

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Epidermolyse bulleuse acquise (EBA)**

Texte du PNDS

**Centres de référence des maladies bulleuses auto-
immunes**

Avril 2016

Sommaire

Synthèse à destination des médecins traitants	3
1 Les maladies bulleuses auto-immunes	3
2 L'épidermolyse bulleuse acquise	3
Guide	
1 Evaluation initiale de l'EBA	6
1.1 Objectifs	6
1.2 Professionnels impliqués	6
1.3 Examen clinique	6
1.4 Bilan paraclinique	7
2 Prise en charge thérapeutique	11
2.1 Objectifs	11
2.2 Professionnels impliqués	11
2.3 Traitements pharmacologiques	11
2.4 Prise en charge thérapeutique des EBA	12
3 Suivi	14
3.1 Objectifs	14
3.2 Professionnels impliqués	14
3.3 Rythme et contenu des consultations	14
3.4 Séquelles éventuelles	14
3.5 Information des patients	15
Annexe 1 : Recommandations pour la prise en charge buccodentaire des patients atteints de maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) avec atteinte buccale ...	15
Annexe 2 : Coordonnées des centres de référence et des associations de patients	24
1 Centres de référence	24
2 Associations de patients	26
Participants	26

Synthèse à destination des médecins traitants

1. Les maladies bulleuses auto-immunes

Les maladies bulleuses auto-immunes constituent un groupe hétérogène de maladies à la fois très diverses, peu fréquentes et de pronostic variable, parfois sévère. Elles sont secondaires à des lésions de différents constituants de la peau : l'épiderme, la jonction dermo-épidermique ou le derme superficiel. Ces lésions résultent d'une réaction auto-immune et ont pour conséquence clinique la formation de bulles cutanées ou des muqueuses externes.

Le médecin généraliste doit évoquer une maladie bulleuse auto-immune et orienter le patient vers un dermatologue face aux signes cliniques suivant :

- dysphagie avec érosions buccales chroniques ne guérissant pas spontanément en quelques jours, ou survenant en dehors d'un contexte d'introduction médicamenteuse récente ;
- éruption bulleuse ou urticarienne ou eczématiforme chronique (ne guérissant pas spontanément en quelques jours), survenant chez un patient âgé ;
- éruption urticarienne ou eczématiforme ou bulleuse survenant chez une femme enceinte ;
- conjonctivite chronique d'évolution synéchiante ;
- éruption bulleuse ne guérissant pas spontanément (ou sous antibiotiques) en quelques jours chez un enfant ;
- prurit persistant sans explication chez un sujet jeune, surtout si diarrhée ou contexte de malabsorption.

Les principaux éléments du diagnostic des différentes maladies bulleuses auto-immunes figurent dans le tableau 1.

Le présent PNDS décrit la prise en charge de l'épidermolyse bulleuse acquise.

2. L'épidermolyse bulleuse acquise

L'épidermolyse bulleuse acquise est une dermatose bulleuse auto-immune rare caractérisée par des auto-anticorps anti-collagène VII. Elle s'associe parfois à des maladies inflammatoires de l'intestin.

Cliniquement, elle peut se présenter soit sous une forme chronique, marquée par une fragilité cutanée prédominant sur les zones de frottement, des cicatrices atrophiques et des grains de milium, soit sous une forme plus aiguë et inflammatoire, mimant alors une pemphigoïde bulleuse ou une pemphigoïde cicatricielle. L'atteinte muqueuse est parfois au premier plan, justifiant une prise en charge multidisciplinaire. L'histologie et l'immunofluorescence directe ne sont pas spécifiques, montrant une bulle sous-épidermique et des dépôts linéaires d'IgG +/- C3 le long de la membrane basale dermo-épidermique. Le diagnostic est évoqué sur l'immunofluorescence indirecte en peau clivée car les anticorps se fixent sur le plancher de la bulle. La certitude est apportée par l'immuno-microscopie électronique, montrant des dépôts dermiques sous la lamina densa, et l'immunoblot, révélant une bande 290 +/- 145 kD.

L'évolution est chronique, le traitement est difficile et dépend de la sévérité de la maladie. Il doit être discuté et mis en route par un dermatologue hospitalier habitué à la prise en charge de cette maladie. Les formes peu sévères relèvent d'une corticothérapie locale, de la colchicine, de la dapsone ou de la sulfasalazine. Les formes sévères sont traitées par ciclosporine, immunoglobulines intraveineuses, rituximab ou éventuellement photochimiothérapie extracorporelle. La corticothérapie générale est réservée aux poussées inflammatoires avec situations d'urgence (ex : œdème laryngé). Elle doit s'accompagner de la mise en route rapide d'un traitement de fond de la maladie. Les soins locaux des atteintes muqueuses (buccales, oculaires) sont capitaux et doivent faire l'objet d'une éducation thérapeutique, de même que la reconnaissance précoce par le patient des symptômes pouvant témoigner d'une évolutivité de la maladie. Tant que la maladie n'est pas en rémission complète sous traitement, il faut éviter tout geste agressif qui peut entraîner une poussée de la maladie (dilatation per endoscopique en cas de sténose, intervention oculaire).

Quand suspecter un diagnostic d'épidermolyse bulleuse acquise ?

Y penser chez un patient adulte présentant :

- des bulles en peau saine, prédominant dans les zones de frottement, souvent associées à une atteinte muqueuse (oculaires, digestives, respiratoires...);
- des zones de fragilités cutanées, des cicatrices dystrophiques et des grains de milium.

Quelle conduite à tenir

- Adresser le patient à un dermatologue pour la réalisation d'une biopsie cutanée avec immunofluorescence directe.
- Ne pas démarrer un traitement (surtout si corticothérapie générale) sans que le diagnostic ne soit confirmé. Le risque est la négativation des examens immunologiques, en particulier l'immunofluorescence directe.

Implication du médecin traitant dans le suivi du patient

- Surveillance de la régression des lésions sous traitement.
- Dépistage des complications de la maladie, notamment oculaires (douleurs, baisse de l'acuité visuelle).
- Surveillance du traitement immunosuppresseur .

