

Pemphigoïde cicatricielle de localisation nasale : à propos d'un cas

Cicatricial pemphigoid with a nasal localization : about one case

D. Stoll
J. Y. Duclos
T. Dumon
W. Adjibabi
(Bordeaux) ¹

Résumé

Les auteurs rapportent le cas d'un malade de 34 ans atteint d'une pemphigoïde cicatricielle dont le diagnostic fut porté sur une symptomatologie nasale, isolée, persistante et d'aggravation progressive depuis 5 ans. Cette maladie bulleuse auto-immune est rare et possède une tendance synéchiante caractéristique. Les atteintes muqueuses O.R.L. y sont peu fréquentes, exceptionnelles dans la forme nasale. Le traitement à base de Disulone a rapidement permis une amélioration lésionnelle mais a dû être interrompu pour des problèmes de tolérance.

Mots-clés : Pemphigoïde cicatricielle, muqueuse nasale, synéchie, immunofluorescence, dermatose bulleuse.

Summary

The authors reports the case of a 34 years old patient with a cicatricial pemphigoid whose diagnosis was made on a nasal symptomatology, isolated, persistent and with an increasing aggravation over the five last years. This auto-immune bullous disease is quite unusual and has got the trend of a synechia characteristic. The mucous membrane O.R.L. attacks are scarce not to say exceptional in their nasal aspect. The treatment based on Disulone has quickly allowed a progress over a trouble caused by the lesions but had to be interrupted for problems of tolerance.

Key-words : Cicatricial pemphigoid, nasal mucosa, synechia, immunofluorescence, bullous dermatosis.

CAS CLINIQUE

Nous présentons l'observation d'un homme jeune, infirmier de 34 ans, en bon état général. Il a consulté pour une symptomatologie nasale d'aggravation progressive et devenue invalidante, évoluant depuis 5 ans. Ce malade présentait une obstruction nasale chronique majeure, bilatérale, diurne et nocturne, associée à une rhinorrhée antéro-postérieure muco-sanglante avec des épisodes itératifs de surinfection et d'écoulements sanglants et nécrotiques. Les multiples consultations O.R.L. précédentes aboutirent toutes au diagnostic de rhinite atrophiante et les divers traitements locaux prescrits dans cette optique furent inefficaces. A l'examen clinique, on retrouvait une déviation septale surtout antérieure avec de multiples érosions et ulcérations au niveau du septum nasal, de la paroi externe et du plancher des deux fosses nasales. L'examen endoscopique nasal minutieux mettait en évidence une muqueuse fragile, saignant facilement, inflammatoire et surtout des synéchies bilatérales entre cloison nasale et parois latérales des fosses nasales. Ces

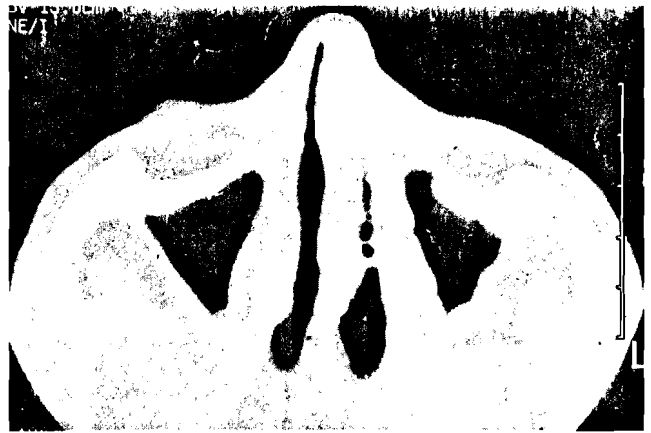


Fig. 1

synéchies étaient retrouvées sur l'examen tomodynamométrique des fosses nasales et des sinus (fig. 1).

Devant cet aspect clinique atypique des fosses nasales et dans l'hypothèse d'une maladie plus générale, nous avons effectué un examen clinique complet. Il n'existait que des lésions érythémateuses et prurigineuses de la nuque et des faces latérales du cou. L'examen

1. CHU Pellegrin Tripode, Clinique ORL, Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux Cédex, France.

Article reçu : 28 février 1995
Article accepté : 28 juin 1995

détaillé des muqueuses ne montrait pas d'atteinte au niveau ophtalmologique, génital, buccal ou pharyngolaryngé.

