



**HAL**  
open science

# Étude rétrospective de la prise en charge des pemphigoïdes des muqueuses de la cavité orale au CHU de Bordeaux

Emma Fribourg

► **To cite this version:**

Emma Fribourg. Étude rétrospective de la prise en charge des pemphigoïdes des muqueuses de la cavité orale au CHU de Bordeaux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04159730

**HAL Id: dumas-04159730**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04159730>**

Submitted on 12 Jul 2023

**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.

U.F.R. D'ODONTOLOGIE

Année 2023

Thèse n°53

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN CHIRURGIE  
DENTAIRE**

DES CHIRURGIE ORALE

Présentée et soutenue publiquement

Par FRIBOURG, Emma Jeanne Antoinette

Né(e) le 08/12 /1997 à Clermont-Ferrand

Vendredi 30 juin 2023 18h

**Étude rétrospective de la prise en charge des  
pemphigoïdes des muqueuses de la cavité orale au CHU de  
Bordeaux**

Sous la direction de : Jean-Christophe FRICAIN

Membres du jury :

Mr CATROS Sylvain  
Mme Fénelon Mathilde  
Mr LAGARDE Xavier  
Mme SMIRANI Rawen  
Mme PHAM LEDARD Anne

Professeur des Universités  
Maître de Conférences Universitaire  
Assistant  
Maître de Conférences Universitaire  
Professeur des Universités

Président  
Rapporteur  
Assesseur  
Assesseur  
Invité

# UNIVERSITE DE BORDEAUX

MAJ  
01/01/2023

**Président** M. LEWIS Dean  
**Directeur de Collège des Sciences de la Santé** M. PELLEGRIN Jean-Luc

## **COLLEGE DES SCIENCES DE LA SANTE UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DES SCIENCES**

**Directrice** Mme BERTRAND Caroline 58-01  
**Directeur Adjoint à la Pédagogie** M. DELBOS Yves 56-01  
**Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche** M. CATROS Sylvain 57-01  
**Directeur Adjoint – Chargé des Relations Internationales** M.SEDARAT Cyril 57-01

### **ENSEIGNANTS DE L'UFR**

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Mme	Caroline	BERTRAND	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Sylvain	CATROS	Chirurgie orale	57-01
M.	Raphaël	DEVILLARD	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Bruno	ELLA NGUEMA	Sciences anatomiques et physiologiques - Biomatériaux	58-01
M.	Jean- Christophe	FRICAIN	Chirurgie orale	57-01

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

Mme	Elise	ARRIVÉ	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Audrey	AUSSEL	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
Mme	Cécile	BADET	Biologie Orale	57-01
M.	Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Michel	BARTALA	Prothèse dentaire	58-01
M.	Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Christophe	BOU	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Sylvie	BRUNET	Chirurgie orale	57-01
M.	Jacques	COLAT PARROS	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M,	Jean- Christophe	COUTANT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M.	François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
M,	Emmanuel	D'INCAU	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Mathilde	FENELON	Chirurgie Orale	57-01
Mme	Hélène	FRON-CHABOUIS	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Dominique	GILLET	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Olivia	KEROUREDAN	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Jean-François	LASSERRE	Prothèse dentaire	58-01
M.	Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
M.	Adrien	NAVEAU	Prothèse dentaire	58-01

M.	Philippe	POISSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
M.	Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	François	ROUZÉ L'ALZIT	Prothèse dentaire	58-01
M.	Johan	SAMOT	Biologie Orale	57-01
Mme	Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mme	Rawen	SMIRANI	Parodontologie	57-01
Mme	Noélie	THEBAUD	Biologie Orale	57-01
M.	Eric	VACHEY	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01

#### **PRATICIENS HOSPITALIER-UNIVERSITAIRE**

M.	Pierre-Hadrien	DECAUP	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Julia	ESTIVALS	Odontologie pédiatrique	56-01

#### **AUTRES ENSEIGNANTS**

M.	Maxime	BOITEAUD	CDD 2e degré Santé publique	56-02
----	--------	----------	-----------------------------	-------

#### **CCU-AH (Chefs de Clinique Universitaire - Assistant des Hôpitaux)**

M.	Adrien	AMELINE	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	William	AUMAILLEY	Prothèse dentaire	58-01
M.	Baptiste	BERGES	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Virginie	CHUY	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Diane	DELADRIERE	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Mathieu	DELOLME	Parodontologie	57-01
M.	Quentin	DESPERIEZ	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Laura	DONNET	Biologie Orale	57-01
Mme	Laurie	FUCHS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Joran	GARDIN	Parodontologie	57-01
M.	Paul	GIRARDEAU	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M.	Pierre-André	GUILLAUD	Parodontologie	57-01
M.	Louis	HUAULT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M.	Jean-Baptiste	IRIBARREN	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Aymeric	JOUBERT DU CELLIER	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Sarah	KAWCHAGIE	Prothèse Dentaire	58-01
Mme	Camille	LACAULE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Xavier	LAGARDE	Chirurgie Orale	57-01
M.	Clément	LEBRET	Chirurgie Orale	57-01
Mme	Mathilde	LEVRIER	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Léa	MASSE	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Chiara	PASCALI	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Imane	RAMDANI	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Ana	RIBEIRO MAGALHES	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme	Florianne	VILLAT	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Clément	VACHEY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01

## REMERCIEMENTS

---

*A notre maître et Président du jury,*

**Monsieur le Professeur Sylvain CATROS,**

Professeur des Universités – Praticien hospitalier Chirurgie Orale  
Directeur Adjoint à la Recherche, UFR d'odontologie, Université de Bordeaux  
Chef du service de Chirurgie Orale, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider cette soutenance de thèse. Je vous remercie pour votre bienveillance, patience et disponibilité, et souhaite exprimer mon immense respect pour votre enseignement.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et mon profond respect.

*A mes maîtres et Directeur de thèse,*

**Monsieur le Professeur Jean-Christophe Fricain**

Professeur des Universités – Praticien hospitalier  
Section chirurgie orale, Pathologie et thérapeutique  
CHU de Bordeaux

Je suis honorée d'avoir pu réaliser ce travail à vos côtés.

La dermatologie buccale est une spécialité que j'ai beaucoup apprécié au cours de mon internat, et que je continuerai de pratiquer plus tard. Votre pédagogie y est certainement pour beaucoup. Je suis fière d'avoir pu bénéficier de votre enseignement.

Je tiens particulièrement à vous remercier pour votre implication et bienveillance dans notre formation, vous êtes un soutien précieux à tous vos internes. Vous avez également su m'accompagner tout au long de cet internat, et je vous en suis très reconnaissante.

Veillez trouver ici l'expression de mon admiration et de mon profond respect.

*A notre rapporteur de thèse,*

**Madame le Docteur Mathilde FENELON**

Maître de Conférences des Universités – Praticien hospitalier  
Section Chirurgie Orale  
CHU de Bordeaux

Je te remercie profondément d’avoir accepté d’être le rapporteur de ce travail, tu me fais l’honneur de participer à ce jury. Je te suis très reconnaissante pour ta disponibilité et pédagogie.

Je te prie de trouver ici l’expression de mon profond respect.

*A notre assesseur,*

**Monsieur le Docteur Xavier LAGARDE**

Assistant – Praticien hospitalier  
Section Chirurgie Orale  
CHU de Bordeaux

Je te remercie d’avoir accepté de faire partie de mon jury, c’est un honneur et plaisir de t’avoir à mes côtés ce jour.

Je te prie de trouver ici l’expression de ma grande reconnaissance.

*A notre assesseur,*

**Madame le Docteur Rawen SMIRANI**

Maître de Conférences des Universités – Praticien hospitalier  
Section Parodontologie  
CHU de Bordeaux

Je te remercie d’avoir accepté de juger ce travail. Je te suis reconnaissante de ton enseignement et patience ces mardis après-midi.

Je te prie de trouver ici l’expression de mon profond respect.

**Madame le Professeur Pham-Ledard Anne**

Professeur des Universités – Praticien hospitalier  
Section dermatologie  
CHU de Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury.

Veillez trouver le témoignage de ma profonde considération.

*Sans oublier,*

**L'équipe de Chirurgie maxillo-faciale de Bordeaux :**

Pr Majoufre, Dr Bondaz, Dr Dubreuil, Dr Claveleau, Dr Ansidei, Dr Pallu.

Merci pour votre enseignement, rigueur et patience.

**L'équipe d'ORL à Pau :**

Dr Mondina, Dr Fierens, Dr Raux, Dr Manfredi.

Merci pour votre bienveillance, votre pédagogie, et vos précieux conseils. J'ai beaucoup aimé apprendre à vos côtés.

**L'équipe du service odontologie à Bordeaux :**

Dr Piteux, Dr Rouze L'Alzit, Dr D'Incau, merci pour votre disponibilité, et vos conseils avisés.

Dr Delolme, merci pour ta patience, ton calme et ta gentillesse.

Dr Lacaule, merci pour ton entrain et ta présence rassurante.

Dr Fuchs, merci pour ces mercredis apaisants passés ensemble.

Ainsi qu'à tous les enseignants croisés de près ou de loin,

*A ma famille,*

A mes parents,

Un grand merci, je suis fière de pouvoir vous présenter ce travail, qui signe bientôt la fin de ce parcours, et qui n'aurait pu se réaliser sans votre implication. Merci pour votre soutien, votre présence et bienveillance. Après 25 ans, je veux encore vous remercier et vous montrer à quel point je vous suis reconnaissante.

J'espère avoir une vie professionnelle et familiale aussi épanouie que la vôtre.

A mon frère, et mes sœurs, ma petite fratrie,

Merci de m'avoir supporté et encouragé ces années. Vous êtes et serez toujours les plus beaux et intelligents, et ce bien sûr, en toute objectivité.

A mes grands-parents,

Merci pour vos enseignements de la vie, vos parcours professionnels resteront des exemples à mes yeux.

*A mes amis,*

A mes copines de Fénelon,

Vous avez fait partie de ma vie clermontoise, j'espère que vous continuerez à faire partie de ma vie bordelaise. Merci pour cette belle et vieille amitié. (Joyeux 13 ans).

A mes dentistes préférés,

Merci pour ces jolies années clermontoises à vos côtés. A nos soirées raffinées des bodegas, arrosoirs, WEI, galas et autres fantaisies, week-end de qualité, et à tous ces agréables moments passés à vos côtés.

A mes copains Bordelais,

A la team de l'internat bordelais et palois, merci pour tous ces souvenirs à vos côtés, vivre avec vous aura été une chouette expérience.

Les agneaux, à ces DJ qui nous emmènent au bout des soirées, à ces oiseaux de nuits, aux chipies, aux colocs max, bref à ces internes monstrueux et (un peu) affreux.

On va continuer encore un peu, les bêtises ne sont pas tout à fait terminées.

A OT,

Tu es ma belle rencontre bordelaise, merci pour ces soirées et ces lendemains productifs. J'ai déjà hâte que tu rentres des tropiques pour reprendre la vie bordelaise à tes côtés !

Oh Faulat, ou Hugo, mais plutôt Faulat,

Merci de m'avoir soutenue, et de continuer à me faire avoir les pieds sur terre. Merci pour ces moments et les prochains.

*A mes co internes,*

Les Descopains de la Descoterie, je suis très heureuse de faire partie de cette spécialité si soudée,

Catherine,

Merci d'avoir supporté et participé à former le bébé que j'étais. Je te suis reconnaissante pour tout, merci.

Lélia & Jade, alias chipiegang,

Merci pour ces moments, j'ai hâte du prochain semestre avec vous. Merci pour votre patience, tolérance et bonne humeur constante. Lélia, un énorme merci pour avoir accepté d'être un des examinateurs, et d'avoir scoré sans broncher ces quelques centaines de photos. Jade, sans qui le format papier de cette thèse n'aurait pu exister, merci.

Paul,

Merci pour ton entrain quotidien et ton humour, j'ai hâte de travailler à tes côtés.

Chloé,

Merci d'avoir été l'écoute attentive et bienveillante à mes débuts.

Quentin,

Nous n'avons pas encore travaillé ensemble mais cela ne saurait tarder.

Clément,

Co-interne puis chef, notre défenseur de la chir orale du PQR, merci pour ta confiance et ton investissement auprès de nous.

Xavier,

Cher membre du jury, merci de ta disponibilité permanente et bienveillance ! A chaque situation, un Xavier. Une Petzl entre autre.

Les co internes maxillo et ORL,

Merci pour ce second et troisième semestre à vos côtés, on se rejoint au prochain !  
Adrien, particulièrement, merci pour ce duo explosif et festif à Pau.

Les co internes du PQR de médecine bucco-dentaire et d'orthodontie,  
Merci pour ces collaborations passées et futures.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>14</b>
<b>1. Généralités sur la pemphigoïde des muqueuses.....</b>	<b>14</b>
1.1 Définition.....	14
1.2 Épidémiologie.....	14
1.3 Pathogénie.....	14
1.4 Diagnostic.....	17
1.4.1 Examen clinique.....	17
1.4.2 Examens complémentaires.....	17
1.5 Traitement.....	19
1.5.1 Topique.....	19
1.5.2 Systémique.....	20
<b>2. Justification de l'étude.....</b>	<b>24</b>
<b>3. Objectif.....</b>	<b>25</b>
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODE.....</b>	<b>26</b>
<b>1. Patients.....</b>	<b>26</b>
1.1 Critères d'inclusion.....	26
1.2 Critère d'exclusion/de non inclusion.....	26
<b>2. Recueil de données.....</b>	<b>26</b>
<b>3. Description du score.....</b>	<b>27</b>
<b>4. Déroulement de l'étude.....</b>	<b>28</b>
<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>30</b>
<b>1. Population incluse.....</b>	<b>30</b>
<b>2. Types de traitements.....</b>	<b>33</b>
<b>3. Disparition du signe de la pince.....</b>	<b>36</b>
<b>4. Score « ODSS ».....</b>	<b>39</b>
4.1 Score de l'activité issu du score « ODSS ».....	39
4.2 Score global « ODSS ».....	42
<b>5. Corrélation des 2 critères de jugements.....</b>	<b>44</b>
<b>6. Effets indésirables.....</b>	<b>46</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>47</b>
<b>1. Forces et limites.....</b>	<b>47</b>
<b>2. Critères de jugements.....</b>	<b>48</b>
2.1 Score ODSS et Score de l'Activité.....	48
2.2 Disparition du signe de la pince.....	49
2.3 Concordance des 2 critères de jugements.....	49
<b>3. Principaux résultats.....</b>	<b>49</b>
<b>4. Ouverture.....</b>	<b>50</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>51</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>54</b>

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

---

ABSIS : Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

IFD : Imunno-Fluorescence Directe

IFI : Imunno-Fluorescence Indirecte

G6PD : Enzyme glucose-6-phosphonate déshydrogénase

MMPDAI : Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index

NFS : Numération plaquettaire

ODSS : Oral Disease Severity Score

PGA : Physician's Global Assessment

PM : Pemphigoïdes des muqueuses

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Suivi

**LISTE DES FIGURES / TABLEAUX / ANNEXES**

---

FIGURE 1 ..... 15  
FIGURE 2 ..... 15  
FIGURE 3 ..... 16  
FIGURE 4 ..... 18  
FIGURE 5 ..... 23  
FIGURE 6 ..... 25  
ANNEXE 1 ..... 28  
FIGURE 7 ..... 30  
TABLEAU 1 ..... 31  
FIGURE 8 ..... 32  
FIGURE 9 ..... 33  
FIGURE 10 ..... 34  
TABLEAU 2 ..... 35  
TABLEAU 3 ..... 37  
TABLEAU 4 ..... 38  
TABLEAU 5 ..... 39  
TABLEAU 6 ..... 40  
TABLEAU 7 : ..... 41  
TABLEAU 8 ..... 42  
FIGURE 11 ..... 43  
TABLEAU 9 : ..... 45  
FIGURE 12 ..... 46  
ANNEXE 2 ..... 52  
ANNEXE 3 ..... 53

# INTRODUCTION

---

## 1. Généralités sur la pemphigoïde des muqueuses

### 1.1 Définition

Les pemphigoïdes des muqueuses, aussi appelées pemphigoïdes cicatricielles, sont des dermatoses bulleuses auto-immunes sous épithéliales.

