

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2017

N°17

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire
le mardi 7 mars 2017

Par

RUSSIAS Mathilde

Née le 31/01/1991 à SAINT REMY

MALADIES BULLEUSES AUTO-IMMUNES : RÔLE DU
CHIRURGIEN DENTISTE DANS LA PRISE EN
CHARGE PRÉCOCE. REVUE DE LA LITTÉRATURE
ET ÉLABORATION D'UNE PLAQUETTE
D'INFORMATION.

Président : Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès
Assesseurs : Professeur HUCK Olivier
Docteur BORNERT Fabien
Docteur JUNG Sophie
Membre invité : Professeur MARTIN Thierry

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE DE STRASBOURG

Doyen : Professeur C. TADDEI

Doyens honoraires : Professeur R. FRANK

Professeur M. LEIZE

Professeur Y. HAIKEL

Professeurs émérites : Professeur W. BACON

Professeur A. FEKI

Professeur H. TENENBAUM

Responsable des Services Administratifs : Mme F. DITZ-MOUGEL

Professeurs des Universités

V. BALL	Ingénierie Chimique, Energétique - Génie des Procédés
A. BLOCH-ZUPAN	Sciences Biologiques
F. CLAUSS	Odontologie Pédiatrique
J-L. DAVIDEAU	Parodontologie
Y. HAÏKEL	Odontologie Conservatrice - Endodontie
O. HUCK	Parodontologie
M-C. MANIERE	Odontologie Pédiatrique
F. MEYER	Sciences Biologiques
M. MINOUX	Odontologie Conservatrice - Endodontie
A-M. MUSSET	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
C. TADDEI	Prothèses
B. WALTER	Prothèses

Maîtres de Conférences

S. BAHİ-GROSS	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
L. BIGEARD	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
Y. BOLENDER	Orthopédie Dento-Faciale
F. BORNERT	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
A. BOUKARI	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
O. ETIENNE	Prothèses
F. FIORETTI	Odontologie Conservatrice - Endodontie
M. FREYMANN	Odontologie Conservatrice - Endodontie
C-I. GROS	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie
R. JOERGER	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie
S. JUNG	Sciences Biologiques
N. LADHARI	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie
F. OBRY	Odontologie Pédiatrique
R. SERFATY	Odontologie Conservatrice - Endodontie
M. SOELL	Parodontologie
E. WALTMANN	Prothèses

Equipes de Recherche

N. JESSEL	INSERM / Directeur de Recherche
Ph. LAVALLE	INSERM / Directeur de Recherche
H. LESOT	CNRS / Directeur de Recherche
M-H. METZ-BOUTIGUE	INSERM / Directeur de Recherche
P. SCHAAF	UdS / Professeur des Universités / Directeur d'Unité
B. SENGHER	INSERM / Directeur de Recherche

A notre présidente de thèse,

Madame Le Professeur Agnès BLOCH-ZUPAN

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Docteur en Chirurgie Dentaire

Qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

Pour la qualité de son enseignement, ainsi que pour la précieuse aide que vous m'avez apportée pour la rédaction de ce travail.

Qu'elle soit assurée de toute ma gratitude et de ma reconnaissance et trouve dans ce travail le témoignage de toute ma reconnaissance

A notre juge,

Monsieur Le Docteur Fabien BORNERT

Maître de Conférences
Praticien Hospitalier
Docteur en Chirurgie Dentaire

Qui me fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.
Pour son précieux enseignement théorique et clinique, et
sa disponibilité.

Qu'il soit assuré de ma reconnaissance et de ma gratitude.

A notre juge,

Monsieur Le Professeur Olivier HUCK

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Docteur en Chirurgie Dentaire

Qui me fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Pour son précieux enseignement, son enthousiasme et sa disponibilité.

Qu'il soit assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A notre juge,

Monsieur Le Professeur Thierry MARTIN

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Docteur en Médecine

Qui me fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Nous vous remercions du plaisir que vous nous faites en siégeant parmi nos juges.

Veillez trouver à travers ce travail toute l'expression de ma reconnaissance.

A notre juge et directrice de thèse,

Madame le Docteur Sophie JUNG

Maître de Conférences
Praticien Hospitalier
Docteur en Chirurgie Dentaire

A qui je tiens plus particulièrement à exprimer mes remerciements.

Qui a immédiatement manifesté de l'intérêt pour ce sujet lorsque nous avons évoqué l'idée d'en faire notre thèse.

Je vous remercie de participer au jury de cette thèse et de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Merci pour votre enseignement, votre disponibilité, votre gentillesse, votre rigueur et vos précieux conseils.

Recevez l'expression de toute ma reconnaissance.

A ma merveilleuse famille,

Papa et maman pour m'avoir poussé à donner le meilleur de moi-même, pour votre soutien et votre amour, trouvez dans ce travail, l'aboutissement de vos efforts.
Ma sœur et mon frère, les personnes les plus chères à mon cœur, pour tout ce qu'il nous reste à vivre ensemble.

J'embrasse également avec tout mon amour mon papi et ma mamie, nounoune, doodie et cantalou, ainsi que mes arrières grands-parents qui j'espère sont fiers de moi là-haut.

A mes formidables amis,

D'enfance : Camille, Jeanne, Sophie, Océane, Laura, Céline et les autres, pour votre humour, votre sincérité, votre soutien et votre franchise.

De fac : Delphine, Laurie, Mathilde, Marie, Vaness, Maxime, Max, Pussy, Robin et les autres, vous m'avez fait tant rire durant toutes ses années à vos côtés, vous m'avez aussi fait grandir, merci pour votre sincérité, votre bonne humeur et votre gentillesse, l'Alsace n'a plus rien à cacher pour moi !

A Thomas,

Merci pour ton soutien quotidien indéfectible, tes conseils avisés, et ton amour.
Merci de me rendre heureuse.

Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements,

A Madame le Docteur Sophie Dridi, pour ses précieux conseils sur la prise en charge des patients atteints de maladies bulleuses auto-immunes, merci pour sa disponibilité et sa gentillesse.

Qu'elle trouve dans ce travail l'expression de toute ma reconnaissance.

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2017

N°17

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire
le mardi 7 mars 2017

Par

RUSSIAS Mathilde

Née le 31/01/1991 à SAINT REMY

MALADIES BULLEUSES AUTO-IMMUNES : RÔLE DU
CHIRURGIEN DENTISTE DANS LA PRISE EN
CHARGE PRÉCOCE. REVUE DE LA LITTÉRATURE
ET ÉLABORATION D'UNE PLAQUETTE
D'INFORMATION.

Président : Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès
Asseseurs : Professeur HUCK Olivier
Docteur BORNERT Fabien
Docteur JUNG Sophie
Membre invité : Professeur MARTIN Thierry

Table des matières

Abréviations.....	4
Introduction	5
Première partie : Dermatoses bulleuses auto-.....	7
Immunes.....	7
I. Rappels et généralités	7
A) Rappel sur la muqueuse buccale	7
1. L'épithélium buccal.....	7
2. Le chorion.....	8
B) Rappel sur les systèmes de jonction	9
1. Les desmosomes	10
2. Les hémidesmosomes.....	12
II. Physiopathologie et immunopathologie des DBAI	14
A) Le concept d'auto-immunité.....	14
L'Auto-immunité pathologique.....	14
B) Les auto-anticorps : facteurs lésionnels majeurs des DBAI	14
1. Le rôle des lymphocytes B.....	15
2. L'acantholyse.....	15
C) Les bulles : signe pathognomonique des DBAI.....	15
1. Définition d'une bulle	15
2. Bulle sous-épithéliale	16
3. Bulle intra-épithéliale.....	18
III. Classification des dermatoses bulleuses auto-immunes avec atteinte buccale.....	20
A) Dermatoses bulleuses intra-épithéliales (18).....	20
1. Le pemphigus vulgaire (PV) ou profond	21
2. Le pemphigus paranéoplasique (PPN).....	24
B) Dermatoses bulleuses sous-épithéliales	27
1. La pemphigoïde bulleuse (PB).....	27
2. La pemphigoïde cicatricielle (PC)	29
3. La dermatose à IgA linéaire	32
4. L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA).....	35
IV. Diagnostic Différentiel	37
A) Le lichen plan buccal (LP).....	37
1. Etiologie.....	37
2. Manifestations cliniques.....	37
3. Examens complémentaires	38
B) Les toxidermies bulleuses	39
1. Erythème polymorphe	40
1. Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et syndrome de Lyell (SL) (42)	41
C) Le lupus érythémateux disséminé (LED).....	44
1. Epidémiologie	44
2. Manifestations cliniques.....	44
3. Examens complémentaires	46
D) Tableau récapitulatif.....	47
Deuxième partie : Rôle de l'odontologiste en cas de suspicion de DBAI	50
I. Prise en charge précoce	50
A) Démarche diagnostique lors de la consultation au cabinet dentaire.....	50
1. Interrogatoire.....	50
2. Le terrain.....	51
3. Anamnèse	52
B) Examen clinique.....	53
1. Exo-buccal.....	53
2. Endo-buccal	54

C)	Examens complémentaires	54
1.	Les examens cytologiques et histologiques	54
2.	L'immunofluorescence.....	57
3.	Le test ELISA.....	58
4.	Le test Western Blot.....	59
D)	Coordination des acteurs de santé – prise en charge multidisciplinaire	60
1.	Importance d'un spécialiste référent.....	60
2.	Place du médecin traitant.....	61
3.	Place du nutritionniste.....	61
II.	Prise en charge thérapeutique des DBAI.....	62
A)	Prise en charge du pemphigus vulgaire.....	62
1.	Traitement systémique.....	62
2.	Traitement topique cutané.....	64
B)	Prise en charge de la pemphigoïde bulleuse	64
1.	Traitement systémique.....	64
2.	Traitement topique.....	65
C)	Prise en charge de la pemphigoïde cicatricielle.....	65
1.	Traitement systémique.....	65
D)	Prise en charge de la dermatose à IgA linéaire.....	66
1.	Traitement systémique.....	66
2.	Traitement topique cutané (62)	66
E)	Prise en charge de l'épidermolyse bulleuse acquise	66
1.	Traitement systémique.....	66
2.	Traitement topique cutané.....	67
F)	Traitement symptomatique	67
1.	Les symptômes	67
2.	L'éducation thérapeutique	68
G)	Pronostic	69
III.	Prise en charge bucco-dentaire adaptée	71
A)	Hygiène bucco-dentaire : prévention et promotion de la santé bucco-dentaire	71
1.	Avant la mise en place du traitement systémique	71
2.	Les recommandations de bonnes pratiques.....	71
3.	Les soins dentaires et parodontaux (79) (81)	73
B)	Réhabilitation prothétique et implantaire	78
C)	Suivi et contrôles	79
	Troisième partie : Elaboration d'une plaquette informative.....	80
I.	Conception de la plaquette.....	80
A)	Le support de la plaquette.....	80
B)	La mise en forme.....	80
II.	Les objectifs visés pour la réalisation de cette plaquette	80
	Conclusion	82
	Bibliographie	86
	Annexes	95

Abréviations

DBAI : Dermatoses Bulleuses Auto-Immunes

DIgA : Dermatose à IgA Linéaire

EBA : Epidermolyse Bulleuse Acquise

GD : Gingivite Desquamante

GEC : Gingivite Erosive Chronique

IVIg : Immunoglobulines Intra-Veineuses

LED : Lupus Erythémateux Disséminé

LP : Lichen Plan

MBAI : Maladies Bulleuses Auto-Immunes

PB : Pemphigoïde Bulleuse

PC : Pemphigoïde Cicatricielle

PPN : Pemphigus Paranéoplasique

PV : Pemphigus Vulgaire

SL : Syndrome de Lyell

SSJ : Syndrome de Stevens-Johnson

Introduction

Les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) constituent un groupe hétérogène de pathologies chroniques touchant le plus souvent l'adulte. Elles sont caractérisées par l'existence d'auto-immunité avec production d'auto-anticorps dirigés contre différents éléments constitutifs du revêtement cutané-muqueux (épiderme, jonction épidermique, derme superficiel) entraînant l'apparition d'une lésion élémentaire bulleuse.

Les DBAI, qui sont des maladies auto-immunes spécifiques d'organes, se différencient en deux groupes en fonction du site de clivage : les DBAI intra épithéliales (groupe des pemphigus) dans lesquelles les auto-anticorps sont dirigés contre des protéines du complexe desmosomal et les DBAI sous épidermiques, caractérisées par une réactivité des auto-anticorps contre certaines protéines de la jonction dermo-épidermique.

La fixation des auto-anticorps à leurs cibles provoque une perte de l'adhésion interkératinocytaire au cours des pemphigus et une perte de l'adhérence entre l'épithélium et le chorion dans les DBAI sous-épithéliales, aboutissant respectivement à la formation de bulles intra ou sous-épithéliales (1).

Bien que leur prévalence soit faible (environ 30 cas par million d'habitants pour la pemphigoïde bulleuse et 16 cas par million d'habitants pour le pemphigus) (2) les DBAI sont le plus souvent des pathologies graves et invalidantes qui impliquent un traitement de longue durée, fréquemment sous la forme d'une corticothérapie générale. Ces maladies ont en effet un pronostic sévère avec un taux de mortalité compris entre 10 et 40%. Des progrès thérapeutiques ont cependant été réalisés ces dernières années.

L'atteinte de la muqueuse buccale est très fréquente, elle peut être isolée et peut parfois précéder l'apparition de lésions cutanées. Le rôle de dépistage par le chirurgien-dentiste est par conséquent essentiel.

Dans une première partie nous axerons notre travail sur l'étiopathogénie des aspects cliniques, anatomopathologiques et immunologiques. Puis dans un second temps nous mettrons en avant la place du chirurgien-dentiste dans le diagnostic précoce de ces maladies, mais également dans l'orientation et dans la prise en charge adaptée

des DBAI ainsi que sur les différentes thérapeutiques proposées à l'heure actuelle.

La troisième partie sera consacrée à l'élaboration d'une plaquette informative à l'intention des odontologistes afin de leur apporter une aide dans la démarche diagnostique. Une fois le diagnostic de DBAI suspecté, il devra être confirmé à l'aide d'examens complémentaires indispensables. En effet, la complexité des DBAI nécessite en plus d'un examen clinique, des examens immunologiques et anatomopathologiques (biopsie, prélèvement sanguin, test d'immunofluorescence).

Toute cette démarche diagnostique est indispensable afin d'orienter au mieux le patient vers une consultation médicale spécialisée et de permettre une prise en charge thérapeutique dans les plus brefs délais.

Première partie : Dermatoses bulleuses auto-Immunes

I. Rappels et généralités

A) Rappel sur la muqueuse buccale

La cavité buccale est tapissée par une muqueuse s'étendant de la face interne des lèvres en avant jusqu'à l'isthme du gosier en arrière.

La muqueuse de la cavité orale est principalement constituée :

- D'un **épithélium** : de type pavimenteux stratifié non kératinisé appelé épithélium malpighien, les cellules des couches moyennes et superficielles contiennent de petites quantités de glycogène. Mais également d'un épithélium kératinisé (face antérieure des lèvres, et face dorsale de la langue).
- D'un **chorion** : formé de papilles engrenées avec des crêtes épithéliales comme dans la peau, les fibres collagènes et élastiques sont plus fines que celles présentent dans le derme.

L'épithélium et le chorion sont séparés par une lame basale qui est constituée par :

- Une zone externe tournée vers le tissu conjonctif, c'est la "lamina densa"
- Une zone claire, près de l'épithélium, c'est la "lamina lucida"

1. L'épithélium buccal

Il est constitué de cellules non ou peu kératinisées qui restent nucléées et sont libérées dans la cavité buccale sans aboutir au stade de cornéocytes. Cet épithélium est appelé épithélium malpighien de type pavimenteux stratifié non kératinisé, il est composé principalement de cellules kératinocytaires qui ont un rôle de barrière, une activité immunologique à part entière, pouvant ainsi exprimer des antigènes de classe et certaines molécules d'adhésion comme ICAM1 leur conférant une activité de cellules présentatrices d'antigènes (3) et qui sont organisées en couches successives :

- Couche superficielle composée de cellules pavimenteuses de la couche superficielle, ces cellules qui ne se kératinisent pas.
- Couche intermédiaire de cellules qui tendent à s'aplanir.
- Couche parabasale composée de cellules polyédriques.
- Couche basale constituée de cellules cubiques qui entrent en mitose.

2. Le chorion

Le chorion ou lamina propria est la couche la plus profonde composant la muqueuse, il se divise en deux zones (4) :

- Zone papillaire
- Zone réticulaire qui contient les faisceaux de collagène

Le chorion est un tissu conjonctif fibreux lâche composé de :

- Substance fondamentale
- Cellules reliées au réseau matriciel : fibroblastes, fibrocytes
- Cellules libres : mastocytes, monocytes, plasmocytes, lymphocytes
- Fibres : collagène, réticuline, élastine
- Vaisseaux sanguins, lymphatiques et les nerfs

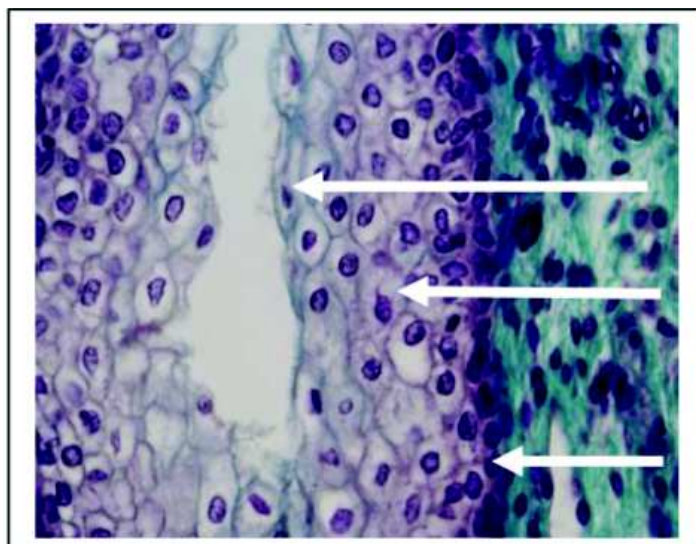


Figure 1 : Epithélium pavimenteux stratifié non kératinisé de la muqueuse buccale (5)

- La flèche du bas indique la couche basale composée de cellules cubiques qui sépare l'épithélium à gauche de l'image (en violet) et le chorion à droite de

l'image (en bleu).

Le chorion papillaire est un tissu conjonctif lâche vasculaire contenant des glandes salivaires accessoires (muqueuses).

- La flèche intermédiaire indique les cellules polyédriques de l'épithélium.
- La flèche du haut indique les cellules superficielles de l'épithélium, pavimenteuses dont le noyau est aplati et qui desquament dans la lumière.

B) Rappel sur les systèmes de jonction

La cohésion tissulaire est assurée par des jonctions spécialisées, elles se divisent en deux grandes catégories :

- Le système de jonction intercellulaire est réparti en quatre groupes :
 - Jonctions serrées ou jonctions étanches relient les cellules entre elles.
 - Jonctions d'ancrages attachent les cellules et leur cytosquelette.
 - Jonctions adhérentes via l'actine
 - **Desmosomes** via les filaments intermédiaires
 - Jonctions communicantes, qui font communiquer les cellules entre elles.
 - Complexes de jonction.
- Le système de jonction cellule-matrice extracellulaire est de deux types :
 - **Hémidesmosomes** via les filaments intermédiaires.
 - Contacts focaux via l'actine.

Ces deux types d'attachements font partis de la famille des jonctions d'ancrage.

L'épithélium a un rôle de protection, cette protection est assurée par le nombre de couches de cellules et elle est renforcée par les systèmes de jonction, de plus ce sont des structures macromoléculaires complexes dont le but est d'assurer la meilleure adhérence possible (6).

Dans le cadre de ce travail nous nous intéresserons en particulier aux systèmes de jonctions de type desmosomes et héli-desmosomes puisqu'il s'agit des structures cibles des auto-anticorps associés aux DBAI.

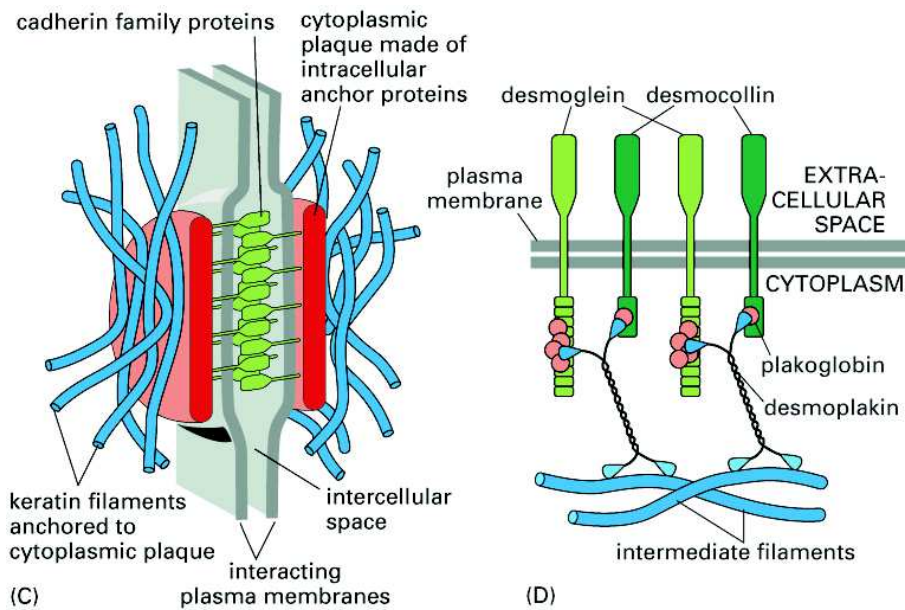


Figure 19-11 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Figure 2 : Schéma représentant le système de jonction entre deux cellules (7)

En bleu : Les filaments intermédiaires

En rouge : La plaque desmosomale

En vert : Les protéines desmosomales glycosylées transmembranaires : desmogléines et desmocollines.

En rose et bleu clair : Les protéines de la plaque desmosomale : plakoglobine et desmoplakine.

1. Les desmosomes

Les desmosomes sont des structures multimoléculaires complexes de 0,1 à 0,5 µm de diamètre. Ils sont constitués de protéines desmosomales dont à ce jour deux groupes principaux ont été identifiés : les glycoprotéines transmembranaires et les protéines de la plaque desmosomale.

Le terme desmosome a été inventé par Josef Schaffer en 1920 et vient du grec « desmo » qui signifie colle ou fixation et « soma » signifiant le corps.

Le desmosome est un élément indispensable dans sa capacité à créer une jonction adhésive entre les cellules qui rencontrent des contraintes mécaniques (8).

Il assure la liaison entre deux kératinocytes adjacents, principaux constituant de l'épiderme, synthétisant la kératine et se répartissant en quatre couches qui correspondent aux quatre étapes de différenciation épidermique/épithéliale.

Ce sont des points d'adhérence forts entre les cellules adjacentes, ils permettent de lier le cytosquelette d'une cellule à celui d'une autre cellule, ils assurent des liaisons intercellulaires par des protéines glycosylées transmembranaires de la superfamille des cadhérines : desmogléines (1 et 3) et desmocollines (1 et 3), elles constituent le core du desmosome. Ces molécules sont en relation avec la plaque desmosomale qui contient de la desmoplakine et de la plakoglobine (1).