Les biopsies réalisées sur les lésions cutanées ne montrèrent qu'un aspect de densification dermique avec vascularite minime. Par contre, l'examen histopathologique de la muqueuse nasale retrouvait des érosions muqueuses correspondant aux planchers de bulles préexistantes, associées à une inflammation polymorphe du tissu conjonctif sous-jacent.

L'étude en immunofluorescence directe, réalisée sur les deux prélèvements, cutané et nasal, mit en évidence des dépôts d'immuns complexes linéaires et continus le long de la membrane basale, dépôts constitués d'immunoglobulines G et de fractions C3 du complément.

Le bilan biologique standard était sans particularité, notamment sans hyperéosinophilie, tout comme le bilan biologique classique de maladie auto-immune. La recherche d'anticorps anti-membrane basale par technique d'immunofluorescence indirecte revenait négative tout comme la recherche des anticorps anti-substance intercellulaire et anti-cytoplasme des polynucléaires.

L'examen et le bilan ophtalmologique détaillé ainsi que la fibroscopie oesogastrique n'ont pas mis en évidence de lésions suspectes.

Dans ce contexte d'érosions muqueuses post-bulleuses chroniques avec ulcérations et synéchies associées aux résultats d'anatomopathologie et d'immunofluorescence directe, le diagnostic de pemphigoïde cicatricielle pouvait être porté, malgré l'absence d'autres lésions muqueuses. Un traitement adapté a pu être mis en route à base de Disulone® ou Dapsone.

Après un mois de traitement, la symptomatologie initiale et l'état local se sont considérablement améliorés. La muqueuse nasale ne présentait plus d'érosions ni d'ulcérations. Bien sûr, les synéchies persistantes, sur une muqueuse sub-normale, étaient toujours génératrices d'obstruction nasale partielle, beaucoup moins gênante qu'auparavant. Malheureusement, l'apparition d'une méthémoglobinémie modérée et surtout d'une pneumopathie bilatérale, sévère, non infectieuse, ayant régressé après l'arrêt de la Disulone®, nous a conduit à ne pas poursuivre le traitement. Il est à noter dans l'exploration de ce problème pulmonaire une fibroscopie bronchique n'ayant pas retrouvé de lésions bulleuses ou érosives au niveau du larynx, de la trachée et des bronches sous-jacentes. Un traitement substitutif à base de corticothérapie locale associée à des mesures d'hygiène et de désinfection nasale soigneuses a été mis en route. Vu la bonne évolution locale, nous n'avons pas jugé utile de mettre en route une corticothérapie par voie générale.

Cette observation est intéressante à plusieurs titres : la rareté de la maladie causale, la symptomatologie initiale et le mode de découverte inhabituel ayant

entraîné une errance diagnostique malgré une gêne fonctionnelle majeure, la bonne efficacité avec un délai d'action court de la Disulone®.

MISE AU POINT SUR LA PEMPHIGOÏDE CICATRICIELLE

Nosologie

Autrefois regroupé sous le terme de maladie de Dühring-Brocq, le groupe des maladies bulleuses auto-immunes sous épidermiques a beaucoup évolué ces dernières années. Anciennement dénommée Pemphigoïde bénigne des muqueuses de Lever, Pemphigus Oculaire puis plus justement Dermatite Bulleuse mucosynéchiante et atrophiante de Lortat-Jacob (3, 9), la Pemphigoïde cicatricielle est une maladie dermatologique acquise et rare, récemment individualisée grâce aux progrès de l'immunofluorescence. Elle entre dans le cadre des dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques, c'est-à-dire de la jonction dermo-épidermique. Des critères cliniques, épidémiologiques, immunopathologiques, immunogénétiques, électromicroscopiques et thérapeutiques permettent de distinguer au moins cinq autres maladies dans ce groupe (1, 2, 9), qui sont, outre la Pemphigoïde cicatricielle, la Pemphigoïde bulleuse, l'herpès gestationis, la dermatite herpétiforme, la dermatite à IgA linéaire, et l'épidermolyse bulleuse acquise. Elle se différencie de la Pemphigoïde bulleuse classique sur des critères cliniques : atteinte préférentielle des muqueuses, évolution chronique, cicatricielle et synéchiante. Les rapports entre ces deux maladies restent controversés (11), pour certains il s'agit de deux variantes cliniques d'une même maladie car elles ne sont pas distinguables par les études immunopathologiques de routine, pour d'autres il s'agit de deux entités distinctes. Cette maladie est bien connue des dermatologues et des ophtalmologues. Elle touche plutôt les sujets âgés, 60 à 70 ans en moyenne, avec une légère prédominance féminine. Les cas rapportés dans la littérature chez des sujets plus jeunes ne sont pas rares, notamment dans la tranche de 20 à 35 ans. Il n'existe pas de prédilection raciale ni géographique connue mais peut-être, une prédisposition génétique avec une incidence élevée de la maladie notamment dans les groupes HLA B 12, DR4 (1, 2).

