



HAL
open science

Les répercussions des maladies bulleuses auto-immunes en médecine bucco-dentaire

Timothé Rozé

► **To cite this version:**

Timothé Rozé. Les répercussions des maladies bulleuses auto-immunes en médecine bucco-dentaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-04023169

HAL Id: dumas-04023169

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04023169>

Submitted on 30 Aug 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE SANTÉ

UFR D'ODONTOLOGIE

Année 2021

N° D027

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 01 décembre 2021

Par

Timothé Rozé

**Les répercussions des maladies bulleuses auto-immunes en
médecine bucco-dentaire**

Dirigée par M. le Docteur Charles-Daniel Arreto

JURY

M. le Professeur Benjamin Salmon

Président

Mme le Professeur Loredana Radoï

Assesseur

Mme le Docteur Anne-Laure Ejeil

Assesseur

M. le Docteur Charles-Daniel Arreto

Assesseur

Mme le Docteur Leïla Rozé

Invité



L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse d'exercice comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation, auprès du ou des titulaires des droits. Le droit de citations doit s'exercer avec rigueur et discernement. Certaines citations peuvent comporter un extrait textuel de la source. Cet extrait textuel doit être relativement court (une quinzaine de lignes tout au plus), mis entre guillemets ou clairement séparé du corps du texte et bien évidemment référencé en citation. En ce qui concerne la citation sans extrait textuel (mention d'idées ou concepts originaux, données chiffrées, figures, etc.), il faut également en citer la source. Toute figure, tableau, graphique reproduit doit également être accompagné de la citation de la source. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse d'exercice. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers.

Timothé ROZÉ

Tableau des enseignants de l'UFR d'Odontologie

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme M. AUJAY DE LA DURE-MOLLA Mme É. DURSUN Mme S. VITAL	Mme A.-L. BONNET M. F. COURSON Mme A. VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE	Mme E. LE NORCY	Mme M. BENAHMED M. C. DUNGLAS M. P. GARREC Mme A. KAMOOUN Mme B. VI-FANE
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme S. AZOGUI-LEVY M. P. PIRNAY	Mme A.-C. BAS Mme A. GERMA Mme V. SMAIL-FAUGERON Mme A. TENENBAUM
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme F. ANAGNOSTOU M. M. BIOSSE DUPLAN Mme M.-C. CARRA Mme M.-L. COLOMBIER Mme M. GOSSET Mme H. RANGÉ	M. A. BRUN M. D. GUEZ M. S. KERNER M. F. MORA
	CHIRURGIE ORALE	Mme G. LESCAILLE M. L. MAMAN Mme L. RADOÏ M. Y. ROCHE	Mme V. BAAROUN M. B. COURRIER Mme A.-L. EJEIL M. F. GAULTIER M. A. HADIDA M. N. MOREAU M. T. NGUYEN Mme J. ROCHEFORT Mme I. TAÏHI
	BIOLOGIE ORALE	Mme A. C. AZEVEDO (PU associée) Mme C. BARDET (PR) Mme A. BERDAL Mme C. CHAUSSAIN M. V. DESCROIX M. B. FOURNIER M. B. GOGLY Mme R. KOZYRAKI Mme S. SÉGUIER	Mme C. ANDRIQUE (MCU associée) M. C.-D. ARRETO M. J. BOUCHET (MCF) Mme H. CHARDIN M. P. COLLIN Mme M.-H. COTTET Mme A. COUDERT (MCF) M. F. FERRÉ Mme C. GORIN Mme S. HOUARI-MEJRI Mme J. ISAAC (MCF) M. O. LE MAY M. G. LIGNON (MCU associé) Mme N NOWWAROTE (MCU associé)
3. RÉHABILITATION ORALE (DÉBUT)	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme T. BOUKPESSI Mme F. CHEMLA M. P. COLON Mme C. GAUCHER	Mme F. BERÈS Mme C. BESNAULT M. É. BONTE Mme A.-M. COLLIGNON M. F. DECUP Mme A. HARTMANN M. G. KUHN Mme C. MESGOUÉZ-MENEZ Mme C. MOCQUOT Mme N. PRADELLE PLASSE Mme M. ZANINI

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
3. RÉHABILITATION ORALE (SUITE)	PROTHÈSES	Mme M.-V. BERTERETCHE Mme A. BRAUD M. O. FROMENTIN M. C. RIGNON-BRET M. B. TAVERNIER Mme C. WULFMAN	M. J.-M. CHEYLAN M. M. DAAS M. D. DOT Mme L. FRIEDLANDER M. L. DUPAGNE (MCU associé) M. N. EID M. S. ESCURE Mme I. FOUILLOUX M. P. GATEAU M. D. MAURICE M. P. MOULIN M. P. RENAULT Mme É. SARFATI M. J.-E. SOFFER M. P. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX	Mme S. DOUBLIER (PR associée) Mme L. JORDAN M. J.-F. NGUYEN M. B. SALMON	M. J.-P. ATTAL M. C. AZEVEDO Mme R. BENBELAÏD Mme A. BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) Mme J. BOSCO M. D. BOUTER M. J.-L. CHARRIER M. M. CHERRUAU M. R. FELIZARDO M. B. FLEITER M. P. FRANÇOIS Mme H. FRON CHABOUIS Mme F. MANGIONE M. A. PORPORATI (MCU associé) Mme F. TILOTTA
PROFESSEURS ÉMÉRITES		M. C. BÉRENHOLC M. A. LAUTROU M. P. BOUCHARD Mme M.-L. BOY-LEFÈVRE Mme M. FOLLIGUET M. J.-L. SAFFAR	M. R. GARCIA M. G. LEVY M. B. PELLAT Mme A. POLIARD Mme M. WOLIKOW

Liste mise à jour le 28 octobre 2021

Remerciements

À M. le Professeur Benjamin Salmon ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifié en Chirurgie orale ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Habilité à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Université de Paris ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; Chef de service de l'hôpital Bretonneau

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence du jury de cette thèse d'exercice. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements pour la qualité de votre enseignement et votre dévouement aux étudiants. Soyez assuré de mon plus grand respect et de ma sincère gratitude.

À Mme le Professeur Loredana Radoï ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifiée en Chirurgie orale ; Ancien Interne des Hôpitaux ; Docteur de l'Université Paris-Sud ; Habilitée à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Université de Paris ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Vous me faites l'honneur de votre présence au jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères considérations.

À Mme le Docteur Anne-Laure Ejeil ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifiée en Chirurgie orale ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie – Université de Paris ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Vous me faites l'honneur et le plaisir de participer au jury de ma thèse. Vous avoir comme enseignante tout au long de mon cursus a été une chance, merci pour votre bienveillance et votre patience. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À M. le Docteur Charles-Daniel Arreto ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie – Université de Paris ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Vous avoir comme directeur de thèse a été pour moi un immense honneur. Je ne vous remercierais jamais assez pour avoir pris de votre temps, pour la pertinence de vos conseils, pour votre patience jamais prise à défaut et surtout sans jamais vous départir de votre bonne humeur et de vos traits d'esprit rendant agréables les après-midis en gériatrie. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Mme le Docteur Leïla Rozé ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifiée en Chirurgie orale ; Ancien Interne des Hôpitaux

Tu me fais l'honneur de siéger au jury de ma thèse. Ton soutien et ton amour me porte au quotidien. Je suis si fier de notre famille. « Vous avez passé une bonne journée ? ».

Résumé et indexation en français et anglais

Résumé :

Les maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) représentent un groupe d'affections d'étiologies diverses, de sévérités éparses et au pronostic variable. Elles sont caractérisées par la présence d'auto-anticorps dirigés contre différents éléments constitutifs du revêtement cutané-muqueux. Elles peuvent atteindre l'ensemble de la peau et des muqueuses. Au sein de la cavité buccale, les lésions élémentaires bulleuses sont toujours accompagnées d'autres lésions secondaires comme des ulcérations post-bulleuses. L'examen clinique permet généralement non seulement de préciser le siège du décollement mais aussi de s'orienter sur la nature de la maladie bulleuse. Le prélèvement anatomo-pathologique en vue d'un examen en immunofluorescence directe d'une biopsie cutanée ou muqueuse constitue la première étape indispensable au diagnostic positif. Il permet d'affirmer le caractère auto-immun de la maladie et de préciser son appartenance à l'une des deux grandes classes de maladies bulleuses auto-immunes : les MBAI intra-épithéliales et les MBAI sous-épidermiques. Bien que leur prévalence soit faible, les MBAI sont souvent des pathologies graves et invalidantes nécessitant un traitement au long cours comme une corticothérapie par voie systémique. Lorsque le diagnostic de MBAI est posé, on constate non seulement que l'atteinte de la muqueuse buccale est très fréquente mais aussi qu'elle peut être isolée voire précéder de plusieurs mois l'apparition de lésions cutanées. De ce fait, le chirurgien-dentiste a une responsabilité importante dans le dépistage précoce de ce type de pathologies, évitant ainsi aux patients de tomber dans une errance diagnostique dont beaucoup sont victimes. Cette thèse a pour objectif, après quelques rappels physiopathologiques, de définir les caractéristiques cliniques, anatomo-pathologiques et immunologiques des différentes MBAI auxquelles le chirurgien-dentiste peut être confronté dans son exercice quotidien tout en précisant son rôle non seulement dans le diagnostic précoce mais également dans l'orientation et la prise en charge des MBAI.

Discipline ou spécialité :

Médecine buccale

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

fMeSH : Dermatoses vésiculobulleuses ; Maladies de la bouche

Rameau : Muqueuse orale -- Maladies ; Dermatoses bulleuses -- Thérapeutique

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Abstract :

Autoimmune bullous diseases (AIBD) are a group of conditions of various etiologies, of scattered severities and with a variable prognosis. They are characterized by the presence of auto-antibodies directed against different constituent elements of the coating cutaneous-mucous. They can affect all of the skin and mucous membranes. Within the oral cavity, basic bullous lesions are always accompanied by other secondary lesions such as post-bullous ulcerations. The clinical examination makes it possible not only to specify the site of the detachment but also to orient oneself on the nature of the bullous disease. The anatomo-pathological sample for a direct immunofluorescence examination of a skin or mucous membrane biopsy is the first essential step in the positive diagnosis. It makes it possible to affirm the autoimmune nature of the disease and to specify its belonging to one of the two major classes of autoimmune bullous diseases: AIBD intraepithelial and subepidermal AIBD. Although its prevalence is low, AIBD is often a serious and disabling pathology that requires a long-term treatment such as systemic corticosteroid therapy. When AIBD is diagnosed, it can be noted that the oral mucosa is frequently damaged and can also be isolated and even precede the appearance of skin lesions by several months. Therefore, the dental practitioner plays a pivotal role in the early detection of this type of pathologies, notably by preventing patients from falling into diagnostic delay, many of whom are victims. This thesis aims, after a few physio-pathologic reminders, to define the clinical, anatomo pathological and immunological characteristics of the different AIBD encountered by the dental surgeon during his daily practice while specifying its role not only in early diagnosis but also in orientation and support for AIBD.