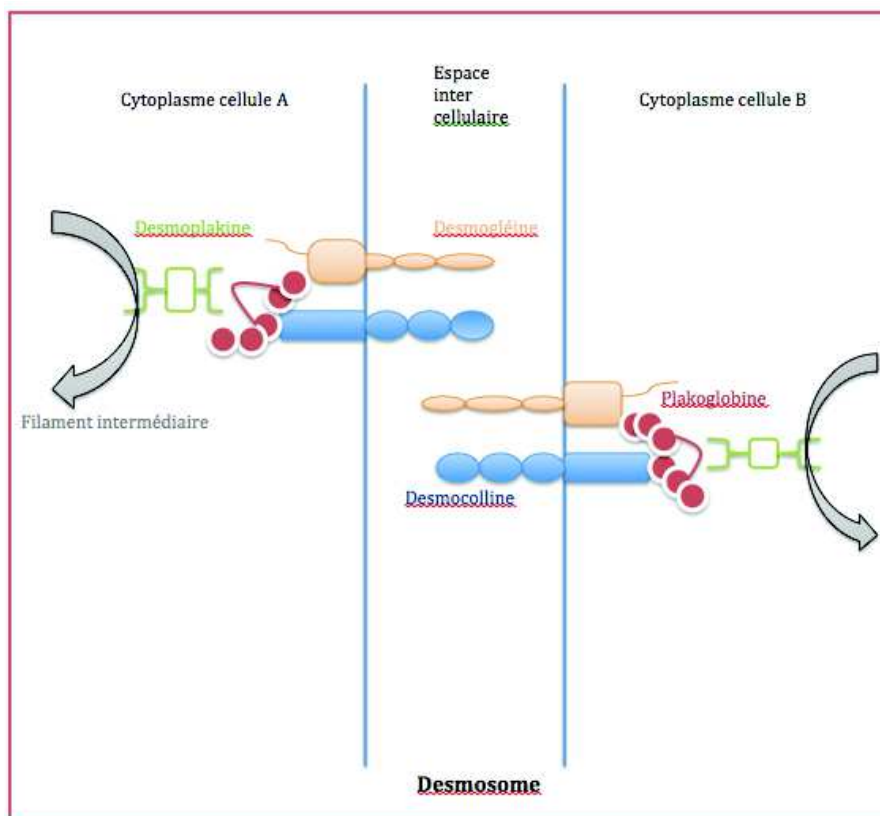


Figure 3 : Le desmosome et la jonction intercellulaire (9)

Le desmosome est constitué de deux parties principales :

- En **orange** et en **bleu** ce sont les glycoprotéines transmembranaires (desmogléines et desmocollines) qui ont une extrémité au sein du cytosquelette et l'autre extrémité dans l'espace intercellulaire.
- En rouge et **vert** ce sont les des protéines de la plaque desmosomale (plakoglobine et desmoplakine). Ces dernières étant liées aux filaments

intermédiaires en **gris** présents au sein du cytosquelette des cellules épithéliales.

Les protéines desmosomales

Appelées cadhérines desmosomales, ce sont des protéines transmembranaires qui se fixent via leur extrémité N-Terminale extracellulaire à une autre protéine transmembranaire. Au niveau du cytosquelette on retrouve l'extrémité C-Terminale cytoplasmique, les cadhérines se fixent à deux types de protéines, on trouve les desmocollines et les desmogléines.

L'expression de ces protéines varie selon leur localisation dans l'épiderme. Quatre isoformes de desmogléines et 3 isoformes de desmocollines ont été décrites chez l'Homme (10). Il existe une expression différentielle de ces protéines : on retrouvera la DSG1 au niveau des couches supérieures de l'épiderme tandis que DSG3 se retrouvera au niveau des couches basales (11).

2. Les hémidesmosomes

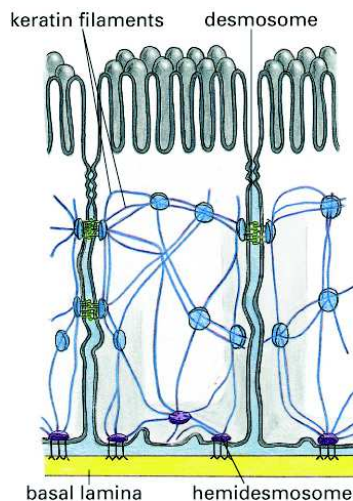


Figure 19-13. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Figure 4 : Schéma représentant le système de jonction cellule – matrice extracellulaire (7)

Les jonctions entre les cellules et la matrice extra cellulaire sont des régions au niveau desquelles on distingue de nombreuses molécules d'adhésion. Les hémidesmosomes sont constitués de petites protéines complexes, d'un diamètre de

0,1 à 0,5 micron qui interviennent dans l'adhérence des cellules épithéliales à la membrane basale sous-jacente. Ils permettent de relier les éléments du cytosquelette à la matrice extracellulaire (12).

La membrane basale est divisée en deux parties : la *lamina lucida* (elle contient les filaments d'ancrage) et la *lamina densa* (elle contient les laminines et le collagène IV). Les hémidesmosomes sont présents au niveau de la lame basale de la cellule et se lient via les intégrines et les laminines de la lame basale. Ils présentent comme les desmosomes une plaque dense ancrée contenant les protéines intracellulaires BPAG1 (bullous pemphigoid antigen 1) et plectine. Ces deux protéines interagissent avec l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ et la protéine BPAG2 (bullous pemphigoid antigen 2) qui sont des protéines transmembranaires via la laminine 5, qui est la principale composante des filaments d'ancrage. Cette dernière se lie dans la *lamina densa* au collagène VII, un constituant des fibrilles d'ancrage. Ce complexe assure alors la jonction dermo-épidermique.

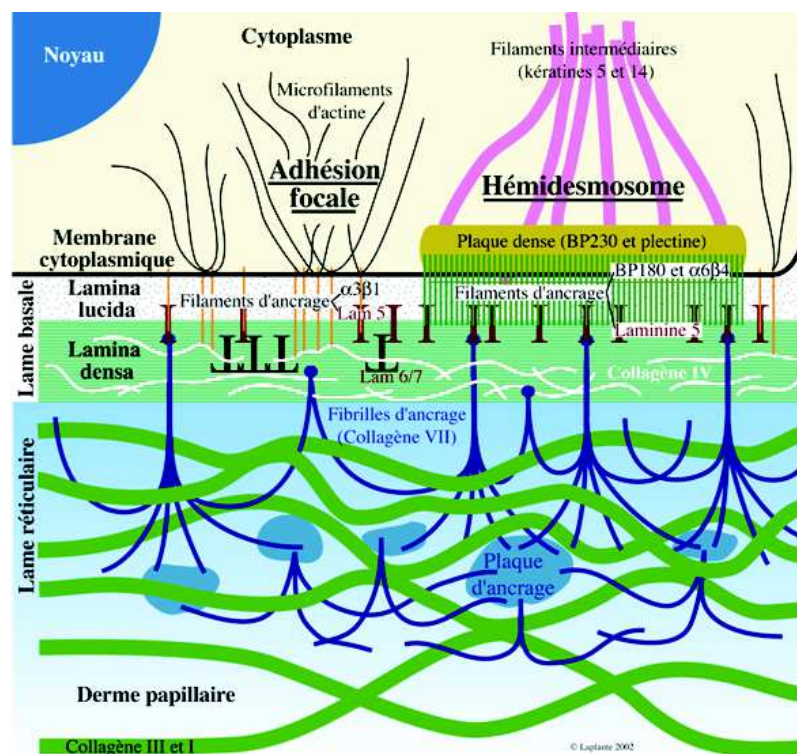


Figure 5 : Mécanismes de ré-épithélialisation des plaies cutanées : expression des protéines de stress chez la souris et analyse à l'aide d'un nouveau modèle tridimensionnel humain développé par génie tissulaire (13)

II. Physiopathologie et immunopathologie des DBAI

Les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) constituent un groupe hétérogène de maladies rares, très diverses, de pronostic variable. Elles sont la conséquence d'une atteinte des différents systèmes de jonction inter-kératinocytaires ou de la jonction dermo-épidermique suite à la fixation d'auto-anticorps au niveau de ces sites d'adhésion (1).

A) Le concept d'auto-immunité

L'auto-immunité est définie comme un dysfonctionnement du système immunitaire qui prend pour cible les constituants normaux de l'organisme et se caractérise par une réaction vis-à-vis de certains auto-antigènes du Soi. Elle est la conséquence d'une rupture de la tolérance au Soi. Elle peut causer des lésions tissulaires et être à l'origine du développement de maladies auto-immunes.

L'Auto-immunité pathologique

Elle apparaît lorsque le système de reconnaissance est défaillant. C'est un détournement de l'immunité adaptative vers des cibles constituées de cellules et de tissus sains de l'organisme via la reconnaissance de certains auto-antigènes du Soi. Les mécanismes de la reconnaissance antigénique sont les mêmes que ceux qui sont utilisés dans les réponses aux pathogènes et aux antigènes de l'environnement. Dans le cadre des maladies bulleuses auto-immunes, les mécanismes primaires impliqués sont la production d'auto-anticorps par les plasmocytes dérivés des lymphocytes B auto-réactifs et les mécanismes secondaires sont l'activation du complément.

B) Les auto-anticorps : facteurs lésionnels majeurs des DBAI

Il existe quatre principaux mécanismes par lesquels les auto-anticorps induisent des lésions cellulaires ou tissulaires (14).

1. Cytolyse de la cellule cible
2. Mécanisme de cytotoxicité cellulaire

3. Modification de la fonctionnalité de l'antigène cible
4. Formation de complexes immuns

C'est ce dernier mécanisme qui est la cause des lésions bulleuses retrouvées dans les dermatoses, en effet les auto-anticorps forment des complexes immuns ce qui va générer de l'inflammation et une altération de l'organe cible.

Leur pathogénicité a souvent été démontrée et leurs cibles identifiées. Ils sont dépistés, au laboratoire, par des tests d'immunofluorescence directe et indirecte et sur une biopsie de peau lésée ou sur des coupes de peau humaine ou de lapin.

1. Le rôle des lymphocytes B

Dans les DBAI intra-épithéliales, les lymphocytes B vont produire des auto anticorps d'isotypes IgG4 et IgG1 qui vont reconnaître les protéines desmosomales DsG3 et DsG1 au niveau des jonctions inter-épithéliales (15).

Dans les DBAI sous-épithéliales, les lymphocytes B vont cibler les protéines BPAG1 et BPAG2 au niveau des hémidesmosomes le long de la membrane basale.

2. L'acantholyse

Elle apparaît suite à la formation de ces complexes immuns et à la destruction des jonctions inter-kératinocytaires. L'acantholyse se produit suite à la perte d'adhérence entre les cellules de la couche moyenne de l'épithélium malpighien. Elle provoque un décollement cutané et/ou muqueux formant des bulles dites flasques pouvant s'éroder dans le pemphigus par opposition aux bulles tendues dans les DBAI sous-épithéliales.

C) Les bulles : signe pathognomonique des DBAI

1. Définition d'une bulle

Une perte d'adhérence entre les kératinocytes ou entre l'épithélium et le chorion sous-jacent (conséquence d'une anomalie de ces structures d'ancrage) conduit à la formation d'une bulle.

Une bulle est un soulèvement circonscrit de grande taille (supérieur à 5mm de diamètre en général) contenant une collection liquidienne à contenu clair ou séro-hématique. Elle peut siéger sur la peau ou les muqueuses.

2. Bulle sous-épithéliale

La bulle sous-épithéliale se retrouve communément sur la peau ou les muqueuses. Il s'agit d'une collection liquidienne située sous l'épithélium entre la lamina lucida et la lamina densa au sein de la membrane basale. On parle de clivage chorio-épithélial du à la perte d'adhésion entre l'épithélium et le chorion (16).

D'apparition spontanée, la bulle étant sous-épithéliale son clivage est profond, on dira alors que la bulle est tendue. Son contenu est clair, séreux, rarement hémorragique souvent de grande taille reposant sur une base érythémateuse parfois sur peau saine. Même si elle est sous-épithéliale la bulle muqueuse est fragile et laisse rapidement place à des érosions superficielles.

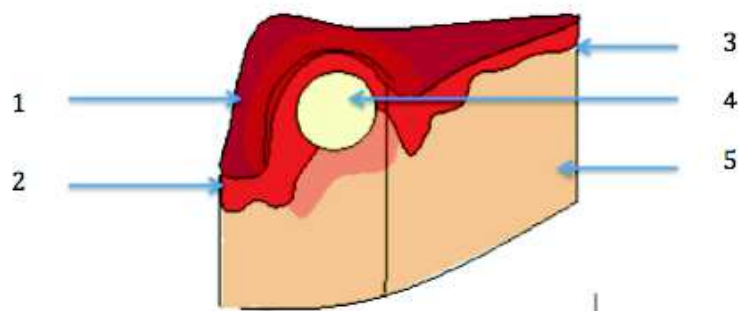


Figure 6 : Schéma représentant une bulle sous-épithéliale (17)

- 1. La première couche** : représente la couche pavimenteuse desquamante.
- 2. La deuxième couche** : la couche contenant les cellules de Malpighi et les desmosomes.
- 3. La membrane basale**
- 4. La bulle** : ronde entre l'épithélium et le chorion sous-jacent.
- 5. La dernière couche** : le chorion.

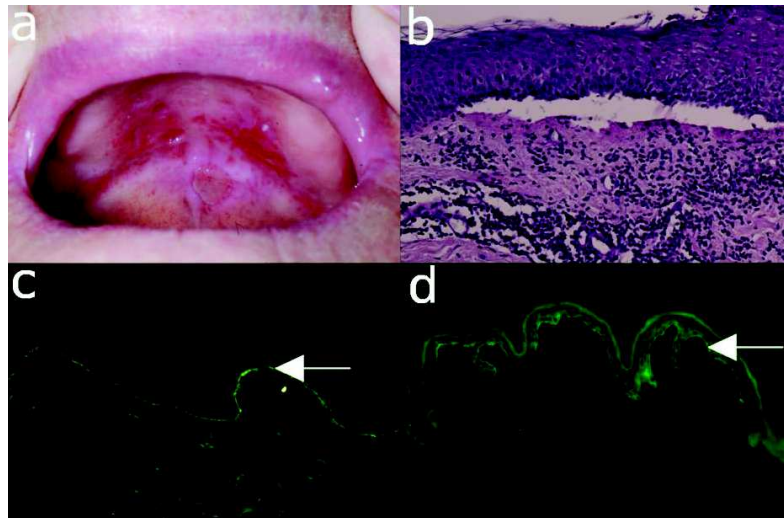


Figure 7 : Pemphigoïde cicatricielle chez une patiente de 77 ans, différentes vues cliniques et histologiques d'une bulle sous-épithéliale (18)

A : Vue endo-buccale d'érosions post-bulleuses.

B : Examen histopathologique standard (biopsie), révélant une bulle sous épidermique avec un infiltrat inflammatoire mixte au niveau du chorion.

C : Examen par immunofluorescence directe montrant des dépôts d'IgG à la jonction épithélium-chorion sous-jacent.

D : Examen par immunofluorescence indirecte avec un grossissement x200 montrant des dépôts d'IgG.



Figure 8 : Bulles tendues sur base urticairienne chez une patiente atteinte de pemphigoïde bulleuse (2)

3. Bulle intra-épithéliale

Tout comme la bulle sous-épithéliale, on peut retrouver la bulle intra-épithéliale sur la peau et les muqueuses. Son apparition fait suite au phénomène d'acantholyse, c'est à dire à la perte d'adhésion entre les kératinocytes. Elle siège sur peau saine au sein de l'épithélium. Son contenu est clair mais peu abondant ne soulevant que légèrement le toit épithélial. Ce sont donc des bulles flasques qui se rompent rapidement laissant la place à des érosions post-bulleuses avec une collerette épidermique (19).

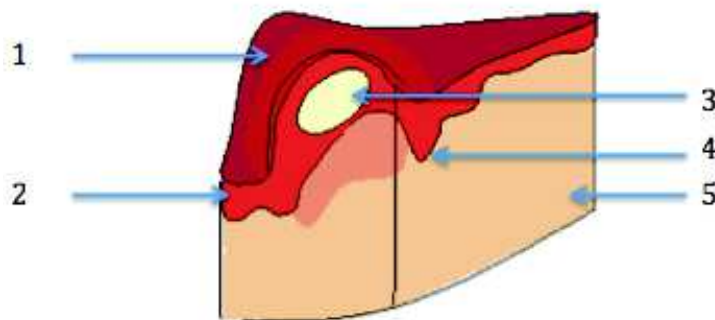


Figure 9 : Schéma représentant une bulle intra-épithéliale (17)

- 1. La première couche** : représente la couche pavimenteuse desquamante
- 2. La deuxième couche** : la couche contenant les cellules de Malpighi et les desmosomes
- 3. La bulle** : au sein de l'épithélium
- 4. La membrane basale**
- 5. La dernière couche** : le chorion

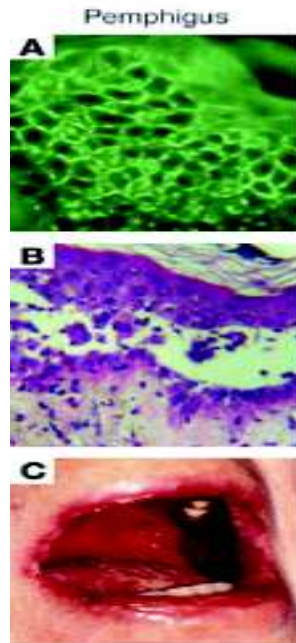


Figure 10 : Patiente présentant un pemphigus vulgaire muqueux, différentes vues cliniques et histologiques d'une bulle intra-épithéliale (15)

A : Examen par immunofluorescence directe montrant la présence d'IgG au niveau intercellulaire, spécifiques des antigènes cibles desmosomales.

B : Examen histologique (biopsie) montrant une bulle intra-épidermique/épithéliale.

C : Vue clinique endo-buccale, avec présence de bulles et d'érosions sur les faces externe et interne des lèvres ainsi que dans la cavité buccale.



Figure 11 : Bulles flasques et érosions cutanées chez un patient atteint de PV (20)

III. Classification des dermatoses bulleuses auto-immunes avec atteinte buccale

A) Dermatoses bulleuses intra-épithéliales (18)

Il s'agit d'un ensemble de pathologies auto-immunes caractérisées par la présence d'autoanticorps dirigés contre certains antigènes des desmosomes à la surface des kératinocytes menant à une acantholyse et par conséquent à une perte d'adhésion intercellulaire/ kératinocytaire conduisant à la formation de bulles. Les DBAI intra-épithéliales regroupent la famille des pemphigus dans laquelle on retrouve le pemphigus vulgaire, le pemphigus foliacé et le pemphigus paranéoplasique (21). Détaillons ci-dessous quelques-unes de leurs caractéristiques.

Pemphigus	Manifestations cliniques	Histopathologie	IFD	IFI	Auto - antigènes
Pemphigus Vulgaire (PV)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Erosions muqueuses et cutanées douloureuses ○ Bulles flasques ○ Signe de Nikolsky positif 	Perte de l'adhésion intercellulaire entre les kératinocytes Acantholyse intra-épithéliale et intra-épidermique	Dépôt d'IgG à la surface des kératinocytes Aspect en résille	Présence d'auto-anticorps circulants IgG	DsG1 DsG3
Pemphigus Follicé	<ul style="list-style-type: none"> ○ Bulles sont plus superficielles que celles du PV ○ Bulles fragiles ○ N'affecte pas les muqueuses orales ○ Signe de Nikolsky positif 	Acantholyse plus superficielle que dans le PV (couche granuleuse dans l'épiderme)	Dépôt d'IgG à la surface des kératinocytes Aspect en pavé	Présence d'auto-anticorps circulants IgG	DsG1
Pemphigus Paranéoplasique	<ul style="list-style-type: none"> ○ Importantes érosions des muqueuses ○ Muqueuse orale sévèrement affectée ○ Signe de Nikolsky positif ○ Lésions retrouvées au niveau des lèvres ○ Associés à des néoplasmes bénins ou malins 	Perte de l'adhésion intercellulaire entre les kératinocytes Acantholyse intra-épithéliale et intra-épidermique	Dépôt d'IgG à la surface des kératinocytes Et au niveau de la jonction derme-éiderme	Présence d'auto-anticorps circulants IgG	DsG1 DsG3 Desmo-plakine

Tableau regroupant les principales caractéristiques des trois grandes formes cliniques de la famille du pemphigus (18)

1. Le pemphigus vulgaire (PV) ou profond

1.1 Epidémiologie (22)

Le pemphigus vulgaire est une maladie rare. On recense entre 1 et 5 nouveaux cas par an pour 1 million d'habitants. Son incidence est plus élevée dans certains pays d'Asie comme le Japon et chez les populations juives Ashkénazes porteurs de l'haplotype HLA-DR4. Cette maladie se manifeste autant chez les hommes que chez les femmes et selon les études elle toucherait plutôt les adultes âgés de 40 à 60 ans (23).

De nombreuses études se sont intéressées à l'étiopathogénie de cette maladie auto-immune mais à l'heure actuelle nous ne connaissons pas de façon exacte quel stimulus entraîne la formation des auto-anticorps. Certains auteurs suggèrent l'existence d'une prédisposition génétique. L'origine ne semble donc pas idiopathique et il existerait des facteurs favorisant exogènes et endogènes.

- Consommation de drogues, médicaments
- Infections virales
- Agents physiques : coups de soleil, radiations ionisantes, brûlures thermiques ou chimiques
- Allergènes
- Facteurs nutritionnels
- Evènements stressants (23)

1.2 Manifestations cliniques

Le pemphigus vulgaire atteint les muqueuses oropharyngées non kératinisées dans 2/3 des cas et dans une moindre mesure les muqueuses génitales et oculaires (24).

✓ **Atteintes des muqueuses buccales**

- Stomatite progressive.
- Présence de bulles flasques qui se rompent facilement et donc rarement et difficilement visibles à l'examen clinique.
- Erosions fissuraires ou étoilées après rupture du toit de la bulle.
- Signe de Nikolsky positif (24).

Le signe de Nikolsky est un signe qui permet d'objectiver une dermatose bulleuse. Il est caractérisé par un décollement cutané ou muqueux provoqué par frottement ou pression avec un doigt à la base d'une lésion.

✓ **Aspect pathognomonique des lésions buccales**

- Erosions à fond rouge.
- Pourtour opalin ou blanchâtre discrètement surélevé.
- Absence de pourtour inflammatoire-érythémateux.
- Absence de dépôt de fibrine.

✓ **Aspect des lésions cutanées**

- Apparaissent 3 à 4 mois après les lésions muqueuses.
- Localisées au niveau des parties hautes du corps (tête, cuir chevelu, buste).
- Bulles flasques
- Erosions
- Croûtes
- Signe de Nikolsky positif



Figure 13 : Erosions et ulcérations des faces externe et interne de la lèvre chez deux patients atteints du pemphigus vulgaire (20) (16)

1.3 Examens complémentaires

Plusieurs examens complémentaires sont indispensables dans le diagnostic et le suivi de cette pathologie. Nous décrivons ces techniques dans la deuxième partie I.C.

