouest, Rhône-Alpes, Sud-Est, Sud-Ouest

(3) Amélioration des connaissances sur ces maladies

- réalisation d'EPU et de réunions plus ciblées, en particulier dans les structures de soins et d'hébergement pour personnes âgées, portant sur la pemphigoïde bulleuse ( réalisés par le médecin et les infirmiers du centre de référence) et sur les atteintes buccales pour les dentistes à Paris

- rédaction en partenariat avec l'association de patients "Pemphigus-Pemphigoïde France" de fiches d'information sur chacune des maladies (comprenant une fiche simplifiée et une fiche plus détaillée) et de fiches de conseils concernant les régimes (sans sel, pauvre en sucre), la vie quotidienne ( soins d'hygiène, ...)

- création d'un site internet consacré aux MBAI destiné aux patients et aux médecins (<http://www.chu-rouen.fr/crnmba/>)

- rencontre directe lors de réunions et communication régulière par courrier électronique avec les membres de l'association "Pemphigus-Pemphigoïde France"

- publications didactiques et articles de synthèse (EMC pemphigus, Dermatology Bologna ed pemphigoid, revues didactiques de dermatologie et ophtalmologie)

(4) Favoriser la recherche clinique et fondamentale

Nombreuses publications scientifiques issues :

- de la recherche fondamentale dans les laboratoires et unités INSERM et CNRS de Rouen, Reims, Limoges, Paris.

- des études cliniques, thérapeutiques et réalisées en collaboration avec le groupe " Bulle"

**Conclusion** : Les nombreuses actions menées par les centres de référence visent à améliorer les différents aspects de la prise en charge des patients atteints de MBAI.

## CAS CLINIQUES

### **Erythème polymorphe et vaccination - revue de la banque nationale de pharmacovigilance : à propos d'une observation**

Young P\*(1), Babai S(2), Le Louet H(2)

(1) dermatologue, cabinet privé, Rouen, (2)Centre de Pharmacovigilance, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

**Introduction** : L'érythème polymorphe( EP) est un état d'hypersensibilité induisant des lésions cutanées et/ou muqueuses. Il est déclenché soit par une infection (mycoplasme ou virus herpès essentiellement) ou soit par une réaction à un médicament.

Nous rapportons une observation d'EP survenu quelques jours après une vaccination anti-meningococcique et anti-amarile.

Dans un second temps nous avons réalisé une étude des EP post vaccinaux déclarés à la Banque nationale de Pharmacovigilance (BNPV) depuis sa création, le 1er janvier 1985.

**Observations** : Une jeune femme âgée de 16 ans consulte pour une éruption cutanée, évoluant depuis 24 heures, atteignant les avants bras et les mains ainsi que les jambes et les pieds. Cette éruption est apparue 3 jours après une vaccination associant un vaccin polyosidique combiné anti-meningocoque de type A, C, Y et W135 (Menomune® - Aventis Pasteur) et une vaccination contre la fièvre jaune (Stamaril®- Aventis Pasteur).

A l'examen clinique, elle présente une éruption polymorphe associant une éruption faite des cocardes typiques de l'EP localisées aux mains et aux pieds, ainsi que des papules urticariennes fixes parfois vésiculo-bulleuses. Il n'existe aucune atteinte muqueuse ni de l'extrémité céphalique. Ce tableau évoque un EP en rapport avec un médicament.

Il n'y a pas notion d'une récurrence herpétique. L'auscultation pulmonaire et la radiographie thoracique sont normales. Aucun traitement n'est en cours.

Une corticothérapie orale (prednisone) à la dose de 40 mg par jour est débutée. Les lésions continuent à s'étendre aux jambes pendant 36 heures environ. Après 5 jours de traitement la prednisone progressivement est arrêtée sur 10 jours. Les lésions s'amendent complètement en une semaine environ. A l'arrêt de la corticothérapie il se produit une petite rechute, regressant en 72 heures.