Clinique

Le tableau clinique ne peut apporter que des éléments de présomption. Les atteintes muqueuses sont de loin les plus fréquentes et sont souvent multiples (1, 9, 10, 12). Il existe des formes mono-symptomatiques avec atteinte d'une seule muqueuse (2), en particulier buccale ou oculaire. Chaque atteinte muqueuse peut être une forme de début. Les bulles sont rarement observées car elles sont fragiles et fugaces, on retrouve plus volontiers des érosions superficielles, post-bulleuses, chroniques, parfois douloureuses, arrondies ou ovalaires avec souvent une collerette périphérique correspondant aux restes du toit de la bulle.

La muqueuse buccale est le site où l'atteinte est prédominante puisque retrouvée dans 80 à 90 % des cas (1, 2, 7). Le plus souvent, il s'agit du stade initial de la maladie. L'aspect clinique le plus fréquent est celui d'une gingivite érosive traînante, autrefois dénommée "gingivite desquamative" (3, 10, 11). L'atteinte est retrouvée en général sur la muqueuse buccale adhérente au plan osseux sous-jacent par l'intermédiaire du périoste. Les gencives sont érythémateuses et recouvertes de fragments épithéliaux blanchâtres. 50 % de ce type de gingivite superficielle seraient dues à la Pemphigoïde cicatricielle (11). Des lésions peuvent être retrouvées au niveau de la muqueuse jugale, de la langue, du palais, de la luette voire même des piliers amygdaliens.

L'oeil est la structure également fréquemment touchée dans 60 à 70 % des cas (1, 2, 9) avec une atteinte prédominante des conjonctives puis à un stade plus tardif de la cornée. La gravité est très variable : conjonctivite chronique banale, synéchies conjonctivales (conjonctive bulbaire et tarsienne) et oculaires (paupières supérieures et inférieures), symblépharon, voire épithélialisation puis opacification cornéenne pouvant conduire au maximum à la cécité.

Les autres atteintes muqueuses sont plus rares (1, 2, 9) : au niveau génital dans 15 % des cas avec des balanites érosives et synéchiants chez l'homme, des synéchies vulvaires ou des grandes lèvres chez la femme ; au niveau pharyngo-laryngé dans 10 % des cas avec possibilité de synéchies vélo-palatines, de fistulisations, fausses routes ; au niveau oesophagien, rare, 4 % des cas environ, mais grave avec sténose progressive de l'oesophage parfois complète. La localisation nasale est très rare et reste peu documentée dans la littérature (5, 8, 12). Il existe de rares publications où l'atteinte O.R.L. est prédominante ou unique. Très souvent, vu l'ancienneté des observations, le diagnostic n'était porté que sur la clinique évocatrice et l'examen anatomopathologique classique en microscopie optique (4, 5, 6, 8). Ainsi des lésions évolutives d'allure érosive et des lésions cicatricielles de type rétractile ont pu être observées au niveau de toute la muqueuse oropharyngée, des loges et des piliers amygdaliens, du voile du palais, du cavum, de la paroi pharyngée latérale, de l'épiglotte, du larynx, de la région rétro-aryténoïdienne, de la bouche et de la muqueuse oesophagienne, ainsi que du nez avec lésions des cornets, du septum nasal (3, 4, 5, 6, 8). Ces lésions peuvent être diversement associées. L'atteinte oro et pharyngolaryngée semble beaucoup plus fréquente que l'atteinte de la muqueuse du larynx ou du nez (4). Les lésions vestibulaires et glottiques engagent le pronostic vital et peuvent nécessiter une trachéotomie pouvant rester définitive (6). Un cas publié par M. Wayoff en 1963 (13) fait état, chez une jeune femme de 20 ans, de lésions O.R.L. muqueuses multiples et assez typiques, associées à une surdité totale d'apparition brutale, uni puis bilatérale, dans un contexte de syndrome vertigineux périphérique et d'arthralgies. Une relation formelle entre l'atteinte de l'oreille interne et la maladie dermatologique