Les sites atteints sont majoritairement la muqueuse orale et conjonctivale. Les lésions peuvent être également retrouvées au niveau oto-rhino-laryngologiques, anogénitales ou cutanées (1,2).

Il existe 3 stades définis par les Recommandations Européennes de diagnostic et prise en charge des pemphigoïdes des muqueuses de 2021 à savoir : légère si l'atteinte est limitée à la muqueuse buccale, modérée avec atteinte cutanée concomitante versus sévère lorsque des sites muqueux extrabuccaux sont atteints tels que muqueuses anogénitales, oculaires, œsophagiennes, avec ou sans atteinte cutanée (3–5).

La maladie se caractérise par des périodes de poussées aiguës et des périodes de rémission (6,7).

On retrouve dans 85% des cas des atteintes buccales avec notamment des ulcérations, siégeant au niveau de la gencive (80% des cas), de la muqueuse alvéolaire (58%), du palais (26%), de la crête alvéolaire (16%), de la langue (15%) et de la lèvre inférieure (7%) (8–12).

L'atteinte conjonctivale se traduit par la présence d'une conjonctive synéchiante, présente dans 60 à 70% des cas (7,13).

Les diagnostics différentiels sont nombreux : pemphigoïde bulleuse avec atteinte orale, épidermolyse bulleuse acquise, dermatose à IgA linéaire, pemphigus, lichen plan, érythème polymorphe, Syndrome de Stevens Johnsons, lupus érythémateux disséminé, gingivite d'origine bactérienne (14).

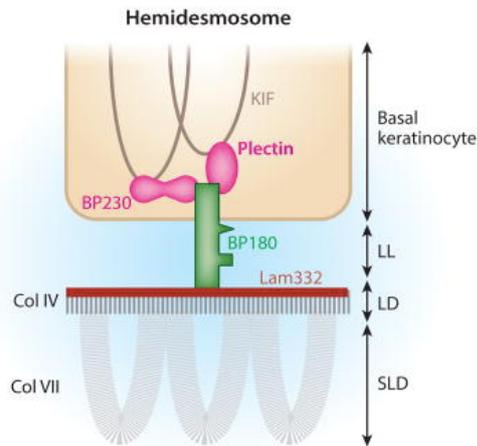
### 1.2 Épidémiologie

La pemphigoïde des muqueuses est la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes de la cavité orale. Elle apparaît tardivement entre la sixième et huitième décennie. Il n'existe pas de prédominance raciale ou géographique. Le *sex ratio* est proche de 1 avec une légère prédominance pour les femmes. Son incidence est proche de 1/1 million en Europe (15). Ce chiffre est probablement sous-estimé par défaut de déclaration aux centres de références.

### 1.3 Pathogénie

Les pemphigoïdes des muqueuses sont dues à la présence d'auto anticorps dirigés contre les protéines de structure assurant la cohésion épithélium-chorion, appelées hémidesmosomes.

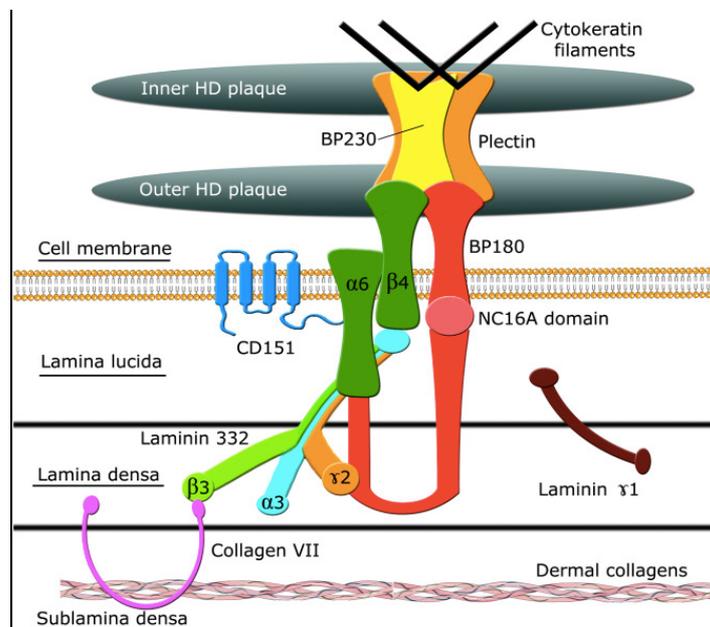
Pour rappel, les hémidesmosomes sont constitués de protéines transmembranaires appelées intégrines qui sont à la fois ancrées à la membrane basale par l'intermédiaire de la laminine 332 et à la membrane plasmique cellulaire par l'intermédiaire de plectine, elle-même interagissant avec des filaments de kératine (**Figure 1**).



**Figure 1** : Schéma des constituants des hémidesmosomes (16)

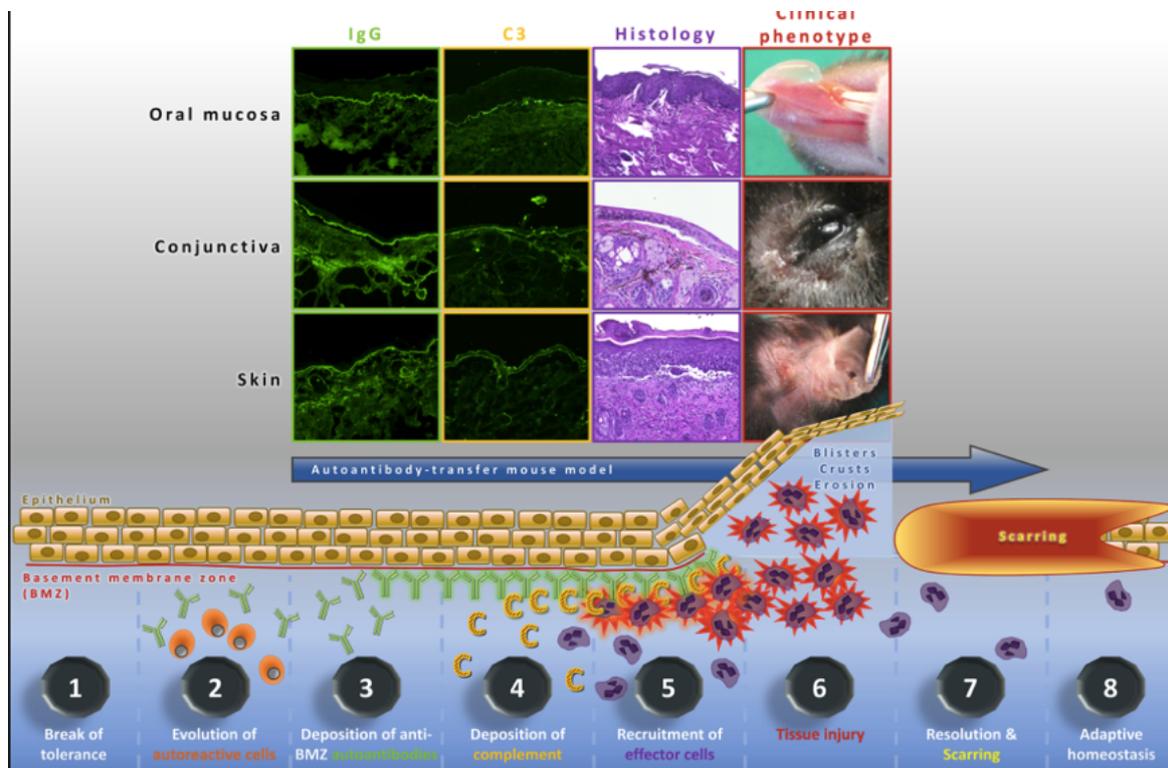
Lam332 = Laminine 332, LL = Lamina Lucia, LD = Lamina Densa, Plectin = Plectine, Col = Collagène

Les cibles antigéniques dans les pemphigoïdes des muqueuses sont : BP-180 (ou BPAG2 ou collagène XVII), BP-230 (ou BPAG1), et plus rarement la laminine 332 (ou laminine V), le collagène VII, l'intégrine  $\alpha6\beta4$ , et la laminine  $\gamma1$  (17–19) (**Figure 2**). L'anticorps anti BP-230 est moins fréquemment identifié, et souvent en association avec l'anticorps anti BP-180 (18,20). La Laminine 332, constituée de 3 sous unités  $\alpha3\beta3\gamma2$ , est plus identifiée lors des manifestations oto-rhino-laryngologiques des pemphigoïdes des muqueuses (21,22). Le collagène VII est moins identifié et moins décrit dans la littérature (20). L'intégrine  $\alpha6\beta4$ , est reliée au réseau par l'intermédiaire de la plectine et BP230 ; les anticorps se lient principalement à la sous unité  $\alpha6$  lorsque l'atteinte est orale (18). Les pemphigoïdes, dont la cible antigénique est la laminine  $\gamma1$ , sont tellement rares qu'on les individualise telles que la « pemphigoïde P200 ».



**Figure 2** : Antigènes cibles décrits dans la pemphigoïde muqueuse et leurs interactions au niveau de la membrane basale (23).

La physiopathologie des pemphigoïdes des muqueuses résulte d'une rupture de l'homéostasie cellulaire (**Figure 3**). Des plasmocytes se différencient en lymphocytes et produisent des auto anticorps dirigés contre les protéines de structure citées précédemment. On retrouve ainsi un dépôt linéaire d'IgG, C3, IgA le long de la membrane basale, entraînant le recrutement de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, de macrophages, et de lymphocytes T. Les granulocytes et les macrophages vont libérer des radicaux libres oxygénés et des protéases spécifiques, entraînant des lésions des héli desmosomes, provoquant ainsi une scission de la membrane basale, aboutissant à la formation de bulles. Ensuite l'inflammation se résorbe pour revenir à un état d'homéostasie (3,17).



**Figure 3** : Physiopathologie des pemphigoïdes des muqueuses (23).

## 1.4 Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'examen clinique, histologique et immunologique. Il faut en moyenne 21 mois avant que le diagnostic soit posé (24).

### 1.4.1 Examen clinique

Le signe de la pince est considéré comme pathognomonique au niveau oral. La traction de pseudomembranes avec une précelle témoin de la fragilité muqueuse orale et fait apparaître ainsi des ulcérations ou érosions typiques.

### 1.4.2 Examens complémentaires

Pour compléter l'examen clinique, deux biopsies doivent être réalisées : une première biopsie à la fois sur une bulle et sur la muqueuse saine pour un examen classique avec coloration Hématoxyline Eosine Safran et une seconde biopsie prélevée en péri lésionnel pour un examen en immunofluorescence directe (5).

L'examen anatomopathologique révèle un décollement supra basal de la muqueuse avec ou sans infiltrat inflammatoire significatif, dans lequel on peut retrouver des polynucléaires éosinophiles, neutrophiles, et des lymphocytes. L'immunofluorescence directe détecte la présence d'anticorps IgG, C3, IgA le long de la membrane basale (25). L'histopathologie se révèle être moins sensible et moins spécifique en comparaison à l'immunofluorescence directe (26).

Une prise de sang permet de détecter et d'identifier les anticorps anti membrane basale circulants dans le sérum du patient tels que l'immuno-transfert et les tests ELISA. Enfin, une immuno-microscopie peut être réalisée dans les centres spécialisés avec mise en évidence de dépôts immuns sur la lamina lucida débordant sur la lamina densa.

Du *et al* ont suggéré un arbre décisionnel dans le diagnostic des pemphigoïdes des muqueuses (**Figure 4**) (23).

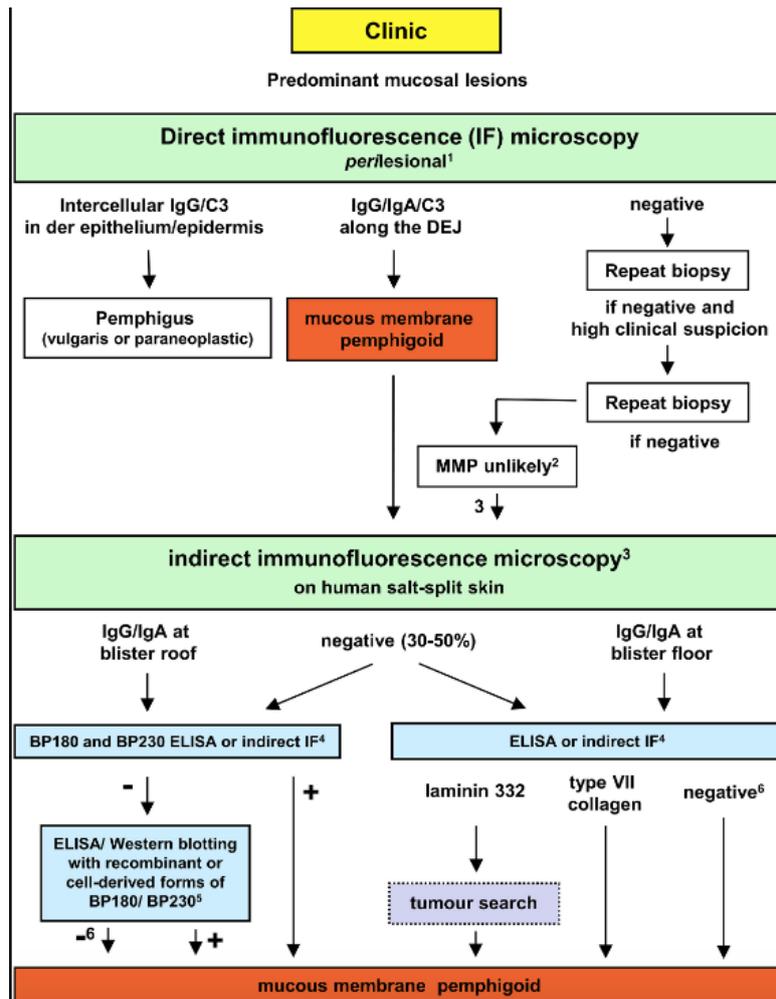


Figure 4 : Algorithme de diagnostic des pemphigoïdes des muqueuses proposé par Du *et al* (23).

## 1.5 Traitement

L'objectif premier du traitement est de réduire l'inflammation, la progression de la maladie et des symptômes (douleur, bulles..), ainsi que de prévenir les séquelles cicatricielles de l'inflammation chronique.

Les Recommandations Européennes de diagnostic et prise en charge des pemphigoïdes des muqueuses de 2021 ont établi un algorithme résumant les indications des différents traitements disponibles en fonction de la sévérité de la maladie (**Figure 5**) (4).

### 1.5.1 Topique

Les traitements topiques au niveau oral sont utilisés pour les formes légères. Ils peuvent être associés à un traitement systémique dans les formes plus sévères.

#### Hygiène Bucco-dentaire

Il est important de maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire afin de réduire au maximum l'inflammation orale avec des produits non agressifs, exempts d'alcool, ou de laurysulfate de sodium (27,28). Un assainissement parodontal avec détartrage et surfaçage est recommandé (29).

#### Anesthésiques topiques

Des anesthésiques topiques tels que la Lidocaïne 2% (Xogel ®) peuvent être appliqués lors de stimulations douloureuses pour le patient telles que le brossage des dents ou avant les repas.

#### Corticoïdes

Il s'agit du traitement de première intention pour les formes mineures touchant uniquement la cavité orale (5,29). Les gels, crèmes à base de Clobétasol (Dermoval ®) ou bain de bouche (Solupred ®) peuvent être utilisés 2 à 3 fois par jour (30).

Une injection sous lésionnelle de Triamcinolone (Kenacort Retard®) est possible pour les atteintes de la face interne des joues et de la langue. Il est conseillé de réaliser 3 injections à 15 jours d'intervalle (8).

#### Tacrolimus

Le Tacrolimus est un inhibiteur de la calcineurine, qui stimule la croissance et la différenciation cellulaire. Il peut être indiqué comme traitement alternatif aux corticoïdes locaux, en seconde intention. Il peut être appliqué sous forme de pommade topique 0,1% (Protopic ®) ou de bains de bouche (1mg de tacrolimus dans 100mL d'eau) à utiliser 2 à 3 fois par jour (31).