Tableau 1 – Eléments du diagnostic des différentes maladies bulleuses auto-immunes

Maladie	Contexte	Lésion élémentaire	Prurit	Signes associés	Atteinte des muqueuses	Diagnostic	Traitement
Dermatite herpétiforme	Maladie cœliaque connue ou pas, enfants, adultes jeunes	Vésicules ou excoriations peu spécifiques	++ (premier symptôme)	Pas de signe de Nikolsky*	0	Biopsie avec IFD Anticorps antitransglutaminase, antiendomysium	Régime sans gluten Disulone Réponse fréquente
Dermatose à IgA linéaire	Enfants surtout, adultes : origine médicamenteuse (vancomycine)	Bulle tendue sur peau saine ou urticarienne (atteinte du siège chez l'enfant)	+	Pas de signe de Nikolsky*	Rare chez enfant ; Possible chez adulte	Biopsie avec IFD	Arrêt si médicament inducteur. Disulone ou corticoïdes per os
Epidermolyse bulleuse acquise	Adulte	Bulle en peau saine, (zones de frottement ++)	0	Kystes milium	Fréquente	Biopsie avec IFD, IME directe	Immunosuppresseurs +/-

PNDS - Epidermolyse bulleuse acquise (EBA)

							corticoïdes
Pemphigoïde de la grossesse (pemphigoïde gestationis)	Grossesse 2 ^e ou 3 ^e trimestre	Bulle sur fond érythémateux (abdomen : péri-ombilicale)	+++	Plaques urticariennes (abdomen)	0	Biopsie avec IFD	Dermocorticoïdes +/- corticoïdes per os
Pemphigoïde bulleuse	Sujets âgés Association maladies neurologiques grabatisantes (démence, AVC, Maladie de Parkinson)	Bulle tendue Lésions urticariennes	+++ parfois initial	Pas de signe de Nikolsky* Parfois : lésions purement urticariennes ou eczématiformes	rare	Biopsie avec IFD Anticorps sériques anti-peau (IFI et ELISA anti-BPAG1-2)	Dermocorticoïdes seuls Rarement : corticoïdes per os ou Immunosuppresseurs
Pemphigoïde cicatricielle Synonyme : Pemphigoïde des muqueuses	Sujets âgés	Synéchies oculaires Erosions buccales (dysphagie), ou génitales Évolution cicatricielle	0	Atteinte cornée, pharynx, œsophage	Prédominante	Biopsie avec IFD IME	Disulone, Immunosuppresseurs, +/- corticoïdes per os
Pemphigus	Contexte d'auto-immunité	Bulle flasque sur peau saine, Erosions buccales, dysphagie +++	0	Signe de Nikolsky*	Au cours du pemphigus vulgaire	Biopsie avec IFD Anticorps sériques anti-peau (IFI et ELISA anti-desmoglénines)	Corticoïdes oraux Immunosuppresseurs

*Signe de Nikolsky : décollement provoqué par le frottement cutané en peau saine

1. Évaluation initiale de l'EBA

L'examen clinique initial doit rechercher les éléments nécessaires au diagnostic d'EBA, ainsi qu'au dépistage des co-morbidités.

1.1. Objectifs principaux

- Confirmer le diagnostic d'EBA
- Recherche de facteurs de risque et des facteurs de gravité (co-morbidités)
- Préciser le type d'atteinte de la peau et des muqueuses : nature des lésions (actives et/ou cicatricielles) et étendue
- Poser les indications thérapeutiques

1.2. Professionnels impliqués

La prise en charge initiale d'un patient chez qui une EBA a été suspectée en général par un dermatologue libéral, est assurée par :

- Un dermatologue habitué à gérer des pathologies touchant à la fois la peau et les muqueuses : le plus souvent un dermatologue hospitalier appartenant à un centre de référence ou un centre de compétence
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction des signes d'appel : stomatologue, OPH, ORL, gastro-entérologue, gynécologue, urologue, proctologue.
- Intervenants paramédicaux : infirmiers, masseurs-kinésithérapeutes, psychologues, diététicien(ne)s, orthoptistes

Les examens recommandés dans le cadre de l'évaluation initiale sont décrits ci-dessous.

1.3. Examen clinique

► Interrogatoire des patients

Il recherche des signes d'appel en faveur d'une localisation muqueuse (« aphtes », conjonctivite, obstruction nasale, épistaxis, dyspnée, dysphonie, dysphagie, dysurie, dyspareunie, « hémorroïdes »).

Il précise la date d'apparition de ces symptômes et/ou des lésions cutanées.

► Examen physique

Il recherche des éléments objectifs nécessaires au diagnostic, comme suit

- Forme classique : bulles et érosions post-bulleuses non inflammatoires provoquées par des traumatismes, prédominant aux faces d'extension et aux extrémités des membres (coudes, genoux, dos des mains et des pieds) et guérissant avec des cicatrices et des kystes milium.
- Formes atypiques, correspondant aux patients ne répondant pas aux critères cliniques de PB typique: pemphigoïde bulleuse (BP)-like, EBA des muqueuses (MM-EBA), pemphigoïde de Brunsting-Perry – like, IgA-EBA, formes infantiles.

Il porte systématiquement sur la peau, la bouche, les yeux, les organes génitaux externes, la marge anale ; l'examen ORL est réalisé en présence de signes d'appel dans les formes par ailleurs peu étendues, systématiquement dans les formes étendues et/ou sévères, notamment les formes oculaires sévères qui sont fréquemment associées à une atteinte laryngée.

Il distingue les lésions actives des lésions cicatricielles/ fibrosantes/ sténosantes.

Il chiffre l'intensité et l'étendue des lésions dans chaque site, en collaboration avec les autres spécialistes pour les atteintes muqueuses, selon des modalités standardisées (score d'activité MMP-DAI, score de Tauber pour la fibrose conjonctivale, score de Le Roux-Villet en cas d'atteintes laryngées et/ou oesophagiennes qui ne sont pas prises en considération dans le score MMP-DBAI).

Il recherche des signes en faveur des pathologies fréquemment associées : lupus érythémateux, maladie de Crohn et lymphome B.

Il évalue le retentissement de la maladie bulleuse sur l'état général, la qualité de vie et les co-morbidités :

- amaigrissement
- gêne provoquée par la fragilité cutanée mesurée par une échelle visuelle
- diminution des fonctions visuelles, dyspnée, dysurie, dyspareunie...et score de qualité de vie ABQOL et TABQOL
- état respiratoire et cardio-vasculaire sous-jacent (si un traitement par Disulone est envisagé)
- pathologie infectieuse ou néoplasique évolutive (si un traitement par immunosuppresseur est envisagé)

Bilan paraclinique

► Confirmer le diagnostic d'EBA

- L'histologie, l'immunofluorescence (IF) directe et l'IF indirecte standard permettent de porter un diagnostic de maladie bulleuse auto-immune (MBAI) sous-épidermique / sous-épithéliale.
- Le diagnostic d'EBA repose sur la mise en évidence de dépôts immuns fixés *in vivo* dans la zone des fibrilles d'ancrage de la jonction dermo-épidermique (JDE) ou chorio-épithéliale (JCE), en immunomicroscopie électronique (IME) ou à défaut par l'analyse des crénelures de la JDE en IF directe (« serration pattern analysis ») ou en FOAM (fluorescent overlay antigen mapping).
- Un diagnostic d'EBA est hautement probable si des auto-anticorps circulant anti-collagène 7 sont mis en évidence par immunoblot (IB)/ immunotransfert, ELISA ou IF indirecte sur cellules transfectées, ou à défaut IF indirecte sur peau de patients souffrant d'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive (DREB).
- Un diagnostic d'EBA est possible si un marquage au plancher du clivage est observé en IF directe ou indirecte sur peau clivée par NaCl molaire

