

UNIVERSITE D'AUVERGNE CLERMONT-FERRAND I
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2008

Thèse n°

T H E S E

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE-DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 1er décembre 2008

par

Anne DELIOT

(Née le 30 mars 1983)

**LES DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES :
MANIFESTATIONS BUCCALES ET TRAITEMENTS.**

ETUDE CLINIQUE RETROSPECTIVE DE 29 DOSSIERS

J U R Y :

Président : Pr Martine BAUDET-POMMEL, Professeur des Universités

Assesseurs : Dr Laurent DEVOIZE, Maître de Conférences des Universités

Dr Loïc ANTOINE, Assistant hospitalo-universitaire

Dr Cédric HUARD, Docteur en chirurgie dentaire

DELIOT (Anne) - «LES DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES : MANIFESTATIONS BUCCALES ET TRAITEMENTS. ETUDE CLINIQUE RETROSPECTIVE DE 29 DOSSIERS»**53 f., 13 ill., 3 ann., 30cm. - (Thèse: Chir. Dent. ; Clermont-ferrand I ; 2008) - N°**

Résumé : Les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) constituent un groupe hétérogène de maladies peu fréquentes, de pronostic variable, parfois péjoratif. Elles se caractérisent cliniquement par des lésions cutanéomuqueuses bulleuses, et immunologiquement, par des auto-anticorps dirigés contre les structures assurant la cohésion de l'épiderme ou la jonction dermo-épidermique. Deux groupes de DBAI sont décrites en fonction du site de clivage : les DBAI intra et sous-épidermiques. La muqueuse buccale est fréquemment atteinte, quelques fois de manière exclusive.

Une étude clinique rétrospective a été menée sur 29 dossiers dans le service de dermatologie du CHU de Clermont-Ferrand, afin d'observer les traitements prescrits en fonction de l'atteinte. Il en ressort que la corticothérapie générale reste la base des traitements, les immunosuppresseurs trouvent leur intérêt pour initier plus rapidement une rémission clinique. Enfin, les corticoïdes locaux sont indiqués dans les cas d'atteintes localisées, seuls ou en association.

La prise en charge des DBAI nécessite une équipe médicale pluridisciplinaire, dans laquelle l'odontologiste a sa place.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Pathologie buccale et péri-buccale.**MOTS CLES : Dermatoses bulleuses auto-immunes. Pemphigus vulgaire. Pemphigoïde cicatricielle. Manifestations buccales. Immunofluorescence. Corticothérapie. Immunosuppresseurs.****MOTS CLES ANGLAIS : Autoimmune bullous diseases. Pemphigus vulgaris. Mucous membrane pemphigoid. Oral manifestations. Immunofluorescence. Corticotherapy. Immunosuppressor.****JURY :**

Président : Dr Martine BAUDET-POMMEL, Professeur des Universités
Assesseurs: Dr Laurent DEVOIZE, Maître de Conférences des Universités
Dr Loïc ANTOINE, Assistant hospitalo-universitaire
Dr Cédric HUARD, Docteur en chirurgie dentaire

ADRESSE DE L'AUTEUR :

DELIOT Anne
9 impasse de la Commotte
21120 MARCILLY SUR TILLE

Table des matières

Introduction.....	3
Première partie	4
I. Physiologie : Rappels.....	4
A. Définition du concept d'auto-immunité.....	4
1. Auto-immunité physiologique.....	4
2. Auto-immunité pathologique.....	4
a) Les anticorps anti-substance intercellulaire.....	4
b) Les anticorps anti-membrane basale (anti-ZMB : zone de la membrane basale).....	5
B. Classification des dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI).....	5
1. Le groupe des DBAI intra-épidermiques ^[47, 39, 53]	5
Ø <i>Le pemphigus vulgaire</i>	5
Ø <i>Les pemphigus superficiels</i>	5
Ø <i>Le pemphigus paranéoplasique</i>	5
Ø <i>Le pemphigus à IgA intra-épidermique</i>	5
2. Le groupe des DBAI sous-épidermiques.....	6
Ø <i>La pemphigoïde bulleuse</i>	6
Ø <i>La pemphigoïde cicatricielle</i>	6
Ø <i>La pemphigoïde gravidique</i>	6
Ø <i>L'épidermolyse bulleuse acquise</i>	6
Ø <i>La dermatose à IgA linéaire</i>	6
Ø <i>La dermatite herpétiforme</i>	6
Ø <i>Le lichen plan pemphigoïde</i>	6
C. Rappels histologiques et identification des antigènes cibles.....	7
1. Les desmosomes.....	7
2. Les hémidesmosomes et la jonction dermo-épidermique.....	8
3. Identification des antigènes cibles.....	9
II. Aspects cliniques et histologiques des DBAI.....	11
A. Caractéristiques cliniques des DBAI.....	11
B. Examen cytologique.....	14
C. Examens immunologiques, histologiques et histopathologiques.....	14
1. L'immunofluorescence directe.....	14
2. L'immunofluorescence indirecte.....	15
3. Les nouvelles techniques.....	16
a) Western blot.....	16

b) ELISA.....	17
III. Prise en charge des DBAI.....	17
A. Traitements.....	17
1. Les DBAI intra-épidermiques.....	17
2. Les DBAI sous-épidermiques.....	19
B. Pronostic.....	22
Deuxième partie.....	23
IV. Etude clinique rétrospective.....	23
A. Matériels et méthodes.....	23
B. Résultats.....	23
C. Discussion.....	35
Conclusion.....	41
Bibliographie.....	42
Annexes.....	46

Introduction

Les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) constituent un groupe hétérogène de maladies peu fréquentes, de pronostic variable, parfois péjoratif.

Elles sont liées à la production d'auto-anticorps, entraînant une altération de la fonction de leurs cibles antigéniques que sont les protéines d'adhésion. Selon le site de clivage, on distingue deux groupes, à savoir les DBAI sous-épidermiques, avec une perte d'adhésion dermo-épidermique par altération des composants de la jonction dermo-épidermique (JDE) par les auto-anticorps, et les DBAI intra-épidermiques (groupe des pemphigus) dans lesquelles la perte de cohésion des kératinocytes (acantholyse) est due à l'altération des desmosomes par les auto-anticorps. Les avancées réalisées depuis une vingtaine d'années dans ce domaine ont permis l'identification des antigènes cibles et la caractérisation de leurs fonctions adhésives, permettant alors une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, le développement de nouveaux outils diagnostiques et l'utilisation de nouvelles thérapeutiques. ^[29]

La muqueuse buccale est la plus fréquemment lésée, les atteintes pouvant même apparaître de façon isolée, précédant de quelques jours ou semaines la survenue des lésions cutanées plus caractéristiques. Le rôle de dépistage par l'odontologiste est donc essentiel. ^[34]

Le traitement des DBAI dépend de la sévérité de l'atteinte et de la localisation des lésions, sachant que l'atteinte de la muqueuse buccale est un signe de sévérité.

Concernant le groupe des pemphigus, le traitement de référence apparaît être la corticothérapie générale, aux vues de la diminution de la mortalité liée à ces pathologies depuis son utilisation. Des traitements adjuvants sont utilisés comme les immunosuppresseurs, et récemment le rituximab. Les lésions buccales isolées peuvent également être traitées par de la corticothérapie locale.

Pour le groupe des DBAI sous-épidermiques, notamment la pemphigoïde cicatricielle qui est le plus souvent responsable de lésions buccales, le traitement de première intention est la dapsonne, associée ou non à des immunosuppresseurs en fonction de l'atteinte oculaire associée.

Nous avons mené une étude clinique rétrospective à partir de 29 cas de patients atteints de DBAI avec manifestations orales, afin d'observer la prise en charge et les traitements mis en place dans le service de dermatologie du professeur Souteyrand du centre hospitalo-universitaire de Clermont Ferrand, en fonction de la symptomatologie des patients. L'étude de ces 29 cas nous a permis de suivre l'évolution de la maladie en fonction des différents traitements prescrits.

Première partie

I. Physiologie : Rappels

Les DBAI (dermatoses bulleuses auto-immunes) sont un groupe d'affections caractérisées cliniquement par des lésions cutanées et/ou muqueuses bulleuses ou parfois vésiculo-pustuleuses, et immunologiquement par des auto-anticorps qui vont se fixer sur les structures assurant la cohésion de l'épiderme ou de la jonction dermo-épidermique. ^[47]

A. Définition du concept d'auto-immunité

L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de tolérance qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis-à-vis de constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune.

1. Auto-immunité physiologique

L'auto-immunité est un phénomène naturel qui régule l'homéostasie du système immunitaire. Elle permet d'éliminer la production de clone auto-réactif ou la production d'auto-anticorps. Elle correspond à une tolérance du système immunitaire.

2. Auto-immunité pathologique

Le système de régulation de l'auto-immunité peut être défaillant. Il apparaît alors une auto-immunité pathologique auto-agressive, qui va aboutir au déclenchement d'une maladie auto-immune, soit par la prolifération de lymphocytes B auto-agressifs, soit par la prolifération de lymphocytes T auto-agressifs de forte affinité.

Les DBAI font partie des maladies auto-immunes spécifiques d'organe, la cible étant la peau.

Ce n'est que dans les années 60 que leur origine auto-immune a été démontrée, et ceci grâce à la mise en évidence d'anticorps anti-peau dans le sérum des malades. ^[19]

Deux grands groupes d'anticorps sont définis : ^[19]

a) Les anticorps anti-substance intercellulaire

Ils se fixent à la surface des kératinocytes et entraînent une perte de la cohésion intercellulaire provoquant la formation de bulles intra-épidermiques. Ces affections constituent le groupe des pemphigus.

b) Les anticorps anti-membrane basale (anti-ZMB : zone de la membrane basale)

Ils provoquent la perte de l'adhésion dermo-épidermique, et les affections constituent le groupe des DBAI sous-épidermiques.

B. Classification des DBAI

Les deux groupes précédemment cités comportent diverses entités cliniques.

A travers la littérature, nous pouvons trouver plusieurs classifications, évoluant conjointement avec les connaissances et une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques.

Nous retiendrons la classification proposée par J.SIBILIA et D.LIPSER^[47], celle-ci étant utilisée dans le service de dermatologie du professeur Souteyrand.

1. Le groupe des DBAI intra-épidermiques^[47, 39,53]

Ø *Le pemphigus vulgaire*

Egalement appelé pemphigus profond. Il atteint les adultes d'âge moyen, sans prédominance de sexe. Il est plus fréquent chez les juifs Ashkénazes, chez les méditerranéens et chez les indiens. Il débute le plus souvent par des lésions muqueuses. L'atteinte buccale, faite d'érosions traînantes et douloureuses, gênant l'alimentation, est plus fréquente que les atteintes génitales ou oculaires.

L'atteinte cutanée survient secondairement plusieurs semaines ou mois après les érosions muqueuses.

Le pemphigus végétant est une forme rare de pemphigus vulgaire, caractérisé par l'évolution végétante des lésions, disposées dans les grands plis.^[9]

Ø *Les pemphigus superficiels*

Cette entité regroupe le pemphigus érythémateux, le pemphigus foliacé, et le pemphigus endémique. Ils affectent surtout l'adulte jeune. Ils se manifestent par des atteintes cutanées, habituellement sans lésion muqueuse.

Ø *Le pemphigus paranéoplasique*

Il s'agit d'une maladie rare, à expression clinique polymorphe associée à une néoplasie. Il touche le plus souvent l'adulte d'âge moyen. Il est souvent responsable de lésions de la muqueuse buccale et d'un érythème polymorphe grave.

Ø *Le pemphigus à IgA intra-épidermique*

Il s'agit d'une forme particulière de dermatose bullo-pustuleuse intra-épidermique caractérisée par la présence d'auto-anticorps (d'isotype IgA) dirigés contre des structures intra-épidermiques d'où son rattachement avec le groupe des pemphigus.

Les lésions sont cutanées au niveau du tronc et des extrémités et touchent rarement la muqueuse buccale.

2. Le groupe des DBAI sous-épidermiques

Ø *La pemphigoïde bulleuse*

C'est la DBAI la plus fréquente en France. Elle atteint les personnes âgées de plus de 70 ans, sans prédominance de sexe.

Il existe des lésions bulleuses ou érosives de la muqueuse buccale dans 10 à 20% des cas. ^[47]

Ø *La pemphigoïde cicatricielle*

Elle s'observe chez l'adulte entre 60 et 70 ans avec une nette prédominance féminine. C'est une maladie rare qui affecte de manière élective les muqueuses de la cavité buccale et la conjonctive, avec formation ultérieure de cicatrices atrophiques. Les lésions buccales sont quasi constantes : 85 à 95% des cas. Les lésions cutanées s'observent dans 25% des cas. ^[53]

Ø *La pemphigoïde gravidique*

Elle est également dénommée herpès gestationis. C'est une forme particulière de pemphigoïde bulleuse qui débute le plus souvent au troisième trimestre de la grossesse, plus rarement après l'accouchement, et régresse presque toujours dans les six mois après l'accouchement.

Ø *L'épidermolyse bulleuse acquise*

Elle débute habituellement vers 30-40 ans, et est très rare. Elle est caractérisée par l'apparition de bulles cutanées en peau saine, préférentiellement dans les zones de frottement.

On retrouve une atteinte muqueuse (buccale, oesophagienne, trachéale, oculaire) possible mais rare (inférieure à 10% des cas).

Ø *La dermatose à IgA linéaire*

Cette maladie peut toucher les adultes d'âge moyen, mais également les enfants. Elle se caractérise par des lésions cutanées très polymorphes, sans topographie particulière. Les lésions muqueuses (buccale, génitale, oculaire) sont décrites dans 20 à 30% des cas.

Ø *La dermatite herpétiforme*

Cette affection touche plutôt l'adulte jeune de sexe masculin. Elle est assez rare. Elle présente une atteinte muqueuse possible sous forme d'une stomatite érosive, et des vésicules cutanées.

Ø Il existe également une forme particulière de lichen plan que l'on qualifie de *lichen plan pemphigoïde*.

Il s'agit de l'association concomitante de bulles sous-épidermiques similaires à celles observées dans la pemphigoïde bulleuse et de lésions évocatrices de lichen. Nous incluons cette entité dans les descriptions qui suivront car 2 patients de notre étude présentent cette forme de pemphigoïde.

C. Rappels histologiques et identification des antigènes cibles

La muqueuse buccale est formée de deux tissus :

⇒ Un épithélium stratifié de type squameux.

⇒ Un tissu conjonctif parfois appelé chorion ou lamina propria.

Au niveau cutané, ces deux tissus sont respectivement dénommés épiderme et derme.

Ils sont séparés par une lame basale. Il existe de nombreuses et profondes interdigitations entre ces deux entités.

L'épithélium buccal constitue une barrière entre le milieu extérieur et les tissus sous-jacents. Il est formé de cellules fortement attachées les unes aux autres et organisées en différentes strates. Il existe un renouvellement cellulaire permanent.

L'épithélium comprend 4 couches cellulaires :

- La couche basale ou stratum germinativum :

La cohésion entre les cellules est assurée par des jonctions spécialisées comme les desmosomes, les jonctions communicantes (GAP junctions) et les jonctions serrées ; et par certaines familles de molécules d'adhérence indispensables à la constitution de ces jonctions. La première assise cellulaire adhère quant à elle à la lame basale, la séparant du tissu conjonctif par l'intermédiaire des hémidesmosomes.

- La couche épineuse ou stratum spinosum
- La couche granuleuse ou stratum granulosum
- La couche superficielle ou stratum corneum

1. Les desmosomes

Les desmosomes et les hémidesmosomes sont des jonctions d'ancrage, qui lient mécaniquement les cellules.

Le desmosome assure l'adhésion cellulaire entre deux kératinocytes adjacents. Les protéines cytosoliques, les plakines (desmoplakines (DPK), la plectine (PL) l'envoplakine (ENV), la periplakine (PPL), et la plakoglobine (PG)) forment la plaque desmosomale. Les desmosomes sont des structures constituées par l'association de deux plaques intraépithéliales (une plaque de chaque cellule).