### 1.5.2 Systémique

*Formes légères/modérées : atteinte muqueuse orale avec ou sans atteinte cutanée, sans atteinte des autres muqueuses.*

#### Anti-inflammatoires

La Dapsone (Disulone ®) est un antibiotique avec des propriétés anti inflammatoires. Elle piège les radicaux libres oxygénés, réduit la production de TNF $\alpha$  et dérégule les fonctions lymphocytaires. Elle est utilisée en première intention pour les formes sévères systémiques ou en seconde intention après échec du traitement local (32). Elle peut également être associée aux corticoïdes locaux, systémiques ou immunosuppresseurs.

La dose initiale est comprise entre 25 et 50mg/j puis augmentée progressivement jusqu'à 200mg. L'association de la Dapsone avec l'oxalate de fer dans la Disulone ® est destinée à réduire le risque d'anémie hypochrome lié à l'usage prolongé de la Dapsone.

Des examens rénaux (clairance de la créatinine), hépatiques (ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT, phosphatases alcalines), Numération de la Formule Sanguine (NFS) et numération plaquettaire, dosage plasmatique de l'enzyme glucose-6-phosphonate déshydrogénase (G6PD) doivent également être réalisés afin de s'assurer de l'absence de déficit ou de trouble initial avant la mise en place du traitement.

Les contre-indications à l'introduction de ce traitement sont : un déficit en G6PD, une hémoglobine < 9g/dL, méthémoglobinémie, hypersensibilités à l'un des composants. Ce traitement est déconseillé en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

Une surveillance de la formule sanguine et une surveillance biologique au niveau rénal et hépatique est nécessaire à 1 mois après introduction du traitement, puis 1 fois par mois pendant 5 mois, puis 1 fois tous les 3 mois. Une surveillance de la méthémoglobinémie est nécessaire 1 fois par semaine durant le premier mois. En cas d'augmentation de la méthémoglobinémie (>7%) et ou d'apparition d'effets indésirables, il convient de diminuer les doses.

Les effets indésirables sont nombreux, mais les plus fréquents sont une hémolyse quasi constante, quelle que soit la dose de Disulone ® prescrite, une anémie hémolytique, une augmentation de la méthémoglobinémie.

Les Corticostéroïdes sont utilisés pour leurs effets anti inflammatoires et immunosuppresseurs. Cependant, leur utilisation au long cours peut entraîner ostéoporose, insuffisance surrénalienne, hyperglycémie, dyslipidémie, syndrome de cushing, maladies cardiovasculaires, troubles psychiatriques... Ils peuvent être utilisés pour contrôler la phase aigüe de l'inflammation mais leur utilisation au long cours est contre indiquée.

La Sulfasalazine (Salazopyrine ®) est efficace sur la composante inflammatoire dans plus de la moitié des cas, à 1g/j pendant 1 à 2 mois (33,34).

Elle est contre indiquée chez les patients allergiques aux sulfamides et aux salicylés, atteints d'un déficit en G6PD, de porphyrie ou chez les femmes qui allaitent.

Il est recommandé de réaliser un contrôle biologique de l'hémogramme avec numération plaquettaire (risque d'hémolyse) et des enzymes hépatiques avant l'instauration du traitement, puis toutes les 2 semaines au cours des 3 premiers mois, puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois. Une surveillance régulière de la fonction rénale avec dosage de la créatine et de l'albumine est conseillée.

Les effets indésirables fréquents sont nombreux, et les nausées sont très fréquentes.

Les Cyclines telles que la Tétracycline (1-2g/j) ou la Doxycycline (100mg/j) (Tolexine®) sont des antibiotiques avec des propriétés anti-inflammatoires et collagénolytiques. Ils se sont révélés efficace dans la diminution des douleurs oropharyngées, et présentent peu d'effets indésirables (29,35). Les cyclines sont contre indiquées chez la femme enceinte ou allaitante, ou en association avec des rétinoïdes. Une exposition directe au soleil ou aux UV est déconseillée lié au risque de photosensibilisation.

### Immunosuppresseurs

Le Méthotrexate est un anti-métabolite et anti-folique, puissant agent immunomodulateur. Il interfère avec la synthèse et répllication de l'ADN, et inhibe les cellules à division rapide. Il peut être utilisé en cas de contre-indication aux autres traitements. Il doit être pris uniquement 1 fois par semaine, et une supplémentation en acide folique doit être associée.

Les contre-indications à ce traitement sont une insuffisance hépatique, une insuffisance rénale sévère, des troubles de la crase sanguine, une immunodéficience, des ulcères gastro intestinaux actifs, des infections sévères, aiguës, chronique (tuberculose, VIH), et un allaitement. Un bilan biologique est réalisé avant instauration du traitement pour évaluer la numération de la formule sanguine, la numération plaquettaire, le dosage des enzymes hépatiques, de la bilirubine, de l'albumine sérique. Une radiographie du thorax et des tests de la fonction rénale peuvent être demandés.

Ces examens biologiques doivent être renouvelés 1 fois par semaine lors des 15 premiers jours, puis toutes les 2 semaines le mois suivant, puis au moins 1 fois par mois les 6 prochains mois. Les effets indésirables sont nombreux, les plus fréquents sont digestifs avec nausée, vomissement, élévation des enzymes hépatiques.

L'Azathioprine (Imurel®) est un analogue de purine synthétique dérivé de la 6-mercaptopurine. Il perturbe la synthèse des acides nucléiques et interfère avec l'activation des lymphocytes T. Sa faible efficacité comparée au Méthotrexate ou à la Dapsone, ainsi que son arrêt fréquent lié aux effets indésirables limitent son indication.

Le Mycophénolate Mofétil (Cellcept®) est une prodrogue de l'acide mycophénolique. Il inhibe la voie de novo de synthèse des nucléotides de la guanosine. Cette voie permet, entre autres, la prolifération des lymphocytes B et T. Ses puissants effets cytostatiques inhibent ainsi les réponses prolifératives des lymphocytes à la stimulation mitogène et empêchent la formation d'anticorps. Il est utilisé dans le traitement des maladies bulleuses auto-immunes de la peau (36,37). Staines *et al* ont montré une bonne efficacité dans le contrôle de l'inflammation chez la plupart des patients avec des effets indésirables mineurs, contrairement au Méthotrexate (38). Il est également utilisé en cas de résistance à la Dapsone (39,40).

Il est contre indiqué chez la femme enceinte ou allaitante.

Les effets indésirables sont nombreux, on retrouve notamment infections bactériennes ou virales, leucopénie, hypertension artérielle, céphalées, toux et dyspnées, douleur abdominale, diarrhées, dyspepsies, nausées, vomissements, asthénie et fièvre.

### Autres

La Colchicine est un alcaloïde extrait de la colchique qui appartient à la famille des poisons du fuseau. Elle se lie aux dimères de tubuline, empêchant ainsi la formation des microtubules, structures indispensables au maintien structural des leucocytes ainsi qu'à leurs fonctions de phagocytose, de dégranulation et de déplacement. Elle permet également de diminuer la production de certains médiateurs de l'inflammation tels que les leucotriènes, l'interleukine 1, ainsi que certaines molécules responsables du chimiotactisme des cellules immunitaires, notamment des polynucléaires neutrophiles. La méta analyse de Leung *et al* suggère qu'elle perturbe plusieurs voies inflammatoires et module l'immunité innée (41).

Les indications sont multiples, telles que le syndrome de la fièvre périodique, la prévention et traitement des pathologies articulaires (crises de gouttes, arthrose), péricardites et de pathologies cardiovasculaires (athérosclérose). C'est également le traitement de fond de l'aphtose bucco-pharyngée récidivante « ABPR » et de la maladie de Behçet. La dose efficace au niveau oral dans le traitement des aphtes dans les aphtoses buccales récidivantes et la maladie de Behçet est comprise entre 1 à 2mg/j d'après les résultats de la méta analyse de Cabras *et al* portant sur (42).

Elle est contre indiquée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, ou en association avec des macrolides ou pristinamycine. Avant l'instauration du traitement, il est recommandé d'évaluer la clairance de la créatinine, NFS, numération plaquettaire. Une surveillance biologique est recommandée également, notamment au cours du premier mois.

Les diarrhées, nausées et vomissements sont les premiers signe de surdosage, devant entraîner une diminution de la posologie ou arrêt du traitement

### ***Formes sévères : atteinte muqueuse extra orale (conjonctivale, oto-rhino-laryngologique, ano-génitale)***

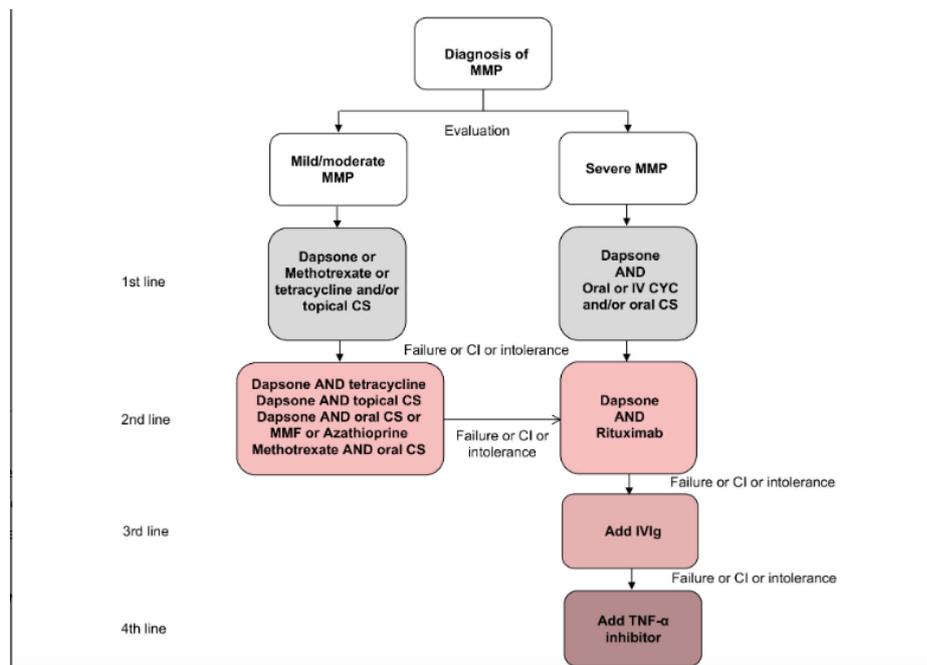
La prise en charge des formes sévères des pemphigoïdes des muqueuses est assurée par les dermatologues et ophtalmologues, mais elle peut être menée conjointement avec les chirurgiens oraux afin de traiter efficacement l'atteinte orale.

Concernant les formes sévères, le Cyclophosphamide (Endoxan®) peut être utilisé en monothérapie ou en association avec une corticothérapie per os. Les effets indésirables sont nombreux (43).

Concernant les formes réfractaires, les immno-globulines intra-veineuses IgG sont indiquées (44,45).

Les agents anti TNF $\alpha$  tel que l'Etanercept® peuvent également être suggérés (46,47). En effet, des études récentes avaient détecté un niveau accru de TNF $\alpha$  dans le plasma des patients atteints de pemphigoïdes des muqueuses, pouvant justifier un traitement par anti-TNF $\alpha$  (48).

Le Rituximab (Mabthéra®) est un anticorps monoclonal qui cible le CD20, une protéine transmembranaire exprimée sur les lymphocytes B. Le Rituximab provoque une déplétion lymphocytaire B. Il a montré une grande efficacité dans des études sur le pemphigus vulgaire, mais les données sur les pemphigoïdes sont plus limitées. Thomas *et al* et Lamberts *et al* ont conclu que ce traitement doit être limité aux patients avec une atteinte sévère de pemphigoïde des muqueuses ou réfractaire au traitement, ou bien présentant une contre-indication ou une mauvaise tolérance aux immunosuppresseurs conventionnels (49,50).



**Figure 5** : Algorithme des traitements des pemphigoïdes des muqueuses en fonction du stade de la maladie issu des Recommandations Européennes dans le diagnostic et prise en charge des pemphigoïdes des muqueuses par l’Académie Européenne de Dermatologie et de Vénérologie en 2021 (4).

CI, contre-indication ; CS, corticostéroïde ; CYC, cyclophosphamide ; IV, intraveineux ; IVIg, immunoglobuline intraveineuse ; MMF, mycophénolate mofétil ; MMP, pemphigoïde muqueuse ; TNF, facteur de nécrose tumorale.

En conclusion, pour les formes légère à modérée des pemphigoïdes des muqueuses, le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) proposait en avril 2016 une stratégie thérapeutique. La Dapsone constituait le traitement de première intention. En cas de mauvaise tolérance ou d’efficacité insuffisante, une association avec les Cyclines ou un remplacement de la Dapsone par la Sulfasalazine pouvait être proposé. Le Mycophénolate mofétil pouvait également être mieux toléré sur le plan hématologique chez des sujets âgés contrairement à la Dapsone liée à sa toxicité hématologique. La corticothérapie générale pouvait être utilisée de manière très ponctuelle lors de poussées inflammatoires. Les immunosuppresseurs étaient réservés aux formes résistantes.

Les Recommandations Européennes dans le diagnostic et prise en charge des pemphigoïdes des muqueuses par l’Académie Européenne de Dermatologie et de Vénérologie proposaient également dans les formes légères/ modérées, des corticoïdes locaux en première intention, en association ou non avec de la Dapsone, ou de la Tétracycline, ou du Méthotrexate. En seconde intention, une association de la Dapsone avec des Tétracyclines, ou avec une Corticothérapie générale ; une monothérapie de Mycophénolate mofétil ou d’Azathioprine ; ou une association de Méthotrexate avec une Corticothérapie générale étaient décrites.

## 2. Justification de l'étude

En l'absence d'essai contrôlé randomisé, aucun traitement n'a été scientifiquement validé comme traitement de référence des pemphigoïdes des muqueuses. Comme vu précédemment, il existe seulement des aides sur la stratégie thérapeutique de prise en charge avec les données du PNDS de 2016 et les Recommandations Européennes dans le diagnostic et prise en charge des pemphigoïdes des muqueuses par l'Académie Européenne de Dermatologie et de Vénérologie (3,4).

Une revue systématique de 2015 n'a pas pu montrer de résultat significatif sur l'efficacité ou la supériorité d'un traitement chez les patients atteints d'une pemphigoïde des muqueuses ou d'un pemphigus au niveau oral. L'absence de résultat significatif était lié à la présence de trop nombreux biais, notamment des biais d'évaluation avec une hétérogénéité sur l'évaluation clinique des lésions. Les principaux traitements observés étaient par ordre décroissant : Corticothérapie per os, Cyclophosphamide, Immunoglobulines Ig, Dapsone (29) (**Figure 6**). Cette revue systématique a rapporté une étude s'intéressant à la Colchicine comme traitement des pemphigoïdes des muqueuses orales chez 15 patients, avec une rémission chez 8 patients sur 12 (67,7%) (51).

En 2018, la Colchicine a été introduite dans l'arsenal thérapeutique des pemphigoïdes des muqueuses dans l'UAM de pathologie des muqueuses du service de chirurgie orale du CHU de Bordeaux (France). Une patiente, qui était suivie dans le service pour une forme modérée de pemphigoïde des muqueuses, et résistante à plusieurs lignes de traitements (corticoïdes locaux, corticothérapie per os, Dapsone, Mycophénolate mofétil), a montré une guérison clinique et symptomatique de son atteinte orale lorsqu'elle a débuté un traitement par Colchicine, prescrit dans le cadre de sa polyarthrite rhumatoïde. La régression des lésions avait été imputée indirectement à l'introduction de la Colchicine. A l'arrêt de la Colchicine, les lésions sont réapparues et à la reprise de la Colchicine les lésions ont disparu de nouveau. Suite au cas de cette patiente et aux données de l'étude de Chaidemenos *et al*, la Colchicine a été introduite chez d'autres patients atteints d'une pemphigoïde des muqueuses orales (50). Malgré les recommandations sur la prise en charge de la pemphigoïde des muqueuses, la prise en charge reste empirique et l'usage de la Colchicine anecdotique avec seulement une étude rapportée et des résultats prometteurs.