► Examens sur biopsies cutanées ou muqueuses

- **L'histologie standard** est réalisée sur un prélèvement cutané ou muqueux comportant une bulle intacte et récente (à mettre dans un flacon de formol ou AFA)

→ bulle sous-épidermique sans nécrose du toit, ni acantholyse ; dans le plancher de la bulle : absence d'infiltrat dans les formes classiques, infiltrat dermique de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles ou micro abcès papillaires dans les formes inflammatoires

- **L'IF directe** est réalisée sur un prélèvement en peau ou muqueuse péri-bulleuse (fragment frais à mettre dans une compresse imbibée de sérum physiologique et transmettre dans l'heure qui suit au laboratoire d'anatomo-pathologie ou dans un cryotube pour transport dans une bonbonne d'azote liquide ou dans un flacon de liquide de Michel) :

→ mise en évidence de dépôts linéaires à la JDE ou JCE, d'IgG souvent associés à du C3 et/ou des IgA et parfois des IgM. Des dépôts isolés d'IgA ou d'IgM sont possibles.

- **L'IME directe est l'examen de référence** ; sa réalisation est hautement souhaitable. Comme l'IF directe, elle est faite sur biopsie en peau ou muqueuse péri-lésionnelle. Elle démontre la présence des dépôts immuns (IgG, C3, IgA et/ou IgM) fixés *in vivo* sous la lamina densa (dans la zone des fibrilles d'ancrage) +/- sur la lamina densa. En raison de la fragilité cutanée, la biopsie faite pourtant en peau apparemment saine, induit souvent un clivage qui se situe alors sous les dépôts. Cet examen (i) demande un équipement spécifique, (ii) un praticien expérimenté pour la lecture.

- Lorsqu'une IME directe n'est pas possible, la mise en évidence **en IF directe** à très fort grossissement (> 400) d'un **aspect crénelé en u** des dépôts d'immunoglobulines à la JDE est en faveur d'une localisation dans la zone des fibrilles d'ancrage de ces dépôts et donc d'une EBA. Dans toutes les autres MBAI, l'aspect observé est en « n ». A noter que l'analyse des crénelures de la JDE demande (i) des coupes d'excellente qualité et d'épaisseur < 4µ, (ii) un praticien entraîné pour la lecture, (iii) n'est pas toujours interprétable, (iv) n'est pas possible sur un prélèvement de muqueuse.

- Lorsqu'une IME directe ne peut pas être faite, **une IF directe en FOAM** (fluorescent overlay antigen mapping) est une autre possibilité. Elle repose sur des doubles marquages permettant de comparer la localisation des dépôts immuns à celle d'un composant connu de la JDE ou JCE : une localisation des dépôts immuns sous la lamina densa marquée par un anticorps anti-collagène 4 est en faveur d'une EBA. Cet examen nécessite un équipement spécifique (microscope confocal) et un praticien expérimenté pour la lecture. Il est possible sur un prélèvement de muqueuse.

- Lorsque ni l'IME directe, ni l'analyse des crénelures de la JDE en IF directe, ni la FOAM ne sont possibles l'alternative est **une IF directe sur peau clivée par NaCl molaire**. La biopsie réalisée en peau péri-bulleuse, doit parvenir à l'état frais (dans une compresse imbibée de sérum physiologique) au laboratoire pour être mise pendant environ 24H dans du NaCl molaire).

→ après avoir vérifié que le clivage induit par le NaCl se situe bien dans la lamina lucida (marquage de la lamina densa par un anticorps anti-collagène 4 au plancher), mise en évidence des dépôts immuns (IgG, IgA, IgM ou C3) au plancher du clivage. A noter que (i) cet aspect n'est pas spécifique des EBA (cf infra), (ii) l'interprétation des résultats est parfois difficile et doit être faite avec prudence, (iii) cette technique n'est pas réalisable sur une biopsie de muqueuse.

► Examens sérologiques

Des prélèvements sanguins seront systématiquement réalisés.

- **L'IF indirecte standard** sur œsophage de singe, de rat ou peau humaine à la recherche d'anticorps sériques anti-membrane basale est très inconstamment positive et ne permet que de confirmer le diagnostic de MBAI.

- **L'IF indirecte sur peau clivée par NaCl molaire** peut être réalisée soit sur peau humaine normale (uniquement dans des laboratoires de recherche autorisés à utiliser du matériel humain - impossible dans un laboratoire hospitalier) soit sur peau de singe commercialisée et répondant aux normes européennes

→ présence d'anticorps sériques anti-BMZ se fixant au plancher (versant dermique) de la zone de clivage dans 40% des cas. Comme l'IF directe sur peau clivée par NaCl, cet aspect n'est pas spécifique des EBA (cf infra).

- **L'IF indirecte sur peau de patients atteints d'EBH** est contributive au diagnostic d'EBA lorsqu'elle ne montre aucun marquage sur une peau de patient souffrant d'une EB dystrophique récessive alors qu'un marquage de la JDE est observé sur une peau normale.
- **L'IB sur extrait dermique ou extrait amniotique** peut montrer la présence dans le sérum du patient d'anticorps circulants reconnaissant une bande à 250 kDa +/- 145 kDa correspondant au collagène 7. Sa sensibilité varie entre 40 et 60% suivant les auteurs. L'IB sur extrait épidermique ou culture de kératinocytes n'est pas recommandé pour démontrer des anticorps anti-collagène 7 en raison de sa très faible sensibilité.
- **L'IB sur protéines recombinantes** est réservé à des laboratoires de recherche hautement spécialisés
- **Un ELISA NC1/NC2 C7**, utilisant des protéines recombinantes correspondant aux fragments NC1 et NC2 du collagène 7, est commercialisé. Il permet de détecter des anticorps anti-collagène 7 dans 86 à 97% des sérums positifs en IF indirecte sur peau clivée mais uniquement 30 à 54% des sérums d'EBA tout venant.
- **Un BIOCHIP col 7**, contenant des cellules transfectées exprimant la portion NC1 du collagène 7 est commercialisé pour étude en IF indirecte (IIFT). Il permet de détecter des anticorps anti-collagène 7 dans 92% des sérums positifs en IF indirecte sur peau clivée mais uniquement 27% des sérums d'EBA tout venant.
- **L'ELISA sur la molécule native de collagène 7** est réservé à des laboratoires de recherche hautement spécialisés. Il permet de détecter des anticorps anti-collagène VI dans 60 à 70% des cas.