Dans le milieu extracellulaire, les deux plaques sont reliées entre elles par des molécules d'adhérence de la famille des cadhérines : les desmoglécines et les desmocollines (Dsg et Dsc). Les filaments intermédiaires de cytokeratine (FIC) sont fixés à la plaque desmosomale via des interactions avec les DPK et la PL. (**Figure 1**)

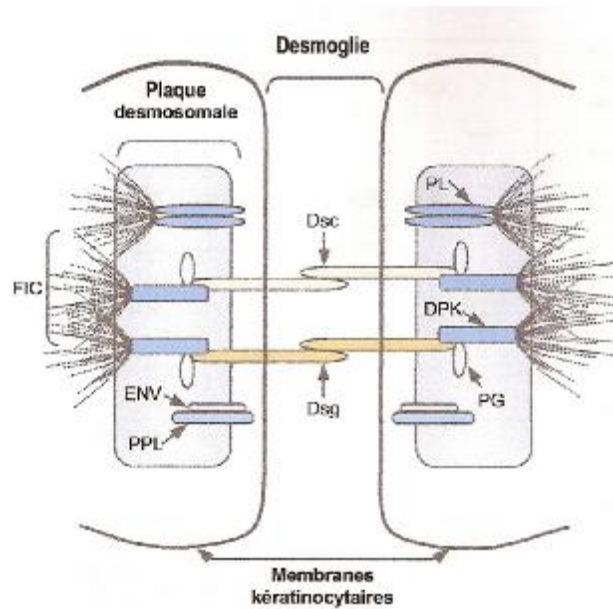


Fig. 1. Organisation moléculaire du desmosome.

D'après Avancées moléculaires dans la physiopathologie des maladies bulleuses auto-immunes. H. MOUQUET et coll. [29]
 FIC : filaments intermédiaires de cytotkératine ; ENV : envoplakine ; PPL : périplakine ; Dsc : desmocollines ; Dsg : desmogléines ;
 PL : plectine ; PG : plakoglobine ; DPK : desmoplakine.

Les Dsg et les Dsc sont des glycoprotéines transmembranaires, calcium dépendantes. Il existe quatre isoformes de Dsg : Dsg1 à Dsg4, et trois isoformes de desmocollines : Dsc1 à Dsc3.

Ces protéines adhèrent entre elles dans l'espace inter-kératinocytaire ou desmoglie par des interactions homotypiques (interactions entre protéines homologues). [29]

L'expression de la Dsg2 et de la Dsg4 (nouvelle isoforme récemment décrite) est ubiquitaire. [29] La Dsg3 est abondamment exprimée dans l'épithélium de la muqueuse buccale et la couche supra-basale de l'épiderme. La Dsg1 est exprimée selon un gradient croissant des couches profondes vers les couches les plus superficielles de l'épiderme.

2. Les hémidesmosomes et la jonction dermo-épidermique

Les hémidesmosomes se situent au niveau de la membrane des kératinocytes basaux. (**Figure 2**)

La jonction dermo-épidermique (JDE) constitue une zone d'adhésion entre l'épiderme et le derme, assurée par la triade :

- **Hémidesmosomes**
- **Filaments d'ancrage**
- **Fibrilles d'ancrage**

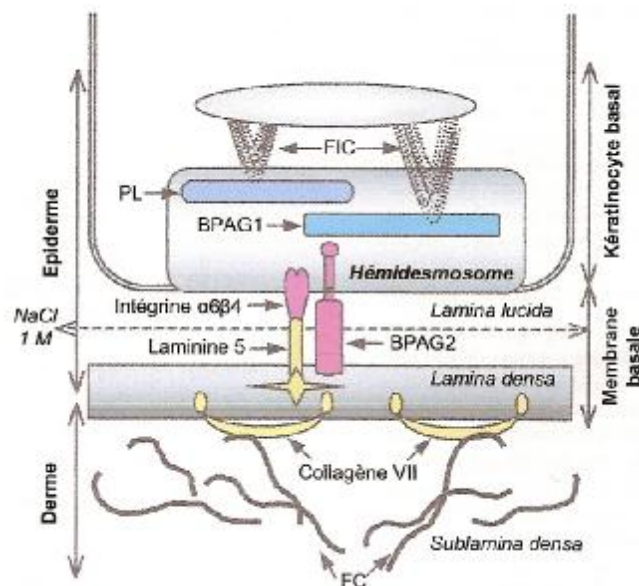


Fig.2. Organisation moléculaire de la jonction dermo-épidermique (JDE).

D'après Avancées moléculaires dans la physiopathologie des maladies bulleuses auto-immunes. H. MOUQUET et coll. [29]

FIC : filaments intermédiaires de cytot kératine ; PL : plectine ; FC : fibrilles de collagène.

La JDE constitue une zone d'adhésion entre le derme et l'épiderme. Les complexes hémidesmosomes / filaments d'ancrage permettent l'ancrage des kératinocytes basaux à la membrane basale composée de 2 lames : la lamina lucida et la lamina densa. Les protéines intracellulaires BPAG1 et plectine (PL), interviennent dans la fixation du cytosquelette (filaments intermédiaires de cytot kératine (FIC)) aux hémidesmosomes. La PL et BPAG1 interagissent avec l'intégrine $\alpha6\beta4$ et avec la protéine BPAG2 qui sont des protéines transmembranaires, réalisant ainsi l'ancrage, via leurs interactions avec la laminine 5, principale composante des filaments d'ancrage. Cette dernière interagit dans la lamina densa avec le collagène de type VII, constituant majeur des fibrilles d'ancrage, qui se projette dans la sublamina densa, permettant ainsi la fixation de la membrane basale au derme sous-jacent.

3. Identification des antigènes cibles

Dans les DBAI, il se produit des ruptures entre les différentes couches épithéliales, aboutissant à la formation de bulles ou de vésicules. Ceci est principalement dû à des dissociations des jonctions d'ancrage provoquées par une réaction immunologique de l'individu produisant des anticorps contre ses propres protéines d'adhérence.

Les efforts de recherche réalisés depuis une vingtaine d'années ont permis une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques avec l'identification des auto-antigènes cibles et la précision de leurs fonctions adhésives.

Les auto-antigènes cibles sont présentés dans le **tableau I**, en fonction de l'entité clinique à laquelle ils se rapportent.

DBAI INTRA-EPIDERMQUES			
Maladies	Antigène cible	Poids moléculaire	Localisation
<i>pemphigus vulgaire</i>	desmogléine 1 desmogléine 3	160 kDa 130 kDa	⊗ desmosomes (extracellulaire)
<i>pemphigus superficiel</i>	desmogléine 1	160 kDa	⊗ desmosomes (extracellulaire)
<i>pemphigus paranéoplasique</i>	<i>complexe paranéoplasique:</i> HD1-plectine desmoplakine 1 BPAG1 desmoplakine 2 périplakine envoplakine desmogléine 1 desmogléine 3 inconnu	500 kDa 250 kDa 230 kDa 210 kDa 190 kDa 210 kDa 160 kDa 130 kDa 170 kDa	⊗ desmosomes (intracellulaire) ⊗ hémidesmosomes ⊗ desmosomes (intracellulaire) ⊗ desmosomes (extracellulaire)
<i>pemphigus à IgA intra-épidermique</i>	desmocolline 1 desmogléine 1 desmogléine 3	105-115 kDa 160 kDa 130 kDa	⊗ desmosomes (extracellulaire)

DBAI SOUS-EPIDERMQUES			
Maladies	Antigène cible	Poids moléculaire	Localisation
<i>pemphigoïde bulleuse</i>	BPAG1 BPAG2	230 kDa 180 kDa	⊗ hémidesmosomes ⊗ filaments d'ancrage ⊗ lamina lucida
<i>pemphigoïde cicatricielle</i>	BPAG2 BPAG1 laminine 5 et 6 collagène VII (chaîne 1) sous-unité β4 intégrine D 6β4	180 kDa 230 kDa 290 kDa 200 kDa	⊗ hémidesmosomes ⊗ filaments d'ancrage ⊗ hémidesmosomes
<i>pemphigoïde gravidique</i>	BPAG2	180 kDa	⊗ hémidesmosomes
<i>épidermolyse bulleuse acquise</i>	collagène VII	290 kDa	⊗ fibrilles d'ancrage
<i>dermatose à IgA linéaire</i>	BPAG2 et ses fragments protéolytiques LABD-1 et LABD97	180 kDa 120 kDa 97 kDa	⊗ hémidesmosomes ⊗ fibrilles d'ancrage ⊗ lamina lucida et sous la lamina densa
<i>dermatose herpétiforme</i>	transglutaminase épidermique TGase 3		

Tableau I. Antigènes cibles identifiés dans les DBAI intra-épidermiques et dans les DBAI sous-épidermiques.

II. Aspects cliniques et histologiques des DBAI

Le diagnostic des DBAI repose essentiellement sur leurs caractéristiques cliniques, parfois spécifiques, et sur les analyses histologiques et surtout immunopathologiques. ^[47]

A. Caractéristiques cliniques des DBAI

Elles sont présentées dans le **tableau II**.

L'examen clinique permet une orientation diagnostique, et non un diagnostic de certitude.

Une bulle se définit comme une collection liquidienne arrondie à contenu clair ou hémorragique, de taille variant de 3mm à 3cm. Elle doit être distinguée de la vésicule de plus petite taille (1 à 2mm de diamètre), et de la pustule dont le contenu est purulent. Elle peut siéger sur la peau ou les muqueuses. Dans les régions exposées aux traumatismes, les bulles fragiles se rompent facilement, laissant place à des érosions ou des ulcérations, et c'est à partir de ces lésions que les diagnostics différentiels vont être énoncés. Au niveau de la cavité buccale, les bulles intactes sont rares. Les lésions buccales post-bulleuses sont caractéristiques par leur forme arrondie, limitée par une collerette épithéliale périphérique.

Le signe de Nikolsky objective la fragilité cutanée, et est un fort argument en faveur du pemphigus. Il est toutefois inconstant et non pathognomonique. Il correspond au décollement de la peau par le doigt qui lui applique une pression tangentielle. Une étude clinique turque portant sur 123 patients présentant des bulles et des érosions, a permis de conclure que le signe de Nikolsky avait une sensibilité faible mais une spécificité élevée envers un pemphigus. ^[52]

Le signe de la pince est très évocateur d'une pemphigoïde cicatricielle. La pince détache l'épithélium en périphérie des érosions gingivales en de très larges lambeaux.

L'examen clinique permettra de préciser :

- l'aspect des bulles ou des lésions post-bulleuses
- l'état de la peau ou de la muqueuse péri-lésionnelle
- la présence du signe de Nikolsky ou de la pince
- la topographie des lésions
- la superficie, le nombre moyen et l'évolutivité des lésions
- le retentissement sur l'état général (déshydratation, difficulté à s'alimenter,...)

Les DBAI intra-épidermiques		
Pathologies	manifestations dermatologiques	manifestations buccales
<i>Pemphigus vulgaire</i>	Bulles claires sur une peau non érythémateuse prédominant aux points de pression (signe de Nikolsky), donnant des érosions bordées par des lambeaux épithéliaux. Parfois lésions suintantes sur le cuir chevelu, la région ombilicale, axillaire et péri-unguénale. Atteinte possible des muqueuses génitales, anales et oesophagiennes.	Ulcérations à fond rouge, à bordures blanchâtres, plus fréquentes dans les zones soumises aux traumatismes. La localisation gingivale est plus douloureuse que d'autres. Les ulcérations buccales constituent souvent les premières manifestations de la maladie.
<i>Pemphigus végétant</i> (forme particulière de pemphigus vulgaire)	Placards hypertrophiques humides constitués de lésions végétantes, suintantes et croûteuses. Historiquement, deux formes cliniques ont été décrites: la forme de Neumann en 1876 pour laquelle les lésions initiales sont des vésicules ou des bulles et les végétations humides sont un mode de cicatrisation post-bulleuse; et la forme de Hallopeau, dans laquelle les lésions végétantes succèdent aux pustules et sont entourées de plaques pustuleuses à évolution excentrique. Les lésions se situent classiquement au niveau des grands plis. Des cas isolés de localisation sur le cuir chevelu, les orteils et les ongles ont été décrits. ^[9]	Atteinte buccale fréquente, plus marquée sur la demi-muqueuse labiale.
<i>Pemphigus superficiels:</i> pemphigus érythémateux	Placards érythémato-squameux et croûteux, parfois associés à un prurit, siégeant surtout dans les zones séborrhéiques. Le signe de Nikolsky est positif.	Atteinte exceptionnelle de la muqueuse buccale (petites érosions)
pemphigus foliacé	Bulles flasques sur un fond érythémateux, plaques érythémateuses suintantes, squamo-croûteuses. Il existe une forme endémique (Brésil, Colombie, Tunisie)	Atteinte exceptionnelle de la muqueuse buccale (petites érosions)
<i>Pemphigus paranéoplasique</i>	Elles sont polymorphes. Lésions érythémateuses, papuleuses, squameuses infiltrées et prurigineuses qui font évoquer une PB. Parfois bulles fragiles avec signe de Nikolsky. Les lésions touchent d'abord la partie supérieure du tronc, l'extrémité céphalique, les régions proximales des membres, la région palmo-plantaire. La muqueuse génitale peut être atteinte. L'atteinte muqueuse est un signe constant de la maladie, et constitue souvent le premier signe.	Lésions d'aspects variables pouvant simuler un érythème polymorphe ou une pemphigoïde cicatricielle. Le plus souvent, lésions érosives ou ulcérées, traînantes et douloureuses, qui peuvent intéresser toute la muqueuse bucco-pharyngée et la demi-muqueuse labiale.
<i>Pemphigus à IgA</i>	Lésions vésiculo-pustuleuses, parfois de forme annulaire, siégeant surtout dans les grands plis. Les muqueuses sont le plus souvent respectées.	Atteinte exceptionnelle de la muqueuse buccale: petites érosions à bords irréguliers.

Les DBAI sous-épidermiques		
Pathologies	manifestations dermatologiques	manifestations buccales
<i>Pemphigoïde bulleuse</i>	La maladie peut débuter par un prurit généralisé, par des placards eczématiformes ou urticariens. L'éruption caractéristique est faite de bulles tendues, à contenu clair, souvent de grande taille, siégeant sur une base érythémateuse (macules et papules prenant parfois un aspect urticarien). Pas de signe de Nikolsky. Le prurit est intense. Les lésions sont symétriques avec une prédilection pour les faces de flexion et la racine des membres, la face antéro-interne des cuisses et de l'abdomen. L'atteinte muqueuse est rare.	Les lésions buccales sont présentes dans 10 à 20% des cas sous forme de bulles de petite taille, siégeant plutôt sur la muqueuse libre.
<i>Pemphigoïde cicatricielle</i>	Cette maladie bulleuse touche préférentiellement les muqueuses conjonctivales avec des synéchies conjonctivo-palpébrales pouvant conduire à la cécité. Les muqueuses buccales, nasales, génitales peuvent être concernées. Une atteinte cutanée localisée ressemblant à la pemphigoïde bulleuse se rencontre dans un tiers des cas.	Elle touche principalement la fibromuqueuse gingivale qui devient lisse et luisante. Les lésions se traduisent par un érythème diffus ou localisé, quelquefois par des bulles à liquide clair ou hémorragique, le plus souvent par des érosions post-bulleuses qui se recouvrent rapidement d'un enduit fibrino-leucocytaire. Lors des poussées, un dépôt de fibrine se forme au collet des dents.
<i>Pemphigoïde gravidique</i>	Cette affection débute le plus souvent au 3ème trimestre de grossesse, plus rarement après l'accouchement. L'éruption, très prurigineuse et polymorphe avec des papules urticariennes, des vésicules et des bulles, touche caractéristiquement la région péri-ombilicale et abdominale, et peut par la suite se généraliser atteignant parfois également le visage et les muqueuses.	Les lésions buccales sont rarement décrites.
<i>Epidermolyse bulleuse acquise</i>	Elle se présente sous deux formes: Ø forme classique: caractérisée par la survenue de bulles tendues claires ou hémorragiques avec érosions en peau saine liées à une grande fragilité cutanée. Les lésions prédominent aux zones acrales (visage, mains, cuir chevelu) et exposées aux traumatismes. Les ongles sont atrophiques. La guérison s'accompagne de cicatrices atrophiques et de grains de milium. Ø forme inflammatoire: prurigineuse, prend l'aspect clinique de la PB.	La forme classique donne des ulcérations post-bulleuses bucco-pharyngées donnant des cicatrices atrophiques.
<i>Dermatite herpétiforme</i>	Prurit chronique avec une éruption papulo-urticarienne sur laquelle surviennent des vésiculo-bulles disposées de façon symétrique sur les membres.	Les lésions buccales sont peu fréquentes, érosives ou vésiculeuses.