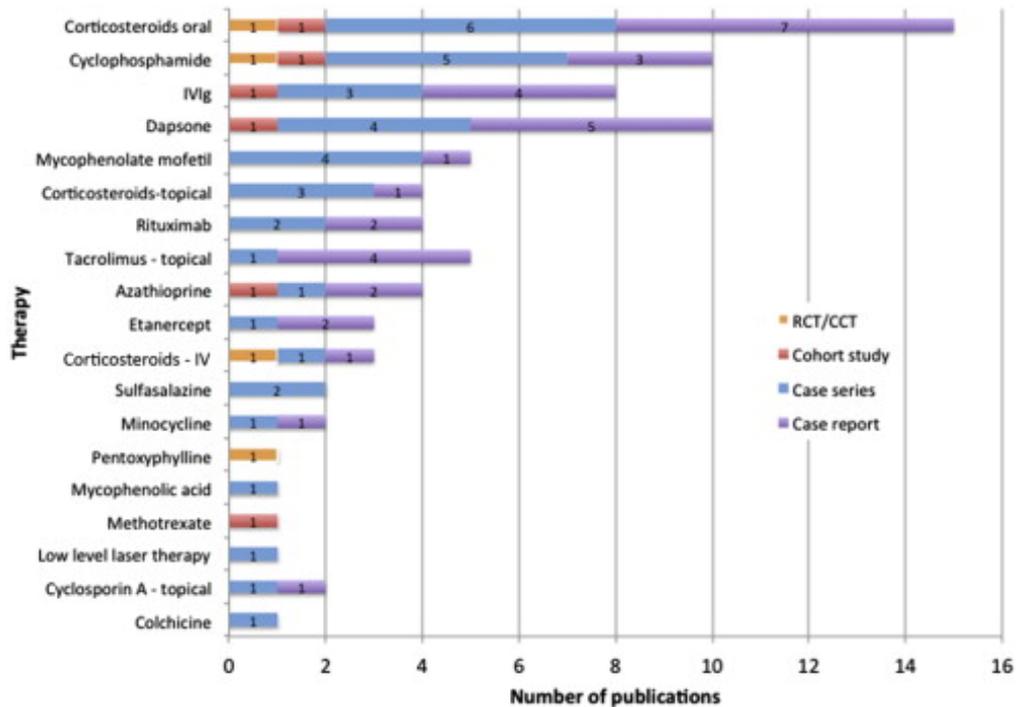


Figure 6 : Nombre de publication en fonction le type de traitement choisis issu du World Work Shop (29).

### 3. Objectif

L'objectif principal de cette étude observationnelle rétrospective était de décrire l'évolution en fonction des traitements des patients atteints de pemphigoides des muqueuses orales, suivis au CHU de Bordeaux.

# MATÉRIEL ET MÉTHODE

---

## 1. Patients

### 1.1 Critères d'inclusion

Les patients étaient suivis au CHU de Bordeaux, de 2012 à 2021 dans :

- l'Unité d'Activité Médicale de pathologie des muqueuses et douleurs oro-faciales chroniques par le Professeur Fricain,
- le service de Dermatologie conjointement par le Professeur Boralevi et le Professeur Fricain

Les patients ont été inclus dès lors qu'un diagnostic de pemphigoïde des muqueuses avec atteinte orale avait été établi. Le diagnostic reposait sur les 3 critères suivants :

- la présence du signe de la pince et/ou la présence d'ulcération post-bulleuse,
- la présence d'un décollement ou d'une bulle supra basale au niveau de la jonction épithélium-chorion sur argument anatomopathologique,
- une Immunofluorescence Directe positive avec mise en évidence de IgG, C3, IgA et/ou de Tests Enzyme-Linked Immunosorbent Assay « ELISA » avec identification ciblée des anti corps anti BP-180 ou anti-BP230.

### 1.2 Critère d'exclusion/de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- diagnostic mal défini,
- dossier médical incomplet,
- absence de photographie initiale.

En l'absence d'un rendez-vous de contrôle après prescription d'un traitement en première intention le patient était considéré comme perdu de vue et exclu de l'étude.

## 2. Recueil de données

La population des patients a été identifiée à partir de la banque de photographies archivées dans le cadre du suivi des lésions buccales de l'Unité d'Activité Médicale de pathologie des muqueuses et douleurs oro-faciales chroniques du CHU de Bordeaux.

L'analyse des photographies a permis de scorer les lésions à l'aide du Oral Disease Severity Score « ODSS » et de décrire leur évolution en fonction des traitements prescrits. Cette analyse a été réalisée par deux praticiens (E.F et L.M) ayant eu une formation spécifique aux pathologies de la muqueuse buccale.

Une analyse des courriers de consultation permettait de recueillir à la fois la fréquence de suivi, les traitements reçus, la disparition ou la persistance du signe de la pince, et la symptomatologie des effets indésirables. Concernant le recueil des traitements, il a été décidé de rapporter uniquement le nom des molécules et non la posologie.

On distinguait uniquement les différentes lignes de traitements correspondant aux différentes molécules prescrites, appelées « M ». M0 correspondait à la consultation initiale avant les résultats du bilan paraclinique qui confirmait le diagnostic clinique. M1 correspondait à la molécule prescrite en première intention après confirmation du diagnostic, M2 à la molécule prescrite en seconde intention etc.

Le stockage des données a été réalisé dans un ordinateur du CHU, de manière anonymisé. Les patients ont consenti à l'utilisation de leurs données issues du dossier médical et des photographies.

### 3. Description du score

L'ODSS « Oral Disease Severity Score » est un score clinique validé dans une étude en 2020 pour les pemphigoïdes des muqueuses (52) (**Annexe 1**). Il a servi de base à l'évaluation clinique des patients sur photos.

L'ODSS se compose d'un score de site (Site Score), d'un Score de l'Activité (Activity Score) et d'un score de la douleur (pain score). Les scores de site et d'activité ont été calculés pour chaque site. Le score global était obtenu par l'addition de ces 3 paramètres. Le maximum théorique du score était 106.

#### Score de site :

- 0 en l'absence de lésion
- 1 en présence d'une lésion des lèvres, de la face ventrolatérale de la langue, de 1 des 6 sites des gencives ; ou bien si l'atteinte est inférieure à 50% de la surface de la muqueuse alvéolaire droite ou gauche, ou bien si l'atteinte est unilatérale de la face dorsale de la langue, du plancher buccal, du palais mou ou dur, et de l'oropharynx.
- 2 si l'atteinte est supérieure à 50% de la surface de la muqueuse alvéolaire ou bien si l'atteinte est bilatérale de la face dorsale de la langue, du plancher buccal, du palais mou ou dur et de l'oropharynx.

#### Score d'activité :

- 0 si le site est inactif
- 1 : présence d'un érythème ou d'une inflammation d'intensité moyenne ou d'une zone en cours de cicatrisation
- 2 : présence d'inflammation importante avec un érythème marqué sans érosion
- 3 : présence d'érosion ou d'ulcération

Les sites étudiés ont été les suivants :

- Lèvres, versants muqueux et cutané,
- muqueuse alvéolaire droite et gauche,
- palais mou et dur,
- faces dorsale et ventrolatérale de la langue,
- plancher buccal,
- gencive délimitée en 6 zones : maxillaire antérieure, maxillaire postérieure droite et gauche, mandibulaire antérieure, mandibulaire postérieure droite et gauche

#### Symptomatologie :

Évaluation subjective par le patient avec une échelle allant de 0 à 10.

Site	Site Score	Activity Score / Unit of Site (0-3)*
Outer lips (1)		
Inner lips (1)		
R Buccal mucosa (1 or 2)		
L Buccal mucosa (1 or 2)		
Gingivae (1 each segment)		
Lower R (from 1 <sup>st</sup> premolar)		
Lower central (canine to canine)		
Lower L (from 1 <sup>st</sup> premolar)		
Upper R (from 1 <sup>st</sup> premolar)		
Upper central (canine to canine)		
Upper L (from 1 <sup>st</sup> premolar)		
Dorsum of tongue (1 or 2)		
R Ventral tongue (1)		
L Ventral tongue (1)		
Floor of mouth (1 or 2)		
Hard palate (1 or 2)		
Soft palate (1 or 2)		
Oropharynx (1 or 2)		
<b>Total</b>		

**Total Score = Site Score + Activity Score + Pain Score (1-10) (Maximum 106)**

**Site Score**  
0 if no lesion  
1 if lesion

For the buccal mucosa:  
1 if less than 50% of area affected  
2 if greater than 50% of area affected

For the dorsum of tongue, floor of mouth, hard or soft palate or oropharynx:  
1 unilateral  
2 bilateral

**Activity Score**  
1 mild erythema  
2 marked erythema without erosion  
3 erosion or ulceration

\*where a site has a score of 2, each site unit is allocated an activity score, which are then added together

**Pain Score**  
Analogue scale from 0 (no discomfort) to 10 (the most severe pain they have encountered with this condition so far)

The patient is asked to provide a score reflecting their pain / discomfort as an average of the preceding week

**Annexe 1 : Score Oral Disease Severity Score “ODSS” (52).**

#### **4. Déroulement de l'étude**

A chaque consultation au cours duquel un changement de molécule M était effectué, les éléments suivants étaient rapportés :

- le Score de l'Activité issu du score « ODSS » du site le plus atteint,
- la persistance ou la disparition du signe de la pince,
- le score global « ODSS » reflétant l'aspect général de l'inflammation orale.

L'évolution de la pathologie était jugée favorable en cas de disparition du signe de la pince et / ou en cas de diminution du score du site le plus atteint entre chaque changement de molécule.

La rémission était totale si le Score de l'Activité était égal à 1 lors du dernier rendez-vous, signant la présence d'un érythème ou d'une inflammation d'intensité moyenne ou d'une zone en cours de cicatrisation. La rémission était partielle si le Score d'Activité était égal à 2, signant la présence d'inflammation importante avec un érythème marqué sans érosion.

Les critères de jugements principaux étaient la disparition du signe de la pince et/ou la diminution du Score de l'Activité issu de « ODSS ». Le critère de jugement secondaire était le score global « ODSS ».

La reproductibilité inter-évaluateur de la mesure du score global a été évaluée en calculant la concordance par un coefficient de corrélation intra-classe à deux facteurs, à effets aléatoires, pour une évaluation unique.

La reproductibilité inter-évaluateur du score maximal obtenu sur l'ensemble des localisations a été évaluée par le calcul du coefficient Kappa de Cohen pondéré selon un système de pondération linéaire.

Les intervalles de confiance de ces estimateurs ont été calculés avec un risque alpha de 5 %.

# RÉSULTATS

---

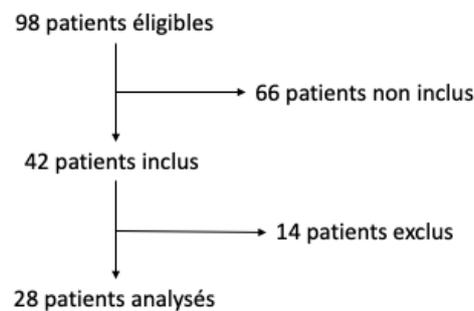
## 1. Population incluse

Dans la banque de données photographiques de l'UAM de pathologie des muqueuses et douleurs oro-faciales du Service de Chirurgie Orale du CHU de Bordeaux (France), 98 patients présentaient un diagnostic de pemphigoïde des muqueuses.

Après vérification du diagnostic dans leur dossier médical, seulement 42 patients ont pu être inclus.

14 patients ont été exclus suite à un suivi irrégulier, une absence de suivi après introduction du traitement de première intention M1, ou une absence de photographies initiales.

Au total, 28 patients ont été retenus pour cette étude (**Figure 7**).



**Figure 7** : Flowchart des patients de l'étude, Bordeaux (France), 2022.

Les caractéristiques des patients à M0 ont été rapportés dans le **Tableau 1**. L'âge médian des patients était de 69 ans. Le *sex ratio* était de 0,3 (6 hommes pour 22 femmes).

Tous les patients présentaient un décollement supra basal à l'analyse histopathologique ainsi qu'un signe de la pince positif à l'examen clinique.

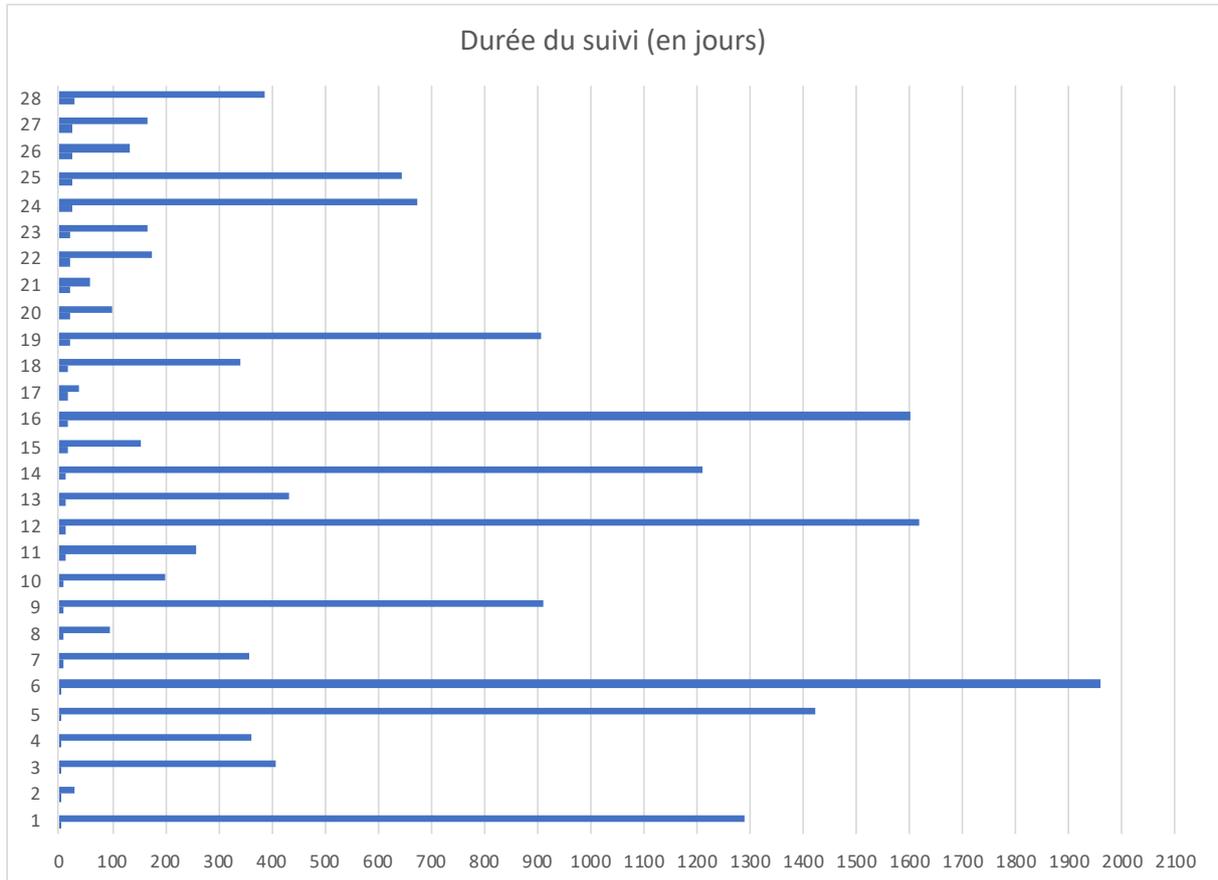
L'immunofluorescence directe retrouvait des anticorps C3 chez 18 patients, IgG chez 15 patients, des IgA chez 10 patients, IgM chez 2 patients et aucun fibrinogène. Chez 5 patients, l'analyse n'avait pas été contributive ou non connue. 4 patients présentaient des analyses négatives sans dépôt d'anticorps retrouvé le long de la membrane basale.

Les tests ELISA retrouvaient des anticorps anti BP-180 chez 10 patients. Le résultat était négatif chez 16 patients et non connus chez 2 patients.

