

## I Le dossier – Surface oculaire et médecine interne

# Savoir penser aux maladies bulleuses

**RÉSUMÉ:** Devant une conjonctivite chronique rebelle ou compliquée de fibrose conjonctivale avec symblépharons et comblements des culs-de-sac, il faut rechercher une maladie systémique et en particulier une dermatose bulleuse. Si certaines étiologies sont évidentes, comme le syndrome de Lyell Stevens-Johnson ou l'épidermolyse bulleuse congénitale, les dermatoses bulleuses auto-immunes comme les pemphigoïdes des muqueuses peuvent poser des problèmes diagnostiques. Nous allons voir dans cet article comment faire le diagnostic d'une atteinte oculaire de maladie bulleuse et comment la prendre en charge.



**S. DOAN**

Service d'Ophtalmologie,  
Hôpital Bichat et Fondation A. de Rothschild,  
PARIS.

### ■ Pemphigoïdes des muqueuses

Les pemphigoïdes des muqueuses sont des dermatoses bulleuses sous-épithéliales auto-immunes caractérisées par un dépôt d'anticorps au niveau de la membrane basale des épithéliums atteints, dont l'épithélium conjonctival. L'inflammation qui en résulte aboutit au niveau conjonctival à une fibrose. La pemphigoïde cicatricielle ou maladie de Lortat-Jacob est la forme clinique la plus connue en ophtalmologie. Les autres formes sont la dermatose à IgA linéaire, l'épidermolyse bulleuse acquise et la dermatite herpétiforme.

Nous limiterons la description à la pemphigoïde cicatricielle.

#### 1. Clinique

Elle touche le sujet âgé et peut être associée à d'autres atteintes muco-cutanées, avant tout la bouche et les gencives (gingivite desquamative, érosions post-bulleuses pouvant évoquer des aphtes), moins fréquemment les autres muqueuses nasales, génitales ou digestives, et la peau (bulles). À noter que certaines atteintes comme l'atteinte laryngée peuvent engager le pronostic fonctionnel voire vital. Il existe des formes purement oculaires. Il est cependant souhaitable d'adresser le patient dans un centre der-

matologique spécialisé pour rechercher ces atteintes extra-oculaires.

L'histoire de la maladie retrouve des poussées d'inflammation conjonctivale avec sécrétions traînant sur plusieurs semaines, et très souvent un facteur déclenchant chirurgical comme une chirurgie de la cataracte ou une cure d'ectropion/entropion/trichiasis. En effet, toute chirurgie peut réactiver une pemphigoïde quiescente ou aggraver une inflammation déjà présente mais non diagnostiquée. C'est la raison pour laquelle il faudra évoquer le diagnostic devant toute fibrose conjonctivale évolutive ou tout entropion trichiasis avec fibrose. Enfin, on recherchera un traitement par collyres au long cours, qui peut être un diagnostic différentiel.

Cliniquement, la maladie se manifeste par des poussées de conjonctivites traînantes uni- ou bilatérales, avec une rougeur conjonctivale et des sécrétions. La fibrose conjonctivale avec comblement des culs-de-sac et symblépharons (**fig. 1**) est un marqueur constant et évolutif, pouvant aller jusqu'à l'ankyloblépharon, avec un œil engagé dans la fibrose. Un entropion de type cicatriciel avec trichiasis (**fig. 2**) secondaire à la fibrose complique presque toujours l'évolution. Une blépharite avec dysfonctionnement meibomien est très fréquente.



**Fig. 1 :** Symblépharon et comblement du cul-de-sac inférieur, avec inflammation conjonctivale.



**Fig. 3 :** Néovascularisation et conjonctivalisation cornéenne.



**Fig. 2 :** Trichiasis, avec lentille sclérale.



**Fig. 4 :** Ulcère cornéen.

L'atteinte cornéenne est inconstante mais fait toute la gravité de cette pathologie. Le mécanisme en est multiple : irritation mécanique par le trichiasis, la sécheresse, la kératinisation du bord libre, insuffisance limbique, surinfection... L'atteinte la plus classique est une kératite ponctuée superficielle (KPS) chronique. Une conjonctivalisation (**fig. 3**) de la cornée est la complication la plus redoutable, pouvant aboutir plus ou moins rapidement à un recouvrement cornéen total. L'évolution peut s'émailler d'ulcères cornéens (**fig. 4**), de surinfections. La sécheresse parfois sévère peut également entraîner une kératinisation de la surface oculaire.

## 2. Diagnostics différentiels

Parmi les principales causes de fibrose conjonctivale, nous citerons :

- la **rosacée** oculaire, qui est le diagnostic différentiel principal, du fait de la blépharite associée. On recherchera une rosacée du visage. À noter que les cyclines, traitement des rosacées, peuvent également être efficaces dans

les formes modérées de pemphigoïde. On prescrira volontiers cet antibiotique en cas de doute diagnostique ;

- les séquelles de conjonctivite infectieuse à **adénovirus** ou à streptocoques sont classiques et très fréquentes. C'est la principale cause de fibrose conjonctivale chez le jeune. L'atteinte est non évolutive ;

- les **brûlures** oculaires, les **chirurgies** multiples conjonctivales ;

- le **trachome** doit être recherché si le patient a vécu en zone d'endémie, mais la fibrose n'est pas évolutive ;

- la **kératoconjonctivite atopique**, qui se caractérise par une kératoconjonctivite chronique avec eczéma palpébral dans le cadre d'une dermatite atopique. La fibrose est en général modérée mais progressive ;

- la **réaction du greffon contre l'hôte** (GVH) survenant après allogreffe de moelle osseuse qui cause une conjonctivite fibrosante avec kératoconjonctivite sèche ;

- les syndromes de **Stevens-Johnson et Lyell**, survenant après prise médicamenteuse (toxidermie).