La patiente a ensuite présenté une desquamation des extrémités puis a guéri sans séquelles.

Résultats (facultatif pour poster): Une requête dans la BNPV du 1er janvier 1985 jusqu'au 10 juin 2008, retrouve 1504 cas d'EP rapportés. 28 cas concernent des vaccins soit 1,7%.

Six cas concernent des vaccins avec des agents vivants atténués ( le vaccin ROR a 5 reprises et une fois le Monovax®).

Les 22 autres cas concernent soit des vaccins recombinants (9 cas après vaccination anti-hépatite B), soit polyosidique( 4 cas après vaccination anti-pneumococcique (Prevenar®)) soit d'autres vaccins : 6 cas sont survenus après vaccination par le DT Polio. 2 cas sont survenus après vaccination anti-grippale. Et enfin un cas d'EP est rapporté après vaccination par le Ménomune®.

Aucun cas n'est rapporté après vaccination anti-amarilique.

**Discussion** : Une revue de la littérature (Pubmed) et de la banque Drugdex aux Etats Unis n'a retrouvé aucune publication concernant un EP déclenché par le Stamaril®. Il existe un cas d'EP publié après vaccination par le Menomune® (1).

Dans notre observation nous avons retenu le diagnostic d'EP toxique devant la chronologie de survenue de l'EP et l'absence d'une cause infectieuse retrouvée par l'anamnèse, l'examen clinique ou la radiographie thoracique. Il est difficile de se prononcer sur la responsabilité de l'un ou de l'autre vaccin.

Les érythèmes polymorphes survenant dans les suites d'une vaccination sont un événement très rare eu égard au nombre de vaccins réalisés annuellement dans notre pays. La variété de vaccins éventuellement responsables suggère que plusieurs mécanismes physiopathologiques sont en jeu dans la pathogénie de l'éruption cutanée.

**Conclusion:** Il s'agit de la première observation rapportée d'EP au cours d'une vaccination anti-amarile, sans toutefois que sa responsabilité soit établie formellement du fait d'une autre vaccination réalisée simultanément.

**Référence :**

1- Studdiford et al : Erythema multiforme after meningitis vaccine: patient safety concerns with repeat immunization - Pharmacotherapy 2006 nov; 26(11), 1658-61

**Erosions vulvaires sous cetuximab**

Gros C\*(1), Adenis A(2), Piette F(1), Mortier L(1)

(1)Clinique de Dermatologie, CHRU Lille, (2)Cancérologie Urologique et digestive, Centre Oscar Lambret, Lille, France

**Introduction:** Le cetuximab (Erbix®) est un inhibiteur de l'Epidermal Growth Factor utilisé dans la prise en charge des carcinomes coliques évolués. Il provoque fréquemment une folliculite touchant le visage et le tronc. Nous rapportons une observation d'érosions vulvaires sous cetuximab, manifestation plus rarement décrite.

**Observations :** Une malade de 73 ans consultait pour l'apparition d'érosions vulvaires sans signes associés; elle était suivie pour un adénocarcinome colique compliqué de métastases hépatiques et recevait l'association de cetuximab et d'irinotécan depuis 3 mois. Parmi ses antécédents, nous notions un terrain atopique. Lors du suivi dermatologique avait été constaté, dix jours après le début du cetuximab, une folliculite modérée du visage et du dos qui devait s'amender avec un traitement par dermocorticoïdes. La malade présentait ensuite, un mois après le début de l'anti-EGFR, des fissures pulpaïres. Le cetuximab était poursuivi. Douze semaines après l'instauration, elle se plaignait d'une gêne et d'un prurit périnéal associé à une sécheresse vaginale : à l'examen, les grandes lèvres étaient le siège d'érosions, propres, de petite taille, sans signe d'accompagnement ni autres lésions à l'exception d'une xérose cutanée intense. L'état général était conservé, il n'y avait pas d'adénopathie inguinale ; les petites lèvres étaient épargnées.

