



HAL
open science

Les pseudo pemphigoides oculaires : à propos d'un cas induit par les collyres antiglaucmateux et revue de la littérature

Estelle Moreau

► To cite this version:

Estelle Moreau. Les pseudo pemphigoides oculaires : à propos d'un cas induit par les collyres antiglaucmateux et revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03298067

HAL Id: hal-03298067

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298067v1>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2020

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par Estelle MOREAU

Le 15 mai 2020

**Les pseudo pemphigoïdes oculaires : à propos d'un cas induit
par les collyres antiglaucomateux et revue de la littérature**

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur SCHMUTZ Jean-Luc	Président
Monsieur le Professeur JAUSSAUD Roland	Juge
Madame le Professeur BURSZTEJN Anne-Claire	Juge
Monsieur le Docteur MAALOUF Jean	Juge



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine:
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine:
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne
Pr Laure JOLY**

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Dr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====
DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE – Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER – Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES – Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL – Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER – Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS –
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER –
Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –
Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –
Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –
Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –
Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3° sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

54^e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5^e sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénérologie,
CHRU Nancy

Vous nous faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Merci de nous avoir accueillis dans votre spécialité et de nous avoir transmis vos connaissances et votre passion pour la dermatologie.

Merci de nous encourager avec bienveillance tout au long de notre cursus et de nous inciter à être toujours plus curieux.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère admiration et de notre profond respect.

À NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Médecine Interne, CHRU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions des connaissances que vous nous ferez partager sur ce sujet.

Nous souhaitons exprimer par votre présence l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère admiration, de notre profond respect et de notre gratitude.

À NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur Anne-Claire BURSZTEJN

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénérologie, CHRU

Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger et corriger ce travail.

Merci de votre patience, de votre disponibilité et du temps que vous nous avez accordé pour mener à bien ce travail.

Nous vous remercions pour votre soutien et vos conseils.

Nous vous sommes reconnaissants de nous faire partager votre passion, vos connaissances et votre expérience en dermatologie.

Merci de votre implication au sein du service de Dermatologie et dans tous les travaux des internes.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration, et de notre gratitude.

À NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur Jean Maalouf

Praticien Hospitalier d'Ophtalmologie, CHRU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions des connaissances que vous nous ferez partager sur ce sujet.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration, et de notre gratitude.

A MA FAMILLE

A mes parents, qui m'ont toujours encouragée et soutenue dans tout ce que j'ai entrepris et sans qui je ne serais probablement pas arrivée jusqu'ici. Merci pour vos conseils, votre réconfort dans les moments difficiles, et votre patience durant ces longues études. Malgré la distance qui est quelques fois difficile à gérer et qui me pèse parfois, vous avez toujours le bon mot pour me réconforter, me rassurer. Je vous aime de tout mon cœur.

A ma sœur jumelle, Alexia, ma plus proche confidente avec qui j'ai partagé les meilleurs moments de ma vie. Tu as toujours été là pour moi, et tu sais me comprendre mieux que personne. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi, quels que soient mes choix et je t'en suis profondément reconnaissante.

A mon frère, Florent, qui m'a accueillie à mon arrivée en Lorraine et m'a soutenue dans les moments difficiles. Merci d'avoir toujours été là.

A Morgan, merci d'être à mes côtés et de me soutenir en toute circonstance. Tu as rendu ma vie plus belle et n'est jamais à court d'idées pour me surprendre. Merci pour ton aide dans tous les domaines, ta patience et tes petites attentions. Tu as su m'intégrer dans ta vie et je suis fière d'en faire partie. J'étais loin d'imaginer qu'une simple PL aurait pu nous mener jusqu'ici ! Je t'aime.

A mamie Paule, pour ta bienveillance, ta douceur et toutes les belles choses que tu m'as transmises. Tu m'as donné le goût pour les travaux manuels, et je suis certaine que mes facilités pour les sutures sont en grande partie grâce à toi.

A mamie Michelle, pour ton sens de l'humour à toute épreuve, ta franchise et ta bonne humeur. Tu es toujours attentive et de bon conseil quand j'en ai besoin.

A Pascale et Gilles, Valentine et Camille, pour cette ambiance familiale chaleureuse. Vous êtes toujours prêts à m'accueillir, que ce soit à St Consoce ou à Paris. Merci pour tous ces bons moments passés avec vous.

A Niels, ma « vieille branche » sans qui la D4 n'aurait pas été pareille. Tu n'en rates pas une pour nous faire rire.

A Bénédicte, Hubert, Nicole et Jacques : vous m'avez accueillie dans votre famille, et vous avez toujours été très attentionnés à mon égard.

A Patrice, Laurence et Déborah : Merci pour votre gentillesse et votre accueil.

A MES AMIS ET CO-INTERNES :

A Diane. Tu as été la première personne que j'ai connue en arrivant ici. Tu es une co-interne en or, avec qui j'ai partagé presque tous mes stages et avec qui j'ai passé de super moments. Mais tu es surtout devenue une amie très chère à mes yeux.

A Jordane, pour ta bonne humeur et ta gentillesse. Tu as été notre super référente de dermatologie, et je te remercie pour tout ce que tu as fait.

A Hélène, toujours là pour amener une note de gaieté et enflammer le dancefloor sur Céline Dion.

A Margaux avec qui j'ai partagé 3 mois en secteur d'hospitalisation, mais surtout des bons moments notamment aux congrès.

A Elodie, toujours positive. Merci pour ta gentillesse et les bons moments passés ensemble.

A Alexandra, pour ta sérénité à toute épreuve. Bon courage pour la suite de tes recherches sur les collyres TMTC.

A Adèle, pour ton grain de folie, et ta bonne humeur, qui rendent le travail beaucoup plus agréable.

A Emmanuelle, toujours de bon conseil. Je n'oublierai pas nos « débriefs » et nos pauses thé lors de nos trois mois en secteur. Merci de m'avoir aidée à finir de cette thèse.

A Marion, Léa, Laurie, Valérie et Julie, mes anciennes co-internes devenues cheffes. Vous assurez, et c'est un plaisir de travailler avec vous !

A Anne, tu as été un peu notre « maman » lors de notre premier stage en dermatologie à Thionville. Merci pour ta douceur et ta patience.

A Béatrice, ma super co-interne avec qui j'ai découvert les joies du téléphone d'astreinte.

A Ambre, pour ta gentillesse et ton soutien notamment lors de mon passage en HDJ. Merci pour ton aide précieuse pour ma thèse.

A Hélène Martin et Camille Dubois pour votre gentillesse et vos conseils.

A mes collègues de dermatologie avec qui j'ai eu le plaisir de travailler : Charlotte, Chloé, Nicolas, Juliette, Sébastien... Vous êtes super, ne changez rien !

A tous mes jeunes co-internes de dermatologie avec qui je n'ai pas encore eu la chance de travailler. Bon courage pour la suite !

A mes co-internes de diabétologie : A Malorie, qui m'a été d'un grand soutien dans mes premiers mois d'internat, tu as eu la patience de répondre à mes innombrables questions. A

Maxime, qui savait nous faire rire et nous remonter le moral avec des chansons très bien choisies. A Marine et Alexandre pour votre bonne humeur.

A Lucie S. et Lucie C. acolytes de l'internat de Thionville et amies, toujours partantes pour une petite sortie ou faire la fête.

A mes co-internes de maladies infectieuses Steven, Clothilde, Hélène, Miary et Jean François. J'ai passé un semestre inoubliable à vos côtés au milieu des bactériémies et des endocardites.

A mes co-internes de Lyon : Caroline, notre maman à tous, toujours à la pointe de la mode en toute circonstance. A Léa, Inès et Quentin mes acolytes de la chirurgie et des avis avec qui on a bien ri. A Anne-Camille, Charles et Marie Alix pour votre bonne humeur.

A Guéno, Loulou, Charles, Sarra, Antoine, Lisa, Benoit, Isa, Arthur et toute la bande. Vous m'avez fait découvrir la région sous un autre angle et m'avez fait aimer la Lorraine. Je sais que je peux compter sur vous. Vous êtes au top !

A mes anciens colocs des Tiercellins : A Lauriane, toujours le mot pour rire, ménagère hors-pair et confidente. A Célestine, merci pour ta gentillesse et tes conseils. Mais aussi à Aude, Bérangère et Gauthier que je n'oublierai pas.

Aux Nancéens que j'ai connus grâce à Morgan : Martin, Morgane, Fabien, Louise, Inès, Pauline, Alex, Armand, Camille, Gabriel et bien d'autres... Merci de m'avoir intégrée parmi vous, vous êtes des gens en or.

Aux ex-Apollons pour les supers moments passés à l'internat, les soirées de folie, les dimanches anti-blues devant la télé et les soirées sauna.

A Camille, même si nous sommes séparées par la moitié de la France, tu restes très présente dans ma vie. Merci pour ton soutien, je sais que je pourrai toujours compter sur toi.

A mes amies et anciennes co-externes de Lyon : Manon, Caroline et Mathilde. J'ai passé des moments inoubliables à vos côtés. Vous me manquez.

A Maxime et Martin pour tous les bons moments passés avec vous.

A Anaïs et Julie, les supers mamans que j'admire. Je n'oublierai jamais nos après-midi step et tous les moments de complicité que nous avons pu passer ensemble.

A Ambre, Adeline et Agathe mes amies du lycée. Malgré la distance qui nous sépare, chaque retrouvaille est un peu comme si on ne s'était jamais quittées.

A toute la team de la gym : Marie, Fred, Marion, Mélanie, Julie, Clément, Loïc, Chanelle, Noémie et bien d'autres. Vous êtes comme une deuxième famille, avec qui j'ai grandi et j'ai pu acquérir cet instinct de compétition et de battante qui m'a bien aidé pour arriver jusque-là.

AUX MEDECINS AYANT PARTICIPE A MA FORMATION :

A Florence Granel-Brocard pour ta disponibilité et ta gentillesse. Merci de m'avoir transmis tes connaissances notamment en oncologie.

A Fadia Doumat-Batch pour ta bonne humeur et tes précieux conseils.

A mes anciens chefs : Laurent Charbit, Fanny Brault, Claire Poreaux et Estelle Freling. Merci pour votre aide et les connaissances que m'avez transmises.

A l'équipe de dermatologie de Metz-Thionville :

Au Dr François Truchetet, merci de nous avoir enseigné la dermatologie avec tant de passion.

Aux Dr Philippe Muller et Dr Amélie Schoeffler merci pour votre accueil et votre gentillesse.

Au regretté Jean Pouaha qui aura marqué la dermatologie Lorraine.

A Cristèle Nicolas, Anne Bellut, et Barthélémy Springard, qui m'avez fait découvrir la dermatologie libérale. Merci pour vos enseignements et votre bienveillance.

A l'équipe de maladies infectieuses : A Kim, pour ta pédagogie, et tes blagues. A Benjamin, pour ta patience et ta disponibilité. Mais également aux docteurs Eliette Jeanmaire, Sandrine Hénard, François Goehringer, Alexandre Charmillon, Sibylle Bevilacqua, Emilia Frentiu, Laurence Boyer, Marie André, Pr Bruno Hoen, et Pr Thierry May pour votre accueil si chaleureux dans votre spécialité.

A l'équipe de Diabétologie -Nutrition du CHU de Nancy : Merci aux Dr Lorène Schoumacker-Ley, Niasha Michot, Aurélie Malgras, Alexandra Schiavi, Isabelle Got, Didier Quillot, Marie-Aude Sirveaux et Pr Olivier Ziegler pour votre encadrement lors de mon premier semestre d'interne.

A tous les externes, infirmières et infirmiers, aides-soignants, secrétaires que j'ai pu côtoyer dans les différents stages où je suis passée et sans qui les services ne pourraient pas fonctionner.

A toutes les personnes que j'aurai pu oublier et qui me sont chères.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Pour ce travail, nous nous sommes intéressés au cas d'une patiente suivie dans notre service pour une pemphigoïde oculaire cicatricielle, réfractaire à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs, dont l'analyse des traitements a finalement conduit au diagnostic de pseudo-pemphigoïde oculaire cicatricielle induite par des collyres anti-glaucomeux.

Ce cas a attiré notre attention car la patiente a présenté des effets secondaires importants liés aux traitements systémiques, alors que l'arrêt des collyres anti-glaucomeux aurait pu suffire à limiter, voire enrayer la maladie. Les collyres ont entraîné des dommages oculaires, avec une inflammation importante, à l'origine d'une aggravation du glaucome. Ceci a conduit à une escalade thérapeutique, encore plus délétère, auto-entretenant ainsi le phénomène inflammatoire.

Par ailleurs les traitements anti-glaucomeux sont largement utilisés, et le diagnostic de pseudo-pemphigoïde oculaire peut souvent passer inaperçu si une analyse précise des traitements utilisés, ainsi que leur chronologie ne sont pas réalisées.

Enfin contrairement à la pemphigoïde oculaire cicatricielle classique, bien connue des dermatologues, la pseudo-pemphigoïde oculaire est une entité peu décrite dans notre spécialité, d'où l'intérêt de ce travail.

Dans une première partie nous présenterons les 3 axes du sujet qui sont les dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques, en détaillant la pemphigoïde cicatricielle ; la pseudo-pemphigoïde oculaire, puis le glaucome et ses traitements.

Dans un second temps nous exposerons le cas de notre patiente.

Pour finir nous discuterons d'après les données recueillies dans la littérature des cas de pseudo-pemphigoïdes oculaires induites par les collyres anti-glaucomeux.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES	22
TABLE DES TABLEAUX	23
ABREVIATIONS	24
INTRODUCTION	25
1. Les dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques	25
1.1. Généralités	25
1.2. La pemphigoïde des muqueuses	26
1.2.1. Epidémiologie.....	26
1.2.2. Etiologies	26
1.2.3. Physiopathologie	27
1.2.4. Diagnostic	28
1.2.5. Examens complémentaires	34
1.2.6. Traitements	39
1.3. Pseudo-pemphigoïde oculaire cicatricielle	43
1.3.1. Définition.....	43
1.3.2. Epidémiologie.....	43
1.3.3. Etiologies	44
1.3.4. Diagnostic	44
1.3.5. Traitements	46
2. Le glaucome.....	47
2.1. Définition	47
2.2. Physiopathologie.....	47
2.3. Facteurs de risque	48
2.4. Présentation clinique.....	49
2.5. Diagnostic	49
2.6. Les traitements anti-glaucomeux	50
2.6.1. Les analogues des prostaglandines	51

2.6.2.	Les bêtabloquants	51
2.6.3.	Les agonistes alpha2-adrénergiques	51
2.6.4.	Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.....	52
2.6.5.	Les parasymphomimétiques	52
2.7.	Les lasers et la chirurgie	53
ARTICLE.....		55
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.		62
1.	La pseudo-pemphigoïde oculaire cicatricielle induite par les collyres anti-glaucomeux :	
	62
1.1.	Caractéristiques cliniques :	67
1.2.	Physiopathologie.....	68
1.3.	Caractéristiques histologiques et immunologiques.....	69
1.3.1.	Histologie	69
1.3.2.	Analyse en microscopie électronique.....	69
1.3.3.	Immunofluorescence	70
1.4.	Prise en charge thérapeutique	71
BIBLIOGRAPHIE		73

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique de la jonction dermo-épidermique	27
Figure 2 : Photos illustrant les atteintes muqueuses et cutanées possibles dans la pemphigoïde des muqueuses :.....	30
Figure 3 : Anatomie des paupières	33
Figure 4 : Epithélium stratifié pavimenteux non kératinisé et non squameux	35
Figure 5 : Coupe histologique de conjonctive saine dans la région du fornix inférieur (hémalun-éosine X 400).....	36
Figure 6 : Immunofluorescence directe sur une biopsie conjonctivale d'un patient suspect d'avoir une POC.	37
Figure 7 : Stratégie diagnostic devant une suspicion de pemphigoïde des muqueuses.	38
Figure 8 : Approche thérapeutique de la pemphigoïde cicatricielle.....	42
Figure 9 : Les différentes étiologies de conjonctivite cicatrisante	46

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Nouvelle classification Selon Nguyen	32
Tableau 2 : Classification selon Mondino.....	33
Tableau 3 : Classification de Foster simplifiée	33
Tableau 4 : comparaison entre la pemphigoïde bulleuse et la pemphigoïde cicatricielle	38
Tableau 5 : Diagnostics associés à la pseudo-pemphigoïde oculaire et leur fréquence.....	44
Tableau 6 : récapitulatif des cas de pseudo-pemphigoïde oculaire induite par les collyres anti-glaucomateux	63
Tableau 7 : collyres utilisés chez les patients avec suspicion de pseudo-pemphigoïde iatrogène	66
Tableau 8 : récapitulatif des caractéristiques histologiques et immunologiques de la pseudo pemphigoïde	71

ABBREVIATIONS

BP : Bullous Pemphigoid

BPAG2 : Bullous Pemphigoid Antigen 2

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

IgA : Immunoglobulines A

IgG : Immunoglobulines G

PC : pemphigoïde cicatricielle

POC : Pemphigoïde oculaire cicatricielle

IFD : immunofluorescence directe

IFI : immunofluorescence indirecte

PPOC : pseudo-pemphigoïde oculaire cicatricielle

DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

G6PD : Glucose-6-phosphate déshydrogénase

VHC : Virus de l'hépatite C

VHB : Virus de l'hépatite B

GvH : Réaction du Greffon contre l'Hôte

GPAO : Glaucome primitif à angle ouvert

GAFA : Glaucome aigu par fermeture de l'angle

PIO : Pression intra-oculaire

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge

OVCR : Occlusion de la veine centrale de la rétine

TNF : Tumor Necrosis Factor

INTRODUCTION

1. LES DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES SOUS EPIDERMiques

1.1. GENERALITES

Les dermatoses bulleuses auto-immunes se répartissent en deux grands groupes comprenant un total de sept maladies liées à la production d'auto-anticorps dirigés contre des composants de la jonction dermo-épidermique ou contre des protéines d'adhésion inter-kératinocytaires, et conduisant à la formation de bulles. On retrouve d'une part les dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques et d'autre part les dermatoses bulleuses intra-épidermiques correspondant au groupe des pemphigus.

Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies peu fréquentes et de pronostic variable, dont la diversité nécessite la combinaison d'examen cliniques, anatomopathologiques et immunopathologiques. ⁽¹⁾

Les dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques sont caractérisées par la production d'auto-anticorps dirigés contre des protéines de structure de la membrane basale. Ces protéines relient le cytosquelette des kératinocytes basaux à la matrice extracellulaire du derme et sont essentielles à l'intégrité de l'épithélium stratifié. La formation d'auto-anticorps dirigés contre ces protéines conduit à la disjonction entre le derme et l'épiderme, et à la formation de bulles cutanées ou muqueuses.