Branch or specialty :

Oral Medicine

English keywords (MeSH) :

Skin Diseases, Vesiculobullous ; Mouth Diseases

Publication type (MeSH) :

Academic Dissertation

Liste des abréviations

- IFD : Immunofluorescence directe
- IFI : Immunofluorescence indirecte
- Ig : Immunoglobuline
- IV : Intra-veineuse
- MBAI : Maladies bulleuses auto-immunes
- PPN : Pemphigus paranéoplasique
- PB : Pemphigoïde bulleuse
- PC : Pemphigoïde cicatricielle
- PPN : Pemphigus paranéoplasique
- PV : Pemphigus vulgaire
- SLS : Sodium Lauryl Sulfate

Table des matières

INTRODUCTION	3
1 : RAPPELS DES MECANISMES PHYSIO-PATHOLOGIQUES	4
1.1 STRUCTURE DE LA MUQUEUSE BUCCALE.....	4
1.2 LA COHESION CELLULAIRE.....	5
1.3 DESMOSOME.....	6
1.4 HEMIDESMOSOME.....	7
1.5 MECANISME DE FORMATION DES BULLES.....	8
2 : LES DIFFERENTES MALADIES BULLEUSES AUTO-IMMUNES INTRA-EPIDERMiques	11
2.1 PEMPHIGUS VULGAIRE.....	11
2.1.1 <i>Épidémiologie</i>	11
2.1.2 <i>Manifestations cliniques</i>	11
2.1.3 <i>Anatomo-pathologie et diagnostic</i>	14
2.2 PEMPHIGUS PARANEOPLASIQUE.....	15
2.2.1 <i>Épidémiologie</i>	15
2.2.2 <i>Manifestations cliniques</i>	15
2.2.3 <i>Anatomo-pathologie et diagnostic</i>	16
3 : LES DIFFERENTES MALADIES BULLEUSES AUTO-IMMUNES SOUS-EPIDERMiques	17
3.1 PEMPHIGOÏDE BULLEUSE.....	17
3.1.1 <i>Épidémiologie</i>	17
3.1.2 <i>Manifestations cliniques</i>	17
3.1.3 <i>Anatomo-pathologie et diagnostic</i>	18
3.2 PEMPHIGOÏDE CICATRICIELLE.....	19
3.2.1 <i>Épidémiologie</i>	19
3.2.2 <i>Manifestations cliniques</i>	19
3.2.3 <i>Anatomo-pathologie et diagnostic</i>	22
3.3 LA DERMATOSE A IGA LINEAIRE.....	22
3.3.1 <i>Épidémiologie</i>	22
3.3.2 <i>Manifestations cliniques</i>	22
3.3.3 <i>Anatomo-pathologie et diagnostic</i>	23
3.4 L'EPIDERMOLYSE BULLEUSE ACQUISE.....	23
3.4.1 <i>Épidémiologie</i>	23
3.4.2 <i>Manifestations cliniques</i>	24

3.4.3 Anatomopathologie et diagnostic.....	25
4 : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE L'ATTEINTE BUCCALE DES MALADIES BULLEUSES AUTO-IMMUNES.....	26
4.1 LES GINGIVITES EROSIVES.....	26
4.2 LE LICHEN PLAN BUCCAL.....	26
4.3 LES TOXIDERMIES BULLEUSES.....	27
4.4 L'ERYTHEME POLYMORPHE.....	27
5 : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES BULLEUSES AUTO-IMMUNES.....	28
5.1 LE ROLE CRUCIAL DU CHIRURGIEN-DENTISTE.....	28
5.2 TRAITEMENTS.....	28
5.2.1 Traitements locaux.....	29
5.2.2 Traitements systémiques.....	31
5.3 INFORMATIONS AU PATIENT.....	34
5.4 REPERCUSSIONS AU NIVEAU DES SOINS DENTAIRES.....	34
CONCLUSION.....	38
BIBLIOGRAPHIE.....	39
TABLE DES FIGURES.....	44
TABLE DES TABLEAUX.....	46

Introduction

Les maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) sont des pathologies rares. Elles sont caractérisées par la présence d'auto-anticorps dirigés contre différents éléments constitutifs du revêtement cutanéomuqueux. Les MBAI se différencient en deux groupes en fonction du site de formation des bulles : les MBAI intra-épithéliales où le clivage se produit au sein de l'épithélium du fait de l'action des auto-anticorps contre des protéines du complexe desmosomal et les MBAI sous-épithéliales, où les auto-anticorps opèrent au niveau de la jonction dermo-épidermique.

Au cours des nombreuses études portant sur les MBAI, l'atteinte de la muqueuse buccale est non seulement très fréquente mais elle peut être aussi isolée voire précéder de plusieurs mois l'apparition des lésions cutanées. De ce fait, le chirurgien-dentiste a une responsabilité importante dans le dépistage précoce de ce type de pathologies. Outre la possibilité d'instaurer une prise en charge rapide, on permet d'éviter aux patients de subir les affres d'une errance diagnostique comme on peut souvent le constater. Toutefois, la sémiologie des MBAI est parfois proche de pathologies des muqueuses buccales plus fréquentes et il convient donc de rester vigilant et en phase avec les connaissances scientifiques des MBAI pour orienter précocement le diagnostic et la prise en charge.

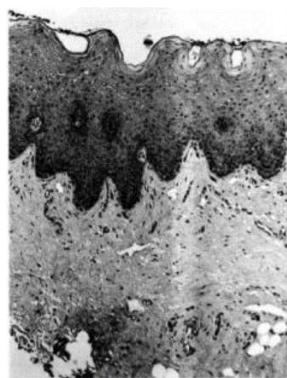
Cette thèse a pour objectif non seulement d'actualiser les données sur les manifestations buccales des différentes maladies bulleuses auto-immunes mais également d'établir quelles sont les réelles répercussions de ces maladies sur l'exercice de la médecine bucco-dentaire, tant au niveau de l'information, du diagnostic, des traitements que des précautions à prendre lorsque le chirurgien-dentiste doit assurer une prise en charge de ces pathologies.

1 : Rappels des mécanismes physio-pathologiques

1.1 Structure de la muqueuse buccale

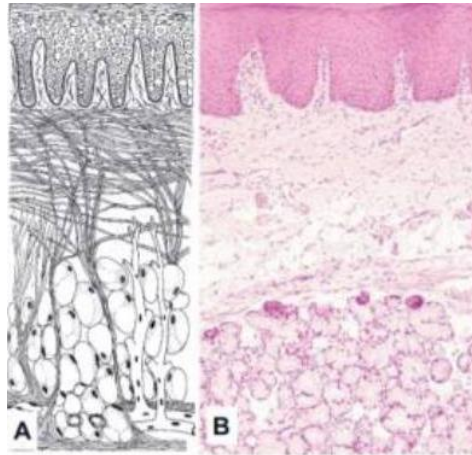
La cavité buccale est intégralement tapissée par une muqueuse reposant sur les plans conjonctifs musculaires et osseux. Elle est en continuité avec le tissu cutané de la face et des lèvres et se poursuit en postérieur par la muqueuse oropharyngée. Elle borde les dents en créant une jonction avec celles-ci au niveau du sulcus. La muqueuse est constituée d'un épithélium de revêtement qui repose sur une couche de cellules conjonctives appelé chorion. Cet épithélium est pavimenteux, pluristratifié, kératinisé au niveau des muqueuses masticatrices et de la face dorsale de la langue, et non kératinisé au niveau des muqueuses bordantes. Il est constitué d'une assise cellulaire basale, d'un corps muqueux de Malpighi, d'une couche superficielle mais aussi de mélanocytes et de cellules de Langerhans. Le chorion lui, est composé par un tissu conjonctif fibro-élastique qui est richement vascularisé dans sa partie superficielle. Son abondance est responsable du relief de la muqueuse. De plus, on y retrouve des glandes salivaires accessoires, mixtes (séromuqueuses) ou muqueuses et des terminaisons nerveuses (1–3). Entre l'épithélium et le chorion se situe une lame basale qui est constituée d'une zone dirigée vers le tissu conjonctif, la « lamina densa » ; et d'une zone près de l'épithélium appelée la « lamina lucida » (4).

Figure 1 : Muqueuse linguale : épithélium malpighien, papillomateux reposant sur un chorion riche en capillaires



Source : Vaillant et Goga, *Dermatologie buccale*, 1997.

Figure 2 : (A) Schéma des principaux composants de la muqueuse buccale (B) Coupe histologique au niveau du palais dur pour mettre en évidence les différentes couches de tissu représentées en (A).



Source : Squier et Brogden, *Human oral mucosa : development, structure and function*, 2001.

1.2 La Cohésion cellulaire

La cohésion cellulaire est assurée par des jonctions spécialisées. On peut distinguer 2 grands types de jonctions, le système de jonction intercellulaire et le système de jonction cellule-matrice extra cellulaire. Le système de jonction intercellulaire peut être divisé en trois groupes :

- Les jonctions serrées (ou jonctions étanches) relient les cellules entre elles et assurent l'étanchéité entre les kératinocytes.
- Les jonctions communicantes mettent en relation le cytoplasme de deux cellules jointes. Elles vont alors permettre le passage de signaux chimiques entre ces cellules.
- Les jonctions d'ancrages attachent les cellules et leur cytosquelette. Nous pouvons différencier les jonctions adhérentes, dont les protéines transmembranaires qui les composent sont reliées aux filaments d'actine intracellulaires ; et les desmosomes dont les protéines elles lient les filaments intermédiaires (1,2).

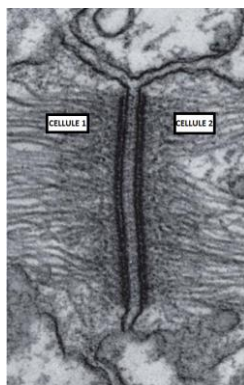
Le système de jonction cellule-matrice extra cellulaire quant à lui comporte deux groupes :

- Les contacts focaux réalisent le chaînon intermédiaire entre les molécules de la matrice extra-cellulaire et les microfilaments d'actine du cytosquelette. Les contacts de ce type s'établissent de manière transitoire pour permettre la migration de cellules le long de la matrice extra-cellulaire.
- Les hémidesmosomes assurent l'ancrage des filaments intermédiaires à la matrice extra-cellulaire.

1.3 Desmosome

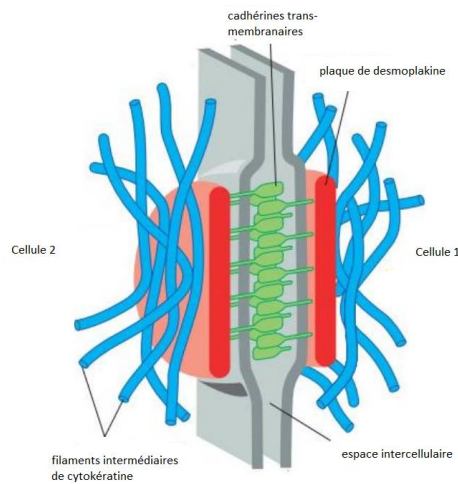
Le terme desmosome est composé des termes grecs « desmo » et « soma » qui signifient respectivement fixation et corps. En effet, les desmosomes vont permettre la cohésion entre les cellules. Les desmosomes sont structurellement semblables aux jonctions adhérentes mais ils lient les filaments intermédiaires et non pas l'actine. Leur principale fonction est de conférer une meilleure résistance mécanique à la cohésion cellulaire. Les desmosomes sont des structures multimoléculaires complexes qui se présentent sous forme de disque d'environ 0,5 µm de diamètre et sur lequel la membrane de deux cellules s'attachent. On peut diviser un desmosome en 3 parties : une partie extracellulaire, une zone transmembranaire et la plaque desmosomale (5). Au niveau de la surface cytoplasmique de chaque cellule en interaction on retrouve une plaque dense constituée par un complexe macromoléculaire de protéines non glycosylées, dont les desmoplakines, la plakoglobine et la plakophiline ; c'est la plaque desmosomale (6). C'est sur celle-ci que se fixent les filaments intermédiaires de cytokératine formant le cytosquelette des kératinocytes. Les régions transmembranaires et extracellulaires du desmosome sont constituées par deux types de glycoprotéines : la desmogléine et la desmocolline ; ce sont des cadhérines et elles assurent la cohésion cellulaire (5). Le mécanisme serait donc le suivant : les protéines d'adhésion transmembranaire de la famille des cadhérines se lient aux plaques desmosomales et interagissent à travers leur domaine extracellulaire pour maintenir ensemble les membranes adjacentes. La desmogléine et la desmocolline via leurs extrémités cytoplasmiques se lient à la plakoglobine et la plakophiline qui vont à leur tour se lier à la desmoplakine. La desmoplakine, elle, se lie aux filaments intermédiaires, reliant ainsi le desmosome à ces filaments (5–7).

Figure 3 : Coupe de l'épiderme de la peau d'un triton au microscope électronique montrant un desmosome joignant deux cellules et la fixation des filaments de kératine par celui-ci.



Source : Alberts et al. *Essential Cell Biology*. 4th ed., 2014.

Figure 4 : Dessin schématique d'un desmosome

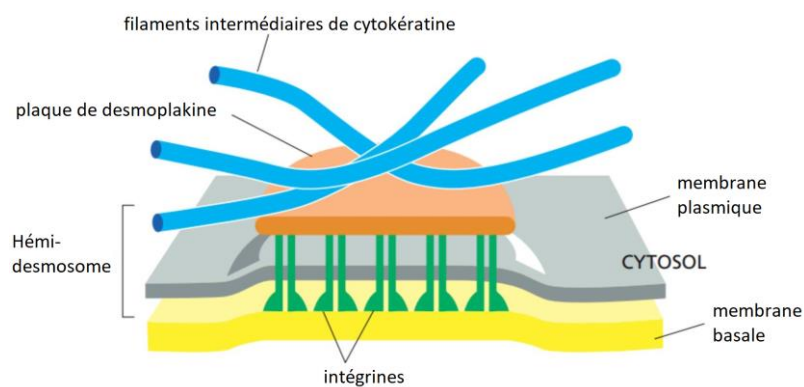


Source : Alberts et al. *Essential Cell Biology*. 4th ed., 2014.

1.4 Hémidésmosome

Les jonctions entre les cellules et la matrice extra cellulaire sont des zones au niveau desquelles on distingue de nombreuses molécules d'adhésion. On retrouve des structures semblables superficiellement à un desmosome sectionné en deux : les hémidésmosomes. Les hémidésmosomes sont constitués de petites protéines complexes, d'un diamètre d'environ 0,5 μm qui jouent un rôle majeur dans l'adhérence des cellules épithéliales à la membrane basale sous-jacente (3).