- L'examen cytologique (frottis) va permettre d'objectiver la présence de cellules acantholytiques au sein de l'épithélium malpighien entre les kératinocytes grâce à la technique de Tzanck. L'examen histologique sur biopsie de bulle va permettre de confirmer le diagnostic de pemphigus en décrivant la localisation des bulles au niveau intra-épithélial avec la présence d'un infiltrat inflammatoire moindre au niveau du chorion (18). Et en mettant en évidence la persistance d'une couche de kératinocytes attachée à la membrane basale on parle d'aspect en « pierre tombale ».
- Les examens d'immunofluorescence directe et indirecte vont permettre de mettre en évidence un dépôt d'IgG au niveau de l'épithélium, plus précisément entre les kératinocytes avec un aspect en maillage bien caractéristique (nid d'abeille ou résille). L'immunofluorescence permet d'objectiver la localisation exacte des autoanticorps qui sont dirigés contre les protéines desmosomales situées à la surface des kératinocytes des couches suprabasales de l'épithélium malpighien. Ces tests sont des « Gold Standard Tests », car ce sont eux qui sont utilisés en première intention.
- Les tests ELISA et Western Blot sont des techniques qui vont permettre de mettre en évidence les antigènes ciblés par les IgG qui sont DsG1 et DsG3 (Desmogléines 1 et 3). L'adhérence entre les cellules de l'épithélium est majoritairement maintenue par les desmosomes ceux-ci sont constitués de protéines desmosomales ou cadhérines que sont les desmogléines et les desmocollines, elles sont exprimées en concentration variable selon leur localisation dans les couches de l'épithélium, DsG1 est situé plus superficiellement que DsG3 (18).

Ces deux tests fournissent une aide au diagnostic et au suivi du pemphigus vulgaire. En effet, ils permettent de doser les auto-anticorps et de suivre l'évolution de leur taux pendant le traitement.

1.4 Tableau récapitulatif

Critères diagnostiques du Pemphigus Vulgaire

Atteinte des muqueuses	Atteinte cutanée	Examens complémentaires		
		Histologie/ Cytologie	IFD et IFI	ELISA/WB
Bulles flasques, fragiles qui disparaissent rapidement Erosions douloureuses à fond rouge avec pourtour opalin Absence de cicatrices Signe de Nikolsky positif	Touche les parties hautes du corps Bulles flasques Erosions et Croûtes Signe de Nikolsky positif	Histologie : Acantholyse intra-épithéliale, supra basale, persistance d'une couche de kératinocytes attachés à la membrane basale (aspect « en pierre tombale »), Inflammation minimale au niveau du chorion Cytologie : présence de cellules acantholytiques = cellules de Tzanck (gros noyau, cytoplasme basophile)	Dépôt d'IgG intra-épithélial Aspect en résille	Auto-antigènes DsG1 et DsG3

2. Le pemphigus paranéoplasique (PPN)

1.1 Epidémiologie

Le PPN est une pathologie auto-immune rare qui touche de nombreux organes. Il présente de nombreuses similitudes avec le pemphigus vulgaire. Il est associé à des néoplasmes bénins ou malins, les néoplasmes les plus fréquents étant le lymphome non Hodgkinien et la leucémie lymphoïde chronique (18).

1.2 Manifestations cliniques

La muqueuse orale est sévèrement affectée et les lésions buccales sont pathognomoniques. Elles débutent par des érosions buccales traînantes et douloureuses avec parfois une atteinte œsophagienne (25).

✓ **Aspect des lésions buccales (18)**

- Atteinte sévère corrélée à une altération de l'état général.
- Atteinte érosive croûteuse sur le versant externe des lèvres rappelant le syndrome de Stevens-Johnson.
- Lésions étendues et douloureuses.

D'autres muqueuses peuvent être atteintes : oculaire, génitale et nasale.

✓ **Aspect des lésions cutanées**

- Signe de Nikolsky positif.
- Atteinte polymorphe : bulles, cocardes.
- On parle parfois de lésions lichénoïdes.
- Touche la tête, les genoux, les coudes, les pieds.



Figure14 : Atteinte érosive croûteuse du versant externe des lèvres chez un patient atteint de PPN (18)

Le pemphigus paranéoplasique est très difficile à différencier du pemphigus vulgaire, il est donc indispensable de réaliser des examens complémentaires.

1.3 Examens complémentaires

Quatre types d'examens sont utilisés dans le diagnostic du PPN.

- L'examen histologique sur biopsie ou frottis de bulle colorée à l'hématoxyline-éosine et observé au microscope révèle une acantholyse intra-épithéliale suprabasale ainsi qu'une dégénérescence vacuolaire des kératinocytes de la

couche basale (26). Il révèle également un infiltrat inflammatoire lymphocytaire dense et une nécrose kératinocytaire.

- Les tests d'immunofluorescence directe et indirecte vont permettre de mettre en évidence un dépôt d'IgG et parfois de complément à la surface des kératinocytes mais également le long de la membrane basale. L'examen du sérum révèle la présence d'IgG circulants, dont la concentration est corrélée à l'activité de la maladie.
- Les tests ELISA et Western Blot ainsi que l'immunoprécipitation sont « les gold standard tests ». Ils vont révéler les auto-antigènes cibles des IgG, qui sont les protéines desmosomales DsG1 et DsG3, des glycoprotéines transmembranaires, et la desmoplakine, une protéine de la plaque desmosomale. Ces techniques ont un rôle bien précis dans la mise en évidence des auto-antigènes. ELISA et Western Blot montrent cependant leurs limites car dans le cadre du PNP ces tests nécessitent plusieurs protéines recombinantes ainsi que des extraits épidermiques et kératinocytaires utilisés comme substrat, ces tests sont donc longs et coûteux (18).

1.4 Tableau récapitulatif

Critères diagnostiques du Pemphigus Paranéoplasique

Atteinte des muqueuses	Atteinte cutanée	Examens complémentaires		
		Histologie/ Cytologie	IFD et L'IFI	ELISA/WB
Lésions étendues, douloureuses Corrélées à une altération de l'état général Erosions hémorragiques Présence de croûtes Touche les lèvres et la cavité orale Atteinte possible des muqueuses oculaires, génétales et nasales	Atteinte acrale Polymorphisme des lésions : bulles, cocardes Lésions dites lichénoïdes Signe de Nikolsky positif	Perte de l'adhésion intercellulaire entre les kératinocytes Acantholyse intra- épithéliale et intra- épidermique Dermatite d'interface	Dépôt d'IgG à la surface des kératinocytes Et au niveau de la jonction derme-épiderme	Auto-antigènes DsG1 DsG3 Desmoplakine

B) Dermatoses bulleuses sous-épithéliales

Il s'agit d'un ensemble de pathologies auto-immunes caractérisé par la présence d'auto-anticorps dirigés contre certains antigènes des héli-desmosomes situés à la jonction épithélium-chorion menant à une perte d'adhésion dermo-épidermique et à la formation de bulles sous-épithéliales. Les DBAI sous-épithéliales regroupent la famille des pemphigoïdes dans laquelle on retrouve quatre principales pathologies : la pemphigoïde bulleuse, la pemphigoïde cicatricielle, la dermatose à IgA linéaire et l'épidermolyse bulleuse acquise. Nous allons détailler leurs principales caractéristiques.

1. La pemphigoïde bulleuse (PB)

1.1 Epidémiologie

La pemphigoïde bulleuse est la DBAI la plus fréquemment rencontrée puisqu'elle représente 6 à 14 nouveaux cas par million d'habitants. En France on dénombre environ 400 nouveaux cas par an. Elle touche aussi bien les hommes que les femmes mais de façon préférentielle les sujets âgés entre 70 et 80 ans. Son diagnostic est rare chez les enfants et il a été démontré que l'incidence de la maladie augmente avec l'âge (27).

1.2 Manifestations cliniques

Cette pathologie évolue par poussée. Dans un premier temps, elle se présente sous la forme d'une phase non bulleuse se manifestant par un prurit puis dans un second temps apparaît une phase bulleuse dont les bulles sont en majorité présentes sur la peau.

✓ **Aspect des lésions cutanées**

- Prurit = phase non bulleuse comparable à un eczéma, invalidant.
- Bulles de grandes tailles, tendues à contenu clair sur peau saine ou sur fond érythémateux = phase bulleuse.
- Absence de signe de Nikolsky.

- Lésions symétriques au niveau du tronc, des avant-bras, des cuisses.
- Respect de la face et du cou.
- Absence de cicatrices (21)

✓ **Aspect des lésions buccales**

- Lésions muqueuses rares.
- Touchent la muqueuse buccale dans 10 à 20% des cas.
- Le plus souvent sous la forme d'érosions à fond fibrineux.
- Pas ou peu de bulles mais si elles sont présentes il s'agit de bulles à contenu clair sur muqueuse normale ou plus ou moins inflammatoire.
- Touche la muqueuse libre : lèvres, voile du palais, joues, langue.
- Rarement la gencive attachée et le palais postérieur (28).

1.3 Examens complémentaires

Trois types d'examens sont utilisés dans le diagnostic de la pemphigoïde bulleuse.

- L'examen histologique sur biopsie de bulle, révèle un clivage sous-épithélial avec un infiltrat inflammatoire constitué de polynucléaires d'éosinophiles et de neutrophiles.
- L'examen en immunofluorescence directe d'une biopsie de muqueuse péri-bulleuse révèle un dépôt linéaire d'IgG le long de la membrane basale. L'immunofluorescence indirecte est plus précise et apporte une information supplémentaire quant à la localisation de ce dépôt d'IgG. En effet, il est situé le long de la membrane basale et plus précisément du côté de l'épithélium. Ce test permet de réaliser le diagnostic différentiel avec d'autres maladies auto-immunes.
- Les tests ELISA et Western Blot permettent de mettre en évidence de façon précise les antigènes cibles des auto-anticorps c'est à dire les protéines BP230 et BP180. Ces deux protéines aussi appelées « binding protein » ou

encore « bullous pemphigoid antigens », sont des composants intracellulaires et transmembranaires des hémidesmosomes présents au sein des kératinocytes de la couche basale. Ils permettent l'adhésion entre l'épithélium et le chorion sous-jacent (15).

Ces deux tests sont une aide précieuse au diagnostic permettant la mise en place d'un traitement mais ils sont aussi utiles pour le suivi de la maladie.

1.4 Tableau récapitulatif

Critères diagnostiques de la pemphigoïde bulleuse

Atteinte des muqueuses	Atteinte cutanée	Examens complémentaires		
		Histologie/ Cytologie	IFD et L'IFI	ELISA/WB
<p>Lésions rares</p> <p>Bulles tendues à contenu clair</p> <p>Erosions post bulleuses à fond fibrineux</p> <p>Muqueuse normale ou inflammatoire</p> <p>Touche muqueuse libre</p>	<p>Début : Prurit</p> <p>Puis : Lésions cutanées</p> <p>Apparition spontanée de bulles claires, tendues</p> <p>Sur peau inflammatoire ou normale</p> <p>Distribution symétrique</p> <p>Respect de la face et du cou</p> <p>Absence de cicatrices</p>	<p>Clivage sous - épithélial</p> <p>Toit de la bulle soulevé intact</p> <p>Infiltrat inflammatoire composé d'éosinophiles et de neutrophiles</p>	<p>Dépôt linéaire d'IgG le long de la jonction chorion-épithélium</p> <p>IgG du côté épithélial de cette jonction</p>	<p>Auto-antigènes BP230 et BP180</p>

2. La pemphigoïde cicatricielle (PC)

2.1 Epidémiologie

La pemphigoïde cicatricielle est la dermatose bulleuse auto-immune qui est la plus fréquemment associée à une atteinte buccale. Elle touche préférentiellement les femmes et l'âge moyen est de 66 ans. La pemphigoïde cicatricielle est très rare chez les enfants (29).

2.2 Manifestations cliniques

Cette pathologie se caractérise par son atteinte prédominante des muqueuses. Son évolution est chronique et marquée par des poussées. La muqueuse buccale est atteinte dans plus de 80 % des cas, et c'est dans la plupart des cas au niveau de la cavité buccale qu'apparaissent les lésions initiales.

✓ **Aspects des lésions buccales** (30)

- Au départ se manifeste sous l'aspect d'une gingivite chronique.
- Lésions isolées.
- Sur plaque érythémateuse.
- Petites bulles qui se rompent rapidement.
- Erosions à fond fibrineux, pourtour érythémateux.
- Présence de cicatrices.
- Signe de la pince : la traction du bord épithélial d'une érosion avec une pince fine provoque le décollement de l'épithélium en périphérie des érosions gingivales en très larges lambeaux mais sans douleur.
- Touche la gencive attachée et parfois la muqueuse du palais dur.

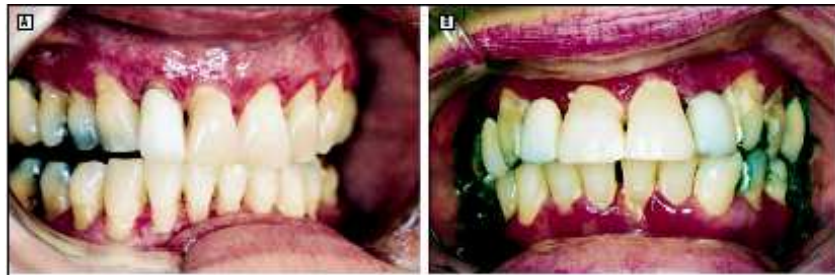


Figure 15 : Gingivite érosive chronique chez deux patients atteints de pemphigoïde cicatricielle (29)

La gingivite érosive chronique est un signe très caractéristique de la PC, elle amène souvent à un diagnostic erroné. Elle se manifeste au début de la pathologie, par des ulcérations et des érosions de la gencive marginale douloureuse avec une perte des papilles inter-dentaires mimant une pathologie parodontale (16).

La présence d'une gencive desquamante et douloureuse persistante doit interroger tout professionnel de santé sur le possible lien avec une pathologie systémique et conduire à la réalisation d'examens complémentaires.



Figure 16 : Pemphigoïde cicatricielle : Signe de la pince (16)

✓ **Aspect des lésions cutanées**

- Atteinte rare
- Focalisée
- Petites bulles
- Présence de cicatrices et synéchies (18)

Les autres muqueuses peuvent être atteintes comme la muqueuse oculaire, génitale, œsophagienne et pharyngo-laryngienne. La gravité de la maladie est liée à l'atteinte des muqueuses (ORL et digestive sévère) et dans de rares cas elle peut provoquer une cécité.

2.3 Examens complémentaires

Comme pour la pemphigoïde bulleuse trois types d'examens sont utilisés dans le diagnostic de la pemphigoïde cicatricielle.

- La biopsie est rendue difficile à cause de la fragilité des bulles. Elle révèle une bulle sous-épithéliale avec présence d'un infiltrat inflammatoire seulement à un stade avancé de la lésion, cet infiltrat inflammatoire est constitué essentiellement de polynucléaires éosinophiles et neutrophiles (18).

- L'immunofluorescence directe met en évidence un dépôt linéaire d'IgG le long de la membrane basale tandis que l'IFI révèle un dépôt d'IgG et d'IgA des deux côtés de la membrane basale (au niveau de l'épithélium et au niveau du chorion).
- Les tests ELISA et Western Blot sont des techniques beaucoup plus sensibles que l'immunofluorescence indirecte. Ils permettent de détecter plusieurs auto-antigènes cibles des immunoglobulines. On retrouve BP180, mais également la laminine332 et l'intégrine $\alpha6\beta4$.

2.4 Tableau récapitulatif

Critères diagnostiques de la pemphigoïde cicatricielle

Atteinte des muqueuses	Atteinte cutanée	Examens complémentaires		
		Histologie Biopsie/Frottis	IFD et L'IFI	ELISA/WB
Petites bulles qui se rompent rapidement Sur peau normale ou érythémateuse Erosions à fond fibrineux, pourtour érythémateux Cicatrices Signe de la pince Gencive attachée Gingivite érosive chronique	Atteinte rare Petites bulles Cicatrices et synéchies Atteintes possibles des autres muqueuses : Oculaire+++ Génitale+ Œsophagienne, Pharyngolaryngée	Clivage sous-épithélial Infiltrat inflammatoire au stade avancé de la pathologie	Dépôt d'IgG le long de la membrane basale IgG IgA présents faces épithélium et chorion de la MB	Auto-antigènes BP180, Laminine 332, Intégrine $\alpha6\beta4$

3. La dermatose à IgA linéaire

1.1 Epidémiologie

La dermatose à IgA linéaire est une maladie rare. L'incidence est de 0,5 cas par million d'habitants en Europe et 1 cas par million d'habitants en France. La dermatose à IgA linéaire se présente sous deux formes : une forme infantile, fréquente, touchant les enfants vers l'âge de 4-5 ans et une forme touchant les adultes avec un âge moyen de 50 ans.

Son étiologie semble idiopathique cependant des études ont démontré qu'il existerait un lien entre la prise de certains antibiotiques comme la vancomycine et l'apparition de la maladie (26).

1.2 Manifestations cliniques

Elle touche aussi bien la peau que les muqueuses avec une atteinte préférentielle de la muqueuse orale dans 50% des cas.

✓ **Aspect des lésions cutanées**

- Prurit
- Bulles tendues sur fond érythémateux
- Regroupées de façon herpétiforme
- Préférentiellement sur le visage
- Aspect en rosette
- Présence d'érosions et croûtes (18)

✓ **Aspect des lésions buccales**

- Bulles
- Erosions

D'autres muqueuses peuvent être touchées comme la muqueuse génitale et la muqueuse oculaire.

1.3 Examens complémentaires

Comme pour les autres dermatoses bulleuses auto-immunes, on dispose de trois types d'examen essentiels pour établir le diagnostic de cette pathologie.

- L'histologie révèle une bulle sous-épithéliale. Un infiltrat inflammatoire constitué en majorité de polynucléaires neutrophiles, et dans une plus faible concentration de polynucléaires éosinophiles, peut être observé au niveau du chorion.

- L'immunofluorescence directe met en évidence un dépôt linéaire d'IgA (d'où le nom de cette pathologie) le long de la membrane basale. L'immunofluorescence indirecte apporte une information complémentaire quant à la localisation de ce dépôt d'IgA qui est situé sur le versant épithélial de la lame basale.
- Les tests ELISA et Western Blot révèlent les antigènes contre lesquels sont spécifiquement dirigés les IgA. Il s'agit de l'ectodomaine de la protéine BP180 et le collagène VII. L'ectodomaine est la partie qui est reconnue par les IgA, elle se prolonge au-delà de la membrane dans l'espace extracellulaire.
- Un quatrième test peut nous être également utile dans le cadre de cette pathologie : il s'agit de l'immuno-microscopie électronique (combine microscopie électronique et immuno-détection) qui permet d'obtenir une meilleure résolution que la microscopie par fluorescence. Elle donne une localisation encore plus précise des dépôts d'IgA. En effet ils peuvent être retrouvés au niveau de la lame basale sur la lamina lucida, sous la lamina densa ou des deux côtés à la fois, réalisant une image dite en « miroir » (25).

1.4 Tableau récapitulatif

Critères diagnostiques de la dermatose à IgA linéaire

Atteinte des muqueuses	Atteinte cutanée	Examens complémentaires			
		Histologie/ Cytologie	IFD et L'IFI	ELISA/ WB	L'immuno- microscopie
Bulles tendues Erosions Muqueuses orales touchées dans 50% des cas Muqueuses génitales et oculaires pouvant être touchées	Prurit Bulles sur peau saine Fond érythémateux Aspect en rosette Visage ++ Erosions et croûtes	Clivage sous-épithélial Infiltrat inflammatoire Neutrophiles ++ Eosinophiles	Dépôt linéaire d'IgA Dépôt sur le versant épithélial	Auto-antigène BP180	Dépôt d'IgA : Sur la lamina lucida Sous la lamina densa Des deux côtés : image en miroir

4. L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA)

1.1 Epidémiologie

L'épidermolyse bulleuse acquise est une affection bulleuse chronique rare, dont les anticorps sont dirigés contre le Collagène VII qui est le constituant principal des fibrilles d'ancrage ayant un rôle primordial dans l'ancrage de l'épithélium au chorion via la membrane basale. Elle est souvent liée à des maladies inflammatoires de l'intestin. Son incidence est de 0,2 à 0,5 nouveaux cas par million d'habitants par an. Elle touche autant les hommes que les femmes, son apparition peut se faire à tout âge (31).

1.2 Manifestations cliniques

L'EBA présente différentes formes cliniques dont les manifestations cutanées et muqueuses miment de nombreuses maladies bulleuses compliquant le diagnostic positif de la maladie. Elle présente deux formes cliniques majeures qui sont :

- La forme chronique ou forme classique de l'épidermolyse bulleuse acquise, caractérisée par :
 - Une fragilité cutanée sur les zones de frottement : coudes, genoux, face dorsale des mains et des pieds, fesses.
 - Des bulles tendues sur les sites traumatisés.
 - Après guérison les lésions laissent place à des cicatrices et/ ou des kystes appelés grains de milium ou encore à des zones hyper ou hypopigmentées (32).

- La forme aiguë, caractérisée par sa ressemblance avec la pemphigoïde bulleuse, la pemphigoïde cicatricielle et la dermatose à IgA linéaire. Décrivons brièvement chaque phénotype pathologique (33) :
 - La forme mimant la PB révèle :
 - Des éruptions bulleuses répandues
 - Au niveau du tronc, des extrémités et des plis cutanés
 - Les bulles sont tendues
 - Sur peau érythémateuse accompagnée de prurit

- La forme mimant la PC révèle :
 - Les lésions touchent quasiment uniquement les muqueuses
 - Surtout au niveau de la cavité buccale
 - Peuvent toucher les muqueuses génitales et oculaires
 - Phénotype le plus rare
- La forme mimant la dermatose à IgA linéaire révèle :
 - Bulles tendues
 - Disposées en forme annulaire : contours polycycliques avec une bordure érythémato-squameuse

Ces formes cliniques peuvent évoluer, mais elles peuvent également apparaître simultanément chez un même patient voire même coexister (33).

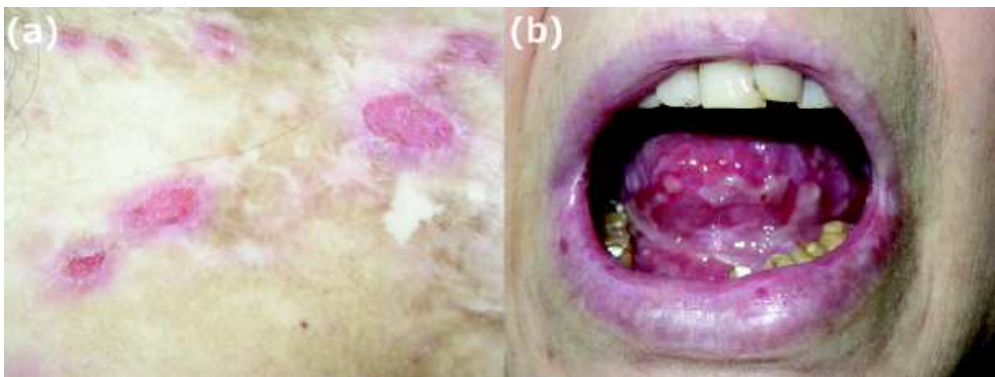


Figure 17 : Lésions cutanées et muqueuses chez un patient atteint d'épidermolyse bulleuse acquise (34)

1.3 Examens complémentaires

Devant cette diversité phénotypique, les examens complémentaires permettent d'apporter une certitude diagnostique. L'histologie et l'immunofluorescence sont non spécifiques. En effet, elles révèlent un clivage sous-épidermique avec présence d'un dépôt linéaire d'immunoglobulines le long de la membrane basale similaire aux PB, PC et dermatose à IgA linéaire. C'est grâce à l'immunomicroscopie électronique par balayage que le diagnostic positif d'EBA pourra être posé. Il s'agit du « gold standard test » dans ce cas. Il va révéler des dépôts d'IgG sous la lamina densa, ce qui est distinct de la PB et de la PC où les dépôts se situent au niveau de la lamina lucida (33). Des examens sérologiques comme les tests ELISA et Western blot ont également un rôle non négligeable dans la caractérisation des auto-antigènes cibles (32).