Bien que les dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques présentent des caractéristiques communes comme la formation de bulles à toit tendu et d'érosions, il s'agit de pathologies hétérogènes par leur présentation clinique, leur pronostic et leur traitement, d'où l'importance de les différencier. Chacune de ces maladies bulleuses se caractérise par la formation d'auto-anticorps spécifiques d'antigènes de la membrane basale.

On distingue six dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques : La pemphigoïde bulleuse, la pemphigoïde des muqueuses, la pemphigoïde gravidique, la dermatite herpétiforme, la dermatose à IgA linéaires et l'épidermolyse bulleuse acquise. ⁽²⁾

La réalisation d'une biopsie cutanée pour examen histologique et en immunofluorescence directe constitue une étape essentielle de la démarche diagnostique.

1.2. LA PEMPHIGOÏDE DES MUQUEUSES

Elle est également désignée sous le nom de pemphigoïde cicatricielle (PC), pemphigoïde bénigne des muqueuses ou encore dermatite bulleuse mucosynéchiante et atrophiante. ⁽¹⁾

Il s'agit d'une pathologie rare, caractérisée par la survenue de bulles puis d'érosions parfois sévères, de la peau et des muqueuses. Les muqueuses les plus souvent concernées sont les muqueuses buccales et oculaires, mais les muqueuses du nasopharynx, du larynx, de l'œsophage, les muqueuses génitales et rectales peuvent également être atteintes. Contrairement aux bulles de la pemphigoïde bulleuse qui guérissent sans cicatrice, les érosions de la pemphigoïde des muqueuses évoluent vers la formation de cicatrices et synéchies pouvant conduire à des déformations et des complications telles que la dysphagie ou la cécité. ⁽³⁾

1.2.1. EPIDEMIOLOGIE

La pemphigoïde cicatricielle est une pathologie rare, dont le taux d'incidence exact n'est pas précisément connu. Il est estimé à 1,16 par million d'habitant par an en France ⁽⁴⁾. Cette dermatose bulleuse touche majoritairement les femmes, avec un sexe ratio de 2 :1 et la moyenne d'âge au diagnostic est de 60 ans. ⁽²⁾

La distribution de la PC semble être mondiale, sans prédilection pour une région géographique ou une ethnie particulière. ⁽⁵⁾

1.2.2. ETIOLOGIES

Comme dans les autres dermatoses bulleuses auto-immunes, il a été suggéré que l'environnement associé à des facteurs de susceptibilité génétique, conduisent à la formation d'auto-anticorps.

Le terrain immunogénétique semble favoriser la survenue de la PC, plus particulièrement l'allèle HLA-DQB1*0301 dont la présence paraît fortement associée à cette dermatose bulleuse. ⁽⁶⁾

Les facteurs de susceptibilité environnementaux peuvent être un virus ou un médicament ayant une similitude structurale avec des antigènes endogènes de la membrane basale. Il se produit alors une réaction croisée avec des antigènes endogènes et les anticorps dirigés contre des antigènes exogènes, conduisant à la formation d'une bulle. Les atteintes muqueuses

sévères (notamment dans le syndrome de Stevens Johnson), pourraient également être un facteur précipitant le développement de PC. ^(7,8)

1.2.3. PHYSIOPATHOLOGIE

Le mécanisme physiopathologique précis conduisant au décollement épidermique n'est pas clairement établi. Il résulterait d'une réaction d'hypersensibilité de type II ⁽⁴⁾, causée par la formation d'auto-anticorps dirigés contre des molécules d'adhésion cellulaire, au sein de la membrane basale de l'épithélium conjonctival et autres épithéliums pavimenteux. Comme la pemphigoïde bulleuse, les principales cibles antigéniques impliquées sont les protéines de membrane BP 230 et BP 180 (collagène XVII). Cependant des études ont montré la responsabilité d'autres antigènes cibles comme la sous-unité alpha des laminines 5 et 6, la sous unité $\alpha 6\beta 4$ de l'intégrine et le collagène VII. (Figure 1) ^(3,9)

Il semblerait que l'immunité à médiation cellulaire joue également un rôle dans la pemphigoïde cicatricielle, notamment les lymphocytes T auto-réactifs, conduisant au relargage de cytokines pro-inflammatoires et pro-fibrosantes. ⁽¹⁰⁾

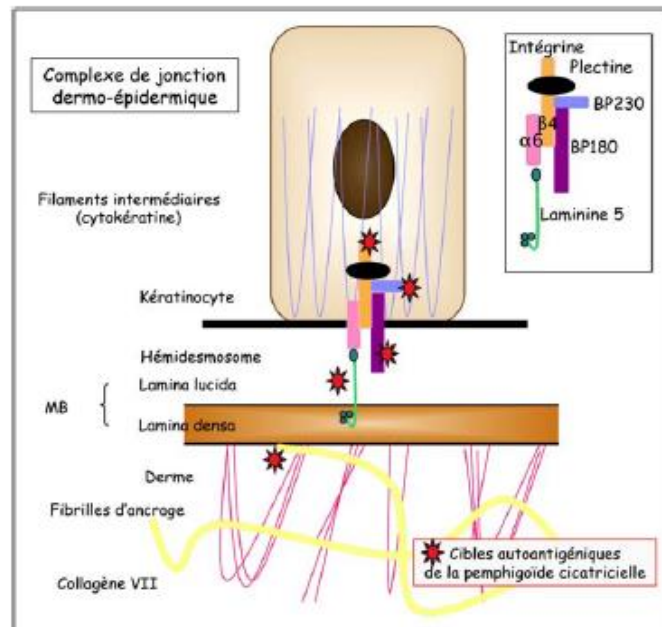


Figure 1 : Représentation schématique de la jonction dermo-épidermique (d'après Doffoel-Hantz V. et al. Cicatricial pemphigoid, mucous membrane pemphigoid. Presse Med. 2010) (10)

1.2.4. DIAGNOSTIC

La PC est une pathologie chronique, touchant les muqueuses, et parfois la peau. La lésion primaire correspond à une vésicule ou à une bulle, qui évolue ensuite vers une érosion ou une ulcération et qui guérit en laissant une cicatrice. Les zones touchées sont variables ; cela peut concerner la muqueuse orale (85% des cas), la conjonctive (64%), la peau (24%), le pharynx (19%), les muqueuses génitales (17%), la muqueuse nasale (15%), le larynx (8%), l'anus (4%), l'œsophage. ⁽⁸⁾

Le diagnostic de PC est difficile, notamment dans les formes débutantes. Les patients sont souvent traités pour une conjonctivite chronique pendant plusieurs années avant que le diagnostic de PC ne soit posé. ⁽⁵⁾

1.2.4.1. LES DIFFERENTES PRESENTATIONS CLINIQUES DE PEMPHIGOÏDES CICATRICIELLES

La forme classique se caractérise par la formation de bulles muqueuses fragiles, conduisant rapidement à la formation d'érosions superficielles. L'atteinte buccale est la plus fréquente (80-90% des cas), se manifestant souvent par un tableau de gingivite érosive, ou plus rarement par la formation de bulles puis d'érosions douloureuses sur le palais, la langue ou les gencives qui peuvent secondairement s'infecter. ⁽³⁾

On peut observer dans 50 à 70% des cas ⁽⁸⁾ une atteinte oculaire sous forme de conjonctivite chronique et synéchiante. ⁽¹¹⁾ L'atteinte débute souvent de façon unilatérale et progresse de façon bilatérale après quelques années ⁽⁸⁾. Elle débute comme une conjonctivite chronique non spécifique, puis évolue vers la fibrose conjonctivale, ce qui conduit à la formation de cicatrices et d'adhésions entre la conjonctive bulbaire et palpébrale nommées symblépharons. Dans les formes évoluées, les symblépharons se développent, fixant les bords libres des paupières au globe oculaire et inhibant le mouvement, puis finissent par occlure complètement le sac conjonctival (ankyloplépharons) ⁽³⁾. L'atteinte peut également s'accompagner d'une perturbation de l'anatomie des paupières, avec la formation d'entropions et trichiasis (désaxation des cils). L'inflammation conjonctivale chronique conduit à la fibrose des conduits lacrymaux, responsable d'une xérophtalmie et de la formation d'ulcérations cornéennes. Par la suite, la kératinisation de l'épithélium de surface et la formation d'un tissu de granulation conduisent à l'opacification cornéenne, responsable de cécité dans les formes non contrôlées. ^(8,11)

Dans 1/3 des cas, une atteinte nasale et / ou pharyngo-laryngée est observée et est corrélée à la sévérité de l'atteinte oculaire ⁽³⁾. L'atteinte nasopharyngée peut conduire à une sténose et à une obstruction nasale responsable d'apnées du sommeil. Dix pour cent des patients présentant une atteinte pharyngo-laryngée voient leur pronostic vital engagé dans les suites d'une dyspnée laryngée sévère, de fausses routes ou de complications infectieuses. Une fois constituées, les cicatrices laryngées sont permanentes, et peuvent nécessiter, dans les formes avancées, la réalisation d'une trachéotomie. ⁽¹²⁾

Dans 15% des cas, une atteinte génitale est observée, sous forme de balanite érosive et synéchiante chez l'homme et de lésions post bulleuses responsables de brûlures et de dyspareunies chez la femme, pouvant évoluer vers la formation de brides vulvaires à un stade avancé ⁽⁸⁾. La muqueuse anale peut également être atteinte, avec formation d'érosions et de cicatrices, se manifestant par des douleurs et de spasmes au moment de la défécation. ^(8,12)

L'atteinte œsophagienne, probablement sous-évaluée du fait de l'absence de réalisation systématique d'exams endoscopiques, peut être à l'origine d'une sténose œsophagienne. Elle se manifeste par des érosions, associées à une dysphagie, une odynophagie et dans certains cas une sténose. ⁽⁸⁾

Dans 25% des cas, des lésions cutanées sont observées, se manifestant par des érosions chroniques prédominant à la tête, au cou, au thorax et parfois au cuir chevelu. Elles évoluent vers la formation de cicatrices atrophiques, de grains de milium et d'alopécie cicatricielle en cas d'atteinte du cuir chevelu ⁽³⁾.



Figure 2 : Photos illustrant les atteintes muqueuses et cutanées possibles dans la pemphigoïde des muqueuses :

- A) *Lésions buccales actives : érosions recouvertes de pseudomembranes, entourées d'un érythème inflammatoire.*
- B et C) *Lésions cutanées cicatricielles : cicatrices atrophiques et miliaire du haut du dos et de la poitrine.*
- D et E) *Atteinte génitale : érosions post bulleuses et synéchies formées entre le gland et le pénis*
- F et G) *Atteintes périanales avec érosions, synéchies et cicatrices atrophiques.*

Extrait de Gaudain O et al. Gliptin Accountability in Mucous Membrane Pemphigoid Induction in 24 Out of 313 Patients. Front Immunol 2018 ⁽¹³⁾




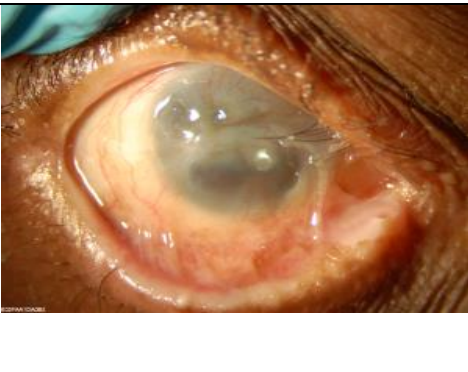
1.2.4.2. *LES FORMES CLINIQUES PARTICULIERES DE PEMPHIGOÏDE MUQUEUSE*

La pemphigoïde oculaire cicatricielle correspond à une sous famille de pemphigoïde des muqueuses, se manifestant par une atteinte oculaire prédominante évoluant, la plupart du temps, de façon chronique monosymptomatique. Elle peut cependant s'accompagner parfois d'atteintes muqueuses extra oculaires et d'atteintes cutanées ⁽¹¹⁾.

L'atteinte oculaire est variable, de l'atteinte conjonctivale minimale à l'oblitération cornéenne complète dans les formes avancées.

Plusieurs systèmes de classification ont été mis en place afin d'évaluer la sévérité de l'atteinte oculaire. La dernière classification en date combine les caractéristiques de la classification de Foster et de Mondino ^(11,14), qui étaient les anciennes classifications. Celle-ci est détaillée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Nouvelle classification Selon Nguyen ^(5,14)

Stade I	Conjonctivite chronique avec épithéliopathie conjonctivale et/ou cornéenne modérée et début de fibrose conjonctivale sous épithéliale (stries blanches de conjonctive tarsale supérieure ou inférieure)	
Stade II	Progression du processus de cicatrisation : raccourcissement des fornix inférieurs	
Stade III	Symblépharons, début de déformation de l'anatomie des paupières et de ses annexes. Modification de l'orientation des follicules des cils, à l'origine d'une croissance aberrante des cils. Entropions*.	
Stade IV	Phase terminale : Kératopathie profonde secondaire au trichiasis*, districhiasis*, entropion, meibomite*, insuffisance lacrymale, exposition cornéenne. Epithéliopathie cornéenne, ulcération cornéenne, néovascularisation, ankyloblépharons immobilisant le globe oculaire.	

***Entropion** : Enroulement du bord libre de la paupière vers l'intérieur, entraînant un frottement des cils sur l'épithélium cornéo-conjonctival. Il peut être d'origine congénitale, sénile, spasmodique, cicatricielle, mécanique.

***Trichiasis** : inflexion des cils vers l'œil, entraînant une irritation de la cornée.

***Districhiasis** : deuxième rangée de cils anormale, postérieure, au contact du globe oculaire.

***Meibomite** : inflammation des glandes de Meibomius (ou glandes tarsales).

La classification de Mondino ^(15,16) se basait sur la profondeur du fornix inférieur (tableau 2). La profondeur normale du fornix inférieur est d'environ 11mm (figure 3).

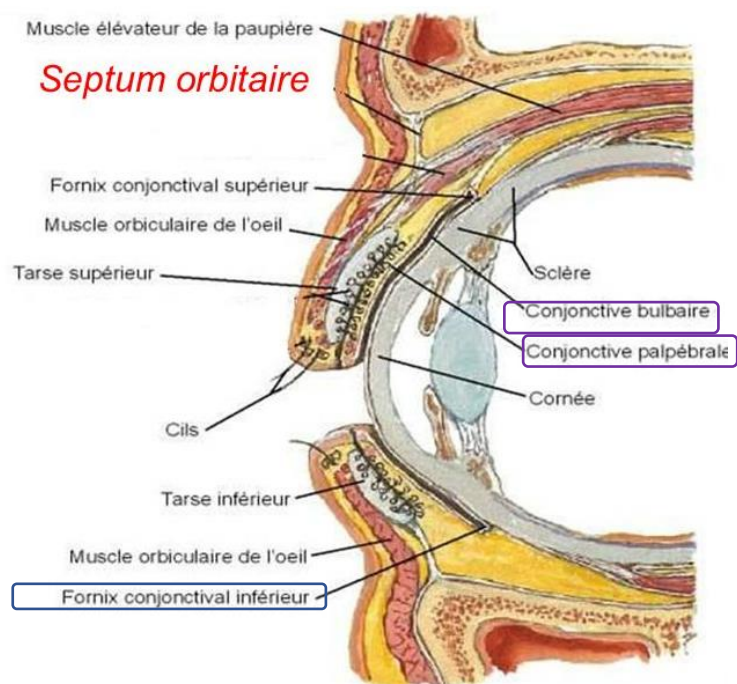


Figure 3 : Anatomie des paupières extrait de F.H Netter, Atlas d'anatomie humaine 4e édition.⁽¹⁷⁾

Tableau 2 : Classification selon Mondino

Stade I	Perte de profondeur du fornix inférieur : < 25%
Stade II	Perte de profondeur du fornix inférieur : 25 -50%
Stade III	Perte de profondeur du fornix inférieur : 50-75%
Stade IV	Perte de profondeur du fornix inférieur : >75%

La classification de Foster (tableau 3) était, quant à elle, basée sur des signes cliniques spécifiques :

Tableau 3 : Classification de Foster simplifiée^(5,14)

Stade I	Fibrose sous conjonctivale
Stade II	Raccourcissement des fornix
Stade III	Symlépharons
Stade IV	Kératinisation de la surface oculaire, ankyloblépharons

Il existe également une forme de pemphigoïde cicatricielle paranéoplasique, qui est fréquemment associée à la formation d'auto-anticorps anti-laminine 5. La présence de cet auto-anticorps est donc associée à un risque augmenté de néoplasie solide et justifie la réalisation d'examen complémentaires (radiographie pulmonaire, échographie abdominale).

(18)

Une forme de pemphigoïde cicatricielle cutanée pure a été décrite pour la première fois en 1957 par Brunsting et Perry à propos d'un groupe de patients présentant des lésions cutanées bulleuses de la tête, du cuir chevelu du cou et de la partie supérieure du tronc, évoluant vers la formation de cicatrices et de zones d'alopecie cicatricielle, avec atteinte muqueuse modérée ou absente.^(19,20) Des cas d'atteinte clinique typique de pemphigoïde cicatricielle de Brunsting-Perry avec examen immuno-histologique en faveur d'une épidermolyse bulleuse acquise ont été décrit. De ce fait, certains auteurs suggèrent que cette pemphigoïde cicatricielle cutanée pourrait représenter un variant clinique de l'épidermolyse bulleuse acquise.^(21,22)

1.2.5. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Le diagnostic de pemphigoïde des muqueuses est évoqué sur la réalisation d'une biopsie cutanée pour l'histologie, l'immunofluorescence directe et la mise en évidence d'anticorps sériques notamment les anticorps anti BPAG2 (BP 180) par immunofluorescence indirecte, immunotransfert et/ou ELISA⁽²³⁾. Le diagnostic de certitude requiert un examen en immunomicroscopie électronique.⁽²⁴⁾

1.2.5.1. HISTOPATHOLOGIE

L'examen histopathologique est réalisé sur une bulle cutanée ou muqueuse⁽²⁴⁾. La facilité du prélèvement est corrélée à l'atteinte de plusieurs muqueuses ou à l'existence d'une atteinte cutanée, en privilégiant la réalisation des biopsies au niveau des atteintes extra-oculaires. En cas de négativité, les prélèvements doivent être répétés avec prudence afin de limiter les risques de rançon cicatricielle, d'exacerbation de la maladie ou de fibrose excessive sur des muqueuses fragiles.⁽²⁴⁾ Si une biopsie conjonctivale est réalisée, elle doit être prélevée sur une zone active. Si l'atteinte conjonctivale est diffuse, la biopsie sera préférentiellement prélevée au niveau du fornix inférieur.⁽¹⁴⁾

La fixation d'auto-anticorps aux antigènes cibles conduit à la formation de bulles sous épidermiques, sans acantholyse ni nécrose du toit, associées à la constitution d'un infiltrat lympho-histiocytaire et des neutrophiles et éosinophiles en quantité variable dans le plancher de la bulle⁽³⁾. Cette atteinte est indifférenciable de celle de la pemphigoïde bulleuse. La présence d'un infiltrat de cellules plasmocytaires est fréquente dans les biopsies muqueuses.