<b>Caractéristiques initiales</b>	<b>Nombre de patients</b>
	N = 28 (%)
<b>Femmes</b>	22 (78,6)
<b>Age médian</b>	69
<b>Signe de la pince</b>	28 (100)
<b>Décollement supra basal</b>	28 (100)
<b>IFD</b>	
IgG	15 (53,6)
IgA	10 (35,7)
IgM	2 (7,1)
Fibrinogène	0 (0)
<b>ELISA</b>	
Anti BP-180	10 (35,7)
<b>Molécule prescrite en première intention M1</b>	
Corticoïdes locaux	26 (92,9)
Corticothérapie per os	2 (7,1)

**Tableau 1 :** Caractéristiques initiales des patients (N=28) lors du premier rendez-vous de consultation, avant introduction d'un traitement, Bordeaux (France), 2022  
IFD : immunofluorescence directe

La durée médiane du traitement de première intention était de 117,5 jours. La durée médiane entre chaque ligne de traitement était de 154 jours. La durée médiane du suivi, c'est à dire l'intervalle médian du suivi entre la première et la dernière consultation était de 359 jours (**Figure 8**). Le minimum était à 31 jours tandis que le maximum était à 1960 jours (soit 5,4 ans).

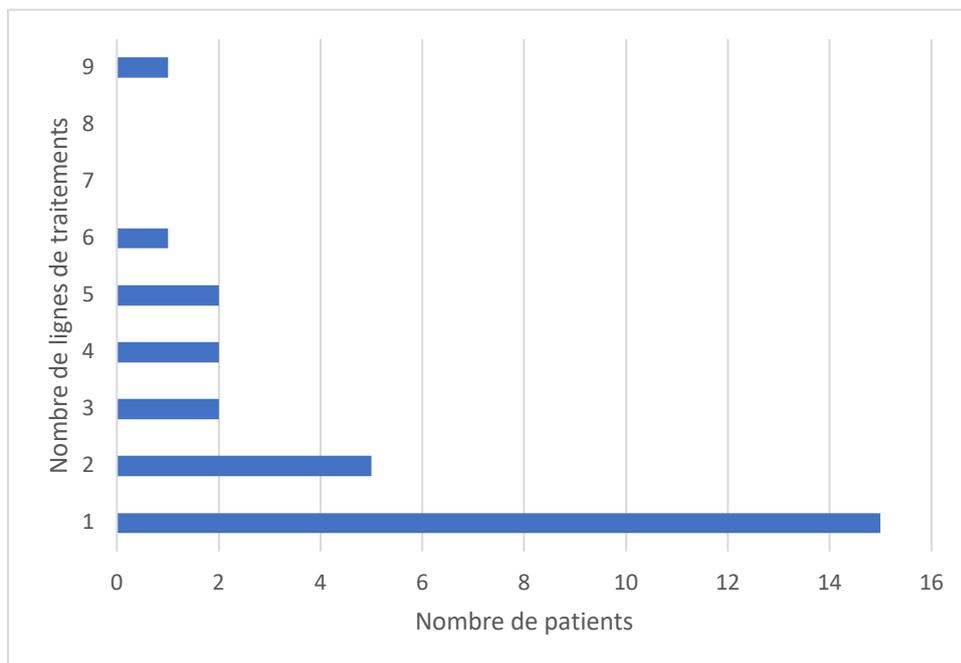


**Figure 8** : Durée de suivi des patients (N=28), en jours, Bordeaux (France), 2022

## 2. Types de traitements

Sur les 28 patients inclus dans l'étude (**Figure 9**) :

- 15 ont reçu 1 ligne de traitement,
- 5 ont reçu 2 lignes de traitements,
- 2 ont reçu 3 lignes de traitements,
- 2 ont reçu 4 lignes traitements,
- 2 ont reçu 5 lignes de traitements,
- 1 ont reçu 6 lignes de traitements,
- 1 ont reçu 9 lignes de traitements.

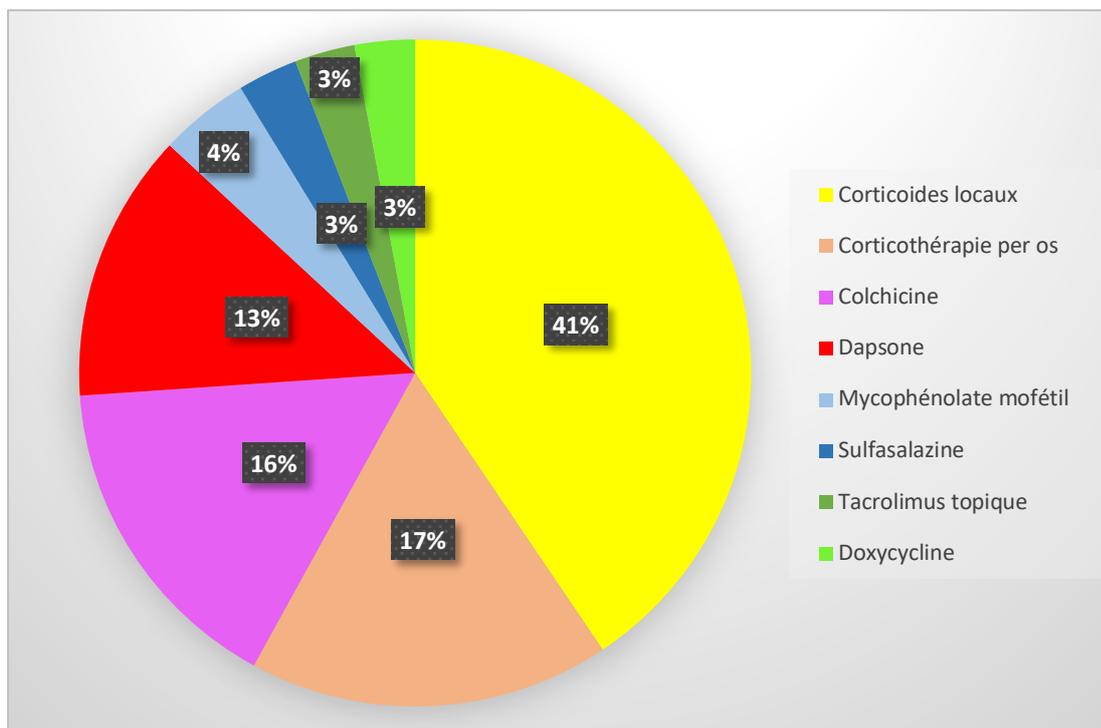


**Figure 9** : Nombre de lignes de traitements reçu jusqu'à la dernière molécule M prescrite, Bordeaux (France), 2022

La fréquence de prescriptions des différentes molécules est présentée dans la **Figure 10**. Concernant les différentes molécules retrouvées au cours de l'étude, des Corticoïdes locaux seuls ont été prescrit 28 fois ; des Corticothérapies per os 12 fois dont 7 fois seule ; de la Colchicine 11 fois dont 8 fois seule ; de la Dapsone 9 fois dont 6 fois seule ; du Mycophénolate mofétile 3 fois dont 2 fois seul ; de la Sulfasalazine 2 fois ; du Tacrolimus topique 2 fois dont 1 fois seule, de la Doxycycline 2 fois dont 1 fois seule (**Figure 10**).

Les 5 associations médicamenteuses identifiées avec la Corticothérapie per os étaient : de la Dapsone (N=3), du Mycophénolate mofétile (N=1), de la Colchicine (N=1). Les 2 associations identifiées avec la Colchicine étaient : de la Doxycycline (N=1) et du Tacrolimus topique (N=1).

Tous les patients ayant reçu un traitement systémique ont poursuivi l'utilisation de corticoïdes locaux prescrits initialement. A noter que les corticothérapies per os étaient prescrites en cure courte à 1mg/kg/j pendant 1 mois, puis avec une décroissance par palier de 2.5mg environ pour arriver 7,5 - 10mg/j.



**Figure 10** : Répartition du nombre de prescriptions pour chaque molécule, Bordeaux (France), 2022

Le **Tableau 2** montre que les molécules prescrites en première intention, appelées M1, étaient majoritairement les Corticoïdes locaux (92,9%), et en seconde intention la Colchicine (38,5%), la Dapsone (30,8%), la Dapsone en association avec la Corticothérapie per os (23,1%).

TRAITEMENT	Total	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
<b>MONOTHÉRAPIE</b>									
Corticoïdes locaux	<b>28</b>	26			1		1		
Colchicine	<b>8</b>		5		1	1			1
Corticothérapie per os	<b>7</b>	2	1	3			1		
Dapsone	<b>6</b>		4	1		1			
Mycophénolate mofétil	<b>2</b>				1	1			
Sulfasalazine	<b>2</b>					1		1	
Tacrolimus topique	<b>1</b>				1				
Doxycycline	<b>1</b>				1				
<b>ASSOCIATIONS</b>									
Dapsone + Corticothérapie per os	<b>3</b>		3						
Colchicine + Doxycycline	<b>1</b>			1					
Colchicine + Tacrolimus topique	<b>1</b>			1					
Colchicine + Corticothérapie per os	<b>1</b>				1				
Corticothérapie + Mycophénolate mofétil	<b>1</b>			1					

**Tableau 2** : Nombre total de prescription et par ligne de traitement, Bordeaux (France), 2022.  
M1 = molécule de première intention, M2= molécule de 2<sup>nde</sup> intention etc

### 3. Disparition du signe de la pince

Les **Tableaux 3** et **4** décrivent la disparition du signe de la pince en fonction des molécules prescrites.

La Colchicine a été efficace avec disparition du signe de la pince pour 5 patients sur 6 (83,3%) (2 données manquantes) ; les Corticoïdes locaux pour 12 des 23 patients (52,2%) (5 données manquantes), la Dapsone en association avec la Corticothérapie per os pour 1 des 3 patients (33,3%), la Dapsone seule sur 1 des 6 patients (16,7%).

L'association de la Colchicine avec Tacrolimus topique (N=1) et Colchicine avec Corticothérapie per os (N=1) ont permis une disparition du signe de la pince chez les 2 patients.

Le signe de la pince persistait chez les 7 patients traités par Corticothérapie per os, chez le patient traité par Tacrolimus topique, chez les 2 patients traités par Mycophénolate mofétil, chez 2 patients traités par la Sulfasalazine.

L'absence de recueil du signe de la pince ne permettait pas de conclure chez les patients pour lesquels de la Doxycycline (N=1) ou une association de la Doxycycline et de la Colchicine (N=1) avaient été prescrites.

Le **Tableau 5** montrait le nombre de disparition du signe de la pince lors du dernier rendez-vous de consultation. Une amélioration clinique des lésions était observé avec 17 disparitions du signe de la pince à la fin du suivi des 28 patients soit une rémission dans 60,7% des cas.

TRAITEMENT	Nombre de prescriptions	Disparition du signe de la pince	Données manquantes
<b>MONOTHÉRAPIE</b>			
Colchicine	8	5/6 (83,3)	2
Corticoïdes locaux	28	12/23 (52,2)	5
Dapsone	6	1/6 (16,7)	0
Corticothérapie per os	7	0/7 (0,0)	0
Sulfasalazine	2	0/2 (0,0)	0
Tacrolimus topique	1	0/1 (0,0)	0
Doxycycline	1	Non applicable	1
<b>ASSOCIATIONS</b>			
Dapsone + Corticothérapie per os	3	1/3 (33,3)	0
Colchicine + Corticothérapie per os	1	1/1 (100,0)	0
Colchicine + Tacrolimus topique	1	1/1 (100,0)	0
Colchicine + Doxycycline	1	Non applicable	1
Corticothérapie + Mycophénolate mofetil	1	0/1 (0,0)	0

**Tableau 3** : Disparition du signe de la pince en fonction du nombre de fois ou la molécule a été prescrite, Bordeaux (France), 2022.

Patient	Signe de la pince : 1 présent, 0 absent								
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
1	1	1	1	1	1	0			
2	1	0							
3	1	0							
4	1	1							
5	1	X	1	1	X	1	0		
6	1	1	1	X	1	1	1	1	0
7	1	1	1						
8	1	0							
9	1	1							
10	1	1							
11	1	0							
12	1	1	1	1	0	0			
13	1	1	1	1	0				
14	1	1	1	1					
15	1	0							
16	1	0	0						
17	1	1							
18	1	1	0						
19	1	0	1	X	X				
20	1	0							
21	1	0							
22	1	0							
23	1	1							
24	1	X	X						
25	1	1	0	0					
26	1	X							
27	1	X							
28	1	X	0						

Légende des M			
Corticoïdes locaux			Mycophénolate mofétil + Corticothérapie
Corticothérapie per os			Colchicine + Tacrolimus topique
Dapsone			Colchicine + Corticothérapie
Dapsone + Corticothérapie			Colchicine + Doxycycline
Colchicine			
Tacrolimus topique			
Doxycycline			
Sulfasalazine			
Mycophénolate mofétil			

**Tableau 4 :** Disparition du signe de la pince selon les différentes molécules (M) prescrites, Bordeaux (France), 2022.

Dernière molécule prescrite	Disparition du signe de la pince	Dernière molécule M ayant entraîné la disparition du signe de la pince	Données manquantes
M1	8	Corticoïdes locaux (7)	0
M2	3	Corticoïdes locaux (1) Colchicine (2)	1
M3	1	Colchicine + Tacrolimus topique (1)	2
M4	1	Corticoïdes locaux (1)	1
M5	2	Colchicine (1) Disulone (1)	0
M6	1	Corticoïdes locaux (1)	0
M8	1	Colchicine (1)	0
TOTAL	17		

**Tableau 5** : Disparition du signe de la pince selon la molécule prescrite en dernière intention Bordeaux (France), 2022.

#### 4. Score « ODSS »

##### 4.1 Score de l'activité issu du score « ODSS »

Tous les patients (N=28) présentaient un Score de l'Activité de 3 lors de la consultation initiale avant mise en place d'un traitement, c'est à dire qu'ils présentaient tous au moins une érosion ou une ulcération.

Pour rappel, nous avons décidé qu'une rémission totale correspondait au passage du score de 3 à 1 lors du dernier rendez-vous de consultation. Une rémission partielle correspondait à au passage du score de 3 à 2 lors du dernier rendez-vous de consultation.

On a observé une diminution du Score de l'Activité du site le plus atteint chez 13 patients, lors du dernier rendez-vous de consultation, à partir de 25 photographies (3 données manquantes) (**Tableau 6, 7**). Sur ces 13 patients (46,4%), on constatait une rémission totale chez 9 patients (32,1%) et partielle chez 4 patients (14,2%).

Les molécules qui ont permis une rémission étaient (**Tableau 7**) :

- La Colchicine en association avec le Tacrolimus, le Mycophénolate mofétil seul, la Sulfasalazine seule pour N= 1 (100%),
- La Colchicine seule pour N=4/7 (57,1%),
- Les Corticoïdes locaux pour N=9/25 (36%),
- La Dapsone en association avec la Corticothérapie per os N=1/3 (33,3%),
- La Dapsone pour N=1/5 (20%)

Les molécules qui ont entraîné un échec étaient la Corticothérapie per os seule ou en association avec la Colchicine ou bien avec le Mycophénolate Mofétil, le Tacrolimus topique, la Doxycycline.

La reproductibilité inter-évaluateur du Score d'Activité du site le plus atteint était de 98 % [93 % - 100 %].

Patient	Score de l'Activité								
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
1	3	X	3	3	2	X			
2	3	1							
3	3	2							
4	3	1							
5	3	3	3	3	3	X	3		
6	3	3	3	3	3	X	3	3	1
7	3	3	1						
8	3	2							
9	3	3							
10	3	1							
11	3	1							
12	3	X	3	3	3	1			
13	3	3	3	3	1				
14	3	3	3	2					
15	3	X							
16	3	1	3						
17	3	3							
18	3	3	3						
19	3	3	3		2				
20	3	3							
21	3	3							
22	3	3							
23	3	3							
24	3	3	X						
25	3	2	2	1					
26	3	3							
27	3	3							
28	3	3	3						

Légende des M			
Corticoïdes locaux			Mycophénolate mofétil + Corticothérapie
Corticothérapie per os			Colchicine + Tacrolimus topique
Dapsone			Colchicine + Corticothérapie
Dapsone + Corticothérapie			Colchicine + Doxycycline
Colchicine			
Tacrolimus topique			
Doxycycline			
Sulfasalazine			
Mycophénolate mofétil			

**Tableau 6 :** Évolution du Score de l'Activité issu d'« ODSS » en fonction de chaque molécule prescrite (M) et légende du code couleur utilisé, Bordeaux (France), 2022.