Nous évoquons un effet secondaire des anti-EGFR et proposons un traitement par dermocorticoïdes car les lésions étaient prurigineuses et ne cédaient pas avec l'émollient déjà appliqué par la malade; le cetuximab était en outre suspendu une semaine par l'oncologue. Les lésions s'amélioraient en une semaine ce qui autorisait la reprise du traitement. Aucune récurrence n'était constatée pendant la poursuite de l'anti-EGFR qui devait être arrêté une année plus tard en raison de l'apparition de métastases pelviennes.

**Discussion:** Les inhibiteurs de l'EGFR ont une excellente tolérance sur le plan général ; en revanche, ils sont connus des dermatologues pour leurs effets secondaires cutanés; le principal est une folliculite aseptique affichante (touchant la partie supérieure du corps) et provoquant parfois des modifications de dose ou le report de cures. Les autres atteintes cutanées sont représentées par les paronychies, l'hyperpigmentation et la xérose. Cette dernière serait induite par l'inhibition de l'EGFR dans l'épiderme, elle même responsable d'une diminution de synthèse de la loricrine. Cette protéine représente 70% des molécules de l'enveloppe des cornéocytes, elle est produite au sein de la couche granuleuse et est essentielle au maintien de la fonction barrière de l'épiderme. Il a été démontré que les souris knockout pour le gène de l'EGFR présentent une peau sèche, au sein de laquelle la quantité de loricrine est diminuée (2).

Le terrain atopique de la patiente a certainement représenté également un facteur favorisant de la xérose. Les lésions à type de sécheresse vaginale ou périnéale (1) ou d'ulcérations aphthoïdes sont évoquées dans quelques articles. Dans notre observation, les érosions sont survenues douze semaines après le début du cetuximab. Il s'agissait d'érosions cutanées localisées sans atteinte muqueuse. Ces érosions vulvaires pourraient succéder à la xérose dans cette localisation périnéale.

**Conclusion :** Les érosions vulvaires sous cetuximab ne représentent pas un effet secondaire sévère ; elles peuvent néanmoins provoquer un certain inconfort et être la cause d'une interruption dans le traitement de la néoplasie. C'est pourquoi nous pensons que cette manifestation mérite d'être connue afin d'être évoquée avec les malades et traitée le cas échéant.

**Références :**

1)Herbst RS, LoRusso PM, Purdom M, Ward D. Dermatologic side effects associated with gefitinib therapy: clinical experience and management. Clin Lung Cancer. 2003; 4:366-9.  
2) Miettinen PJ, Berger JE, Meneses J, Phung Y, Pedersen RA, Werb Z, Derynck R. Epithelial

immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor. Nature. 1995; 376:337-41.

### **Syndrome de Stevens-Johnson secondaire à la prise de mirtazapine (Norset®) : premier cas rapporté**

Belkahia A\*(1), Raison-Peyron N(1), Hillaire-Buys D(2), Guillot B(1)  
(1)Dermatologie, CHU Saint Eloi, (2)Centre régional de pharmacovigilance, Lapeyronie, Montpellier, France

**Introduction** : La mirtazapine (Norset®) est un antidépresseur d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale largement utilisé en psychiatrie. Ses effets secondaires sont dominés par une augmentation de l'appétit et une somnolence. Les réactions cutanées à cette molécule sont exceptionnelles. Nous rapportons ici le premier cas de syndrome de Stevens-Johnson.

**Observations** : Un homme âgé de 29 ans, aux antécédents de syndrome dépressif et de toxicomanie sevrée depuis plusieurs années, a été hospitalisé dans le service de dermatologie pour suspicion de toxidermie.

L'anamnèse notait la prise quotidienne de mirtazapine (Norset®) posologie:15 mg en gouttes depuis un mois pour un syndrome dépressif.. Il ne prenait aucun autre médicament même de façon épisodique.