Tableau II. Manifestations cliniques dermatologiques et orales des DBAI intra-épidermiques et sous-épidermiques.

PB : pemphigoïde bulleuse

B. Examen cytologique

L'utilisation des frottis buccaux préconisée par Tzanck en 1948 permet un diagnostic rapide du pemphigus. On qualifie ce test de cytodiagnostics de Tzanck.

Pour les lésions endobuccales, cet examen constitue un bon moyen de reconnaître un pemphigus, car la biopsie (qui doit toujours être faite conjointement à celui-ci) peut être difficile à réaliser.

Les frottis sont réalisés par raclage ou grattage du fond d'une bulle récemment apparue, dont le toit est minutieusement détaché. Après étalement et coloration au M.G.G (May-Grünwald-Giemsa), le cytodiagnostics extériorise le phénomène d'acantholyse, en mettant en évidence les cellules acantholytiques malpighiennes dissociées qui constituent le plancher de la bulle.

C. Examens immunologiques, histologiques et histopathologiques

Devant un tableau clinique évocateur d'une DBAI, 3 types d'examen immunologiques peuvent être pratiqués : ^[20]

- l'analyse des biopsies par immunofluorescence directe (IFD)
- la mise en évidence d'auto-anticorps sériques par l'immunofluorescence indirecte (IFI)
- la caractérisation de ces auto-anticorps par immuno-empreinte ou ELISA.

On peut également pratiquer l'immuno-transfert ou Western Blot, qui permet d'individualiser les différents antigènes cibles des auto-anticorps présents dans les DBAI, grâce à leur poids moléculaire.

L'histologie standard associée à l'immunofluorescence directe est prescrite en première intention, devant l'existence de bulles. ^[15]

Elles sont réalisées sur le tissu cutané ou muqueux du patient, prélevé par une biopsie qui sera réalisée en zone lésionnelle péri-bulleuse, et congelée à l'azote liquide.

L'histologie permet de visualiser le niveau du décollement associé à la bulle : il sera intra-épidermique pour le groupe des pemphigus, et sous-épidermique pour le groupe des DBAI sous-épidermiques.

1. L'immunofluorescence directe

Des coupes congelées de 4 microns d'épaisseur sont préparées à partir de la biopsie. Elles sont visualisées. L'analyse se fait grâce à un conjugué polyspécifique anti-IgGAM : anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM et un anti-C3. ^[20]

Les aspects en IFD des différentes DBAI sont présentés dans le **tableau III**.

Une étude réalisée en Argentine entre 2000 et 2005, avait pour objectif de définir la sensibilité de l'IFD en fonction de la maladie étudiée, la région orale de prélèvement, du site précis (pérlésionnel ou non), du nombre de biopsies, et de la méthode de prélèvement (punch ou bistouri). Les résultats ont montré une sensibilité du test d'environ 66% pour la pemphigoïde cicatricielle, 100% pour le pemphigus vulgaire et 55% pour la pemphigoïde bulleuse. Les régions orales avec la meilleure sensibilité étaient par ordre décroissant, le plancher buccal, la face ventrale de la langue, la lèvre

supérieure, le palais dur et la muqueuse buccale. Les taux les plus faibles ont été observés au niveau de la gencive et du dos de la langue. Le punch a révélé une sensibilité bien supérieure par rapport à un prélèvement au bistouri, et il n'existait pas de différence entre une biopsie périlésionnelle ou prélevée à distance de la lésion. ^[41]

2. L'immunofluorescence indirecte

C'est la méthode de choix pour le dépistage des auto-anticorps sériques anti-peau. Elle peut se réaliser sur divers substrats : lèvres de lapin, langue et œsophage de rat, peau humaine ou œsophage de primate. Ils comportent tous un épithélium malpighien.

En première intention, l'œsophage de singe est le substrat le plus utilisé.

La nature du conjugué utilisé a son importance. Sur un substrat de primate, il faut utiliser un conjugué spécifique des immunoglobulines humaines pour éviter un marquage non spécifique dû à la reconnaissance croisée des immunoglobulines de singe. Une anti-IgG est utilisée dans la plupart des cas, ainsi qu'une anti-IgA si l'on suspecte un pemphigus à IgA.

L'immunofluorescence indirecte est un bon test de dépistage relativement sensible et rapide. On observe un aspect en « nid d'abeille » caractérisant les pemphigus ou un dépôt au niveau de la JDE évocateur de pemphigoïde.

Le titre n'est pas toujours corrélé à la sévérité de la maladie. La peau humaine clivée trouve son indication pour différencier les pemphigoïdes de l'épidermolyse bulleuse acquise.

Les aspects en IFI des différentes DBAI sont présentés dans le **tableau III**.

Pathologies	Dépôts en IFD	Marquage en IFI
DBAI intra-épidermiques:		
<i>pemphigus vulgaire</i>	dépôts en résille d'IgG (80%) et de C3 (30%) au niveau de la SIC	IgG anti-SIC (80/90%)
<i>pemphigus superficiel</i>	dépôts d'IgG et de C3 au niveau de la SIC (couches superficielles)	IgG anti-SIC (80/90%)
<i>pemphigus à IgA</i>	IgA et C3 au niveau de la SIC	40% avec l'anti-IgA
<i>pemphigus paranéoplasique</i>	dépôts mixtes au niveau de la SIC mais aspect plus irrégulier que dans les autres pemphigus et plutôt linéaires au niveau de la JDE	anti-SIC dans 60-70% des cas anti-JDE dans 30% des cas

DBAI sous-épidermiques:		
<i>pemphigoïde bulleuse</i>	dépôts linéaires d'IgG+/-C3 (rarement IgM ou IgA) au niveau de la JDE dans 90-95% des cas	positif au niveau de la JDE dans 60-90% des cas sur le versant épidermique
<i>pemphigoïde cicatricielle</i>	dépôts linéaires d'IgG, C3 et IgA (JDE) dans 50-60% des cas	JDE 20-80%
<i>pemphigoïde gestationnelle</i>	dépôts linéaires de C3 surtout (80-90% des cas) et plus rarement d'IgG au niveau de la JDE	dépôts d'IgG fixant le complément (technique particulière)
<i>dermatose à IgA linéaire</i>	dépôts linéaires d'IgA (rarement de C3) dans 60% des cas (JDE)	avec anti-IgA (rares)
<i>épidermolyse bulleuse acquise</i>	dépôts linéaires d'IgG, de C3 (rarement d'IgA) au niveau de la JDE: (plancher des bulles) dans 80-90% des cas	anti-JDE (au niveau du plancher de la bulle sur peau clivée) dans 25-30% des cas
<i>dermatite herpétiforme</i>	sommet des papilles dermiques granuleux, dans 65% des cas	négatif

Tableau III. Aspects en immunofluorescence directe et indirecte des différentes DBAI.
 JDE : jonction dermo-épidermique
 SIC : substance intercellulaire

Concernant le *lichen plan pemphigoïde*, l'IFD met en évidence des dépôts linéaires de C3 et/ou d'IgG à la jonction dermo-épidermique en peau saine et en peau lichénienne. Dans plus de 50% des cas, on trouve des anticorps circulants anti-membrane basale qui se fixent sur le versant épidermique sur peau clivée. [26]

3. Les nouvelles techniques

a) Western blot [15]

La technique d'immunotransfert (ou Western Blot ou immunoblot) permet d'individualiser les différents antigènes cibles des auto-anticorps présents dans les DBAI grâce à leur poids moléculaire. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, chaque entité clinique possède des auto-anticorps dirigés contre des antigènes cibles spécifiques. Cette technique n'est pas utilisée en première intention, mais elle permet d'aider au diagnostic et au suivi de certaines formes particulières de DBAI. Elle est réalisée par des laboratoires selon des protocoles non standardisés, dont il n'existe pas d'équivalent actuellement disponible sur le marché.

b) ELISA

Le test ELISA (acronyme de Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) est un test immunologique destiné à détecter et/ou doser une protéine dans un liquide biologique.

Il représente une aide précieuse pour le diagnostic et le suivi des pemphigus auto-immuns avec une sensibilité et une spécificité supérieures à celle de l'IFI et de l'immuno-transfert. Il s'agit d'une technique simple, rapide (moins de 4 heures), reproductible et quantitative, permettant de distinguer pemphigus profond et superficiel. Ce test semble plus intéressant pour le suivi de l'activité du pemphigus par rapport à l'IFI, permettant ainsi une adaptation thérapeutique optimale. [37]

Concernant la pemphigoïde bulleuse, l'étude de Reguiaï et coll. confirme que le test ELISA PB180 (l'antigène PB180 étant un antigène cible de la pemphigoïde bulleuse) peut être utile en pratique pour le diagnostic et le suivi de cette pathologie. [38]

III. Prise en charge des DBAI

A. Traitements

1. Les DBAI intra-épidermiques

Ø *Les pemphigus :*

La corticothérapie générale :

Elle n'a jamais fait l'objet d'aucun essai contrôlé et les arguments de son efficacité ne reposent en fait que sur l'expérience accumulée et sur la comparaison avec l'évolution presque toujours fatale avant l'utilisation des corticoïdes. [39]

La corticothérapie générale est considérée comme le traitement de référence des pemphigus.

En France, on utilise le plus souvent la prednisone (Cortancyl®) par voie orale, et la méthylprednisolone (Solu-médrol®) quand une administration parentérale est nécessaire.

La dose d'attaque est en générale 1,5mg/kg/j de prednisone (ou autre corticoïde) en une ou deux prises.

L'efficacité de la dose d'attaque sera évaluée en une semaine environ, sur des critères d'évolutivité. Si la maladie reste évolutive, les doses seront augmentées et un traitement adjuvant envisagé. La posologie efficace reste maintenue jusqu'à l'obtention d'une rémission. Cela demande souvent plusieurs semaines. La dose quotidienne sera alors diminuée progressivement, d'environ 10 à 15% tous les quinze jours, pour une durée de corticothérapie générale d'environ 12 mois en l'absence de rechute.

Les doses fortes et prolongées de prednisone induisent des complications chez près de 50% des patients. La prévention de l'ostéoporose est nécessaire par la prescription séquentielle de bisphosphonates, (dont on connaît les répercussions en odontologie, à savoir le risque d'ostéonécrose) et de calcium, ou de vitamine D.

Les traitements adjuvants :

§ Les immunosuppresseurs :

De nombreux produits ont été utilisés dans des séries plus ou moins importantes, en particulier l'azathioprine (Imurel®), le cyclophosphamide (Endoxan®), le méthotrexate, la ciclosporine (Sandimmun®) et le mycophénolate mofétil (Cellcept®).

§ Le rituximab :

C'est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 qui induit une déplétion profonde des lymphocytes B. L'efficacité du rituximab pour les cas de pemphigus sévères ou corticorésistants, a été suggérée par plusieurs observations ou courtes séries, notamment une étude américaine, proposant un régime thérapeutique complexe sur 6 mois comportant 10 perfusions de rituximab 375mg/m² et 6 perfusions mensuelles d'immunoglobulines intraveineuses 2g/kg^[3]. Une étude française multicentrique incluant 21 patients atteints de pemphigus vulgaires (n=14) ou de pemphigus superficiels (n=7) corticorésistants, montre qu'un cycle de 4 perfusions de rituximab est efficace pour le traitement de ces pathologies ^[21].

§ La dapsons (Disulone®) :

Elle est utilisée seule ou en association avec les corticoïdes, surtout pour les pemphigus superficiels. Les doses sont fortes : 100 à 300mg/j.

§ Les plasmaphèreses :

Le recours aux échanges plasmatiques ne s'envisage que dans des situations exceptionnelles.

Les traitements locaux :

- ∞ Les lésions cutanées : l'efficacité des dermocorticoïdes n'est pas négligeable. Une utilisation quotidienne de dermocorticoïdes de classe I (Dermoveal®) peut suffire à induire une rémission complète des lésions cutanées peu étendues dans les pemphigus superficiels ou profonds.
- ∞ Les lésions muqueuses : On peut utiliser la corticothérapie locale. Les dermocorticoïdes, en crème, pommade ou gel sont mal adaptés à l'application sur les muqueuses. Les comprimés de bétaméthasone (Buccobet®) sont peu efficaces (les glossettes de Betneval buccal® ne sont plus commercialisées). Des bains de bouche avec une solution de prednisolone (Solupred®) peuvent être réalisés.

2. Les DBAI sous-épidermiques

Ø *La pemphigoïde bulleuse :*

La corticothérapie générale :

C'est le traitement de première intention pour les formes sévères, étendues et évolutives. Elle est utilisée en monothérapie, à des doses de 1mg/kg/jour.

Une méta-analyse de Khumalo et coll. publiée dans cochrane database, montre que des doses de 0,5mg/kg/jour peuvent être suffisantes pour obtenir un contrôle de la maladie. [22]

Ensuite les doses sont diminuées progressivement sur une période de 4 à 6 mois jusqu'à une dose d'entretien, puis arrêtées.

La corticothérapie locale :

Les corticoïdes topiques très puissants sont efficaces pour traiter les pemphigoïdes bulleuses.

Ils doivent être prescrits en première intention dans les formes localisées.

Leur utilisation dans les formes extensives est limitée du point de vue pratique.

Autres :

Dans les formes corticorésistantes ou corticodépendantes, un traitement immunosuppresseur adjuvant peut être envisagé (azathioprine 100 à 150mg/j).

Dans les formes très sévères, corticorésistantes, des échanges plasmatiques peuvent être proposés.

La méta-analyse de Khumalo et coll. révèle que l'efficacité de l'addition d'échanges plasmatiques ou d'azathioprine à la corticothérapie générale n'est pas établie. [22]

Ø *La pemphigoïde cicatricielle :*

La dapsons (Disulone®) :

Elle constitue dans la majorité des cas le traitement de première intention. Elle est particulièrement indiquée dans les formes peu évolutives à la phase inflammatoire et au début de la maladie.

La corticothérapie générale:

Il n'existe pas de consensus sur l'utilisation des corticostéroïdes dans la pemphigoïde cicatricielle. Deux indications électives peuvent être retenues : les formes à début très inflammatoire où la corticothérapie permet une amélioration rapide des symptômes en attendant l'efficacité des autres traitements associés (dapsons ou immunosuppresseurs) ; et les formes muqueuses pouvant mettre en jeu le pronostic vital (atteintes ORL, et digestives sévères).

La Sulfasalazine :

L'équipe française de Hoang-Xuan a rapporté une bonne efficacité de la sulfasalazine sur des pemphigoïdes cicatricielles oculaires intolérantes à la dapsone. [24]

Les cyclines :

Elles ont été utilisées avec succès dans le traitement de la pemphigoïde cicatricielle. L'équipe de L.Reiche a montré une réduction des douleurs oro-pharyngées en utilisant de la minocycline à la dose de 50 à 100mg/jour. [36]

Les immunosuppresseurs :

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est l'immunosuppresseur de référence dans le traitement des pemphigoïdes cicatricielles. Son utilisation est à réserver aux formes avec atteintes oculaires sévères.

L'azathioprine (Imurel®) peut être proposé en association aux corticoïdes dans le but de diminuer leurs doses.