TRAITEMENT	Prescriptions	Rémission totale	Rémission partielle	Échec	Données manquantes	Disparition du signe de la pince	Données manquantes
<b>MONOTHÉRAPIE</b>							
Corticoïdes locaux	28	6/25(24,0)	3/25 (12,0)	16/25 (64,0)	3	12/23 (52,2)	5
Corticothérapie per os	7	0/7 (0,0)	0/7 (0,0)	7/7 (100,0)	0	0/7 (0,0)	0
Colchicine	8	2/7 (28,6)	2/7 (28,6)	3/7 (42,9)	1	5/6 (83,3)	2
Dapsone	6	0/5 (0,0)	1/5 (20,0)	4/5 (80,0)	1	1/6 (16,7)	0
Mycophénolate mofétil	2	0/1 (0,0)	1/1 (100,0)	0/1 (0,0)	1	0/2 (0,0)	0
Sulfasalazine	2	0/1 (0,0)	1/1 (100,0)	0/1 (0,0)	1	0/2 (0,0)	0
Tacrolimus topique	1	0/1 (0,0)	0/1 (0,0)	1/1 (100,0)	0	0/1(0,0)	1
Doxycycline	1	0/1 (0,0)	0/1 (0,0)	1/1 (100,0)	0	Non applicable	1
<b>ASSOCIATION</b>							
Colchicine +Tacrolimus topique	1	1/1(100,0)	0/1(0,0)	0/1(0,0)	0	1/1 (100,0)	0
Dapsone +Corticothérapie per os	3	1/3 (33,3)	0/3 (0,0)	2/3 (66,7)	0	1/3 (33,3)	0
Colchicine +Corticothérapie per os	1	0/1 (0,0)	0/1 (0,0)	1/1 (100,0)	0	1/1(100,0)	0
Colchicine + Doxycycline	1	Non applicable	Non applicable	Non applicable	1	Non applicable	1
Corticothérapie per os +Mycophénolate mofétil	1	0/1 (0,0)	0/1 (0,0)	1/1 (100,0)	0	0/1(0,0)	0

**Tableau 7 : Rémission en fonction du Score d'Activité et de la disparition du signe de la pince pour les différentes molécules prescrites, Bordeaux (France), 2022.**

## 4.2 Score global « ODSS »

Le score global « ODSS » médian était de 12 lors de la consultation initiale versus 7 lors du dernier rendez-vous de consultation, sur 23 scores répertoriés (5 données manquantes).

Ainsi, on observait une diminution du score global de 58,3% pour 23 patients. Le score minimal était de 2, tandis que le score maximal était de 22 (**Tableau 8**).

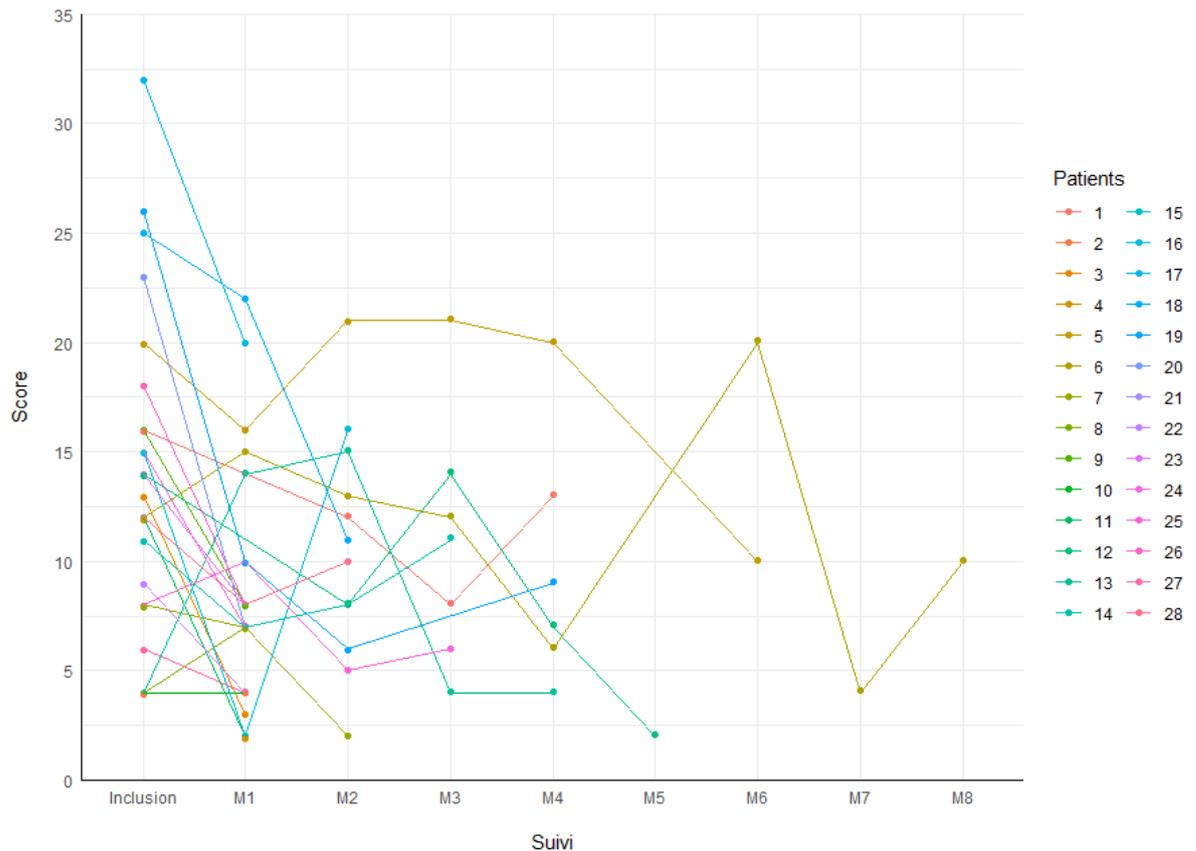
Patient	Score Global								
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
1	16	X	12	8	13	X			
2	4	4							
3	13	3							
4	12	2							
5	20	16	21	21	20	X	10		
6	12	15	13	12	6	X	20	4	10
7	8	7	2						
8	4	7							
9	16	8							
10	4	4							
11	12	2							
12	14	X	8	14	7	2			
13	4	14	15	4	4				
14	11	7	8	11					
15	8	X							
16	15	2	16						
17	32	20							
18	25	22	11						
19	26	10	6	X	9				
20	23	7							
21	12	8							
22	9	4							
23	14	8							
24	15	7	X						
25	8	10	5	6					
26	18	8							
27	6	4							
28	12	8	10						

Légende des M			
Corticoides locaux			Mycophénolate mofétil + Corticothérapie
Corticothérapie per os			Colchicine + Tacrolimus topique
Dapsone			Colchicine + Corticothérapie
Dapsone + Corticothérapie			Colchicine + Doxycycline
Colchicine			
Tacrolimus topique			
Doxycycline			
Sulfasalazine			
Mycophénolate mofétil			

**Tableau 8** : Évolution de du score global « ODSS » en fonction de chaque molécule prescrite (M) et légende du code couleur utilisé, Bordeaux (France), 2022.

On observait de manière générale une diminution du score global « ODSS » au cours des différents traitements reçus, représentée par les nuages de points de la **Figure 11**. À M0, c'est à dire avant prescription de toute molécule, le score minimal était de 3, le score maximal était de 32. La majorité des points se concentrait en regard de M1, M2 c'est à dire que la majorité de patients n'ont reçu que 1 ou 2 molécules différentes. On remarquait une tendance générale de la diminution du score.

La reproductibilité inter-évaluateur de la mesure du score global était de 94 % [91 % - 96 %].



**Figure 11** : Nuage de point du score ODSS en fonction des différentes molécules M prescrites, Bordeaux (France), 2022.

## 5. Corrélation des 2 critères de jugements

Concernant les molécules ayant entraîné conjointement une disparition du signe de la pince et une diminution du Score d'Activité, on retrouvait les Corticoïdes locaux, la Colchicine seule ou en association avec le Tacrolimus topique, la Dapsone seule et en association avec la Corticothérapie per os (**Tableau 7**).

Le **Tableau 9** montrait que 6 patients sur 28 étaient en échec de traitement c'est à dire avec un maintien du Score de l'Activité à 3 tandis qu'ils présentaient conjointement une disparition du signe de la pince. Inversement, 5 patient sur 28 présentaient un signe de la pince positif alors qu'ils étaient considérés en rémission par une diminution du Score de l'Activité à 2 ou 1. Ainsi, 11 patients présentaient une incohérence entre les 2 critères de jugements.

Sur les 28 patients, 10 présentaient conjointement une rémission ainsi qu'une disparition du signe de la pince ou bien un échec ainsi qu'une persistance du signe de la pince. On relatait 7 patients avec un ou deux des critères de jugements manquants.

.

Patient	M FINALE		
	Signe de la pince	Rémission	Échec
1	0	X	X
2	0	1	
3	0	1	
4	1	1	
5	0		1
6	0	1	
7	1	1	
8	0	1	
9	1		1
10	1	1	
11	0	1	
12	0	1	
13	0	1	
14	1	1	
15	0	X	X
16	0		1
17	1		1
18	0		1
19	X	1	
20	0		1
21	0		1
22	0		1
23	1		1
24	X	X	X
25	1	1	
26	X		1
27	X		1
28	X		1

**Tableau 9** : Comparaison des 2 critères de jugements principaux lors du dernier rendez-vous de consultation, Bordeaux (France), 2022.

0 : absence du signe de la pince

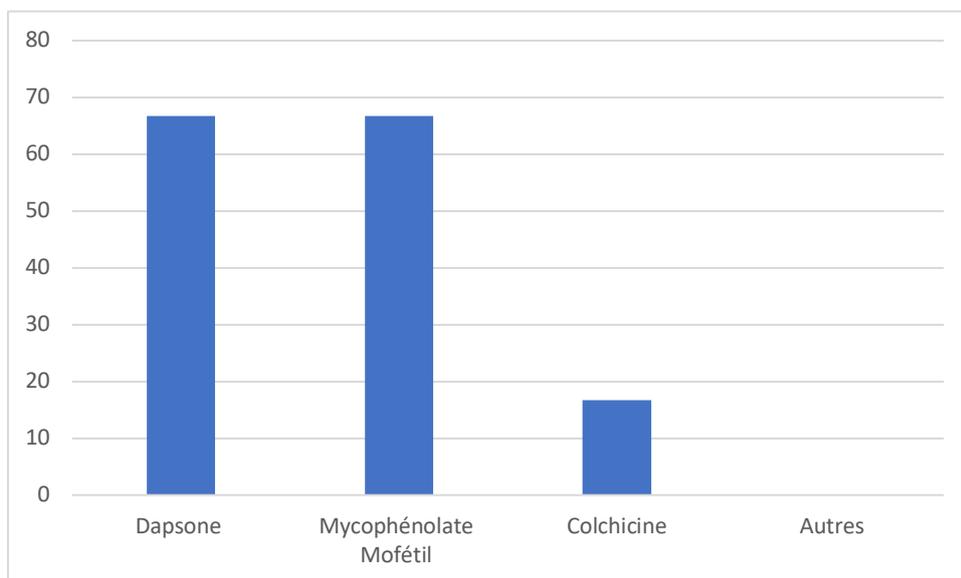
1 : présence du signe de la pince, ou de la rémission, ou de l'échec

## 6. Effets indésirables

Sur l'ensemble des molécules prescrites, 10 patients sur 28 (35,7%) ont présenté des effets indésirables :

- 6 avec la Dapsone (anémie, augmentation de la méthémoglobininémie, hémolyse, prurit, tremblements, douleurs tendineuses et faiblesse musculaire, nausées, fatigue et essoufflement) ayant entraîné 6 arrêts du traitement.
- 2 avec la Colchicine (augmentation des transaminases, nausées, leucopénie, neutropénie, selles molles) ayant entraîné 1 diminution de la posologie et 2 arrêts du traitement.
- 2 avec le Mycophénolate mofétil (pneumopathie, insomnie, troubles digestifs) ayant entraîné 2 arrêts du traitement.

Ainsi, la fréquence d'apparition d'effets indésirables avec la Dapsone était de 66,7%, avec Colchicine de 16,7%, avec Mycophénolate mofétil de 66,7% (**Figure 12**).



**Figure 12** : Pourcentage (%) de fréquence des effets indésirables en fonction des traitements, Bordeaux (France), 2022.

# DISCUSSION

---

## 1. Forces et limites

Cette étude est la première étude s'intéressant à la prise en charge orale des pemphigoïdes des muqueuses de forme légère à modérée avec autant de patients inclus, et avec un monitoring de l'état buccal sous la forme de score (score global de l'ODSS ou Score de l'Activité du site le plus atteint) à partir de photographies.

En effet, la plupart des études s'intéressent à la prise en charge des pemphigoïdes des muqueuses avec atteinte conjonctivale, c'est à dire à forme sévère, pour lesquelles les lignes de traitements sont différentes des formes légères à modérées (29).

Cette étude est également la deuxième à suggérer l'intérêt de la Colchicine dans l'arsenal thérapeutique des pemphigoïdes des muqueuses orales, après celle de Chaidemenos *et al* (51).

Le biais majeur de cette étude est le biais d'évaluation, inhérent à toutes les études rétrospectives. En effet, l'utilisation du score « ODSS » sur les photographies prises à chaque rendez-vous de consultation où un changement de molécule était effectué (M), ne permettait pas d'évaluer de manière systématisée l'état global de l'inflammation orale. En effet, tous les sites évalués dans le score « ODSS » n'étaient pas photographiés de manière systématique. Ainsi un score plus élevé pouvait être lié à la présence d'une inflammation plus sévère ou à la présence de plus de photographies qui ont permis d'évaluer plus de sites, augmentant potentiellement le nombre de site atteints et donc le score global final.

L'attribution du score par 2 expérimentateurs a permis de limiter le biais d'évaluation inter observateurs. Ainsi, le score global de l'inflammation n'est pas précisément représentatif du stade de la maladie.

L'intérêt d'avoir utilisé la disparition du signe de la pince et l'évolution du site le plus atteint avec le Score de l'Activité issu du score « ODSS » comme critères de jugements principaux permet de limiter ce biais d'évaluation, d'autant plus qu'il a été attribué par 2 expérimentateurs. De plus le coefficient Kappa inter examinateurs était bon.

Pour limiter les biais d'évaluation et de mesure, il serait intéressant de mener une étude prospective avec à chaque rendez-vous de consultation une évaluation systématisée du score « ODSS » pour tenir compte de l'ensemble des sites concernés, la présence du signe de la pince sur le patient et non sur des photographies, de recueillir les doses des molécules prescrites, l'évaluation des symptômes par une échelle visuelle analogique et de qualité de vie type Oral Health Index Profile.

Une autre limite de cette étude est le nombre de patients inclus, (N=28) trop faible pour des calculs de moyenne (N<30) mais qui reste acceptable au vu de la faible prévalence de la pathologie. Une étude multicentrique aurait permis d'accroître le nombre de patients éligibles et d'obtenir des résultats plus représentatifs.

Enfin, le nombre important de lignes thérapeutiques, parfois jusqu'à 9 molécules différentes prescrites, et de traitements concomitants entraînent un biais de confusion majeur.

## 2. Critères de jugements

### 2.1 Score ODSS et Score de l'Activité

Afin d'apprécier l'évolution clinique des lésions des pemphigoïdes des muqueuses sur les photographies de suivi, nous avons choisi d'utiliser le score « ODSS ». Il est considéré comme fiable, simple, reproductible avec une bonne reproductibilité inter et intra examinateur comparés aux autres scores décrits tels que le MMPDAI, ABSIS, PGA, ou bien la méthode de J Bagan *et al* (53,54).

Le Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index « MMPDAI » est un score rédigé par un groupe d'expert en 2017 qui évalue conjointement l'atteinte cutanée et muqueuse des pemphigoïdes des muqueuses (55) (**Annexe 2**).