NB1 : en raison de la fragilité cutanéomuqueuse, il est fréquent que le toit ou le plancher de la bulle soit perdu au cours du geste biopsique ou pendant la préparation des échantillons, ce qui nécessite parfois de répéter les biopsies. Les biopsies muqueuses et tout particulièrement conjonctivales doivent être réalisées par un opérateur rompu à ces gestes, pour minimiser ce risque.

NB2: tous les laboratoires d'anatomopathologie ne disposent pas des techniques permettant ces analyses ; si ce n'est pas le cas, le patient doit être adressé pour les biopsies au centre de référence ou de compétence le plus proche disposant de ces examens.

NB3 : pour les études sérologiques, les tubes sont envoyés dans des laboratoires d'immunologie, habitués à ces techniques (notamment à l'étude sur peau clivée)

NB4 : Un marquage au plancher en IF directe ou indirecte sur peau clivée par NaCl molaire peut aussi se voir dans les MBI en rapport avec des anticorps dirigés contre les chaînes alpha 3, beta 3 ou gamma 2 de la laminine 332 (ex laminine 5) ou la chaîne gamma 1 (ex antigène p200) des laminines.

NB5 : étant donné la faible sensibilité des examens sérologiques, l'absence d'anticorps anti-collagène 7 n'élimine pas un diagnostic d'EBA

NB6 : inversement la présence d'anticorps dirigés contre d'autres antigènes de la membrane basale (BP230, BP180, laminine 332...) est possible dans d'authentiques EBA (phénomène d'épitope spreading)

► **Autres examens immunopathologiques**

- recherche de FAN +/- anticorps anti-DNA, pour différencier une EBA d'un lupus érythémateux vésiculo-bulleux

► **Autres examens**

A discuter en fonction des points d'appel :

- l'électrophorèse des protides, pré albumine,
- les prélèvements bactériologiques
- la radiographie pulmonaire
- la radiographie panoramique dentaire systématique si atteinte buccale
- le scanner et/ou la fibroscopie des voies aériennes supérieures
- les épreuves fonctionnelles respiratoires avec étude des débits inspiratoires
- le scanner abdomino-pelvien-thoracique
- le transit œsophagien baryté et/ou la fibroscopie digestive haute
- l'anuscopie
- la colonoscopie
- la débimétrie urinaire.

► **Examens avant mise en place des traitements:**

- NFS, plaquettes, réticulocytes
- urée, créatinémie, ionogramme sanguin
- glycémie à jeun
- VS, CRP

Si traitement par Disulone envisagé

- haptoglobine
- transaminases, γ GT, phosphatases alcalines, bilirubine
- dosage G6PD
- fer sérique, ferritine, vitamine B12, acide folique
- échographie cardiaque chez patient en insuffisance cardiaque
- EFR chez patient en insuffisance respiratoire

Si traitement immunosuppresseur envisagé

- électrophorèse des protides et dosage pondéral des immunoglobulines
- transaminases, γ GT, phosphatases alcalines, bilirubine
- sérologies hépatite B, C et VIH
- PSA ou β HCG (si patiente en âge de procréer) ou mammographie (si dernière > 2 ans et patiente > 50 ans)
- frottis cervicovaginaux, dosage des PSA
- ECG et échographie cardiaque si traitement par Rituximab envisagé

2. Prise en charge thérapeutique

2.1 Objectifs

L'objectif du traitement est la cicatrisation des lésions actives, l'absence d'apparition des nouvelles lésions et l'absence d'aggravation des lésions cicatricielles, celles installées étant en général irréversibles. Un traitement d'entretien est envisagé pour éviter les récurrences fréquentes dans la maladie.

La surveillance clinique est multidisciplinaire car il existe une possibilité de rechute dans un site initialement non atteint ce qui nécessite une éducation du patient pour que des symptômes de rechute l'amène à consulter rapidement dans le centre où il est suivi pour sa maladie.

L'éducation thérapeutique est très importante : explication de la chronicité de la maladie, du traitement systémique et de la nécessité d'un suivi régulier, apprentissage des soins locaux (cutanées, buccaux, oculaires...)

2.2 Professionnels intervenants

La prise en charge est coordonnée par le dermatologue (en règle générale : hospitalier d'un centre de référence ou de compétence) en lien avec le médecin traitant, le dermatologue libéral, les spécialistes hospitaliers ou libéraux des muqueuses susceptibles d'être atteintes dans la maladie, les autres médecins hospitaliers des centres de référence et/ou de compétence et les équipes infirmières.

2.3 Traitements pharmacologiques

L'EBA est notoirement difficile à traiter.

L'EBA est souvent réfractaire aux traitements conventionnels et notamment à la corticothérapie générale à hautes doses et aux autres traitements ayant pour but d'économiser les corticoïdes. L'absence de publications d'essai thérapeutique randomisé et/ou contrôlé rend difficile la sélection d'un traitement optimal.

De nombreux traitements (dapsons, colchicine, IgIV, corticothérapie générale, rituximab avec ou sans immunoadsorption, ciclosporine, mycophénolate mofétil, photochimiothérapie extracorporelle, sulfasalazine et la corticothérapie locale forte en monothérapie) ont montré une réponse favorable dans une ou plusieurs publications. Le niveau de preuve scientifique apporté par ces publications est faible (niveau 4 = faible niveau de preuve) car les informations disponibles concernent des cas isolés ou des séries et par conséquent comportent des biais importants. Les seules séries ont de très faibles effectifs.

La corticothérapie générale est le plus souvent peu efficace en monothérapie, y compris à fortes doses, et est associée à un risque important de corticodépendance. L'association avec de la dapsons semble plus efficace mais il existe aussi un risque de corticodépendance.

Cependant tous ces traitements n'ont pas la même incidence en termes d'effets indésirables :

- risques propres aux corticoïdes
- risque de toxidermie et/ou agranulocytose à court terme (dapsons, colchicine et sulfasalazine)
- risques infectieux (corticoïdes, immunosuppresseurs, rituximab), risques mutagènes (immunosuppresseurs) à moyen et long termes

Ces traitements ont également une lourdeur de mise en place et des coûts variables qui peuvent compter dans la décision thérapeutique.

2.4 Prise en charge thérapeutique des EBA

► EBA formes non sévères

Définition : absence d'atteinte muqueuse sévère (oculaire supérieure au stade IIC, laryngée ou oesophagienne) ou cutanée diffuse.

- Formes cutanées localisées (type Brunsting-Perry) : un traitement par corticothérapie locale seule peut être tenté.
- Formes cutanées plus diffuses ou avec atteinte muqueuse : un traitement systémique est recommandé. Le choix entre colchicine et dapsone se fait en fonction du terrain, des contre-indications à ces deux molécules et de la sévérité de la maladie.