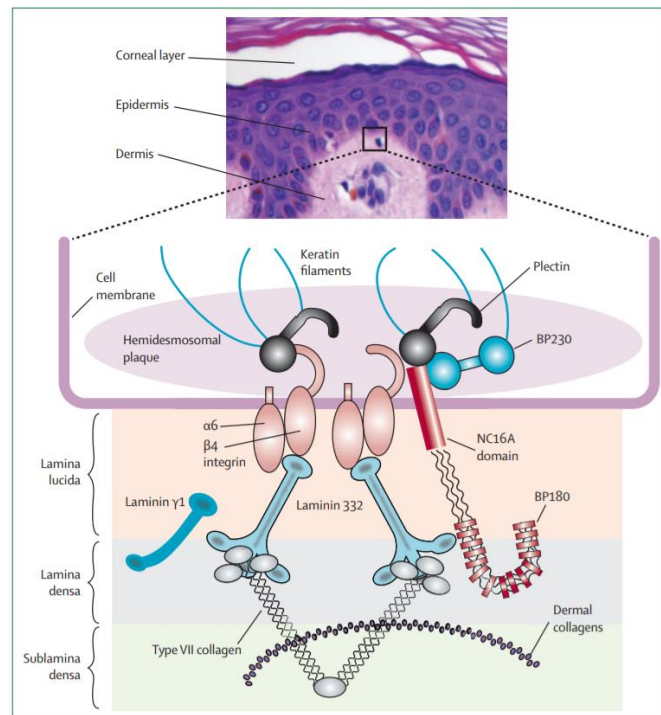
Figure 5 : Dessin schématique d'un hémidésmosome



Source : Alberts et al. *Essential Cell Biology*. 4th ed., 2014.

Les hémidesmosomes sont présents au niveau de la lame basale de la cellule et se lient via des intégrines et des laminines à la lame basale. Ils présentent comme les desmosomes une plaque dense ancrée contenant des protéines intracellulaires telles que BP230 et la plectine. Ces deux protéines interagissent avec l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ et la protéine BP180 (ou collagène XVII). L'intégrine $\alpha 6\beta 4$ est notamment le récepteur de la laminine 332, et avec laquelle elle forme une liaison très forte. Cette dernière se lie dans la lamina densa au collagène VII, un constituant majeur des fibrilles d'ancrage. Ainsi, la laminine 332 forme un pont entre l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ et le chorion. La jonction dermo-épidermique est ainsi assurée par ce complexe (3,8).

Figure 6 : Composition d'un hémidesmosome



Source : Schmidt et Zillikens, « Pemphigoid diseases », 2013.

1.5 Mécanisme de formation des bulles

Une bulle est une collection liquidienne circonscrite superficielle à contenu clair ou séro-hématique de plus de 5 millimètres de diamètre. On peut en retrouver sur la peau ou sur les muqueuses (9).

Le toit de la bulle est fragile et s'érode facilement en bouche pour laisser place à des érosions ou des ulcérations arrondies parfois entourées d'une collerette représentant les tissus résiduels du toit bulleux.

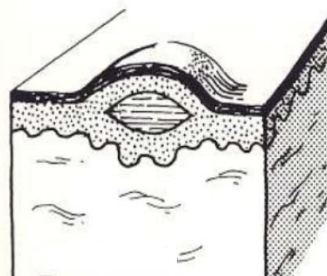
Le siège de la bulle peut être intra-épithélial ou sous-épithélial. Dans le premier cas, la bulle peut résulter d'un clivage au sein de l'épithélium alors que dans le second elle résulte d'un clivage entre l'épithélium et le conjonctif sous-jacent. Il existe une relativement bonne concordance entre l'aspect clinique d'une bulle récente et son type histologique :

- En cas de clivage sous-épithélial : la bulle est tendue, à contenu clair ou parfois hématique.
- En cas de clivage intra-épithélial : la bulle est flasque et fragile.

Les bulles intra-épithéliales peuvent se former selon trois mécanismes distincts : la spongiose, l'acantholyse ou la dégénérescence réticulaire.

- La spongiose correspond à une inflammation dans le tissu conjonctif avec un œdème intraépithélial qui entraînera la dissociation des kératinocytes les uns par rapport aux autres. C'est donc l'augmentation de la pression hydrostatique dans les espaces intercellulaires qui seraient responsable de ce phénomène.
- L'acantholyse est la dislocation des cellules constituant l'épiderme du fait de la perte d'adhérence des cellules entre elles. C'est essentiellement dans les maladies d'origines auto-immunes que l'on retrouve ce type de répercussion. En effet, les desmosomes se retrouvent bloqués par des auto-anticorps dirigés contre eux ce qui aboutit à la perte de la cohésion intercellulaire et donc à la création de bulles de grande taille.
- La dégénérescence réticulaire ou ballonnisante : Elle est d'origine virale (herpès, varicelle etc...) ou médicamenteuse. Elle entraîne un gonflement cellulaire dans un premier temps, puis la nécrose des kératinocytes. Des inclusions virales sont retrouvées dans les kératinocytes, dégénérés ou morts.

Figure 7 : Dessin schématique d'une bulle intra-épithéliale

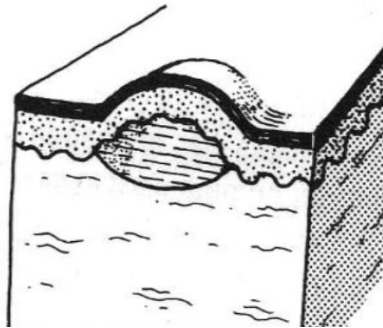


Source : Sahraoui, « Lésions vésiculeuses et bulleuses de la muqueuse buccale », 2014.

Concernant les bulles sous-épithéliales, on distingue trois types de bulles

- La bulle intra-basale : le clivage a lieu au sein de la cellule basale. Le pôle inférieur est toujours solidarisé à la membrane basale.
- La bulle jonctionnelle : le clivage se produit au cœur de la *lamina lucida*. La membrane cytoplasmique cellulaire se trouve dans le toit et la lamina densa au niveau du plancher bulleux.
- La bulle sous-épithéliale vraie : le clivage se produit sous la *lamina densa* qui se retrouve dans le plafond de la bulle.

Figure 8 : Dessin schématique d'une bulle sous-épithéliale



Source : Sahraoui, « Lésions vésiculeuses et bulleuses de la muqueuse buccale », 2014.

Physio-pathologiquement, dans les bulles sous-épithéliales retrouvées dans le cas de maladies bulleuses auto-immunes, les auto-anticorps empêchent les hémidesmosomes d'adhérer à la membrane basale et conduisent ainsi à l'apparition de bulles de tailles variables.

2 : Les différentes maladies bulleuses auto-immunes intra-épidermiques

2.1 Pemphigus vulgaire

2.1.1 Épidémiologie

Le pemphigus vulgaire est une maladie auto-immune muco-cutanée. Il est particulièrement important pour le chirurgien-dentiste car les lésions buccales sont souvent les premiers signes cliniques. En effet, dans deux tiers des cas le pemphigus vulgaire débute par des lésions buccales, et celles-ci précèdent de deux à trois mois les lésions cutanées. Il se peut également que les lésions restent confinées au sein de la cavité buccale.

L'étiologie du pemphigus vulgaire reste encore inconnue malgré de nombreuses études cherchant à élucider le déclenchement de la formation d'auto-anticorps. Il s'agit d'une maladie complexe, dont la prédisposition est multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques et environnementaux.

Si certains auteurs suggèrent des prédispositions génétiques, cela n'a pas encore été clairement démontré. Cependant, on semble retrouver un taux d'incidence augmenté du pemphigus vulgaire chez les populations juives Ashkénazes méditerranéennes, ce qui semble être une base génétique non négligeable. Il semblerait également y avoir un lien génétique fort entre le pemphigus vulgaire et les porteurs de l'halotype HLA-DR4 et HLA-DR6, car environ 95 % des personnes atteintes de pemphigus vulgaris ont aussi l'un de ces types de HLA ou les deux (10,11).

Certaines études parlent de facteurs favorisants endogènes et exogènes tels que la consommation de certains médicaments, l'exposition aux radiations ionisantes, certains allergènes, les chocs émotionnels ou encore le stress (11).

2.1.2 Manifestations cliniques

Le pemphigus vulgaire atteint préférentiellement les muqueuses orales et pharyngées non kératinisées (2/3 des cas). Les lésions buccales sont caractérisées par un clivage intra-épithélial qui se présente sous forme de bulles souples à contenu clair à la surface de muqueuses saines.

Cliniquement, de part leurs parois fines, ces bulles ont une forte tendance à se rompre et à laisser place à des érosions post-bulleuses. Elles sont donc rarement visibles lors de l'examen clinique. Ces érosions sont irrégulières et éclatées et concernent le palais, les joues et les lèvres. L'atteinte gingivale

est présente dans 22 % des cas et le plus souvent en association avec d'autres lésions de la cavité buccale (12,13).

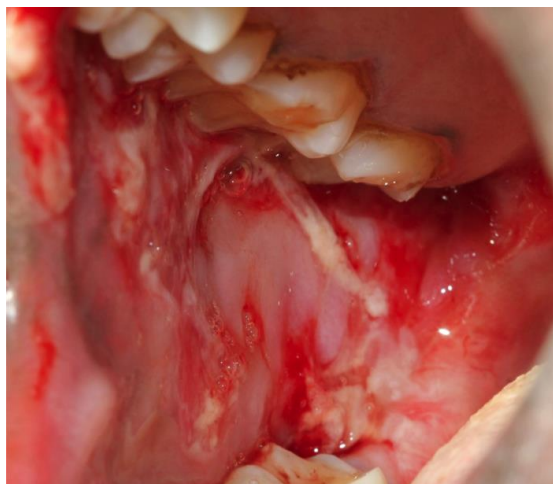
Cliniquement, le signe de Nikolsky est retrouvé. En effet, lorsque l'on applique une pression latérale, de l'air ou en frottant une zone concernée, il se crée un décollement cutané.

Figure 9 : Ulcérations érythémateuses diffuses du palais dur et mou et de la région pharyngée



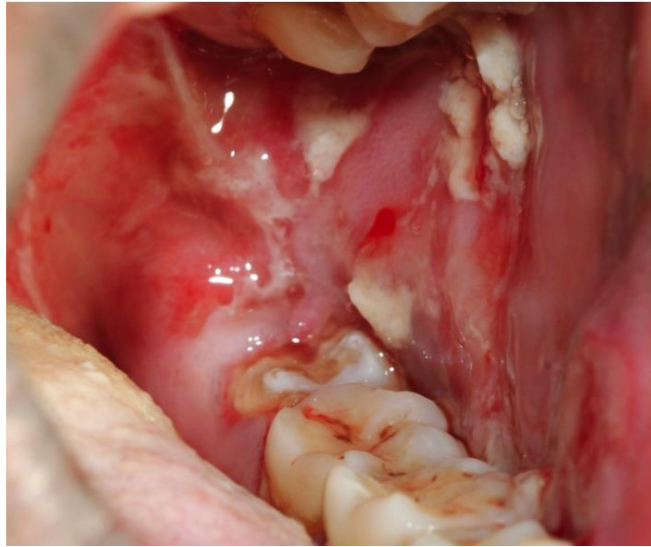
Source : Boros, « Pemphigus vulgaris : diagnosis, treatment, and prognosis », 2018.

Figure 10 : Érosions et ulcérations muqueuses à la face interne de la joue droite chez un patient atteint de pemphigus vulgaire



Source : Dr Ejeil, Consultation de dermatologie buccale, 2016.

Figure 11 : Érosions et ulcérations muqueuses à la face interne de la joue gauche chez un patient atteint de pemphigus vulgaire



Source : Dr Ejeil, Consultation de dermatologie buccale, 2016.

Figure 12 : Érosions et ulcérations du palais dur et mou chez un patient atteint de pemphigus vulgaire



Source : Dr Ejeil, Consultation de dermatologie buccale, 2016.

Concernant les lésions cutanées, celles-ci apparaissent 3 à 4 mois après les lésions buccales et sont localisées au niveau du haut du corps. Elles se présentent sous forme de bulles flasques laissant place à des érosions ou des croûtes avec un signe de Nikolsky positif. Ce sont souvent celles-ci qui permettent d'établir le diagnostic positif mais cela implique un retard diagnostique pouvant aller de 6 mois à 1 an (14).

Figure 13 : Lésion cutanée au Pemphigus Vulgaire située sur le haut du crâne



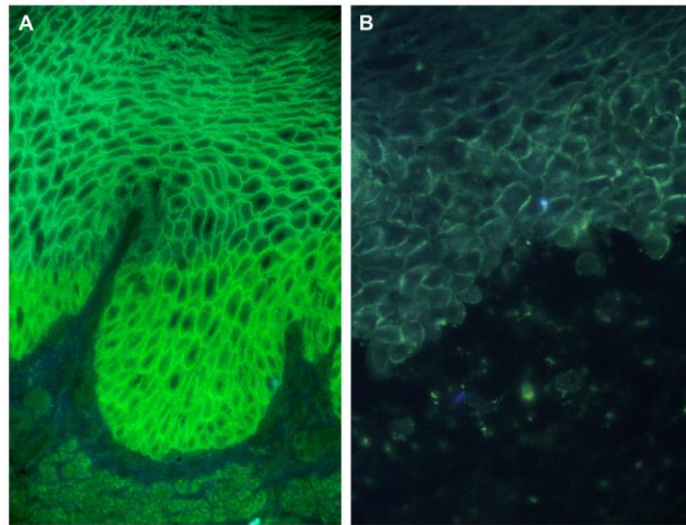
Source : Dr Ejeil, Consultation de dermatologie buccale, 2016.