A l'entrée, on notait une altération de l'état général, un amaigrissement de 5 kgs depuis une semaine, l'absence de fièvre.

L'examen dermatologique montrait des lésions érythémato-vésiculeuses et purpuriques diffuses sur l'ensemble du corps, une atteinte érosive des muqueuses buccale et génitale.

La biologie retrouvait un syndrome inflammatoire avec une CRP à 27 mg/l, une NFS normale sans hyperéosinophilie.

Les bilans hépatique, rénal, pancréatique et thyroïdien étaient normaux. Les prélèvements virologique et bactériologique cutanés sont revenus négatifs.

Les sérologies VIH, hépatites B et C, CMV, EBV, VHS, chlamydiae et mycoplasme étaient négatives.

La biopsie cutanée montrait un épiderme entièrement nécrosé avec un infiltrat périvasculaire du derme comportant quelques polynucléaires neutrophiles évocateur d'un érythème polymorphe bulleux et compatible avec un syndrome de Stevens-Johnson.

A distance de l'épisode, les tests épicutanés au Norset® pur, dilué à 30% dans la vaseline et l'eau sont restés négatifs à 48, 72h et 1 semaine ;

**Discussion** : Devant l'aspect clinique, la notion d'une monothérapie par la mirtazapine débutée dans le mois qui précède l'éruption et l'absence d'une autre cause évidente en particulier infectieuse, le diagnostic de toxidermie à type de syndrome de Stevens-Johnson a été retenu. Le score d'imputabilité intrinsèque de la mirtazapine, selon les critères de pharmacovigilance, était coté à C2S2 ce qui amène à un lien de causalité "plausible".

Malgré la fréquence des effets secondaires de la mirtazapine, les formes cutanées restent exceptionnelles : un œdème cutané a été rapporté (1). Une recherche minutieuse sur la base de données Med Line et après enquête auprès du centre de Pharmacovigilance n'a révélé aucun cas de syndrome de Stevens-Johnson à la mirtazapine.

La mirtazapine est dérivée de la miansérine (Athymil), un autre antidépresseur et sa structure est relativement proche d'un antipsychotique: la clozapine (Léponex). De même, les antidépresseurs tricycliques ont une structure chimique proche. La mirtazapine a été formellement contre-indiquée au patient. La miansérine, la clozapine et les antidépresseurs tricycliques devront être évités. Il est préférable, en cas de nécessité de thérapeutique antidépressive de s'orienter vers les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ;

**Conclusion** : Notre observation constitue le premier cas de toxidermie à type de syndrome de Stevens-Johnson induite par la mirtazapine.

#### **Référence**

Degner et al. Severe adverse drug reactions of antidepressants : results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. Pharmacopsychiatry. 2004; 37 Suppl 1.

### **Porphyrie cutanée tardive révélant une sarcoïdose**

E Brenaut, JB Noursbaum\*, A Volant°, L Misery, B Sassolas Dermatologie, \*Hépto-gastro-entérologie, °Anatomopathologie CHU BREST

**Introduction :** La porphyrie cutanée tardive (PCT) est une photodermatose dont l'expression traduit l'existence d'une prédisposition génétique ou une association à une pathologie hépatique le plus souvent hépatite virale (à virus C, B) ou alcoolique, plus rarement une hémochromatose, une infection VIH ou CMV. Nous rapportons l'observation d'un patient ayant manifesté une PCT secondaire à une sarcoïdose.