Au niveau conjonctival, on observe une métaplasie de l'épithélium pavimenteux avec para-kératinisation et kératinisation. Les cellules à mucus (ou cellule caliciformes) sont rares ou

absentes. Au premier stade de l'atteinte conjonctivale on observe un tissu de granulation sous l'épithélium conjonctival avec un infiltrat de lymphocytes, plasmocytes, quelques éosinophiles et un nombre relativement faible de polynucléaires ⁽⁸⁾. Aux stades plus avancés se produit une fibrose du stroma conjonctival, responsable d'un rétrécissement conjonctival caractéristique de la maladie.

Pour mieux comprendre, voici un schéma de l'aspect microscopique de la conjonctive normale (Figure 4) ainsi qu'une coupe histologique de conjonctive saine (figure 5): (©G. de Geyer)⁽²⁵⁾

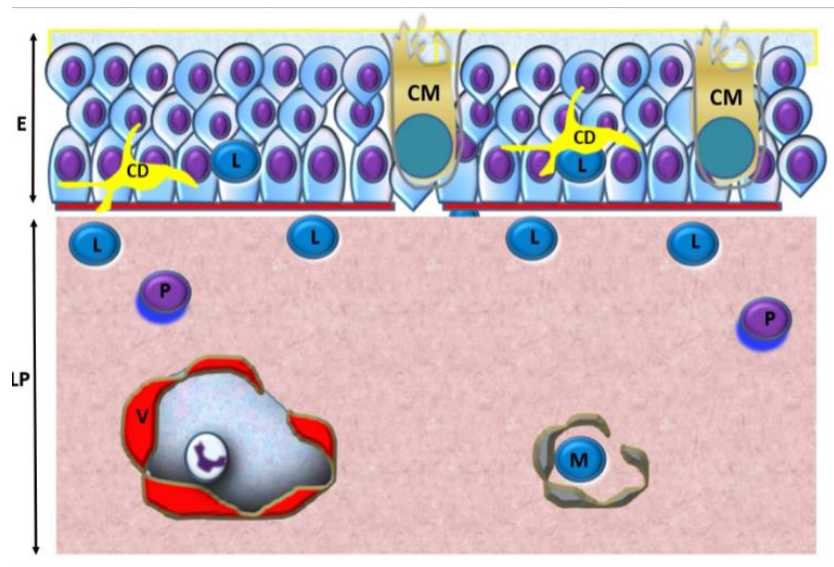


Figure 4 : Epithélium stratifié pavimenteux non kératinisé et non squameux (E), contenant :

- des cellules à mucus (CM) rares voire quasi absentes dans la POC,
- des cellules dendritiques (CD)
- des lymphocytes (L),
- une lamina propria (LP) vascularisée (V) contenant des lymphocytes (L) dispersés, des plasmocytes (P) et des macrophages (M)

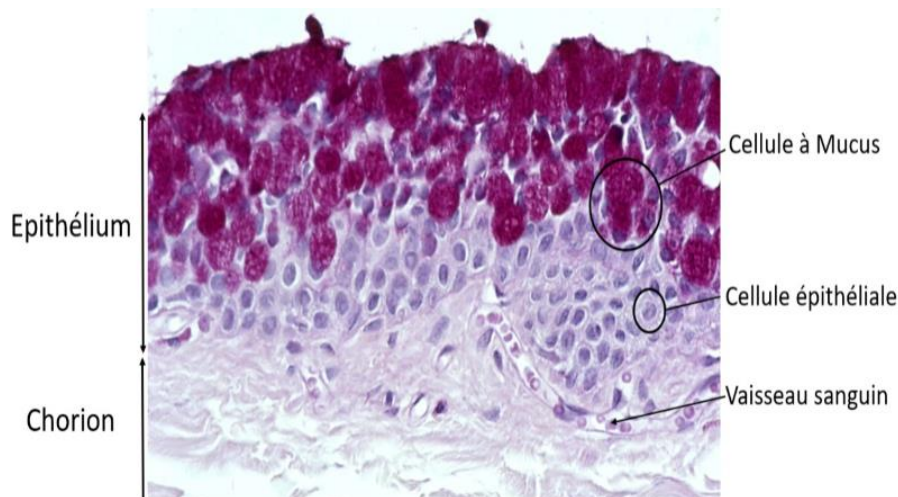


Figure 5 : Coupe histologique de conjonctive saine dans la région du fornix inférieur (hémalun-éosine X 400). On note l'épithélium pavimenteux et la forte concentration en cellules à mucus colorées par le PAS acide périodique de Schiff). On note aussi le chorion richement vascularisé

(PHOTO ©Dr Isabelle Raymond, laboratoire d'histopathologie ENVT et d'après de Geyer, 1998)⁽²⁵⁾

L'examen anatomopathologique standard doit être complété par un examen immunologique direct et indirect.⁽¹⁰⁾

1.2.5.2. IMMUNOPATHOLOGIE

L'immunofluorescence directe (IFD), est l'examen de référence, permettant de confirmer formellement le diagnostic de dermatose bulleuse auto-immune⁽²⁶⁾. Réalisée sur biopsie de peau ou de muqueuse péri-lésionnelle⁽²³⁾, elle permet de mettre en évidence un dépôt linéaire continu d'immunoglobulines (Ig)G et /ou de la fraction C3 du complément, voire d'IgA⁽²⁷⁾ le long de la membrane basale (figure 6). Cependant, l'IFD ne permet pas de distinguer la pemphigoïde bulleuse de la pemphigoïde cicatricielle.⁽³⁾ Elle permet, dans les formes muqueuses pures, d'éliminer un pemphigus vulgaire, un érythème polymorphe, un lichen plan, une vulvite ou balanite synéchiante non auto-immune.

L'immunomicroscopie électronique. Elle permet de voir précisément où se situe le dépôt à l'intérieur même de la jonction dermo-épidermique ou entre le chorion et l'épithélium dans le cas d'une biopsie conjonctivale. Elle permet de distinguer la pemphigoïde cicatricielle de l'épidermolyse bulleuse acquise et d'autres dermatoses bulleuses auto-immunes⁽²⁴⁾. Dans le cas des pemphigoïdes cicatricielles, elle met en évidence des dépôts épais d'anticorps au niveau de la lamina lucida et de la lamina densa, qui sont deux feuillets constituant la lame basale.⁽²⁸⁾

L'immunofluorescence cutanée indirecte (IFI). Cette technique permet de détecter la présence d'autoanticorps circulants de type IgG et/ou IgA dans le sérum des patients dans environ 20% des cas ^(3,23). Ces autoanticorps sont dirigés contre des composants de la membrane basale. ⁽²⁹⁾ D'après l'étude menée par Setterfield et al il semblerait que la présence simultanée d'IgG et d'IgA soit corrélée à la sévérité de la maladie. ^(18,26) L'IFI peut être réalisée sur un substrat épithéliale intact (œsophage de singe, vessie de rat, peau humaine ou muqueuse buccale humaine⁽²³⁾) ou sur muqueuse ou peau clivée. On utilise pour cela une solution de sel à 0,1mol/L, permettant un clivage au niveau de la lamina lucida, ce qui rend l'examen plus sensible. Avec cette technique, l'IFI sur peau clivée permet de mettre en évidence la présence d'anticorps qui sont fixés le plus souvent sur le toit, mais parfois au plancher de la zone de clivage. ⁽³⁰⁾

Des techniques complémentaires, qui ne sont pas réalisées en routine, peuvent être nécessaires (ELISA et Immunotransfert), pour différencier ces autoanticorps. ^(8,23) Il s'agit des d'autoanticorps anti BP 180 (dirigés contre la partie C-terminale du domaine extracellulaire de BP 180) et anti BP 230 ⁽²³⁾, et des anticorps dirigés contre la sous unité $\beta 4$ de l'intégrine ⁽³¹⁾ qui se fixent du coté épidermique (soit au niveau du toit de la zone de clivage), ou des anticorps anti laminine 5 ^(32,33) et anti collagène VII qui se fixent du coté dermique (soit au niveau du plancher). ⁽²³⁾

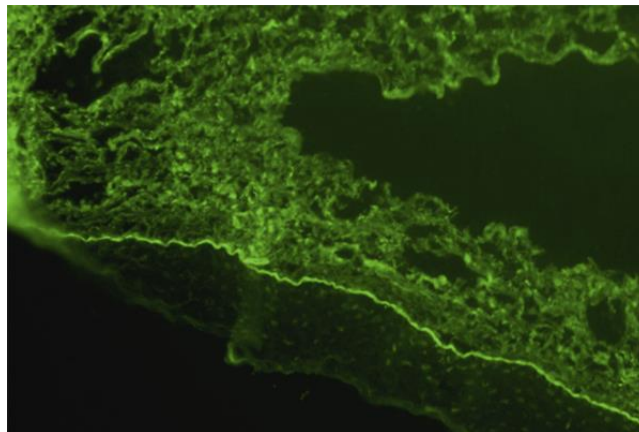


Figure 6 : Immunofluorescence directe sur une biopsie conjonctivale d'un patient suspect d'avoir une POC. La bande verte fluorescente en bas représente un dépôt d'IgG humaines sur la membrane basale épithéliale conjonctivale qui confirme le diagnostic de POC (34)

En résumé, le diagnostic de pemphigoïde cicatricielle s'appuie sur l'atteinte clinique souvent caractéristique, associée à l'analyse histologique indifférenciable de celle de la pemphigoïde bulleuse et/ou à l'analyse immuno-pathologique (figure 7).

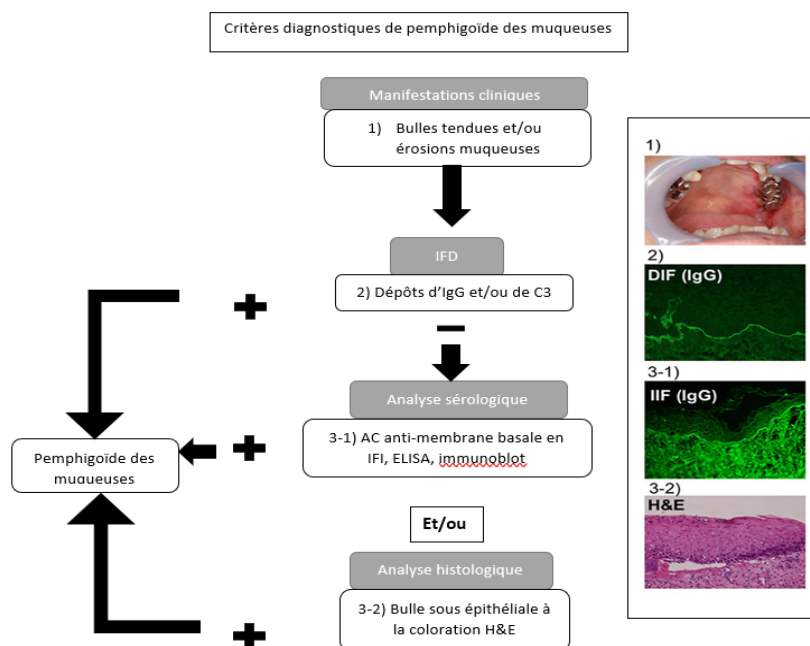


Figure 7 : Stratégie diagnostic devant une suspicion de pemphigoïde des muqueuses.

Le diagnostic de pemphigoïde des muqueuses est confirmé par la présentation clinique et la positivité de l'IFD.

Si l'IFD est négative ou non évaluable, il faut au moins un examen sérologique ou histologique.

IFD : immunofluorescence directe. IFI : immunofluorescence indirecte, ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay; H&E : coloration hématoxyline éosine.⁽³⁰⁾

Dans le tableau ci-dessous (tableau 4), sont résumées les principales caractéristiques permettant de différencier la pemphigoïde bulleuse de la pemphigoïde cicatricielle :

Tableau 4 : comparaison entre la pemphigoïde bulleuse et la pemphigoïde cicatricielle (Extrait du PNDS pemphigoïde cicatricielle) (24)

Maladie	Contexte	Lésion élémentaire	Prurit	Signes associées	Atteinte des muqueuses	Diagnostic	Traitement
Pemphigoïde bulleuse	Sujet âgé Association à des maladies neurologiques grabatisantes (démence, AVC, maladie de Parkinson)	Bulle tendue, lésions pseudo-urticariennes	+++ Parfois initial	Pas de signe de Nikolsky Parfois lésions purement urticariennes ou eczématiformes	Rare	Biopsie avec IFD Anticorps sériques anti-peau (IFI et ELISA anti-BPAG1-2)	Dermocorticoïdes Rarement : corticoïdes per os ou immunosuppresseurs
Pemphigoïde cicatricielle (ou pemphigoïde des muqueuses)	Sujets âgés	Synéchies oculaire, érosions buccales (dysphagie) ou génitale. Evolution cicatricielle	0	Atteinte cornée, pharynx, œsophage	Prédominant	Biopsie avec IFD Immuno-microscopie Électronique	Disulone, immunosuppresseurs, +/- corticoïdes per os

1.2.6. TRAITEMENTS

Le risque principal de la pemphigoïde cicatricielle est lié à la potentielle gravité de l'atteinte oculaire. Le but du traitement est de contrôler l'inflammation et de stopper la progression de la fibrose oculaire, les atteintes cicatricielles déjà constituées étant à ce jour considérées comme irréversibles. Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) permet d'orienter les praticiens pour la prise en charge thérapeutique ⁽²⁴⁾ :

Les formes modérées de pemphigoïde cicatricielle avec atteinte de la muqueuse buccale peuvent être traitées en première intention par corticothérapie locale d'activité forte, jusqu'à 2 à 3 applications par jour associée à des soins de bouche quotidiens. Une décroissance progressive est ensuite réalisée en fonction de la réponse thérapeutique. ⁽⁹⁾ En cas d'inefficacité des traitements locaux, dans les formes légères à modérées, un traitement par dapsons peut s'avérer efficace et constitue d'ailleurs le traitement systémique de première intention. Cet antibiotique de la famille des sulfones possède une activité anti-inflammatoire par différentes actions sur les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles (chimiotactisme, adhérence, migration, fonction cytotoxique, production d'agents oxydants, inhibition de la fixation à la membrane basale...). Ses principaux effets secondaires ⁽³⁵⁾, sont hématologiques. Ils peuvent être dose-dépendants (anémie hémolytique, méthémoglobinémie) ou idiosyncrasiques (agranulocytose immunoallergique). D'autres effets secondaires, moins fréquents, ont été décrits comme la survenue de troubles digestifs, de neuropathies, de réactions allergiques de type DRESS, syndrome de Stevens Johnson et syndrome de Lyell, d'hépatites, ou encore la survenue de troubles neuropsychiques. Le traitement est initié à 50 mg/j puis augmenté progressivement par paliers de 25 mg tous les 4 à 7 jours afin d'atteindre la dose efficace, qui est habituellement comprise entre 100 et 200 mg /j pour une durée de 3 à 6 mois, suivi d'une dose d'entretien à 75% de la posologie d'attaque. ^(10,36)Après avoir éliminé un déficit en G6PD, la surveillance du traitement consiste en la réalisation d'un hémogramme et un dosage de la méthémoglobinémie toutes les semaines pendant le premier mois puis une fois par mois, afin de prévenir le risque d'accident immunoallergique avec agranulocytose en début de traitement. Le traitement peut être administré si le taux de méthémoglobine est inférieur à 10%.

Les cyclines peuvent également être utilisées (tétracycline 1 à 2g/jour, doxycycline 100mg/jour) et ont montré leur efficacité chez certains patients avec réduction notable des douleurs oropharyngées. ^(37,38) Leur utilisation peut être à l'origine de troubles digestifs ou d'une phototoxicité.

Les formes légères à modérées avec atteinte oculaire nécessitent l'introduction d'une corticothérapie générale (prednisone 0,5 mg /Kg/j) ^(23,24,39,40) seule ou associée à de la dapson. Comme dans toute corticothérapie générale il faut bien garder à l'esprit le risque d'effets indésirables fréquents (troubles hydro-électrolytiques, troubles endocriniens et métaboliques, atrophie musculaire, ostéoporose, ulcères gastro-duodénaux, troubles neuropsychiques, troubles oculaires avec risque de développer un glaucome ou une cataracte).
(41)

Les soins oculaires jouent un rôle primordial avec l'utilisation de substituts lacrymaux sans conservateurs et de lubrifiants oculaires afin de lutter contre la sécheresse oculaire. ⁽⁹⁾ Des collyres cortisonés, et le tacrolimus ⁽²³⁾ topique peuvent parfois permettre la réduction de l'inflammation conjonctivale et des symptômes de kératoconjonctivite sèche, mais ne bloquent pas la progression de la maladie. Les formes de kératoconjonctivites sèches progressives à sévères sont parfois traitées par sérum autologue ; dérivé du sang du patient associé à du sérum physiologique. Le sérum est riche en facteurs de croissance, albumine et autres composants favorisant la guérison de l'épithélium. ⁽⁴⁾

La sulfazalazine (Salazopyrine®) ^(24,26,42) peut être proposée dans les cas de pemphigoïdes cicatricielles oculaires intolérantes à la dapson, à des posologies comprises entre 2,5 et 4 g/j. Elle est efficace sur la composante inflammatoire douloureuse, et ne présente pas d'effet secondaire notable.

Dans les formes sévères ou rapidement progressives avec atteinte oculaire, nasopharyngée, anogénitale, il est recommandé d'associer à la corticothérapie générale (prednisone 1 à 2 mg/kg/j), un traitement immunosuppresseur à visée d'épargne cortisonée. Dans les formes rapidement progressives, il est possible de réaliser des bolus de méthylprednisolone (500 mg à 1g/jour sur 3 jours) ⁽⁴³⁾ pour une réponse clinique rapide, relayés ensuite par une corticothérapie per os. Une décroissance des corticoïdes de 5 à 10 mg par semaines sur plusieurs semaines est ensuite recommandée.