2.1.3 Anato-pathologie et diagnostic

Des examens complémentaires sont nécessaires pour établir le diagnostic positif de cette pathologie. L'anato-pathologie met en évidence une acantholyse avec un clivage intra-épidermique supra-basal. L'immunofluorescence directe (IFD) est typique, on retrouve un aspect en résille ou en mailles de filet au niveau des assises basales ou sur toute la hauteur grâce aux dépôts d'IgG et de C3. En complément, l'immunofluorescence indirecte (IFI) permet d'évaluer la sévérité de la maladie. Le test ELISA permet d'identifier les antigènes cibles (15).

Au niveau physio-pathologique, l'antigène cible est la desmogléine 3 (dsg3), une molécule d'adhésion desmosomale d'un poids moléculaire de 130 kDa appartenant à la famille des cadhérines. Les desmogléines sont des glycoprotéines qui jouent un rôle crucial dans le contact intercellulaire desmosomale par des interactions spécifiques. Ces interactions sont détruites par des protéases extracellulaires activées par les auto-anticorps. Pour résumer, les auto-anticorps entraînent une destruction du desmosome et une séparation des kératinocytes aboutissant à l'acantholyse. Les fissures intra-épidermiques résultantes conduisent à la formation de bulles et d'érosions (16). Aussi, quand la peau est impliquée, on assiste secondairement au développement d'anticorps ciblés vers une autre cadhérine desmosomale, la desmogléine 1 (dsg1), une glycoprotéine de 160 kDa (17–19).

Figure 14 : Résultats d'immunofluorescence directe chez un patient présentant un pemphigus vulgaire ; coloration intercellulaire avec IgG (A) et C3 (B).



Source : Kossard, « Skin and cancer foundation », 2011.

2.2 Pemphigus paranéoplasique

2.2.1 Épidémiologie

Le pemphigus paranéoplasique (PPN) présente de nombreuses similarités avec le pemphigus vulgaire. Il est rare et fréquemment associé aux hémopathies lymphoïdes. Son pronostic est sombre, associé à un taux de mortalité relativement élevé. Bien que la physio-pathologie du PPN ne soit pas encore complètement connue, il est probable que les auto-anticorps et l'immunité à médiation cellulaire jouent un rôle clé. Les auto-anticorps les plus couramment détectés dans le PPN sont dirigés contre la famille des plakines (7,20).

2.2.2 Manifestations cliniques

Le PPN est caractérisé par un grand polymorphisme clinique. La muqueuse buccale est presque toujours impliquée. Les lésions buccales présentent des formes variables pouvant parfois simuler un erythème polymorphe ou une pemphigoïde cicatricelle. Le plus souvent on retrouve des érosions buccales traînantes et douloureuses situées au niveau de la demi-muqueuse labiale, avec une atteinte caractéristique du versant muqueux externe des lèvres. L'ulcération peut toucher l'ensemble des surfaces de la muqueuse buccale et peut représenter la seule manifestation de cette affection. Une stomatite douloureuse est également souvent retrouvée, causée par une érosion massive de

l'oropharynx (20). L'atteinte muqueuse est sévère et associée à une altération de l'état général. Les muqueuses oculaires, génitales et nasales peuvent également être atteintes.

Figure 15 : Lésions orales retrouvés chez un patient présentant un pemphigus paranéoplasique. Les ulcérations concernent les versants externes des lèvres et la langue.



Source : Paolino et Didona, « Paraneoplastic pemphigus: insight into the autoimmune pathogenesis, clinical features and therapy », 2017.

Les lésions cutanées quant à elles sont le plus souvent papulo-érythémateuses et squameuses. Elles touchent fréquemment la partie supérieure du tronc, l'extrémité céphalique, la paume des mains et la plante des pieds. De plus, le signe de Nikolsky est positif au niveau cutané. L'atteinte muqueuse est sévère, associée à une altération de l'état général du patient.

2.2.3 Anatomo-pathologie et diagnostic

Comme le PPN est difficilement différenciant cliniquement du pemphigus vulgaire, il est donc indispensable de procéder à des examens complémentaires. L'examen anatomo-pathologique sur biopsie met en évidence une acantholyse intra-épithéliale fréquemment associée à des nécroses kératinocytaires et à un infiltrat inflammatoire lymphocytaire dense. L'IFD et l'IFI mettent en évidence des dépôts d'IgG et de C3 à la surface des kératinocytes et le long de la membrane basale. Dans le sérum, on retrouve également des IgG circulants dont la concentration est associée à la gravité de la maladie (15).

Les patients atteints de pemphigus paranéoplasique développent un groupe d'auto-anticorps, parmi lesquels ceux contre l'envoplakine et la périplakine sont presque toujours retrouvés au test ELISA. On retrouve également des anticorps anti-desmogléine 1 et 3 (7).

3 : Les différentes maladies bulleuses auto-immunes sous-épidermiques

3.1 Pemphigoïde bulleuse

3.1.1 Épidémiologie

La pemphigoïde bulleuse (PB) est la plus fréquente des maladies bulleuses auto-immunes. Elle représente 70 % des maladies bulleuses auto-immunes sous-épidermiques et d'après les estimations récentes, il est diagnostiqué environ 1000 nouveaux cas par an en France. Elle touche majoritairement les sujets âgés puisque la moyenne d'âge des sujets atteints est de 80 ans. Les affections neurologiques, l'état grabataire et certains médicaments sont des facteurs de risque liés à la pemphigoïde bulleuse (1,21,22).

3.1.2 Manifestations cliniques

Les manifestations initiales sont souvent trompeuses car non bulleuses : prurit, placards eczématiformes ou urticariens. Elle donne essentiellement des lésions cutanées avec des bulles de grandes tailles, tendues, à toit conservé, à contenu clair, survenant à la fois sur des plaques érythémato-papuleuses mais aussi sur peau saine. Aucune fragilité cutanée n'est à constater à la pression en dehors des lésions bulleuses, d'où une absence du signe de Nikolsky (15).

Les lésions cutanées sont le plus souvent bilatérales et localisées sur les faces de flexion des membres, l'abdomen, et la face interne des cuisses. On peut également retrouver des formes de pemphigoïde localisées ne concernant qu'un seul territoire anatomique.

Les lésions buccales sont rarement révélatrices de la pemphigoïde bulleuse car rares ou isolées si elles sont présentes (13,23,24). Il s'agit d'érosions à fond fibrineux siégeant principalement sur les muqueuses libres (joues, lèvres, palais mou, langue). L'atteinte gingivale est plus rare (25).

Figure 16 : Lésions bulleuses cutanées à la face interne de la cuisse chez un aptien atteint de PB



Source : Collège national des enseignants de dermatologie, « Item 116 - Dermatoses bulleuses auto-immunes », 2011.

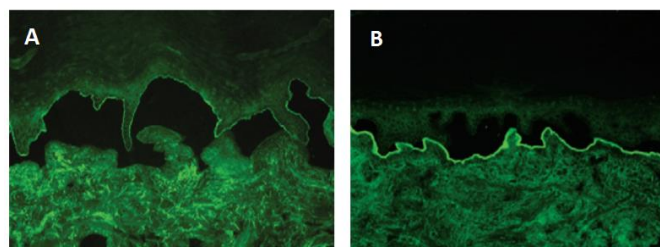
3.1.3 Anato-pathologie et diagnostic

L'examen anato-pathologique sur biopsie d'une bulle montre un clivage sous-épithélial avec un infiltrat inflammatoire de polynucléaires éosinophiles et neutrophiles.

Le diagnostic positif est confirmé ensuite par la présence d'IgG ou de C3 le long de la membrane basale, du côté de l'épithélium, lors l'étude en immunofluorescence directe et indirecte d'une biopsie pratiquée en muqueuse péri-bulleuse (26).

Le mécanisme est auto-immun puisque l'on retrouve des auto-anticorps dirigés contre des protéines de structure qui assurent la jonction dermo-épidermique (hémidesmosomes). Deux antigènes cibles ont été identifiés par les tests ELISA et Western Blot : BPAg 1 de 230 kD et BPAg 2 de 180 kD (27).

Figure 17 : Résultats d'IFI pour les Ac sériques dans les maladies pemphigoïdes. Anticorps contre BP180, intégrine BP230 et $\alpha 6\beta 4$ le long du sommet de la scission artificielle (A), tandis que les Ac contre la laminine 332, l'antigène laminine $\gamma 1/p200$ et le collagène de type VII marquent le bas de la scission (B)



Source : Schmidt et Zillikens, « Pemphigoid diseases », 2013.

3.2 Pemphigoïde cicatricielle

3.2.1 Épidémiologie

La pemphigoïde cicatricielle (PC) est la maladie bulleuse auto-immune la plus fréquemment associée à une atteinte buccale. Les lésions initiales siègent majoritairement au niveau de la muqueuse buccale, impliquée dans 80 % des cas. La PC touche préférentiellement les femmes (ratio d'1,5) avec un âge moyen de 66 ans (24).

3.2.2 Manifestations cliniques

La PC se caractérise par l'atteinte préférentielle des muqueuses avec une évolution cicatricielle et synéchiante. Cliniquement, l'atteinte initiale se présente sous la forme d'une gingivite érosive chronique. On retrouve ensuite des petites bulles bien tendues, souvent petites, fragiles, principalement sur la gencive attachée et parfois sur la fibro-muqueuse palatine. Ces bulles laissent ensuite place à des érosions à fond fibrineux jaunâtre et au pourtour érythémateux.

Figure 18 : Atteinte gingivale vestibulaire se traduisant par une muqueuse érythémateuse chez un patient atteint de PC.



Source : Dr Ejeil, Consultation de dermatologie buccale, 2018.

Figure 19 : Érosions au niveau de la gencive marginale et papillaire palatine chez un patient atteint de pemphigoïde cicatricielle.



Source : Dr Ejeil, Consultation de dermatologie buccale, 2018.

Figure 20 : Gingivite érosive chronique chez un patient atteint de pemphigoïde cicatricielle



Source : Dr Ejeil, Consultation de dermatologie buccale, 2012.

Figure 21 : Ulcérations au niveau du palais dur chez un patient atteint de pemphigoïde cicatricielle



Source : Dr Ejeil, Consultation de dermatologie buccale, 2012.

Le diagnostic clinique se fait sur le signe de la pince qui est positif : La traction du bord épithélial d'une des érosions provoque le décollement de l'épithélium sur la périphérie de l'érosion et ce potentiellement sur de très larges lambeaux (28,29).

Figure 22 : Signe de la pince chez un patient atteint de pemphigïde cicatricielle



Source : Dr Ejeil, Consultation de dermatologie buccale, 2013.

Les lésions buccales sont parfois accompagnées d'atteintes cutanées, oculaires ou de la région génito-anale et plus rarement du nasopharynx, de l'œsophage et du larynx. Les atteintes cutanées concernent environ 30 % des patients. Les lésions oculaires et laryngées, en particulier, peuvent entraîner des séquelles sévères telles que la cécité et l'obstruction des voies respiratoires. L'adjectif «cicatricielle» vient du fait qu'en cicatrisant les lésions laissent persister des cicatrices au niveau de la peau et des yeux (30).

Figure 23 : Lésions cutanées à la pemphigoïde cicatricielle situées à la partie interne de l'avant-bras



Source : Dr Ejeil, Consultation de dermatologie buccale, 2012.

3.2.3 Anatomo-pathologie et diagnostic

La PC est causée par des auto-anticorps dirigés contre plusieurs protéines de la zone de la membrane basale. Bien que le mécanisme physio-pathologique exact de la PC ne soit pas encore complètement élucidé, les données expérimentales suggèrent que les mécanismes immunitaires humoraux et cellulaires peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse de la maladie (31). Il est intéressant de noter que les patients qui présentent des manifestations cliniques, histologiques et immunopathologiques similaires peuvent avoir des anticorps en circulation dirigés contre différents antigènes.

Le diagnostic de certitude se fait par la démonstration de la présence d'anticorps le long de la jonction chorioépithéliale soit par une immunofluorescence directe, soit par immunomicroscopie électronique directe. Chez environ 80 à 100 % des patients présentant des signes cliniques de PC, les études d'IFD donnent un résultat positif avec des dépôts linéaires d'IgG, de C3 et d'IgA le long de la membrane basale (32,33). Les IgA sont plus fréquentes que dans la PB et reflètent l'atteinte muqueuse. Le test ELISA permet de mettre en évidence plusieurs protéines antigéniques : telles que l'antigène pemphigoïde bulleux 1 et 2 (BP 230 et BP 180), le collagène VII et la laminine 332 (15).