**Observation :** Un patient de 36 ans, aux antécédents de multiples interventions chirurgicales orthopédiques suite à une paraparésie par souffrance néonatale, consultait pour des lésions des mains évoluant depuis un an. L'examen cutané révélait des bulles, des érosions post bulleuses, une fragilité cutanée et des grains de milium évoquant une PCT. Outre une asthénie modérée, l'examen révélait une hépatomégalie ferme et une splénomégalie. La porphyrie était confirmée par l'augmentation des uroporphyrines à 45N et des coproporphyrines I à 3N<38. Le reste du bilan mettait en évidence une cholestase majeure :  $\gamma$ GT 1632UI, phosphatases alcalines 1013UI avec cytolysse modérée: transaminase à 2 N. Le bilan martial était normal. L'échographie abdominale confirmait l'hépatomégalie homogène, la splénomégalie à 17 cm mais ne retrouvait pas d'obstacle sur les voies biliaires extra-hépatiques orientant vers une cholestase intra-hépatique. Aucune cause classique n'était retrouvée : sérologies hépatites B, C et VIH négatives, consommation modérée d'alcool, absence de prise médicamenteuse, mutation C282Y hétérozygote pour l'hémochromatose, anticorps anti mitochondries négatifs. La ponction biopsie hépatique mettait en évidence de nombreux granulomes épithélioïdes giganto-cellulaires de petite taille, sans nécrose caséuse, dans les espaces portes et les lobules hépatiques. Le reste du bilan de l'hépatite granulomateuse éliminait les causes infectieuses bactériennes, virales, fongiques, parasitaires, ainsi que la tuberculose et le lupus. L'asthénie modérée et des épisodes de toux sèche orientaient vers une sarcoïdose, confirmée par une lymphopénie à 730/mm<sup>3</sup>, une augmentation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à 83 (N<55) et des adénopathies bilatérales symétriques non compressives au scanner thoracique. Il existait un retentissement pulmonaire avec un trouble de diffusion de moyenne importance. En l'absence d'indication de corticothérapie générale, le patient a été traité pour la sarcoïdose hépatique par de l'acide ursodésoxycholique. Nous avons traité la porphyrie cutanée tardive par 11 saignées, arrêtées en raison d'une inefficacité et d'une anémie progressive à 10,2 g/dl. Un traitement par Plaquenil® a été initié (100mg x2 /semaine) permettant une amélioration des lésions cutanées en quelques semaines.

**Discussion :** La sarcoïdose est une cause très rare de PCT (2 cas dans la littérature). Dans cette situation l'atteinte hépatique est de type cholestatique. L'association d'une PCT à d'autres hépatopathies cholestatiques est possible mais rare également. A l'inverse l'atteinte du foie est très fréquente au cours de la sarcoïdose, (plus de 60% selon les séries) rarement symptomatique (ictère, cholestase, hypertension portale) car les granulomes sont de petites tailles et situés dans les espaces portes. La prise en charge thérapeutique de l'atteinte hépatique est mal codifiée. En l'absence de signes vitaux, la corticothérapie n'est pas indiquée en première intention et le traitement de la cholestase est préféré. Les autres traitements de la sarcoïdose sont proposés, avec l'objectif de réduire la cholestase et/ou de réduire les granulomes. Dans notre observation, l'inefficacité des saignées a conduit à proposer les antipaludéens de synthèse qui possèdent un usage thérapeutique dans les deux maladies.

**Conclusion :** La sarcoïdose est une étiologie très rare de PCT qui peut être révélée par des lésions cutanées de la porphyrie, comme l'illustre notre observation.

#### **Références :**

DS Lockman Porphyria cutanea tarda and sarcoidosis. JAAD 1980 ; 2 : 62-65

Mann RJ et coll Porphyria cutanea tarda and sarcoidosis. Clin Exp Dermatol 1982; 7: 619-23

### **Une éruption bulleuse d'évolution surprenante**

P. Schneider, M. Gabillot, L. Allanore, J.C. Roujeau, M. Bagot

Un homme, âgé de 38 ans, était adressé en Dermatologie en juin 2006 pour des lésions cutanées bulleuses et érosives diffuses, associées à une atteinte érosive des muqueuses buccale et anale.