IV. Diagnostic Différentiel

Les DBAI sont des pathologies rares, leur diagnostic positif est complexe. Il est difficile à établir pour deux raisons principales : d'une part ce sont des pathologies méconnues et d'autre part ce sont des pathologies présentant des signes cliniques pouvant également être observés au cours d'autres maladies avec manifestations buccales plus fréquemment rencontrées par les professionnels de santé. La réalisation d'un diagnostic différentiel est donc indispensable.

A) Le lichen plan buccal (LP)

1. Etiologie

Cette pathologie est assez fréquente, mais son étiologie exacte reste inconnue. Elle semble toucher préférentiellement les femmes (34).

2. Manifestations cliniques

On retrouve les signes pathognomoniques de la maladie aussi bien sur le revêtement cutané que sur les muqueuses orales et génitales. Il existe plusieurs formes cliniques : érythémateuse, bulleuse, pemphigoïde et érosive, celle-ci étant la plus fréquente.

✓ **Aspect des atteintes muqueuses**

- Réseau strié blanchâtre sur muqueuse légèrement érythémateuse.
- Au niveau de la face dorsale de la langue.
- Sur les faces internes des joues.
- Sur les faces commissurales des lèvres.
- Présence de gingivite érosive chronique (35).
- Présence de bulles fragiles qui se rompent facilement et laissent place à des ulcérations douloureuses dans une forme spécifique du lichen plan appelé lichen plan bulleux.

Le lichen plan gingival érythémateux n'est pas toujours symptomatique à l'inverse des formes érosives, bulleuses et pemphigoïdes lesquelles sont associées à des sensations de brûlure. Le lichen plan gingival bulleux et le lichen plan gingival pemphigoïde sont des expressions cliniques rares. Le lichen plan gingival pemphigoïde est une forme de DBAI qui survient en association ou au décours d'un lichen plan gingival érosif. Les signes cliniques buccaux des lichens plans gingivaux bulleux et pemphigoïde sont comparables et dominés par une gingivite érosive chronique. En cas de lichen plan gingival érosif et / ou bulleux isolé, le test de la pince permet d'orienter le diagnostic. Si le test est positif, on orientera le diagnostic vers un lichen plan gingival pemphigoïde ou vers une PC. Si le test se révèle négatif on s'orientera alors vers les lichens plans érosifs et bulleux (36).



Figure 18 : Réseau strié blanchâtre situé à la face interne de la joue chez un patient atteint de LP (20)

3. Examens complémentaires

Le diagnostic en histopathologie est difficile à réaliser du fait du caractère érosif de la lésion. L'examen histologique standard va révéler une hyperkératose, une vacuolisation de la lame basale et un infiltrat en bande composé de lymphocytes T, c'est ce que l'on appelle une inflammation lichénoïde. L'IFD va établir le diagnostic différentiel avec une PC et un PV en cas de bulles, d'érosions ou de pseudomembranes. L'immunofluorescence directe, qui permet la détection des auto-anticorps à l'origine des dermatoses bulleuses auto-immunes, sera négative en cas de lichen plan gingival érosif ou bulleux, avec la mise en évidence d'un dépôt constitué de fibrinogène, caractéristique constante du Lichen Plan et d'une absence d'acantholyse (35). Et positive face à un cas de PC.

B) Les toxidermies bulleuses

Une toxidermie correspond aux effets indésirables médicamenteux à expression cutanéomuqueuse. Elle présente une grande variabilité sémiologique, non spécifique de l'étiologie médicamenteuse (37). Plus ou moins graves, les toxidermies bulleuses peuvent être accompagnées de symptômes systémiques nécessitant une prise en charge rapide. Elles sont induites par une grande variété sémiologique.

Leur étiologie est multifactorielle et inclus entre autres :

- Une prise médicamenteuse, en particulier les antibactériens, les anti-convulsivants, les anti-néoplasiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'allopurinol et les produits de contraste.
- Une infection
- Les pathologies auto-immunes

L'immunodépression constitue un facteur favorisant. Les mécanismes physiopathologiques sont soit des réactions immunologiques / immuno-allergiques immédiates ou retardées (classiquement non dose-dépendantes) soit des mécanismes toxiques / pharmacologiques dose-dépendants ou temps-dépendants (37).

Les toxidermies bulleuses revêtent différentes formes cliniques, mais dans le cadre de ce travail, nous ne nous intéresserons qu'aux formes bulleuses mimant les atteintes cutanéomuqueuses des dermatoses bulleuses auto-immunes : l'exanthème maculopapuleux étant la présentation cutanée la plus fréquente.

Les toxidermies peuvent être classées de deux façons. En effet selon certains auteurs, elles forment une seule entité désignée sous le nom d'érythème polymorphe (EP), comprenant : le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell (SL), mais pour d'autres auteurs elles forment trois entités bien distinctes : l'EP, le SSJ, le SL. Dans ce travail, pour des raisons didactiques, nous avons décidé de scinder chaque pathologie en décrivant brièvement leurs caractéristiques propres, pouvant amener à un diagnostic différentiel des DBAI.

1. Erythème polymorphe

1.1 Epidémiologie

Deux principales formes sont recensées : une forme aiguë qui se traite rapidement et dont l'étiologie serait due à deux infections majeures : *Mycoplasma pneumoniae* et Herpès virus simplex, et une forme chronique récidivante (38).

L'EP est une maladie rare dont l'incidence est encore de nos jours inconnue.

Elle présente plusieurs degrés de sévérité et semble apparaître chez les jeunes adultes aux alentours de 20-30 ans (39).

2.2 Manifestations cliniques

L'EP peut se classer sous deux formes cliniques en fonction de la sévérité de la pathologie et du nombre de muqueuses atteintes. On trouve une forme majeure et une forme mineure (34).

Il s'agit d'une affection avec des caractéristiques cliniques spécifiques et bien distinctes des syndromes de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell.

✓ **Lésions typiques : aspect en cocarde**

- Papule ronde érythémateuse et œdémateuse
- En s'agrandissant, lésion constituée en son centre d'une nécrose épidermique
- A l'extérieur, zone inflammatoire, anneau œdématisé
- Zone érythémateuse à l'extrême périphérie (40)



Figure 21 : Lésions typiques en cocarde chez deux patients présentant un érythème polymorphe (40)

	Erythème polymorphe Mineur	Erythème polymorphe Majeur
Atteintes cutanées	<p>Lésion élémentaire : cocarde</p> <p>Atteinte symétrique : genoux, coudes, dos main, paumes</p> <p>Atteinte < 10 % revêtement cutané</p>	<p>Mêmes atteintes que dans la forme mineure</p> <p>Mais plus répandues et plus douloureuses, plus sévères</p> <p>Accompagnant la lésion élémentaire, présence de lésions atypiques</p>
Atteintes muqueuses	<p>Atteinte mineure à rare</p> <p>Douloureuse</p> <p>Présence de bulles qui se rompent pour donner place à des érosions</p> <p>Atteinte muqueuse buccale non kératinisée +++</p>	<p>Toutes les muqueuses peuvent être atteintes</p> <p>Lésions sont plus répandues</p> <p>Atteinte muqueuse buccale non kératinisée +++</p>



Figure 22 : Présence de bulles et de croûtes sur fond érythémateux au niveau de la face interne des lèvres d'un patient atteint d'EP (41)

1. Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et syndrome de Lyell (SL) (42)

1.1 Epidémiologie

Ces deux pathologies sont des toxidermies sévères pouvant engager le pronostic vital. Ce sont des maladies rares, leur incidence étant de 0,4 à 1,2 nouveaux cas par million d'habitants pour le SL et d'environ 1 à 6 nouveaux cas pour le SSJ (34). Le syndrome de Lyell est également appelé nécrolyse épidermique toxique. Le SSJ semble toucher une population jeune alors que le SL affecte tous les âges.

Ces deux pathologies ont une sémiologie quasi-identique, les facteurs de risques majeurs pouvant être liés à :

- Une prise médicamenteuse
- Un facteur environnemental comme une exposition solaire
- Une radiothérapie
- Une infection par un virus de type herpes virus
- Une vaccination

1.2 Manifestations cliniques

Les lésions bulleuses ne sont pas isolées mais bien au contraire, elles sont souvent accompagnées de prodromes tels que fièvre, malaise, toux, ou encore conjonctivite. On parle de « flu-like symptoms » du fait de la présence de symptômes identiques à ceux associés à un état grippal.

Dans le cas du syndrome de Stevens-Johnson, la surface de la peau atteinte est inférieure à 10 %. Lorsque plus de 30 % de la surface cutanée est touchée on parle de syndrome de Lyell.

✓ **Lésions typiques**

- Eruption maculo papuleuse érythémateuse en pseudo-cocarde.
- Les lésions maculeuses deviennent purpuriques, puis bulleuses et confluent provoquant de larges décollements cutanéomuqueux.



Figure 19 : Lésions typiques chez deux patients atteints du syndrome de Stevens-Johnson (42)

	Atteintes cutanées	Atteintes muqueuses
Syndrome de Stevens Johnson	<p>Lésions cutanées polymorphes appelées lésions en cocarde atypique</p> <p>Macules peuvent devenir des papules, des vésicules, des plaques urticariennes ou encore des plaques purpuriques.</p> <p>Distribution asymétrique</p> <p>Signe de Nikolsky positif</p>	<p>Initiales</p> <p>Généralisées, sévères</p> <p>Touchent environ 90% des patients</p> <p>Nombreuses muqueuses touchées</p> <p>Erosion et ulcération de la bouche et des lèvres</p>
Syndrome de Lyell	<p>Grandes bulles flasques qui se nécrosent et éclatent provoquant des décollements épidermiques >30% de la surface cutanée</p> <p>Débute sur le tronc et se propage aux extrémités</p>	<p>Erosions et ulcérations de la bouche et des lèvres</p> <p>Nombreuses muqueuses touchées</p>



Figure 20 : Atteinte érosive des lèvres chez un patient présentant une nécrolyse épidermique toxique ou Syndrome de Lyell (37)

2.3 Examens complémentaires

Afin d'améliorer la précision diagnostique, des analyses histologiques et d'autres examens réalisés en laboratoire peuvent être utilisés (41). Deux tests ont montré leur efficacité dans le diagnostic de cette pathologie.

- L'examen histopathologique :

Ce test est réalisé à partir d'une biopsie de bulle colorée à l'hématoxyline-éosine et révèle une dégénérescence des cellules épithéliales de la lame basale, ainsi que la présence de kératinocytes nécrotiques. Le clivage est sous-épithélial et on peut parfois observer la présence de vacuoles. L'histopathologie est très influencée par la zone de prélèvement.

- L'immunofluorescence :

Ce test n'est pas utilisé pour objectiver la maladie car il est le plus souvent non significatif (40).

Pour faire le diagnostic positif des toxidermies il faut surtout se baser sur l'histoire de la pathologie et les manifestations cliniques. Le diagnostic doit être rapidement établi afin d'écartier toute maladie mimant les signes cliniques comme c'est le cas pour la pemphigoïde bulleuse ou encore le pemphigus paranéoplasique.

Il n'existe pas de test diagnostique suffisamment sensible et spécifique, le diagnostic de toxidermie repose donc sur une démarche rigoureuse prenant en compte pour chaque cas la présentation clinique, la chronologie précise des événements (infections récentes, défaut de l'immunité) et des prises médicamenteuses, et l'élimination des diagnostics différentiels (37). Dans la plupart des cas, les syndromes Stevens-Johnson et Lyell sont secondaires à une prise médicamenteuse tandis que l'érythème polymorphe survient souvent suite à une infection par un virus de type Herpes virus.

C) *Le lupus érythémateux disséminé (LED)*

1. Epidémiologie

Le lupus érythémateux est une maladie inflammatoire/auto-immune dont la présentation clinique est très hétérogène, il se présente sous deux formes principales, d'une part le lupus dit cutané et d'autre part le lupus systémique.

2. Manifestations cliniques

- Le lupus cutané avec trois formes cliniques : aiguë, subaiguë et chronique (43).

La forme aiguë : Localisée ou diffuse, les lésions primaires se situent au niveau de la peau. On parle d'un phénomène de rash cutané. Les lésions se situent au niveau du visage, elles sont symétriques, en forme de macules ou papules. Ces lésions érythémateuses sont caractéristiques et prennent l'aspect d'un masque en forme d'ailes de papillon, autour des yeux, sur le nez et les pommettes. Les muqueuses, en particulier, peuvent également être touchées et présentent des ulcérations et des érosions avec un érythème diffus.

La forme subaiguë : Les lésions apparaissent sur des zones exposées au soleil, elles sont symétriques. Les lésions sont érythémateuses, en forme de papule ou macule, elles peuvent évoluer en lésions annulaires ou polycycliques. L'atteinte orale est rare.

La forme chronique : Elle se divise en trois pathologies dont la plus représentative est le lupus discoïde. La muqueuse buccale est souvent touchée et on retrouve ces lésions discoïdes sur les gencives, les commissures des lèvres et les faces internes et externes des lèvres.

La majorité des lupus sont purement cutanés et resteront cutanés, ils sont suivis uniquement par des dermatologues, ils peuvent être invalidants et peuvent constituer un signal d'alerte d'un problème plus global qu'on appellera le LES ou LED.

- Le lupus érythémateux systémique (LES) ou disséminé (LED)

Il s'agit d'un syndrome qui touche dans 85% des cas les femmes et qui résulterait d'interactions entre des gènes de susceptibilité et des facteurs environnementaux conduisant à une activation lymphocytaire non contrôlée et une auto-immunité non spécifique d'organe (44). Son incidence est environ de 1 à 10 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an et sa prévalence de 20 à 70 cas pour 100 000 personnes (34). Il s'agit d'un syndrome de cause inconnue, dont l'atteinte est systémique, il évolue par poussées et touche plusieurs organes dont la peau, les muqueuses, les articulations, le système nerveux, les reins.

La lésion buccale classiquement associée au LED est représentée par une plaque blanchâtre avec un érythème central et des stries kératosiques en périphérie. Les représentations morphologiques diffèrent en fonction de la forme du lupus. Les lésions orales restent difficiles à déceler : on parle de macules, papules, ulcérations. De plus ces lésions sont très semblables à celle retrouvées dans le lichen plan (45).



Figure 23 : Erosions buccales au niveau du palais dur d'un patient atteint de lupus érythémateux aigu (44)

3. Examens complémentaires

Les tests biologiques qui vont permettre d'étayer le diagnostic du LED, sont d'une part un hémogramme. Et d'autre part des tests sériques qui, grâce à l'immunofluorescence indirecte, le test ELISA ou encore le test Western Blot vont détecter des anticorps dirigés contre :

- La chromatine et ses constituants
- Certains antigènes nucléaires solubles (46)

Ces tests vont révéler un dépôt linéaire ou granulaire appelé dépôt en bande lupique (47), constitué d'IgA, d'IgG et d'IgM (le plus fréquemment retrouvé dans cette pathologie), accompagnés ou non de complément le long de la membrane basale.

D) Tableau récapitulatif

Le diagnostic positif des maladies présentées ci-dessus n'est pas aisé. Il demande un examen clinique rigoureux et la réalisation le plus souvent d'examens complémentaires afin de poser un diagnostic de certitude. Cela demande également une bonne connaissance des lésions élémentaires propres à chaque pathologie. Le tableau récapitulatif ci-dessous permet d'aider dans cette démarche diagnostique en fonction de critères définis, facilement objectivables.

	PV	PPN	PB	PC	DlgA	LP	SSJ/ SL	EP	LED	EBA
Lésion élémentaire	Bulles flasques sur peau saine	Bulles Cocardes	Bulles tendues claires	Petites bulles, synéchies, cicatrices	Bulles tendues sur peau saine ou urticaire	Bulles fragiles Réseau strié blanchâtre	Cocardes/ grandes bulles flasques	Cocardes bulles	Plaque blanchâtre érythème central stries kératosiques, macules, papules	Bulles en peau saine, zone de frottements
Erosions Ulcérations	Oui	Oui	Erosions post bulleuses	Oui	Erosions	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Signe dermatologique	Signe de Nikolsky positif	Signe de Nikolsky positif	Signe de Nikolsky négatif	Signe de la pince	Signe de Nikolsky négatif	Signe de la pince positif pour le LPGP	Signe de Nikolsky positif	Aucun	Aucun	Kystes Milium
Prurit	Aucun	Aucun	+++ Initial	Aucun	+	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun	+ (forme aiguë)
Histologie	Acantholyse intra-épithéliale	Acantholyse intra-épithéliale	Clivage sous-épithélial Infiltrat inflammatoire	Clivage sous-épithélial	Clivage sous-épithélial Infiltrat inflammatoire	Infiltrat sous épithélial dense de lymphocytes, cellules desquamantes de la MB *	?	Dégénérescence de la lame basale, Kératinocytes nécrotiques *	Hyperkératose Dégénérescence des cellules de la MB, infiltrat sous-épithélial lymphocytaire *	Clivage sous épithélial, infiltrat inflammatoire
IF	IgG à la surface des kératinocytes	IgG à la surface des kératinocytes et à la jonction C-E	IgG au niveau de la lamina lucida	IgG au niveau de la lamina lucida IgA	IgA	Dépôts de fibrinogène sous-épithélial	?	IFD : négative	Dépôt linéaire le long de la membrane basale au niveau de la lamina lucida. IgG, IgA IgM++	IgG sous la lamina densa
Auto Antigènes	DsG1 DsG3	DsG1 DsG3	BP180 BP230	BP180 Laminine 332, Intégrine $\alpha 6\beta 4$	BP180, collagène VII	Inconnu	?	?	Chromatine et ses constituants Antigènes nucléaires solubles	Collagène VII
Gingivite érosive	+	Aucune	Aucune	+++	Aucune	+++	Aucune	Aucune	Aucune	+
Population	Age moyen : 40-60 ans Homme = femme. Population : Juives ashkénazes, Asiatiques	A tout âge Association avec un néoplasme	Age moyen : 70-80 ans Homme=femme	Age moyen : 66ans Femme ++	Forme infantile : 4-5 ans Forme adulte : 50 ans	Population âgée, femme ++	Population jeune/ Tous les âges	Jeunes adultes 20-30 ans	Prédominance femme	A tout âge homme=femme

Critères diagnostiques des dermatoses bulleuses auto-immunes et lichénoïdes

Index

PV : Pemphigus vulgaire
PPN : Pemphigus paranéoplasique
PB : Pemphigoïde bulleuse
PC : Pemphigoïde cicatricielle
DIgA : Dermatose à IgA linéaire
LP : Lichen plan
LPGP : Lichen Plan Gingival Pemphigoïde
SSJ/ SL : Syndrome de Steven Johnson/ Syndrome de Lyell
EP : Erythème polymorphe
LED : Lupus érythémateux disséminé
EBA : Epidermolyse bulleuse acquise
Ig : Immunoglobuline

C-E : Chorion-Epithélium
MB : Membrane basale
* Inflammation lichénoïde

Deuxième partie : Rôle de l'odontologiste en cas de suspicion de DBAI

I. Prise en charge précoce

L'odontologiste joue un rôle fondamental dans la prise en charge mais également dans le diagnostic des DBAI, puisqu'il se trouve bien souvent en première ligne pour évoquer ces diagnostics rares qui présentent des manifestations buccales pouvant être inaugurales de la maladie (70 à 80% des cas) (48).

A) Démarche diagnostique lors de la consultation au cabinet dentaire

Les DBAI requièrent une approche systématique et cohérente afin de permettre d'établir un diagnostic pertinent en fonction des données recueillies lors de l'interrogatoire, de l'examen clinique et des examens complémentaires. Le diagnostic repose sur la recherche des causes (étiologies) et des effets (symptômes) afin de proposer un traitement idéal.

La démarche à adopter est la suivante :

- Interrogatoire soigneux
- Examen clinique exo-buccal et endo-buccal rigoureux
- Réalisation d'examens complémentaires indispensables au diagnostic précis des DBAI.
- Le patient devra dans la plupart des cas être adressé chez un médecin spécialiste afin de permettre une prise en charge également sur le plan systémique.

1. Interrogatoire

Si l'on suspecte une DBAI, plusieurs questions doivent guider l'interrogatoire afin d'orienter au mieux la démarche diagnostique :

- Quel est le terrain du patient ?
- Quelle est l'histoire de cette pathologie apparue chez le patient ?

La consultation fait souvent suite à des douleurs et des lésions apparues en bouche. Le patient nous fait part de l'histoire de la pathologie et les symptômes buccaux qui doivent alerter l'odontologiste sont les suivants :

- Lésions buccales de types ulcérations/aphtes qui ne guérissent pas.
- Douleurs lors de l'alimentation.
- Saignement au brossage.
- Gingivite ne disparaissant pas malgré une hygiène bucco-dentaire adaptée.

2. Le terrain

Pour établir le profil du patient et pour permettre d'établir le diagnostic de la pathologie tout chirurgien-dentiste doit recueillir les informations suivantes :

2.1 **Etat civil** : âge, poids, sexe, origine ethnique.

L'âge est un facteur à prendre en compte. En effet, les patients atteints de pemphigus ont un âge moyen de 50 ans alors que la PB touche une population plus âgée (70-80 ans). Il en est de même pour le sexe, chez les patients atteints de PC ce sont les femmes qui sont les plus touchées alors que le PV touche autant les hommes que les femmes.

2.2 **Etat général** : date et motif du dernier contrôle médical, coordonnées du médecin traitant, pathologies générales, prises médicamenteuses antérieures et actuelles, antécédents médicaux. Il peut exister des interférences entre l'état physiologique ou pathologique et le traitement des DBAI, (femme enceinte, diabétique : ce sont des patients à risques ou certaines médications sont contre-indiquées).

2.3 **Motif de la consultation** : consultation d'urgence ou de routine, en liaison ou non avec les lésions.

2.4 Mode de vie : profession, lieu d'habitation, addictions, antécédents sociaux. Les habitudes des patients sont à prendre en compte dans la démarche diagnostique. En effet nous avons vu que certaines études émettent des hypothèses suggérant que l'apparition du PV serait liée à de nombreux facteurs favorisants.

3. Anamnèse

L'anamnèse permet d'établir une première vision globale de l'histoire de la maladie à travers le discours du patient, elle est indispensable, elle doit être établie pour chaque nouveau patient, mise à jour tous les 6 mois. Aucun soin ne doit débuter sans anamnèse. Ce qui doit intéresser l'odontologiste dans un premier temps :

3.1 Antécédents : Des épisodes similaires ont-ils été recensés ces derniers mois, ces dernières années ?

3.2 Traitements déjà entrepris : Le patient a-t-il eu recours à un traitement médicamenteux ces derniers mois, a-t-il été sous corticothérapie, prend-il des antibiotiques ? il existe des interférences entre certains médicaments et le traitement des DBAI.

3.3 Symptomatologie : Quels sont les symptômes décrits par le patient : douleur au quotidien, difficulté à s'alimenter, difficulté à déglutir, difficulté à réaliser des gestes de tous les jours.

3.4 Ancienneté : Depuis combien de temps la pathologie est-elle présente, depuis combien de temps les douleurs sont apparues ?