La ciclosporine en association aux corticoïdes a été décrite, l'utilisation de mycophénolate mofétil également.

Les immunoglobulines intraveineuses :

Ce sont des préparations thérapeutiques d'IgG humaines normales obtenues à partir d'un pool de plasmas provenant de plus de 1000 individus sains. [30]

Foster et Ahmed rapportent leur efficacité dans plusieurs études portant sur des patients atteints de pemphigoïde cicatricielle oculaire en échec des traitements conventionnels. [17,25]

Les traitements locaux :

- ∞ Les lésions buccales : le risque de surinfection implique une hygiène très rigoureuse. Des bains de bouche antiseptiques peuvent être utilisés en fonction de la tolérance. Pour diminuer les douleurs, des anesthésiques locaux peuvent être utilisés. Une corticothérapie locale peut être proposée pour des atteintes limitées ou en complément d'une corticothérapie générale, sous forme de glossettes (comprimés à sucer) de bétaméthasone.
- ∞ Les lésions cutanées : la corticothérapie locale de niveau I (activité anti-inflammatoire très forte) est utilisée, comme le clobetasol (Derموال®) ou la bétaméthasone (Diprolène®, Diprosone®).
- ∞ Les lésions oculaires : un suivi ophtalmologique très régulier est indispensable. Des larmes artificielles sont utiles pour la sécheresse oculaire. Au stade de blépharo-conjonctivite, des collyres antiseptiques ou antibiotiques peuvent être utilisés.

Ø *La pemphigoïde gravidique :*

La corticothérapie générale :

Dans la majorité des cas, la prednisone à la dose de 20 à 40mg/jour permet d'obtenir un contrôle rapide de la maladie. Dans les atteintes sévères, les doses peuvent être augmentées.

La corticothérapie locale :

La corticothérapie locale à activité anti-inflammatoire très forte ou forte (niveau I ou II : bétaméthasone...) peut être utilisée.

Ø *L'épidermolyse bulleuse acquise :*

Corticothérapie générale :

En monothérapie, elle est inefficace dans les formes chroniques de la maladie.

Les immunosuppresseurs :

Utilisés seuls, ils sont constamment inefficaces. L'association avec la corticothérapie générale serait plus efficace, avec par ordre décroissant l'association prednisone-méthotrexate, prednisone-azathioprine, prednisone-cyclophosphamide.

Il n'existe pas à ce jour d'étude contrôlée randomisée pour évaluer l'efficacité des traitements pour l'épidermolyse bulleuse acquise. ^[23]

Autres :

Des échanges plasmatiques ont été cités dans la littérature mais certains auteurs ne leur trouvent aucun bénéfice.

La dapson, la ciclosporine A, la colchicine, les immunoglobulines intraveineuses, la photophérèse extracorporelle, ont également été citées.

Ø *La dermatite herpétiforme :*

La dapson (Disulone®) :

C'est le traitement de choix, permettant une disparition rapide du prurit et des lésions dans la grande majorité des cas. La dose nécessaire varie entre 100 et 150mg/j (2 mg/kg/jour) en traitement d'attaque, et se situe en moyenne autour de 0,5mg/kg/jour pour le traitement d'entretien, qui doit être maintenue pendant plusieurs années.

Le régime sans gluten :

Seul un régime sans gluten strict, poursuivi indéfiniment permet d'espérer une rémission, voire une guérison. Il ne peut être réalisé qu'à l'aide d'un diététicien. Il est contraignant, et nécessite un patient

compliant et motivé. L'intérêt est de pouvoir diminuer les doses de dapsonne et donc ses effets secondaires.

Autres :

Quelques publications rapportent l'efficacité d'autres thérapeutiques en cas d'intolérance à la dapsonne : ciclosporine, colchicine, tétracycline et vitamine PP, sulfapyridine et sulfaméthoxy-pyridazine.

Ø ***La dermatose à IgA linéaire :***

La dapsonne (Disulone®) :

Elle est utilisée à la dose de 1 à 2mg/kg/jour. Le taux de réponse avoisine les 75%.

Autres :

En cas d'échec de la dapsonne, on prescrit de la prednisone à des doses variant de 0,5 à 1mg/kg/jour.

Une corticothérapie à faibles doses peut également être prescrite conjointement à la dapsonne ou lors de la décroissance de celle-ci.

La prescription de colchicine, de nicotinamide et tétracycline, d'un régime sans gluten a été citée.

B. Pronostic

Le pronostic des DBAI reste réservé en fonction du diagnostic, de la sévérité de l'atteinte, et de l'efficacité des traitements mis en place. La mortalité se situe entre 10 et 40% et est principalement liée aux complications infectieuses et cardiovasculaires de la corticothérapie générale.

Deuxième partie

IV. Etude clinique rétrospective

A. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude clinique rétrospective portant sur 29 dossiers issus du service de dermatologie du professeur Souteyrand du centre hospitalo-universitaire Hôtel Dieu de Clermont-Ferrand.

Pour cette étude, 52 dossiers ont été consultés, et 29 ont été retenus.

Les critères d'inclusion sont :

⇒ Sujet présentant une dermatose bulleuse auto-immune avec des manifestations cliniques orales, suivi et traité dans le service de dermatologie de l'Hôtel Dieu.

Les critères d'exclusion sont :

⇒ Sujet présentant une dermatose bulleuse non auto-immune

⇒ Sujet présentant une DBAI sans manifestation clinique buccale

⇒ Sujet dont le suivi n'est pas connu dans le service de dermatologie.

L'objectif de cette étude est d'analyser les différentes thérapeutiques mises en place dans le service de dermatologie du professeur Souteyrand, devant les différents tableaux cliniques des DBAI avec manifestations buccales.

Cette étude porte sur 29 dossiers, pour lesquels le diagnostic de DBAI a été retenu entre 1990 et 2007.

Elle s'appuie sur les données recueillies à partir des dossiers patients ; à savoir les données cliniques disponibles dans les sous-dossiers « consultation » et « courriers », et les données anatomo-pathologiques disponibles dans le sous-dossier « anatomopathologie ». Elles ont été relevées à l'aide d'une grille type présentée en **Annexe 1**.

L'analyse statistique descriptive a été réalisée à l'aide du logiciel Microsoft Excel.

B. Résultats

L'étude compte 20 femmes, d'âge moyen 61,9 ans [20-83], et de 9 hommes, d'âge moyen 62,4 ans [31-87]. La répartition hommes/femmes par tranche d'âge est illustrée par la **Figure 3**.

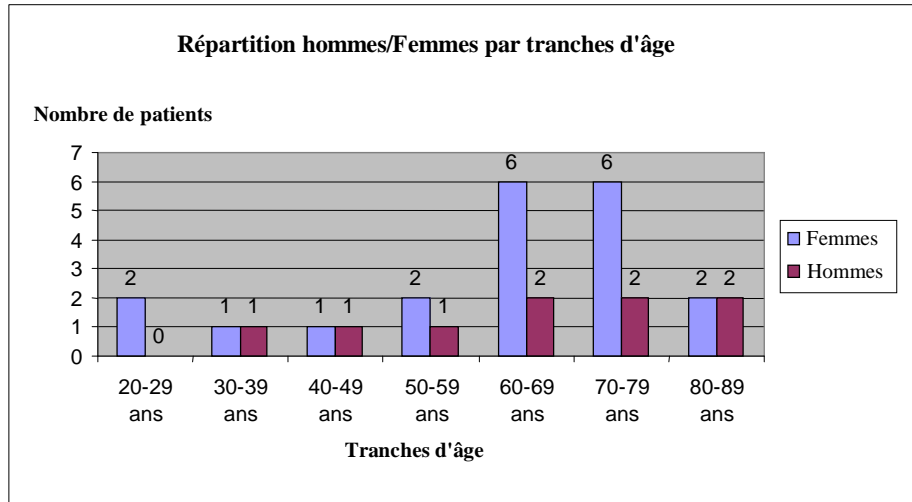


Fig.3. Répartition homme/femme par tranches d'âge pour les 29 dossiers.

▼ Les signes généraux :

Les signes généraux les plus fréquemment relevés sont essentiellement une perte de poids (45%) et une asthénie (34%). (Figure 4)

D'autres signes généraux sont notifiés dans les dossiers patients, mais ils correspondent très souvent à des effets indésirables des traitements mis en place, et ne sont donc pas comptabilisés ici.

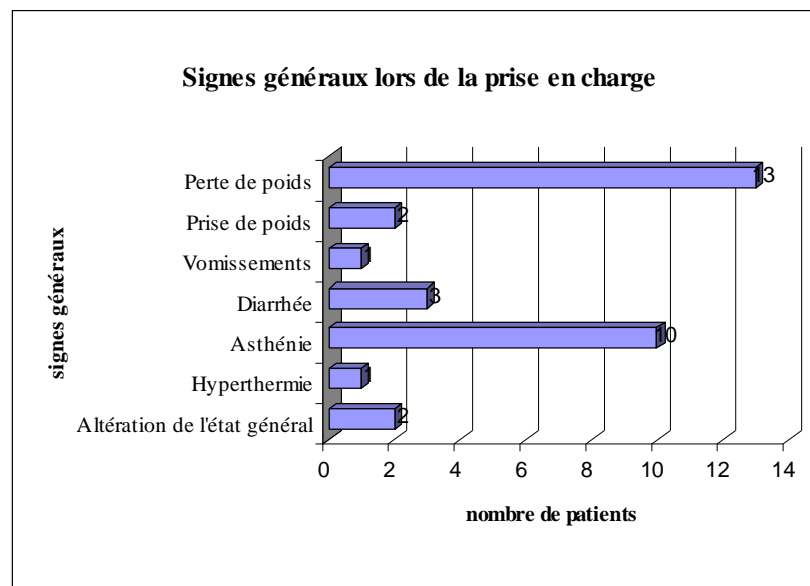


Fig.4. Signes généraux référencés lors de la prise en charge des 29 patients.

▼ Les signes fonctionnels :

Les signes fonctionnels les plus souvent cités sont la gêne induite par les lésions buccales (28%), les difficultés à s'alimenter (42%), et les douleurs localisées (28%).

▼ Les signes cliniques :

- Manifestations buccales

Les lésions buccales sont essentiellement localisées au niveau du palais (65%), de la muqueuse jugale droite et gauche (60%), de la gencive mandibulaire et de la lèvre inférieure dans 48% des cas. (**Figure 5**)

Pour 21 patients sur 29, les lésions buccales ont été les premières manifestations de la maladie.

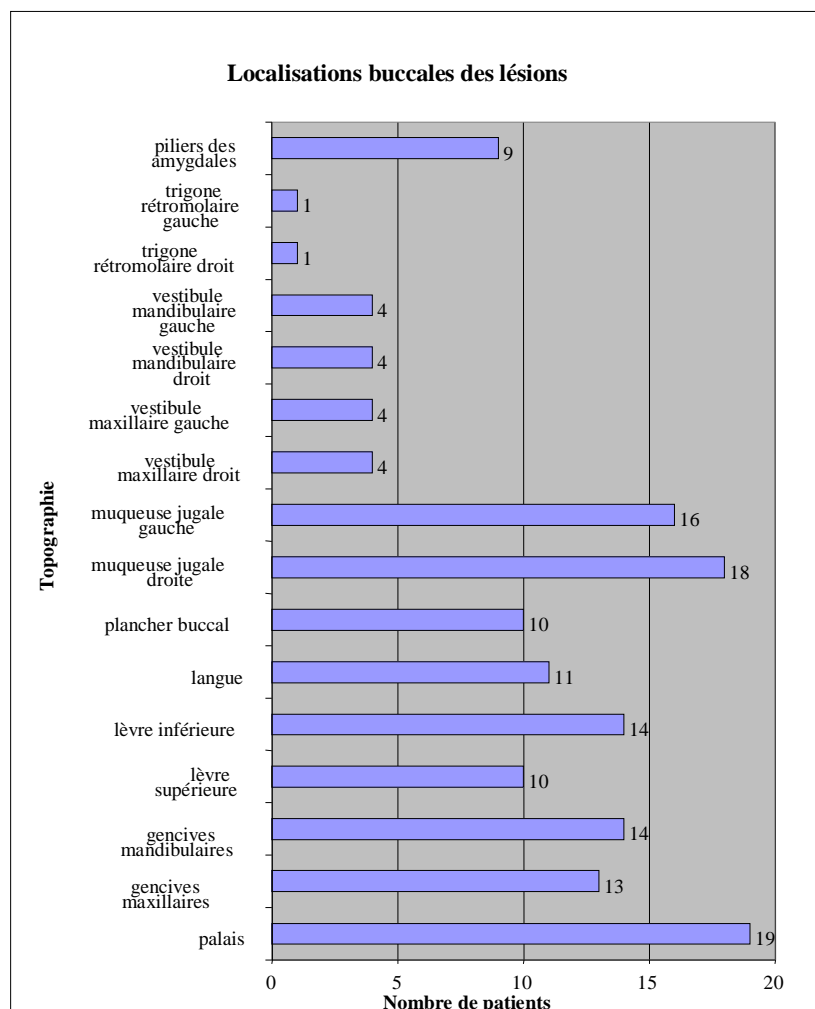


Fig.5. Localisation des lésions buccales

Les lésions présentes en bouche sont essentiellement des érosions (83%), des ulcérations (48%). Les lésions bulleuses sont quant à elles retrouvées dans 45% des cas. On décrit des lésions aphtoïdes et des dépôts blanchâtres dans respectivement 31% et 34% des cas.

- Autres manifestations cliniques

Les lésions buccales sont associées à des lésions cutanées dans 83% des cas. Ces lésions sont localisées essentiellement au niveau du dos, du thorax, du visage, du cuir chevelu et des membres inférieurs.

On retrouve des lésions oculaires dans un cas sur deux et des lésions génitales chez 60% des patients. Les lésions touchent également les muqueuses ORL, principalement la muqueuse nasale et pharyngolaryngée.

▼ Diagnostic :

Le diagnostic des DBAI a été établi après un interrogatoire et un examen clinique approfondi et précis.

Parmi les 29 patients, 16 sont atteints de pemphigus vulgaire (9 femmes et 7 hommes), 3 sont atteints de pemphigus végétant (3 femmes), 2 sont atteints de lichen plan pemphigoïde (2 femmes), et 8 sont atteints de pemphigoïde cicatricielle (6 femmes et 2 hommes). (**Figure 6**)

Le signe de Nikolsky a été recherché. Il était positif pour 8 cas, dont un cas de pemphigus végétant, un cas de pemphigoïde cicatricielle, six cas de pemphigus vulgaire.

Les lésions ont été biopsiées : on note que 21 patients ont eu une biopsie des lésions muqueuses, et 14 ont eu une biopsie des lésions cutanées. (8 patients ont subi les deux prélèvements). Les examens complémentaires d'immunofluorescence indirecte et directe, et d'immunotransfert ont ensuite pu être réalisés.

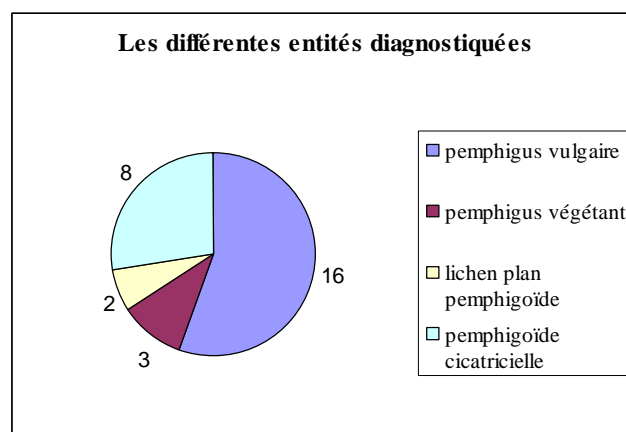


Fig 6 : Les différentes entités diagnostiquées parmi les 29 dossiers

=> Les 3 patientes atteintes de *pemphigus végétant*, présentaient toutes des lésions cutanées, précédées de plusieurs semaines par les lésions muqueuses buccales.