Les traitements immunosuppresseurs ayant démontré leur efficacité dans cette indication sont ^(23,43) :

-Le cyclophosphamide (1 à 3 mg/kg/j per os ou bolus mensuels de 750mg/m²) ^(24,26,39,42,43), constitue l'immunosuppresseur de référence dans le traitement de la pemphigoïde cicatricielle. Cet agent alkylant inhibe la réplication de l'ADN, ayant ainsi une action antimitotique et anti répllicative, qui prédomine sur les lymphocytes B ^(44,45). Son utilisation est à réserver aux formes avec atteinte oculaire préoccupante pouvant conduire rapidement à une cécité ou aux formes muqueuses graves ayant résisté aux autres thérapeutiques. Il peut

être utilisé seul ou en association à la corticothérapie générale. Ses principaux effets secondaires sont hématologiques (leucopénie, anémie, thrombopénie), digestifs, infectieux (45).

-l'azathioprine (1 à 3 mg/kg/j) (43): il s'agit d'un traitement adjuvant de choix dans les formes non rapidement progressives ou ne menaçant pas la vision. En effet, son délai d'action s'étendant jusqu'à 8 semaines limite son utilisation en monothérapie. Ses principaux effets secondaires sont l'hépatotoxicité, le syndrome d'hypersensibilité et la neutropénie. Une surveillance biologique régulière en laboratoire doit être effectuée pour la détection précoce des effets indésirables. (46,47)

-le mycophenolate mofetil (1,5 à 2g/j) (24): cet immunosuppresseur inhibe de manière réversible l'inosine monophosphate déshydrogénase, à l'origine d'un effet cytostatique sur les lymphocytes T et B. Ce traitement a montré de bons résultats sur le contrôle de la maladie, avec un meilleur profil de tolérance (45,48,49). Ses principaux effets secondaires sont des troubles digestifs et la survenue de cytopénies nécessitant un contrôle biologique régulier.

-le methotrexate (10 à 17,5 mg par semaine) (43): son utilisation n'est pas très courante dans le traitement de la pemphigoïde cicatricielle, mais il peut être utilisé chez les patients présentant des contre-indications ou en cas d'échec aux autres traitements adjuvants, préférentiellement dans les formes légères à modérées.

-la ciclosporine (4 à 9 mg/kg) (43): il s'agit d'un immunosuppresseur puissant, utilisé dans les formes de PC récalcitrantes. Il peut provoquer un dysfonctionnement rénal, une hypertension, des troubles digestifs (50). Il a pour avantage de pouvoir être utilisé chez la femme enceinte.

Dans les formes récalcitrantes à la corticothérapie générale associée à un immunosuppresseur, ou chez les patients ayant des contre-indications aux traitements usuels, une biothérapie peut être proposée, comme les anti TNF-alpha avec l'etanercept (25 mg) et l'infliximab, ou le rituximab (375 mg/m²/semaine, pendant 8 semaines, puis une fois par mois). (51,52)

Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études contrôlées, plusieurs publications de cas tendent à montrer l'efficacité des anti-TNF-alpha (etanercept, infliximab) dans le traitement de la PC. Ce traitement est à réserver aux patients nécessitant un traitement agressif, ne répondant pas aux traitements conventionnels ou présentant des effets secondaires ou contre-indications graves. (43)

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20, induisant la mort des lymphocytes B par apoptose. Son utilisation doit être limitée aux formes oculaires sévères réfractaires aux traitements usuels. Les effets secondaires les plus fréquemment liés à ce traitement sont la

survenue de réaction d'hypersensibilité souvent liés à la vitesse d'administration du produit (fièvre, frissons, bronchospasme, prurit, hypotension).^(43,47)

Enfin, certaines études ont montré l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses (2g/kg/cycle de 3 à 5 jours) chez les patients résistants au rituximab. Il s'agit d'un agent immunomodulateur composé d'anticorps polyclonaux provenant du plasma d'un grand nombre de donneurs sains. Leur efficacité a été démontrée tant dans les formes oculaires peu évolutives à type de conjonctivite érythémateuse que dans les atteintes sévères avec conjonctivites synéchiantes, symblépharons ou opacités cornéennes. Son utilisation est associée à une augmentation du risque de réactivation d'infections chroniques (VHB, VHC) ^(53,54).

La figure 8 résume la prise en charge thérapeutique de la pemphigoïde cicatricielle en fonction du risque évolutif lié au type d'atteinte.

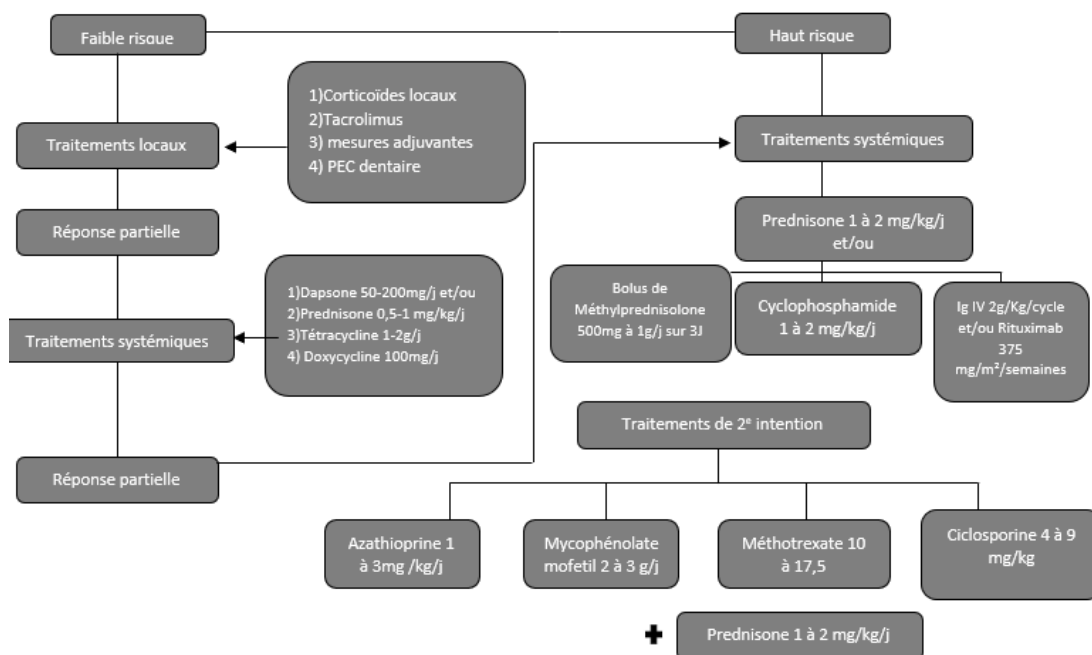


Figure 8 : Approche thérapeutique de la pemphigoïde cicatricielle

Traduit de Santi CG, et al. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita – An Bras Dermatol. 2019⁽⁴³⁾

Faible risque : maladie limitée à la muqueuse orale avec ou sans atteinte cutanée associée.

Haut risque: atteinte oculaire, pharyngée, laryngée, oesophagienne et/ou génitale.

1.3.PSEUDO-PEMPHIGOÏDE OCULAIRE CICATRICIELLE

1.3.1. DEFINITION

La pseudo pemphigoïde oculaire cicatricielle (ou PPOC) est un processus chronique de cicatrisation conjonctivale, conduisant à la formation de symblépharons, qui s'apparente cliniquement à une pemphigoïde oculaire cicatricielle.

Elle a été décrite pour la première fois par Kristensen et Norn, qui ont observé la survenue de pemphigoïdes oculaires chez les patients traités par épinéphrine pendant plusieurs années.^(55,56) Initialement utilisé pour désigner une conjonctivite cicatricielle unilatérale non évolutive se développant en réponse à certains traitements locaux, semblable à la pemphigoïde oculaire cicatricielle (POC), ce terme comprend désormais toute atteinte oculaire mimant une POC quelle qu'en soit l'étiologie^(57,58).

L'atteinte oculaire qui en résulte peut-être aussi grave que dans la pemphigoïde oculaire idiopathique, si le facteur étiologique n'est pas supprimé, d'où l'importance d'en faire le diagnostic et de traiter rapidement la cause.

Selon Dart⁽⁵⁹⁾, le terme « pseudo-pemphigoïde oculaire » dans ces situations est peu spécifique et devrait être évité. En effet, il regroupe des atteintes oculaires au phénotype semblable mais présentant des approches thérapeutiques différentes, certaines pouvant être associées à une inflammation grave ne répondant pas aux traitements topiques et nécessitant l'utilisation de traitements immunosuppresseurs. Le terme conjonctivite cicatrisante est également utilisé pour désigner ces pathologies.⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾

1.3.2. EPIDEMIOLOGIE

L'incidence de la PPOC n'est pas clairement connue. Il s'agit d'une pathologie rare, avec seulement quelques cas décrits dans la littérature. Cependant, son incidence est probablement sous-estimée, du fait d'un manque de déclaration des cas.

Dans la littérature, il semblerait que l'incidence de la PPOC iatrogène soit plus fréquente chez les patients atteints de glaucome, qui nécessitent l'utilisation de traitements au long cours.^(57,60)

1.3.3. ETIOLOGIES

L'étiologie la plus fréquente de PPOC est l'utilisation chronique de collyres anti-glaucomeux^(61,62).

Cependant, la pseudo-pemphigoïde peut être associée à d'autres pathologies comme la rosacée oculaire, ou à moindre fréquence à la kérato-conjonctivite atopique, le lichen plan conjonctival ou encore le pemphigus^(58,63) (tableau 5).

Tableau 5 : Diagnostics associés à la pseudo-pemphigoïde oculaire et leur fréquence

Diagnostic	Fréquence
Traitements anti-glaucomeux	28%
Rosacée oculaire	20 %
Kératoconjonctivite atopique	8%
Lichen plan conjonctival	8%
Syndrome de Sjögren	7%
Infections	8%
Syndrome de Stevens Johnson	6%
Pemphigus Paraneoplasique	3%
Autres (Sarcoïdose, lupus cutané, amylose, dysplasie ectodermique, traumatisme)	13%

(Traduit de Geerling et al, *pseudopemphigoid induced by topical glaucoma medication. Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2019)⁽⁶³⁾

1.3.4. DIAGNOSTIC

Le diagnostic repose sur l'histoire clinique (utilisation de collyres au long cours, pathologies associées telles que la rosacée, le lichen plan...), la présentation clinique, et l'absence d'argument pour une pemphigoïde oculaire cicatricielle idiopathique.⁽⁵⁸⁾

Dans certains cas, des dépôts d'immunoglobulines ou d'une partie du complément sont retrouvés le long de la membrane basale. La présence d'anticorps anti-membrane basale est inconstante^(61,63,64).

L'interrogatoire est une étape clé du diagnostic étiologique.^(57,59,63) Il est important de rechercher un antécédent de brûlure thermique ou chimique. La conjonctivite cicatricielle peut également être due à une agression par certains agents infectieux tels que l'adénovirus, une atteinte cutanéomuqueuse comme l'érythème polymorphe ou le syndrome de Stevens-Johnson, un syndrome de Sjögren, une conjonctivite atopique chronique, une rosacée, une maladie du greffon contre l'hôte (GvH) chronique.⁽⁵⁶⁾

Il ne faut pas oublier de rechercher des antécédents chirurgicaux oculaires, ainsi que l'utilisation de traitements locaux au long cours.

Il est parfois difficile de déterminer précisément l'étiologie comme c'est le cas pour Vadhani et Thaller qui ont décrit un cas de PPOC après chirurgie palpébrale dans le cadre d'une atteinte péri-oculaire d'amylose ⁽⁶⁵⁾. Dans ce cas, il est difficile de déterminer si la pseudo-pemphigoïde est le résultat de l'atteinte oculaire de l'amylose, ou s'il est secondaire à la chirurgie.

Par ailleurs, l'examen clinique à la recherche d'autres atteintes cutanéomuqueuses est un élément indispensable au diagnostic étiologique. En effet, la PPOC pouvant être secondaire à une maladie systémique, ces atteintes, si elles sont présentes, peuvent être des indices supplémentaires vers une étiologie donnée.

Quand l'interrogatoire et l'examen clinique ne permettent pas de s'orienter vers une étiologie spécifique, d'autres méthodes diagnostiques peuvent être utilisées, notamment avec la réalisation d'une biopsie conjonctivale. En effet les examens complémentaires notamment histologiques et immunopathologiques peuvent aider au diagnostic étiologique, comme c'est le cas dans l'étude présentée par Thorne ⁽⁵⁸⁾. Dans son étude, le lichen plan était diagnostiqué par la présence d'un amincissement, un fractionnement et un dédoublement de la membrane basale associés à des dépôts de fibrinogène. La sarcoïdose conjonctivale était diagnostiquée grâce à la présence de nécroses non caséuses. Le lupus érythémateux discoïde était diagnostiqué sur la présence de dépôts d'IgM, d'IgG et de C3 le long de la membrane basale associés à d'autres critères comme la présence d'anticorps anti-nucléaires et anti-Ro. Le pemphigus vulgaire était diagnostiqué grâce à la présence d'IgG et de C3 à la surface des cellules épithéliales à l'immunofluorescence directe et/ou la présence d'anticorps anti-desmogléine circulants. Les différentes étiologies de conjonctivite cicatrisante sont résumées dans la figure 9.

La présentation clinique de la PPOC est variable. Les patients peuvent présenter des sensations d'irritations, de brûlures oculaires voire de corps étranger, une photophobie. Une sécheresse oculaire, un larmoiement ou une vision trouble sont possibles. On peut également observer une hyperhémie conjonctivale, un mauvais alignement des cils, un entropion cicatriciel ou encore un trichiasis. ⁽⁵⁷⁾

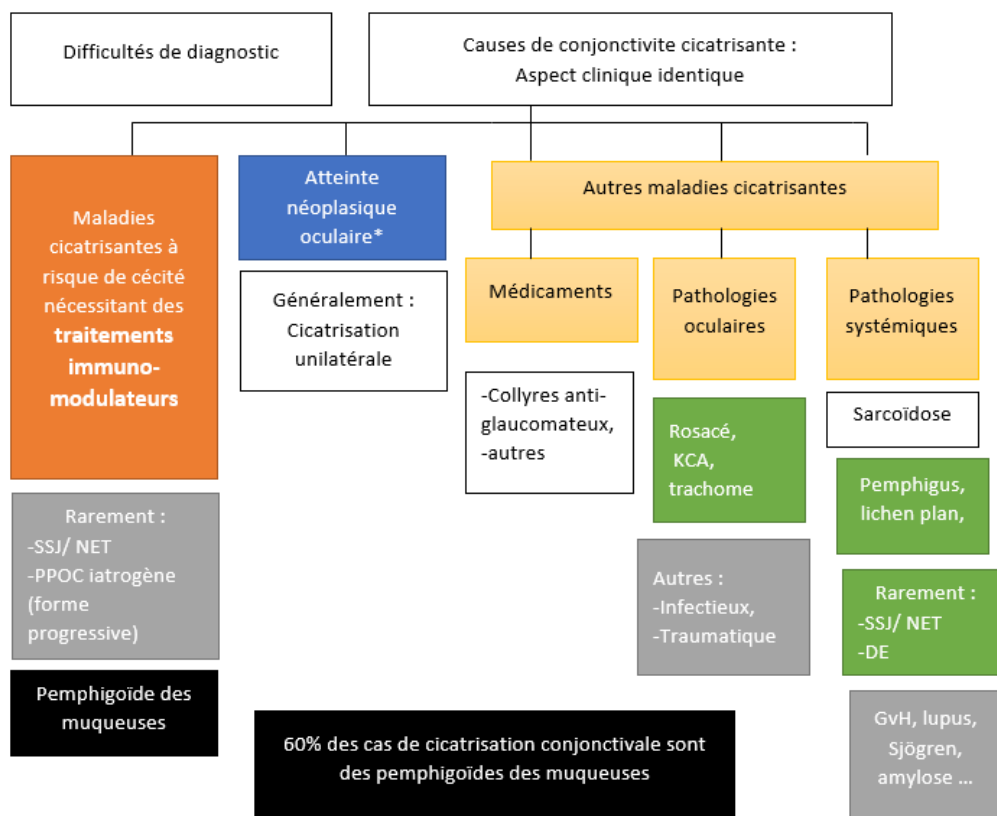


Figure 9 : Les différentes étiologies de conjonctivite cicatrisante

extrait de Dart JK. *The 2016 Bowman Lecture Conjunctival curses: scarring conjunctivitis 30 years on. Eye.* févr 2017 ⁽⁵⁹⁾

*Atteinte néoplasique oculaire : carcinomes épidermoïdes de la surface oculaire et carcinomes sébacées ; PPOC : Pseudo pemphigoïde oculaire cicatricielle ; KCA : kérato conjonctivite atopique ; NET : Nécrolyse épidermique toxique ; DE : dysplasie ectodermique

1.3.5. TRAITEMENTS

Le traitement de la PPOC repose en premier lieu sur la prise en charge de l'étiologie. ⁽⁵⁷⁾

Bien qu'il existe des maladies auto-immunes associées à la PPOC pouvant nécessiter l'utilisation de traitements systémiques immunosuppresseurs (comme le lichen plan ou le pemphigus paranéoplasique), la plupart des causes de PPOC ne nécessitent pas de thérapie immunosuppressive systémique. Les traitements immunosuppresseurs présentant des effets secondaires potentiellement grave, il est important de bien différencier la pemphigoïde des muqueuse de la PPOC. ⁽⁵⁸⁾

Nous détaillerons plus loin la prise en charge des PPOC induites par des médicaments.

2. LE GLAUCOME

2.1. DEFINITION

Le glaucome est une pathologie oculaire caractérisée par la destruction progressive du nerf optique, sous l'influence de plusieurs facteurs de risque dont le plus fréquent est l'hypertonie oculaire. ⁽⁶⁶⁾ Il s'agit de la deuxième cause de cécité dans les pays développés. Le glaucome peut survenir à tout âge mais se manifeste le plus souvent à partir de 40 ans. Il touche 1 à 2 % de la population de plus de 40 ans et environ 10 % après 70 ans. Environ 800 000 personnes sont traitées en France mais 400 000 à 500 000 présenteraient la maladie sans le savoir ⁽⁶⁷⁾.

Le glaucome est souvent divisé en deux grands sous types ⁽⁶⁸⁾ :

Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) (ou anciennement glaucome chronique à angle ouvert).

Le glaucome aigu par fermeture de l'angle (GAFA).

Il existe également des formes de glaucomes secondaires, qui diffèrent par leur étiologies (traumatique, inflammatoire, néo-vasculaire, congénitale, liée à des dépôts de pigments ou pseudo-exfoliatif, iatrogène) et par leur prise en charge. ⁽⁶⁹⁾

Le GPAO est la forme la plus fréquente de la maladie. Il s'agit d'un processus chronique insidieux, qui passe souvent inaperçu jusqu'à la survenue d'une perte de vision significative.