3.5 Evolution : L'évolution de la maladie se fait-elle de manière chronique ou de manière aiguë ?

L'interrogatoire du patient est donc un examen de débrouillage menant dans un premier temps à établir le contact et le niveau de risque que présente le patient à présenter ou non une maladie bulleuse auto-immune. De plus il contribue à

l'interprétation de l'examen clinique et des examens complémentaires et a une place importante dans la démarche diagnostique.

B) Examen clinique

Un examen clinique approfondi doit être réalisé c'est à dire que l'on va regarder les atteintes muqueuses et cutanées. Une inspection rigoureuse et une palpation si cela est possible ou des gestes diagnostiques (prélèvements) seront réalisés à chaque fois. Ceci va nous permettre d'établir une première orientation de la pathologie. Avant tout examen il est important pour tout chirurgien-dentiste de savoir décrire une lésion mais surtout de connaître quels types de lésions affectent chaque DBAI (49).

○ Inspection

Les lésions sont décrites avec précisions : localisation, caractère primaire ou secondaire, taille, nombre, forme, aspect inflammatoire ou non.

○ Palpation

On peut réaliser deux gestes sur les muqueuses et / ou la peau chez les patients atteints de PV et de PC qui sont le signe de Nikolsky et le signe de la pince. Ces deux techniques sont des observations dermatologiques qui permettent d'orienter le diagnostic. Le signe de la pince en présence d'érosions est positif en cas de PC tandis que le signe de Nikolsky est positif dans les cas de PV ou de PPN. Il faut faire attention car l'absence de ces signes ne permet pas à elle seule d'exclure le diagnostic des pathologies correspondantes.

1. Exo-buccal

Le chirurgien-dentiste peut examiner le revêtement cutané à la recherche de lésions typiques et/ou de bulles. A la fin de cet examen clinique, l'odontologiste peut être amené à poser des questions afin d'affiner son diagnostic il pourra donc demander si le patient a eu des sensations de prurit, qui marquent souvent la phase initiale de certaines DBAI. Il pourra également demander si le patient a pu apercevoir des

bulles au niveau de la cavité buccale ou encore sur le revêtement cutané, celles-ci étant fragiles elles sont souvent difficiles à apercevoir.

2. Endo-buccal

Le chirurgien-dentiste doit examiner méticuleusement les muqueuses, la gencive libre et attachée, la langue, le palais dur et le palais mou. Il doit rechercher des bulles sur les muqueuses. Il peut également réaliser une radio panoramique voire des radiographies intra-buccales. A la suite de cet examen clinique, l'odontologiste doit établir un bilan dento-parodontal qui doit être remis au patient pour le médecin référent

C) Examens complémentaires

La réalisation d'examens complémentaires est dans la plupart des cas indispensable pour poser le diagnostic de certitude de ces pathologies rares et complexes et confirmer le diagnostic de DBAI intra-épithéliale ou sous-épithéliale. Le chirurgien-dentiste réalise le plus souvent un frottis pour examen cytologique ou une biopsie pour histologie standard qui le plus souvent ne permet pas d'établir le diagnostic de certitude mais qui permettra d'orienter le diagnostic. Le patient sera en général adressé à un dermatologue spécialisé dans la prise en charge des DBAI qui réalisera les autres examens complémentaires.

1. Les examens cytologiques et histologiques

1.1 Examen cytologique (50)

L'examen standard est l'examen cytologique. Cette technique a présenté des limites pour certaines maladies présentant des érosions, des bulles, des pustules ou encore des vésicules. Un test semble se démarquer, il est peu coûteux, plus fiable et plus rapide. Cet examen est le Test de Tzanck, il permet de diagnostiquer de nombreuses maladies dermatologiques. Le prélèvement se fait sur peau ou muqueuse. Il est préférable de choisir une lésion récente pour obtenir le plus grand nombre de cellules analysables.

La technique est la suivante si l'échantillon contient une bulle intacte, elle est préalablement lavée avec un tampon imbibé d'alcool (70°) ensuite le toit de la bulle est incisé sur un coté puis replié, et la base de la lésion est grattée au scalpel ou à la curette. Si aucune lésion bulleuse n'a pu être prélevée alors on utilise les croûtes et on procède également à un raclage de la base de lésion. Le prélèvement est placé sur une lame, séché et coloré au May Grunwald Giemsa. On obtient alors la mise en évidence des cellules acantholytiques constituant le plancher de la bulle (51).

Cette technique permet de reconnaître aisément un pemphigus. En effet, elle va mettre en évidence la présence de cellules acantholytiques et de cellules géantes multinucléées. L'immunofluorescence directe va confirmer le diagnostic de PV en révélant un dépôt d'IgG autour de ces kératinocytes dit acantholytiques, c'est à dire qu'ils sont détachés les uns des autres.

1.2 Examen histologique standard

On peut réaliser une biopsie (prélèvement tissulaire) d'une bulle intacte et récente dans le but d'un examen histologique standard (52). Cet examen permet de mettre en évidence le niveau de clivage de la bulle intra ou sous-épidermique (53). Il permet également de mettre en évidence la présence d'un éventuel infiltrat inflammatoire au niveau du chorion.

Ces examens doivent être complétés par des tests sérologiques et immunopathologiques qui permettront de confirmer le caractère auto-immun de la pathologie et de poser le diagnostic de certitude.



Figure 12 : Biopsie cutanée standard chez un patient atteint de Pemphigus vulgaire : bulle Intra-épidermique par décollement suprabasal avec acantholyse (19)

La biopsie doit être réalisée par un praticien qualifié, l'odontologiste peut être amené à la réaliser. Elle n'est pas aisée, elle demande beaucoup de minutie. Dans le contexte des DBAI le prélèvement peut être réalisé en zone péri-lésionnelle ou péri-bulleuse, il devra être de taille suffisante pour l'examen en histologie et en immunofluorescence (48). L'échantillon prélevé doit être d'environ 1,0 cm x 0,5cm x 0,5cm. On utilise une lame 15 et on incise les pourtours en « quartier d'orange » avant de libérer le fond.

L'article de Siegel (54) nous propose de réaliser une biopsie bien spécifique chez les patients atteints de DBAI et dont le signe de Nikolsky est positif. Il propose une technique adéquate qui permet de sélectionner une lésion bulleuse et d'ainsi pouvoir fournir un diagnostic le plus précis qui soit, et qui soit le moins invasif possible. Il réalise une anesthésie avec un vasoconstricteur proche de la lésion au niveau du vestibule. Et, avec le manche du miroir il propose d'induire une pression douce provoquant le signe de Nikolsky (1), pour ensuite réaliser la biopsie en quartier (2), puis il suture (3). Il propose une hémisection de la biopsie afin d'obtenir deux spécimens image l'un de l'autre dont l'un sera utilisé pour l'histologie classique et l'autre pour l'immunofluorescence (4).

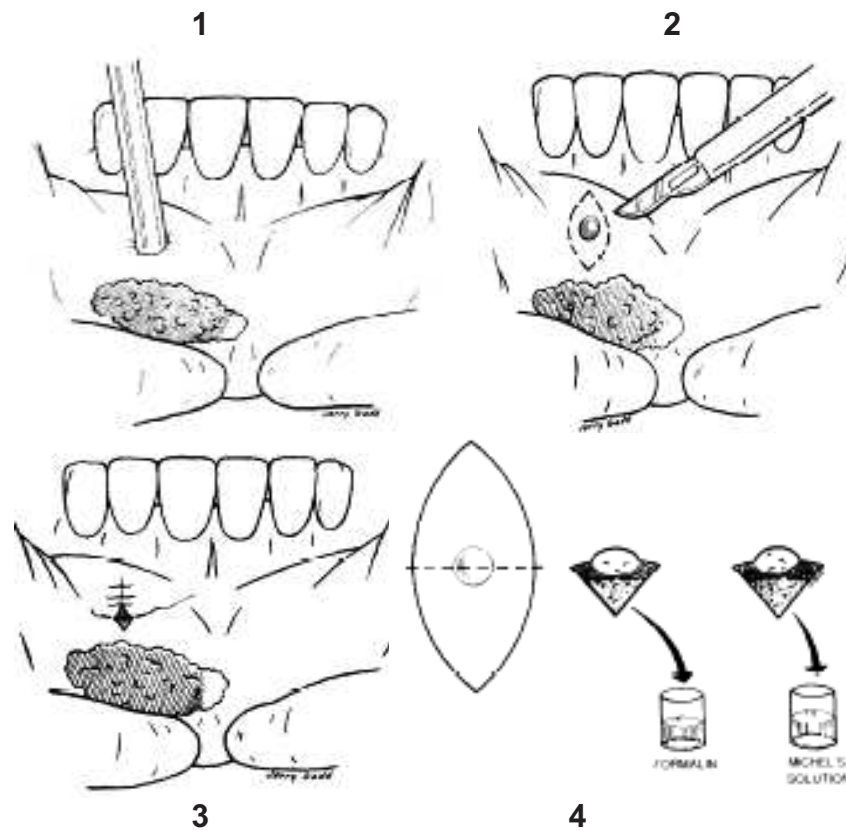


Figure 21 : Les étapes de la biopsie Intra-orale décrite par Siegel (54)

La biopsie doit être immédiatement placée dans un flacon de formol s'il contient une bulle intacte et récente. Si le prélèvement a été réalisé en zone cutanée péri-bulleuse la biopsie devra être placée dans un cryotube (pour le transport en bonbonne d'azote) ou dans un liquide de Michel (55).

2. L'immunofluorescence

Cette méthode tire profit de la propriété que possède un anticorps de se lier, de façon très spécifique, à l'antigène qui a induit sa synthèse par les plasmocytes. Elle permet de déterminer la localisation de cet antigène dans un tissu et donc, si celui-ci est spécifique d'un certain type de cellule ou d'un composant matriciel particulier, de définir sa distribution tissulaire.

2.1 Immunofluorescence directe (IFD)

La technique d'immunofluorescence directe (IFD), également utilisée en première intention en cas de suspicion de DBAI, repose sur l'utilisation d'un anticorps couplé à un fluorochrome visant à mettre en évidence un dépôt d'IgG accompagné ou non de complément.

Cette technique est réalisée sur le tissu du patient prélevé par biopsie. Le prélèvement tissulaire doit être réalisé de préférence à distance des lésions (zone cliniquement saine) et doit être immédiatement congelé et stocké à des températures inférieures à -70°C ou placé dans un moyen de transport spécial adapté (liquide de Michel) (56).

Dans les DBAI intra-épithéliales le dépôt fluorescent d'IgG associé ou non à du complément se trouve à la surface des kératinocytes, et présente une typologie en résille alors que dans les DBAI sous-épithéliales le dépôt est linéaire le long de la membrane basale (21)

En résumé l'IFD permet de localiser les auto-anticorps lésionnels.

2.2 Immunofluorescence Indirecte (IFI)

L'IFI est un test fiable, sensible et rapide visant à détecter la présence d'auto-anticorps circulants dans le sérum des patients malades. Différents substrats sont utilisés : le plus souvent il s'agit de peau humaine, langue de rat, lèvre de lapin ou œsophage de singe.

En résumé, l'IFI permet de localiser plus précisément la fixation des auto-anticorps lésionnels.

3. Le test ELISA

C'est une technique **immuno-enzymatique** de détection permettant de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action du substrat d'une enzyme qui est couplé à l'anticorps de détection. Cette technique va permettre de doser un anticorps, un antigène ou une protéine dans un liquide biologique (57).

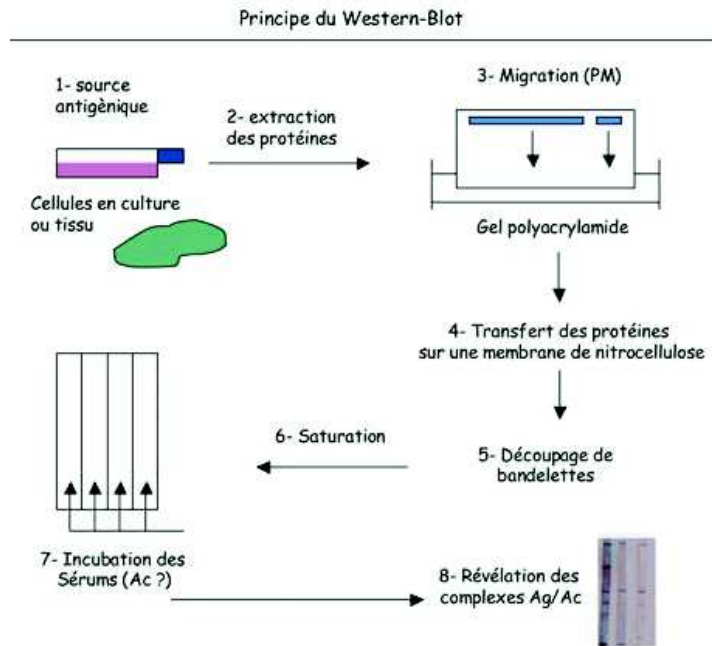
C'est une technique simple, rapide, reproductible et quantitative. Dans le cadre des DBAI, ce test permet de détecter dans le sérum du patient la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes connus comme étant impliqués dans les DBAI.

C'est un test très sensible et très spécifique et il a été démontré que le taux d'anticorps retrouvé est corrélé avec l'activité de la maladie (21).

4. Le test Western Blot

Le Western Blot ou immunotransfert permet l'identification des protéines selon leur poids moléculaires grâce à une électrophorèse (déplacement de particules sous l'effet d'un champ magnétique). Il est réalisé par des laboratoires selon un protocole « maison » bien précis.

L'extrait antigénique contenant les protéines d'intérêt est soumis à une électrophorèse aboutissant à une séparation des constituants selon leur poids moléculaire. Les protéines contenues dans le gel de polyacrylamide sont ensuite transférées sur une membrane de nitrocellulose découpée ensuite en bandelettes en fonction du poids moléculaire. Le sérum qui contient les auto-anticorps est ensuite mis en contact avec les bandelettes. La révélation se fait grâce à un anticorps secondaires anti-immunoglobulines couplé à une enzyme. Celui-ci se fixe sur les auto-anticorps ayant reconnus les autoantigènes et produisent une réaction colorée détectée par chimiluminescence ou sont détectés par autoradiographie (58).



Principe de la technique du western blot (58)

En résumé, ce test n'est pas utilisé en première intention car il est plus difficile à mettre en œuvre mais il constitue une aide au diagnostic et au suivi des DBAI.

D) Coordination des acteurs de santé – prise en charge multidisciplinaire

La coordination entre les différents acteurs de santé et la prise en charge précoce par l'odontologiste permet d'établir le diagnostic de façon plus rapide, mais va également avoir des répercussions sur la thérapeutique à apporter et sur le pronostic des patients (49). Prenons par exemple le cas d'une DBAI qui est diagnostiquée suite à la biopsie réalisée par le chirurgien-dentiste traitant du patient.

1. Importance d'un spécialiste référent

Il est nécessaire d'adresser le patient à un dermatologue spécialiste des DBAI ou au sein d'un centre de référence afin de réaliser les autres examens complémentaires nécessaires (biopsie pour immunofluorescence, dosage des auto-anticorps...) permettant de poser le diagnostic de certitude puis de mettre en place le traitement

systémique adapté. Il est important de ne débiter aucun traitement par corticoïdes locaux avant l'établissement du diagnostic de certitude. Cette prise en charge est coordonnée par le dermatologue (en règle générale : hospitalier) en lien avec le médecin traitant, les spécialistes et les médecins hospitaliers du centre de référence et/ ou de compétence. Les professionnels de santé peuvent consulter les informations et les recommandations de prise en charge sur le site web du centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes hébergé par le CHU de Rouen : http://www.chu-rouen.fr/crnmba/crnmba_centres.html. Une liste est également disponible à la fin de cette thèse dans la partie Annexes.

2. Place du médecin traitant

Le médecin traitant a un rôle dans la prévention primaire des risques secondaires au traitement mis en place comme par exemple l'apparition d'ostéoporose suite à la corticothérapie systémique (59).

La coordination entre les différents professionnels de santé montre tout son intérêt dans le cadre des DBAI et plus encore dans le pemphigus paranéoplasique qui le plus souvent associé à une pathologie tumorale en particulier de type syndrome lymphoprolifératif, le lymphome non Hodgkinien étant le plus fréquemment retrouvé (60).

3. Place du nutritionniste

Les manifestations buccales des DBAI peuvent être à l'origine de difficultés d'alimentation avec risque de dénutrition. Il faut savoir prévenir ce risque de dénutrition et adresser le patient chez un spécialiste qualifié en nutrition. Cette prise en charge nutritionnelle varie en fonction de l'atteinte et du stade de la maladie (61).

L'odontologiste a donc un rôle essentiel en permettant d'une part la mise en relation des acteurs principaux et d'autre part en contribuant à l'établissement d'un diagnostic précoce limitant ainsi l'évolution de la maladie et les complications qui peuvent apparaître.

II. Prise en charge thérapeutique des DBAI

Dès que le diagnostic de DBAI est posé, une prise en charge immédiate doit être mise en place en coordonnant tous les acteurs de santé clés. Il convient donc au chirurgien-dentiste de se mettre en lien avec le dermatologue et le médecin traitant ainsi que tous autres spécialistes dont l'avis est nécessaire en présence de comorbidités. Le traitement de la maladie doit remplir de nombreux objectifs afin de rendre la prise en charge optimale. Il a pour but d'obtenir la cicatrisation bulleuse cutanée et muqueuse, la disparition des gênes fonctionnels, de limiter voire prévenir l'apparition de récurrences, d'améliorer la qualité de vie et enfin de limiter les effets secondaires.

A) Prise en charge du pemphigus vulgaire

La prise en charge des lésions de la muqueuse buccale sera traitée dans la deuxième partie.

1. Traitement systémique

1.1 Forme mineure du PV : atteinte buccale peu étendue et lésions cutanées modérées, inférieures à 5%(62)

La corticothérapie générale est considérée comme la pierre angulaire dans le traitement des pemphigus (49). La dose généralement prescrite est de 1,5mg/kg/j de prednisone en une ou deux prises, dont l'efficacité sera évaluée au bout d'une semaine environ. La posologie efficace est maintenue jusqu'à la rémission qui survient en plusieurs semaines. La dose quotidienne est 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. La corticothérapie présente de nombreux effets secondaires accentués par un traitement de longue durée, c'est pour cela que des études tendent à diminuer les doses ainsi que la durée de la thérapie.

1.2 Forme sévère et étendue du PV : atteinte muqueuse et/ou cutanée supérieure à 5% de la surface corporelle (62)

Le traitement consiste en la prescription d'une corticothérapie générale seule ou associée à un traitement adjuvant qui permettra de diminuer la dose de corticoïde administrée. Ce traitement est basé sur différents immunosuppresseurs tels que l'azathioprine (1 à 1,3 mg/kg/jour), le mycophénolate mofétil (2 mg/kg/jour) ou le méthotrexate (15 à 25 mg/kg/jour).

Il a été démontré que l'utilisation d'azathioprine et de cyclophosphamide permet de baisser la dose de glucocorticoïdes nécessaire. Ces molécules ne jouent pas de rôle dans la rémission de la maladie mais ont un impact sur la diminution du nombre de rechutes (63). Les études de Martin *et al* (63) et Beisert *et al* (64) prétendent que le mycophenolate mofétil est plus efficace que l'azathioprine.

1.3 Nouvelles thérapies

- Immunoglobulines administrées par voie en intra-veineuse (IgIV) :

Les Immunoglobulines IV permettent de prévenir l'apparition d'infections associées au PV mais favorisent également l'élimination des auto-anticorps pathogènes sans affecter les anticorps normaux. Les immunoglobulines IV diminuent la réponse des auto-anticorps en interférant avec la voie du complément et l'activation des cytokines. Ce traitement présente peu d'effets secondaires (65).

- Anticorps monoclonaux :

Rituximab

Cette nouvelle thérapeutique semble très prometteuse. Il s'agit d'un anticorps chimérique monoclonal dirigé contre la protéine de surface CD20 qui est présente sur la surface des cellules B et qui joue un rôle dans la mort cellulaire. Ce traitement peut être associé aux glucocorticoïdes ou aux IV Ig. De nombreuses études ont démontré son efficacité surtout dans les PV sévères et ne répondant pas au traitement standard (65). Il permet la diminution rapide des auto-anticorps IgG3 et IgG4. Et il va induire une profonde modification du phénotype de la cellule B par activation de la glycoprotéine CD20 à sa surface, il va provoquer des modifications intracellulaires et

l'activation du complément, amenant la cellule B à être détruite. La rémission est parfois de longue durée (66).

Infliximab

L'infliximab est un anticorps chimérique monoclonal qui se fixe sur le facteur de nécrose tumoral humain (TNF- α). Une étude a démontré que l'infliximab est bénéfique dans le traitement du PV, son efficacité n'est pas plus élevée comparée à l'administration de prednisone seule. Comme le rituximab il diminue le taux d'auto-anticorps et modifie le phénotype des cellules B (67).

2. Traitement topique cutané

Pour les lésions cutanées localisées, on pourra utiliser des dermocorticoïdes (propionate de clobétasol ; Dermoval®), pour les lésions plus étendues on appliquera des pansements (interfaces hydrocellulaires, pansements collants à proscrire) (62). Le traitement topique au niveau de la muqueuse buccale sera décrit plus loin.

B) Prise en charge de la pemphigoïde bulleuse

1. Traitement systémique

Il repose en première intention sur l'administration de prednisone en monothérapie (0,5 à 1 mg/kg/jour). La corticothérapie est associée à de nombreux effets secondaires comme l'ostéoporose, le diabète, l'hypertension, la cataracte, le glaucome ou encore des infections systémiques. Toutes ces manifestations peuvent être particulièrement sévères chez les patients atteints de PB qui rappelons le sont le plus souvent des patients âgés (68).

Dans les formes corticorésistantes, un traitement adjuvant peut également être associé (azathioprine, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, méthotrexate, dapsonne). Il faut cependant être très vigilant car ces adjuvants thérapeutiques peuvent être à l'origine d'effets pathogènes chez les patients, c'est le cas pour l'azathioprine qui cause des altérations au foie (69) ou encore la dapsonne qui peut induire une hémolyse (68). D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer leur efficacité combinée aux corticostéroïdes (70).

2. Traitement topique

Le traitement topique est le traitement d'attaque de cette maladie. On va utiliser des corticoïdes locaux parmi lesquels le propionate de clobétasol qui a su démontrer son efficacité (70). Si malgré l'augmentation des doses appliquées sur la peau les lésions ne diminuent pas, il faudra passer à une corticothérapie par voie systémique comme indiquée ci-dessus.

C) Prise en charge de la pemphigoïde cicatricielle

1. Traitement systémique

Il repose en première intention sur l'administration de Dapsone (100 à 150mg/kg/jour) pendant une période de 3 à 6 mois. Son efficacité a été démontrée sur l'atteinte endo-buccale et oculaire (71). Si le patient présente une intolérance à cette molécule ou que le traitement n'est pas assez efficace, la salazopyrine est recommandée (62).

Un traitement adjuvant peut être associé (azathioprine, mycophenolate mofetil, utilisé pour les atteintes buccales réfractaires à la dapsone, méthotrexate, cyclosporine). Les corticoïdes peuvent être utilisés dans les phases très inflammatoires, avec de la prednisone à 0,5mg/kg/jour.

1.1 Traitement topique (62)

Dans les formes limitées et localisées, l'utilisation de larmes artificielles ou de collyres au niveau de la muqueuse oculaire peut être préconisée. Les corticoïdes topiques sont contre indiqués.