=> Parmi les 8 patients atteints d'une *pemphigoïde cicatricielle*, la moitié présentait des lésions cutanées, apparaissant secondairement par rapport aux lésions orales, et 4 patients souffraient de lésions oculaires, dont un en premier, avant les lésions buccales.

=> Concernant les 2 patientes atteintes de *lichen plan pemphigoïde*, l'une d'entre elles a présenté des lésions cutanées avant les lésions buccales sous forme de bulles, d'ulcérations post bulleuses accompagnées d'un prurit intense.

=> Sur les 16 patients atteints de *pemphigus vulgaire*, 15 avaient des lésions cutanées. Pour 11 patients, les lésions buccales ont été les premières manifestations de la maladie.

11 patients sur 16 manifestaient des lésions génitales, la moitié présentait des lésions oculaires, et 9 souffraient de lésions au niveau des muqueuses ORL.

▼ Les traitements :

=> Parmi les 8 patients atteints de *pemphigoïde cicatricielle*, 6 ont reçu de la dapsons (Disulone®), à dose moyenne de 100mg par jour, pendant une durée difficilement évaluable du fait du manque de précision des données. (un patient a reçu de la dapsons seulement 2 jours car il a présenté une intolérance à ce traitement). Les évolutions sont hétérogènes avec un cas de rémission, un cas de stabilité, un cas d'amélioration suivi d'une rechute après deux mois, un cas d'amélioration légère, et un cas non renseigné.

Un patient a reçu, après 3 mois de traitement et d'amélioration légère avec la dapsons, de la minocycline, en association avec de la nicotinamide (Nicobion®) d'après la publication de Reiche L. et al. ^[36] pendant une durée de 3 mois aboutissant à une rémission.

Deux patients ont reçu uniquement un traitement par corticothérapie locale, avec des glossettes de bétaméthasone (Betneval®) ou des comprimés (Buccobet®), et des bains de bouche (Solupred® 60mg), sachant que ces deux patients ne présentaient pas d'atteinte oculaire. Dans un cas on a observé une amélioration légère et dans l'autre cas, l'évolution n'était pas renseignée. (**Tableau IV**).

Deux patients ont reçu du cyclophosphamide (Endoxan®): l'un a reçu 6 bolus puis un traitement journalier per os de 50mg/j, ce qui a conduit à une rémission, l'autre seulement un traitement journalier per os de 50mg/j, arrêté au bout de deux mois car il était responsable d'une thrombopénie.

Une corticothérapie générale a été prescrite pour deux patients.

=> Concernant les 2 patientes atteintes de *lichen plan pemphigoïde*, l'une d'elles présentant majoritairement des lésions cutanées, a reçu de la corticothérapie générale, suivie d'une amélioration puis d'une rémission concernant les lésions buccales, et d'une persistance du prurit cutané. Cette même patiente a reçu des dermocorticoïdes pour ses lésions cutanées avec une efficacité mineure. La seconde patiente a reçu en premier lieu une corticothérapie locale avec des glossettes de bétaméthasone (Betneval®) pour les lésions buccales, accompagnées de dapsons 100mg par jour, puis

des dermocorticoïdes (Diprosone®), pour les lésions cutanées. Dans un premier temps, cela a permis une amélioration des lésions, suivie d'une rechute, résistante à la corticothérapie locale.

Une amélioration des lésions cutanées, puis une rémission ont finalement été obtenues avec des hydrocolloïdes (Comfeel®).

=> Les trois patientes atteintes de *pemphigus végétant* ont reçu une corticothérapie générale, à dose d'attaque de 1,5mg/kg/jour jusqu'à obtention d'une nette amélioration clinique, suivie d'une diminution progressive des doses. Pour une patiente, la rémission s'est établie après 1 an et 2 mois de corticothérapie seule, sachant que les lésions oculaires étaient mineures.

Pour les deux autres patientes, un recours aux immunosuppresseurs et à la dapsone a été nécessaire, car les lésions étaient plus sévères. Pour une patiente, l'association corticothérapie générale-méthotrexate (dose totale 1215mg) a permis une amélioration des lésions, mais la rémission a été obtenue par l'ajout de la dapsone. Pour l'autre, l'association avec le cyclophosphamide a conduit à une amélioration des lésions puis à une rechute au bout d'un an, qui a ensuite été stabilisée par du méthotrexate (dose totale 250mg). Ces deux patientes ont reçu une corticothérapie locale, sous forme de glossettes de bétaméthasone (Betneval®). Dans les deux cas, ce traitement local a permis une amélioration, suivie d'une rechute pour un cas. (**Tableau V**)

=> Concernant les patients atteints de *pemphigus vulgaire*, les traitements mis en place en association à la corticothérapie générale sont présentés par la **Figure 7**.

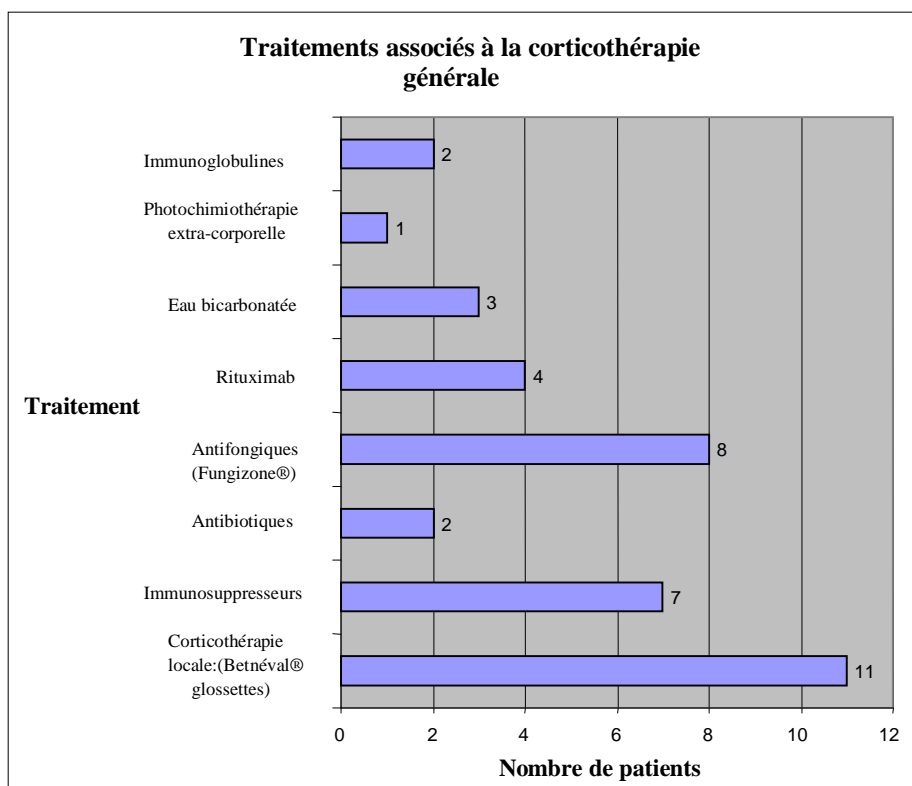


Fig.7. Traitements associés à la corticothérapie générale pour les patients atteints de pemphigus vulgaire.

Tous les patients suivis pour un *pemphigus vulgaire*, ont reçu un traitement par corticothérapie générale à dose d'attaque comprise entre 1mg/kg/j et 2mg/kg/j. Trois patients l'ont reçue en monothérapie suivie d'une amélioration, puis d'une rémission.

11 patients sur 16 ont bénéficié en plus d'une corticothérapie locale sous forme de bains de bouche (Solupred®) ou des glossettes (Betneval®). On a observé trois cas d'inefficacité, sept cas d'amélioration, suivi de cinq récurrences (au bout d'une durée moyenne de 5,4 mois [1-14]), et une rémission. L'évolution n'a pas été renseignée pour un cas.

Quatre patients ont reçu du rituximab, dont un dans le cadre d'une prescription couplée aux immunoglobulines intraveineuses, selon le protocole proposé par Ahmed et coll. ^[3]. On a observé quatre améliorations, dont une suivie d'une rechute au bout de 3 mois.

Sept patients ont reçu des immunosuppresseurs : cinq ont reçu du méthotrexate, dont un qui a reçu également de l'azathioprine (Imurel®) et du cyclophosphamide (Endoxan®) (non supporté). Dans un cas, le méthotrexate n'a pas été supporté. Dans les autres cas, on a pu observer deux améliorations, l'une suivie d'une rémission et l'autre d'une rechute après 6 mois, ainsi qu'une stabilité suivie d'une rechute au bout de 4 mois.

Un patient a reçu du mycophénolate mofétil (Cellcept®), suivi d'une amélioration, d'une stabilité et d'une rechute après 4 mois.

Deux patients ont reçu de l'azathioprine (Imurel®), donnant une amélioration suivie d'une rechute après 26 mois dans un cas, et 6 mois dans l'autre.

La dapsone a été prescrite pour deux patients. Dans un cas, on a observé une stabilisation des lésions puis une rechute au bout de 17 mois, et dans l'autre cas, elle a permis une amélioration.

Enfin, deux patientes sont décédées, dont une d'un cancer gastrique, et pour l'autre la cause n'a pas été mentionnée. (**Tableau VI**).

Cas	age début maladie	Signes Généraux	Signes Fonctionnels	Signes cliniques	Traitements	Evolution
1	68 ans	/	difficultés à l'alimentation gène	lésions buccales	(1) Cortico L : (Buccobet®), (2) ATB : (Disulone®) 100mg/j puis 50mg/j pendant 3 mois (3) minocycline 100mg /j pendant 3 mois	Amélioration légère Amélioration légère Amélioration, rémission
<u>2</u>	82 ans	/	difficultés à l'alimentation gène	lésions buccales, ORL, cutanées, oculaires	(1) Cortico G: (Solupred®) 40mg/j depuis plusieurs années => corticodépendance (2) ajout ATB : (Disulone®) 100mg/j	Amélioration, rechute NR
3	75 ans	asthénie	douleurs localisées difficultés à l'alimentation gène	lésions buccales	(1) ATB: (Disulone®) 100mg/j pendant 2 mois + eau bicarbonatée (2) Cortico L : (Betneval®) gosses 8 à 10/j +antifongiques: (Fungizone®) + ATB : (Disulone®) 100mg/j pendant 2 mois (3) Cortico L: (Betneval®) glossettes 8 à 10/j +antifongiques: (Fungizone®)	Inefficacité Inefficacité Amélioration, rechute Amélioration, rechute Amélioration, rechute Amélioration, rémission
4	83 ans	perte de poids	gène	lésions buccales, oculaires cutanées, génitales	(1) Cortico L: (Betneval®), + eau bicarbonatée + antifongiques: (Fungizone®) (2)Cortico G: (Cortacyl®) 30mg/j (3) ajout ATB: (Disulone®) (2 jours) (4) ajout immunosup. (Endoxan®) bolus 750mg/m ² toutes les 4 semaines (6 cures) puis 50mg/j per os	Amélioration amélioration amélioration Amélioration, rémission Non supporté amélioration amélioration, rémission
5	61 ans	/	douleurs localisées difficultés à l'alimentation gène	lésions buccales, oculaires cutanées, génitales	(1) ATB : (Disulone®) 50 mg/j + Cortico L : (Buccobet®, Solupred®) + eau bicarbonatée	Stabilité Amélioration, stabilité stabilité
<u>6</u>	70 ans	/	douleurs localisées gène	lésions buccales	(1) Cortico L : BDB (Solupred®) 60mg/j, puis (Buccobet®) 6 comprimés/j	Amélioration légère
7	75 ans	AEG	douleurs localisées difficultés à l'alimentation gène	lésions buccales, ORL, oculaires	(1) ATB : (Disulone®) 50mg/j puis 100mg/j + Immunosup. (Endoxan®) 50mg/j pendant 2 mois (2) ajout Cortico L : (Buccobet®)	Amélioration, rémission Arrêt car thrombopénie Amélioration, rémission
8	68 ans	asthénie, perte de poids	difficultés à l'alimentation gène	lésions buccales, génitales, cutanées	(1) Cortico L : (Betneval®) glossettes 6/j	NR

Tableau IV. Traitements et évolution pour les patients atteints de *pemphigoïde cicatricielle*
Cortico G : corticothérapie générale ; Cortico L : corticothérapie locale ;
ATB : antibiotiques ; Immunosup : immunosuppresseurs ; NR : non renseigné ; pdt : pendant
BDB : bains de bouche. AEG : altération de l'état général.
Les numéros de cas soulignés représentent les patients de sexe masculin.

Cas	age début Maladie	Signes généraux	Signes fonctionnels	Signes cliniques	Traitements	Evolution
9	20 ans	perte de poids	difficultés à l'alimentation douleurs localisées gène	lésions buccales ORL, cutanées oculaires, génitales	(1) Cortico G: (Cortancyl®) DA: 1mg/kg/j puis 1,5mg/kg/j (durée totale 4 ans et 10 mois) (2) ajout immunosup. méthotrexate (dose totale 1,215g) (3) ajout Cortico L: (Betneval®) glossettes, (Solupred®) antifongiques: (Fungizone®), eau bicarbonatée (4) ajout ATB: (Disulone®) 100mg/j pendant 2 ans et 2 mois, puis 50mg/j pdt 1 an	Amélioration, rémission, Amélioration, stabilité Amélioration, stabilité Stabilité Amélioration, rémission
10	55 ans	prise de poids puis perte de poids	difficultés à l'alimentation douleurs localisées gène	lésions buccales, ORL, cutanées, oculaires génitales	(1) Cortico G: (Solupred®), (Cortancyl®) DA : 1,5mg/kg/j (durée totale 8 ans et 9 mois) (2) ajout ATB: (Disulone®) 100mg/j pendant 2 ans (3) ajout immunosup. (Endoxan®) 4 bolus puis per os 100mg/j pendant 16 mois (4) Cortico L: (Betneval®) glossettes (5) Immunosup. méthotrexate (dose totale: 250mg) + antifongiques: (Fungizone®), eau bicarbonatée	Amélioration, rechute Stabilité Amélioration, rechute Amélioration, rechute Amélioration, stabilité Amélioration, stabilité
11	71 ans	asthénie, perte de poids	difficultés à l'alimentation douleurs localisées gène	lésions buccales cutanées, oculaires (mineures) génitales	(1) Cortico G: (Cortancyl®) DA : 1,5mg/kg/j pendant 1an et 2 mois	Amélioration, rémission

Tableau V. Traitements et évolution *des pemphigus végétants*

Cortico G : corticothérapie générale ; Cortico L : corticothérapie locale ;
ATB : antibiotiques ; Immunosup : immunosuppresseurs ; NR : non renseigné ; pdt : pendant
BDB : bains de bouche ; DA : dose d'attaque