A contrario, le glaucome par fermeture de l'angle est le plus souvent de présentation aiguë avec survenue de signes et symptômes immédiats. La perte de vision peut survenir au bout de quelques heures ou quelques jours. ⁽⁷⁰⁾

2.2. PHYSIOPATHOLOGIE ⁽⁶⁶⁾

Le glaucome correspond à des lésions des terminaisons nerveuses du nerf optique au niveau rétinien, qui entraînent progressivement la perte de ses fibres. Ceci conduit à un élargissement de l'excavation de la papille optique, structure anatomique visible au fond d'œil correspondant à une coudure à 90° des axones des cellules ganglionnaires avant de quitter le globe oculaire par le canal optique et former le nerf optique.

Ces lésions nerveuses sont le plus souvent le résultat d'une hypertonie oculaire (pression intra-oculaire (PIO) supérieure à 21 mmHg) en lien avec un trouble de l'évacuation du liquide

intraoculaire qui nourrit le cristallin et la cornée. Ce liquide, nommé « humeur aqueuse » s'écoule normalement au travers d'un filtre appelé trabéculum, qui est altéré. L'humeur aqueuse s'accumule, entraînant une majoration de la pression intraoculaire, qui retentit sur le nerf en détruisant progressivement les cellules nerveuses qui le constituent. On parle alors de glaucome à angle ouvert. Dans une minorité de cas, il peut se développer alors que la PIO est normale.

Dans le glaucome par fermeture de l'angle, le réseau trabéculaire est physiquement obturé, en général par l'iris. ⁽⁶⁸⁾ Cela résulte d'une interaction pathologique complexe de plusieurs structures intraoculaires, que l'on retrouve souvent dans des yeux anatomiquement petits. Une obstruction soudaine entraîne une élévation rapide de la PIO, une perte et un inconfort visuels aigus, nécessitant une prise en charge thérapeutique urgente. Néanmoins, les crises sont souvent moins violentes, entraînant peu ou pas de douleur. Elles détruisent le nerf optique de manière insidieuse, rapide et irréversible. Ces glaucomes sont particulièrement agressifs.

2.3. FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque de glaucome chronique à angle ouvert sont ^(71,72):

- L'hypertonie intra-oculaire
- Des antécédents familiaux d'hypertonie oculaire ou de glaucome (caractère héréditaire dans 30% des cas)
- L'âge : augmentation du risque de glaucome avec l'âge à partir de 40 ans, en particulier après 70 ans.
- Hypertension artérielle
- Diabète
- Ethnie noire
- Myopie

Les facteurs de risque de glaucome avec fermeture de l'angle sont ⁽⁷³⁾ :

- Des antécédents familiaux de glaucome par fermeture de l'angle
- L'âge avancé
- Le sexe féminin
- L'origine asiatique
- L'hypermétropie

- Facteurs biométriques : courte longueur axiale, chambre antérieure peu profonde, volume cristallinien important.

2.4. PRESENTATION CLINIQUE

En raison de la nature chronique du glaucome à angle ouvert, les patients présentent généralement une perte lente, progressive et irréversible de la vision périphérique.

L'évolution de la maladie est marquée par la survenue de scotomes, secondairement coalescents, aboutissant à une amputation du champ visuel importante et à une gêne fonctionnelle même si l'acuité visuelle peut être conservée jusqu'à un stade très évolué. ⁽⁶⁶⁾

Le glaucome à angle ouvert peut parfois se révéler par une occlusion de la veine centrale de la rétine.

Dans le glaucome avec fermeture de l'angle, les symptômes sont plus aigus. Les patients peuvent présenter une rougeur oculaire, un larmoiement, des douleurs ainsi qu'une vision soudainement brouillée. ⁽⁶⁸⁾

Le patient peut percevoir un brouillard visuel intermittent ou des halos colorés autour des lumières (en lien avec l'œdème cornéen) lors d'une élévation aiguë de la PIO, ainsi que des douleurs oculaires ou périorbitaires. La PIO élevée peut également causer des maux de tête, des nausées et des vomissements.

2.5. DIAGNOSTIC

Les examens à réaliser pour le diagnostic de glaucome sont les suivants ⁽⁷⁴⁾ :

- **La tonométrie** ^(75,76) : mesure de la PIO. Si celle-ci est supérieure à 21mmHg, on parle de glaucome à pression élevée. Elle est inférieure à 21 mmHg dans le glaucome pression normale. Cet examen peut être complété par la réalisation d'une **pachymétrie**, qui est une mesure de l'épaisseur cornéenne, la mesure de la PIO pouvant être artificiellement modifiée si la cornée est fine ou au contraire si elle est plus épaisse que la norme.
- L'examen de la tête du nerf optique au **fond d'œil**, permet de mesurer le rapport cup/disc. On parle de glaucome si ce rapport est supérieur à 0,6, ou s'il existe une différence de ratio entre les deux yeux, supérieure à 0,2. ⁽⁷⁴⁾ On peut également rechercher des altérations de la papille à type d'encoches de l'anneau neuro-rétinien, d'amincissement diffus, d'hémorragies papillaires.

- L'examen du **champ visuel ou périmétrie** ^(69,77). Il s'évalue selon deux techniques : la périmétrie cinétique au périmètre de Goldmann, ou la périmétrie statique automatisée, plus sensible. Les altérations du champ visuel se caractérisent par l'apparition de scotomes, qui correspondent à des taches noires ou lumineuses survenant au niveau du champ visuel.
- La **gonioscopie** permet de visualiser l'angle irido-cornéen au niveau duquel se situent les voies d'écoulement de l'humeur aqueuse. Elle permet de déterminer si l'angle est ouvert ou fermé, de façon transitoire ou définitive, permettant de distinguer un GPAO ou un GAFA. ⁽⁷⁸⁾

2.6. LES TRAITEMENTS ANTI-GLAUCOMATEUX

Le but principal des traitements du glaucome est d'abaisser la PIO.

Le traitement de première intention consiste en l'utilisation de collyres anti-glaucomeux.

Ceux-ci peuvent être séparés en 5 grandes classes ^(68,79,80) :

- Les analogues des prostaglandines
- Les bêtabloquants
- Les alpha-agonistes
- Les diurétiques
- Les agonistes cholinergiques

On utilise souvent en première ligne une monothérapie à base d'analogues de prostaglandines ou de bêtabloquants.

Si la monothérapie est inefficace ou insuffisante, une bithérapie peut être proposée, avec adjonction de traitements aux mécanismes d'action différents, en plus ou à la place des traitements de première ligne.

Les traitements de secondes lignes souvent utilisés comprennent les alpha agonistes et les inhibiteurs d'anhydrase carbonique.

Enfin, des associations fixes ont été conçues afin d'améliorer l'observance et de diminuer l'exposition aux conservateurs.

2.6.1. LES ANALOGUES DES PROSTAGLANDINES

Ils diminuent la PIO en diminuant la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse, facilitant ainsi son évacuation. ⁽⁸¹⁾

Ces traitements sont actuellement prescrits en première intention pour leur efficacité supérieure à celle des bêtabloquants, avec des effets secondaires moindres.

Leur utilisation peut entraîner la survenue d'effets secondaires locaux tels qu'une hyperhémie conjonctivale, un allongement, une pigmentation et un épaississement des cils, une perte de la graisse orbitaire, une hyperpigmentation de l'iris ou encore une pigmentation péri-oculaire. Des céphalées induites par les analogues des prostaglandines ont été rapportées dans certains cas. ⁽⁸⁰⁾

Quelques exemples de noms commerciaux : latanoprost (Latanoprost®), travoprost (Travoprost®), bimatoprost (Bimatoprost®) ... ⁽⁸²⁾

2.6.2. LES BETABLOQUANTS

Ils permettent la diminution de la PIO en diminuant la formation d'humeur aqueuse. ⁽⁸¹⁾

Initialement les traitements de première intention dans le glaucome, ils ont l'avantage d'avoir la meilleure tolérance oculaire. Cependant, ils présentent un risque de passage systémique avec possibles effets secondaires cardiaques ou respiratoires. C'est pourquoi ils sont contre indiqués chez les patients asthmatiques, BPCO, bradycardes. Localement, ils peuvent induire une sécheresse et une irritation oculaire.

Quelques exemples : timolol (Timolol®, Geltim®, Timoptol®, Ophtim®), cartéolol (Carteol®), betaxolol (Betoptic®) ... ⁽⁸²⁾

2.6.3. LES AGONISTES ALPHA2-ADRENERGIQUES

Ils entraînent une réduction de la formation d'humeur aqueuse et facilitent son écoulement par voie uvéo-sclérale. ⁽⁸¹⁾

Ils sont indiqués en cas de non-réponse aux collyres bêtabloquants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la survenue d'une hyperhémie conjonctivale, une sécheresse buccale, des sensations de picotement et brûlure oculaire. Ils sont contre indiqués chez les patients sous anti-dépresseurs de la classe des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou autres antidépresseurs affectant la transmission noradrénergique du fait d'un risque d'effet potentialisateur des alpha 2-adrénergiques sur ces traitements.

Quelques exemples : tartrate de brimonidine (Brimonidine®, Alphagan®), apraclonidine (Iopidine®)⁽⁸²⁾

2.6.4. INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE

Ils agissent en diminuant de la sécrétion aqueuse, par ralentissement de la formation des ions bicarbonates, conduisant à une réduction du transport de sodium et d'eau, et à un effet diurétique.⁽⁸¹⁾

Ils sont indiqués en monothérapie chez les patients ne répondant pas ou ayant des contre-indications aux bêtabloquants, ou en association aux bêtabloquants ou aux analogues des prostaglandines. Ils existent sous formes de collyres ou sous formes per os.⁽⁷⁹⁾

Les formes collyres sont contre-indiquées chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ou en acidose hyperchlorémique. Les formes per os (acétazolamide) sont contre-indiquées en cas d'insuffisance hépatique, rénale ou surrénale sévère, d'intolérance aux sulfamides et au 1^{er} trimestre de grossesse.

Les effets secondaires des formes collyres sont des irritations, sécheresse et brûlure oculaire, sécheresse buccale. Les formes per os peuvent être responsables de la survenue de céphalées, de paresthésies, diarrhées, perte d'appétit et de goût, calculs rénaux.

Quelques exemples : acétazolamide (Diamox® per os), dorzolamide (Trusopt®), brinzolamide (Azopt®) ...⁽⁸²⁾

2.6.5. LES PARASYMPATHOMIMETIQUES

Ils ont divers modes d'action. Certains augmentent l'écoulement de l'humeur aqueuse et diminution du débit sécrétoire ciliaire. D'autres produisent une constriction de l'iris et du corps ciliaire conduisant à une diminution de la pression intra-oculaire.⁽⁸¹⁾

Leurs effets secondaires sont la survenue d'irritations oculaires, d'une myopie, d'une baisse de vision en lien avec des spasmes du corps ciliaire, parfois à l'origine de céphalées.

Quelques exemples : pilocarpine (Pilocarpine®), carbachol (Miostat ®)⁽⁸²⁾

2.7. LES LASERS ET LA CHIRURGIE

Les traitements par collyres peuvent être insuffisants pour équilibrer la PIO, nécessitant le recours d'autres traitements comme les lasers ou la chirurgie.

La trabéculoplastie au laser est une méthode physique permettant d'améliorer l'excrétion aqueuse au travers du trabéculum, afin de diminuer la PIO. ^(83,84)

Différentes techniques de lasers sont actuellement utilisées dont les principales sont les suivantes :

- La Trabéculoplastie au Laser Argon (ALT) : réalisation de petits impacts de 50µm sur le bord antérieur du trabéculum pigmenté, utilisant des longueurs d'onde de 488nm à 514 nm, à l'origine d'une brûlure non sélective des tissus. ^(84,85)
- La Trabéculoplastie au Laser Selecta (SLT) : utilisation d'un laser YAG, d'une longueur d'onde de 532 nm en mode pulsé, avec de très brèves durées d'applications et des impacts de 400 µm de diamètre. Ceci permet une meilleure sélectivité que le laser argon avec moins d'altérations tissulaires de voisinage et moins de changements structurels de la maille trabéculaire ⁽⁸³⁻⁸⁶⁾.
- La Trabéculoplastie au Laser Micropulse (MLT) : émissions de pulses répétitives de 200 ms par une diode, à une longueur d'onde de 810 nm avec de longues périodes réfractaires, permettant de limiter l'augmentation de la température, pour une action localisée aux tissus pigmentés. Cette technique permet de limiter les dommages du réseau trabéculaire. ^(84,87)

En cas de contrôle insuffisant de la PIO, le recours à la chirurgie est indiqué.

Les différentes techniques chirurgicales utilisées sont ⁽⁸⁸⁾ :

- La trabéculéctomie : il s'agit du traitement de référence des traitements chirurgicaux du glaucome. Cette technique de chirurgie pénétrante consiste à créer un passage au niveau du trabéculum au travers de la paroi de l'œil, afin de diminuer la PIO. ^(76,79,89)
- La sclérectomie profonde et la canaloplastie sont d'autres techniques chirurgicales non pénétrantes, d'efficacité semblable à la trabéculéctomie mais avec un profil de complication moindre compte tenu de l'absence de communication directe entre l'intérieur et l'extérieur de l'œil. ^(90,91)

En cas d'échappement aux techniques de laser conventionnelles et à la chirurgie, on peut avoir recours à la destruction des processus ciliaires dans le but d'abaisser la PIO. On utilise pour cela une technique appelée cyclophotocoagulation utilisant un laser à diode semi-conducteur. ⁽⁹²⁾

Chez certains patients à risque élevé d'échec à la chirurgie ou dont la chirurgie a déjà échoué, la mise en place d'un implant de drainage peut être pratiquée. Il s'agit d'un dispositif de filtration artificiel, dissimulé dans les couches de l'œil, visant à drainer l'humeur aqueuse afin de faire diminuer la PIO. ^(93,94)

ARTICLE

Pseudo ocular cicatricial pemphigoid induced by topical antiglaucomatous treatments.

E. Moreau¹; J. Maalouf²; N. Petitpain³; JL. Schmutz¹; AC. Bursztejn¹

1. Department of Dermatology, University Hospital of Nancy, Nancy, France
2. Department of Ophthalmology, University Hospital of Nancy, Nancy, France
3. Clinical Pharmacology Department, University Hospital of Nancy, Nancy, France

Corresponding author:

Anne-Claire Bursztejn

Dermatology Dept., CHRU Brabois, Rue du Morvan, 54500, Vandoeuvre-Lès-Nancy, France

E-mail : ac.bursztejn@chru-nancy.fr.

Tel : +33383157146, Fax : +33383157012

Word count: 1001 words

Figure: 2

No financial disclosure

Summary

Pseudo ocular cicatricial pemphigoid (P-OCP) is a chronic cicatricial process of the conjunctiva, frequently due to prolonged use of eye drops, mimicking ocular cicatricial pemphigoid (OCP).

We present the case of a 69 year old woman who developed, after a two-year topical glaucoma treatment, the ocular condition of blepharitis and symblepharons, with positive BP 180 antibodies but no other mucocutaneous damage. All ocular treatments received so far contained benzalkonium chloride as preservative. Poor ophthalmological improvement resulted from immunosuppressive drugs and systemic corticosteroid treatment, the latter becoming rapidly harmful.

Finally, all topical treatments containing benzalkonium chloride were stopped and we observed a dramatic improvement allowing the decrease of immunosuppressive drugs with no further recurrence. This led us to conclude that the P-OCP was induced by benzalkonium chloride.

What's already known about this topic?

Pseudo ocular cicatricial pemphigoid (P-OCP) is an eye condition mimicking ocular cicatricial pemphigoid (OCP), occurring after several years of topical treatments for glaucoma.

It is quite well-established by ophthalmologists but less recognized by dermatologists.

What does this study add?

Pseudo ocular cicatricial pemphigoid (P-OCP) can occur relatively soon after the use of topical treatments.

When presented with ocular cicatricial pemphigoid (OCP), the dermatologist should be aware of P-OCP and systematically inquire if topical treatments are used and if so, reconsider such use with the ophthalmologist, before introducing systemic treatments.

Introduction

Pseudo-ocular cicatricial pemphigoid (P-OCP), or pseudo-pemphigoid, is a chronic cicatrization process, which could be drug induced. It has been observed in patients with long term eye drop therapy, especially for glaucoma treatment, affecting the conjunctiva and leading to the formation of symblepharons.

Since its first description in 1974 by Kristensen and Norn in patients treated with epinephrine, P-OCP has been reported with other topical drugs widely used in glaucoma treatment. We present an occurrence of P-OCP that is highly suspected to be related to the presence of benzalkonium chloride, a frequent preservative in eye drops.

Observation

A 69 year-old woman with an ocular history of uveitis and cataract surgery of the left eye but no systemic treatment, was diagnosed in September 2015 with bilateral chronic open angle glaucoma, uncontrolled with laser. In April 2016 she experienced anterior uveitis of the left eye, treated with valaciclovir (Zelitrex®), carteolol chlorhydrate (Carteol®), brimonidine/timolol (Combigan®), and brinzolamide (Azopt®). However, her condition worsened, with bilateral anterior and intermediate uveitis associated with chemosis and conjunctivitis. Conjunctival biopsy showed plasma cell infiltrate suggesting immune conjunctivitis. The patient received systemic corticosteroids, with progressively tapering doses. During the decrement, she had a recurrence of ocular inflammation with conjunctival hyperemia. Decreased visual acuity was observed due to uncontrolled intra-ocular pressure, leading to optic nerve damage. New treatments were therefore introduced in December 2016: brimonidine (Alphagan®) and dorzolamide / timolol (Cosopt®). In January 2017, anterior segment inflammation was noted with blepharitis, neovessels, conjunctival fibrosis with symblepharons. BP 180 antibodies were positive in plasma. There was no other mucocutaneous involvement. In this setting of corticoid-dependent ocular cicatricial pemphigoid, cyclophosphamide and dapsone (100 mg/d) were started with concomitant systemic corticotherapy (1mg/Kg/day). These treatments were poorly effective, decreasing inflammation but the neovessels and symblepharons persisted. Furthermore, the patient developed glucocorticoid-induced myopathy and osteoporosis, the latter requiring zoledronic acid. Thus, systemic corticotherapy was progressively reduced. In August 2017, the ophthalmologist suggested the imputability of eye drops, and decided to stop all topical

treatments. After one month, a dramatic reduction of inflammatory signs was noticed, allowing keeping on decreasing systemic corticotherapy. cyclophosphamide was discontinued and dapsons maintained at half dose. Glaucoma treatment was switched to timolol (Geltim® (benzalkonium chloride-free formulation)), with no recurrence of symptoms. After a retrospective analysis of all the components contained in topical ophthalmological treatments formerly used, we found that all eye drops used between April 2016 and August 2017 contained the same preservative, which was benzalkonium chloride. Subsequently, benzalkonium chloride-free anti-glaucoma drops were prescribed and no recurrence was observed after a 2 years follow-up, while the patient still received dapsons (50 mg/d).