ne peut être établie. L'atteinte cutanée est inconstante et n'est présente que dans 25 % des cas et prédomine à la tête, au cou et au cuir chevelu (1, 2, 9). Les bulles sont tout aussi rares qu'au niveau muqueux, des érosions laissant ultérieurement des cicatrices déprimées avec grains de milium sont habituelles. Il existe de rares atteintes cutanées exclusives de la tête et du cou à évolution cicatricielle, présentation écrite initialement en 1957 par Brunsting et Perry (1, 2, 9), mais qui n'est pas spécifique de Pemphigoïde cicatricielle (forme de début possible d'une Pemphigoïde Bulleuse ou d'une épidermolyse bulleuse acquise).

Pathogénie et évolution

La pathogénie de la Pemphigoïde cicatricielle reste encore obscure. Depuis 1972 et l'apparition des techniques d'immunofluorescence (1, 2), deux constatations permettent de considérer cette maladie comme auto-immune : on retrouve des auto-anticorps déposés in vivo au niveau des lésions et des auto-anticorps sériques, dirigés contre un même déterminant de la membrane basale de l'épiderme ou de certaines muqueuses. La démonstration formelle du rôle pathogène de ces auto-anticorps n'a encore jamais pu être démontré in vitro ou sur modèle animal ; localement, il existe une activation du complément par la voie classique et surtout alterne.

La cible antigénique précise contre laquelle sont dirigés ces auto-anticorps au niveau de la membrane basale reste difficile à définir avec certitude. Plusieurs protéines épidermiques de cette membrane basale ont pu être isolées de façon inconstante (1, 2, 9, 11, 12). L'évolution cicatricielle et synéchiante de cette forme particulière de dermatose bulleuse, caractéristique clinique majeure de cette maladie, reste encore mal expliquée. Toutefois, la synéchie donne une autonomie à cette maladie (9). L'évolution naturelle de cette maladie se fait sur un mode très chronique entrecoupé de périodes d'exacerbation, avec formation de cicatrices rétractiles invalidantes. Toute la gravité de la maladie réside dans l'atteinte oculaire avec un risque de cécité non négligeable, en l'absence de traitement précoce, puisque de 5 à 25 % selon les auteurs (1, 2), mais aussi dans l'atteinte oesophagienne avec un risque de sténose complète.

Diagnostic

Le diagnostic se fait sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. L'examen anatomopathologique associé aux techniques d'immuno-fluorescence permet une forte présomption. La microscopie optique met en évidence un décollement bulleux entre derme et épiderme qui reste intact (clivage sous-épidermique), sans acantholyse, c'est-à-dire sans rupture des moyens d'union intercellulaire comme on le retrouve dans le Pemphigus. Il s'associe un infiltrat inflammatoire polymorphe, périvasculaire du derme ou du chorion sous-jacent. L'immunofluorescence directe est la plus contributive : elle retrouve des dépôts linéaires et continus d'immunoglobulines G et/ou de C3 le long de la