Dans la cavité orale, 8 sites sont décrits : muqueuse alvéolaire, palais dur, palais mou, langue, plancher buccal, muqueuse labiale.

Ils évaluent l'activité en fonction du nombre d'érosions ou de bulles présentes dans chaque zone. Ainsi ce score n'évalue pas les différents grades de l'inflammation, et le suivi du patient permet d'observer uniquement la disparition ou persistance des lésions.

L'« ABSIS » correspond à l'Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score, développé par Pfütze *et al* pour le pemphigus vulgaire qui évalue conjointement l'atteinte cutanée et muqueuse (56) (**Annexe 3**).

Dans la cavité orale, 11 sites sont délimités à savoir : gencive maxillaire et mandibulaire, lèvre inférieure et supérieure, muqueuse buccale droite et gauche, langue, plancher buccal, palais dur et palais mou, oropharynx. Chaque site est scoré entre 0 et 1 selon l'absence ou la présence de lésions, ce qui donne un score maximal de 11. Le patient évalue sa gêne/inconfort au cours des repas et boissons, avec un score maximum de 45. La sévérité de l'atteinte résulte de l'addition des 2 composants.

Cependant, les données de symptomatologie n'avaient pas été recueillies lors des consultations, donc il n'a pas pu être utilisé pour cette étude. De plus, ce score ne prenait en compte ni l'étendue ni l'intensité de l'inflammation.

Le Physician's Global Assessment « PGA » est une échelle évaluée par les praticiens qui juge la sévérité de l'atteinte orale : 0 correspondant à une parfaite santé orale jusqu'à 10 correspondant à l'atteinte la plus grave (57).

J Bagan *et al* a pris le parti de combiner la taille de la bulle du site le plus atteint (grade 1 pour une lésion inférieure à 3cm, un grade 2 pour une lésion comprise entre 3 et 6 cm et un grade 3 pour une lésion supérieure à 6 cm au nombre de sites atteints dans la cavité orale. Ils ont conclu sur 100 patients que le site était principalement unique et que la bulle la plus sévère mesurait moins de 3cm (10). Ainsi, l'échelle de graduation de la taille des lésions ne semble pas adaptée pour la cavité orale.

En conclusion, la littérature regroupe plusieurs scores mais le score « ODSS » représente l'outil le plus adapté pour évaluer les lésions au niveau oral, en prenant en compte non seulement la présence des lésions mais également leur activité avec les 3 stades d'inflammation. Cependant, nous n'avons pas pu inclure la mesure de la douleur, car elle n'était pas décrite de manière systématisée dans les courriers de consultation. Le recueil de l'EVA assorti d'une échelle de qualité de vie spécifique avant et après traitement aurait amélioré la pertinence des résultats.

Comme expliqué précédemment, ce score avait été validé pour les pemphigoïdes des muqueuses sur patients. L'évaluation sur photographies dans cette étude, peut être à l'origine d'un possible biais d'évaluation.

## 2.2 Disparition du signe de la pince

La disparition du signe de la pince était 1 des 2 critères de jugement principaux. Ce critère est objectif et fiable dans l'évaluation de l'activité des pemphigoïdes des muqueuses. Cependant l'absence du recueil systématisé a entraîné 9 données manquantes dont 4 lors du dernier rendez-vous de consultation. Il n'a pas été décrit comme critère de jugement principal dans les autres études de la littérature.

## 2.3 Concordance des 2 critères de jugements

On observe une disparité des recueils de la disparition du signe de la pince et la diminution du Score d'Activité. En effet, 11 patients présentent une incohérence entre les 2 critères de jugements. Ce manque de concordance n'est pas antinomique car les 2 critères mesurent 2 aspects différents de la pemphigoïde des muqueuses, qui ne semblent pas complètement liés. De plus, la mesure du Score d'Activité du site le plus atteint ne représente qu'un seul site alors que le signe de la pince est recherché sur plusieurs sites, différent du site le plus atteint, quand une érosion ou une ulcération sont présentes (score d'activité =3).

## 3. Principaux résultats

Cette étude montre une rémission importante des pemphigoïdes des muqueuses, notamment sous Corticoïdes locaux, Dapsone seule ou en association de la Corticothérapie per os et la Colchicine.

Dans l'étude de Chaidemenos *et al*, les lésions buccales avaient disparues chez 10 patients sur 15 (66,7 %) (51). Sur les 28 patients de notre étude, on constatait une disparition du signe de la pince chez 16 patients (57,1%) et une diminution du Score de l'Activité du site le plus atteint chez 13 patients (46,4)% dont 9 rémissions totales (32,1%). L'absence de consensus sur l'évaluation de l'évolution de la pathologie rend difficile les comparaisons entre les différentes études.

La majorité des cas de la littérature décrivent des prises en charge sous corticothérapie locale avec des rémissions qualifiées de complètes sans pour autant les décrire ou les évaluer, chez 1 patient dans les case report de Vijayan *et al*, de Fageeh *et al*, chez 4 patients sur 8 dans l'étude de Carrozo *et al* sur des atteintes gingivales (11,30,58). Une association de Dapsone, Mycophénolate mofétil, et Prednisolone, mise en place dans l'étude de Staines *et al*, s'était révélée efficace pour l'atteinte orale chez les 6 patients sur 6 (38). Une autre étude de 2008 s'intéressait aux lésions orales de 20 patients sous Dapsone, dont 7 avaient montré une amélioration clinique et symptomatique (59). Dans notre étude, on observait seulement 1 disparition du signe de la pince et 1 diminution de du Score de l'Activité du site le plus atteint dans le groupe des 6 patients ayant reçu de la Dapsone ainsi que dans le groupe des 3 patients ayant reçu l'association de la Dapsone avec de la Corticothérapie. Chez ces 9 patients ayant reçu de la Dapsone seule ou en association, 6 ont du arrêter le traitement lié à l'apparition d'effets indésirables.

En effet, dans notre étude, comme dans les cas rapportés de la littérature, on constate une fréquence plus élevée d'effets indésirables sous Dapsone. Les diminution et arrêt du traitements par Dapsone décrits sont systématiques suite à l'apparition notamment d'hémolyse ou d'anémie hémolytique (32,51,60,61). Dans l'essai contrôlé randomisé de Hegarty *et al*, 19 patients sur 20

ont présenté une hémolyse, aboutissant à l'arrêt du traitement (32). Ainsi, la Dapsone se révèle être mal tolérée sur le plan général.

Dans notre étude, un changement de stratégie thérapeutique a été observé au cours du temps. En effet au début de l'étude, en 2012, la Dapsone seule ou en association avec une corticothérapie générale était prescrite en seconde intention après échec des corticoïdes locaux. À partir du patient numéro 16, en 2019, on observe plutôt une tendance à prescrire de la Colchicine directement en deuxième intention. Cette évolution montre également une diminution du nombre de lignes de traitements. L'efficacité de la Colchicine pourrait être à l'origine de la diminution du nombre de lignes de traitement mais ce paramètre reste à évaluer sur une durée de suivi plus longue.

Concernant l'utilisation de la Colchicine comme traitement des pemphigoïdes des muqueuses dans la littérature, une seule étude de 2011, a été répertoriée et publiée (51). La Colchicine s'est révélée efficace chez les 8 patients sur 12, obtenant ainsi une rémission proche de celle obtenue à notre étude. Les auteurs ont également conclu que des doses de Colchicine supérieures à 1mg/j ne présentent pas d'avantages significatifs par rapport à une dose standard de 1mg/j.

Un autre étude avait évoqué l'utilisation de Colchicine avant l'introduction de Méthotrexate chez 2 patients sur 14 sans pour autant décrire l'évolution clinique ou symptomatique sous Colchicine (62).

D'autres études s'intéressent à des traitements qui ne figurent pas dans les recommandations ou consensus récents. L'étude d'Anitua *et al* a montré une efficacité de prise en charge d'une atteinte orale après 4 injections de PRGF associée à une corticothérapie per os 5mg/j sur 1 an (63). Du Méthotrexate associé à du Baricitinib, inhibiteur de Janus kinase, utilisé comme traitements des polyarthrites rhumatoïdes et dermatite atopiques, a été utilisé avec succès sur une pemphigoïde des muqueuses de forme sévère et résistante (64). Une administration conjointe de Vitamine E pendant 1 mois et de corticoïdes locaux a permis une rémission totale chez 2 patients, (65).

Des thérapeutiques parodontales non chirurgicales (détartrage, surfaçage) ont permis de réduire significativement l'inflammation gingivale et la douleur chez 12 patients étudiés dans l'étude d'Arduino *et al*, ainsi que chez 1 patient d'un casereport avec un suivi à huit ans (66,67). La prise en charge parodontale n'était pas spécifiée dans les courriers de notre étude. Aucune prise en charge spécifique n'a été mise en place, ce qui aurait pu améliorer les résultats

Nos résultats concordaient avec les données de la littérature. Cette étude semble montrer un intérêt particulier de la Colchicine qui permet une évolution favorable des lésions pour plusieurs patient avec une meilleure tolérance que la Dapsone. Le mécanisme d'action de la Colchicine, dans les pemphigoïdes des muqueuses reste à préciser mais pourrait être lié à l'action des granulocytes impliqués dans la physiopathologie de la maladie.

#### 4. Ouverture

Il pourrait être également intéressant de rechercher une association éventuelle entre l'efficacité des différents types de traitements et les différents auto anticorps retrouvés dans les pemphigoïdes des muqueuses. Certaines études associent comme facteurs de pronostics les auto anticorps détectés sur l'immunofluorescence directe. En effet, la présence d' IgG et d'IgA est associée à une atteinte plus grave et plus persistante (68).

## **CONCLUSION**

---

En conclusion, cette étude montre que les pemphigoïdes des muqueuses orales sont des pathologies complexes, qui requièrent plusieurs lignes thérapeutiques avant d'obtenir une rémission. L'évolution clinique favorable avec la Colchicine et le faible taux d'effets indésirables comparé aux traitements standards, pourrait permettre d'évaluer ce traitement dans une étude prospective randomisée.

Skin		Activity		Damage	
Anatomical Location	Erosion/Blisters or new erythema		Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion		
	<b>0</b> absent <b>1</b> 1-3 lesions, up to one >2 cm in any diameter, none > 6 cm <b>2</b> 2-3 lesions, at least two > 2 cm diameter, none > 6cm <b>3</b> >3 lesions, none > 6 cm diameter <b>5</b> >3 lesions, and/or at least one >6 cm <b>10</b> >3 lesions, and/or at least one lesion >16 cm diameter or entire area	Number lesions if ≤ 3	<b>0</b> absent <b>1</b> present		
Ears					
Nose					
Rest of the face					
Neck					
Chest					
Abdomen					
Back, buttocks					
Arms					
Hands					
Legs					
Feet					
Genitals					
<b>Total skin</b>	/120				/12
<b>Scalp</b>					
Scalp	Erosion/Blisters or new erythema		Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion		
	<b>0</b> absent <b>1</b> in one quadrant <b>2</b> two quadrants <b>3</b> three quadrants <b>4</b> affects whole skull <b>10</b> at least one lesion > 6 cm	Number lesions if ≤ 3	<b>0</b> absent <b>1</b> present		
<b>Total Scalp (0-10)</b>	/10				/1
<b>Mucous membrane</b>					
Anatomical Location	Erosion/Blisters		Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion		
	<b>0</b> absent <b>1</b> 1 lesion <b>2</b> 2-3 lesions <b>5</b> >3 lesions or 2 lesions >2 cm <b>10</b> entire area	Number lesions if ≤ 3	<b>0</b> absent <b>1</b> present		
Eyes					
Nose					
Buccal mucosa					
Hard palate					
Soft palate					
Upper gingiva					
Lower gingiva					
Tongue					
Floor of mouth					
Labial bucosa					
Posterior pharynx					
Anogenital					
<b>Total Mucosa</b>	/120				
<b>Total Activity Score:</b>			<b>Total Damage Score</b>		
©2007 by the authors					

Annexe 2 : Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index MMPDAI

### ABSIS SCORING SHEET

Date:

Patient's weight (kg):

<i>Legend for weighting factor (most dominant appearance of skin lesions):</i>	
<i>1.5</i>	<i>Erosive, exudative lesions</i>
<i>1</i>	<i>Erosive, dry lesions</i>
<i>0.5</i>	<i>Reepithelialized lesions</i>

<b>Skin Involvement (Max BSA)</b>	<b>Patient's BSA</b>	<b>Weighting factor</b>
Head & neck (9%):		
L Arm including hand (9%):		
R Arm including hand (9%):		
Trunk (front & back) (36%):		
L Leg (18%):		
R Leg (18%):		
Genitals (1%):		

(Skin involvement total score: % BSA x weighting factor = 0-150 points)

Oral Involvement:

I. Extent (enter 1 for presence of lesions, 0 absence of any lesion):

Upper gingival mucosa		Tongue	
Lower gingival mucosa		Floor of the mouth	
Upper lip mucosa		Hard palate	
Lower lip mucosa		Soft palate	
Left buccal mucosa		Pharynx	
Right buccal mucosa			

(Total score ranges from 0-11)

Severity (discomfort during eating/drinking)

Food	Level	Factor of Discomfort	Severity score
Water	1		
Soup	2		
Yogurt	3		
Custard	4		
Mashed potatoes/ scrambled egg	5		
Baked fish	6		
White bread	7		
Apple/ raw carrot	8		
Fried steak/ whole-grain bread	9		

(Severity score= Level multiplied by the factor of discomfort= 0-45 points)

<i>Legend for factor of discomfort</i>	
<i>1</i>	<i>Pain/bleeding occurred always</i>
<i>0.5</i>	<i>Pain/bleeding occurred sometimes</i>
<i>0</i>	<i>Never experienced problems</i>

**Annexe 3 : Feuille de scorage de l'Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Scoren (ABSIS)(56).**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Santi CG, Gripp AC, Roselino AM, Mello DS, Gordilho JO, de Marsillac PF, et al. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2 Suppl 1):33-47.
2. Ahmed AR, Kurgis BS, Rogers RS. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(6 Pt 1):987-1001.
3. Rashid H, Lamberts A, Borradori L, Alberti-Violetti S, Barry RJ, Caproni M, et al. European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology - Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2021;35(9):1750-64.
4. Schmidt E, Rashid H, Marzano AV, Lamberts A, Di Zenzo G, Diercks GFH, et al. European Guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology - Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2021;35(10):1926-48.
5. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol*. 2002;138(3):370-9.
6. Carey B, Setterfield J. Mucous membrane pemphigoid and oral blistering diseases. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(7):732-9.
7. Mondino BJ, Linstone FA. Ocular pemphigoid. *Clin Dermatol*. 1987;5(1):28-35.
8. Xu HH, Werth VP, Parisi E, Sollecito TP. Mucous membrane pemphigoid. *Dent Clin North Am*. 2013;57(4):611-30.
9. Arduino PG, Broccoletti R, Carbone M, Conrotto D, Pettigiani E, Giacometti S, et al. Describing the gingival involvement in a sample of 182 Italian predominantly oral mucous membrane pemphigoid patients: A retrospective series. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 1 mars 2017;22(2):e149-52.
10. Bagan J, Jiménez Y, Murillo J, Bagan L. Oral mucous membrane pemphigoid: A clinical study of 100 low-risk cases. *Oral Dis*. 2018;24(1-2):132-4.
11. Vijayan V, Paul A, Babu K, Madhan B. Desquamative gingivitis as only presenting sign of mucous membrane pemphigoid. *J Indian Soc Periodontol*. 2016;20(3):340-3.
12. Saccucci M, Di Carlo G, Bossù M, Giovarruscio F, Salucci A, Polimeni A. Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management. *J Immunol Res*. 2018;2018:6061825.
13. Schonberg S, Stokkermans TJ. Ocular Pemphigoid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 8 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526100/>
14. Scully C, Carrozzo M, Gandolfo S, Puiatti P, Monteil R. Update on mucous membrane pemphigoid: a heterogeneous immune-mediated subepithelial blistering entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. juill 1999;88(1):56-68.
15. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous diseases French study group. *Arch Dermatol*. 1995;131:48-52.
16. Hammers CM, Stanley JR. Mechanisms of Disease: Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Annu Rev Pathol*. 23 mai 2016;11:175-97.
17. Du G, Patzelt S, van Beek N, Schmidt E. Mucous membrane pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2022;21(4):103036.