3.3 La dermatose à IgA linéaire

3.3.1 Épidémiologie

La dermatose à IgA linéaire est une maladie bulleuse auto-immune rare dont l'incidence serait de 1 cas par million d'habitants en France. On retrouve deux formes, à savoir une forme infantile, plus fréquente, et une forme touchant en majorité les adultes aux alentours de 50 ans. L'étiologie de cette pathologie serait idiopathique mais une origine médicamenteuse peut être retrouvée notamment lors de l'usage de la vancomycine (31).

3.3.2 Manifestations cliniques

Chez l'enfant, la pathologie débute souvent entre 5 et 10 ans, on assiste à une éruption en rosettes de bulles en peau saine et erythémateuse. L'atteinte muqueuse est rare et l'atteinte cutanée se fait préférentiellement sur le visage, les oreilles, les organes génitaux externes et les fesses.

Chez l'adulte, l'éruption est plus trompeuse à type de PB. Elle apparaît généralement après 50 ans. L'atteinte se manifeste par l'apparition de vésicules ou de bulles sur peau saine ou sur placards érythémateux, regroupées de façon herpétiforme. L'atteinte muqueuse est plus fréquente si l'origine est idiopathique et elle accompagne le plus souvent l'éruption cutanée (34,35).

Figure 24 : Bulle située sur la gencive kératinisée chez un patient atteint de dermatose à IgA linéaire



Source : Dr Ejeil, Consultation de dermatologie buccale, 2019.

3.3.3 Anomo-pathologie et diagnostic

Histologiquement, les bulles sont sous-épithéliales. L'infiltrat inflammatoire est constitué en majorité de polynucléaires neutrophiles. La mise en évidence de dépôts linéaires d'IgA plus ou moins associés à des IgG ou des C3 le long de la membrane basale en IFD va confirmer le diagnostic. La recherche d'anticorps circulants est inconstamment positive (15). Par ailleurs, l'IFI permettra de situer ce dépôt d'IgA sur le versant épithélial de la lame basale (35). Enfin, les tests Western Blot et ELISA mettent en évidence les antigènes contre lesquels sont spécifiquement dirigés les IgA que sont principalement : un fragment protéolytique de la protéine BP180 et le collagène de type VII (34).

3.4 L'épidermolyse bulleuse acquise

3.4.1 Épidémiologie

L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) est une maladie vésiculeuse auto-immune rare qui se traduit par la formation de vésicules et de bulles sur la peau et les muqueuses et dont les auto-anticorps sont dirigés contre le collagène VII. Son incidence est de 0,08 à 0,5 par million d'habitants par an sans différence significative d'atteinte entre les sexes (36). L'âge moyen d'apparition de la maladie est d'environ 50 ans, bien que l'on retrouve des cas chez les personnes âgées, les enfants et même chez les nouveaux-nés. L'incidence semble augmenter chez les patients originaires d'Afrique subsaharienne. Cette prédisposition génétique semble être liée à un phénotype HLA particulier (37).

3.4.2 Manifestations cliniques

Il existe quatre formes cliniques distinctes de l'EBA : classique, inflammatoire, la forme de type pemphigoïde cicatricielle et la forme de type pemphigoïde de Brunsting-Perry avec les particularités suivantes de chaque forme au niveau clinique :

- La forme classique est caractérisée par une fragilité cutanée et des bulles tendues apparaissant sur une peau non inflammatoire et au niveau des zones de frottement comme les plis du coude ou l'arrière du genou. Les lésions guérissent par des cicatrices atrophiques ou par des kystes de milium (38,39).
- La forme inflammatoire ressemble à la pemphigoïde bulleuse avec des bulles tendues très répandues situées sur peau érythémateuse. Surtout au niveau du tronc, des extrémités des membres et des plis (40).
- La forme mimant la pemphigoïde cicatricielle concerne presque uniquement les muqueuses. Les bulles et érosions retrouvées au niveau buccal se produisent sur des terrains non-inflammatoires et préférentiellement sur les lèvres et la langue, permettant de la différencier avec la pemphigoïde cicatricielle classique (38).
- La forme de type Brunsting-Perry est associée à des vésicules et bulles situées uniquement sur la tête, le cou et la partie supérieure du tronc. Et contrairement à la pemphigoïde cicatricielle, les muqueuses ne sont pas impliquées (15).

Figure 25 : Érosions et ulcérations situées sur le palais mou et dur chez un patient atteint d'épidermolyse bulleuse acquise



Source : Dr Messeca, Consultation de stomatologie, 2015.

3.4.3 Anatomo-pathologie et diagnostic

L'EBA est causée par des auto-anticorps dirigés contre le collagène de type VII. Cependant concernant le diagnostic positif de cette pathologie, l'immunofluorescence et l'histologie sont non spécifiques puisqu'elles mettent en évidence un dépôt linéaire d'Ig le long de la membrane basale comme dans la pemphigoïde bulleuse, la pemphigoïde cicatricielle et la dermatose à IgA linéaire. Le diagnostic positif sera rendu possible par l'immuno-microscopie par balayage qui révélera des dépôts d'IgG sous la *lamina densa* contrairement à la pemphigoïde bulleuse et à la pemphigoïde cicatricielle où ils se situent au niveau de la lamina lucida (15). L'IFI permet de mettre en évidence les IgG qui se marquent sur le plancher de la bulle. Les tests ELISA et Western blot présentent eux aussi un intérêt non négligeable dans l'identification des IgG anti-collagène de type VII (38,40,41).

4 : Diagnostic différentiel de l'atteinte buccale des maladies bulleuses auto-immunes

Les MBAI sont des pathologies relativement rares et dont le diagnostic est complexe. En effet, la méconnaissance de certaines de ces pathologies et la présence de signes cliniques pouvant orienter vers d'autres pathologies de la muqueuse buccale allongent bien souvent le délai d'établissement du diagnostic positif. Pour établir avec certitude le diagnostic différentiel entre le lichen plan gingival érosif, les maladies bulleuses non auto-immunes et entre les différentes formes cliniques de MBAI, des examens complémentaires sont obligatoires : examen anatomopathologique, immunofluorescence directe, immunofluorescence indirecte, tests ELISA et Western Blot, ou encore l'immunomicroscopie électronique (26).

Les principales pathologies pouvant mimétiser l'atteinte buccale des MBAI sont les suivantes :

4.1 Les gingivites érosives

En cas de gingivite érosive, on retrouve une inflammation gingivale, qui donne à la gencive son aspect érythémateux, ainsi que des pertes de subsances épithéliales plus ou moins profondes mais sans destruction du chorion sous jacent. La gingivite érosive n'a pas un diagnostic en tant que tel mais désigne l'état pathologique de la gencive qui peut être corrélé à diverses affections.

Parmi celles-ci :

- Les gingivites traumatiques : traumatisme soit mécanique, chimique ou encore thermique.
- Les gingivites infectieuses : induite par la plaque ou mycosiques.
- Les gingivites allergiques : correspondent à une réaction allergique à certains composants utilisés par le chirurgien-dentiste. Nous pouvons notamment citer le mercure, le nickel ou encore l'acrylate, le TEGDMA ou le bis-GMA contenus dans les résines dentaires (42).
- Le lichen plan buccal sous sa forme érosive.

4.2 Le lichen plan buccal

Le lichen plan est une pathologie dysimmunitaire cutanéomuqueuse évoluant par alternance de phases inflammatoires et de quiescence. Il peut se présenter sous différentes formes mais dans sa forme la plus typique, on observe un réseau blanc au niveau de la face interne des joues. Durant les phases de poussées inflammatoires, des plages érythémateuses voire érosives sont présentes sur les muqueuses. Ces plages deviennent kératosiques au cours des phases de quiescence de la pathologie

(43). Le lichen plan gingival sous sa forme érosive est plus fréquent que les MBAI, il est donc mieux connu par le chirurgien-dentiste et c'est pourquoi il arrive que les MBAI soient confondues avec lui.

4.3 Les toxidermies bulleuses

Le syndrome de Stevens Johnson et le syndrome de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique) sont des toxidermies très sévères pouvant être mortelles. Ce sont des dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuse. Ces deux syndromes sont caractérisés par la destruction brutale de l'épiderme au niveau cutané et de l'épithélium au niveau des muqueuses. La différenciation de ces deux syndromes s'établit selon la surface corporelle atteinte :

- Dans le syndrome de Stevens-Johnson, moins de 10 % de la surface corporelle est touchée.
- Dans le syndrome de Lyell, des zones de peau très étendues se détachent, et plus de 30 % de la surface corporelle est impliquée.

Cliniquement les atteintes se présentent comme des brûlures plus ou moins étendues du deuxième degré profond (44).

4.4 L'érythème polymorphe

Il correspond à une réaction d'hypersensibilité cutanée et muqueuse post-infectieuse. Toutefois, il a été longtemps confondu avec le syndrome de Stevens-Johnson. L'érythème polymorphe se manifeste par une éruption brutale et asymptomatique de macules érythémateuses, papules, vésicules, ou bulles. La lésion classique est annulaire, avec un centre violacé et un pourtour rose séparés par un anneau plus pâle, on parle de lésion en cocarde. L'atteinte muqueuse peut être semblable à celle d'un syndrome de Stevens-Johnson.

5 : Prise en charge des patients atteints de maladies bulleuses auto-immunes

5.1 Le rôle crucial du chirurgien-dentiste

En tant que spécialiste de la cavité buccale, nous occupons un rôle important dans le diagnostic des maladies bulleuses auto-immunes dont les manifestations buccales sont parfois inaugurales. Comme nous l'avons déjà évoqué, il arrive fréquemment que les premiers symptômes de ces maladies se retrouvent exclusivement au niveau de la muqueuse buccale. Ainsi le chirurgien-dentiste revêt un rôle majeur à plusieurs niveaux :

- Diagnostic précoce
- Communication avec l'équipe de soin – prise en charge multidisciplinaire
- Mise en place d'un traitement des manifestations buccales
- Informations au patient
- Enseignement aux bonnes pratiques de l'hygiène orale dans le cadre de la maladie
- Suivi régulier

Il convient de rappeler que le chirurgien-dentiste est un des piliers de l'équipe médicale en charge du patient. En effet, en plus de permettre un diagnostic précoce et donc une prise en charge accélérée, celui-ci joue un rôle tout au long du traitement de ces patients, du diagnostic jusqu'au suivi après rémission (45). Si le chirurgien-dentiste n'est pas le seul professionnel de santé à fournir diverses informations au patient au sujet de sa maladie, il est bien souvent l'un des premiers à évoquer cette pathologie et c'est pour cela qu'il est primordial de maîtriser les informations qu'il va transmettre.

5.2 Traitements

Le diagnostic précoce et la mise en place d'un traitement adapté sont des éléments clés de la prise en charge des MBAI et vont permettre l'amélioration du pronostic des patients atteints. En effet, la mise en place d'un traitement efficace est primordiale pour permettre :

- De limiter voire stopper l'apparition de nouvelles lésions
- D'obtenir la cicatrisation des lésions existantes
- Maîtriser la douleur (46)
- D'améliorer le quotidien des patients (éducation thérapeutique) (30)
- D'éviter les complications et/ou les récurrences

Cette prise en charge est multidisciplinaire et doit être adaptée en fonction de l'âge du patient, de ses antécédents médicaux, de son état général et de la sévérité des atteintes de la maladie bulleuse.

Au sein de cette équipe, le chirurgien-dentiste est responsable du traitement des lésions buccales. Pour celles-ci, la prise en charge comporte un traitement local qui sera associé ou non à un traitement systémique selon la sévérité des lésions. Le chirurgien-dentiste se doit, dans tous les cas, d'adresser le patient vers un dermatologue référant pour la réalisation d'un bilan d'extension et la planification d'une prise en charge globale (30).

Il existe pour cela des centres hospitaliers de référence pour les maladies bulleuses auto-immunes et dont le centre coordonnateur est la clinique dermatologique de l'hôpital Charles Nicolle à Rouen. La liste exhaustive des centres hospitaliers de référence est disponible sur le site : www.sante.gouv.fr.

Avant tout traitement, des analyses sont effectuées pour anticiper tout risque de complications induit par les traitements. De manière quasi systématique il convient de prescrire :

- Une Numération Formule Sanguine (NFS)
- Un ionogramme sanguin, un dosage de l'urée, une créatininémie
- Un bilan hépatique : ASAT, ALAT, γ GT, Bilirubine et Phosphatase Alcaline
- Un titrage du G6PD (pour anticiper la contre-indication de la dapsons les patients en déficit)

5.2.1 Traitements locaux

Les traitements locaux ont une importance capitale dans la prise en charge des lésions buccales.