D) Prise en charge de la dermatose à IgA linéaire

1. Traitement systémique

La dapsons est le traitement de choix. La dose d'attaque est de 50 à 100mg/kg/jour, posologie à adapter à la réponse thérapeutique et à maintenir jusqu'au contrôle de la maladie, associé ou non à la prise de corticostéroïdes (68). En cas d'intolérance, la prise de sulfasalazine de 3 à 6g/ jour est préconisée. Pour les formes sévères et résistantes, la prise en charge repose sur une corticothérapie associée à des immunosuppresseurs.

2. Traitement topique cutané (62)

Le traitement topique cutané repose sur l'utilisation de bains antiseptiques et l'application de dermocorticoïdes. Les lésions suintantes peuvent être tamponnées avec une solution asséchante.

E) Prise en charge de l'épidermolyse bulleuse acquise

L'EBA est difficile à traiter : elle est réfractaire aux traitements conventionnels, à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs. La Haute Autorité de Santé propose un traitement en fonction de l'étendue et de la sévérité des lésions (62).

1. Traitement systémique

Dans les formes non sévères, le traitement repose sur l'administration de Colchicine (0,5 à 2 mg/jour), de dapsons (25 à 50 mg/jour au départ) ou de sulfasalazine en alternative à la dapsons. Dans les formes sévères la ciclosporine est utilisée en première intention, en seconde intention le traitement repose sur les IVIg ou le Rituximab.

2. Traitement topique cutané

Il repose sur l'application de corticoïdes locaux. La mise en place d'un traitement optimal est difficile, le niveau de preuve apporté par les publications scientifiques est faible et elles comportent des biais. Il n'existe pas à ce jour d'étude contrôlée randomisée pour évaluer l'efficacité des traitements (72).

F) Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique vise comme son nom l'indique à traiter les symptômes se déclarant au cours de la maladie, inhérents à celle-ci ou causés par les effets secondaires et les effets indésirables des traitements systémiques entrepris.

Dans un premier temps, le traitement doit permettre au patient de mieux gérer sa maladie et de vivre avec. Dans un second temps, en collaboration avec les différents professionnels de santé, ce traitement doit permettre d'améliorer la qualité de vie du patient et d'établir un suivi régulier de l'évolution de la pathologie : on parle d'éducation thérapeutique.

1. Les symptômes

- ✓ Au niveau du revêtement cutané
 - Démangeaisons (prurit)
 - Douleurs spontanées liées aux érosions
 - Bulles ou cloques
 - Croûtes

- ✓ Au niveau de la muqueuse buccale
 - Douleurs spontanées
 - Difficultés à l'alimentation solide ou liquide
 - Saignements au brossage
 - Ulcérations qui ne cicatrisent pas
 - Démangeaisons
 - Gingivite qui ne guérit pas

On note souvent également une altération de l'état général associée avec une fatigue importante et un amaigrissement.

2. L'éducation thérapeutique

L'approche doit rester centrée sur la personne malade et tenir compte de toutes les dimensions de l'être humain (biologique, psychologique, socioculturelle, spirituelle). L'éducation thérapeutique fait partie intégrante du soin. Le professionnel de santé doit aider à la mise en place de ce processus durant toute la durée du traitement curatif. Il aura plusieurs objectifs :

- Établir une prise de conscience de la part du patient et établir des règles d'hygiène.
- Apporter un soutien psychologique au patient.
- Informer le patient de la nécessité d'un suivi médical et bucco-dentaire, une fois que la pathologie est stabilisée.

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), l'éducation thérapeutique permet au patient

- D'acquérir et de maintenir des compétences d'auto-soins.
- D'acquérir ou de mobiliser des compétences d'adaptation.

2.1 Amélioration de la qualité de vie

Le praticien peut apprendre au patient à mieux gérer sa maladie et les symptômes qui en découlent. Par exemple l'odontologiste peut proposer des soins de parodontologie non chirurgicaux adaptés tel que l'utilisation de bain de bouche non alcoolisé, l'arrêt de la brosse à dents électrique, et l'utilisation d'une brosse à dents à poils souples en réapprenant la bonne technique de brossage, l'usage d'un dentifrice fluoré, la recommandation si nécessaire de gel topique anesthésiant. Le professionnel de santé peut entreprendre avec son patient la mise en place d'un régime alimentaire adapté face à sa pathologie, et lui soumettre l'idée d'un sevrage tabagique (73) (74).

2.2 Soutien psychologique

Le soutien psychologique constitue un soin de support qui entre dans la prise en charge globale et nécessaire du patient. Le professionnel de santé doit renseigner le

patient sur les associations qui existent autour de chez lui ou sur internet comme pemphigus.asso.fr. Il doit surtout le mettre en relation avec des praticiens qualifiés au sein de services référents.

2.3 Suivi

Le suivi de la maladie se fait pour chaque patient à court, moyen et long terme. Il doit se faire en coordination avec tous les acteurs de santé. Il est indispensable car :

- Ces pathologies présentent des risques de rechutes et si de nouvelles lésions apparaissent il faut que le patient soit pris en charge rapidement.
- Ces pathologies peuvent induire des séquelles : cutanées, oculaires, buccales, œsophagiennes.
- Les lésions cutanées et buccales peuvent s'infecter.
- Les médicaments notamment les corticostéroïdes peuvent induire de nombreuses complications qu'il faut pouvoir suivre sur le plan général.
- Dans les cas les plus graves si la pathologie est détectée tardivement, il peut apparaître un handicap, comme par exemple une cécité.

Tout patient nécessite donc un suivi régulier.

La mise en place d'une éducation thérapeutique dans le traitement symptomatique est fondamentale comme nous le montre cette étude de Bécourt C. *et al.* (75) qui a étudié le ressenti des patients ayant suivi des séances d'éducation thérapeutique. Il en ressort que l'accent n'est pas encore assez mis sur l'importance de la reconnaissance des symptômes et les informations données aux patients notamment concernant le taux guérison. Enfin, les patients demandent que les effets secondaires aux thérapeutiques soient davantage abordés.

G) Pronostic

Les DBAI sont des pathologies graves, invalidantes et dont le pronostic vital peut être engagé. Concernant le PV, le pronostic est beaucoup moins sévère qu'auparavant grâce au traitement systémique, notamment par administration de corticoïdes. La mortalité a en effet reculé de 80% à 30% depuis les années 1950 (2). Le taux de

mortalité est estimé à environ 5%, les décès étant surtout dus aux effets secondaires des traitements mais les complications ne sont pas rares (19) (23).

Concernant la PC, ce sont essentiellement les formes touchant les muqueuses qui mettent en jeu le pronostic vital (atteintes ORL et digestives sévères). En l'absence de traitement adéquat, le risque de décès est très important. Les atteintes oculaires se manifestent par une conjonctivite chronique et synéchiante elles surviennent dans 50 à 70% des cas, au stade le plus sévère le pronostic fonctionnel est engagé avec l'apparition d'opacités cornéennes et un tableau d'ankyloblepharon (adhérence partielle ou complète des deux bords des paupières) (76). La cécité survient dans 5% à 20% des cas (77).

Le pronostic de PNP est sévère, avec un taux de mortalité allant de 75% à 90% et une survie moyenne de moins d'un an. Les causes de décès principales sont associées à l'évolution d'un néoplasme malin, ou à l'apparition d'une septicémie ou encore à une insuffisance respiratoire (78).

Enfin, la PB a également un pronostic sévère puisqu'elle touche des populations souvent très âgées, la mortalité étant 3 à 6 fois supérieure à celle de la population générale du même âge (2). Le taux de mortalité à un an est de 30% à 40%, les décès étant causés principalement soit par des causes infectieuses (septicémies), soit par des causes cardiovasculaires (insuffisance cardiaque) et souvent favorisés par le traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur (19).

III. Prise en charge bucco-dentaire adaptée

A) Hygiène bucco-dentaire : prévention et promotion de la santé bucco-dentaire

1. Avant la mise en place du traitement systémique

Il est important de mettre en place un protocole d'hygiène avant la mise en place du traitement systémique.

L'étude d'Arduino et al (79) décrit la mise en place d'un protocole de traitement parodontal non chirurgical chez des patients atteints de PC, qui ont été suivis pendant 8 semaines. Leur protocole consistait en :

- L'enseignement d'une méthode de brossage (méthode de Bass modifiée)
- L'usage de brosses à dents poils souples à changer tous les mois
- L'usage de brossettes inter-dentaires à changer toutes les deux semaines
- La réalisation d'un détartrage supra et sous gingival

Ce protocole a permis d'obtenir une diminution de l'inflammation gingivale, une diminution de la quantité de plaque dentaire, et une diminution des douleurs.

Ce protocole est un moyen de prévention primaire mais aussi secondaire et tertiaire et les patients doivent être constamment suivis par les praticiens spécialisés.

Il est également important pour le chirurgien-dentiste d'éliminer tous les foyers infectieux, les traitements mis en place ayant dans la plupart des cas un impact sur le système immunitaire et sont donc associés à une augmentation du risque infectieux. C'est le cas pour les immunosuppresseurs, notamment les corticoïdes mais aussi pour les agents anti-TNF alpha et les anticorps monoclonaux dirigés contre les lymphocytes (rituximab).

Il est également fortement recommandé aux praticiens de tout mettre tout en œuvre pour inciter leurs patients atteints de DBAI au sevrage tabagique.

2. Les recommandations de bonnes pratiques

Des recommandations de bonnes pratiques de prise en charge des lésions buccales associées aux DBAI ont été établies par un comité d'experts spécialisés dans

les DBAI avec atteinte buccale (dermatologues, stomatologue, chirurgien maxillo-facial, odontologues, parodontologues). L'objectif était d'élaborer des recommandations permettant une prise en charge bucco-dentaire optimale des patients atteints de MBAI avec atteinte buccale (80).

Ils ont classé les lésions buccales associées aux DBAI en trois grades évolutifs en fonction de leur sévérité.

- Atteinte sévère (GEC touchant plus de 30% des sites dentaires) : grade III
- Atteinte modérée (GEC touchant moins de 30% des sites dentaires) : grade II
- Maladie contrôlée (absence de lésions buccales) : grade I

La prise en charge bucco-dentaire doit être adaptée en fonction de chacun de ces stades.

▪ **Grade III : phase aiguë**

- Trois brossages par jour, si possible en fonction des douleurs, en utilisant la technique du rouleau
- Brossage doux en privilégiant les collets des dents
- Brosse à dents ultrasouple 7/100^{ème}
- Gel de Chlorhexidine (CHX) à 0,12%
- En cas de mauvaise tolérance de ce gel, utilisation d'un dentifrice pour enfant ou simplement de l'eau
- Brosse à dents électrique proscrite
- Dans les phases aiguës des MBAI avec atteinte gingivale, les patients peuvent mal supporter les bains de bouche contenant 0,12% de CHX. Dans cette dernière situation, le comité a opté pour la prescription du bain de bouche contenant un mélange :
 - Chlorhexidine à 0,12% (1 flacon de 90 mL)
 - Nystatine (1 flacon de 24 mL)
 - Lidocaïne à 5% (aussi dénommée lidocaïne à la naphazoline 5% : 1 flacon de 24 mL)
 - Bicarbonate 14‰ (QSP 500 mL)

A prescrire comme « préparation à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles » pour l'obtention du remboursement. Ce bain de bouche se conserve 5 jours au réfrigérateur. Les bains de bouche doivent être réalisés 6 fois par

jour, avant et après chaque repas et gardés 1 min en bouche, puis recrachés sans rinçage.

Les patients pourront également selon leur besoin, appliquer sur les lésions buccales douloureuses de la lidocaïne en gel à 2 % avant les repas et/ou le brossage dentaire, sans dépasser 10 mL (1 cuillère à dessert) à 15 mL (1 cuillère à soupe) 3 fois par jour.

▪ **Grade II : phase d'entretien**

- Trois brossages par jour
- Brosse à dents souple 15/100^{ème}
- Gel de Chlorhexidine à 0,12% ou un dentifrice pour enfant.
- Brosse à dents électrique proscrite
- Bain de bouche non alcoolisé à base de CHX à 0,12% doit être effectué après chaque brossage.

Le mélange bicarbonates de soude/eau oxygénée comme dentifrice doit être proscrit, de même que l'association dentifrice fluoré et gel de CHX (incompatibles en raison d'une inhibition mutuelle).

▪ **Grade I : rémission**

- Trois brossages par jour
- Les bains de bouche doivent être arrêtés
- Brosse à dents à poils souples 15/100^{ème}
- Dentifrice fluoré sans menthol
- Brossettes inter-dentaires

3. Les soins dentaires et parodontaux (79) (81)

3.1 Les soins dentaires

Les DBAI sont des maladies chroniques entrecoupées de phases de poussées aiguës. La thérapeutique doit être adaptée à la situation clinique.

▪ **Phase active : grade III**

- Les soins dentaires ne sont pas envisagés car trop difficiles à réaliser : exceptés pour les situations d'urgence comme une pulpite, une alvéolyse terminale, un abcès dentaire ou parodontal, une péri coronarite et une cellulite d'origine dentaire :
 - Pulpite : pulpotomie sous digue si possible.
 - Alvéolyse terminale : extraction de la dent atteinte + antibiothérapie
 - Abcès dentaire ou parodontal, péri coronarite, cellulite d'origine dentaire : soins locaux adaptés + antibiothérapie
- Les empreintes sont proscrites
- La réalisation de prothèses fixes et amovibles est repoussée
- En cas de traitement orthodontique en cours, tout est déposé.
- L'anesthésie doit être injectée très lentement pour éviter l'apparition de bulles

▪ **Phases d'entretien et de rémission (grades I et II)**

- Les soins dentaires sont possibles
- Possibilité d'appareillage : prise d'empreinte, pose de prothèses fixes ou amovibles mais il faut attendre de préférence un an de rémission.

Les soins dentaires sont à réaliser autant que possible une fois la maladie en rémission (81).

3.2 Les soins parodontaux

▪ **La gingivite**

La gingivite est une maladie bactérienne touchant le parodonte superficiel (épithélium et tissu conjonctif gingival). Elle se manifeste par une gencive tuméfiée, douloureuse, saignant de manière spontanée et lors du brossage. Ses étiologies sont multiples. Elle est principalement liée à la plaque bactérienne (mauvaise hygiène bucco-dentaire) mais peut aussi être en lien à une maladie systémique, ou encore faire suite à un changement hormonal comme par exemple à la puberté ou chez la femme enceinte. Si elle n'est pas traitée, elle peut s'aggraver et évoluer vers une parodontite (82). On rencontre plusieurs formes de gingivites (83) :

- Gingivite inflammatoire d'origine bactérienne induite par la plaque dentaire.

- Gingivite liée à une modification hormonale ou à une influence médicamenteuse.
- Gingivite associée à une maladie dermatologique : gingivite érosive chronique
- Gingivite liée à une maladie systémique.
- Gingivite ulcéro-nécrotique.

- **La gingivite érosive chronique (GEC) ou gingivite desquamante (GD)**

C'est un terme descriptif désignant une gencive dont l'épithélium est séparé de son tissu conjonctif sous-jacent on parle de « peeling gum ». Ce mécanisme pathogénique peut provoquer l'apparition de bulles intra ou sous-épithéliales (84).

On peut retrouver la GEC sur la gencive libre et attachée. Elle peut se présenter sous la forme d'un érythème, d'une desquamation localisée ou généralisée souvent retrouvée plus particulièrement au niveau des dents antérieures (85).

Cette gingivite est associée dans 88% à 98% des cas à une anomalie de l'immunité. 8 gingivites érosives chroniques sur 10 sont en effet associées à une pemphigoïde cicatricielle ou un lichen plan (16).

- **Pathologies présentant une GEC ou GD**

La GEC peut apparaître au cours des pathologies suivantes : lichen plan, pemphigoïde cicatricielle et pemphigus vulgaire (86). Dans le pemphigus vulgaire on la retrouve lorsque la maladie est installée depuis un certain temps, les lésions pouvant persister plusieurs mois en bouche avant de se propager aux autres muqueuses et revêtements cutanés.

Dans la pemphigoïde cicatricielle elle apparaît au début de la pathologie et de nombreuses études montrent que la PC est la cause la plus fréquente de GD.

Il faut cependant faire attention lors de l'établissement du diagnostic de GD. En effet elle est parfois confondue avec une autre pathologie parodontale présentant des signes cliniques similaires : la gingivite ulcéro-nécrotique (84). Celle-ci est caractérisée par la présence d'une décapitation des papilles inter-dentaires, une importante inflammation gingivale, une haleine fétide et à l'examen clinique on observe une

accumulation de plaque bactérienne marquant un dépôt blanchâtre au niveau du collet des dents.

Le parodonte est fortement affecté chez les patients atteints de DBAI, comme nous l'avons précédemment décrit. En effet, les lésions buccales entraînent des douleurs et sont donc associées à une difficulté à entretenir une bonne hygiène orale notamment chez les patients atteints de PC (79), mais également chez les patients atteints de PV (87). Durant la phase aiguë, l'élimination professionnelle douce et manuelle de la plaque dentaire supra-gingivale à la curette au niveau des collets dentaires est recommandée de façon régulière. Le détartrage doit être de préférence réalisé durant la phase d'entretien ou de rémission. Le praticien peut prescrire un bain de bouche non alcoolisé à base de Chlorhexidine à 0,12% après la séance et quelques jours après (80).

3.3 Tableau récapitulatif

	Atteinte buccale sévère (phase aiguë)	Atteinte buccale modérée ou maladie stabilisée
Elimination manuelle de la plaque dentaire supra-gingivale à la curette	Au niveau des collets.	- Au niveau des collets. - A remplacer dès que possible par un détartrage doux et progressif.
Traitement des pulpites	Soulager la douleur - Pulpotomie sous digue si possible.	Pulpotomie ou pulpectomie sous digue.
Traitement de l'alvéolyse terminale	Extraction de la dent atteinte + antibiothérapie	Extraction de la dent atteinte + antibiothérapie
Traitement des abcès dentaires ou parodontaux, des péri coronarites, et des cellulites d'origine dentaire	Soins locaux adaptés + antibiothérapie	Soins locaux adaptés + antibiothérapie
Traitement orthodontique	- Enlever tout le matériel - Mettre en place des gouttières pour stabiliser la position des dents.	- Enlever tout le matériel - Mettre en place des gouttières pour stabiliser la position des dents.
Détartrage	Contre-indiqué	- Doux et progressif, - Manuel (à la curette) ou ultrasons à faible puissance si gencive non érosive. - Bain de bouche non alcoolisé à base de chlorhexidine à 0,12% après la séance, et quelques jours après. - Pas d'antibiothérapie, sauf patients immunodéprimés ou sous immunosuppresseurs et/ou à haut risque d'endocardite infectieuse.
Traitement d'une parodontite apicale	Contre-indiqué	Sous couverture antibiotique
Extractions dentaires non urgentes	Contre-indiqué	Si MBI en rémission complète ou quasi-complète.
Prothèses fixes (implants, couronnes, bridges) ou amovibles, dispositifs orthodontiques	Contre-indiqué	Uniquement si MBI en rémission complète.
Surfaçage radiculaire et chirurgie parodontale	Contre-indiqué	Uniquement si MBI en rémission complète.

Soins dentaires et parodontaux à réaliser chez les patients atteints de maladies bulleuses auto-immunes (MBI)

(80)

B) Réhabilitation prothétique et implantaire

Ces actes ne doivent être envisagés qu'après au moins un an de rémission (59). L'analyse de la littérature sur les cas cliniques d'implants chez les patients atteints de pathologies de la muqueuse buccale semble indiquer un fort taux de succès similaire à celui retrouvé chez des patients sains (90 à 95% de survie à dix ans) et peu de complications per/postopératoires à l'exception de quelques cas présentant des retards de cicatrisation (2 études réalisées chez des patients atteints de PV et d'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive) ou des poussées inflammatoires (1 étude chez un patient porteur de lichen plan buccal) (90). Il faut cependant nuancer ce propos car il n'y a pour le moment peu de littérature / d'études réalisées chez ces patients, il faut toujours mesurer le rapport bénéfice-risque au cas par cas en fonction de l'ensemble des paramètres cliniques et des traitements.

La réhabilitation prothétique des patients atteints de PV est complexe et il faut préférentiellement s'orienter vers une solution prothétique fixe en raison de la formation de bulles qui apparaissent consécutivement au frottement. Il peut donc y avoir des conséquences suite à l'étape chirurgicale de la pose implantaire avec l'apparition de bulles réactionnelles.

Il faut évaluer le rapport bénéfice-risque au cas par cas pour chaque patient. Si le traitement est adéquat, la planification multidisciplinaire et le suivi régulier alors on s'oriente vers la réussite de cette prise en charge implantaire.

C'est ce que nous montrent Altin *et al.* (91) qui décrivent une réhabilitation implantaire avec deux implants symphysaires chez une patiente atteinte de PV. Cette patiente est sous traitement corticoïde au long cours à de faibles doses. La thérapeutique s'est mise en place après concertation avec le dermatologue, la cicatrisation était retardée à cause des sutures qui ont provoqué une acantholyse et la formation de bulles, mais on a pu observer une cicatrisation complète de la muqueuse au bout d'une semaine. Après 32 mois post-opératoires, seule une résorption péri-implantaire de 0,9 mm est notée chez cette patiente. La définition de la péri-implantite ne fait pas encore l'unanimité mais certains critères tendent à poser un diagnostic de certitude (chez les patients sains) : perte osseuse à 1an \geq 1,8 mm (soit au moins 3 spires), une profondeur de poche au sondage \geq 4mm, un saignement au sondage et une suppuration (92) (93).

Selon l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (94) et la Société Française de Chirurgie orale (95), la pose implantaire n'est pas contre-indiquée. Ces patients étant cependant considérés comme immunodéprimés lorsqu'ils sont sous traitement immunosuppresseur, il convient de mettre en place une antibioprofylaxie et une antibiothérapie couvrant la cicatrisation.

Ces pathologies ne doivent donc plus aujourd'hui être considérées comme un frein à une réhabilitation prothétique implanto-portée, même s'il faut rester prudent car il n'existe pas d'études randomisées pour évaluer l'efficacité de ce traitement.

C) Suivi et contrôles

Le suivi se fait en coordination avec le médecin référent, il est extrêmement important que chacun agisse dans l'intérêt du patient en coordonnant ses connaissances afin d'éviter la survenue de complications bucco-dentaires liées au traitement et de prévenir l'apparition de nouvelles lésions buccales, ce sont des maladies qui évoluent le plus souvent durant plusieurs années. Chez les patients atteints de DBAI avec atteinte buccale, un suivi dentaire et parodontal est nécessaire après obtention de la rémission clinique à une fréquence d'au moins 3 fois par an au minimum durant les premières années suivant le diagnostic (80).

Troisième partie : Elaboration d'une plaquette informative

I. Conception de la plaquette

A) Le support de la plaquette

Nous avons fait le choix de réaliser un dépliant 3 volets. Il s'agit d'un outil pratique, qui est facile à lire, qui ne prend pas de place et, qui peut être facilement distribué. La plaquette a été réalisée sur un support en papier glacé grâce au logiciel Publisher.

B) La mise en forme

Ce dépliant est constitué de 6 pages comprenant 5 parties principales qui sont : Les maladies, le traitement, les recommandations, les soins et les centres de référence. Le dépliant a été imprimé en recto-verso et au format portrait.

II. Les objectifs visés pour la réalisation de cette plaquette

La réalisation d'une plaquette d'information semblait indispensable afin de concentrer toutes les informations importantes de cette thèse pouvant guider le chirurgien-dentiste sur les étapes permettant d'établir un diagnostic précoce en cas de suspicion de DBAI. Cette plaquette a un rôle de sensibilisation des professions de santé envers ces maladies chroniques rares, la plupart du temps méconnues des praticiens et dont le traitement est long, contraignant et difficilement vécu par les patients.