1. **Colchicine** dans les formes localisées: traitement d'attaque de 0.5 à 2 mg/j en fonction de la tolérance digestive – traitement d'entretien à dose minimale efficace après obtention de la rémission complète.

2. **Dapsone** dans les formes étendues :

- en traitement d'attaque débuter de 25 à 50 mg/j puis augmenter progressivement en fonction de la tolérance clinique et biologique jusqu'à l'obtention de la rémission complète clinique (à la dose de 2 mg/kg/j en général) – y adjoindre une supplémentation en acide folique
- en traitement d'entretien : la décroissance doit être progressive par paliers de 25 mg tous les 3 mois jusqu'à une dose minimale de l'ordre d'1 mg/kg/j

3. **Salazopyrine** utilisable comme alternative à la dapsone en cas d'intolérance ou de contre-indication. Utilisable également en association à la dapsone en cas d'efficacité insuffisante. Posologie de 1 à 4g en deux à quatre prises en fonction de la tolérance digestive et de l'efficacité ; le but est l'obtention de la rémission complète.

Pendant la phase d'attaque, un traitement local à base de corticoïdes peut soulager le patient et diminuer l'inflammation locale (bains de bouche aux corticoïdes, pommade aux corticoïdes sur la peau ou les muqueuses ano-génitales tout en prenant garde à ne pas aggraver la fragilité cutanée).

Après obtention de la rémission dans tous les sites atteints (nécessité d'un examen clinique complet), un traitement d'entretien pour éviter la rechute est recommandé.

► EBA sévères (traitement à discuter impérativement avec le centre de référence)

Définition : atteinte muqueuse sévère (oculaire supérieure au stade IIC, laryngée ou oesophagienne) ou cutanée diffuse, ou persistance de lésions actives malgré la colchicine et/ou dapsone.

- **en première intention** : ciclosporine

• **en seconde intention :**

- **IgIV** : à distance de la rémission complète, les cures peuvent être espacées avant d'être interrompues
- **ou Rituximab** : l'intérêt semble être la rapidité d'action du traitement. Toutefois, ce traitement ne doit pas être proposé en cas d'immunodépression trop sévère, les traitements immunosuppresseurs associés doivent être interrompus et la corticothérapie générale diminuée.
- **ou PEC** : à discuter bien que les cas rapportés soient anecdotiques.

• après contrôle de la maladie, un traitement type colchicine/dapsone/sulfasalazine peut être mis en place assez précocement pour prendre le relais au moment de l'arrêt du traitement qui aura permis la mise en rémission.

La corticothérapie générale est à réserver aux cas d'urgence (œdème laryngé sur lésions du carrefour). Un autre traitement permettant le sevrage (Disulone, salazopyrine, immunosuppresseur, immunomodulateur...) doit rapidement être débuté après l'initiation de la corticothérapie générale.

► **EBA non sévères, non contrôlées par le traitement par colchicine/sulfadiazine/dapsone**

- en première intention : ciclosporine ou mycophénolate mofétil peut être envisagé bien que les publications rapportant l'efficacité de ce dernier soient peu nombreuses
- en cas de résistance et d'altération de la qualité de vie, un traitement par IgIV, rituximab ou PEC peut se discuter.

► **Dans tous les cas:**

Dans tous les cas, les mesures à prendre sont comme suit :

- éduquer le patient à éviter tout traumatisme cutané et muqueux
- éviter si possible les intubations en cas d'intervention chirurgicale; sinon se référer à l'ORL qui suit le patient pour les recommandations
- proscrire tout geste chirurgical ou de dilatation sur une muqueuse atteinte tant que la maladie n'est pas en rémission
- encadrer tout geste agressif sur une muqueuse ayant eu une atteinte sévère (œsophage, œil, larynx, urètre) par une augmentation du traitement de fond.
- soins dentaires à réaliser autant que possible une fois la maladie en rémission
- soins de support : antalgiques, soins locaux, éducation nutritionnelle, psychologue, kinésithérapeute

3. Suivi

3.1 Objectifs

- Évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements

3.2 Professionnels impliqués

- le dermatologue hospitalier
- en fonction des localisations muqueuses, les différents spécialistes correspondants, connaissant les spécificités des maladies bulleuses
- un gastro-entérologue en cas de maladie de Crohn associée
- le médecin traitant, le dermatologue libéral, les spécialistes libéraux des muqueuses affectées
- l'infirmier en cas d'atteinte cutanée évolutive.

3.3 Rythme et contenu des consultations

La fréquence de ces consultations et de la réalisation des examens paracliniques doit être adaptée :

- à l'état clinique du patient (préférer un suivi en hôpital de jour pour les malades grabataires ou présentant des co-morbidités importantes)
- à la sévérité et à l'évolution de la maladie sous traitement
- aux traitements utilisés (surveillance, tolérance, effets indésirables).

Le suivi peut être bimensuel jusqu'au contrôle clinique de la maladie, puis tous les 3 mois tant que le traitement d'entretien n'est pas adapté, puis plus espacé.

► Examen clinique

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale; il s'attachera à préciser :

- si la maladie est contrôlée cliniquement
- s'il existe des effets indésirables liés au traitement.

► Examens paracliniques

La fréquence de ces examens, ainsi que la prescription d'autres examens complémentaires biologiques est également adaptée au terrain, au type et aux doses du traitement en cours.

3.4 Séquelles éventuelles

L'EBA peut être source de séquelles définitives du fait de ses atteintes propres (ophtalmologiques, buccales, œsophagiennes, anales notamment) mais également du fait d'effets secondaires du traitement pouvant justifier leur demande de reconnaissance ou l'aide des maisons départementales du handicap.

3.5 Information des patients

Les patients ou leur famille doivent être informés sur la maladie, son pronostic, les traitements, leurs éventuels effets indésirables et les examens qui seront réalisés au cours du suivi pour surveiller l'activité de la maladie et dépister d'éventuelles complications.

Les patients doivent être informés de l'existence d'une association de patients (APPF- Association Pemphigus-Pemphigoïde de France – www.pemphigus.asso.fr). Le but de cette association est de faire connaître la maladie, d'apporter du réconfort et d'échanger l'expérience des malades pour la vie au quotidien, ainsi que d'apporter une diffusion de l'information. Elle peut contribuer ainsi à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les professionnels de santé. Elle peut aider à l'orientation des patients vers les centres de compétence et de référence.