Il est important de rappeler que tant que la maladie n'a pas été parfaitement diagnostiquée, il est contre-indiqué de prescrire des corticoïdes. En effet, ceux-ci pourraient fausser le résultat des examens complémentaires. Ces traitements locaux peuvent, selon le stade de la maladie, être mis en place de manière exclusive ou en association avec des traitements systémiques. Dès lors qu'ils sont introduits ils vont notamment permettre la diminution des douleurs et la prévention d'apparition de nouvelles lésions (47).

5.2.1.1 Traitements topiques

Au sein de la cavité buccale, les bulles ne perdurent pas et se transforment presque instantanément en érosions post-bulleuses. Ceci favorise la surinfection des lésions, d'autant plus que les soins d'hygiène bucco-dentaire deviennent insuffisants car trop douloureux (46). Associé à cela, des fonctions essentielles telles que la déglutition, la mastication et la phonation sont diminuées du fait de douleurs parfois trop intenses (48).

De ce fait les traitements topiques ont une place prépondérante dans la prise en charge des lésions buccales et sont à mettre en place le plus rapidement possible pour permettre une diminution des douleurs et donc de retrouver une hygiène bucco-dentaire adaptée ce qui accélérera la cicatrisation des lésions. Il est important de préciser que le chirurgien-dentiste peut poser l'indication de l'utilisation d'un traitement topique selon la sévérité des atteintes buccales. En fonction de la gravité des lésions, le spécialiste de la cavité buccale déterminera si un traitement local sera suffisant ou s'il conviendra de lui associer une thérapeutique systémique.

Parmi les traitements topiques, nous différencions les traitements symptomatiques et les traitements étiologiques. Les traitements symptomatiques ont pour but de supprimer les douleurs qui compromettent bien souvent l'alimentation des patients.

Parmi eux, un anesthésique local peut être prescrit en cas de douleur (ex : gel de Lidocaïne à 2 %).

Et en cas d'atteintes sévères qui compromettent même le brossage, la prescription d'un bain de bouche composé est recommandée : ELUDRIL® à 4 % + MYCOSTATINE® + XYLOCAÏNE® visqueuse à 5 % + Bicarbonates 14‰ pendant 30 s à 1 mn, 6 fois par jour, avant et après les repas. Il faut impérativement prévenir le patient du risque de fausses routes en lien avec la lidocaïne (49–52).

Les traitements étiologiques reposent principalement sur la prescription de gels à base de corticoïdes, et sur des bains de bouches à base d'immunosuppresseurs. Ces derniers ont pour but de minimiser l'apparition de nouvelles bulles.

Les principaux gels à base de corticoïdes utilisés sont :

- Fluocinonide 0,05 %
- Désoximétasone 0,25 % ou 0,05 %
- Propionate de clobétasol 0,05 % (DERMOVAL® crème ou gel)

La posologie correspond généralement à une application digitale deux fois par jour. L'utilisation de ces gels est facilitée lorsque le patient possède des prothèses amovibles qui peuvent servir de support et ainsi permettre une potentialisation de l'effet par contact prolongé avec les muqueuses.

Concernant la prescription de bains de bouche à base de corticoïdes, la prescription courante comprend la dissolution de deux ou trois comprimés effervescents de SOLUPRED® 20 mg dans un demi-verre d'eau, deux à quatre fois par jour, en doses dégressives jusqu'à l'arrêt (52).

5.2.1.2 Soins d'hygiène bucco-dentaires

L'élimination mécanique du biofilm est indispensable pour contrôler les surinfections potentielles. Il convient alors de réinstaurer un brossage doux 3 fois par jour dès que possible. On prescrit l'utilisation d'une brosse à dents ultrasouple 7/100^e (53). La brosse à dent électrique est déconseillée puisqu'elle provoquerait un frottement des muqueuses. Concernant le dentifrice, le brossage peut se faire à l'eau,

au gel de chlorhexidine à 0,12 % ou en utilisant un dentifrice de préférence sans menthol ni sodium lauryl sulfate (SLS) qui sont irritants pour les muqueuses (54). Comme chez le patient sain la technique de brossage utilisée doit être celle de Stillman ou de Bass modifiée. Les deux arcades dentaires doivent être brossées indépendamment.

L'utilisation de brossettes interdentaires ou de fil dentaire peut être mise en place une fois la maladie contrôlée et la gencive cicatrisée (53).

Les soins parodontaux tels que le détartrage et les débridements seront à réaliser dès que possible mais de manière douce, progressive, et manuelle. Le recours aux ultrasons à faible puissance peut se faire du moment que la gencive n'est plus érosive (48).

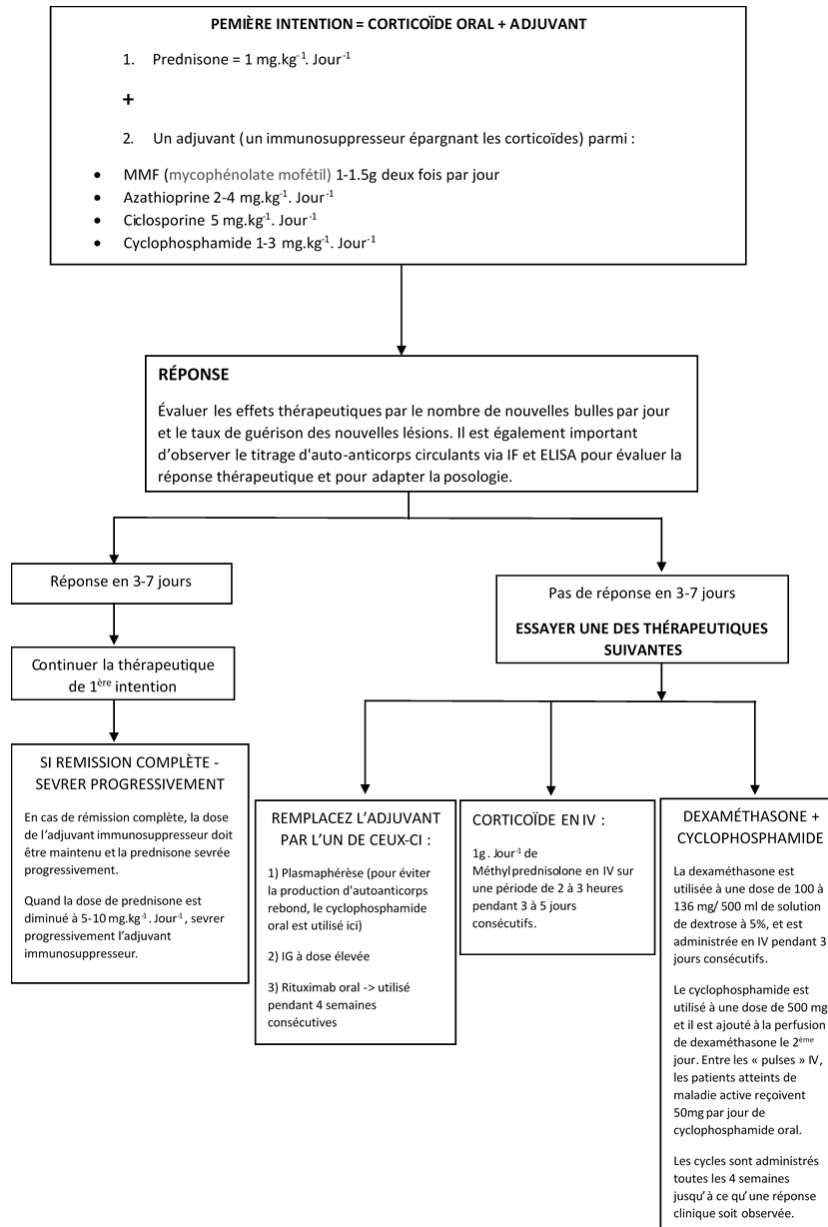
Par ailleurs, l'hygiène des prothèses partielles ou complètes doit être très rigoureuse. Enfin, tous les actes susceptibles de provoquer un frottement important des muqueuses orales sont à bannir pendant les phases active et évolutives des MBAI et l'incitation au sevrage tabagique doit être évoquée si nécessaire.

5.2.2 Traitements systémiques

Les traitements systémiques sont mis en place lors d'atteintes modérées à sévères ou d'atteintes légères réfractaires aux traitements. Ils sont le plus souvent administrés en association des traitements topiques. Les stratégies thérapeutiques et les recommandations concernant la prise en charge des MBAI sont en incessantes évolutions du fait des études scientifiques de plus en plus nombreuses sur le sujet mais la base du traitement reste pour le moment inchangée.

En effet, pour les MBAI, on a recours à un traitement immunosuppresseur à base de corticoïdes. La Prednisone®, à dose de 0,5 à 1,5 mg.kg-1. J-1, représente le corticoïde *per os* de référence.(51,55–59) Les corticoïdes diminuent la production des auto-anticorps et inhibent la libération des médiateurs de l'inflammation. Leur administration se fait généralement en phase initiale puis ils sont utilisés en association à d'autres immunosuppresseurs ce qui permet de diminuer leurs doses et donc leurs effets indésirables. Leur posologie étant adaptée en fonction de l'évolution des lésions. Quand le niveau d'activité de la maladie est contrôlé, le patient est alors sevré progressivement (14). En effet, les corticoïdes ne doivent être administrés qu'à court terme en raison des effets indésirables dangereux. Avec leur action sur le système immunitaire, ils peuvent augmenter le risque de malignité, d'infection et de septicémie (60).

Figure 26 : Exemple d'un algorithme de traitement pour le pemphigus vulgaire



Source : Traduction de l'auteur d'après Pooya Khan Mohammad Beigi, *A clinician's guide to pemphigus vulgaris*, 2018.

Le traitement adéquat sera fonction de la MBAI et du patient :

- **Pour le pemphigus vulgaire :** Dans le cas de formes buccales peu sévères les corticoïdes seuls en bain de bouche sont envisageables. Concernant les formes plus sévères, la corticothérapie générale seule (Prednisone : 0,5 à 1,5 mg/kg/24h) ou associée à un immunosuppresseur tel

que le mycophénolate mofétil, l'azathioprine ou le méthotrexate est le traitement de première ligne (59).

Le rituximab peut aussi être utilisé. Il a été récemment homologué comme traitement de première ligne du pemphigus vulgaire. Il se révèle surtout efficace dans les formes sévères (57,58,61). Enfin, les immunoglobulines IV peuvent aussi être utilisées en monothérapie en cas de corticorésistance.

- **Pour la pemphigoïde bulleuse :** La corticothérapie générale débute par un traitement d'attaque entre 0,5 et 1 mg/kg/24h selon la sévérité et l'étendue de la maladie. Il s'en suit alors une dégression lente sur 4 à 6 mois jusqu'à une dose d'entretien de +/- 0,1 mg/kg/24h (58). On retrouve également d'autres molécules qui sont plus ou moins efficaces selon les cas : l'azathioprine (IMURAN®), le mycophénolate mofétil (CELLCEPT®), le méthotrexate (LEDERTREXATE®), le Rituximab (MabTHERA®), les immunoglobulines IV, la dapsons (DISULONE®).
- **Pour la pemphigoïde cicatricielle :** C'est principalement la dapsons qui possède des propriétés anti-bactérienne et anti-inflammatoire en agissant directement sur les polynucléaires qui sera prescrite. Ainsi que des immunosuppresseurs associés ou non à des corticoïdes *per os*. On retrouve également l'étanercept (un inhibiteur du TNF- α) et le rituximab dont l'intérêt est grandissant dans le cas des formes oculaires (62). De même, dans le cas de formes buccales peu sévères les corticoïdes seuls en bain de bouche sont envisageables.
- **Pour la dermatose à IgA linéaire :**
Chez l'adulte : si l'origine est idiopathique, le traitement de premier choix est la dapsons à dose d'attaque de 50 à 100 mg/24h ou plus. Si l'origine est médicamenteuse, l'arrêt du médicament causal suffit le plus souvent.
Chez l'enfant : la dapsons à la dose de 2 mg/kg/24h reste le traitement de première ligne. Les autres traitements sont la colchicine à 0,5 à 1 mg/24h, la sulfapyridine à la dose de 1,5 g à 3 g/24h ou une antibiothérapie antistaphylococcique par oxacilline, flucloxacilline ou macrolide (34).
- **Pour l'épidermolyse bulleuse acquise :** Pour les formes peu sévères, le choix se porte sur la colchicine ou la dapsons. Pour les formes sévères, on propose la corticothérapie générale en première intention associée à la colchicine ou à la dapsons. En cas d'échec, on envisagera les immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, la ciclosporine, le méthotrexate, les immunoglobulines IV et le rituximab (39).

Enfin, de nouveaux traitements sont toujours en cours de recherche et d'autant plus depuis l'avènement du rituximab (Ac monoclonal IgG contre CD20) qui a révolutionné le traitement du pemphigus en rendant la rémission complète envisageable (58).