Cette plaquette se compose de plusieurs parties, élaborées de manière concise afin de guider le chirurgien-dentiste :

- Dans sa démarche diagnostique en lui présentant les différentes pathologies et en précisant les signes distinctifs qu'il devra rechercher lors de l'interrogatoire soigneux et lors de l'examen clinique rigoureux exo et endo- buccal. L'épidémiologie et les lésions caractéristiques sont également listées.
- En citant brièvement les traitements engagés, prescrits par des dermatologues référents.

- En mentionnant les recommandations bucco-dentaires à adopter, élaborées par un comité d'experts spécialisés dans les DBAI.
- En indiquant les soins bucco-dentaires à prodiguer en fonction des 3 stades principaux de ces DBAI (phase aiguë, d'entretien et de rémission).
- En donnant quelques conseils pour améliorer la qualité de vie des patients malades.
- En mentionnant les liens des centres de référence ainsi que l'association de patients.

Cette plaquette s'inscrit dans le projet Rarenet qui est constitué d'un réseau de coopération transfrontalière franco-germano-suisse qui améliore la prise en charge et la santé de personnes, atteintes par une maladie rare et/ou auto-immune. Ce projet réunit des enseignants, des chercheurs, des praticiens et des représentants d'associations de malades (<http://www.rarenet.eu>). Il vise une large sensibilisation des professionnels de santé et du grand public par la diffusion des connaissances (journées de formation, ateliers d'échanges, participation à des journées grand public...).

Le but de cette plaquette est donc multiple. Elle cible la profession de chirurgien-dentiste en donnant des informations concises, claires et facilement transposables en pratique. Elle permet d'harmoniser la prise en charge multidisciplinaire, en donnant aux chirurgiens-dentistes les informations nécessaires pour une prise en charge non seulement bucco-dentaire mais également au sein d'un centre hospitalier de référence. Cette plaquette doit permettre de placer le chirurgien-dentiste en tant qu'acteur clé dans la prise en charge des DBAI.

Nous avons donc réalisé un support d'informations de quelques pages sur les DBAI permettant d'obtenir des informations cohérentes sur chacune des DBAI présentant une atteinte muqueuse et sur les recommandations de prise en charge émises par des spécialistes. Elle vise les professionnels de santé et plus particulièrement les chirurgiens-dentistes exerçant une pratique privée mais également les jeunes praticiens au sein des centres universitaires.

Conclusion

Les DBAI sont des pathologies complexes dont l'étiologie exacte est encore mal connue. Elles sont la conséquence d'un dysfonctionnement de la réponse immunitaire avec le développement d'une auto-immunité dirigée contre certains composants du Soi, en particulier au niveau des systèmes de jonction inter-kératinocytaires (DBAI intra-épithéliales) ou de la jonction derme/épiderme au niveau du revêtement cutané et épithélium/chorion au niveau de la muqueuse buccale (DBAI sous-épithéliales).

On distingue deux grandes familles de DBAI que l'on différencie en fonction du site de clivage : les DBAI intra-épithéliales caractérisées par des lésions au sein même de l'épithélium au niveau des protéines d'adhésion des kératinocytes et les DBAI sous-épithéliales dont le niveau de clivage se situe entre l'épithélium et le chorion au niveau des protéines constituant l'adhésion à la membrane basale. L'auto-immunité pathologique provoque la formation de complexes immuns qui sont à l'origine des manifestations cliniques tels que les bulles et les phénomènes d'inflammation.

La pemphigoïde bulleuse est la DBAI la plus fréquemment rencontrée. Elle affecte les populations âgées et se caractérise par des bulles sous-épithéliales survenant sur des lésions inflammatoires prurigineuses, les lésions muqueuses sont rares. Dans cette même famille de DBAI sous-épithéliales on retrouve la pemphigoïde cicatricielle, plus rare mais qui se manifeste par une atteinte élective des muqueuses, la forme la plus fréquente touchant les muqueuses, buccale et oculaire. Elle est caractérisée principalement par une gingivite érosive persistante entraînant des douleurs spontanées ou des difficultés lors de l'alimentation. La persistance de ces symptômes ainsi que l'absence d'amélioration de la gingivite érosive malgré la mise en place d'une prise en charge parodontale adaptée doit alerter tout praticien et l'amener à rechercher une étiologie systémique, en particulier une DBAI. Une orientation diagnostique peut être donnée par le signe de la pince (avec une pince de type Moria) qui induit un détachement de l'épithélium en de larges lambeaux en périphérie des érosions en cas de pemphigoïde cicatricielle.

La famille des pemphigus est caractérisée par des lésions cutanées et muqueuses, avec la formation de bulles intra-épithéliales fragiles, accompagnées de lésions érosives post-bulleuses. Le tableau clinique de gingivite érosive peut

également être retrouvé. Le signe de Nikolsky, qui objective la fragilité de l'épithélium muqueux provoquant l'apparition de bulles, oriente le diagnostic vers un pemphigus vulgaire.

Le diagnostic de certitude n'est pas facile à réaliser. En effet, de nombreuses autres maladies dermatologiques présentent des manifestations cutané-muqueuses similaires aux DBAI, et la gingivite érosive chronique est un signe clinique fréquemment retrouvé ce qui entraîne souvent un retard de diagnostic, aggravant le pronostic déjà sévère de ces pathologies.

Il ne faut donc pas mésestimer l'importance que chaque praticien peut apporter à tous les niveaux, grâce à une démarche diagnostique bien menée qui lui permettra l'établissement d'un diagnostic précoce. Le chirurgien-dentiste est en effet bien souvent au premier plan car c'est lui qui réalisera l'examen de ces lésions au sein de la cavité buccale, les lésions de la muqueuse buccale étant inaugurales de la maladie dans 70 à 80% des cas (48). Il doit ainsi mettre en place une démarche de prévention des risques bucco-dentaires, en établissant des mesures d'hygiène bucco-dentaire irréprochables avec son patient, en proposant un sevrage tabagique chez les patients fumeurs et en orientant le patient vers des praticiens spécialistes dans la prise en charge de DBAI (dermatologue...).

Le diagnostic de ces DBAI repose sur l'aspect clinique des lésions mais surtout sur les examens complémentaires. Des signes cliniques évocateurs de DBAI doivent conduire dans un premier temps le chirurgien-dentiste à réaliser un examen anatomopathologique et à orienter le patient vers un praticien spécialiste référent dans la prise en charge des DBAI. C'est en général ce dernier qui réalisera les examens complémentaires : examens cytologiques, examens histologiques classiques et en immunofluorescence sur une biopsie de bulle, mise en évidence des auto-antigènes cibles... Ils seront nécessaires à l'établissement du diagnostic de certitude et le spécialiste pourra ainsi mettre en place un traitement adapté. La coordination multidisciplinaire est fondamentale.

Le traitement systémique repose le plus souvent sur une prescription de corticoïdes associée à des immunosuppresseurs. Par ailleurs, de nouvelles thérapeutiques commencent à se mettre en place. C'est notamment le cas de certains anticorps monoclonaux comme le rituximab (anti-CD20 à la surface des lymphocytes B) qui représente un espoir thérapeutique et qui pourrait devenir le traitement de

première intention de certaines formes sévères de DBAI. Malgré des progrès thérapeutiques notables réduisant considérablement le taux de mortalité de ces pathologies, elles induisent encore dans la plupart des cas, une altération de la qualité de vie liée à des souffrances physiques et psychologiques. En cause leur caractère chronique, évoluant par poussées, renforcé par la méconnaissance de ces pathologies et le retard diagnostique.

L'odontologiste doit mettre en place une prise en charge bucco-dentaire adaptée, de par :

- l'éducation thérapeutique du patient, lui permettant de se rendre acteur de sa santé en s'adaptant aux différents degrés de sévérité de sa pathologie et en acquérant des compétences d'auto-soin sous couvert de professionnels de santé qui auront établi une relation de confiance, et donné des explications claires et précises concernant la maladie, le traitement de celle-ci. Et jugeront apte le patient à acquérir et maintenir certaines compétences en tenant compte de son expérience et de sa gestion de la maladie. Ainsi un patient sera capable de mettre en œuvre des modifications de son mode de vie (maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, adapter un régime équilibré, mettre en place une activité sportive...). Mais également de réaliser des gestes techniques et des soins (élaborer ses propres bains de bouche en fonction de la sévérité de l'atteinte).

- la réalisation de soins dentaires et parodontaux adéquats en fonction du stade de la pathologie.

- l'établissement d'un plan de traitement globale (maintenance, soins conservateurs, parodontaux, prothétiques) qui s'inscrit dans la continuité de la prise en charge systémique. Il doit également tenir compte des nombreux effets secondaires associés aux traitements immunosuppresseurs notamment, qui peuvent avoir entre autres, un impact sur le parodonte et être associés à un risque infectieux accru.

L'odontologiste doit être présent dans la prise en charge bucco-dentaire au cours de la maladie, mais également lors de la période de rémission avec des contrôles qui devront être effectués environ 3 fois par an.

La réalisation d'une plaquette à visée informative, pédagogique et préventive doit aider les chirurgiens-dentistes à mieux connaître ces pathologies et à améliorer la prise en charge de ces patients. Les patients doivent également être informés et des fiches concernant ces pathologies, leur prise en charge, leur médication ainsi que des

conseils pour la vie quotidienne ont été élaborés par les centres de référence nationaux sur les maladies bulleuses auto-immunes (http://www.chu-rouen.fr/crnmba/crnmba_informations-patients.html). A Strasbourg, le centre de référence national des manifestations odontologiques des maladies rares assure le diagnostic et la prise en charge des manifestations bucco-dentaires chez les enfants et les adultes atteints de maladies rares, incluant les DBAI (<http://www.chru-strasbourg.fr/Les-centres-de-referance/Manifestations-Odontologiques-de-Maladies-Rares>).

L'odontologiste a donc un rôle non négligeable à jouer dans l'établissement d'un diagnostic précoce qui permettra la mise en place plus rapide d'un traitement adapté et limitera les séquelles et les complications. Tout au long du suivi, le chirurgien-dentiste pourra donc apporter un soutien chez ces patients pour qui, il n'est pas aisé de retrouver le sourire.

SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : RUSSIAS Mathilde

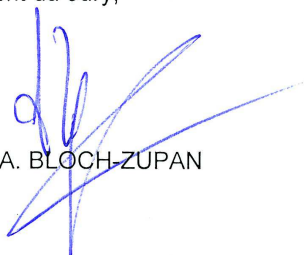
Titre de la thèse : Maladies bulleuses auto-immunes: Rôle du chirurgien-dentiste dans la prise en charge précoce. Revue de la littérature et élaboration d'une plaquette d'information.

Directeur de thèse : Docteur JUNG Sophie

VU

Strasbourg, le :
Le Président du Jury,

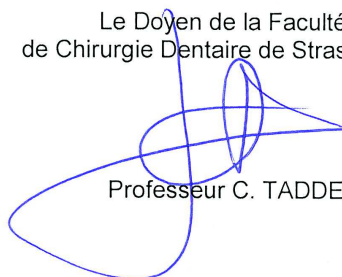
Professeur A. BLOCH-ZUPAN



VU

Strasbourg, le : **31 JAN. 2017**
Le Doyen de la Faculté
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,

Professeur C. TADDEI



Bibliographie

1. Mouquet H. Avancées moléculaires dans la physiopathologie des maladies bulleuses autoimmunes : Rouen. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2005 ; 132 (3) : 231-242. [En ligne]. [http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638\(05\)79252-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638(05)79252-8). Consulté le 22 novembre 2015.
2. Duvert- Lehembre S. Joly P. Les maladies bulleuses auto-immunes. *Revue Médecine Interne* 2014 ; 35 (3) :166-173. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2013.04.016>. Consulté le 22 novembre 2015.
3. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et ses annexes. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2009 ; 136: S247-S251. [En ligne]. [http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638\(09\)72527-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638(09)72527-X). Consulté le 25 novembre 2015.
4. Goldberg M, Ayanoglou C. Tissus non minéralisés et milieu buccal : Histologie et biologie. Paris Elsevier Masson janvier ;1993, 190p.
5. Kohler C. Les épithéliums. [uvp5.univ-paris5.fr](http://www.uvp5.univ-paris5.fr). [En ligne]. http://www.uvp5.univ-paris5.fr/WIKINU/docppt/KOHLER/Histo_Epithelium.pdf. Consulté le 13 novembre 2016.
6. Nicolas JF, Michalaki H, Peyron E, Machado P, Cozzani E, Schmitt D. Pathologie acquise de la jonction dermo épidermique. *M/S*. Avril 1993; 4: 376-386.
7. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular biology of the Cell*, 4th Edition. New York: Garland science; 2002.
8. DelvaE, Tucker DK, Kowalczyk AP. The Desmosome. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. Atlanta 2009; 1 (2).[En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a002543> .Consulté le 22.10.2015
9. Fmpmc. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie 2008. [En ligne]. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.2.3.html>. Consulté le 7 novembre 2016.
10. Thomason He, Scothern A, Mc Harg S, Garrod DR. Desmosomes: adhesive strength and signalling in health and disease. *Biochem. J* 2010 ; 429 (3) : 419–433. [En ligne]. [Http://dx.doi.org/doi:10.1042/BJ20100567](http://dx.doi.org/doi:10.1042/BJ20100567). Consulté le 3 janvier 2017.
11. Femiano F. Pemphigus vulgaris: recent advances in our understanding of its pathogenesis. *Minerva Stomatologica* 2007 Apr; 56(4): 215-23.
12. Borradori L, Sonnenberg A. Hemidesmosomes : Roles in adhesion, signaling and human disease. *Current Opinion in Cell Biology* 1996 ; 8 (5) :647-656.

13. Laplante A. Mécanismes de ré-épithélialisation des plaies cutanées : expression des protéines de stress chez la souris et analyse à l'aide d'un nouveau modèle tridimensionnel humain développé par génie tissulaire. *Histologie de la peau* 2002. [En ligne]. <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/19935/ch02.html#d0e1195>. Consulté le 12 décembre 2016.
14. André C, Batteux F, Desplat-Jego S, Dragon-Durey M.A, Dubucquoi S, Gorochov G. *et al.* Mécanisme physiopathologique de l'auto immunité. *Assim. Association des Collèges des enseignements d'Immunologie des universités de langue française.* [En ligne]. <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-l3.1.me0301canismes-physiopathologiques-de-l0027auto-immunite0301.pdf> Consulté 13 janvier 2017.
15. Hertl M, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disease. *J Clin Invest* 2006 ; 116 (5) : 1159-1166. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI28547>. Consulté le 2 janvier 2017.
16. Vaillant L, Huttenberger B. Maladies bulleuses acquises de la muqueuse buccale. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac* 2005; 106 (5) : 287-297. [En ligne]. [http://dx.doi.org/10.1016/S0035-1768\(05\)86043-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0035-1768(05)86043-7). Consulté le 2 janvier 2017.
17. [uvp5.univ-paris5.fr](http://www.uvp5.univ-paris5.fr). [En ligne]. <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-dermatologie/Path%20Bucal/lesionselementaires/Cours/bulles.asp>. Consulté le 8 novembre 2016.
18. Otten J.V, Hashimoto T, Hertl M, Payne A.S, Sitaru C. Molecular Diagnosis in Autoimmune Skin Blistering Conditions. *Current Molecular Medicine* 2014 ; 14 (1) : 69-95. [En ligne]. <http://dox.doi.org/10.2174/15665240113136660079>. Consulté le 24 octobre 2016.
19. Pas d'auteur. Item 116 – Dermatoses Bulleuses Auto-Immunes. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2012 ; 139 (11) : A49- A101. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2012.06.005>. Consulté le 24 octobre 2016.
20. Dermis.net. [En ligne]. <http://dermis.net/dermisroot/en/home/index.htm>. Consulté le 12 décembre 2016.
21. Kerchenovitch R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and Classification of Autoimmune Blistering Diseases. *Autoimmunity Reviews* 2014 ; & » (4-5) : 477-481. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.011>. Consulté le 24 octobre 2016.
22. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin. Dermatol* 2011 ; 29 (4) :432-436. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.01.013>. Consulté le 3 janvier 2017.

23. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, Brunetti G, Pio Guerrera L, Wolf R. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. *Clin. Dermatol* 2013 ; 31(4) : 374-381. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.01.004>. Consulté le 3 janvier 2017.
24. Santoro F.A, Stoopler E.T, Xerth V.P. Pemphigus. *Dent. Clin. North Am* 2013; 57 (4): 597-610. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2013.06.002>. Consulté le 16 décembre 2016.
25. Joly P. Maladies bulleuses auto-immunes. *RevMedInterne*. 1999; 20: 26-38.
26. Baum S, Sakka N, Artsi O, Trau H, Barzilai A. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. *Autoimmunity review* 2014 ; 13 : 482-489. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.047>. Consulté le 24 octobre 2016.
27. Bernard P, Charneux J. Pemphigoïde bulleuse : revue de la littérature. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2011 ; 138 (3) : 173-181. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2011.01.004>
28. Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy J.M. Bullous Pemphigoid: Clinical Practice Guidelines. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 2014 ; 105 (4) : 328-346. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.adengl.2012.10.022>. Consulté le 24 novembre 2016.
29. Chan L.S, Razzaque Ahmed A, Anhalt G.J. *et al.* The First International Consensus on Mucous Membrane Pemphigoid: Definition, Diagnostic Criteria, Pathogenic Factors, Medical Treatment, and Prognostic Indicators. *Arch Dermatol* 2002; 138 (3):370-379. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.138.3.370>. Consulté le 26 novembre 2016.
30. Laskaris G, Sklavounou A, Stratigos J. Bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoid, and pemphigus vulgaris. A comparative clinical survey of 278 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982 Dec;54 (6):656-62.
31. Caux F. Diagnosis and clinical features of epidermolysis bullosa acquisita. *Dermatol Clin* 2011 ; 29 (3) :485–491. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2011.03.017>. Consulté le 3 janvier 2017.
32. Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S. *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita: What's new?. *J. Dermatol.* Mar 2010 ; 37 (3) : 220-230. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00799.x>. Consulté le 21 novembre 2016.
33. Chen M, Kim G.H, Prakash L, Woodley D.T. Epidermolysis bullosa acquisita: Autoimmunity to anchoring fibril collagen. *Autoimmunity* Feb 2012 ; 45 (1) : 91-101. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.3109/08916934.2011.606450>. Consulté le 4 janvier 2017.

34. Mustafa M.B, Porter S.F, Smoller B.R, Sitaru C. Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases. *Autoimmunity Reviews* 2015; 14 (10): 930–951.[En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.06.005>. Consulté le 3 décembre 2016.
35. Stoopler E, Sollecito TP, DeRossi SS. Desquamative gingivitis: early presenting symptom of mucocutaneous disease. *Quintessence Int.* 2003 Sep; 34(8):582-586.
36. Dridi SM, Samama M, Ghoul F, Gaultier F. Lichen plan gingival : optimiser le diagnostic et la prise en charge. *Réalités Cliniques* 2014 ; 25 (3) :241-252.
37. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Toxidermies Cutaneous adverse drug reactions. *Rev Med Interne.* 2015 Apr ; 36(4): 256-70. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.10.004>. Consulté le 9 décembre 2016.
38. Bounfour T, Valeyrie-Allanore L, Sbidian E, Zehou O, Chosidow O, Wolkenstein P. Diagnostic étiologique et prise en charge thérapeutique de l'érythème polymorphe : étude rétrospective de 80 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* Décembre 2014 ; 141 (12) : 260. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2014.09.087>. Consulté le 9 décembre 2016.
39. Toledo R, Descroix V. Fiche 51 : Erythème polymorphe. *Urgences odontologiques* 2010 ; 131-132. [En ligne].
<http://dx.doi.org.scd-rproxy.u-strasbg.fr/10.1016/B978-2-294-70735-3.00051-X>. Consulté le 3 janvier 2017.
40. Sokumbi O, Wetter D.A. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *International Journal of Dermatology* août 1, 2012 ; 51 (8) : 889-902. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05348.x>. Consulté le 25 novembre 2016.
41. Celentano A, Tovar S, Yap T, Adam D, Aria M, Mignogna M.D. Oral erythema multiforme: trends and clinical findings of a large retrospective European case series. *Oral Medicine* December 2015; 120 (6) : 707-716. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2015.08.010> . Consulté le 4 janvier 2017.
42. Kohanim S, Palioura S, Saeed H.N, Akpek E.S, Amescua G, Basu S *et al.* Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis -A Comprehensive Review and Guide to Therapy. I. Systemic Disease Jan 2016; 14(1): 2-19. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2015.10.002>. Consulté le 22 novembre 2016.
43. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity* 2014 ; 48-49 : 14-19. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.021>. Consulté le 3 décembre 2016.
44. Pas d'auteur. Item 117 : Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2012 ; 139 : A 102-111. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2012.06.006>. Consulté le 24 novembre 2016.

45. Mays J.W, Sarmadi M, Moutsopoulos N.M. Oral Manifestations of Systemic Autoimmune and Inflammatory Diseases: Diagnosis and Clinical Management. *J Evid Based Dent Pract* September 2012; 12(3) : 265-282. [En ligne]. [http://dx.doi.org/10.1016/S1532-3382\(12\)70051-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1532-3382(12)70051-9). Consulté le 3 janvier 2017.
46. Mathian A, Arnaud L, Amoura Z. Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. *La revue de médecine interne* 2014 ; 35 : 503-511. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2013.10.334>. Consulté le 6 décembre 2016.
47. Pas d'auteur. Item 190- Lupus érythémateux disséminé. Collège Français de Pathologiste (CoPath) 2013.
48. Montefiore M, Moreau NA. Diagnostic et prise en charge du pemphigus vulgaire en médecine bucco-dentaire. *Le Chirurgien-dentiste de France* January 2016 ;1693-1694 : 1-5.
49. Fatahzadeh M. Timely recognition of pemphigus vulgaris by dental professionals. *Quintessence Int* 2013 ; 44(7) : 521-530. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.3290/j.qi.a29614>. Consulté le 16 décembre 2016.
50. Durdu M, Baba M, Seçkin D. The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions. *J. Am. Acad. Dermatol* 2008; 59 (6) : 958-964. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.07.059>. Consulté le 21 décembre 2016.
51. Moguelet P, Gener G. Cytodiagnostic de Tzanck et cytologie des muqueuses péri-orificielles. *RFL* 2007 ; 37 (388) : 61-63.
52. Pas d'auteur. Item 116 – Dermatoses bulleuses auto-immunes. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2008 ; 135 (11) : F95—F102. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2008.07.023>. Consulté le 2 janvier 2017.
53. Desplat-Jégo S, Fortenfant F, André C. Dermatoses bulleuses auto-immunes. *RFL* 2008 ; 38 (404 bis) : 11-16.
54. Siegel MA. Intraoral biopsy technique for direct immunofluorescence studies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991 ; 72: 681-4
55. Bernard P, Bedane C, Prost C, Ingen-Housz-Oro S, Joly P. Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge de la pemphigoïde bulleuse. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2011 ; 138 :247-251. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2011.01.009>. Consulté le 24 octobre 2016.
56. Santoro F.A, Stoopler E.T, Werth V. Pemphigus. *Dent Clin North Am* 2013 October; 57(4) : 1-20. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2013.06.002>. Consulté le 2 janvier 2017.
57. Magniez F. La technique ELISA. *Technobio.fr*. 2008. [En ligne].