Annexe 1 : Recommandations pour la prise en charge bucco-dentaire des patients atteints de maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) avec atteinte buccale

Ces recommandations ont été élaborées de manière consensuelle lors de la réunion d'un comité d'experts, regroupant des dermatologues, stomatologues, chirurgiens maxillo-faciaux, parodontologues et odontologues spécialisés dans les maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) :

- Dermatologues : - Pr **Pascal JOLY** (PU-PH, Centre de Référence des MBAI, CHU de Rouen)

- Pr **Catherine PROST-SQUARCIONI** (PU-PH, Centre de Référence des MBAI, Hôpital Avicenne, Bobigny et Hôpital Saint-Louis, Paris)

- Pr **Philippe BERNARD** (PU-PH, Centre de Référence des MBAI, CHU de Reims)

- Dr **Sophie DUVERT-LEHEMBRE** (PH, Centre de Référence des MBAI, CHU de Rouen)

- Dr **Saskia ORO** (PH, Centre de Référence des MBAI, Hôpital Henri Mondor, Créteil)

- Dr **Claire ABASQ** (PH, CHU de Brest)

- Dr **Valérie SOBOCINSKI** (chef de clinique, Centre de Référence des MBAI, CHU de Rouen)

- Stomatologues : - Dr **Francis PASCAL** (Praticien attaché, Centre de Référence des MBAI, Hôpital Avicenne, Bobigny et Hôpital Saint-Louis, Paris)

- Dr **Scarlette AGBO-Godeau** (PU-PH, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris)

- Odontologistes : - Pr **Benoît LEFEVRE** (PU-PH, Centre de Référence des MBAI, CHU de Reims)

- Dr **Patricia WEBER** (Praticien attaché, Centre de Référence des MBAI, Hôpital Avicenne, Bobigny et Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris)

- Parodontologistes : - Dr **Sophie-Myriam DRIDI** (MCU-PH, Centre de Référence des MBAI, Hôpital Henri Mondor, Créteil),

- Dr **Catherine BISSON** (MCU-PH, CHU de Nancy)

- Dr **Sylvie JEANNE** (MCU-PH, CHU de Rennes)

Elles visent à permettre aux odontologistes et stomatologistes, prenant fréquemment en charge les patients atteints par ces pathologies en 1^{ère} ligne :

- d'évoquer les diagnostics de MBAI devant certaines lésions buccales, puis adresser rapidement le patient à un dermatologue référent (évitant ainsi un retard diagnostique).

- de prendre en charge de manière adaptée les patients atteints de MBAI avec atteinte buccale, en fonction du stade évolutif de la maladie.

A/ Quelles sont les maladies concernées par ces recommandations ?

Certaines maladies bulleuses de la peau peuvent toucher les muqueuses, notamment la muqueuse buccale, à l'origine de lésions plus ou moins étendues affectant les gencives, les lèvres, la face interne des joues, le palais dur, le palais mou, la langue et le plancher buccal.

Les maladies bulleuses auto-immunes concernées par ces recommandations sont des maladies chroniques, évoluant par poussées-rémissions:

le pemphigus vulgaire (PV), le pemphigus paranéoplasique, la pemphigoïde cicatricielle (PC), l'épidermolyse bulleuse acquise, les maladies à IgA linéaire, et le lichen plan pemphigoïde (ces 4 dernières étant regroupées, lorsqu'elles ont une topographie muqueuse prédominante, sous le nom de pemphigoïde des muqueuses).

Deux maladies chroniques de mécanisme immunologique peuvent présenter des lésions buccales très similaires : le lichen plan érosif et l'érythème polymorphe majeur récidivant ou subinçant. Leur prise en charge bucco-dentaire est en pratique assimilable à celle décrite dans ce document pour les MBAI.

B/ Savoir évoquer précocement le diagnostic de MBAI

1) Quels sont les symptômes buccaux des MBAI ?

Les symptômes buccaux qui doivent alerter et faire évoquer ces maladies sont une douleur spontanée, des difficultés à l'alimentation solide ou liquide qui peut au maximum être impossible (le degré d'amaigrissement est un critère de gravité), des saignements au brossage, une hygiène buccale difficile voire impossible, la notion d' « aphtes » récidivants à l'interrogatoire.

2) Quelles sont les lésions en bouche ?

Les lésions buccales actives sont de l'érythème (rougeur), des bulles (cloques remplies de sérosité) ou plus fréquemment des lésions érosives (superficielles, moins profondes que des aphtes), douloureuses, touchant soit les gencives (gingivite érosive), soit la face interne des joues, les lèvres, la langue ou le palais. Il peut s'y associer des érosions pharyngées, responsables de dysphagie. Des lésions cicatricielles (atrophie, lésions pseudo-lichéniennes, brides) peuvent apparaître dans les pemphigoïdes des muqueuses lorsqu'elles évoluent depuis longtemps.

3) Conduite à tenir une fois le diagnostic de MBAI suspecté

- **Bilan clinique** : siège et étendue des lésions buccales, évaluation précise de l'état dentaire et parodontal des patients.

Ce bilan permet de distinguer **3 phases évolutives** :

- Atteinte buccale sévère (correspondant souvent au stade initial de la maladie): nombreuses

lésions érosives buccales et/ou étendues

- Atteinte buccale modérée : peu de lésions érosives buccales et de petite taille

- Atteinte buccale minime : lésions cicatrisées sous traitement (maladie contrôlée par le traitement), mais sensibilité en bouche.

- Prescrire la réalisation d'un **panoramique dentaire** : recherche d'éventuels foyers infectieux dentaires, évaluation du parodonte.

- **NE PAS DEBUTER DE CORTICOIDES LOCAUX** avant qu'un diagnostic précis ne soit posé !

- **ADRESSER le patient très rapidement à un dermatologue ayant une bonne connaissance des MBAI, de préférence dans un centre de référence ou un centre de compétence en MBAI** (cf. Annexe 2), où seront réalisés les examens complémentaires visant à préciser le diagnostic.

Ceux-ci reposent sur *des biopsies* de la muqueuse buccale, ou de la peau en cas d'atteinte cutanée associée, pour :

- Histologie standard : détermine le siège intra-épithélial ou sous-épithélial du clivage

- Immunofluorescence directe : visualise des dépôts d'auto-anticorps confirmant ainsi la nature auto-immune de la maladie.

- Immunomicroscopie électronique dès qu'une maladie de la jonction chorio-épithéliale est suspectée (maladies du groupe des pemphigoïdes des muqueuses) : visualise le siège précis des dépôts d'anticorps au niveau de la jonction.

Ces prélèvements, notamment l'immunomicroscopie électronique, **nécessitent que le patient n'ait reçu aucune corticothérapie locale ou générale avant leur réalisation.**

Secondairement, le dermatologue pourra demander des dosages d'auto-anticorps dans le sang.

- Une fois le diagnostic posé, le traitement systémique reposera le plus souvent sur une corticothérapie générale, et/ou des immunosuppresseurs et/ou de la dapsonsone. Des bains de

bouche aux corticoïdes (Solupred 20 mg ou Célestène délitable 2mg) seront prescrits après les repas et les bains de bouche antiseptiques jusqu'à la cicatrisation des lésions érosives.