L'état général était franchement altéré avec une perte de 10 kg en quelques mois. Ses principaux antécédents étaient une pneumopathie bactérienne dans l'enfance, une hypertension artérielle traitée par inhibiteur calcique et bêtabloquant, et un tabagisme à 25PA sevré depuis plusieurs années. L'examen clinique montrait des vésicules, des bulles tendues, des érosions et des croûtes diffuses mais prédominantes sur les avant-bras et les jambes. La cavité buccale était très douloureuse avec de nombreuses érosions et une chéillite, les conjonctives étaient érythémateuses avec des croûtes palpébrales. L'anus était également le siège d'érosions tandis que la muqueuse génitale en était indemne.

Le diagnostic retenu, sur des critères cliniques, histologiques et biologiques était celui de pemphigus paranéoplasique. Une corticothérapie générale par prednisone à la dose de 1.5mg/kg/j associée à des dermocorticoïdes forts était débutée, permettant de contrôler en partie la maladie.

Le bilan d'extension par un scanner thoraco-abdomino-pelvien mettait en évidence une masse intra-abdominale vascularisée. L'exérèse de cette masse était réalisée par laparotomie exploratrice et l'examen histologique retrouvait une maladie de Castelman monocentrique, de type hyalin vasculaire.

En juillet 2006, s'était constituée une ascite de moyenne abondance et les lésions muqueuses étaient toujours actives et très invalidantes.

En août 2006, le patient présentait sous corticothérapie une nouvelle altération de l'état générale avec une faiblesse musculaire, des épisodes de toux et une dysphagie aux solides. Le diagnostic retenu était celui de myasthénie devant l'atteinte spécifique à l'EMG et la positivité des Ac anti-RACH. Le patient était transféré en réanimation, et un traitement associant pyridostigmine, immunoglobulines intraveineuses et maintien de la corticothérapie aboutissait à une amélioration rapide.

Trois mois après l'intervention chirurgicale, persistait une ascite, les lésions muqueuses étaient stables et l'examen cutané ne montrait pas de nouvelles bulles. Cependant, sur le plan biologique, les anticorps anti SIC augmentaient. La ponction d'ascite permettait d'éliminer une récurrence de la maladie de Castelman et confirmait la nature chyleuse du prélèvement.

En octobre 2006, le patient présentait une nouvelle complication à type de dyspnée d'apparition brutale. Les EFR révélèrent la présence d'un syndrome obstructif et restrictif. Ce syndrome obstructif, malgré l'absence de trapping au scanner thoracique, était vraisemblablement causé par une bronchiolite oblitérante. L'atteinte pulmonaire et la persistance de quelques lésions cutanéomuqueuses motivaient l'introduction d'un traitement par anti CD20, permettant de contrôler l'évolution de la maladie.

### **Purpura fébrile chez un patient VIH+**

Zumelzu C.

Service de Dermatologie du Pr Laroche, Hôpital Avicenne, 125 rue de Stalingrad, 93000 Bobigny.

Un homme de 43 ans, d'origine marocaine, consulte pour l'apparition d'un purpura du membre inférieur gauche. Il a pour antécédents chirurgicaux une intervention pour fistule anale et une thrombose fémorale gauche traitée par pontage ilio-fémoral croisé en 2007. Ses antécédents médicaux comprennent une séropositivité pour le VIH découverte en 2000 et traitée par trithérapie antirétrovirale, une hépatite C active en rupture de traitement, une cryoglobulinémie de type III, une toxicomanie intraveineuse de 1985 à 2000, un tabagisme, une hépatite médicamenteuse au Bactrim® et une leucoencéphalopathie multifocale progressive en 2000 régressive après l'instauration d'un traitement antirétroviral. L'histoire de la maladie dermatologique avait débuté 5 jours auparavant par un œdème inflammatoire de la cheville gauche traité par 3 jours d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'évolution s'était faite vers une exacerbation de la douleur articulaire et l'apparition d'une fièvre à 39,5°C, d'un purpura nécrotique et infiltré du cou-de-pied et de la jambe gauche, ainsi que d'une cyanose du 5<sup>ème</sup> orteil.