membrane basale de l'épiderme ou d'une muqueuse. Rarement, des IgA ou des IgM peuvent être mises en évidence (2, 7). Ces constatations sont un critère indispensable au diagnostic (1). Ces techniques d'immunofluorescence directe sont plus souvent positives sur les muqueuses que sur la peau. L'immunofluorescence indirecte sur peau humaine normale permet de retrouver des anticorps sériques anti-membrane basales de type IgG, et surtout des sous-classes IgG 1 et 4 dans 20 % des cas, alors que ces mêmes anticorps sont retrouvés dans 80 % des cas de Pemphigoïde bulleuse classique. Toutefois, l'utilisation combinée de plusieurs substrats, dont la muqueuse buccale semble le plus sensible, permet de retrouver ces anticorps dans plus de 3 cas sur 4 (1, 2). Le diagnostic de certitude ne peut être porté que par deux techniques peu répandues qui à l'heure actuelle ne sont pas de pratique courante et réservées à certains centres spécialisés (1). Elles peuvent être utiles dans les cas douteux ou à but scientifique. Il s'agit de l'immunomicroscopie électronique qui permet une localisation ultrastructurale des immuns complexes dans la zone de la membrane basale, ceux-ci se situant au niveau de la lamina lucida et débordant sur la lamina densa au niveau du versant dermique de la jonction dermo-épidermique. Cette technique est toujours réalisable car effectuée sur la peau ou la muqueuse du malade.

L'autre technique est l'immunotransfert qui permet d'identifier le poids moléculaire et une caractérisation biochimique de la cible antigénique précise contre laquelle sont dirigés les anticorps auto-immuns (protéine épidermique). Cette technique réalisée avec le sérum du malade ne peut être proposée que si le sujet possède des auto-anticorps sériques détectés par immunofluorescence indirecte. Les auto-anticorps reconnaissent dans plus de 50 % des cas, des protéines épidermiques de 180 Kdaltons, mais plusieurs candidats restent encore en lice (1, 2, 11, 12).

Le diagnostic différentiel doit s'attacher à éliminer d'autres maladies générales pouvant avoir une traduction muqueuse, que ce soit des bulles ou des érosions. Dans notre cas, une maladie de Wegener, un Pemphigus vulgaire à début muqueux isolé, un lichen plan érosif, un érythème polymorphe, un lichen scléro-atrophique auraient pu être envisagés. L'examen anatomopathologique avec étude en immunofluorescence permet d'éliminer toutes ces pathologies. L'anatomopathologie seule ne suffit pas. Elle permet de faire la différence entre des bulles sous et intra-épidermiques (comme dans le Pemphigus), mais ne permet pas de différencier les différentes maladies bulleuses sous-épidermiques auto-immunes.

Traitement

Le traitement reste discuté (1, 2, 9). Il est difficile et la maladie n'évolue pas spontanément de façon favorable. Actuellement, le traitement de première intention est la Disulone ® ou Dapsone, antibiotique bactériostatique et anti-inflammatoire du groupe des sulfones, utilisé avec

succès dans la lèpre notamment. La dose habituelle nécessaire est variable, de 50 à 200 mg par jour en général, ce médicament reste contre-indiqué en cas de méthémoglobinémie ou de déficit en G6PD. Il semble d'autant plus efficace qu'il est débuté précocement. L'efficacité est surtout retrouvée sur les lésions buccales et cutanées, moins sur l'atteinte oculaire. Il doit être poursuivi plusieurs mois, débuté à une dose d'attaque, réduite jusqu'à une dose d'entretien. Aucune explication valable ne peut actuellement être donnée pour expliquer cette efficacité de la Disulone ® dans la Pemphigoïde cicatricielle (11). Les lésions de la muqueuse buccale guérissent plus rapidement et plus complètement que celles des autres muqueuses.

La corticothérapie générale est aussi utilisée, parfois en association avec le traitement précédent, mais son efficacité est inconstante et elle nécessite des posologies élevées sur de longues périodes, tout ceci créant des facteurs limitants à son utilisation (1, 2, 9).

Dans les atteintes oculaires, le traitement de choix reste les immunosuppresseurs et plus particulièrement le Cyclophosphamide ou Endoxan ®. Il est à débiter aussi précocement que possible pour prévenir les séquelles fonctionnelles invalidantes. Le traitement local reste bien sûr important avec une hygiène et une désinfection soigneuses. La corticothérapie locale a fait la preuve de son efficacité sur les lésions buccales (11) et mérite d'être essayée sur les lésions nasales.

La chirurgie n'est que rarement proposée, au stade tardif et séquellaire, notamment ophtalmologique, parfois laryngé et oesophagien (résection de synéchies, dilatations oesophagiennes itératives...).