Cas	age début maladie	Signes généraux	Signes fonctionnels	Signes cliniques	Traitements	Evolution
12	33 ans	perte de poids asthénie	difficultés à l'alimentation douleurs localisées gène	lésions buccales ORL, cutanées oculaires	(1) Cortico G: (Cortancyl®), 25mg puis 45mg/j (Pdt 4 ans et 2 mois) (2) ajout Cortico L : (Betneval®) glossettes (3) ajout immunosup. méthotrexate (dose totale 1490mg) pdt 14 mois (4) Cortico G : (Cortancyl®) 10mg/j	Amélioration, stabilité Rechute Amélioration, stabilité rechute Amélioration, stabilité rechute Rémission
13	52 ans	diarrhée	douleurs localisées gène	lésions buccales, ORL, cutanées	(1) Cortico G: (Cortancyl®) DA: 1,5mg/kg/j + Cortico L: (Betneval®) glossettes + antifongiques: (Daktarin®, Fungizone®) + eau bicarbonatée	Amélioration Amélioration Amélioration Amélioration
14	21 ans	asthénie	gène	lésions buccales ORL, oculaires génitales	(1) Cortico G: (Cortancyl®) DA: 100mg/j + immunosup. (Cellcept®) + Cortico L: (Betneval®) glossettes (2) ajout ATB: (Disulone®, Mynocine®) (3) photochimiothérapie extracorporelle 10 séances (4) immunoglobulines 1 cure	Amélioration, stabilité, rechute Amélioration, stabilité rechute Amélioration, stabilité rechute Stabilité, rechute Inefficacité Inefficacité, (mal supportées)
15	48 ans	hyperthermie perte de poids	difficultés à l'alimentation douleurs localisées Gène	lésions buccales cutanées oculaires, génitales	(1) Cortico L: (Betneval®) glossettes 6/j (2) ajout Cortico G: (Cortancyl®) DA : 2mg/kg/j	Inefficacité amélioration, Rémission, Rechute
16	60 ans	/	/	lésions buccales cutanées génitales	(1) Cortico G: (Cortancyl®) 1mg/kg/j (2) Cortico L: (Betneval®) glossettes	Amélioration, rechute Amélioration, rechute
17	77 ans	asthénie, perte de poids	difficultés à l'alimentation douleurs localisées gène	lésions buccales ORL, cutanées, génitales	(1) Cortico G: (Solumédrol®), (Cortancyl®) 1,5mg/kg/j (2) ajout immunosup. méthotrexate (non supporté) +antifongiques: (Triflucan®) + eau bicarbonatée	Amélioration, rechute rémission Non supporté Stabilité Stabilité
18	80 ans	asthénie vomissements	douleurs localisées gène	lésions buccales; cutanées, oculaires génitales	(1) Cortico G: (Cortancyl®) DA: 1mg/kg/j	Amélioration, rémission

19	68 ans	asthénie, perte de poids	douleurs discontinues, difficultés à l'alimentation douleurs localisées gène	lésions buccales; ORL, cutanées, oculaires	(1) Cortico G: (Solupred®) DA: 100 puis 160mg/j, (Cortancyl®) + immunosup. (Imurel®), pendant 3 ans (2) immunosup. méthotrexate (dose totale 1695mg) (3) ajout rituximab: (Mabthera®) 375mg/m ² (4) ajout Cortico L: (Betneval®) glossettes (5) ajout immunosup. (Endoxan®) 2 perfusions	Amélioration, rechute Stabilité Amélioration, rechute Stabilité, rechute Amélioration, rechute Inefficacité Non supporté
20	77 ans	perte de poids	/	lésions buccales ORL, cutanées, oculaires, génitales	(1) Cortico G: (Solupred®) 40mg/j, (2) immunosup. méthotrexate (dose totale 995mg) (3) ATB: (Disulone®) + Cortico G : (Cortancyl®) 50mg/j + (Solumédrol®) IV 60mg + antifongiques: (Fungizone®)	Amélioration Amélioration, rechute Amélioration Amélioration Amélioration <u>Patiente décédée</u>
21	68 ans	asthénie, perte de poids	difficultés à l'alimentation douleurs localisées gène	lésions buccales, ORL, cutanée	(1) antifongiques: (Triflucan®) (2) Cortico L: (Solupred®) en bains de bouche (Buccobet®) (3) ajout Cortico G: (Cortancyl®) DA : 1,5mg/kg/j (4) rituximab: (Mabthera®) 2 cures	Inefficacité Amélioration, rechute Amélioration, rechute Amélioration, rechute Amélioration <u>Patiente décédée</u>
<u>22</u>	45 ans	asthénie	/	lésions buccales, cutanées, génitales	(1) Cortico G: (Cortancyl®) DA: 1mg/kg/j (2) Cortico G: (Cortancyl®) DA: 1,5mg/kg/j	Amélioration, rechute Rémission
<u>23</u>	72 ans	/	difficultés à l'alimentation gène	lésions buccales, cutanées, génitales ORL, oculaires	(1) Cortico G: (Cortancyl®) 40, puis 60, puis 90mg/j en DA pendant 6 mois + Cortico L: prednisolone, (Betneval®, Buccobet®) (2) Ajout immunosup. (Imurel®) pendant 4 mois (3) rituximab: (Mabthera®) 6 cures + immunoglobulines 5 cures puis 7 injections pendant 7 mois	Amélioration, rémission, rechute NR Amélioration, rechute Amélioration Amélioration
<u>24</u>	60 ans	perte de poids, diarrhée	gène	lésions buccales cutanées, génitales	(1) Cortico L: (Betneval®) glossettes 9/j + antifongiques : (Fungizone®) (2) Cortico G: (Cortancyl®) DA : 80mg/j (3) immunosup. méthotrexate + Cortico L: (Betneval®) glossettes	Amélioration, rechute Stabilité, rechute Amélioration, rechute Amélioration, rémission Amélioration, rémission
<u>25</u>	63 ans	diarrhée	difficultés à l'alimentation douleurs localisées gène	lésions buccales ORL, cutanées	(1) Cortico L: (Solupred®) en bains de bouche (2) ajout Cortico G: (Cortancyl®) 100mg/j (3) ajout rituximab: (Mabthera®) 4 injections de 375mg/m ² (4) ajout antifongiques:(Triflucan®)	Inefficacité Amélioration Amélioration NR

<u>26</u>	31 ans	prise de poids	gène	lésions buccales cutanées, génitales	(1) Cortico G: (Cortancyl®) DA : 1mg/kg/j pendant 4 ans et 9 mois (2) ajout Cortico L: (Betneval®) glossettes 6/j + antifongiques: (Fungizone®)	Amélioration, rémission Amélioration, rémission Amélioration, rémission
<u>27</u>	87 ans	AEG	difficultés à l'alimentation douleurs localisées gène	lésions buccales, cutanées, génitales oculaires	(1) Cortico G: (Cortancyl®) DA : 1mg/kg/j (2) ajout antifongiques: (Fungizone®) + eau bicarbonatée	Amélioration, rémission Amélioration, rémission Amélioration, rémission

Tableau VI Traitements et évolution des *pemphigus vulgaires*

Cortico G : corticothérapie générale ; Cortico L : corticothérapie locale ;
 ATB : antibiotiques ; Immunosup : immunosuppresseurs ; NR : non renseigné ; pdt : pendant
 DA : dose d'attaque. AEG : altération de l'état général
 Les numéros de cas soulignés représentent les patients de sexe masculin.

C. Discussion

Le but de ce travail consistait à observer les traitements mis en place pour les différentes dermatoses bulleuses auto-immunes avec manifestations buccales, en fonction de l'importance des atteintes.

Une étude clinique rétrospective indienne réalisée sur 71 dossiers de pemphigus vulgaire avec manifestations orales, présente des résultats similaires aux nôtres concernant la présentation clinique de la maladie^[46] : Dans 53% des cas, la cavité orale était le premier site atteint, contre 69% dans notre étude. Des ulcérations et des érosions ont été décrites chez tous les patients, des bulles étaient présentes dans 15% des cas. Parmi les patients inclus dans notre étude, des érosions ont été relevées dans 83%, des ulcérations dans 48%, et des bulles dans 45% des cas. Les zones principalement touchées dans les deux analyses étaient la muqueuse buccale, avec une atteinte des joues chez 60% des patients de notre étude, le palais, les lèvres, et les gencives. On retrouve une prédominance féminine dans les deux séries. (Sex. ratio de 1,3 contre 1,73)

Une étude clinique rétrospective croate portant sur 33 patients dont 15 cas de pemphigus et 18 cas de pemphigoïde bulleuse a montré que les lésions buccales étaient primitives dans 40% des pemphigus et 5% des pemphigoïdes bulleuses.^[10]

Les lésions buccales sont considérées comme un signe de sévérité. Les deux entités identifiées donnant le plus fréquemment ces lésions sont le pemphigus vulgaire et la pemphigoïde cicatricielle. Dans notre étude, cela apparaissait clairement, puisque elle comptait 16 dossiers de pemphigus vulgaire et 8 dossiers de pemphigoïde cicatricielle parmi les 29 dossiers inclus.

Le diagnostic des lésions cutanées du pemphigus vulgaire se fait en moins de 6 mois dans 99% des cas, alors que le diagnostic des lésions buccales ne se fait que dans 57% des cas pour la même période. De plus, 70% des patients consultent plus de 4 praticiens avant que le diagnostic soit confirmé.^[7]

L'atteinte buccale est faite d'ulcérations traînantes et douloureuses avec des sensations de brûlure qui nuisent à l'alimentation.^[48, 5] Pour éviter une dénutrition, une prise en charge symptomatique est impérative (alimentation semi liquide sans aliments irritants comme les épices ou les agrumes, utilisation d'anesthésiques locaux type xylocaïne visqueuse et d'antalgiques).^[54] Ces douleurs peuvent également réduire l'hygiène orale et augmenter la susceptibilité aux caries et aux maladies parodontales.

Selon M. Fatahzadeh et coll., les odontologistes ont une responsabilité importante et une opportunité dans 3 domaines lors de la prise en charge de patients atteints de DBAI :

- le diagnostic précoce des DBAI
- la prise en charge des complications orales des DBAI et de leurs traitements
- les soins dentaires, la prévention et la promotion de la santé orale.^[16]

Dans notre étude, plus de 40% (12/29) des patients ont été vus par un chirurgien dentiste au cours de leur prise en charge. Neuf patients ont consulté ce praticien en premier en raison de leurs lésions

buccales. Trois patients ont subi des avulsions dentaires fondées sur un diagnostic de parodontopathies, puis voyant que les lésions continuaient d'évoluer, les patients ont été orientés vers d'autres spécialistes. Quatre patients ont consulté un chirurgien dentiste une fois le diagnostic de DBAI établi, pour des soins comme un détartrage, une avulsion, ou un ajustage de prothèse amovible. L'un d'entre eux a été adressé pour rechercher un foyer infectieux potentiellement dentaire devant un tableau clinique fébrile et asthénique. Malheureusement, les dossiers consultés ne contenaient que rarement des compte rendus de visites chez un chirurgien dentiste.

La prise en charge de ces pathologies nécessite une équipe médicale pluridisciplinaire, dans laquelle l'odontologiste a sa place.

Notre travail s'est trouvé confronté à différents biais. Tout d'abord, les données cliniques recueillies dans les dossiers patients n'étaient pas toutes renseignées. Chaque patient a été pris en charge par une équipe pluridisciplinaire, et le suivi n'était pas toujours rapporté dans le dossier dermatologique. De plus, notre échantillon était de petite taille, avec un recul d'observation très variable. La durée moyenne séparant la première et la dernière consultation est de 36,8 mois avec des extrêmes de 0,5 et 151 mois. Par conséquent, la pertinence de nos résultats doit être modérée.

Aujourd'hui, dans la littérature, il apparaît difficile de comparer les articles car les critères de sévérité des atteintes et d'efficacité des thérapeutiques ne sont pas standardisés. ^[51]

Pfütze et al. ont récemment proposé un score d'intensité pour les atteintes de pemphigus : ABSIS. Ce score mesure l'étendue des zones affectées et le type de lésions. ^[35] Pour les lésions orales, ils utilisent une variation d'un système de mesure décrit par Saraswat et al. en 2003, qui évalue l'étendue et la sévérité des lésions buccales. ^[42]

Récemment, une équipe d'auteurs experts a établi un consensus pour différentes définitions concernant les pemphigus, parmi lesquelles « contrôle de l'activité de la maladie », « rémission complète », « rechute » ^[31] Une volonté commune semble donc apparaître pour progresser dans les évaluations cliniques, et par conséquent dans la prise en charge de ces maladies. ^[18]

L'usage de la corticothérapie générale et des agents d'épargne en corticoïdes ont réduit sensiblement le taux de mortalité des DBAI à environ 10%. Les complications de ces traitements sont devenues aujourd'hui la cause principale de mortalité et de morbidité de ces pathologies.

Le but de la prise en charge est d'induire et de maintenir une rémission avec les doses les plus faibles de médicaments, de façon à minimiser les risques d'effets secondaires potentiellement létaux.

§ ***Le pemphigus vulgaire*** est l'entité la plus fréquente des dermatoses intra-épidermiques.

L'évaluation de la sévérité de la maladie est en partie basée sur la proportion d'auto-anticorps dirigés contre Dsg3 et Dsg1. Le titre de chacun suggère le degré d'immunosuppression nécessaire. ^[44]

> La corticothérapie générale reste la plus employée, souvent pendant de longues périodes. Tous les patients atteints de pemphigus vulgaire inclus dans notre étude ont été traités par des corticoïdes systémiques.

Les patients présentant uniquement des lésions buccales et des taux d'auto-anticorps circulants faibles, peuvent être contrôlés, du moins temporairement, par des corticoïdes locaux en rinçage (bains de bouche) ou en crème. Des injections intralésionnelles peuvent être utilisées pour les lésions résistantes.^[14]

> D'autres molécules aux propriétés anti-inflammatoires sont utilisées comme la dapson, la minocycline ou tétracycline avec le nicotinamide (un seul patient a reçu de la Minocyne®). Une étude randomisée multicentrique a montré que la dapson peut être efficace en tant qu'agent d'épargne en corticoïdes, en phase de maintenance du pemphigus.^[55]

> Des immunosuppresseurs sont également employés comme l'azathioprine, le méthotrexate, le cyclophosphamide, les sels d'or, le chlorambucil et le mycophénolate mofétil.

Une étude contrôlée randomisée a comparé l'efficacité de 4 régimes thérapeutiques pour 120 patients atteints de pemphigus vulgaire : la prednisolone seule ; la prednisolone associée à l'azathioprine ; la prednisolone associée au mycophénolate mofétil ; et la prednisolone associée à des injections de cyclophosphamide. L'efficacité de la prednisolone est augmentée lorsque celle-ci est utilisée en association avec un immunosuppresseur. L'efficacité la plus marquée est obtenue par l'association prednisolone/azathioprine, puis par le cyclophosphamide, et le mycophénolate mofétil.^[11]

Pour les patients présentant les formes très sévères, pour lesquelles la corticothérapie et les immunosuppresseurs n'ont pas été capables de contrôler la maladie, les injections de corticoïdes, la plasmaphérese, la photophérese extracorporelle, les immunoglobulines en intraveineuses (IgIV), le rituximab peuvent être utilisés.

> L'expérience actuelle sur l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses est limitée car cette thérapeutique est assez récente, et d'un coût important. De plus, elles nécessitent des cures fréquentes pour lesquelles les patients doivent être hospitalisés. Dans notre étude, seulement deux patients ont été traités par des immunoglobulines : dans un cas, cela a conduit à une amélioration clinique, et dans le second cas, le traitement a été suspendu suite à l'intolérance de la première cure. Cependant, certains auteurs ont rapporté un bénéfice clinique lors de l'utilisation des IgIV.^[2, 40] Une étude américaine de 2008 précise que les immunoglobulines IV sont capables de diminuer rapidement les auto-anticorps spécifiques responsables de la maladie, sans décroître le taux d'anticorps normaux.^[13]

Une autre étude rétrospective a évalué l'efficacité des fortes doses d'IgIV dans le traitement de différentes DBAI^[45]. Deux des 10 patients atteints de pemphigus ont montré une rémission complète après 20 et 22 cycles de traitement (dose totale de 2g/kg par cycle donnée sur 4 ou 5 jours consécutifs). Un patient sur 4 atteints de pemphigoïde cicatricielle a montré une rémission complète après 8 cycles de traitement. Les auteurs concluent dans leurs résultats que les IgIV apparaissent moins efficaces que dans d'autres études rapportées dans la littérature.