Quel est votre diagnostic ?

## **Atteinte œsophagienne dans les pemphigoïdes des muqueuses**

**ZEHOU O, LE ROUX-VILLET C, RAYNAUD JC, ALEXANDRE M, BENAMOUIZIG R, LEMANN M, MAZA A, SAIAG Ph, PAUL C, LAROCHE L, PROST-SQUARCIONI C**

### **Introduction**

Les « pemphigoïdes des muqueuses » (PM), définies lors de la conférence de consensus de 1999<sup>1</sup> regroupent l'ensemble des dermatoses bulleuses auto-immunes de la jonction dermo-épidermique (ou chorioépithéliale) avec présentation muqueuse prédominante. Toutes les muqueuses malpighiennes (buccale, génitale, anale, ORL, ophtalmologique et œsophagienne) ainsi que la peau peuvent être touchées. L'atteinte œsophagienne est rare<sup>2,3</sup> et 1 seule série en rapportant l'aspect radiologique est publiée<sup>3,4</sup>. Elle est grave par son évolution sténosante, le risque de dénutrition et la nécessité de dilatations itératives. Nous rapportons notre expérience clinique et thérapeutique chez 11 patientes présentant une atteinte œsophagienne de PM, sténosante pour 9 d'entre elles.

### **Matériel et méthodes**

Tous les patients atteints de PM dont les observations ont été recueillies de façon standardisée dans nos services entre 2002 et 2008 étaient éligibles. Une fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) était réalisée devant une dysphagie avec sensation de blocage des aliments ou des douleurs rétrosternales. Étaient inclus les patients chez qui la FOGD avait montré des lésions œsophagiennes.

### **Résultats**

Onze cas ont été retenus (dont 7 vus en 2007 et 2008), 11 femmes âgées au début de leur maladie de 1 à 90 ans (moyenne: 62,5- médiane: 73). L'atteinte œsophagienne était inaugurale de la PM dans 6 cas, secondaire dans les 5 autres, survenant alors dans un délai de 1 à 16 ans après le début de la maladie. Elle s'était révélée dans tous les cas par une dysphagie avec sensation de blocage des aliments (critères d'entrée) et une hypersalivation chez 2 patientes. Un amaigrissement de 2 à 12 kg (moyenne: 5,4 – médiane: 7) était présent chez 5 patientes et des fausses routes avec détresse respiratoire étaient survenues chez 2 patientes. Toutes les patientes avaient au moins 1 autre site (entre 1 et 6) atteint par la PM. Trois avaient aussi un lichen plan muqueux.

Chez 7 patientes, l'atteinte œsophagienne était active à type d'érosions arrondies ou longitudinales, associées ou non à un décollement épithélial. Une fragilité muqueuse était notée lors de la progression du fibroscope ou la réalisation des biopsies chez 4 d'entre elles. Chez 6 patientes, une sténose œsophagienne était présente d'emblée, sous forme d'un anneau fibreux dans 3 cas, infranchissable dans 5 cas. Chez 2 de ces 6 patientes, des plages cicatricielles de la muqueuse œsophagienne, blanchâtres et rigidifiées, étaient également présentes. Chez 3 autres patientes, une sténose est apparue secondairement dans le territoire des érosions. Les sténoses siégeaient au niveau de l'œsophage supérieur, moyen et inférieur dans respectivement 8, 1 et 2 cas, 2 patientes ayant des sténoses multiples.