CONCLUSION

Le nez est un organe qui peut être intéressé par des maladies d'ordre plus général, notamment dermatologiques. Depuis 10 ans, l'apparition de nouvelles techniques a profondément transformé les méthodes de diagnostic et permis une classification précise des maladies bulleuses. La Pemphigoïde cicatricielle est une maladie bulleuse chronique avec atteinte prédominante des muqueuses et formation ultérieure de cicatrices et synéchies. Nous pouvons préconiser une attitude systématique devant toute érosion, ulcération ou synéchie de localisation O.R.L. et de caractère atypique : il s'agit de l'examen anatomopathologique des lésions avec étude en immunofluorescence directe sur biopsies réalisées en zone péri-lésionnelle, afin d'avoir le maximum de chances d'observer les lésions et ainsi de permettre le diagnostic. Cet examen de fragment biopsique doit constituer l'étape initiale essentielle et parfois suffisante. Le problème de l'autonomie et de l'unicité de la Pemphigoïde cicatricielle reste encore discuté.

Bibliographie

- 1 Bernard (P.), Bedane (C.), Bonnetblanc (J.M.). - Dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques. Editions techniques, E.M.C. (Paris, France), Dermatologie, 1993, 12-455-A-10, 12.

2. Dossier : Maladies bulleuses auto-immunes. Objectif - Peau, le *Journal des mises à jour en Dermatologie*, janvier-février 1993.
3. Fleury (P.), Lacomme (Y.), Legent (F.), Marchand (J.), Wayoff (M.). - Les affections dermatologiques en O.R.L. *Rapport de la Société Française d'O.R.L. et de pathologie cervico-faciale*, Librairie Arnette, 1977.
4. Goddé (C.), Gandon (J.), Clavier (C.), Decherf (J.). - A propos de deux cas de Dermatite Bulleuse mucosynéchiante à manifestation O.R.L. prédominante. *Ann. d'O.R.L.*, 1964, 81, 10-11, 691-695.
5. Gorélik (B.), Kohen (I.), Sidi (E.), Danic (J.). - Les complications oto-rhino-laryngologiques de la dermatite bulleuse mucosynéchiante et atrophiante (D.B.M.S.A.) de Lortat-Jacob. *Ann. d'O.R.L. (Paris)*, 1964, 81, 1-5, 233-242.
6. Henrot (H.), Desnos (J.), Dubin (J.). - Dermatite de Lortat-Jacob. Deux cas de localisation O.R.L. exclusive avec atteinte laryngée sténosante. *Ann. d'O.R.L.*, 1972, 89, 3, 159-165.
7. Kuffer (R.). - Aspects buccaux de la Pemphigoïde cicatricielle. Que reste-t-il de la Gingivite Desquamative ? *Ann. Dermatol. Venerol.*, 1987, 114, 621-630.
8. Loiseau (G.), Marchand (J.), Moncade. - Affection bulleuse mucosynéchiante avec atteinte du larynx. *Ann. d'O.R.L.*, 1961, 78, 12, 849-851.
9. Saurat (J.H.), Grosshans (E.), Laugier (P.), Lachapelle (J.M.). - Dermatologie et vénéréologie. *Deuxième Edition Masson*, 1991, 231-273.
10. Shklar (G.), Mc Carthy (P.L.). - Oral lesions of mucous membrane pemphigoid. A study of 85 cases. *Arch. Otolaryng.*, 1971, 93, 354-364.
11. Vaillant (L.), Arbeille (B.), Goga (D.), De Muret (A.), Prime (A.), Lorette (G.). - Pemphigoïde cicatricielle révélée par une gingivite desquamative superficielle. Etude clinique et immuno-électromicroscopique d'un cas. *Ann. Dermatol. Venerol.*, 1990, 117, 613-620.
12. Venning (V.A.), Frith (P.A.), Bron (A.J.), Millard (P.R.), Wojnarowska (F.). - Mucosal involvement in bullous and cicatricial Pemphigoid. A clinical and immunopathological study. *British Journal of Dermatology*, 1988, 118, 7-15.
13. Wayoff (M.), Antoine (M.). - Un cas de dermatite mucosynéchiante de Lortat-Jacob avec surdité totale bilatérale. *Journal Français d'O.R.L.*, 1963, XII, 8, 1095-1099.