<http://www.technobio.fr/article-18589062.html>. Consulté le 30 octobre 2016.

58. Desplat-Jégo S, Fortenfant F, André C. Dermatoses bulleuses auto-immunes. RFL 2008 ; 38 (404 bis) : 11-16.

59. 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; 71(9): 667-672.

60. Al Zamel G, Micheletti R.G, Nasta S.D, Palakshappa J, Stoopler E.T. The importance of multidisciplinary healthcare for paraneoplastic pemphigus. Spec Care Dentist 2015 ; 35(3) :143-147. [En ligne].

<http://dx.doi.org/10.1111/scd.12093>. Consulté le 11 décembre 2016.

61. Czerninski R, Zadik Y, Kartin-Gabbay T, Zini A, Touger-Decker R. Dietary alterations in patients with oral vesiculoulcerative diseases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2014; 117(3) : 319-323. [En ligne].

<http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2013.08.006>. Consulté le 12 décembre 2016.

62. Maladies bulleuses auto-immunes. Pemphigoïde cicatricielle. Pemphigus. Epidermolyse bulleuse acquise. Pemphigoïde bulleuse. Epidermolyse bulleuse acquise. Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares. HAS Avril 2016. www.has-sante.fr.

63. Martin L.K, Agero AL, Werth V, Villanueva E, Segall J, Murray D.F. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; Issue 1 Art. No: CD006263. [En ligne].

<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006263.pub2>. Consulté le 8 décembre 2016.

64. Beissert S, Mimouni D, Kanwar A.J, Solomons N, Kalia V, Anhalt G.J. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. J Invest Dermatol 2010; 130: 2041-8.

65. Sinha A.A, Hoffman M.B, Janicke E.C. Pemphigus vulgaris: approach to treatment. Eur J Dermatol Apr 2015 ; 25 (2) : 103-13. [En ligne].

<http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2014.2483>. Consulté le 8 décembre 2016.

66. 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;143: 1033-8.

67. Hall R.P, Fairley J, Woodley D, Werth V.P, Hannah D, Streilein R.D *et al.* A multi-centered randomized trial of the treatment of pemphigus vulgaris patients with infliximab and prednisone compared to prednisone alone. *Br J Dermatol* 2015 ; 172(3) : 760-768. [En ligne].

<http://dx.doi.org/10.1111/bjd.13350>. Consulté le 2 janvier 2016.

68. Culton DA, Diaz LA. Treatment of subepidermal immunobullous diseases. Clin Dermatol 2012 ; 30 (1) : 95-102. [En ligne].

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.03.015>. Consulté le 3 janvier 2017.

69. García-Romero MT, Werth V.P. Randomized Controlled Trials Needed for Bullous Pemphigoid Interventions. *Arch Dermatol* 2012 ; 148 (2) : 243-246. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2011.826>. Consulté le 16 décembre 2016.
70. Zhao CY, Murrell DF. Advances in understanding and managing bullous pemphigoid. *F1000Research* 2015 ; 4 : 1-7. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.6896.1>. Consulté le 16 décembre 2016.
71. Murrell DF, Daniel B.S, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T.*et al.* Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(3): 168-174. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2011.06.032>. Consulté le 20 décembre 2016.
72. 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.
73. Dridi SM *et al.* La pemphigoïde cicatricielle : prise en charge en odontologie. *Le fil dentaire* mai 2012 ; 73 : 10-12.
74. Dridi SM, Ejeil AL, Gaultier F. Dépistage des dermatoses bulleuses auto-immunes. *Le rôle de l'odontologiste. L'information dentaire* mai 2013 ; 18/19 : 2-9.
75. Becourt C, Duvert-Lehembre S, Joly P. Réalisation de séances d'éducation thérapeutique (ETP) chez des malades atteints de dermatoses bulleuses autoimmunes. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2013 ; 140 (12) : S531. [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2013.09.384>. Consulté le 14 décembre 2016.
76. Bédane C, Doffoel-Hantz V. Pemphigoïde cicatricielle : revue de la littérature. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2011 ; 138 :201-208. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2011.01.012>. Consulté le 15 décembre 2016.
77. Doffoel-Hantz V, Robert PY, Bédane C. Cicatricial pemphigoid, mucous membrane pemphigoid. *Presse Med* Oct 2010 ; 39(10) : 1049-1057. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2010.07.001>. Consulté le 24 octobre 2016.
78. Leger S, Picard D, Ingen-Housz S.*et al.* Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 2012 ; 148(10): 1165-1172. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2012.1830> . Consulté le 15 décembre 2016.
79. Arduino PG, Lopetuso E, Carcieri P, Giacometti S, Carbone M, Tanteri C. *et al.* Professional oral hygiene treatment and detailed oral hygiene instructions in patients affected by mucous membrane pemphigoid with specific gingival localization: a pilot study in 12 patients. *Int J Dent Hyg* 2012 ; 10(2) : 138-141. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-5037.2011.00527.x>. Consulté le 23 novembre 2016.

80. Sobocinsky V, Dridi S.M, Bisson C, Jeanne S, Gaultier F, Prost-Squarcioni *et al.* Recommandations pour la prise en charge bucco-dentaire des patients atteints de maladies bulleuses auto-immunes avec atteinte buccale. *Ann Dermatol Venereol* (2016). [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2016.09.680>. Consulté le 3 janvier 2017.
81. Suresh L, Neiders M.E. Definitive and Differential Diagnosis of Desquamative Gingivitis Through Direct Immunofluorescence Studies. *Journal of Periodontology*, October 2012; 83(10) : 1270-1278 . [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1902/jop.2012.110627>. Consulté le 1 novembre 2016.
82. Belon J.P. Les gingivites : Conseils à l'officine 7eme édition ; 2009, 239-243.
83. Tenebaum H, Bercy P. Parodontologie du diagnostic à la pratique. Chapitre 4 : Classification de maladies parodontales : De Boeck edition ;1996 ,49-53.
84. Gagari E, Damoulis P.D. Desquamative gingivitis as a manifestation of chronic mucocutaneous disease. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011 ; 9 (3) : 184-188. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1610-0387.2010.07543.x>. Consulté le 4 janvier 2017.
85. Suliman N.M, Astrom A.N, Ali, R.W, Salman H, Johannessen A.C. Clinical and histological characterization of oral pemphigus lesions in patients with skin diseases: a cross sectional study from Sudan. *BMC Oral Health* 2013 ; 13 : 66. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1186/1472-6831-13-66>. Consulté le 4 janvier 2017.
86. Lo Russo L, Fierro G, Guiglia R, Compilato D, Testa NF, Lo Muzio L, et al. Epidemiology of desquamative gingivitis: evaluation of 125 patients and review of the literature. *Int J Dermatol* 2009 ; 48:1049–52. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04142.x> Consulté le 1 novembre 2016.
87. Akman A, Kacaroglu H, Yilmaz E, Alpsoy E. Periodontal status in patients with pemphigus vulgaris. *Oral Diseases* 2008 ; 14, 640–643. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2008.01445.x>. Consulté le 24 novembre 2016.
88. Thorat MS, Rajut A, Pradeep AR. Pemphigus vulgaris : effects on periodontal health. *Journal of Oral Science* 2010 ; 52(3) : 449-454.
89. Arduino PG, Farci V, D'Aiuto F, Carcieri P, Carbone M, Tanteri C, et al. Periodontal status in oral mucous membrane pemphigoid: initial results of a case-control study. *Oral Dis.* 2011; 17:90-4. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01709.x> Consulté le 16 décembre 2016.
90. Moreau N, Renoux M, Ejeil AL. Implantologie et pathologies de la muqueuse buccale : une revue de la littérature. *Med Buccale Chir Buccale* 2015 ; 22(1) : 13-29. [En ligne].
<http://dx.doi.org/10.1051/mbcb/2015046>. Consulté le 24 novembre 2016.
91. Altin N, Ergun S, Katz J, Sancakli E, Koray M, Tanyeri H. Implant-Supported Oral Rehabilitation of a Patient with Pemphigus Vulgaris: A Clinical Report. *J Prosthodont* 2013 ; 22(7) : 581-586. [En ligne].

<http://dx.doi.org/10.1111/jopr.12050>. Consulté le 26 novembre 2016

92. Zouiten O, Abitbol J. La péri-implantite : définitions, prévalence, diagnostic. Le fil dentaire septembre 2013; 85: 14-15.

93. HEITZ-MAYFIELD L. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators, J Clin Periodontol 2008; 35 (8): 292–304.

94. AFSSAPS. Recommandations : Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire 2011. <http://www.anism.sante.fr>

95. SFCO. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. <http://www.societechirorale.com>

Annexes

1. Liste des centres de référence

Il existe deux **centres de référence** des maladies bulleuses auto-immunes :

1) Un centre reparté sur trois sites : Rouen (centre coordonnateur), Reims et Limoges (régions Haute-Normandie, Champagne-Ardenne et Limousin).

- Région Haute-Normandie

Clinique dermatologique, CHU de Rouen

1 rue de Germont, hôpital Charles-Nicolle, 76031 Rouen Cedex
Pr P. Joly - chef de service (pascal.joly@chu-rouen.fr) Secrétariat : Tél. : 02 32 88 81 41

Ce centre collabore avec les services de dermatologie de la région Nord-Ouest : CHU de Nantes, Rennes, Brest, Caen, Lille, Amiens, Tours, Quimper.

- Région Champagne-Ardenne

Service de dermatologie, CHU de Reims

Avenue du Général Koenig, 51092 Reims Cedex
Pr Ph. Bernard - chef de service (pbernard@chu-reims.fr) Secrétariat : Tél. : 03 26 78 43 68

Ce centre collabore avec les services de dermatologie de la région Est : CHU de Nancy, Strasbourg, Besançon, Grenoble, Dijon, Lyon, Colmar, Nice, Marseille.

- Région Limousin

Service de dermatologie, CHU de Limoges

2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex
Pr C. Bedane - chef de service (christophe.bedane@chu-limoges.fr) Secrétariat : Tél. : 05 55 05 64 30

Ce site collabore avec les services de dermatologie de la région Sud- Ouest : CHU de Toulouse, Bordeaux, Poitiers, Montpellier, Clermont- Ferrand, Orléans.

2) Un centre de référence des dermatoses bulleuses acquises toxiques et auto-immunes, en région Île-de-France, réparti sur 9 sites de l'AP-HP : hôpitaux Ambroise-Paré, Avicenne (centre coordonnateur), Bichat, Cochin, Henri-Mondor, Saint-Louis, Tarnier, Tenon et Trousseau (ce dernier ne prenant en charge que les dermatoses bulleuses toxiques de l'enfant).

Service de dermatologie, hôpital Ambroise-Paré, AP-HP

9 avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt Pr Ph. Saiag – chef de service (philippe.saiag@apr.aphp.fr) Secrétariat : 01 49 09 44 82

Service de dermatologie, hôpital Avicenne, AP-HP

125 rue de Stalingrad, 93000 Bobigny

Pr C. Prost-Squarcioni - professeur des universités – coordonnateur du centre
(catherine.prost@avc.aphp.fr)

Pr F. Caux – Chef de service (frederic.caux@avc.aphp.fr) Secrétariat : 01 48 95 77

07 Dr M. Alexandre - Praticien Hospitalier (marina.alexandre@avc.aphp.fr): médecin
du centre de référence

Service de dermatologie, hôpital Bichat, AP-HP

46 rue Henri Huchard, 75018 Paris

Pr B. Crickx - chef de service (beatrice.crickx@bch.aphp.fr) Secrétariat : 01 40 25 82
40

Service d'ophtalmologie, hôpital Bichat, AP-HP

Dr S. Doan - praticien hospitalier (serge.doan@noos.fr) Secrétariat : 01 40 25 84 43

Service de dermatologie, CHU Henri-Mondor

51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil

Dr S. Oro- Praticien Hospitalier (saskia.oro@hmn.aphp.fr) Secrétariat : 01 49 81 25
01

Service de dermatologie, hôpital Saint-Louis, AP-HP

1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris

Pr J-D Bouaziz- Professeur des universités (jean-david.bouaziz@sls.aphp.fr)
Secrétariat : 01 42 49 98 16

Service de stomatologie, hôpital Saint-Louis, AP-HP

Dr F. Pascal – stomatologue - praticien attaché (docfpascal@club-internet.fr)
Secrétariat : 01 42 49 91 93/94

Service de dermatologie, hôpital Cochin, AP-HP

27 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris

Pr N. Dupin - professeur des universités (nicolas.dupin@cch.aphp.fr) Secrétariat : 01
58 41 17 97

Service de dermatologie et d'allergologie, hôpital tenon, AP-HP

4 rue de la Chine, 75020 Paris.

Pr C. Frances - Professeur des Universités (camille.frances@tnn.aphp.fr)

Secrétariat : 01 56 01 76 72. Le centre collabore avec des services de dermatologie
des hôpitaux généraux d'Île-de-France (Argenteuil, Saint-Cloud, Mantes-la-Jolie,
Pontoise, Saint-Germain-en-Laye).

2. Plaquette d'information

GRADE III

- Trois brossages par jour en utilisant la technique du rouleau, brossage doux en privilégiant les collets des dents (brosse à dents ultrasouple 7/100ème)

- Si cela est possible gel de Chlorhexidine à 0,12%

- Brosse à dents électrique proscrite (augmente les forces de frottement et de cisaillement au contact de la gencive et donc le risque de blessure gingivale)

- Bain de bouche (BDB) non alcoolisé 6 fois par jour, gardé en bouche 1 min, sans rinçage

- Si ce BDB n'est pas supporté par le patient prescrire alors le bain de bouche qui suit :

BDB composé (1 flacon de 500 mL/jour) comprenant :
90 mL de chlorhexidine à 0,12% (1 flacon)
24 mL de nystatine (1 flacon)
24 mL de lidocaïne à 5% (1 flacon)
Bicarbonates 14% (QSP 500 mL)
(se conserve 5 jours au réfrigérateur)

Prescrire comme "préparation à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles" pour obtention du remboursement.

GRADE II

- Trois brossages par jour

- Brosse à dents à poils souples 15/100ème

- Gel de chlorhexidine à 0,12%.

- Si mauvaise tolérance : dentifrice enfant

- Brosse à dents électrique proscrite

- Arrêt des BDB composés => BDB non alcoolisés à base de chlorhexidine à 0,12%.

GRADE I

- Trois brossages par jour

- Arrêt des bains de bouche

- Brosse à dents à poils souples 15/100ème

- Dentifrice fluoré sans menthol ni lauryl sulfate

- Brossettes interdentaires.

(Sobocinsky V, Dridi S.M, Bisson C, Jeanne S, Gaultier F, Prost-Squarcioni et al. Recommandations pour la prise en charge buccodentaire des patients atteints de maladies bulleuses autoimmunes avec atteinte buccale. Ann Dermatol Venerol (2016). DOI:10.1016/j.annder.2016.09.680)

LES SOINS DENTAIRES

PHASE ACTIVE

- Les soins dentaires ne peuvent pas être réalisés : exceptés pour les situations d'urgence.

- L'élimination professionnelle douce et manuelle de la plaque dentaire supragingivale à la curette au niveau des collets dentaires est recommandée.

- Les empreintes sont proscrites.

- La réalisation de prothèses fixes et amovibles est repoussée.

PHASE DE REMISSION

- Les soins dentaires sont possibles

- Détartrage possible

- Attendre environ 1 an de rémission pour la réalisation des soins prothétiques.

Pour plus d'informations concernant la prise en charge des DBAI, se référer aux recommandations établies par un comité d'experts

Les centres de référence

http://www.churouen.fr/crnmba/crnmba_centres.html

<http://www.chrustrasbourg.fr/Lescentresdereference/ManifestationsOdontologiquesdeMaladiesRares>

Association de patients

Association Pemphigus/Pemphigoïde France

Résidence Le Val Vert A3
3 rue Jacques Durand
77210 AVON

Tel: 0160721873 / 0624248101
<http://pemphigus.asso.fr>

Plaquette réalisée par le Dr S. Jung et Mlle M. Russias. Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Strasbourg. Centre de référence des manifestations odontologiques des maladies rares, Pôle de médecine et chirurgie buccodentaires, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.



LES DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES (DBAI) : RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES POUR LA PRISE EN CHARGE PRECOCE PAR LE CHIRURGIEN-DENTISTE



LES TYPES DE DBAI

Ce sont des pathologies rares et complexes, elles sont la conséquence d'un dysfonctionnement de la réponse immunitaire qui est dirigée contre certains éléments du Soi. Leurs manifestations sont secondaires à une atteinte des systèmes de jonction inter-kératinocytaires (DBAI intra-épithéliales) et/ ou de la jonction derme/épiderme, au niveau du revêtement cutané et de la muqueuse buccale (DBAI sous-épithéliales).

L'atteinte des muqueuses est très fréquente, elle peut être isolée et peut parfois précéder l'apparition de lésions cutanées. Les lésions de la muqueuse buccale sont en effet inaugurales de la maladie dans 70 à 80% des cas. Le rôle de dépistage par le chirurgien-dentiste est par conséquent essentiel.

LE PEMPHIGUS VULGAIRE

Epidémiologie : Âge moyen d'apparition entre 40 à 60 ans, touche aussi bien les hommes que les femmes.

Lésions caractéristiques :

- Bulles rarement visibles sur la muqueuse buccale, érosions post-bulleuses à fond rouge avec pourtour opalin mais sans pourtour érythémateux. Parfois gingivite érosive.
- Lésions cutanées plus tardives: bulles flasques
- Signe de Nikolsky positif



Le signe de Nikolsky est caractérisé par un décollement cutané ou muqueux provoqué par frottement ou pression avec un doigt à la base d'une lésion.

LE PEMPHIGUS PARANÉOPLASIQUE

Epidémiologie : Apparaît à tout âge, souvent associé à une pathologie maligne (à rechercher).

Lésions caractéristiques :

- Atteinte cutanéomuqueuse polymorphe avec bulles, croûtes, érosions...
- Atteinte très fréquente de la muqueuse buccale
- Signe de Nikolsky positif

LA PEMPHIGOÏDE CICATRICIELLE

Epidémiologie : Âge moyen d'apparition 66 ans, touche préférentiellement les femmes

Lésions caractéristiques :

- Atteinte prédominante et souvent initiale des muqueuses (muqueuse buccale+++). Erythème, petites bulles peu tendues, érosions, gingivite érosive persistante.
- Evolution chronique avec formation de synéchies, cicatrices fibreuses.
- Signe de la pince positif.



Le signe de la pince se caractérise par la traction à l'aide d'une pince fine de type Moria de l'épithélium gingival en périphérie d'une érosion provoquant un décollement de l'épithélium en un large lambeau sans douleur.

L'ÉPIDERMOLYSE BULLEUSE ACQUISE

Epidémiologie : Apparaît à tous les âges, touche autant les hommes que les femmes

Lésions caractéristiques :

- Atteinte cutanée polymorphe prédominante sur le revêtement cutané: bulles tendues sur peau saine ou sur des zones de frottement.
- Atteinte buccale dans la forme aiguë mimant la pemphigoïde cicatricielle.

LA DERMATOSE À IGA LINÉAIRE

IgA: Immunoglobuline A

Epidémiologie :

- 2 formes:
 - infantile: apparition vers 4-5 ans
 - adulte: apparition vers 50 ans
- Association fréquente avec une prise médicamenteuse.

Lésions caractéristiques :

- Atteinte cutanée ressemblant à la pemphigoïde bulleuse: bulles tendues sur peau saine ou urticaire, lésions muqueuses rares.
- Atteinte buccale et oculaire mimant la pemphigoïde cicatricielle.

En cas de suspicion de DBAI:

- Réaliser une biopsie
- Adresser le patient à un praticien spécialiste des DBAI ou à un centre de référence (lien sur dernière page).
- Le spécialiste réalisera des examens complémentaires (Immunofluorescence, test ELISA, Western Blot) qui permettront un diagnostic de certitude.

LE TRAITEMENT SYSTEMIQUE

Le traitement systémique des DBAI est prescrit par le praticien spécialiste dans la prise en charge des DBAI. Il repose le plus souvent sur une corticothérapie générale, et/ou des immunosuppresseurs et/ou de la dapsoné.

Le traitement topique pour les lésions cutanées localisées repose sur l'utilisation de dermocorticoïdes.

Aucun traitement corticoïde local ou général ne doit être débuté avant que le diagnostic de certitude ne soit posé.

En cas de traitement systémique au long cours, le patient doit suivre un régime rigoureux sans sel et/ou pauvre en sucre.

LES RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRES

Elles ont été établies par un comité d'experts spécialisés dans les DBAI avec atteinte buccale.

Les lésions buccales des DBAI peuvent être classées en trois grades évolutifs de sévérité.

- Atteinte sévère (GEC (Gingivite Erosive Chronique) touchant plus de 30% des sites dentaires): **grade III** = phase aiguë
- Atteinte modérée (GEC touchant moins de 30% des sites dentaires): **grade II** = phase de rémission
- Maladie contrôlée (absence de lésions buccales): **grade I** = rémission

RUSSIAS (Mathilde) – Les maladies bulleuses auto-immunes : Rôle du chirurgien-dentiste dans la prise en charge précoce. Revue de la littérature et élaboration d'une plaquette d'information.
(Thèse : 3ème cycle Sci. Odontol. : Strasbourg : 2017 ; N°17).
N°43.22.17.17

Résumé : Les maladies bulleuses auto-immunes constituent un groupe hétérogène de pathologies, certes peu fréquentes mais de pronostic variable, pouvant dans certains cas engager le pronostic vital. Elles sont caractérisées par l'existence d'une auto-immunité dirigée contre différents constituants assurant la cohésion entre les kératinocytes ou entre le derme et l'épiderme. Elles sont scindées en deux groupes : les dermatoses bulleuses intra-épithéliales et les dermatoses bulleuses sous-épithéliales.

Le diagnostic qui repose sur la clinique, l'histologie mais également sur différents examens immunologiques est parfois difficile à poser mais doit être le plus précoce possible afin de permettre une prise en charge adéquate. Le niveau d'information des odontologistes concernant ces maladies bulleuses nécessite d'être amélioré.

Dans une première partie, une revue de la littérature nous permettra de réaliser une synthèse de l'étiopathogénie des aspects cliniques, anatomopathologiques et immunologiques. Nous axerons plus particulièrement notre travail sur les dermatoses bulleuses auto-immunes dont l'atteinte au niveau buccal est préférentielle.

Dans un second temps, nous mettrons en évidence le rôle que peut jouer le chirurgien-dentiste dans ces maladies, rôle de diagnostic précoce avant tout, mais aussi d'orientation et de thérapeutique, nous évoquerons les différentes thérapeutiques proposées à l'heure actuelle.

Enfin, une dernière partie sera consacrée à la réalisation d'une plaquette à visée informative destinée aux praticiens dans leur pratique quotidienne au cabinet.

Rubrique de classement : Pathologie buccale

Mots clés : bulle, maladies auto-immunes, pemphigus vulgaire, pemphigoïde cicatricielle, diagnostic.

Me SH: Blister, autoimmune disease, pemphigus, mucous membrane pemphigoid, diagnosis.

Jury :

Président : Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès

Assesseurs : Professeur HUCK Olivier
Docteur BORNERT Fabien
Docteur JUNG Sophie

Membre invité : Professeur MARTIN Thierry

Coordonnées de l'auteur :

Adresse postale :

Russias Mathilde

16 allée Jules Massenet

71500 LOUHANS

Adresse de messagerie : mathilde.russias@hotmail.fr