Idéalement, le traitement des maladies auto-immunes devrait permettre l'élimination des cellules auto-immunes pathogènes sans affecter l'immunité. Une approche prometteuse dans le traitement du PV est la modification ex vivo de cellules T dérivées du patient pour exprimer un récepteur d'anticorps chimérique, qui permet la reconnaissance sélective et la destruction des lymphocytes B autoréactifs anti-Dsg3 (63,64).

5.3 Informations au patient

Il est évident que notre rôle dans la vulgarisation et la synthèse des informations concernant la pathologie de notre patient est primordiale. Nous devons absolument accompagner l'annonce du diagnostic de toutes les informations les plus capitales pour le patient. Que ce soit à l'oral, sous forme de fiches explicatives ou dans le meilleur des cas en combinant les deux. Un patient bien informé est un patient acteur de sa santé de la façon la plus adaptée. Il faut alors que nos informations transmises au patient regroupent 4 différents objectifs :

- Améliorer la compréhension de la pathologie et des recommandations par le patient.
- Informer et/ou actualiser ses connaissances par la suite.
- Soutenir le patient dans son parcours de soin.
- Permettre au patient de prendre part aux décisions qui le concernent.

Enfin, il convient que les patients soient informés de la présence en France d'une association de patients : « Association Pemphigus-Pemphigoïde-France » créée en 2005 par des patients atteints de MBAI et leurs familles.

Cette association est une réelle ressource dans la prise en charge globale de la maladie en maximisant la coopération et l'entraide entre les patients, les associations de patients et les professionnels de santé.

5.4 Répercussions au niveau des soins dentaires

Selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) d'Avril 2020 révisant celui de 2016 sur la partie des « Recommandations pour la prise en charge bucco-dentaire des patients atteints de maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) avec atteinte buccale » (65), les soins dentaires doivent être réalisés dans des « conditions particulières », chez ces patients atteints de MBAI et ayant une grande fragilité muqueuse :

- Les soins sont à réaliser sous digue en minimisant au maximum les traumatismes des muqueuses orales. Il convient de placer le crampon strictement sur la dent.
- L'anesthésie doit se faire à distance d'éventuelles lésions et le produit doit être injecté le plus lentement possible.
- Il est important de ne pas apposer de coton salivare sec sur la gencive. On peut à la place utilisée des compresses imbibées de chlorexidine à 0.12 % ou de liquide physiologique.
- Ne pas laisser l'aspiration salivaire au contact direct des muqueuses mais préférer l'interposition d'une compresse.

Par ailleurs, le PNDP classe les patients en trois phases distinctes (66):

- **PHASE I** : Atteinte buccale sévère (correspondant souvent au stade initial de la maladie) : nombreuses lésions érosives buccales et/ou étendues.
- **PHASE II** : Atteinte buccale modérée : peu de lésions érosives buccales et elles sont de petite taille.
- **PHASE III** : Atteinte buccale minime : lésions cicatrisées sous traitement (maladie contrôlée par le traitement), mais persistance de sensibilités en bouche.

Selon ces trois phases d'atteinte des patients, des recommandations concernant la prise en charge dentaire et parodontale a également été proposé par le PNDP (Tableau 1).

Tableau 1 : Recommandations concernant la prise en charge dentaire et parodontale selon l'atteinte du patient

	Recommandations concernant l'hygiène orale	Recommandations concernant les soins dentaires et parodontaux
	<p>➤ Bains de bouche (BDB) composé :</p> <p>Eludril® à 4 % 90 mL (1 flacon)</p> <p>Mycostatine® 24 mL (1 flacon)</p> <p>Xylocaïne® à 5 % 24 mL (1 flacon)</p> <p>Bicarbonates 14 ‰ 362 mL (QSP 500 mL).</p> <p>Posologie : 1 verre (80 cc) 6 X/jour (avant et après les repas), à laisser en bouche au minimum 1 minute, puis à recracher, sans rincer la bouche</p>	<p>Proscrire les soins dentaires ou parodontaux autres que :</p> <p>➤ Elimination manuelle à la curette de la plaque dentaire supra-gingivale (au niveau des collets), sans chercher à effectuer un détartrage.</p> <p>➤ Prise en charge des 3 situations d'urgence suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulpite : réaliser la pulpotomie (voir la pulpectomie) de la dent atteinte « sous digue ».

<p>PHASE I = Atteinte buccale sévère</p>	<p>➤ Dès que possible :</p> <p>Brossage doux des dents 3 X/jour (après chaque repas, avant le BDB) avec une brosse à dents ultrasouple 7/100ème, en utilisant un gel de chlorhexidine à 0,12 %. Ne pas faire de brossage interdentaire à ce stade.</p> <p>➤ Sur les lésions douloureuses, avant les repas et/ou avant le brossage dentaire :</p> <p>Lidocaïne visqueuse® 2 % sans dépasser 10 mL 3 fois par jour. Prévenir les patients du risque éventuel de fausses-routes avec la Lidocaïne.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alvéolyse terminale : extraction de la dent atteinte sous couvert d'une antibiothérapie. • Abscess dentaire et parodontal, péri coronarite et cellulite d'origine dentaire : réaliser les soins ou les extractions dentaires sous couvert d'une antibiothérapie pendant 7 à 10 jours. <p>En cas de traitement orthodontique en cours : enlever tout le matériel en place (selon l'étendue des lésions) et utiliser uniquement des gouttières pour stabiliser la position des dents.</p>
<p>PHASE II = Atteinte buccale modérée</p>	<p>➤ Arrêt des BDB composés</p> <p>➤ BDB non alcoolisés à base de chlorhexidine 0,12 % (type PAROEX®) après le brossage des dents 3X/jour.</p> <p>➤ Brossage des dents : 3X/jour, après chaque repas, réalisé si possible avec une brosse à dents standard 15/100ème ou une brosse à dents sensitive à brins coniques (ou maintenir une brosse à dents 7/100ème au niveau des collets dentaires si les sensibilités gingivales persistent) et un dentifrice pour enfant ou du gel de chlorhexidine à 0,12 % (type pâte ELUGEL®).</p> <p>NB : Proscrire le mélange bicarbonates de soude/eau oxygénée comme dentifrice et ne pas associer un dentifrice au fluor au BDB à la chlorhexidine (incompatibles, car inhibition mutuelle).</p>	<p>➤ Détartrage : dès que possible mais doux, progressif, et manuel (à la curette). Les ultrasons à faible puissance peuvent être utilisés lorsque la gencive n'est plus érosive. Réaliser des BDB au PAROEX® à la fin de la séance puis pendant quelques jours. Pas d'antibiothérapie associée (sauf chez les patients à haut risque d'endocardite infectieuse et immunodéprimés).</p> <p>➤ Extractions dentaires non urgentes : de préférence en cas de rémission complète ou quasi-complète de la maladie. Pas d'antibiothérapie associée (sauf chez les patients à haut risque d'endocardite infectieuse et immunodéprimés).</p> <p>➤ Prothèses fixes (implants, couronnes, bridges) et amovibles, dispositifs orthodontiques : uniquement lorsque la MBAI est contrôlée (phase de rémission), en privilégiant les prothèses fixes. En effet, les prothèses amovibles nécessitent toujours un appui muqueux et représentent donc une moins bonne solution prothétique chez ces patients. Par ailleurs, l'état de surface de leurs résines est irritant.</p>
	<p>➤ Arrêt des BDB</p> <p>➤ Réaliser un brossage dentaire 3X/jour avec une brosse à dents standard 15/100ème ou une brosse à dents sensitive à brins coniques et un dentifrice fluoré sans menthol ni lauryl sulfate (type ELMEX®), associés à l'utilisation de brossettes interdentaires.</p>	<p>➤ Concernant la pose de composites, l'utilisation de la digue est indispensable (car la condensation de l'eau sur les surfaces dentaires nuit à l'efficacité des adhésifs amérodentaires, même en l'absence de contamination salivaire). Pour l'éviter, il est</p>

<p>PHASE III = Atteinte buccale minime</p>		<p>possible d'utiliser un CVI comme obturation transitoire (inconvénients : pas de résistance mécanique, pas de polissage possible, mauvaise tenue à long terme et absence de point de contact correct).</p> <p>➤ Surfaçage radiculaire et chirurgie parodontale : uniquement en cas de rémission complète de la MBAI. Néanmoins la chirurgie muco-gingivale est déconseillée chez ces patients, à l'exception des freinectomies et de l'élimination des brides muqueuses (qui ne doivent cependant être réalisées qu'en cas de nécessité absolue par des praticiens très habitués à ces pathologies).</p> <p>➤ Les autres types de chirurgies, notamment les chirurgies d'accès, sont possibles.</p>
---	--	---

Source : Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur les maladies bulleuses auto-immunes, 2020.

Après obtention de la rémission clinique chez les patients atteints de MBAI avec atteinte buccale, il est nécessaire de maintenir le suivi dentaire et parodontal régulièrement et ce à une fréquence d'au moins deux à trois fois par an.

Conclusion

Les maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) sont des pathologies qui même si elles restent rares peuvent atteindre à la fois la peau mais aussi la muqueuse buccale. Par conséquent elles impliquent des prises en charge diverses notamment la Médecine Générale, la Dermatologie et la Médecine Bucco-Dentaire.

Lorsque l'atteinte buccale est isolée, la prise en charge est principalement dévolue au praticien de la Médecine Bucco-Dentaire ce qui lui impose de connaître les divers aspects cliniques de ces pathologies à des fins diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques. De plus, compte tenu des sémiologies proches de ces maladies avec certaines autres pathologies plus communes de la muqueuse buccale, il convient d'être vigilant afin d'éviter au patient les affres d'une errance diagnostique. Pour pallier à cela, deux voies sont à mettre en œuvre.

La première voie repose sur le fait que le praticien de la Médecine Bucco-Dentaire se doit d'être formé et informé pour parfaire ses connaissances sur ces maladies rares à travers une formation continue. En cas de doute pour établir le diagnostic positif, l'adressage du patient restera une priorité, afin non seulement d'assurer une prise en charge sans perte de temps mais aussi d'éviter toute perte de chance.

La deuxième voie concerne le champ de compétence principal du praticien de la Médecine Bucco-Dentaire. Celui-ci doit avant tout garantir le maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire. Cette hygiène demeure un élément essentiel d'une alimentation per os physiologique du patient pour ne pas compromettre son rétablissement. En effet, des carences nutritionnelles seraient susceptibles de favoriser l'apparition de douleurs supplémentaires chez le patient atteint de MBAI.

En résumé, une bonne connaissance des MBAI est ainsi nécessaire pour le praticien de la Médecine Bucco-Dentaire afin d'orienter précocement le diagnostic, d'éviter les erreurs diagnostiques et les répercussions fonctionnelles qui les accompagnent. C'est ainsi que les découvertes, les stratégies thérapeutiques et les recommandations concernant la prise en charge des MBAI sont en perpétuelles évolutions du fait des études scientifiques de plus en plus nombreuses sur le sujet et il est du devoir du praticien de la Médecine Bucco-Dentaire de se maintenir à un haut niveau de connaissance sur les MBAI.

Bibliographie

1. Vaillant L, Goga D. Dermatologie buccale. Paris : Doin; 1997. XVI+295.
2. Alberts B, Johnson A. Molecular biology of the cell. 5th ed. New-York : Garland Science; 2008. pagination multiple [1391] p.
3. Alberts B, Hopkin K, Lewis J. Essential cell biology. 4th ed. New-York : Garland Science ; 2014. XXIII-726-[112] p.
4. Squier C, Brogden KA. Human oral mucosa, development, structure & function. Chichester : Wiley-Blackwell ; 2011. VIII-168 p.
5. Buxton RS, Magee AI. Structure and interactions of desmosomal and other cadherins. *Semin Cell Biol.* 1992;3(3):157-67.
6. Ruiz P, Brinkmann V, Ledermann B. Targeted mutation of plakoglobin in mice reveals essential functions of desmosomes in the embryonic heart. *J Cell Biol.* 1996;135(1):215-25.
7. Huang Y, Li J, Zhu X. Detection of anti-envoplakin and anti-periplakin autoantibodies by ELISA in patients with paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol Res.* 2009;301(10):703-9.
8. Klatte D, Kurpakus M. Immunochemical characterization of three components of the hemidesmosome and their expression in cultured epithelial cells. *J Cell Biol.* 1989;109(6):3377-90.
9. Bergis M. Dermatologie. Issy-les-Moulineaux : Masson; 2006. XII-209 p.
10. Pooya, Beigi. A clinician's guide to pemphigus vulgaris. Cham : Springer. 2018. XXI-188 p.
11. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, Brunetti G, Guerrera LP, Wolf R. Pemphigus : etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors : facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(4):374-81.
12. Dagistan S, Goregen M, Miloglu O, Çakur B. Oral pemphigus vulgaris : a case report with review of the literature. *J Oral Sci.* 2008;50(3):359-62.
13. Budimir J, Mihić LL, Situm M, Bulat V, Persić S, Tomljanović-Veselski M. Oral lesions in patients with pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Acta Clin Croat.* 2008;47(1):13-8.
14. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagia M, Barnadas MA, Borradori L, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(6):1043-6.
15. El Nemnom P, Baeck M, Dachelet C, Marot L. Maladies bulleuses auto-immunes. Louvain Méd [Internet]. déc 2018 [cité 27 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.louvainmedical.be/fr/article/maladies-bulleuses-auto-immunes>
16. Burmester G, Pezzutto A. Atlas de poche d'immunologie. Paris : Flammarion; 2000. XXI-293 p.