Discussion

Due to the chronological sequence of events, clinical presentation and the presence of BP180 antibodies, despite atypical histology, this case is highly suggestive of a P-OCP induced by benzalkonium chloride, and highlights the need to consider eye drop composition before treating with immunosuppressive drugs and systemic corticosteroids.

Benzalkonium chloride is a preservative widely used in eye drops, providing antimicrobial activity and preventing decomposition of active drug. However it may induce corneal and conjunctival toxicity, including cell loss, disruption of tight junctions, apoptosis and preapoptosis, cytoskeleton changes and immuno inflammatory reactions⁽⁵⁴⁾. These cytotoxic effects occur after long-term therapy (in average 18 years, from 5 to 20 years^(34,35,55,56)) with multidrug use, especially in chronic glaucoma.

Many other topical treatments are known to induce ocular side effects, including ocular pemphigoid, such as epinephrine, echothiophate iodide, idoxuridine, pilocarpine, demecarium bromide and timolol.^(4, 5)

P-OCP is a rare bullous disease typically reported by ophthalmologists but infrequently addressed in dermatology. The few articles published so far about this subject are from ophthalmological journals.

The true incidence of drug induced ocular pemphigoid remains unknown, probably due to lack of pharmacovigilance declaration. Moreover, its diagnosis can be missed if fornix shortening is not identified in patients with prolonged use of eye drops

The histological aspect of P-OCP is similar to that of ocular pemphigoid, characterized by a subepithelial infiltration with inflammatory cell, depletion of goblet cells fibroblast proliferation with subepithelial fibrosis and abnormal collagen synthesis. However,

immunostaining is often not contributive and circulating antibodies are occasionally found (35,58,59).

P-OCP can appear as a non-progressive toxic reaction that stops when topical treatment is interrupted, but it can be progressive despite the discontinuation of the local treatment, with an auto immunological process similar to mucous pemphigoid and only triggered by the applied medication (34,55). The signs and symptoms may be as severe as ocular cicatricial pemphigoid. The severity of the damage depends on the duration of treatment (38).

Usually, the first line treatment in P-OCP is to stop suspected topical treatment and in most cases, the progression of symptoms will cease, and visual acuity will improve. Systemic corticosteroids or systemic immunosuppressive therapy can be used in progressive forms. Carbonic anhydrase inhibitors or laser trabeculoplasty might be necessary to control intraocular pressure (60).

In our case, we hypothesized a toxic mechanism, since the symptoms did not improve with corticosteroids and immunosuppressive drugs, but only after the interruption of the eye drops. The anterior uveitis unbalanced intraocular pressure by creating a trabeculitis with resistance of aqueous humor flow, leading to a local therapeutic escalation. Hence the use of various eye drops, which were deleterious to the ocular surface, contributed to the inflammation.

We suspected benzalkonium chloride, because it was a common component of the many treatments used by the patient. The symptoms dramatically regressed when the eye drops containing this preservative were stopped, even if the active substance did not change. Inflammation was reduced enabling the reduction of the immunosuppressive treatments, and the discontinuation of corticosteroid therapy, secondarily responsible for side effects. The reduced inflammation led to a decrease in intraocular pressure, which is now controlled with preservative-free monotherapy.

To conclude, dermatologists should be aware of P-OCP and for patients with a diagnosis of ocular pemphigoid, they should systematically inquire about any use of eye drops, especially containing benzalkonium chloride, before introducing immunosuppressive therapy which is not always necessary and may be harmful.

References

1. Rasmussen C, Kaufman P, Kiland J. Benzalkonium Chloride and Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30(2-3):163-9.
2. Anders N, Wollensak J. Ocular pseudopemphigoid after topical drug administration. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd.* 1994;205:61-4.
3. Patten J, Cavanagh H, Allansmith M. Induced ocular pseudopemphigoid. *Am J Ophthalmol.* 1976;82(2):272-6.
4. Fiore P, Jacobs I, Goldberg D. Drug-Induced Pemphigoid: A Spectrum of Diseases. *Arch Ophthalmol.* 1987;105(12):1660-3.
5. Bhol K, Mohimen A, Neumann R, et al. Differences in the anti-basement membrane zone antibodies in ocular and pseudo-ocular cicatricial pemphigoid. *Curr Eye Res.* 1996;15(5):521-32.
6. Jorn M. Pemphigoid Related to Epinephrine Treatment. *Am J Ophthalmol.* 1977;83(1):138.
7. Leonard J, Hobday C, Haffenden G, et al. Immunofluorescent studies in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol.* 1988;118(2):209-17.
8. Pouliquen Y, Patey A, Foster CS, et al. Drug-induced cicatricial pemphigoid affecting the conjunctiva. Light and electron microscopic features. *Ophthalmology.* 1986;93(6):775-83.
9. Thorne J, Anhalt G, Jabs D. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology.* 2004;111(1):45-52.
10. Hino K, Mori K, Sotozono C, et al. A case of severe glaucoma with pseudopemphigoid successfully treated by filtration surgery using amniotic membrane. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2006;110(4):312-7.

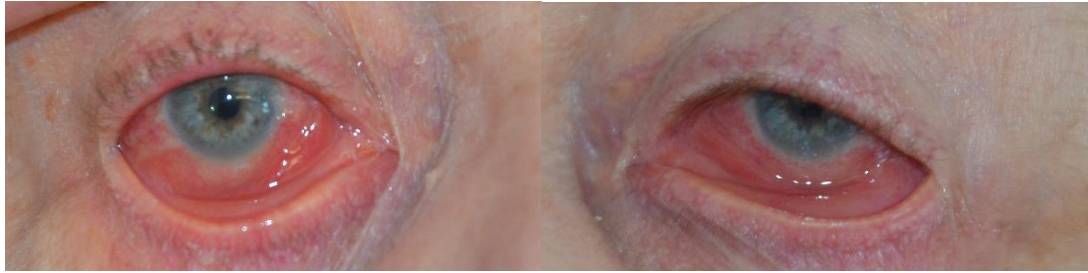


Figure 1. Clinical picture: Blepharitis, neovessels and cicatricial conjunctivitis



Figure 2. Clinical picture after 1,5 years of discontinuation of topical treatments containing benzalkonium chloride: Favorable progress with reduced inflammation, but persistence of cicatricial conjunctivitis sequelae with symblepharons.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

1. LA PSEUDO-PEMPHIGOÏDE OCULAIRE CICATRICIELLE INDUITE PAR LES COLLYRES ANTI-GLAUCOMATEUX :

Comme nous l'avons vu plus haut, la PPOC est due à divers étiologies, dont la plus fréquente est iatrogène, avec l'utilisation de traitements locaux au long cours.

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature, de tous les cas de pseudo-pemphigoïdes oculaires induites par des collyres anti-glaucomeux. Nous avons utilisé comme mots clé : *ocular pseudo-pemphigoid, cicatricial conjunctivitis, glaucoma*.

Les articles publiés sont en majorité des cas cliniques, parus dans des revues d'ophtalmologie. Ceci nous a permis de dresser un tableau récapitulatif des cas de PPOC induites par des collyres anti-glaucomeux. Nous avons pu colliger un total de 11 articles soit 60 cas ^(60,61,64,95-102) (tableau 6).

Tableau 6 : récapitulatif des cas de pseudo-pemphigoïde oculaire induite par les collyres anti-glaucomeux

Référence	Patients (Sexe, âge (ans))	Pathologie oculaire	Médicaments inducteurs	Délai (ans)	Clinique	Histologie/immunologie	PEC thérapeutique	Évolution
Anders 1994 ⁽⁹⁵⁾	Cas 1 : F, 83	Blépharite	Chloramphenicol, Erythrocycline, Gentamicine, Tobramicine et Rifampicine	5	CC, symblépharons	NC	Arrêt des ATB Tt par larmes artificielles	Régression des symptômes
	Cas 2 : F, 70	GC	Pilocarpine Prostigmine	26	HC, CC, symblépharons	NC	Arrêt du traitement local	Stabilisation
	Cas 3 : F, 82	GC	Timolol	8	Raccourcissement fornix inf, ankyloblépharon temporal, trichiasis pannus cornéen, BAV	NR	NR	NR
	Cas 4 : F, 73	GC OG	Timolol	6	OG : Rétrécissement fornix inf, symblépharons. BAV	IF neg	Arrêt du Timolol	Aggravation nécessitant autogreffe conjonctivale
	Cas 5 : F, 67	GC	Timolol	20	Rétrécissement conjonctival du fornix inf, trichiasis	IF neg	Arrêt du Timolol Tt par substituts lacrymaux	Diminution de l'inflammation
	Cas 6 : F, 60	GC	Dipivefrine Pilocarpine	17	Irritation chronique, symblépharons, ankyloblépharons, trichiasis	NC	Arrêt des traitements Tt par corticoïdes locaux	Pas d'amélioration
Butt 1998 ⁽⁹⁶⁾	Cas 1 : H, 85	Glaucome pseudo-exfoliatif Chir cataracte OD	Pilocarpine Dipivefrine Timolol	8	Kératinisation du canthus int OD, CC, entropion trichiasis, BAV	Histo compatible avec POC IF : dépôts de C3 le long de la MB, mais C1q et Ig négatifs	OD : greffe lamellaire antérieure	NR
	Cas 2 : F, 75	GCAO DMLA OG Sécheresse oculaire	Timolol Dipivefrine Larmes artificielles	10	Kératinisation des canthus int bilatérale, symblépharon OD	Histo compatible avec POC IF : faibles dépôts de C3 le long de la MB, mais C1q et Ig négatives	Dapsone	Efficacité partielle
	Cas 3 : F, 63	GCAO	Pilocarpine et Dipivefrine	7	CC sévère, symblépharons, BAV	NR	Arrêt des traitements Tt par acétazolamide et betaxolol 0,5%, Lacri-Lube , dapsone 50 mg plusieurs mois	Amélioration des symptômes
	Cas 4 : H, 72	GCAO	Pilocarpine, Dipivefrine et Betaxolol	10, 5 et 3 respect	Cicatrisation sous conjonctivale, raccourcissement des fornix inf et symblépharons	Infiltration lympho-plasmocytaire du stroma. IF neg	NR	NR
	Cas 5 : H, 75	GC	Pilocarpine et Betaxolol puis Dipivefrine et Acétazolamide PO	4	BAV bilatérale, raccourcissement fornix inférieurs et cicatrisation sous conjonctivale	NR	NR	NR
	Cas 6 : F, 76	GCAO	Dipivefrine Pilocarpine Timolol + Acetazolamide PO	20	Entropion, trichiasis, BAV, CC bilatérale (> canthus interne)	NR	Trabéculectomie bilatérale	NR
	Cas 7 : H, 67	Glaucome post traumatique OD	Timolol puis Dipivefrine. Puis trabéculectomie Reprise timolol + Dipivefrine, pilocarpine, Diclofénamide PO	4	OD : BAV, entropion et trichiasis, CC (OG non atteint)	NR	Arrêt topiques oculaires sauf Timolol et maintien diclofénamide PO	NR

	Cas 8 : F, 91	GCAO OG	Dipivefrine Timolol et Pilocarpine	NR	BAV, CC OG entropion et trichiasis	NR	Chirurgie palpébrale	NR
Gibran 2004 ⁽⁶⁴⁾	F, 85	Glaucome pseudo-exfoliatif OG	Xalatan (Latanoprost, Benzalkonium) et Iopidine (Apraclonidine, Benzalkonium)	8	Œil rouge douloureux. BAV Kérato-conjonctivite sèche, cicatrisation et kératinisation conjonctivale et cornéenne, fornix peu profond, cornée opaque avec vascularisation profonde. OD : normal	Histo compatible avec POC IFD neg Biopsie conjonctivale OD : NC IFI : NC	NR	NR
Bhol 1996 ⁽⁶¹⁾	7 cas :F, 73 (69 à 77) :	Glaucome	Pilocarpine (3)* Timolol (7), Dipivefrine (5) pilocarpine Carbachol	9,6 (5 à 15)	NR	NR	Dapsone Azathioprine (1)	Rémission (2) Active (5)
Hirst 1982 ⁽⁹⁷⁾	Cas 1 : F,77	Chir décollement de rétine OD GC OG	Demecarium Bromide	3-4	OG : BAV, CC symblépharons, ankyloblépharon, entropion et trichiasis. Chémosis. OD : pas d'anomalie	Histo OD : NC Histo OG compatible avec POC ME : cellules kératinisées dans l'épithélium squameux stratifié, membrane basale discontinue IFD : Plasmocytes de la substancia propria marqués par IgA. IgG, IgM. C3 négatifs. IFI : neg	Arrêt demecarium bromide. Tt par Larmes artificielles, corticoïdes locaux	NR
	Cas 2 F, 80	OVCR OG + glaucome néovasculaire Hypertension intraoculaire OD	OD : Pilocarpine, Epinéphrine	4	OD : entropion, symblépharons. Pannus cornéen. Vascularisation et opacification cornéenne OG : calme	Histo OG : normale Histo OD : compatible avec POC. ME : séparation bulleuse de l'épithélium. IFD : neg	Chirurgie palpébrale. Puis arrêt des anti-glaucomateux Transplantation conjonctivale. Corticoïdes locaux	Stabilisation à l'arrêt des anti-glaucomateux. Réépithélialisation cornéenne normale après greffe.
Fiore 1987 ⁽⁶⁰⁾	Cas 1 : F, 56	Glaucome	Epinéphrine Pilocarpine, Timolol, Acetazolamine Puis Dipivefrine Hydrochloride	11	Raccourcissement des fornix	IFD : neg	Trabéculoplastie au laser argon pour contrôler PIO Arrêt des anti-glaucomateux	Stabilisation de l'atteinte oculaire à l'arrêt des collyres
	Cas 2 : F, 80	Glaucome	Carbachol puis Epinephrine puis Dipivefrine Puis Timolol	15 puis 4 mois respect.	4 mois après introduction timolol : HC, CC, entropions	IFD : neg	Arrêt des anti-glaucomateux Tt par Acétazolamide PO Greffes conjonctivales	Stabilisation
	Cas 3 : F, 75	GCAO	Timolol Dipivefrine Pilocarpine + corticoïdes locaux et antibiotiques	NC	OD :HC , raccourcissement des fornix inférieurs. Hypertrophie papillaire, pannus cornéen	NR	Corticoïdes locaux, puis arrêt des anti-glaucomateux Acétazolamide PO pour contrôle PIO Trabéculoplastie de l'OD	Stabilisation
	Cas 4 : F, 82	GCAO	Pilocarpine, Timolol	20	Conjonctivite chronique bilatérale	Histo OG : infiltrat plasmocytaire. IFD : neg	Arrêt Pilocarpine. Maintien Timolol, + Methazolamide PO	Stabilisation
	Cas 5 : F, 64	GC	Timolol, Diclofénamide PO , Puis Pilocarpine et Epinéphrine, puis Dipivefrine	20 puis qq mois respect	HC, CC. Epithélium cornéen irrégulier, sans bulle ni érosion.	IFD neg	Arrêt de tous les topiques. Trabéculoplastie au laser argon. Puis trabéculéctomie Lubrifiants oculaires, larmes artificielles et corticoïdes locaux	Autonomisation
Patten 1976 ⁽⁹⁸⁾	Cas 1 : H, 59	GCAO OG Chir cataracte	Pilocarpine, Epinéphrine. Echotiophate iodide Puis Pilocarpine	6	OG : symblépharons, raccourcissement des fornix	OD : NC OG : Histo compatible avec POC IFD neg	NR	NR

	Cas 2 : H, 64	Cataracte intracapsulaire bilatérale. Hypertension intraoculaire OG	Echothiophate Iodide	9	OD : normal OG : BAV, ulcère cornéen, pannus superficiel, raccourcissement des fornix, trichiasis, symblépharons. Epidermisation des fornix.	OD : NC OG : Histo compatible avec POC. IFD : dépôt IgG le long de la MB Nouvelle biopsie OG après arrêt des anti glaucomateux : IFD neg	Traitement de l'ulcère par corticothérapie générale et antibiothérapie locale. Acétazolamide Arrêt des anti-glaucomateux locaux	NC
Pouliquen 1986 ⁽⁹⁹⁾	10 cas (3 H, 7 F). :70 (53 à 90)		Pilocarpine (4 patients), Timoptic (3 patients), Epinéphrine (3 patients), Echothiophate Iodide (2 patients)	NC	NC	Histo compatible avec POC ME : parakératinisation + aplatissement des cellules épithéliales superficielles et intermédiaires, augmentation de densité des kératofibrilles intracytoplasmiques, de nombreux desmosomes, et réduction des espaces inter-cellulaires.	NC	NC
Hoffer 1977 (100)	F (Age NP)	Glaucome	Epinéphrine	4	Modifications sévères de l'épithélium cornéen, et vascularisation secondaire à l'irritation	NR	Corticothérapie et bêta radiations	Autonomisation
Ostler 1983 (101)	17 cas(moy 62, F 75%)	Glaucome	Anti-glaucomateux, tt locaux (NP)	[4 semaines à 10 ans]	Erythème conjonctival, sensation de corps étranger Aspect de pemphigoiide cicatricielle	NR	NR	NR
Herbert 1983 ⁽¹⁰²⁾	F,84	GCAO	Pilocarpine et Epinéphrine	6	BAV, HC, symblépharons, kératinisation conjonctivale néovascularisation	Cellules dysplasiques dans le stroma profond. Kératinisation incomplète des couches superficielles du stroma. IFD : neg IFI : neg	Arrêt de tous les médicaments. Débridement chirurgicale, corticothérapie locale, acide tout-trans rétinolique locale	Amélioration spectaculaire à l'introduction des rétinoïdes locaux
Notre cas	F, 69		-Carteolol Chlorhydrate, Brimonidine/Timolol, Brinzolamide - Brimonidine, Dorzolamide / Timolol (Tous contenant du Chlorure de Benzalkonium)	9mois et 8 mois respect	Blépharite, néovaisseaux, fibrose conjonctivale, symblépharons	Infiltrat plasmocytaire IFI : AC anti BP180 (taux faible)	CP + Dapsone + corticothérapie PO peu efficaces. Arrêt des collyres, arrêt des corticoïdes et de CP . Maintien Disulone 50 mg. Introduction Geltim® et Vismed® dépourvus de chlorure de benzalkonium	Evolution favorable à l'arrêt des collyres contenant chlorure de benzalkonium. Négativation des AC anti-BP 180

F : femme, H : homme, a : années, NR : non réalisé NC : non contributif, NP : non précisé, GC : glaucome chronique, AO à angle ouvert, OG : œil gauche, OD : œil droit, BAV : baisse d'acuité visuelle, PO : per os, PIO : pression, intra oculaire, DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge, OVCR : Occlusion de la veine centrale de la rétine, HC : Hyperhémie conjonctivale, CC : Cicatrisation conjonctivale, ME : Microscopie Electronique, moy :moyenne, chir : chirurgie, neg : négatif, AC : anticorps, Tt : traitement, respect : respectivement, (*) : nombre de cas, CP : Cyclophosphamide

Nous avons constaté que l'âge moyen des patients était de 73,1 ans, avec une prédominance féminine (ratio F/H 3 :1). Les symptômes survenaient en moyenne au bout de 9,8 ans. L'évolution à l'arrêt des traitements était variable. Certains patients présentaient une amélioration avec la simple suppression des traitements inducteurs, d'autres ont nécessité l'utilisation de traitements adjuvants locaux (larmes artificielles, corticoïdes locaux) ou systémiques (dapsone).^(61,95,96,102) Chez d'autres patients, l'arrêt des collyres inducteurs a permis une stabilisation des lésions ^(60,95,97). Enfin, il a été constaté une autonomisation de la pathologie, avec poursuite de l'aggravation des lésions malgré l'arrêt des traitements inducteurs, et l'ajout de traitements systémiques comme la dapsone. ^(60,61,95,100)

Le traitement le plus fréquemment inducteur était le timolol (24/60), suivi de la pilocarpine (20/60) et de la dipivefrine (propine) (17/60).