Les biopsies œsophagiennes, répétées chez 3 patientes, permettaient de suspecter une PM en histologie standard sur un clivage sous-épithélial dans 1 cas, un épithélium totalement décollé et intact dans 11 cas ; elles n'étaient pas contributives dans 3 cas [chorion isolé (1 cas), absence de clivage (2 cas)] ; aucun dépôt immun n'était détecté au niveau de l'épithélium en immunofluorescence directe (IFD) sur les 2 biopsies exploitables. Le diagnostic de certitude de PC (dépôts immuns sur la lamina densa au plancher du clivage) dans 9 cas et d'EBA (dépôts immuns dans la zone des fibrilles d'ancrage au toit du clivage) dans 2 cas, étaient finalement portés en IFD et immunomicroscopie électronique directe sur la biopsie d'un autre site.

Un traitement par ciclophosphamide (ou rituximab ou immunoglobulines intraveineuses en cas de contre-indication ou rechute) était instauré pour mettre en rémission la PM et couvrir les gestes de dilatation. Un relais par dapsone (et/ou sulfasalazine) était ensuite pris. Après la mise en rémission complète de la PM, jugée sur les autres sites atteints de la maladie, 7 patientes ont eu une dilatation endoscopique au ballonnet à eau, très progressive (d'abord à 2-3 atmosphères) sous contrôle de la vue, dont une s'est soldée par une perforation œsophagienne et la mise en place d'une gastrostomie. Deux patientes ne pouvant être dilatées, l'une en raison de sténoses étagées multiples et l'autre en raison d'une sténose trachéale associée, ont également eu une gastrostomie définitive. Les 6 autres patientes ont retrouvé une alimentation normale après la dilatation. A distance, 2 ont rechuté, présenté à nouveau une sténose symptomatique 9 et 40 mois après la 1<sup>ère</sup> dilatation et du être dilatée une 2<sup>nde</sup> fois après majoration du traitement de fond.

### **Discussion**

Nous rapportons 11 cas de PM avec atteinte œsophagienne (9 PC et 2 EBA), sévère par la présence dans 82 % des cas d'une sténose qui était responsable d'un amaigrissement et de fausses routes avec pneumopathie et avait nécessité une gastrostomie dans respectivement 45, 18 et 27% des cas. La sténose était révélatrice de la PM dans 55% des cas et apparue secondairement dans 27% des cas, notamment dans les 2 EBA. Elle était associée à une autre localisation de la PM dans tous les cas mais pas systématiquement à une autre localisation sévère

ophtalmologique ou ORL de la maladie. Dans 89% des cas de notre série, une sténose était présente dans le tiers supérieur de l'œsophage comme décrit dans la littérature mais une atteinte trompeuse des tiers moyen et inférieur (aggravée par un reflux) était également observée dans 27% des cas. Dans tous les cas, le diagnostic de certitude a été porté sur la biopsie d'un autre site que l'œsophage. Une des 7 dilatations réalisées s'est soldée par une perforation de l'œsophage. Pour les 6 autres patients, l'encadrement des dilatations par un traitement immunosuppresseur puis l'instauration d'un traitement d'entretien semblent avoir permis d'espacer celles-ci.

### **Conclusions**

L'atteinte œsophagienne des PM pose un problème diagnostique en raison de son caractère souvent inaugural et des biopsies œsophagiennes non contributives. La place du dermatologue est alors essentielle pour la recherche de signes cutanés et muqueux en faveur d'une autre localisation de la PM pouvant être biopsiée et permettre un diagnostic. Elle pose aussi un problème thérapeutique : les dilatations ne doivent être pratiquées que si la sténose est symptomatique et faites avec d'extrêmes précautions par des équipes expérimentées en raison de la fragilité muqueuse, du risque de provoquer de nouvelles lésions et du risque de perforation. Un traitement de fond par immunosuppresseur pour encadrer les dilatations et un traitement d'entretien pour prévenir ou retarder les rechutes sont indispensables.

### Références :

- 1- Chan, Arch Dermatol 2004
- 2- Ahmed, Int J Dermatol 1986
- 3- Naylor, Abdomin Imaging 1995
- 4- Leonard, Brit J Dermatol 1987 (poster)