17. Venugopal SS, Murrell DF. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(2):233-43, v-vi.
18. Spindler V, Waschke J. Pemphigus : a disease of desmosome dysfunction caused by multiple mechanisms. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [cité 30 nov 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5799217/>
19. Tron F, Gilbert D, Mouquet H, Joly P, Drouot L, Makni S, et al. Genetic factors in pemphigus. *J Autoimmun*. 2005;24(4):319-28.
20. Paolino G, Didona D, Magliulo G, Iannella G, Didona B, Mercuri SR, et al. Paraneoplastic pemphigus : insight into the autoimmune pathogenesis, clinical features and therapy. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):E2532.
21. Bénéton-Benhard N. Pemphigoïde bulleuse. *Presse Médicale*. 2010;39(10):1058-65.
22. Vaillant L, Meunier L. Autoimmune bullous skin diseases. *Ann Dermatol Venerol*. 1997;124(1):46-56.
23. Vaillant L, Bernard P, Joly P, Prost C, Labeille B, Bedane C, et al. Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 1998;134(9):1075-80.
24. 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;54(6):656-62.
25. Kridin K, Bergman R. Assessment of the prevalence of mucosal involvement in bullous pemphigoid. *JAMA Dermatol*. 2019;155(2):166-71.
26. Morrison LH. Direct immunofluorescence microscopy in the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. *Clin Dermatol*. 2001;19(5):607-13.
27. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet*. 2013;381(9863):320-32.
28. Rashid H, Lamberts A, Diercks GFH, Pas HH, Meijer JM, Bolling MC, et al. Oral lesions in autoimmune bullous diseases : an overview of clinical characteristics and diagnostic algorithm. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(6):847-61.
29. Vaillant L, Hüttenberger B. [Acquired bullous diseases of the oral mucosa]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2005;106(5):287-97.
30. Dridi S, Anne-Laure E, Gaultier F. Dépistage des dermatoses bulleuses auto-immunes : le rôle de l'odontologiste. *Inf Dent*. 2013;18/19:2-9.
31. Sciubba JJ. Autoimmune aspects of pemphigus vulgaris and mucosal pemphigoid. *Adv Dent Res*. 1996;10(1):52-6.
32. Rogers RS, Perry HO, Bean SF, Jordon RE. Immunopathology of cicatricial pemphigoid : studies of complement deposition. *J Invest Dermatol*. 1977;68(1):39-43.
33. Bernard P, Prost C, Lecerf V, Intrator L, Combemale P, Bedane C, et al. Studies of cicatricial pemphigoid autoantibodies using direct immunoelectron microscopy and immunoblot analysis. *J Invest Dermatol*. 1990;94(5):630-5.

34. Juratli HA, Sárdy M. Linear IgA bullous dermatosis. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb.* 2019;70(4):254-9.
35. Leroux C, Prost C, Joly P. Maladies bulleuses auto-immunes [Internet]. 2009. Disponible sur: <http://www.chu-rouen.fr/crnmba/Maladies%20Bulleuses%20Auto-Immunes.pdf>
36. Kridin K, Kneiber D, Kowalski EH, Valdebran M, Amber KT. Epidermolysis bullosa acquisita : a comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2019;18(8):786-95.
37. Ludwig RJ, Recke A, Bieber K, Müller S, Marques A de C, Banczyk D, et al. Generation of antibodies of distinct subclasses and specificity is linked to H2s in an active mouse model of epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol.* 2011;131(1):167-76.
38. Caux F. Diagnosis and clinical features of epidermolysis bullosa acquisita. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):485-91, x.
39. Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, et al. Epidermolysis bullosa acquisita : what's new ? *J Dermatol.* 2010;37(3):220-30.
40. Chen M, Kim GH, Prakash L, Woodley DT. Epidermolysis bullosa acquisita : autoimmunity to anchoring fibril collagen. *Autoimmunity.* 2012;45(1):91-101.
41. Cobos G, Mu E, Cohen J, Beasley J, Brinster N, Femia A. Epidermolysis bullosa acquisita. *Dermatol Online J* [Internet]. 2017 [cité 16 juin 2021];23(12). Disponible sur: <https://escholarship.org/uc/item/4jk4333w>
42. McParland H, Warnakulasuriya S. Oral lichenoid contact lesions to mercury and dental amalgam : a review. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:589569.
43. Ejeil A. 13 ans de consultation de pathologies de la muqueuse buccale à l'hôpital Bretonneau [Internet]. *AOnews le magazine dentaire qui nous rassemble.* [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.aonews-lemag.fr/ao-34-35-13-ans-de-consultation-pathologies-muqueuse-buccale-juin-2020/>
44. Siah S, Baite A, Bakkali H, Atmani M, Ababou K, Ihrari H. Prise en charge du syndrome de Lyell ou necrolyse epidermique toxique. *Ann Burns Fire Disasters.* 2009;22(3):142-6.
45. Saccucci M, Di Carlo G, Bossù M, Giovarruscio F, Salucci A, Polimeni A. Autoimmune diseases and their manifestations on oral cavity : diagnosis and clinical management. *J Immunol Res.* 2018;2018:6061825.
46. Bilgic A, Aydin F, Sumer P, Keskiner I, Koc S, Bozkurt S, et al. Oral health related quality of life and disease severity in autoimmune bullous diseases. *Niger J Clin Pract.* 2020;23(2):159-64.
47. Rajan B, Ahmed J, Shenoy N, Denny C, Ongole R, Binnal A. Assessment of quality of life in patients with chronic oral mucosal diseases : a questionnaire-based study. *Perm J.* 2014;18(1):e123-127.
48. 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):138-41.

49. Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo NP. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 [cité 2 sept 2020];2010(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138251/>
50. Martin LK, Agero AL, Werth V, Villanueva E, Segall J, Murrell DF. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009 [cité 2 sept 2020];(1). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006263.pub2/full>
51. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(4):622-8.
52. Joly P, Jelti L, Caux F. Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS) Pemphigus. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes; 2018.
53. Dridi S-M. Soins dentaires dans les Pemphigus et les Pemphigoïdes [Internet]. Disponible sur: http://pemphigus.asso.fr/files/26__Soins_dentaires_dans_les_Pemphigus_et_les_Pemphigoïdes__Dc_Dridi.pdf
54. Lawrence LM, Farquharson A, Brown RS, Vatanka HO. Oral tissue irritants in toothpaste : a case report. *J Clin Pediatr Dent*. 2013;38(1):75-8.
55. Siegel J, Eaglstein WH. High-dose methylprednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 1984;120(9):1157-65.
56. Morel P, Guillaume JC. [Treatment of bullous pemphigoid with prednisolone only : 0.75 mg/kg/day versus 1.25 mg/kg/day. A multicenter randomized study]. *Ann Dermatol Venerol*. 1984;111(10):925-8.
57. Sinha AA, Hoffman MB, Janicke EC. Pemphigus vulgaris : approach to treatment. *Eur J Dermatol EJD*. 2015;25(2):103-13.
58. Di Lernia V, Casanova DM, Goldust M, Ricci C. Pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid : update on diagnosis and treatment. *Dermatol Pract Concept*. 2020;10(3):e2020050.
59. Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T. Diagnosis and treatment of pemphigus. *Immunotherapy*. 2012;4(7):735-45.
60. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term systemic corticosteroid exposure : a systematic literature review. *Clin Ther*. 2017;39(11):2216-29.
61. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (ritux 3) : a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389(10083):2031-40.
62. Werth VP, Fivenson D, Pandya AG, Chen D, Rico MJ, Albrecht J, et al. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*. 2008;144(1):25-32.
63. Ellebrecht CT, Bhoj VG, Nace A, Choi EJ, Mao X, Cho MJ, et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease. *Science*. 2016;353(6295):179-84.

64. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus : current and future therapeutic strategies. *Front Immunol.* 2019;10:1418.
65. Joly P, Jelti L, Caux F. Protocole national de diagnostic et de soins pemphigoïde bulleuse. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes; 2020.
66. Sobocinski V, Dridi S-M, Bisson C, Jeanne S, Gaultier F, Prost-Squarcioni C, et al. [Oral care recommendations for patients with oral autoimmune bullous diseases]. *Ann Dermatol Venereol.* 2017;144(3):182-90.

Table des figures

Figure 1 : Muqueuse linguale : épithélium malpighien, papillomateux reposant sur un chorion riche en capillaires.....	4
Figure 2 : (A) Schéma des principaux composants de la muqueuse buccale (B) Coupe histologique au niveau du palais dur pour mettre en évidence les différentes couches de tissu représentées en (A)...	5
Figure 3 : Coupe de l'épiderme de la peau d'un triton au microscope électronique montrant un desmosome joignant deux cellules et la fixation des filaments de kératine par celui-ci.....	6
Figure 4 : Dessin schématique d'un desmosome.....	7
Figure 5 : Dessin schématique d'un hémidesmosome.....	7
Figure 6 : Composition d'un hémidesmosome	8
Figure 7 : Dessin schématique d'une bulle intra-épithéliale.....	9
Figure 8 : Dessin schématique d'une bulle sous-épithéliale	10
Figure 9 : Ulcérations érythémateuses diffuses du palais dur et mou et de la région pharyngée	12
Figure 10 : Érosions et ulcérations muqueuses à la face interne de la joue droite chez un patient atteint de pemphigus vulgaire	12
Figure 11 : Érosions et ulcérations muqueuses à la face interne de la joue gauche chez un patient atteint de pemphigus vulgaire	13
Figure 12 : Érosions et ulcérations du palais dur et mou chez un patient atteint de pemphigus vulgaire	13
Figure 13 : Lésion cutanée au Pemphigus Vulgaire située sur le haut du crâne.....	14
Figure 14 : Résultats d'immunofluorescence directe chez un patient présentant un pemphigus vulgaire ; coloration intercellulaire avec IgG (A) et C3 (B).	15
Figure 15 : Lésions orales retrouvés chez un patient présentant un pemphigus paranéoplasique. Les ulcérations concernent les versants externes des lèvres et la langue.....	16
Figure 16 : Lésions bulleuses cutanées à la face interne de la cuisse chez un patient atteint de PB ...	18
Figure 17 : Résultats d'IFI pour les Ac sériques dans les maladies pemphigoïdes. Anticorps contre BP180, intégrine BP230 et $\alpha 6\beta 4$ le long du sommet de la scission artificielle (A), tandis que les Ac contre la laminine 332, l'antigène laminine $\gamma 1/p200$ et le collagène de type VII marquent le bas de la scission (B)	18
Figure 18 : Atteinte gingivale vestibulaire se traduisant par une muqueuse érythémateuse chez un patient atteint de PC.	19

Figure 19 : Érosions au niveau de la gencive marginale et papillaire palatine chez un patient atteint de pemphigoïde cicatricielle.	20
Figure 20 : Gingivite érosive chronique chez un patient atteint de pemphigoïde cicatricielle.....	20
Figure 21 : Ulcérations au niveau du palais dur chez un patient atteint de pemphigoïde cicatricielle	20
Figure 22 : Signe de la pince chez un patient atteint de pemphigoïde cicatricelle	21
Figure 23 : Lésions cutanées à la pemphigoïde cicatricielle situées à la partie interne de l'avant-bras.	21
Figure 24 : Bulle située sur la gencive kératinisée chez un patient atteint de dermatose à IgA linéaire	23
Figure 25 : Érosions et ulcérations situées sur le palais mou et dur chez un patient atteint d'épidermolyse bulleuse acquise	24
Figure 26 : Exemple d'un algorithme de traitement pour le pemphigus vulgaire	32

Table des tableaux

Tableau 1 : Recommandations concernant la prise en charge dentaire et parodontale selon l'atteinte du patient	35
---	----

Vu, le Directeur de thèse

Vu, l'Administrateur provisoire de l'UFR d'Odontologie

Docteur Charles-Daniel ARRETO

Professeur Vianney DESCROIX

Vu, le Président d'Université de Paris

Professeur Christine CLERICI

Pour le Président et par délégation,

L'Administrateur provisoire Vianney DESCROIX

Les répercussions des maladies bulleuses auto-immunes en médecine bucco-dentaire

Timothé Rozé. Les répercussions des maladies bulleuses auto-immunes en médecine bucco-dentaire. 2021. 46 p. : ill., tabl. Réf. bibliographiques p. 39-43.

Sous la direction de M. le Docteur Charles-Daniel Arreto

Université de Paris
UFR d'Odontologie
1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge