

■ Le dossier – Pathologies buccales de l'adulte

Manifestations buccales du pemphigus profond

RÉSUMÉ : Le pemphigus est une maladie bulleuse auto-immune rare, débutant le plus souvent par des érosions buccales traînantes douloureuses isolées. Une bonne connaissance de ses manifestations buccales est nécessaire car elle permet de poser le diagnostic précocement et de rapidement débuter un traitement adapté. La prise en charge thérapeutique a d'ailleurs considérablement changé au cours des dernières années car le rituximab est désormais le traitement de première intention, permettant d'éviter les complications anciennement observées avec la corticothérapie générale prolongée à forte dose.



C. ISNARD
Service de Dermatologie, hôpital Cochin, PARIS.

Le pemphigus est une maladie bulleuse auto-immune touchant la peau et les muqueuses pouvant mettre en jeu le pronostic vital, et caractérisée par la présence d'autoanticorps généralement dirigés contre les desmoglécines 1 (pemphigus superficiel) et/ou 3 (pemphigus profond) [1, 2]. Ces protéines transmembranaires sont constitutives des desmosomes, eux-mêmes responsables de la cohésion inter-kératinocytaire. La fixation des auto-anticorps sur ces protéines de jonction entraîne une perte de la cohésion interkératinocytaire (acantholyse) aboutissant à la formation d'une bulle intra-épithéliale ou intra-épidermique.

La desmoglécine 1 étant présente uniquement dans la peau, nous ne parlerons pas ici du pemphigus superficiel dont l'atteinte est uniquement cutanée.

Le **pemphigus profond ou vulgaire** correspond à la forme de pemphigus la plus fréquente. Il s'agit d'une maladie rare avec une incidence variable selon les auteurs, allant de 1 à 16 nouveaux cas par million d'habitants et par an [3, 4]. Il touche habituellement l'adulte (entre 40 et 60 ans) et débute le plus souvent par une atteinte

buccale pouvant précéder de plusieurs mois, voire années, l'atteinte cutanée. Il existe des formes muqueuses pures (avec présence d'anticorps dirigés contre la desmoglécine 3) et des formes mucocutanées (présence d'anticorps anti-desmoglécines 1 et 3).

■ Diagnostic clinique

Compte-tenu de leur fragilité, il est exceptionnel de constater des bulles intrabuccales. La rupture de leur toit laisse place à la présence d'érosions douloureuses. Celles-ci sont, de façon caractéristique, à fond rouge vif avec un pourtour opalin ou blanchâtre parfois discrètement surélevé (**fig. 1**). Cet aspect érythémateux est lié à la persistance prolongée de cellules de l'assise basale empêchant la formation de fibrine [5].

En cas de chronicité des érosions, des dépôts fibrineux jaunes à bords nets apparaissent à la suite de la disparition de l'assise basale protectrice (**fig. 2**).

Ces érosions peuvent toucher le palais, la langue, la face interne des joues ainsi que les collets dentaires donnant un aspect

Le dossier – Pathologies buccales de l'adulte



Fig. 1 : Érosions post-bulleuses à fond rouge vif.



Fig. 2 : Érosions post-bulleuses anciennes à fond fibrineux de la face latérale droite de langue.



Fig. 3 : Chéilite inférieure érosive et croûteuse.



Fig. 4 : Leuco-œdème de la face interne de la joue droite chez une patiente atteinte de pemphigus.

de gingivite érosive. Une chéilite érosive et croûteuse peut accompagner ces lésions (fig. 3). Comme dans l'érythème polymorphe, un leuco-œdème peut parfois être observé (fig. 4). On le retrouve le plus souvent à la face interne des joues, mais aussi sur la langue et la face interne des lèvres et se présente cliniquement sous la forme d'un aspect opalin à limites floues. Il correspond à une augmentation de l'épaisseur de l'épithélium avec œdème intra-cellulaire et augmentation du contenu glycogénique des kératinocytes du corps muqueux. Enfin, des microbulles hémorragiques peuvent également être visualisées sur la muqueuse buccale. Celles-ci correspondent plus à une fragilité de la muqueuse qu'à une activité de la maladie.

Ces lésions buccales peuvent se surinfecter par le virus de l'herpès (HSV) qu'il convient de rechercher par la réalisation d'une PCR assez systématiquement au moment du diagnostic et au moindre doute en cas d'apparition d'érosions buccales au cours du suivi [6, 7].

Les muqueuses génitales, anales et plus rarement conjonctivales peuvent être atteintes. Une atteinte œsophagienne est également possible. Contrairement à la pemphigoïde des muqueuses, leur évolution est non synéchiante [8, 9].

Bien connue des dermatologues, l'atteinte cutanée se caractérise par des



Fig. 5 : Bulle flasque en peau saine du coude droit avec présence de croûtes.

bulles flasques en peau saine, notamment sur les zones de frottement (fig. 5), laissant rapidement place à des érosions. Un signe de Nikolsky est fréquemment retrouvé en périphérie des lésions.

Diagnostic paraclinique

Le diagnostic de pemphigus repose sur l'association de lésions cliniques évocatrices, d'une image histologique d'acantholyse, et d'une immunofluorescence directe positive [10].

Il est important de noter que ces examens doivent être réalisés **avant la mise en place des traitements** (locaux et généraux) risquant de négativer les prélèvements, et donc source d'erreurs.

Le choix du site de réalisation du prélèvement est également majeur. La biopsie pour examen histologique standard doit être réalisée en bordure d'une érosion. Elle montre alors la présence d'une acantholyse profonde, supra-basale.

Si la lésion biopsiée est récente, il peut ne pas exister d'infiltrat inflammatoire dans le chorion. La biopsie pour IFD doit être réalisée en muqueuse cliniquement saine, à distance des lésions. Elle retrouvera alors un aspect en "résille" ou en "mailles de filet" correspondant aux dépôts d'immunoglobulines G et/ou de C3 sur la membrane des kératinocytes.

Bien que moins réalisé en pratique courante actuellement, le cytodagnostic de Tzanck peut également être utile pour orienter vers le diagnostic de pemphigus [11]. Il a l'avantage d'être rapide (résultat dans la journée). Il s'effectue en raclant le fond d'une érosion avec une spatule et en étalant le produit recueilli sur une lame. En cas de pemphigus, celui-ci met en évidence des cellules basales ou parabasales isolées ou groupées en petits amas dont le cytoplasme présente une hyperbasophilie périphérique en "liseré de deuil". Il permet également de regarder s'il existe un effet

cytopathogène viral, signe de surinfection herpétique.

Les autres examens à réaliser sont :

- une LFI sur peau humaine normale ou sur œsophage de rat ou de singe à la recherche d'anticorps anti-substance intercellulaire ;
- un test ELISA à la recherche d'anticorps anti-Dsg1 et anti Dsg3.

Enfin, un bilan préthérapeutique est également nécessaire afin d'éliminer un foyer infectieux évolutif.

Les principaux diagnostics différentiels à évoquer sont :

- devant la présence d'une gingivite érosive : un lichen plan érosif et une pemphigoïde des muqueuses,
- en cas d'atteinte muqueuse isolée : un érythème polymorphe dans une forme muqueuse pure.

■ Prise en charge thérapeutique

L'objectif du traitement est la cicatrisation des érosions, la régression de la gêne fonctionnelle liée à la maladie ainsi que la prévention des récurrences [12].

La prise en charge thérapeutique du pemphigus s'est considérablement modifiée ces dernières années puisque le rituximab est désormais le traitement de première intention.

Un essai thérapeutique randomisé réalisé sous l'effigie du groupe "Bulles" de la Société française de dermatologie, et ayant porté sur 90 patients, a montré l'efficacité du rituximab en traitement de première intention du pemphigus par rapport à une corticothérapie générale standard, avec un taux de rémission complète à 2 ans proche de 90 % et un sevrage possible de la corticothérapie générale à 6 mois chez un nombre important de patients [13].

Le rituximab a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement

du pemphigus modéré à sévère d'abord par la *Food and Drug Administration* puis par l'Agence européenne du médicament [14].

En cas de pemphigus vulgaire peu sévère (atteinte buccale peu étendue et lésions cutanées < 5 % de la surface corporelle) : un traitement par dermocorticoïdes d'activité forte peut être essayé à condition que les taux d'anticorps circulants soient très faibles, voire nuls. Sinon, un traitement par rituximab 1 g J0-J14 seul ou en association à une faible et courte corticothérapie générale (0,5 mg/kg avec décroissance sur 3-4 mois) peut être proposé.