18. Goletz S, Zillikens D, Schmidt E. Structural proteins of the dermal-epidermal junction targeted by autoantibodies in pemphigoid diseases. *Exp Dermatol.* 2017;26(12):1154-62.
19. Meijer JM, Diercks GFH, Schmidt E, Pas HH, Jonkman MF. Laboratory Diagnosis and Clinical Profile of Anti-p200 Pemphigoid. *JAMA Dermatol.* 1 août 2016;152(8):897-904.
20. Cozzani E, Di Zenzo G, Calabresi V, Carrozzo M, Burlando M, Longanesi L, et al. Autoantibody Profile of a Cohort of 78 Italian Patients with Mucous Membrane Pemphigoid: Correlation Between Reactivity Profile and Clinical Involvement. *Acta Derm Venereol.* 23 août 2016;96(6):768-73.
21. Terra JB, Meijer JM, Jonkman MF, Diercks GFH. The n- vs. u-serration is a learnable criterion to differentiate pemphigoid from epidermolysis bullosa acquisita in direct immunofluorescence serration pattern analysis. *Br J Dermatol.* juill 2013;169(1):100-5.
22. Hayakawa T, Furumura M, Fukano H, Li X, Ishii N, Hamada T, et al. Diagnosis of oral mucous membrane pemphigoid by means of combined serologic testing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(4):483-96.
23. Du G, Patzelt S, van Beek N, Schmidt E. Mucous membrane pemphigoid. *Autoimmun Rev.* 2022;21(4):103036.
24. Radford CF, Rauz S, Williams GP, Saw VPJ, Dart JKG. Incidence, presenting features, and diagnosis of cicatrising conjunctivitis in the United Kingdom. *Eye Lond Engl.* 2012;26(9):1199-208.
25. Jindal A, Rao R, Bhogal BS. Advanced Diagnostic Techniques in Autoimmune Bullous Diseases. *Indian J Dermatol.* 2017;62(3):268-78.
26. Carey B, Joshi S, Abdelghani A, Mee J, Andiappan M, Setterfield J. The optimal oral biopsy site for diagnosis of mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):747-53.
27. Maderal AD, Lee Salisbury P, Jorizzo JL. Desquamative gingivitis: Diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):851-61.
28. Tricamo MB, Rees TD, Hallmon WW, Wright JM, Cueva MA, Plemons JM. Periodontal status in patients with gingival mucous membrane pemphigoid. *J Periodontol.* mars 2006;77(3):398-405.
29. Taylor J, McMillan R, Shephard M, Setterfield J, Ahmed R, Carrozzo M, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of the treatment of mucous membrane pemphigoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120(2):161-171.e20.
30. Carrozzo M, Carbone M, Broccoletti R, Garzino-Demo P, Gandolfo S. [Therapeutic management of mucous membrane pemphigoid. Report of 11 cases]. *Minerva Stomatol.* oct 1997;46(10):553-9.
31. Assmann T, Becker J, Ruzicka T, Megahed M. Topical tacrolimus for oral cicatricial pemphigoid. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(6):674-6.
32. Hegarty AM, Ormond M, Sweeney M, Hodgson T. Dapsone efficacy and adverse events in the management of mucous membrane pemphigoid. *Eur J Dermatol EJD.* 2010;20(2):223-4.
33. Elder MJ, Leonard J, Dart JK. Sulphapyridine--a new agent for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(6):549-52.
34. Thornhill M, Pemberton M, Buchanan J, Theaker E. An open clinical trial of sulphamethoxypyridazine in the treatment of mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol.* juill 2000;143(1):117-26.
35. 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.
36. Nottage JM, Hammersmith KM, Murchison AP, Felipe AF, Penne R, Raber I. Treatment of mucous membrane pemphigoid with mycophenolate mofetil. *Cornea.*

2013;32(6):810-5.

37. Doycheva D, Deuter C, Blumenstock G, Stuebiger N, Zierhut M. Long-term results of therapy with mycophenolate mofetil in ocular mucous membrane pemphigoid. *Ocul Immunol Inflamm.* déc 2011;19(6):431-8.
38. Staines K, Hampton PJ. Treatment of mucous membrane pemphigoid with the combination of mycophenolate mofetil, dapsone, and prednisolone: a case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(1):e49-56.
39. Ingen-Housz-Oro S, Prost-Squarcioni C, Pascal F, Doan S, Brette MD, Bachelez H, et al. [Cicatricial pemphigoid: treatment with mycophenolate mofetil]. *Ann Dermatol Venereol.* 2005;132(1):13-6.
40. 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.
41. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(3):341-50.
42. Cabras M, Carrozzo M, Gambino A, Broccoletti R, Sciascia S, Baldovino S, et al. Value of colchicine as treatment for recurrent oral ulcers: A systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2020;49(8):731-40.
43. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1986;84:527-663.
44. Sami N, Letko E, Androudi S, Daoud Y, Foster CS, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with ocular-cicatricial pemphigoid: a long-term follow-up. *Ophthalmology.* 2004;111(7):1380-2.
45. Foster CS, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary study. *Ophthalmology.* nov 1999;106(11):2136-43.
46. Udraite Vovk L, Klinger CJ, Böhm TMSA, Gedon NKY, Bettenay SV, Mueller RS. [Successful treatment of a mucous membrane pemphigoid in a young dog]. *Tierarztl Prax Ausg K Klientiere Heimtiere.* 2019;47(5):365-72.
47. Sacher C, Rubbert A, König C, Scharffetter-Kochanek K, Krieg T, Hunzelmann N. Treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol.* janv 2002;46(1):113-5.
48. Saw VPJ, Dart JKG, Rauz S, Ramsay A, Bunce C, Xing W, et al. Immunosuppressive therapy for ocular mucous membrane pemphigoid strategies and outcomes. *Ophthalmology.* 2008;115(2):253-261.e1.
49. Lamberts A, Euverman HI, Terra JB, Jonkman MF, Horváth B. Effectiveness and Safety of Rituximab in Recalcitrant Pemphigoid Diseases. *Front Immunol.* 2018;9:248.
50. Thomas RM, Colon A, Motaparthy K. Rituximab in autoimmune pemphigoid diseases: Indications, optimized regimens, and practice gaps. *Clin Dermatol.* 2020;38(3):384-96.
51. Chaidemenos G, Sidiropoulos T, Katsioulas P, Koussidou-Eremondi T. Colchicine in the management of mucous membrane pemphigoid. *Dermatol Ther.* 2011;24(4):443-5.
52. Ormond M, McParland H, Thakrar P, Donaldson ANA, Andiappan M, Cook RJ, et al. Validation of an Oral Disease Severity Score (ODSS) tool for use in oral mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol.* juill 2020;183(1):78-85.
53. Reeves GMB, Lloyd M, Rajlawat BP, Barker GL, Field EA, Kaye SB. Ocular and oral grading of mucous membrane pemphigoid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* avr 2012;250(4):611-8.
54. Escudier M, Ahmed N, Shirlaw P, Setterfield J, Tappuni A, Black MM, et al. A scoring system for mucosal disease severity with special reference to oral lichen planus. *Br J Dermatol.* oct 2007;157(4):765-70.
55. Murrell DF, Marinovic B, Caux F, Prost C, Ahmed R, Wozniak K, et al. Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: recommendations of an

- international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(1):168-74.
56. Pfützte M, Niedermeier A, Hertl M, Eming R. Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus. *Eur J Dermatol EJD.* févr 2007;17(1):4-11.
  57. Ormond M, McParland H, Donaldson ANA, Andiappan M, Cook RJ, Escudier M, et al. An Oral Disease Severity Score validated for use in oral pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* oct 2018;179(4):872-81.
  58. Fageeh HI. Mucous Membrane Pemphigoid: A Case Report with Oral and Ocular Presentation. *J Contemp Dent Pract.* 1 juill 2022;23(7):755-9.
  59. Hegarty AM, Ormond M, Sweeney M, Hodgson T. Dapsone efficacy and adverse events in the management of mucous membrane pemphigoid. *Eur J Dermatol EJD.* 2010;20(2):223-4.
  60. Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F, Khumalo N. Interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003(1):CD004056.
  61. Wertheim MS, Males JJ, Cook SD, Tole DM. Dapsone induced haemolytic anaemia in patients treated for ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol.* avr 2006;90(4):516.
  62. Hrin ML, Williams JA, Bowers NL, Ahn CS, Strowd LC. Methotrexate for oral mucous membrane (cicatricial) pemphigoid: experience at an academic dermatology outpatient clinic. *J Am Acad Dermatol.* 1 déc 2022;87(6):1431-3.
  63. Anitua E, Alkhraisat MH, Eguia A, Piñas L. Oral Pemphigoid Recalcitrant Lesion Treated with PRGF Infiltration. Case Report. *Dent J.* 19 nov 2021;9(11):137.
  64. Burningham KM, Cao J, Dominguez AR. Successful treatment of recalcitrant mucous membrane pemphigoid with multisystem involvement with baricitinib and methotrexate. *JAAD Case Rep.* sept 2022;27:67-9.
  65. Dharman S, Muthukrishnan A. Oral mucous membrane pemphigoid - Two case reports with varied clinical presentation. *J Indian Soc Periodontol.* 2016;20(6):630-4.
  66. Arduino PG, Lopetuso E, Carcieri P, Giacometti S, Carbone M, Tanteri C, et al. Professional oral hygiene treatment and detailed oral hygiene instructions in patients affected by mucous membrane pemphigoid with specific gingival localization: a pilot study in 12 patients. *Int J Dent Hyg.* mai 2012;10(2):138-41.
  67. Damoulis PD, Gagari E. Combined treatment of periodontal disease and benign mucous membrane pemphigoid. Case report with 8 years maintenance. *J Periodontol.* oct 2000;71(10):1620-9.
  68. Setterfield J, Shirlaw PJ, Bhogal BS, Tilling K, Challacombe SJ, Black MM. Cicatricial pemphigoid: serial titres of circulating IgG and IgA antibasement membrane antibodies correlate with disease activity. *Br J Dermatol.* avr 1999;140(4):645-50.

## Collège des Sciences de la Santé

### UFR des Sciences Odontologiques

# Serment

En présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de l'art dentaire.

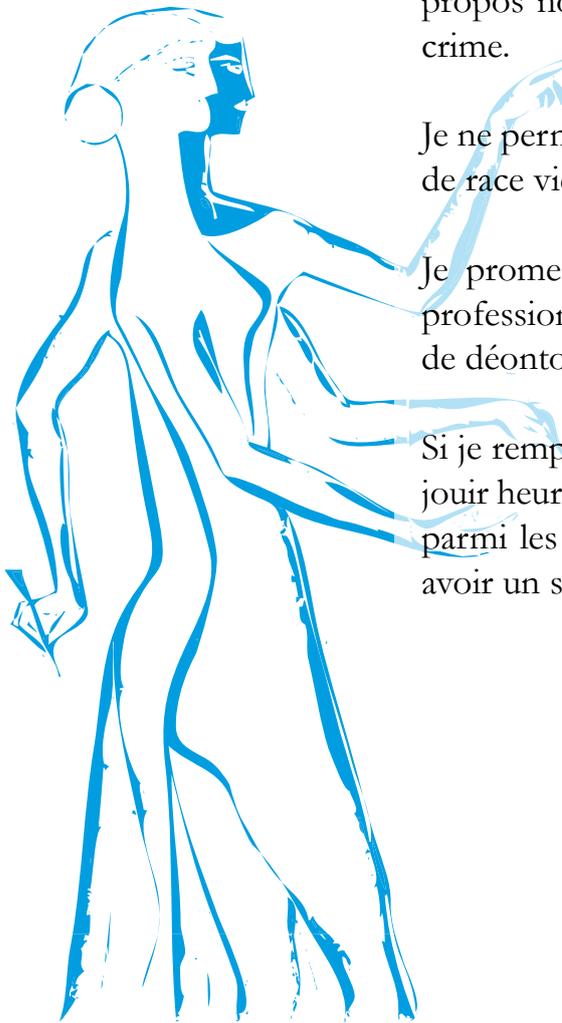
Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un honoraire au-dessus de mon travail. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Mes connaissances et mon état ne serviront ni à diffuser des propos non avérés, ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des conditions de croyance, de nation et de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle aux principes et aux règles prescrites par le code de déontologie.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Vu, Le Président du Jury,

Date, Signature

Vu, La Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques,

Date, Signature

Vu, Le Président de l'Université de Bordeaux,

Date, Signature

## **Titre : Étude rétrospective de la prise en charge des pemphigoïdes des muqueuses de la cavité orale au CHU de Bordeaux**

### **Résumé :**

Les pemphigoïdes des muqueuses, aussi appelées pemphigoïdes cicatricielles, sont des dermatoses bulleuses auto-immunes sous épithéliales. En l'absence d'essai contrôlé randomisé, aucun traitement n'a été scientifiquement validé comme traitement de référence des pemphigoïdes des muqueuses.

L'objectif principal de cette étude était de décrire l'évolution en fonction des traitements des patients atteints de la forme orale, suivis au CHU de Bordeaux.

Les patients étaient inclus avec un diagnostic établi sur argument clinico-anatomo-biologique de 2012 à 2021. Les critères de jugements principaux étaient la disparition du signe de la pince et/ou la diminution du Score de l'Activité du site le plus atteint, issu de l'Oral Disease Severity Score.

Sur les 28 patients, on observait une disparition du signe de la pince sous corticoïdes locaux (52,2%), Colchicine (83,3%), Dapsone (16,7%). On observait rémission totale, c'est à dire du passage d'une zone avec une érosion ou une ulcération avec inflammation majeure à une zone d'inflammation légère ou cicatricielle, sous corticoïdes locaux (24%) et sous Colchicine (28,6%). 15 patients avaient reçu 1 ligne de traitement, et le suivi médian était de 117,5 jours. 6 effets indésirables ont été rapportés avec la Dapsone, 2 avec la Colchicine, et 2 avec le Mycophénolate mofétil.

En conclusion, cette étude montrait la complexité de prise en charge de cette pathologie, qui requière parfois plusieurs lignes thérapeutiques avant d'obtenir une rémission. L'évolution clinique favorable avec la Colchicine et le faible taux d'effets indésirables comparé aux traitements standards, pourrait permettre d'évaluer ce traitement dans une étude prospective randomisée.

Mots clés : Pemphigoïde des muqueuses, pemphigoïde cicatricielle, oral, traitement, Corticoïdes locaux, Dapsone, Colchicine, ODSS, signe de la pince

---

## **Title : Retrospective study of the management of mucosal pemphigoid of the oral cavity at Bordeaux University Hospital**

### **Abstract :**

Mucosal pemphigoid, also known as cicatricial pemphigoid, is an autoimmune subepithelial bullous dermatosis. In the absence of a randomized controlled trial, no treatment has been scientifically validated as a reference treatment for mucosal pemphigoid. The main objective of this study was to describe the evolution of patients with oral mucosal pemphigoid followed at the University Hospital of Bordeaux.

Patients were included with a diagnosis established on clinico-anatomo-biological argument from 2012 to 2021. The main criteria of judgement were the disappearance of the claw sign and/or the decrease of the Activity Score from Oral Disease Severity Score.

Of the 28 patients, disappearance of the pincer sign was observed under local corticosteroids (52.2%), colchicine (83.3%), dapsone (16.7%). Total remission was observed, i.e. from an area of erosion/ulceration with major inflammation to an area of slight inflammation or scarring, with local corticoids (24%) and colchicine (28.6%). 15 patients received 1 line of treatment, and the median follow-up was 117.5 days. 6 adverse events were reported with Dapsone, 2 with colchicine, and 2 with Mycophenolate mofetil.

In conclusion, this study showed the complexity of the management of this disease, which sometimes requires several lines of therapy before remission is achieved. The favorable clinical course with Colchicine and the low rate of adverse events compared to standard treatments, could allow to evaluate this treatment in a prospective randomized study.

Keywords : Mucosal pemphigoid, cicatricial pemphigoid, oral, treatment, local corticoids, Dapsone, Colchicine, ODSS, evolution, claw sign