

## CONFÉRENCE

### L'atteinte buccale au cours des dermatoses bulleuses auto-immunes ou de l'utilité d'une prise en charge multidisciplinaire.

Pr Philippe Bernard / Service de Dermatologie, CHU Reims, France

*pbernard@chu-reims.fr*

Les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) représentent un groupe de maladies acquises caractérisées par l'existence d'autoanticorps qui vont se fixer in vivo au niveau de protéines de structure de la jonction dermo-épidermique (DBAI sous-épidermiques) ou au niveau des systèmes de jonction inter-kératinocytaires (pemphigus). Ceci a pour conséquence clinique principale la formation de bulles cutanées et/ou des muqueuses, notamment la muqueuse buccale. Ce sont des maladies rares, qui évoluent généralement sur un mode chronique ou subaigu. L'examen en immunofluorescence directe d'une biopsie cutanée ou de muqueuse externe constitue la première et indispensable étape de la démarche diagnostique. Lorsque cet examen est positif, c'est-à-dire objective des dépôts immuns sous-épidermiques ou inter-kératinocytaires, il permet d'affirmer qu'il s'agit bien d'une maladie bulleuse auto-immune et de préciser son appartenance à l'une des deux grandes catégories de ces maladies auto-immunes :

- DBAI sous-épidermiques : si les dépôts immuns (IgG, C3, parfois IgA) sont situés à la jonction dermo-épidermique (ou épithélio-chorionique en cas de biopsie de muqueuse buccale), le plus souvent linéaires.
- DBAI intra-épidermiques (pemphigus auto-immuns) : si les dépôts immuns sont intra-épithéliaux, localisés sur les jonctions inter-kératinocytaires de l'épiderme ou l'épithélium d'une muqueuse externe (buccale, génitale, conjonctivale).

Si l'immunofluorescence directe cutanée est négative, le diagnostic de dermatose bulleuse auto-immune peut être écarté. En fonction des caractéristiques anatomo-cliniques de la dermatose bulleuse et des antigènes-cibles reconnus par les autoanticorps, on distingue actuellement au moins 6 types de dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques et 3 grands types de pemphigus, dont les caractéristiques immunologiques, l'évolution et le traitement sont différents.

Une atteinte buccale s'observe surtout dans le pemphigus vulgaire (PV) et la pemphigoïde des muqueuses (PM ; synonyme : pemphigoïde cicatricielle), dont elle constitue souvent la manifestation révélatrice, parfois unique, de la maladie. L'aspect clinique peut comporter des lésions bulleuses du palais, de la face interne des joues, de la langue et des gencives, ou une gingivite érosive, qui donnent secondairement des érosions d'évolution chronique. La mise en évidence des différentes atteintes cliniques possibles (dermatologiques, stomatologiques, ORL, génitales, oculaires, voire oesophagiennes) repose sur une coopération multidisciplinaire dans laquelle le stomatologue occupe une place essentielle pour

le dépistage de ces maladies dont l'atteinte buccale est souvent révélatrice (cas du PV) et souvent longtemps isolée.

Les études immunopathologiques menées au cours des 2 dernières décennies ont permis d'identifier précisément les autoanticorps impliqués dans la physiopathologie du PV qui réagissent avec la desmogléine-3 en cas d'atteinte de la muqueuse buccale et avec la desmogléine-1 en cas d'atteinte cutanée. Dans la PM, les autoanticorps sont plus divers et dirigés contre le collagène XVII (partie c-terminale), la laminine-332, l'intégrine 64 qui participent tous les 3 à former les filaments d'ancrage dans la jonction dermo-épidermique ou épithélio-chorionique ; en revanche, aucun de ces autoanticorps n'est associé spécifiquement à l'existence des lésions buccales. La détection de ces différents autoanticorps est inconstante, même en utilisant des tests ELISA dont certains sont disponibles commercialement.

Les enjeux thérapeutiques sont différents selon le type de DBAI. La morbidité du PV est en partie liée à l'atteinte de la muqueuse buccale, qui entraîne une dysphagie douloureuse, gêne l'alimentation et est souvent à l'origine d'une dénutrition ou d'une déshydratation. La corticothérapie générale est le traitement de référence avec des posologies initiales de prednisone comprises entre 1 et 1,5 mg/kg/j. La morbidité du PV est également liée à sa fréquente corticorésistance ou corticodépendance, les doses cumulées de corticoïdes étant responsables d'une iatrogénie significative dans 20 à 30% des cas. Le rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) permet d'obtenir des rémissions prolongées en entraînant une profonde déplétion lymphocytaire B, et donc la diminution de la production des anticorps pathogènes anti-desmogléine. Il représente un traitement d'avenir du pemphigus, non seulement dans les formes corticorésistantes, mais peut-être aussi en première ligne thérapeutique, permettant une épargne cortisonique majeure sur le long terme. La PM est dominée par la gravité potentielle de l'atteinte oculaire, moins fréquente mais plus grave que l'atteinte buccale. L'atteinte du carrefour pharyngo-laryngée est rare mais grave par le risque de fausse-roule à répétition, à l'origine de pneumopathies d'inhalation. La dapson (100 mg/jour) constitue un traitement de première intention dans les PM modérées, notamment en cas d'atteinte buccale. Les immunosuppresseurs oraux (cyclophosphamide, mycophenolate mofétil) sont surtout utilisés pour traiter des atteintes oculaires sévères. Ils tendent actuellement à être remplacés par des biothérapies immunomodulatrices ou immunosuppressives ciblées, telles que l'etanercept (anti-TNF) ou le rituximab.