En cas de pemphigus vulgaire modéré à sévère (défini par l'atteinte de deux muqueuses ou plus parmi les muqueuses buccale, génitale, anale, ophtalmique ; une atteinte buccale étendue ou une dysphagie ayant entraîné un amaigrissement ; ou une atteinte cutanée > 5 % de la surface corporelle) : un traitement par rituximab 1 g J0-J14 en association à une corticothérapie générale 0,5 à 1 mg/kg à décroître sur 3 à 6 mois est à réaliser.

Le traitement d'entretien à M6 dépend de la réponse clinique et du taux d'anticorps circulants à M3 [15]. En cas de réponse clinique incomplète ou d'un taux d'anticorps circulants important à M3, une perfusion de rituximab (500 mg ou 1 g) est à réaliser.

Enfin, une perfusion d'entretien de rituximab 500 mg à M12 et M18 est recommandée.

Une prise en charge buccodentaire et parodontale est également un élément indispensable du traitement.

Une bonne hygiène buccodentaire quotidienne est nécessaire [12]. Celle-ci repose sur :

- La réalisation de bains de bouche 3 à 6 fois par jour :
 - en cas d'atteinte sévère : Eludril à 0,5 % 90 mL (1 flacon) + Mycostatine 24 mL

(1 flacon) + Xylocaïne à 5 % 24 mL (1 flacon) + bicarbonate 14‰ 362 mL (QSP 500 mL) ;

– en cas d'atteinte modérée : des bains de bouches non alcoolisés à base de chlorhexidine 0,12 % (type Paroex) après le brossage des dents.

- Un brossage des dents 3x/jour avec :
 - en cas d'atteinte sévère : une brosse à dents ultrasouple 7/100^e (Inava) en utilisant un gel de chlorhexidine à 0,12 % (type Elugel) ou un dentifrice pour enfant ;
 - en cas d'atteinte modérée : une brosse à dents souple standard 15/100^e et un dentifrice pour enfant ou du gel de chlorhexidine à 0,12 % (type pâte Elugel) ;
 - en cas d'atteinte minime : une brosse à dents souple standard 15/100^e et un dentifrice fluoré sans menthol ni lauryl sulfate (type Elmex), associés à l'utilisation de brossettes interdentaires.

- Ainsi qu'un détartrage biannuel en cas d'atteinte légère à modérée (à proscrire en cas d'atteinte sévère).

Remerciements : au Dr Vannina SETA.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMAGAI M, KLAUS-KOVTUN V, STANLEY JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell*, 1991; 67:869-877.
2. LANGAN SM, SMEETH L, HUBBARD R *et al.* Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ*, 2008;337:a180.
3. CHAMS-DAVATCHI C, VALIKHANI M, DANESHPAZHOOH M *et al.* Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol*, 2005;44:470-476.
4. PISANTI S, SHARAV Y, KAUFMAN E *et al.* Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1974;38:382-387.
5. KUFFER R, LOMBARDI T, HUSSON-BUI C *et al.* La Muqueuse buccale de la clinique au traitement.

Le dossier – Pathologies buccales de l'adulte

6. MERLANT M, SETA V, BERNARD P *et al.* Pemphigus and herpes: Multicentre survey and literature review. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:477-485
7. SETA V, FICHEL F, MERITET JF *et al.* Dermatose et surinfection herpétique: étude rétrospective de 34 cas. *Ann Dermatol Venereol*, 2017;144:176-181.
8. HARDY KM, PERRY HO, PINGREE GC *et al.* Benign mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol*, 1971;104:467-475.
9. AHMED AR, HOMBAL SM. Cicatricial pemphigoid. *Int J Dermatol*, 1986;25:90-96.
10. SAURAT JH, LACHAPELLE JM, LIPSKER D *et al.* Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 6^e édition, 2017.
11. RUOCCO E, BRUNETTI G, DEL VECCHIO M *et al.* The practical use of cytology for diagnosis in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011;25:125-129.
12. Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS) Pemphigus, Mai 2018.
13. JOLY P, MAHO-VAILLANT M, PROST-SQUARCIONI C *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;20:2031-2040.
14. JELTI L, PROST-SQUARCIONI C, INGEN-HOUSZ-ORO S *et al.* Actualisation des recommandations françaises de traitement du pemphigus. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:279-286.
15. SINISTRO A, CALABRESI V, LUPI F *et al.* The pathogenic activity of antidesmoglein autoantibodies parallels disease severity in rituximab-treated patients with pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol*, 2015;25:578-585.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.