## 3. Diagnostic de certitude

Le diagnostic repose sur la biopsie muqueuse ou cutanée d'une zone atteinte. La conjonctive n'est biopsiée que si le prélèvement n'est pas possible ailleurs. C'est pourquoi il faut adresser le patient dans le service de dermatologie d'un centre de référence des maladies bulleuses qui sera le plus à même de faire le bilan extra-oculaire de cette maladie rare. De plus, les techniques d'analyse du prélèvement nécessitent un laboratoire entraîné pour mettre en évidence un dépôt d'anticorps au niveau de la membrane basale par immunofluorescence directe, voire par immunomicroscopie électronique. Les corticoïdes doivent être arrêtés 1 mois avant pour ne pas négativer l'examen. En cas de biopsie négative, si le tableau est très évocateur de pemphigoïde, on discutera un test thérapeutique.

## 4. Traitement

Le traitement de la maladie active est géré par les dermatologues, en collaboration avec l'ophtalmologiste. Il est avant tout systémique, reposant sur les immunosuppresseurs/immunomodulateurs :

- en cas de forme non évolutive, on discute l'abstention ou les cyclines orales au long cours, qui ont l'avantage d'être également efficaces sur la rosacée, en cas de doute diagnostique ;

- dans les formes modérées, la dapsonne orale est prescrite. Les complications hématologiques doivent être surveillées en début de traitement (agranulocytose, méthémoglobinémie) mais également au long cours (anémie hémolytique). La sulfasalazine est une alternative ;

- dans les formes sévères, le cyclophosphamide par voie IV ou orale est le traitement de choix. Une corticothérapie est parfois introduite dans les formes très aiguës, mais la corticodépendance est de règle. Dans les formes rebelles, le rituximab, les anti-TNF $\alpha$  et les immunoglobulines intraveineuses sont proposés. Le rituximab est probablement le traitement le plus efficace, d'action rapide.

## ■ Le dossier – Surface oculaire et médecine interne

Il s'administre par voie IV, par cycles de deux perfusions qui sont répétées tous les 6 mois.

Localement, seuls les collyres lubrifiants sont indiqués et les corticoïdes parfois utiles en cas d'inflammation résiduelle minime. La ciclosporine collyre peut soulager des symptômes de sécheresse mais ne contrôlera pas une inflammation évolutive. Le trichiasis doit être traité sans attendre que la maladie soit contrôlée car l'irritation des cils favorise l'inflammation. Les verres scléraux peuvent aussi être utiles en cas d'épithéliopathie persistante, lorsque la maladie est contrôlée. Une chirurgie de la cataracte, des paupières ou le traitement des séquelles ne peut s'envisager qu'à distance d'une poussée après au moins 6 mois de traitement systémique efficace. La reconstruction des culs-de-sac conjonctivaux est en général efficace, alors que la chirurgie de la cornée est plus complexe et souvent décevante. En effet, l'insuffisance en cellules souches limniques et la sécheresse sévère expliquent les échecs fréquents. Une chirurgie de reconstruction cornéenne est donc fortement déconseillée. C'est pourquoi il est important de poser le diagnostic le plus tôt possible et d'adresser les patients dans des centres spécialisés.

### ■ Autres conjonctivites fibrosantes des maladies de système

On peut noter une conjonctivite fibrosante en dehors d'une pemphigoïde des muqueuses, dans les maladies auto-immunes ou de système suivantes :

- pemphigus paranéoplasique : à la différence du pemphigus vulgaire, cette forme clinique peut être fibrosante ;
- lichen plan : il s'agit d'un diagnostic différentiel important pouvant mimer une pemphigoïde des muqueuses. Mais sur la biopsie conjonctivale, il n'y a pas de dépôts d'anticorps et la couche de cellules épithéliales basales est détruite par une infiltration lymphocytaire ;
- sclérodermie : la fibrose est en général très modérée, limitée à des stries sous-conjonctivales ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren : c'est une évolution peu fréquente de la maladie, mais qui pose de véritables problèmes de diagnostic différentiel avec une pemphigoïde qui peut d'ailleurs aussi être associée.

### ■ Autres conjonctivites

Les dermatoses bulleuses auto-immunes non fibrosantes sont avant tout la pem-

phigoïde bulleuse et le pemphigus vulgaire, qui sont responsables d'une inflammation conjonctivale avec parfois ulcères conjonctivaux, (pseudo-)membranes, mais sans fibrose conjonctivale séquellaire.

### ■ Conclusion

Au total, la pemphigoïde des muqueuses est une maladie rare mais redoutable car potentiellement cécitante. On doit y penser devant toute fibrose conjonctivale évolutive du sujet âgé. Un adressage en centre de référence de dermatoses bulleuses est indispensable car le diagnostic et le traitement sont complexes.

### POUR EN SAVOIR PLUS

- PISELLA PJ, BAUDOUIN C, HOANG-XUAN T. Surface oculaire. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. *Elsevier-Masson*, 2015.
- DOAN S, *La sécheresse oculaire : de la clinique au traitement*. Medcom, 2009.
- GABISON E, DOAN S, HOANG-XUAN T. Pathologie immunologique de la conjonctivite (en dehors de l'allergie). EMC Ophtalmologie, *Elsevier Masson*, 2006, 21-130-E-15.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.