C/ Prise en charge dentaire et parodontale adaptée aux phases évolutives de l'atteinte buccale des MBAI

1) Hygiène bucco-dentaire quotidienne des patients

Il convient de préconiser aux patients les soins locaux suivants à leur domicile en fonction des différentes phases évolutives de l'atteinte buccale des MBAI :

→ **Phase I : atteinte buccale sévère**

- Bains de bouche (BDB) composé :

Eludril® à 4% 90 mL (1 flacon) +
Mycostatine® 24 mL (1 flacon) +
Xylocaïne® à 5% 24 mL (1 flacon) +
Bicarbonates 14‰ 362 mL (QSP 500 mL).

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 ensuite.

Prescrire cette préparation en « préparation à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles » (conservation : 5 jours au réfrigérateur) et considérer qu'il faut 1 flacon de 500 mL de BDB/jour.

Prévenir le patient du risque de fausse route avec la Xylocaïne.

NB : la composition de ce BDB a été établie par le comité d'experts, faute de référence dans la littérature pour cette indication.

L'Eludril® à 4% n'est pas à une concentration bactéricide, mais est bien toléré par les patients à cette concentration.

La Mycostatine est utilisée en prophylaxie des infections candidosiques, liées à la prescription de corticoïdes (locaux et généraux) et d'immunosuppresseurs chez ces patients.

La Xylocaïne est utilisée à visée antalgique, car les atteintes muqueuses des MBAI sont très algiques.

- Dès que possible : brossage doux des dents (collets dentaires++) 3 X/jour (après chaque repas, avant le BDB) avec une brosse à dents ultrasouple 7/100^{ème} (INAVA®, à prescrire en tant que « dispositif médical » pour remboursement), en utilisant un gel de chlorhexidine à 0,12% (type ELUGEL). En cas de mauvaise tolérance : utiliser simplement de l'eau ou un dentifrice pour enfant.
Privilégier l'action mécanique du brossage, sans agresser la gencive.
Ne pas faire de brossage interdentaire à ce stade.
- Sur les lésions douloureuses, avant les repas et/ou avant le brossage dentaire :
Xylocaïne visqueuse® 2% en gel (à la discrétion des malades), sans dépasser 10 mL
(1 cuillère à dessert) à 15 mL (1 cuillère à soupe) 3 fois par jour.
Prévenir les patients du risque éventuel de fausses-routes avec la Xylocaïne.

→ **Phase II : atteinte buccale modérée**

- Arrêt des BDB composés - BDB non alcoolisés à base de chlorhexidine 0,12% (type PAROEX®) après le brossage des dents 3X/jour.

- Brossage des dents : 3X/jour, après chaque repas, réalisé si possible avec une brosse à dents standard 15/100^{ème} ou une brosse à dents sensitive à brins coniques (ou maintenir une brosse à dents 7/100^{ème} 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®).

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).

→ **Phase III : atteinte buccale minime**

Arrêter les BDB et réaliser un brossage dentaire 3X/jour avec une brosse à dents standard 15/100^{ème} ou une brosse à dents sensitive à brins coniques et un dentifrice fluoré sans menthol ni lauryl sulfates (type ELMEX®), associés à l'utilisation de brossettes interdentaires.

Les « ordonnances-types » pour l'hygiène dentaire selon les différentes phases évolutives des MBI figurent en Annexe 1, et les « conseils aux patients » figurent en Annexe 2.

2) Soins dentaires et parodontaux

Mesures communes à tous les soins :

Ils doivent être réalisés dans des « **conditions particulières** », chez ces patients ayant une grande fragilité muqueuse :

- Soins dentaires conservateurs si possible « sous digue » (ou en vaselinant les instruments qui touchent les muqueuses en cas d'incapacité à poser la digue). Il est important de ne pas traumatiser les muqueuses si le crampon n'est pas strictement placé sur la dent.
- Anesthésie locale lente (goutte à goutte), en piquant à distance des éventuelles lésions. Les anesthésies locorégionales doivent être privilégiées.
- Ne pas poser de coton salivaire sur la gencive (à remplacer par des compresses imbibées de chlorhexidine à 0,12% ou de sérum physiologique).
- Ne pas laisser d'aspiration salivaire au contact des muqueuses, mais il est possible d'aspirer à travers une compresse.

Les traitements doivent être autant que possibles « **conservateurs** » (pour garder des appuis dentaires, car les prothèses amovibles sont souvent inconfortables).

→ **Phase I : atteinte buccale sévère**

Il convient de proscrire les soins dentaires ou parodontaux autres que les soins suivants :

- Élimination manuelle à la curette de la plaque dentaire supra-gingivale (au niveau des collets), sans chercher à effectuer un détartrage, par un parodontologiste ou un odontologiste.
- Prise en charge des 3 situations d'urgence suivantes

. **Pulpite** : réaliser une dévitalisation de la dent atteinte (par pulpotomie ou pulpectomie), si possible « sous digue » (ou en vaselinant les instruments).

. **Alvéolyse terminale** : extraction de la dent atteinte sous couvert d'une antibiothérapie :
- amoxicilline 1g x 2/jour pendant 7 jours.
- en cas d'allergie à l'amoxicilline : clindamycine 600 mg x 2/jour pendant 7 jours.

. **Abcès dentaire et parodontal, péri coronarite et cellulite d'origine dentaire** : réaliser les soins (pour les abcès dentaires) ou les extractions dentaires (pour les autres diagnostics) sous couvert d'une antibiothérapie pendant 7 à 10 jours:

- amoxicilline 1g x3/jour + métronidazole 500 mg x 3/jour (en 1^{ère} intention)
- ou amoxicilline – acide clavulanique (en 2^{ème} intention)

En cas d'allergie à l'amoxicilline :

- azithromycine 500 mg/jour en 1 prise + métronidazole 500 mg x 3/jour
- ou clarithromycine 500 mg x 2/jour, + métronidazole 500 mg x 3/jour (cf. recommandations AFFSAPS 2011).

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.

→ **Phase II et III : atteinte buccale modérée ou minime**

- 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).

- Traitement sans urgence (mais dès que possible) des lésions infectieuses suivantes : caries juxta-

pulpaire ou parodontite apicale nécessitant une dévitalisation, sous couvert dans ce cas d'une antibiothérapie par :

amoxicilline 1g x 2/jour pendant 7 jours,

ou en cas d'allergie à l'amoxicilline : clindamycine 600 mg x 2/jour pendant 7 jours.

- 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).