> Le rituximab apparaît comme une thérapeutique prometteuse pour le traitement des DBAI réfractaires à la corticothérapie générale associée à des immunosuppresseurs. [49, 4, 28,27, 12]

Un article de Schmidt et al. présentait 26 patients traités par rituximab, dont 18 pemphigus vulgaires, 4 pemphigus paranéoplasiques, 2 pemphigus foliacés, 1 pemphigoïde bulleuse et 1 épidermolyse bulleuse acquise (EBA) sans précision sur l'existence de lésions buccales. [43] Le rituximab était utilisé à la posologie de 4 fois 375mg/m² à une semaine d'intervalle. 24 patients étaient traités conjointement par une corticothérapie générale, et 16 recevaient en plus des immunosuppresseurs. Une rémission complète a été obtenue pour 25% des patients atteints de pemphigus vulgaire et foliacé, et 75% de rémission partielle. Le patient atteint d'EBA a montré une rémission complète, comme un patient atteint de pemphigus paranéoplasique. Le cas de pemphigoïde bulleuse a présenté une rémission clinique. Un tiers des patients ont souffert d'effets indésirables, essentiellement d'infections systémiques, qui peuvent être favorisées par la maladie sous-jacente et les médications immunosuppressives précédemment prescrites. Les auteurs soulignent que le recours au rituximab doit être précédé d'une évaluation du rapport bénéfice/risque, et requiert une vigilance accrue vis-à-vis du risque infectieux chez les patients préalablement longuement immunodéprimés. [8]

§ Concernant *la pemphigoïde cicatricielle*, la dapsone (Disulone®) a été le traitement le plus prescrit, avec des résultats mitigés, et seulement un cas de rémission. Deux patients ont reçu des immunosuppresseurs (Endoxan®), avec une rémission. Seulement deux patients ont bénéficié d'une corticothérapie générale, dont un en association avec le cyclophosphamide conduisant à une rémission, et l'autre en monothérapie inefficace menant à une corticodépendance.

Selon une revue de la littérature réalisée par Kirtschig [23] et publiée par cochrane database, deux études randomisées contrôlées existent pour les traitements de la pemphigoïde cicatricielle. La première réalisée avec 24 patients, révèle que l'association cyclophosphamide 2mg/kg/jour et prednisone 1mg/kg/jour en dose d'attaque, est plus efficace que la prednisone seule après 6 mois de traitement. La seconde étude incluant 40 patients, révèle que les 20 patients traités par cyclophosphamide (2mg/kg/jour) répondent positivement après trois mois de traitement. Seulement 14 patients sur 20 traités par la dapsone (2mg/kg/jour) répondent positivement à ce traitement après trois mois.

En conclusion, il existe seulement une faible preuve de la supériorité du traitement par l'association du cyclophosphamide avec les corticoïdes pour la pemphigoïde cicatricielle avec atteinte oculaire.

Pour les formes inflammatoires modestes, la dapsone semble être préférée en raison du nombre d'effets indésirables inférieurs à ceux du cyclophosphamide.

Dans une étude rétrospective de 2004 de Agbo-Godeau et al. sur 17 dossiers de pemphigoïde cicatricielle avec atteinte buccale, la corticothérapie topique a été prescrite seule pour les atteintes

buccales isolées (6 patients/17). Les atteintes multiples ont été traitées par la dapsons en première intention (47%) en l'absence d'atteinte oculaire. Trois patients présentant des atteintes oculaires ont reçu des bolus de cyclophosphamide (Endoxan®). Une corticothérapie générale a été prescrite chez 5 patients de groupes différents, souvent suite aux échecs des autres thérapeutiques. Toutes les atteintes associées ont été traitées par corticothérapie locale adjuvante. Sur la durée d'observation, aucun patient n'a véritablement guéri. Il a été observé des améliorations et des stabilisations de lésions. ^[1] Dans notre étude, 3 patients présentaient une atteinte buccale localisée : ils ont reçu des corticoïdes locaux, en association avec d'autres traitements (Disulone®, Minocycline) pour deux d'entre eux. Une rémission a été rapportée, et deux améliorations légères. Cinq patients souffraient de lésions associées, dont quatre présentaient des lésions oculaires. Une corticothérapie générale a été prescrite dans deux cas, dont un avec du cyclophosphamide.

Au total, 4 patients sur 8 ont présenté une rémission. On a observé une stabilité lésionnelle dans un cas, et une amélioration légère dans un autre cas. Le suivi n'était pas renseigné pour deux patients.

Une revue de la littérature très récente faite par des auteurs américains, site que « The First International Consensus on MMP= mucous membrane pemphigoid » recommande de diviser les patients en deux groupes : risque faible (atteinte muqueuse orale uniquement ou couplée à des lésions cutanées) et haut risque (atteinte oculaire, génitale, nasopharyngée, oesophagienne, et/ou atteinte de la muqueuse laryngée). ^[33] Pour les formes modérées, sans progression rapide, le traitement de choix apparaît être la dapsons initiée à 25 ou 50mg/j et augmentée jusqu'à obtenir une rémission clinique ou jusqu'à la dose limite tolérée par le patient. Pour les formes sévères ou avec une progression rapide, la corticothérapie générale est la thérapeutique de choix en première intention, combinée à un agent d'épargne pendant la longue phase de maintenance. Les doses de prednisone sont généralement de 1 à 1,5mg/kg/j avec un suivi régulier des effets secondaires. Une fois que la rémission clinique est obtenue, les doses sont diminuées progressivement. La cyclophosphamide est souvent l'agent d'épargne de choix, associé aux corticoïdes. Les doses sont habituellement comprises entre 1 et 2,5mg/kg/j ou 50 à 200mg/j quand il est administré oralement, et entre 0,5 et 1g/m² en injections intraveineuses. D'autres agents immunosuppresseurs comme l'azathioprine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil sont cités, nécessitant tous un suivi régulier car ils sont pourvoyeurs de nombreux effets secondaires. Les immunoglobulines intraveineuses peuvent être utilisées également en alternative, dans le traitement des formes récalcitrantes, ou à progression très rapide, à raison de 2 à 3g/kg/cycle sur 3 à 5 jours, toutes les 3 à 4 semaines initialement. De nouveaux agents thérapeutiques ont récemment été cités pour cette pathologie, comme le rituximab, l'anti TNF- α .

Les corticoïdes locaux sont souvent utilisés en thérapeutiques adjuvantes, ou en monothérapie dans les formes limitées à la muqueuse orale. L'efficacité de cette thérapeutique peut être améliorée en suivant des conseils d'application et en l'administrant au coucher, car les sécrétions salivaires nocturnes sont moindres. Pour les atteintes oculaires, la corticothérapie locale est seulement employée comme traitement adjuvant, en complément de médicaments systémiques.

La prise en charge de cette pathologie passe aussi par la prévention des cicatrices et des complications. Les soins de la muqueuse orale incluent une hygiène bucco-dentaire appropriée et un suivi par un spécialiste. Un ophtalmologiste doit être également consulté pour les atteintes oculaires, car des cicatrices très invalidantes peuvent se former et nécessiter une correction chirurgicale, pour éviter une évolution vers la cécité.

A travers ce travail, nous avons pu remarquer la prédisposition aux infections des patients atteints de dermatoses bulleuses auto-immunes. Une étude de cohorte rétrospective menée sur 141 cas de pemphigus, a permis de déterminer la fréquence, les circonstances favorisantes et l'impact des infections chez les patients. 68% présentaient une affection, avec des mycoses dans 30% des cas, un herpès localisé dans 17% des cas, infections bénignes dans 41% des cas, et infections sévères dans 20% des cas. Dans notre étude, 38% des patients ont présenté une infection, avec 17% des candidoses, 17% d'herpès, 14% d'infections bénignes, et 14% d'infections sévères motivant une hospitalisation. Ces infections sont plus fréquentes chez les patients traités par corticothérapie générale et immunosuppresseurs, que ceux traités par dapsone, ce qui est en accord avec les résultats de cette étude. ^[6] La relation entre pemphigus et infection est logique ; tout état inflammatoire ou altération de la peau et toute thérapeutique immunosuppressive prédispose à l'infection. Le pronostic de ces pathologies s'en trouve assombri, et la prise en charge se trouve alourdie par des hospitalisations et traitements supplémentaires, affectant la qualité de vie des patients, déjà bien altérée. ^[50]

D'autres effets indésirables de la corticothérapie générale, et des immunosuppresseurs, viennent ternir la prise en charge. Dans notre étude, nous avons pu relever de nombreux effets secondaires de la corticothérapie comme les myopathies et faiblesses musculaires, l'acné cortisonique touchant le visage et le torse principalement, le faciès cushingoïde, l'asthénie, la prise de poids, les troubles du sommeil, le diabète cortico-induit, l'insuffisance surrénalienne.

La dapsone est également responsable de myalgies, de troubles de la marche, d'anémie.

Tous ces effets secondaires doivent être pris en compte, et toute prescription doit prendre en considération le rapport bénéfice/risque pour le patient.

Conclusion

Comme nous l'avons vu précédemment, la difficulté actuelle réside dans le manque de standardisations des définitions et des critères d'évolution des DBAI ; ceci entraînant un flou dans l'évaluation des thérapeutiques.

Des études randomisées prospectives sont nécessaires afin d'établir l'efficacité et la sûreté des nouveaux traitements, et pour définir des consensus et des algorithmes décisionnels standardisés, sur le modèle de ceux proposés par Mutasim en 2004. ^[32] (**Annexe 2 et 3**)

Bibliographie

- [1]. Agbo-Godeau S, De Lima Soares P, Szpirglas H. Pemphigoïde cicatricielle: prise en charge en stomatologie. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2004;105(4):206-210.
- [2]. Ahmed AR. Use of intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune blistering diseases. *International Immunopharmacology* 2006; 6: 557-578.
- [3]. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2006 Oct 26; 355(17):1772-9.
- [4]. Antonucci A, Negosanti M, Tabanelli M, Varotti C. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab): five cases. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(3):178-83.
- [5]. Arisawa EA, Almeida JD, Carvalho YR, Cabral LA. Clinicopathological analysis of oral mucous autoimmune diseases: a 27-year study. *Med Oral Ptol Oral Cir Bucal.* 2008 Feb 1;13(2):E94-7.
- [6]. Belgnaoui FZ, Senouci K, Chraïbi H, Aoussar A, Mansouri F, Benzekri L, Ourhroui MA, Abouqal R, Heid E, Hassam B. Prédilection aux infections des malades ayant un pemphigus. Etude rétrospective de 141 cas. *Presse Med.* 2007 Nov; 36(11 Pt 1):1563-9. Epub 2007 May 21.
- [7]. Ben Lagha N, Poulesquen V, Roujeau JC, Alantar A, Maman L. Pemphigus vulgaire: mise au point à partir d'un cas clinique. *J Can Dent Assoc.* 2005 Oct ;71(9) :667-72.
- [8]. Borel C, Launay F, Garrouste C, Astudillo L, Bazex J, Arlet P, Paul C, Viraben R, Sailer L. Pemphigus vulgaire évolutif sous corticoïdes et immunosuppresseurs: rémission sous rituximab. Deux observations. *La revue de médecine interne* 2007 ; 28 : 266-268.
- [9]. Breton AL, Chandeclerc ML, Lefaure C, Cuny JF, Barbaud A, Schmutz JL. Pemphigus végétant. *Ann Dermatol Venereol* 2008 ; doi : 10.1016/j.annder2008.03.019.
- [10]. Budimir J, Mihic LL, Situm M, Bulat V, Persic S, Tomljanovic-Veselski M. Oral lesions in patients with pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Acta Clin Croat.* 2008 Mar; 47(1):13-8.
- [11]. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, Barzegari M, Akhyani M, Ghodsi Z, Seirafi H, Nazemi MJ, Mortazavi H, Mirshams-Shahshahani M. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Oct;57(4):622-8. Epub 2007 Jun 21.
- [12]. Cianchini G, Corona R, Frezzolini A, Ruffelli M, Didona B, Puddu P. Treatment of severe pemphigus with rituximab: report of 12 cases and a review of the literature. *Arch Dermatol* 2007 Aug;143(8):1033-8.
- [13]. Czernik A, Beutner EH, Bystryn JC. Intravenous immunoglobulin selectively decreases circulating autoantibodies in pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2008 May;58(5):796-801.
- [14]. Dagistan S, Goregen M, Miloglu O, Cakur B. Oral pemphigus vulgaris: a case report with review of the literature. *J Oral Sci.* 2008 Sep;50(3):359-62.
- [15]. Desplat-Jégo S, Fortenfant F, André C. Dermatoses bulleuses auto-immunes. *Revue Francophone des laboratoires* 2008 Juillet/Août ; n° 404 bis : 11-16.

- [16]. Fatahzadeh M, Radfar L, Sirois DA. Dental care of patients with autoimmune vesiculobullous diseases: Case reports and literature review. *Quintessence Int.* 2006 Nov-Dec; 37(10):777-787. Review.
- [17]. Foster CS, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary study. *Ophthalmology.* 1999 Nov; 106(11):2136-43.
- [18]. Gaines E, Werth VP. Development of outcome measures for autoimmune dermatoses. *Arch Dermatol Res.* 2008 Jan;300(1):3-9.
- [19]. Humbel R-L. Autoanticorps et autoantigènes de la peau. *GEAI L'info* 2003 Oct ; n°6 : 1-4.
- [20]. Humbel R-L, Oksman F, Olsson NO. Méthodes de détection des autoanticorps associés aux dermatoses bulleuses auto-immunes. *GEAI L'info* 2003 Oct; n°6 : 12 -16.
- [21]. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, Gougeon ML, Bedane C, Muller R, Dreno B, Doutre MS, Delaporte E, Pauwels C, Franck N, Caux F, Picard C, Tancrede-Bohin E, Bernard P, Tron F, Hertl M, Musette P. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med.* 2007 Aug 9; 357(6):545-52.
- [22]. Khumalo N, Kirtschig G, Middleton P, Hollis S, Wojnarowska F, Murrell DF. The Cochrane Collaboration. Interventions for bullous pemphigoid (review). *The Cochrane Library* 2008, Issue 3.
- [23]. Kirtschig G, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo N. The Cochrane Collaboration. Interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita (review). *The Cochrane Library* 2008, Issue 3.
- [24]. Le Rouic JF, Robin H, Doan S, Prisant O, Belayachi N, Hoang-Xuan T. Traitement des pemphigoides oculaires cicatricielles par la sulfasalazine. *J Fr Ophtalmol* 1999 ;22(4) :423-425.
- [25]. Letko E, Miserocchi E, Daoud YJ, Christen W, Foster CS, Ahmed AR. A nonrandomized comparison of the clinical outcome of ocular involvement in patients with mucous membrane (cicatricial) pemphigoid between conventional immunosuppressive and intravenous immunoglobulin therapies. *Clin Immunol.* 2004;111:303-10.
- [26]. Levy A, Le Cleach L. Lichen plan et dermatoses lichénoïdes. *EMC- Dermatologie Cosmétologie* 2, 2005 :132-146.
- [27]. Lynne H, Morrison MD. Therapy of refractory pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab). *J Am Acad Dermatol* 2004 Nov;51(5):817-9.
- [28]. Marzano AV, Fanoni D, Venegoni L, Berti E, Caputo R. Treatment of refractory pemphigus with the anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Dermatology.* 2007;214(4):310-8.
- [29]. Mouquet H, Gilbert D, Musette P, Tron F, Joly P. Avancées moléculaires dans la physiopathologie des maladies bulleuses auto-immunes. *Ann Dermatol Venereol* 2005 ; 132 : 231-42.
- [30]. Mouthon L. Immunoglobulines intraveineuses : indications actuelles et perspectives. *Presse Med.* 2006 ; 35 :714-9.
- [31]. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borrodori L, Bystryk JC, Cianchini G, Diaz L, Fivenson D, Hall R, Harman KE, Hashimoto T, Hertl M, Hunzelmann N, Iranzo P, Joly P,

- Jonkman MF, Kitajima Y, Korman NJ, Martin Lk, Mimouni D, Pandya AG, Payne AS, Rubenstein D, Shimizu H, Sinha AA, Sirois D, Zillikens D, Werth VP. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jun;58(6):1043-6. Epub 2008 Mar 14.
- [32]. Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Dec;51(6):859-877.
- [33]. Neff AG, Turner M, Mutasim DF. Treatment strategies in mucous membrane pemphigoid. *Ther Clin Risk Manag*. 2008 Jun;4(3):617-26.
- [34]. Pelissier A, Belaich S. Manifestations buccales des dermatoses bulleuses acquises. *Rev. Odontostomatol*. 1989 Dec ; 18(6):507-522.
- [35]. Pfützte M, Niedermeier A, Herti M, Eming R. Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus. *Eur J Dermatol*. 2007 Jan-Feb;17(1):4-11. Epub 2007 Feb 27.
- [36]. Reiche L, Wojnarowska F, Mallon E. Combination therapy with nicotinamide and tetracyclines for cicatricial pemphigoid : further support for its efficacy. *Clin Exp Dermatol*. 1998 Nov; 23(6):254-7.
- [37]. Reguiaï Z, Tabary T, Cohen J, Bernard P. Intérêt de la recherche d'anticorps anti-desmogléine 1(dsg1) et anti-desmogléine 3(dsg3) pour le diagnostic et le suivi des pemphigus auto-immuns. *Ann Dermatol Venereol* 2005 ;132 :9S71-9S279.
- [38]. Reguiaï Z, Tabary T, Tancrede-Bohin E, Joly P, Grange F, Plantin P, Cohen J, Bernard P. Intérêt de la recherche d'anticorps anti-pb180 par ELISA (NC16A) pour le diagnostic et le suivi de la pemphigoïde bulleuse. *Ann Dermatol Venereol* 2005 ;132 :9S01-9S70.
- [39]. Roujeau JC. Pemphigus. *Thérapeutique dermatologique Médecine-Sciences Flammarion*©2001. http://www.therapeutique-dermatologique.org/article_main.php?article_id=261
- [40]. Sami N, Qureshi A, Ruocco E, Ahmed AR. Corticosteroid-sparing effect of immunoglobulin therapy in patients with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*. 2002 Sep; 138:1158-1162.
- [41]. Sano SM, Quarracino MC, Aguas SC, Gonzalez EJ, Harada L, Krupitzki H, Mordoh A. Sensitivity of direct immunofluorescence in oral diseases. Study of 125 cases. *Med Oral patol Oral Cir Bucal*. 2008 May 1;13(5):E287-91.
- [42]. Saraswat A; Bhushan K, India C. A new grading system for oral pemphigus. *Int J Dermatol*. 2003 May;42(5):413-4.
- [43]. Schmidt E, Hunzelmann N, Zillikens D, Bröcker EB, Goebeler M. Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases. *Clinical and Experimental Dermatology* 2006; 31:503-508.
- [44]. Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(5):397-408.