Dans son étude, Thorne a établi une liste des traitements présumés comme inducteurs de P-POC (tableau 7) :

Tableau 7 : collyres utilisés chez les patients avec suspicion de pseudo-pemphigide iatrogène
Traduit de Thorne JE, et al. *Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. Ophthalmology. 2004* ⁽⁵⁸⁾

Collyres	% de patients (n=41)*
Bêtabloquants	87,8
Timolol	73,2
Autres bêtabloquants	24,4
Epinéphrine et alpha agonites	61,0
Propine	46,3
Brimonidine	12,2
Epinephrine	7,3
Mitotiques	53,6
Pilocarpine	48,8
Phospholine Iodide	12,2
Humersol (Demecarium)	2,4
Autres traitements antiglaucomateux	20,0
Latanoprost	17,1
Dorzolamide	4,9

*Total des pourcentages additionnés supérieur à 100% parce que de nombreux patients utilisent plusieurs traitements

Dans notre revue de la littérature, ces statistiques diffèrent légèrement : nous avons retrouvés les résultats suivants : timolol (40%), pilocarpine (33%), dipivefrine (28,3%), épinéphrine (11,6%), echothiophate iodide (5%), betaxolol (3,3%), carbachol (3,3%), chlorure de benzalkonium (3,3%), prostigmine (1%) et latanoprost (1%), demecarium bromide (1%), Tous étaient sous forme de collyres sauf les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acetazolamide et diclofenamide) utilisés chez 5 patients, sous forme per os. Comme dans le tableau 7, le total des pourcentages additionnés est supérieur à 100% car les patients sont souvent traités avec plusieurs collyres.

Par ailleurs, il faut savoir que d'autres traitements peuvent être inducteur de P-POC. En effet, dans la littérature, on trouve des cas décrits suite à l'application de chloramphénicol, érythromycine, gentamicine, tobramicine, et rifampicine. Dans ces cas-là, le délai d'apparition des symptômes est beaucoup plus court, compris entre 1 et 3,5 ans. ^(103,104)

Un seul traitement per os a été rapporté comme étant pourvoyeur de signes oculaires similaires : il s'agit du practolol, un bêtabloquant cardio sélectif, utilisé dans le traitement de l'arythmie. Il a été retiré du marché en 1975 en raison de ses effets oculaires et d'autres effets secondaires (fibrose rétropéritonéale). ^(62,105)

Il est difficile de faire la distinction entre la pemphigoïde cicatricielle idiopathique et la PPOC. Comme nous l'avons dit plus haut, l'interrogatoire est une étape clé à la recherche de traitements inducteurs.

1.1. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :

La PPOC induite par les collyres est cliniquement similaire à la pemphigoïde oculaire cicatricielle idiopathique. Le risque évolutif est le même avec survenue d'ankyloblépharons et risque de cécité en cas de poursuite de l'exposition à l'agent causal. ⁽⁶³⁾

Elle peut être unilatérale, du côté de l'œil traité en cas de glaucome unilatéral ^(60,96,99). Mais elle peut dans certains cas se développer également dans l'œil non traité, comme l'a décrit Pouliquen ⁽⁹⁹⁾, ce qui laisse à penser que les traitements anti-glaucomeux sensibiliseraient les personnes prédisposées au développement de pemphigoïdes oculaires, précipitant la survenue de la maladie.

Les cas de PPOC ne s'accompagnent pas d'autres atteintes muqueuses extra-oculaires ou cutanées, ce qui est certainement lié à l'usage de traitements topiques, avec développement de la maladie uniquement au site d'application ⁽⁹⁶⁾.

Cliniquement, la pathologie se manifeste initialement par une inflammation conjonctivale avec hyperhémie. On observe ensuite une cicatrisation conjonctivale avec raccourcissement des fornix supérieurs et inférieurs, formation de symblépharons, et parfois des signes de kérato-conjonctivite sèche ^(60,63,64,96). Ces manifestations s'accompagnent souvent d'une baisse d'acuité visuelle mais qui peut également être due à l'évolution du glaucome avec la souffrance du nerf optique ⁽⁶⁰⁾.

Le diagnostic de PPOC est souvent porté tardivement, au stade de complications sévères avec kératinisation de la cornée, développement de néovaisseaux et de pannus cornéens (infiltration vasculaire de la cornée liée à un phénomène inflammatoire), ulcérations

cornéennes et formation d'entropions avec trichiasis ^(60,96). La classification de Foster peut être utilisée dans la P-POC afin de caractériser la sévérité de la fibrose conjonctivale ⁽⁵⁷⁾.

Tableau récapitulatif des caractéristiques clinique de la pseudo-pemphigoïde induite par des médicaments

- 1 Kératinisation des canthi
- 2 Raccourcissement des canthus latéraux
- 3 Disparition de la caroncule*
- 4 Conjonctivite et hyperhémie conjonctivale chronique non spécifique
- 5 Epaissement de la conjonctive
- 6 Vascularisation conjonctivale anormale
- 7 Fibrose sous épithéliale
- 8 Occlusion des points lacrymaux inférieurs
- 9 Symblépharons
- 10 Ulcération conjonctivale
- 11 Anomalie et instabilité du film lacrymal pré-cornéen
- 12 Anomalies des cils, entropion et trichiasis
- 13 Lagophtalmie* et exposition cornéenne
- 14 opacification cornéenne avec vascularisation
- 15 infections secondaires
- 16 Cicatrisation conjonctivale totale et/ou épidermisation
- 17 Atteinte non progressive et unilatérale dans les cas de traitements oculaires unilatéraux, sans modification évidente de l'œil non traité
- 18 Absence de caractéristique systémique de le pemphigoïde

Traduit de : *Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva* David Broadway, Ian Grierson, Roger Hitchings⁽¹⁰⁶⁾

*Caroncule : excroissance charnue à l'angle interne de l'œil

*Lagophtalmie : insuffisance de fermeture palpébrale

1.2. PHYSIOPATHOLOGIE

La PPOC induite par les collyres peut se développer comme une réaction toxique limitée en lien avec l'application de traitements locaux, s'arrêtant voire régressant à l'arrêt des traitements en cause. Cependant dans d'autres cas elle se développe comme une réaction immunologique progressive, évoluant spontanément malgré l'arrêt des traitements inducteurs. Le mécanisme conduisant au développement d'une conjonctivite cicatricielle immunologique n'est pas clairement établi. Selon Leonard ⁽¹⁵⁾ il est possible que les traitements locaux aient un effet sur le système immunitaire local de l'œil, entraînant une augmentation de l'activité des fibroblastes.

Une autre hypothèse serait que les collyres rendraient certains composants de la membrane basale immunogènes par un phénomène *d'épitope spreading* ou diffusion épitopique à la suite

d'une lésion toxique causée par l'utilisation chronique de collyres. Ces lésions conduiraient à l'exposition d'antigènes de la membrane basale, préalablement séquestrés, aux lymphocytes T ou B auto-réactifs à l'origine du développement d'une maladie auto-immune. ⁽⁹⁹⁾

Il serait également possible que les patients développant une pseudopemphigoïde aient une prédisposition à développer une pemphigoïde oculaire cicatricielle et que le médicament agisse simplement comme un déclencheur.

1.3. CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES

1.3.1. HISTOLOGIE

L'examen histologique d'une biopsie conjonctivale est également semblable à celui de la pemphigoïde oculaire cicatricielle idiopathique.

On observe des modifications conjonctivales à type de métaplasie épithéliale squameuse qui se caractérise par la transformation pathologique de l'épithélium de surface non kératinisé en épithélium kératinisé ⁽¹⁰⁷⁾. On observe également une diminution du nombre de cellules à mucus (ou cellules caliciformes), un infiltrat inflammatoire de cellules lymphoplasmocytaires, une fibrose et un épaissement de la substantia propria, et une diminution de l'espace vasculaire.

1.3.2. ANALYSE EN MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

Cette méthode d'analyse, plus précise que l'analyse au microscope optique a été réalisée chez certains patients.

Dans son étude, Pouliquen ⁽⁹⁹⁾ a réalisé une description précise de l'aspect en microscopie électronique de plusieurs coupes histologiques pratiquées sur des biopsies conjonctivales provenant de dix patients atteints de PPOC induites par des collyres anti-glaucomeux.

Cette étude a permis de montrer la présence d'une kératinisation et une para-kératinisation de l'épithélium squameux stratifié, avec aplatissement des cellules épithéliales superficielles et intermédiaires, une augmentation de densité des kératofibrilles intracytoplasmiques et des desmosomes. Une réduction des espaces intercellulaires, les jonctions inter-cellulaires étant constituées d'interdigitations recouvertes de nombreux desmosomes. Les cellules à mucus, bien que rares apparaissent structurellement normales. Les cellules basales présentent un appareil de Golgi très développé, signe d'une augmentation du métabolisme cellulaire.

La membrane basale est souvent discontinue ou dédoublée, et dépourvue d'attaches avec la couche basale sus-jacente.

La *substantia propria* est épaissie, riche en collagène, élastine et débris cellulaires picnotiques. Elle est également le siège d'un infiltrat cellulaire constitué de fibroblastes, plasmocytes, et quelques mastocytes.

Les phénomènes inflammatoires se traduisent au niveau vasculaire par la présence de nombreuses vésicules dans le cytoplasme des cellules endothéliales. Ces dernières peuvent être hypertrophiques et obstruer l'espace endovasculaire.

1.3.3. IMMUNOFLUORESCENCE

En IFD, on peut trouver de manière inconstante des dépôts linéaires d'Ig ou de C3 le long de la membrane basale ⁽⁹⁶⁾. Cependant, il est fréquent que l'IFD soit négative chez les patients atteints de PPOC.

Des anticorps anti-membrane basale sont parfois mis en évidence dans les études d'IFI. En effet, des études ont été menées afin d'essayer de distinguer la PPOC, de la pemphigoïde oculaire idiopathique. Selon l'étude de Bhol, menée sur les sérums de 7 patients atteints de PPOC et 11 patients atteints de pemphigoïde cicatricielle idiopathique, les sérums des PPOC reconnaissent des protéines de 290 et 97 KDa dans les lysats épidermiques et conjonctivaux, qui diffèrent des épitopes cibles de la pemphigoïde cicatricielle idiopathique. Selon Bhol, dans les études d'IFI sur peau clivée, réalisées pour déterminer la localisation des antigènes de la membrane basale, il semblerait que les sérums de PPOC se fixeraient sur le toit et le plancher des bulles, contrairement à la POC idiopathique qui se fixerait préférentiellement sur le toit de la bulle ⁽⁶¹⁾.

Les données immunologiques peuvent être différentes dans les cas de PPOC induites par des traitements per os. En effet Joost a décrit un cas de PPOC induit par du practolol PO, avec dépôts d'IgG et de C3 le long de la membrane basale au niveau de la muqueuse buccale biopsiée et présence d'anticorps intercellulaire de type pemphigus dans le sang. ⁽¹⁰⁵⁾ Il s'agit d'anticorps habituellement retrouvés dans le pemphigus vulgaire mais dont la présence a également été signalée dans la pemphigoïde cicatricielle ⁽¹⁰⁸⁾ ainsi que lors de réactions médicamenteuses ⁽¹⁰⁹⁾.

L'ensemble de ces données est résumé dans le tableau 8.

Tableau 8 : récapitulatif des caractéristiques histologiques et immunologiques de la pseudo pemphigoïde

1 Diminution du nombre de cellules à mucus (cellules caliciformes)
2 Kératinisation épithéliale
3 Métaplasie squameuse
4 Perte des microvillosités
5 Augmentation du nombre de desmosomes
6 Séparation bulleuse de l'épithélium
7 Fibrose sous épithéliale
8 Diminution de l'espace intravasculaire
9 Augmentation du nombre de lymphocytes et plasmocytes sous épithéliaux
10 Epaissement de la membrane basale
11 Présence de dépôts d'immunoglobuline le long de la membrane basale (inconstant)

Traduit de : Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva David Broadway, Ian Grierson, Roger Hitchings) ⁽¹⁰⁶⁾

1.4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Le traitement de première intention, lors de la suspicion d'une PPOC induite par des médicaments, repose sur l'arrêt des traitements potentiellement inducteurs⁽⁵⁷⁾ et le suivi rapproché des patients pour détecter les formes progressives de la maladie. Il convient d'équilibrer la tension oculaire à l'aide d'autres traitements tels que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique⁽⁶⁰⁾ comme l'acetazolamide ou le méthazolamide per os, et de limiter l'utilisation de collyres anti-glaucomeux. Si des traitements anti-glaucomeux locaux sont toutefois nécessaires, il faut privilégier des traitements sans conservateurs, et à basse fréquence d'application⁽⁶⁴⁾

En cas d'insuffisance de contrôle du glaucome, des traitements plus radicaux sont indiqués, comme la trabéculoplastie au laser, la chirurgie invasive ou micro invasive, ou la mise en place d'implants de drainage^(57,60).

Dans la plupart des cas, ces mesures permettent une amélioration de la symptomatologie, ou un arrêt de la progression de la maladie. Cependant, chez certains patients, le phénomène s'autonomise, et l'évolution se poursuit malgré l'arrêt des traitements en cause.

Des soins locaux sont à associer, avec utilisation de substituts lacrymaux et lubrifiants oculaires, le retrait des cils trichiasiques. Les corticoïdes locaux peuvent être nécessaires, et sont plus efficaces que dans les véritables pemphigoïdes oculaires⁽⁶³⁾. Un cas de PPOC induite par l'épinéphrine a été traité avec succès par acide trétoïque locale.⁽¹⁰²⁾

Dans les cas où l'atteinte s'autonomise, des traitements systémiques sont proposés⁽⁵⁶⁾.

Le plus fréquemment utilisé est la dapsoné, avec une efficacité variable ^(61,96). La corticothérapie générale est également proposée ^(98,100), ainsi que l'azathioprine ⁽⁶¹⁾.

Selon les cas décrits dans la littérature, différentes techniques sont utilisées afin de prendre en charge les séquelles cicatricielles. Cela inclus l'exérèse des cils par électrolyse ou cryothérapie, la réalisation de chirurgie palpébrale avec correction des entropions et trichiasis, le débridement chirurgical prudent des adhérences, ou encore la greffe conjonctivale. ^(60,95-97,102)

En conclusion :

La pseudo-pemphigoïde oculaire induite par les médicaments est une entité rare, peu connue des dermatologues. Elle peut facilement passer inaperçue dans sa forme débutante, ou être confondue avec une véritable pemphigoïde oculaire cicatricielle notamment lorsque l'enquête médicamenteuse n'est pas correctement réalisée.

Elle peut être induite par de nombreux traitements, en particuliers les collyres oculaires utilisés au long cours dans le glaucome ; mais également les collyres antibiotiques, et historiquement le practolol (seul traitement systémique décrit comme inducteur de pseudo-pemphigoïde).

Son aspect clinique et histologique est indissociable de celui de la pemphigoïde cicatricielle idiopathique, et c'est surtout l'interrogatoire avec la chronologie des symptômes et de l'utilisation des médicaments qui permettent de poser le diagnostic.

L'arrêt des traitements inducteurs peut suffire à endiguer la maladie, sauf lorsque celle-ci s'autonomise, nécessitant des traitements systémiques similaires à ceux utilisés pour le traitement des pathologies auto-immunes. Cependant ces traitements ne sont pas dépourvus d'effets indésirables et leur utilisation doit se faire de manière précautionneuse.

Il est donc important de toujours garder à l'esprit les effets secondaires possiblement induits par les médicaments, y compris les collyres oculaires, qui ne sont pas toujours pris en compte dans les enquêtes pharmacologiques.

En effet, il s'agit de traitements utilisés par de nombreux patients, pourvoyeurs d'effets secondaires multiples pouvant être invalidants. Ils peuvent être responsables notamment d'effets secondaires muqueux, et cutanés. Ceci fait actuellement l'objet d'un travail de thèse dans notre service. Afin d'évaluer, de surveiller et de prévenir ces risques liés aux collyres anti-glaucomeux et pour une meilleure connaissance de la pseudo-pemphigoïde oculaire iatrogène, il convient de déclarer tous les cas en pharmacovigilance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Saurat Jean-Hilaire, Lipsker Dan, Luc T, et al. Maladies bulleuses sous-épidermiques acquises auto-immunes. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 6e édition.
2. Bickle K, Roark TR, Hsu S. Autoimmune bullous dermatoses: a review. Am Fam Physician. 2002;65(9):1861-70.
3. Doffoel-Hantz V, Robert P-Y, Bédane C. Cicatricial pemphigoid, mucous membrane pemphigoid. Presse Med. 2010;39(10):1049-57.
4. Schonberg S, Stokkermans TJ. Ocular Pemphigoid. StatPearls Publishing; 2020
5. Nguyen QD, Foster CS. Cicatricial pemphigoid: diagnosis and treatment. Int Ophthalmol Clin. 1996;36(1):41-60.
6. Bose T. Role of immune cells in the ocular manifestations of pemphigoid diseases. Ther Adv Ophthalmol. 2019;11:2515841419868128
7. Fania L, Giannico MI, Fasciani R, et al. Ocular mucous membrane pemphigoid after Lyell syndrome: occasional finding or predisposing event? Ophthalmology. 2012;119(4):688-93.
8. Fleming TE, Korman NJ. Cicatricial pemphigoid. J Am Acad Dermatol. 2000;43(4):571-91; quiz 591-4.
9. Tolaymat L, Hall MR. Cicatricial Pemphigoid. StatPearls Publishing; 2019
10. Doffoel-Hantz V, Robert P-Y, Bédane C. Pemphigoïde cicatricielle, pemphigoïde des muqueuses. Presse Médicale. 2010;39(10):1049-57.
11. Mondino BJ, Brown SI. Ocular Cicatricial Pemphigoid. Ophthalmology. 1981;88(2):95-100.
12. Rosenbaum MM, Esterly NB, Greenwald MJ, et al. Cicatricial pemphigoid in a 6-year-old child: report of a case and review of the literature. Pediatr Dermatol. 1984;2(1):13-22..
13. Gaudin O, Seta V, Alexandre M, et al. Gliptin Accountability in Mucous Membrane Pemphigoid Induction in 24 Out of 313 Patients. Front Immunol 2018, 24;9:1030.
14. Portal M, 2019. Ocular cicatricial pemphigoid - EyeWiki . Disponible sur: https://eyewiki.aao.org/Ocular_cicatricial_pemphigoid

15. Elder MJ, Bernauer W, Leonard J, Dart JK. Progression of disease in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(4):292-6.
16. Mondino BJ, Ross AN, Rabin BS, et al. Autoimmune phenomena in ocular cicatricial pemphigoid. *Am J Ophthalmol.* 1977;83(4):443-50.
17. Frank H. Netter. *Atlas d'anatomie humaine.* 4e édition.
18. Setterfield J, Shirlaw PJ, Lazarova Z, et al. Paraneoplastic cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol.* 1999;141(1):127-31.
19. Martín JM, Pinazo I, Molina I, Monteagudo C, Villalón G, Reig I, et al. Cicatricial pemphigoid of the Brunsting-Perry type. *Int J Dermatol.* mars 2009;48(3):293-4.
20. Reis Gavazzoni Dias MF, Aparecida Guedes Vilar E, de Oliveira Bento C, et al. Brunsting-Perry Type Pemphigoid Causing Secondary Cicatricial Alopecia in 2 Patients. *Skin Appendage Disord.* 2018;4(4):308-11.
21. Joly P, Ruto F, Thomine E, et al. Brunsting-Perry cicatricial bullous pemphigoid: a clinical variant of localized acquired epidermolysis bullosa? *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(1):89-92.
22. Kurzhals G, Stolz W, Meurer M, et al. Acquired epidermolysis bullosa with the clinical feature of Brunsting-Perry cicatricial bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 1991;127(3):391-5.
23. Xu H-H, Werth VP, Parisi E, et al. Mucous membrane pemphigoid. *Dent Clin North Am.* 2013;57(4):611-30.
24. HAS, 2020 PNDS Pemphigoïde Cicatricielle. Disponible sur: https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_PemphigoideCicatricielle.pdf
25. Clémence, Marie, Florence De Geyer D'Orth. Défense et immunité de la conjonctive thèse de doctorat vétérinaire. Disponible sur: <http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=3731>.
26. Carey B, Setterfield J. Mucous membrane pemphigoid and oral blistering diseases. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(7):732-9..
27. Buonavoglia A, Leone P, Dammacco R, Di Lernia G, Petruzzi M, Bonamonte D, et al. Pemphigus and mucous membrane pemphigoid: An update from diagnosis to therapy. *Autoimmun Rev.* avr 2019;18(4):349-58.

28. Fine JD, Neises GR, Katz SI. Immunofluorescence and immunoelectron microscopic studies in cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 1984;82(1):39-43.
29. Sarret Y, Hall R, Cobo LM, et al. 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.* 1991;24(6 Pt 1):952-8.
30. Kamaguchi M, Iwata H. The Diagnosis and Blistering Mechanisms of Mucous Membrane Pemphigoid. *Front Immunol* 2019, 10, 34.
31. Tyagi S, Bhol K, Natarajan K,. Ocular cicatricial pemphigoid antigen: Partial sequence and biochemical characterization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(25):14714-9.
32. Domloge-Hultsch N, Gammon WR, Briggaman RA, et al. Epiligrin, the major human keratinocyte integrin ligand, is a target in both an acquired autoimmune and an inherited subepidermal blistering skin disease. *J Clin Invest.* 1992;90(4):1628-33.
33. Kirtschig G, Marinkovich MP, Burgeson RE, et al. Anti-basement membrane autoantibodies in patients with anti-epiligrin cicatricial pemphigoid bind the alpha subunit of laminin 5. *J Invest Dermatol.* 1995;105(4):543-8.
34. Société Française d'Ophtalmologie. Rapport SFO 2015 - Surface oculaire. Disponible sur : https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100019.html
35. Begon E, Chosidow O, Wolkenstein P. Disulone. *Ann Dermatol Venereol.* 2004;131(12):1062-73.
36. Rogers RS, Seehafer JR, Perry HO. Treatment of cicatricial (benign mucous membrane) pemphigoid with dapsone. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6(2):215-23.
37. Poskitt L, Wojnarowska F. Minimizing cicatricial pemphigoid orodynia with minocycline. *Br J Dermatol.* 1995;132(5):784-9
38. Reiche L, Wojnarowska F, Mallon E. Combination therapy with nicotinamide and tetracyclines for cicatricial pemphigoid: further support for its efficacy. *Clin Exp Dermatol.* 1998;23(6):254-7.
39. Lee J, Seiffert-Sinha K, Attwood K, et al. A Retrospective Study of Patient-Reported Data of Bullous Pemphigoid and Mucous Membrane Pemphigoid From a US-Based Registry. *Front Immunol.* 2019;10:2219.

40. Wang K, Seitzman G, Gonzales JA. Ocular cicatricial pemphigoid. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(6):543-51.
41. Chosidow O, Lebrun-Vignes B. Systemic corticosteroids. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134(12):942-8.
42. Taurone S, Spoletini M, Ralli M, et al. Ocular mucous membrane pemphigoid: a review. *Immunol Res*. 2019;67(2-3):280-9.
43. Santi CG, Gripp AC, Roselino AM, et al. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2 Suppl 1):33-47.
44. Kim J, Chan JJ. Cyclophosphamide in dermatology. *Australas J Dermatol*. 2017;58(1):5-17.
45. Gaudy-Marqueste C. Other immunosuppressants: azathioprine (Imurel), mycophenolate mofetil (Cellcept), cyclophosphamide (Endoxan). *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134(12):949-56.
46. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(4):500-509.e2.
47. Lapeyre H, Joly P. Rituximab: mabthera. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134(12):968-71.
48. Ingen-Housz-Oro S, Prost-Squarcioni C., Pascal F, et al. Pemphigoïde cicatricielle : traitement par mycophénolate mofétil. *Ann Dermatol Venereol*. 2005; 132(1): 13-16.
49. Megahed M, Schmiedeberg S, Becker J, Ruzicka T. Treatment of cicatricial pemphigoid with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol*. août 2001;45(2):256-9.
50. Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2010;117(3):576-84.
51. Kennedy JS, Devillez RL, Henning JS. Recalcitrant cicatricial pemphigoid treated with the anti-TNF-alpha agent etanercept. *J Drugs Dermatol JDD*. 2010;9(1):68-70.
52. Sacher C, Rubbert A, König C, et al. Treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(1):113-5.

53. Letko E, Miserocchi E, Daoud YJ, et al. A nonrandomized comparison of the clinical outcome of ocular involvement in patients with mucous membrane (cicatricial) pemphigoid between conventional immunosuppressive and intravenous immunoglobulin therapies. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2004;111(3):303-10.
54. Witte M, Zillikens D, Shimanovich I. Intravenous immunoglobulins for rituximab-resistant mucous membrane pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2018;32(8):e321-4.
55. Norn MS. Pemphigoid related to epinephrine treatment. *Am J Ophthalmol.* 1977;83(1):138.
56. Norn MS, Kristensen EB. Benign mucous membrane pemphigoid. II. Cytology. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1974;52(2):282-90
57. Huang LC, Wong JR, Alonso-Llamazares J, et al. Pseudopemphigoid as caused by topical drugs and pemphigus disease. *World J Ophthalmol.* 2015;5(1):1-15.
58. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology.* 2004;111(1):45-52.
59. Dart JK. The 2016 Bowman Lecture Conjunctival curses: scarring conjunctivitis 30 years on. *Eye.* 2017;31(2):301-32.
60. Fiore PM, Jacobs IH, Goldberg DB. Drug-Induced Pemphigoid: A Spectrum of Diseases. *Arch Ophthalmol.* 1987;105(12):1660-3.
61. Bhol K, Mohimen A, Neumann R, et al. Differences in the anti-basement membrane zone antibodies in ocular and pseudo-ocular cicatricial pemphigoid. *Curr Eye Res.* 1996;15(5):521-32.
62. Rahi AH, Chapman CM, Garner A, Wright P. Pathology of practolol-induced ocular toxicity. *Br J Ophthalmol.* 1976;60(5):312-23.
63. Geerling G, Roth M. Pseudopemphigoid Induced by Topical Glaucoma Medications. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2019;236(6):762-6.
64. Gibran SK. Unilateral drug-induced ocular pseudopemphigoid. *Eye.* 2004;18(12):1270-1270.
65. Vahdani K, Thaller VT, Albanese G, et al. Periocular Amyloidosis Manifesting as Pseudopemphigoid Treated With Mitomycin C. *Cornea.* 2017;36(4):518-20.

66. Collège des Ophtalmologistes. Item 82 : Glaucome chronique. :11 disponible sur <http://campus.cerimes.fr/ophtalmologie/enseignement/ophtalmo17/site/html/cours.pdf>.
67. Inserm. Glaucome .2013. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/glaucome>.
68. Mantravadi AV, Vadhar N. Glaucoma. Prim Care. 2015;42(3):437-49.
69. Société Française d'Ophtalmologie. 2010. Glaucome chronique. Disponible sur: [https://www.sfo.asso.fr/files/files//18_GLAUCOME_2010\[1\].pdf](https://www.sfo.asso.fr/files/files//18_GLAUCOME_2010[1].pdf).
70. Quigley HA. Glaucoma. Lancet Lond Engl. 2011;377(9774):1367-77.
71. McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. J Optom. juin 2017;10(2):71-8.
72. Bron A, Chaine G, Villain M, et al. Les facteurs de risque du glaucome primitif à angle ouvert. 2008; 31 (4): 435-444.
73. Zhang X, Liu Y, Wang W, et al. Why does acute primary angle closure happen? Potential risk factors for acute primary angle closure. Surv Ophthalmol. 2017;62(5):635-47.
74. HAS. 2007. Synthèse dépistage et diagnostic précoce du glaucome problématique et perspectives en france. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/depistage_et_diagnostic_precoce_du_glaucome___pr_oblematique_et_perspectives_en_france_synthese.pdf.
75. Kane R, Napo A, Kaba M, et al. Study of primary open-angle glaucoma at the Institute of Tropical African Ophthalmology, Mali. Mali Med. 2017;32(1):10-6.
76. Tham CCY, Leung DY, Kwong YYY, et al. Factors correlating with failure to control intraocular pressure in primary angle-closure glaucoma eyes with coexisting cataract treated by phacoemulsification or combined phacotrabeculectomy. Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa. 2015;4(1):56-9.
77. Bevers C, Blanckaert G, Van Keer K, et al. Semi-automated kinetic perimetry: Comparison of the Octopus 900 and Humphrey visual field analyzer 3 versus Goldmann perimetry. Acta Ophthalmol (Copenh). 2019;97(4):e499-505.
78. Hamard P. La gonioscopie. J Fr Ophtalmol. 2007; 30 (5): 43-46.
79. Conlon R, Saheb H, Ahmed IIK. Glaucoma treatment trends: a review. Can J Ophthalmol. 2017;52(1):114-24.

80. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014;311(18):1901-11.
81. VIDAL. 2020. Glaucome chronique à angle ouvert - Prise en charge. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1747/glaucome_chronique_a_angle_ouvert/prise_en_charge/.
82. VIDAL. 2018. glaucome. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recherche/index/q:glaucome /](https://www.vidal.fr/recherche/index/q:glaucome/).
83. Giocanti-Aurégan A, Abitbol O, et al. Selective Laser Trabeculoplasty in the treatment of chronic open-angle glaucoma: retrospective analysis 12 years after treatment in a cohort of 28 patients. *J Fr Ophtalmol*. 2014;37(10):812-7.
84. Kumar H, Mansoori T, Warjri GB, et al. Lasers in glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(11):1539-53.
85. Kramer TR, Noecker RJ. Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye bank eyes. *Ophthalmology*. 2001;108(4):773-9.
86. Samples JR, Singh K, Lin SC, et al. Laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma: a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2296-302.
87. Hirabayashi MT, Rosenlof TL, An JA. Comparison of successful outcome predictors for MicroPulse® laser trabeculoplasty and selective laser trabeculoplasty at 6 months. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2019;13:1001-9.
88. Institut de l'œil des Laurentides. Chirurgie pénétrante et non pénétrante. Disponible sur: <http://www.institutdeloeil.com/chirurgie-de-loeil/chirurgie-du-glaucome/chirurgie-penetrante-et-non-penetrante.html>.
89. Koike KJ, Chang PT. Trabeculectomy: A Brief History and Review of Current Trends. *Int Ophthalmol Clin*. 2018;58(3):117-33.
90. Matlach J, Klink T. Trabeculectomy versus canaloplasty. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges*. 2015;112(4):325-31.
91. Roy S, Mermoud A. Deep Sclerectomy. *Dev Ophthalmol*. 2017;59:36-42.

92. Hamard P, May F, Quesnot S, et al. La cyclophotocoagulation transsclérale au laser diode dans le traitement des glaucomes réfractaires du sujet jeune. *J Fr Ophthalmol.*2000; 23 (8) 773.
93. Aref AA, Gedde SJ, Budenz DL. Glaucoma Drainage Implant Surgery. *Dev Ophthalmol.* 2017;59:43-52.
94. Chatzara A, Chronopoulou I, Theodossiadis G, et al. XEN Implant for Glaucoma Treatment: A Review of the Literature. *Semin Ophthalmol.* 2019;34(2):93-7.
95. Anders N, Wollensak J. Ocular pseudopemphigoid after topical drug administration. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd.* 1994;205:61-4 .
96. Butt Z, Kaufman D, McNab A, et al. Drug-induced ocular cicatricial pemphigoid: a series of clinico-pathological reports. *Eye Lond Engl.* 1998;12 (Pt 2):285-90.
97. Hirst L, Werblin T, Novak M, et al. Drug-Induced Cicatrizing Conjunctivitis Simulating Ocular Pemphigoid. *Cornea.* 1982;1.
98. Patten JT, Cavanagh HD, Allansmith MR. Induced ocular pseudopemphigoid. *Am J Ophthalmol.* 1976;82(2):272-6.
99. Pouliquen Y, Patey A, Foster CS, et al. Drug-induced cicatricial pemphigoid affecting the conjunctiva. Light and electron microscopic features. *Ophthalmology.* 1986;93(6):775-83.
100. Hoffer KJ. Pemphigoid related to epinephrine treatment. *Am J Ophthalmol.* 1977;83(4):601.
101. Ostler HB, Okumoto M, Daniels T, et al. Drug induced cicatrisation of the conjunctiva. *Contact Dermatitis.* 1983;9(2):155.
102. Herbort CP, Matter M, Uffer S. Topical retinoic acid treatment of drug-induced pseudopemphigoid. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 1986;193(1-2):27-33.
103. Kremer I, Rozenbaum D, Aviel E. Immunofluorescence findings in pseudopemphigoid induced by short-term idoxuridine administration. *Am J Ophthalmol.* 1991;111(3):375-7.
104. Lass JH, Thoft RA, Dohlman CH. Idoxuridine-Induced Conjunctival Cicatrization. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(5):747-50.
105. Joost TV, Crone RA, Overdijk AD. Ocular cicatricial pemphigoid associated with practolol therapy. *Br J Dermatol.* 1976;94(4):447-50.

106. Broadway D, Grierson I, Hitchings R. Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva. *Br J Ophthalmol.* 1993;77(9):590-6.
107. Ellies P, Anderson D, Dighiero P, Legeais JM, Renard G, Tseng SS. Human amniotic membrane transplantation in the treatment of ocular surface diseases. *J Fr Ophtalmol.* 2001;24(5):546-56.
108. Cram DL, Griffith MR, Fukuyama K. Pemphigus-like antibodies in cicatricial pemphigoid. *Arch Dermatol.* 1974;109(2):235-8.
109. Fellner MJ, Fukuyama K, Moshell A, et al. Intercellular antibodies in blood and epidermis. A histochemical study of IgG immunoglobulins in patients with late reactions to penicillins and their comparison with similar antibodies in patients with pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 1973;89(2):115-26.

RESUME DE LA THESE :

Introduction : La pseudo-pemphigoïde oculaire iatrogène est une pathologie oculaire rare, induite par l'utilisation de collyres au long cours. Elle est cliniquement et histologiquement indissociable de la pemphigoïde oculaire cicatricielle idiopathique. Son diagnostic repose sur la présentation clinique, l'analyse histologique, et la chronologie médicamenteuse.

Nous rapportons un cas de pseudo-pemphigoïde oculaire induite par le chlorure de benzalkonium, conservateur largement utilisé dans les collyres anti-glaucomeux.

Observation : Une patiente de 69 ans, était traitée par plusieurs collyres contenant du chlorure de benzalkonium pour un glaucome chronique difficile à équilibrer. Après neuf mois de traitements locaux elle a présenté des signes de conjonctivite cicatricielle avec baisse d'acuité visuelle pour lesquelles elle a reçu un traitement par corticothérapie systémique et immunosuppresseurs, peu efficaces et responsables d'effets secondaires. L'analyse médicamenteuse a pu mettre en évidence la présence d'un composé commun à tous les traitements utilisés : le chlorure de benzalkonium. L'arrêt des traitements contenant cette molécule a permis une amélioration spectaculaire de l'atteinte oculaire, et des collyres anti-glaucomeux sans conservateurs ont pu être repris.

Discussion : Devant un tableau de pemphigoïde oculaire, il est indispensable de mener une enquête médicamenteuse précise à la recherche de médicaments possiblement inducteurs, permettant de poser le diagnostic de pseudo-pemphigoïde oculaire. Son traitement repose avant tout sur l'arrêt des médicaments en cause. Cela permet dans certains cas d'enrayer la maladie. Cependant la maladie peut s'autonomiser, et nécessiter l'introduction de traitements systémiques comme dans la pemphigoïde cicatricielle idiopathique.

TITRE EN ANGLAIS: Pseudo ocular cicatricial pemphigoid induced by topical antiglaucomatous treatments.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2020

MOTS-CLES : pseudo-pemphigoïde oculaire, pemphigoïde des muqueuses, glaucome, enquête pharmacologique.

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