- [45]. Segura S, Iranzo P, Martinez-de Pablo I, Mascaró JM Jr, Alsina M, Herrero J, Herrero C. High-dose intravenous immunoglobulins for the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases: evaluation of its use in 19 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jun;56(6):960-7.
- [46]. Shamim T, Varghese VI, Shameena PM, Sudha S. Pemphigus vulgaris in oral cavity: clinical analysis of 71 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Oct 1;13(10):E622-6.
- [47]. Sibilía J, Lipsker D. Les dermatoses bulleuses auto-immunes. *GEAI L'info* 2003 Oct ; n°6 : 5 - 11.
- [48]. Sirois D, Leigh JE, Sollecito TP. Oral pemphigus vulgaris preceding cutaneous lesions: recognition and diagnosis. *J Am Dent Assoc*. 2000 Aug;131(8):1156-60.
- [49]. Sorce M, Arico M, Bongiorno MR. Rituximab in refractory pemphigus vulgaris. *Dermatol Ther*. 2008 Jul;21 Suppl 1:S6-9.
- [50]. Terrab Z, Benchikhi H, Maaroufi A, Hassoune S, Amine M, Lakhdar H. Qualité de vie et pemphigus. *Ann Dermatol Venereol* 2005 ; 132 :321-8.
- [51]. Toth GG, Jonkman MF. Therapy of pemphigus. *Clin Dermatol*. 2001;19:761-7.
- [52]. Uzum S, Durdu M. The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2006 March; vol 54 n°3
- [53]. Vaillant L. Maladies bulleuses auto-immunes de la muqueuse buccale. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac*. 1999 Oct; 100(5): 230-239.
- [54]. Vaillant L, Hüttenberger B. Maladies bulleuses acquises de la muqueuse buccale. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2005;106(5):287-297.
- [55]. Werth VP, Fivenson D, Pandya AG, Chen D, Rico MJ, Albrecht J, Jacobus D. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*. 2008 Jan;144(1):25-32.

ANNEXES

Annexe 1

Grille type remplie pour chaque patient inclu dans l'étude

Date de première consultation :

Date de dernière consultation :

1. Signes généraux

Altération de l'état général	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Hyperthermie	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Asthénie	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Diarrhées	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Vomissements	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Prise de poids	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Perte de poids	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné

2. Signes fonctionnels

Douleurs localisées	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Douleurs discontinues	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Douleurs continues	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Difficultés à s'alimenter	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Gène	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné

3. Signes cliniques

Manifestations buccales	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Localisation buccale: <i>palais</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>gencives maxillaires</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>gencives mandibulaires</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>lèvre supérieure</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>lèvre inférieure</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné

<i>Langue</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>plancher buccal</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>muqueuse jugale droite</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>muqueuse jugale gauche</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>vestibule maxillaire droit</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>vestibule maxillaire gauche</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>vestibule mandibulaire droit</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>vestibule mandibulaire gauche</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>trigone rétromolaire droit</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>trigone rétromolaire gauche</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>piliers des amygdales</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Manifestations muqueuses génitales	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Manifestations cutanées	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Manifestations oculaires	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Taille des lésions			
Type de lésions :			
<i>Bulles</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>Erosions</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>Ulcérations</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>Aphthoïdes</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>dépôts blanchâtres</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné

4. Diagnostic

Biopsie cutanée	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Biopsie muqueuse	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
IFD	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
IFI	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné

Signe de Nikolsky oui non non renseigné

Forme de l'atteinte

5. Traitements

Corticothérapie générale: oui non non renseigné

Dose

Durée

Efficacité des traitements: amélioration oui non non renseigné

Rémission oui non non renseigné

Stabilité oui non non renseigné

Rechute oui non non renseigné

Inefficacité oui non non renseigné

Corticothérapie locale: muqueuse buccale oui non non renseigné

Corticothérapie locale: cutanée oui non non renseigné

Efficacité des traitements: amélioration oui non non renseigné

Rémission oui non non renseigné

Stabilité oui non non renseigné

Rechute oui non non renseigné

Inefficacité oui non non renseigné

Immunosuppresseurs: oui non non renseigné

Azathioprine (Imurel®) oui non non renseigné

Méthotrexate oui non non renseigné

Cyclophosphamide (Endoxan®) oui non non renseigné

Cyclosporine (Sandimmune®) oui non non renseigné

Mycophenolate mofétil (Cellcept®) oui non non renseigné

Efficacité des traitements: amélioration oui non non renseigné

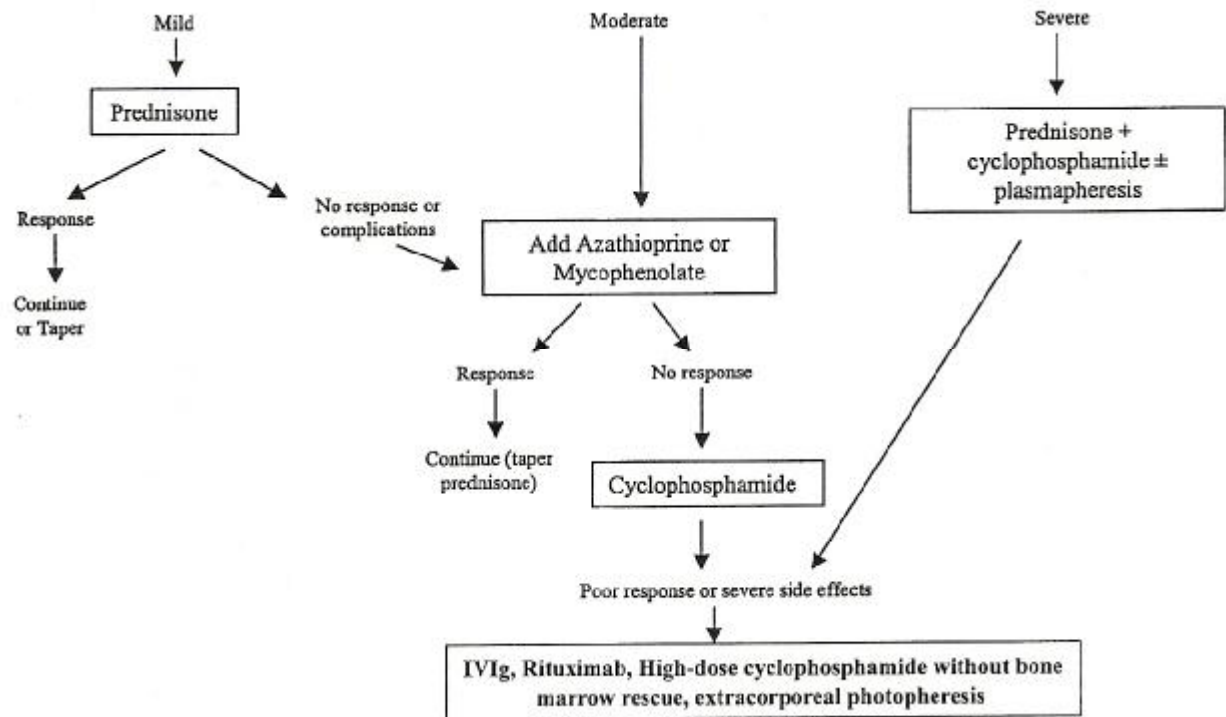
Rémission oui non non renseigné

Stabilité oui non non renseigné

	<i>Rechute</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Inefficacité</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Antibiotiques:		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>Dapsone</i>		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>Autres</i>		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>Efficacité des traitements: amélioration</i>		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Rémission</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Stabilité</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Rechute</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Inefficacité</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Antifongiques (<i>Fungizone</i> ®)		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>Efficacité des traitements: amélioration</i>		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Rémission</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Stabilité</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Rechute</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Inefficacité</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Anti-inflammatoires		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>Efficacité des traitements: amélioration</i>		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Rémission</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Stabilité</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Rechute</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Inefficacité</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Rituximab		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
<i>Efficacité des traitements: amélioration</i>		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Rémission</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Stabilité</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Rechute</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné

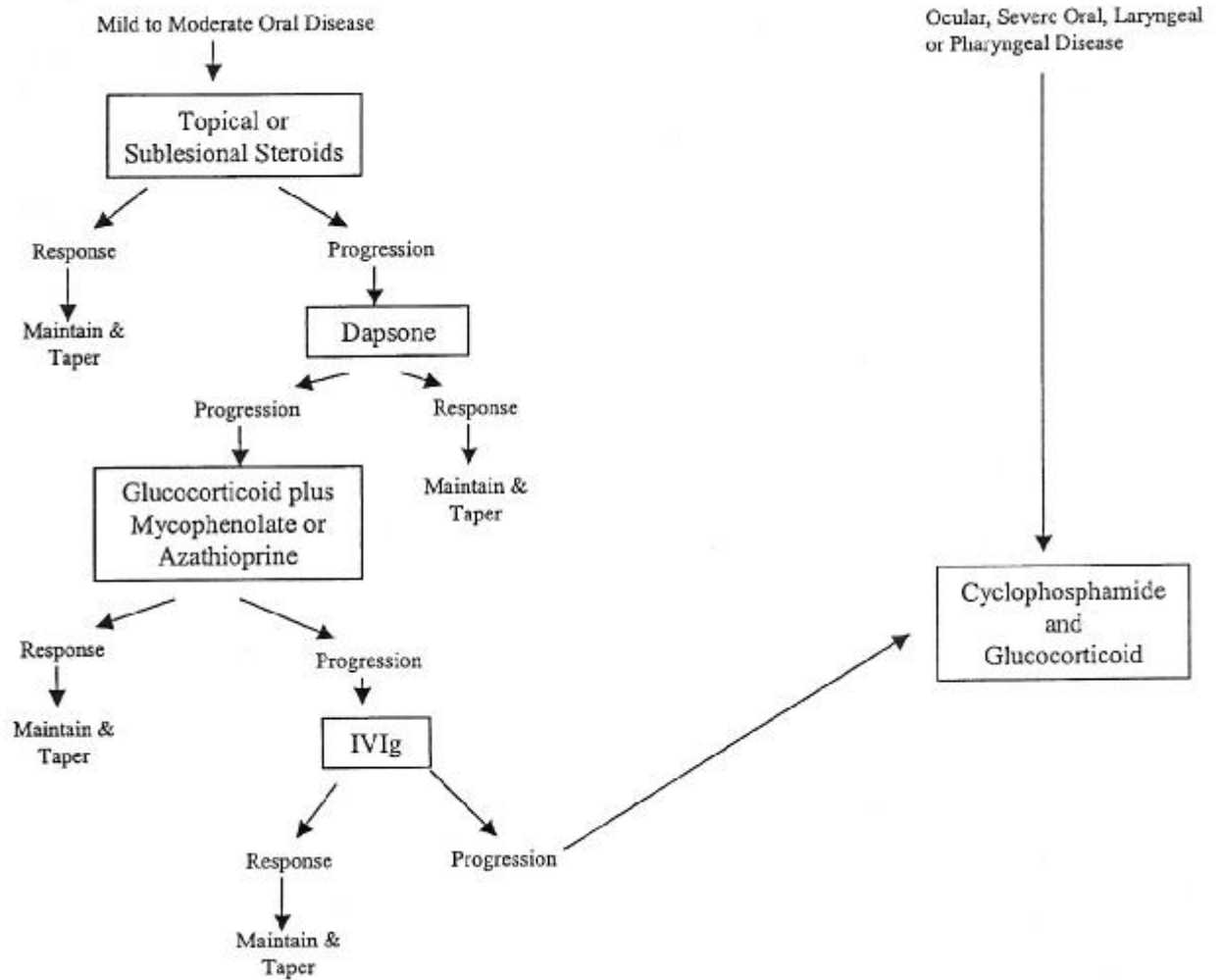
	<i>Inefficacité</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Eau bicarbonatée		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Efficacité des traitements: amélioration</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Rémission</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Stabilité</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Rechute</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Inefficacité</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Photochimiothérapie extra-corporelle		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Efficacité des traitements: amélioration</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Rémission</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Stabilité</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Rechute</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Inefficacité</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Immunoglobulines		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Efficacité des traitements: amélioration</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Rémission</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Stabilité</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Rechute</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Inefficacité</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
Prise en charge par un chirurgien dentiste		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Edentement partiel</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné
	<i>Edentement total</i>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> non renseigné

Annexe 2



Algorithme décisionnel selon Mutasim ^[32] pour le traitement du pemphigus vulgaire. IVIg : immunoglobulines intraveineuses

Annexe 3



Algorithme décisionnel selon Mutasim ^[32] pour le traitement de la pemphigoïde avec atteinte des muqueuses. IVIg : immunoglobulines intraveineuses

Planche de photos cliniques

Ø Le pemphigus vulgaire

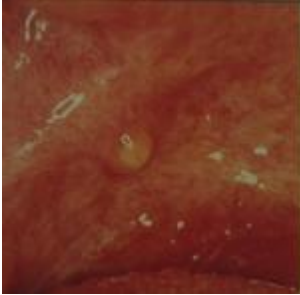


Photo.1. Lésion bulleuse isolée.
(Pr Baudet)

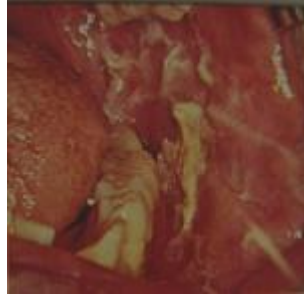


Photo.2. Lésions post-bulleuses
étendues.
(Pr Baudet)



Photo.3. Lésions cutanées
(Pr Baudet)

Ø La pemphigoïde bulleuse



Photo.4. Lésion bulleuse.
(Pr Baudet)

Ø La pemphigoïde cicatricielle



Photo.5. Atteinte gingivale.
(Pr Baudet)