- Prothèses fixes (implants, couronnes, bridges) et amovibles, dispositifs orthodontiques : uniquement lorsque la MBI est contrôlée (phase de rémission), en privilégiant les prothèses fixes. En effet, les prothèses amovibles nécessitent toujours un appui muqueux (si minime soit-il), et représentent donc une moins bonne solution prothétique chez ces patients. Par ailleurs, l'état de surface de leurs résines est irritant.

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 amélorésineux, même en l'absence de contamination salivaire). Pour l'éviter, il est possible d'utiliser un CVI comme obturation transitoire (inconvenients : pas de résistance mécanique, pas de polissage possible, mauvaise tenue à long terme et absence de point de contact correct).

L'utilisation d'amalgames est également possible chez ces patients, les DBAI n'étant pas connues comme étant potentiellement induites par le contact avec un amalgame. Par ailleurs, leur application est pratique car elle ne nécessite pas l'emploi de la digue. Les amalgames ont également une bonne tolérance à la pollution, à la salive et au sang.

- Surfaçage radiculaire et chirurgie parodontale : uniquement en cas de rémission complète de la MBI. 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, après concertation multidisciplinaire et intensification du traitement systémique, par des praticiens très habitués à ces pathologies). Les autres types de chirurgies, notamment les chirurgies d'accès, sont possibles.

3) Suivi dentaire et parodontal

Chez les patients atteints de MBI avec atteinte buccale, un suivi dentaire et parodontal est nécessaire après obtention de la rémission clinique, au minimum durant les premières années suivant le diagnostic, à une fréquence d'au moins 2 à 3 fois par an.

Annexe 1.1 : Ordonnances-types pour l'hygiène dentaire selon les différentes phases évolutives de l'atteinte buccale des MBAI

Hygiène dentaire en phase sévère :

Le / / ,

Mr/Mme

- Bains de bouche composé** : préparation magistrale remboursable en dehors de spécialité équivalente
Eludril® à 4% 90 mL (1 flacon) +
Mycostatine® 24 mL (1 flacon) +
Xylocaïne® à 5% 24 mL (1 flacon) +
Bicarbonates 14‰ 362 mL (QSP 500 mL).

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 ensuite.

1 flacon par jour, qsp _____ jours

Conservation : 5 jours au réfrigérateur

- Dispositif médical INAVA 7/100^{ème}** :
Dès que possible : brossage doux des dents (collets dentaires++) 3 x/jour après chaque repas (et avant de réaliser le bain de bouche)
- Gel de chlorhexidine à 0,12% **ELUGEL** :
A utiliser à la place du dentifrice.
NB : l'ELUGEL peut provoquer une coloration des dents, réversible à l'arrêt du traitement.
Si mauvaise tolérance : utiliser simplement de l'eau ou un dentifrice pour enfant.
- Sur les lésions douloureuses, avant les repas et/ou avant le brossage dentaire :
Xylocaïne visqueuse® 2% en gel
Ne pas dépasser 10 mL (1 cuillère à dessert) à 15 mL (1 cuillère à soupe) 3 fois par jour.
Attention aux risques de fausse route avec la Xylocaïne.

Dr

Hygiène dentaire en phase modérée :

Le / / ,

Mr/Mme

- Bains de bouche PAROEX 300 ml:**
3 x/jour (après le brossage dentaire) : à laisser en bouche au minimum 1 minute, puis à recracher, sans rincer la bouche ensuite.
Pour chaque bain de bouche : utiliser un demi-godet doseur (soit 12 mL).
1 flacon par semaine.
- Dispositif médical INAVA 15/100^{ème}** :

Brossage doux des dents (collets dentaires++) 3 x/jour après chaque repas (et avant de réaliser le bain de bouche).

Gel de chlorhexidine à 0,12% **ELUGEL** :

A utiliser à la place du dentifrice

NB : l'ELUGEL peut provoquer une coloration des dents, réversible à l'arrêt du traitement.

Dr

Hygiène dentaire en phase minime :

Le / / ,

Mr/Mme

Dispositif médical INAVA® 15/100^{ème} :

Brossage doux des dents (collets dentaires++) 3 x/jour après chaque repas

Dentifrice fluoré (sans menthol ni lauryl sulfate) type **ELMEX®**

Brossettes interdentaires

Dr

Annexe 1.2 : Conseils aux patients atteints de MBAI avec atteinte buccale

- Pour les bains de bouche :

- . Les garder en bouche 1 minute au minimum, puis recracher, et ne pas rincer la bouche après.
- . Attention aux fausses routes avec la Xylocaïne (anesthésiant utilisé dans le bain de bouche)
- . En cas de brossage dentaire réalisable : réaliser le bain de bouche après le brossage dentaire.
- . Conservation de la préparation au réfrigérateur.

- Pour le brossage dentaire :

- . Réaliser le brossage des dents 3 fois par jour, après chaque repas et avant les éventuels bains de bouche.
- . Utiliser la « technique du rouleau », en allant de la gencive vers les dents et en insistant au niveau des collets dentaires.
- . Réaliser un brossage dentaire mécanique « efficace », sans agresser la gencive.
- . Ne pas être perturbé par les saignements induits par le brossage (fréquents) et avaler le sang

si possible (ne pas rincer abondamment la bouche à l'eau, car cela fait perdurer le saignement).

- . Après le brossage : bien rincer la brosse à dents, puis la sécher et la laisser posée à l'air libre dans un verre.
- . Changer de brosse à dents quand ses poils ne sont plus droits.
- . Proscrire les brosses à dents électriques, tant que les lésions buccales ne sont pas cicatrisées.
- . Ne pas associer un dentifrice fluoré à un bain de bouche à la chlorhexidine (type PAROEX®), car il existe une incompatibilité entre les deux. Associer plutôt dans ce cas de la pâte ELUGEL® au bain de bouche.
- . Utiliser les brossettes interdentaires une fois les lésions cicatrisées.
- . Attentions aux fausses routes avec la Xylocaïne si vous l'utilisez avant le brossage des dents ou avant le repas.

- **Pour les dentiers** :

Pour les patients ayant un dentier, celui-ci doit être retiré au maximum tant que les lésions buccales ne sont pas contrôlées voire cicatrisées.

Annexe 2 : Coordonnées des centres de référence et des associations de patients

1 Centres de référence

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

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

Région Haute- Normandie

Clinique Dermatologique, CHU de Rouen

1, rue de Germont, Hôpital Charles-Nicolle, 76031 Rouen Cedex

Pr. P. Joly - Chef de Service (pascal.joly@chu-rouen.fr)

Secrétariat : Tél.: 02 32 88 81 41

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

Région Champagne-Ardenne

Service de Dermatologie, CHU de Reims

Avenue du Général Koenig, 51092 Reims Cedex

Pr. Ph. Bernard - Chef de service (pbernard@chu-reims.fr)

Secrétariat : Tél. : 03 26 78 43 68

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

Région Limousin

Service de Dermatologie, CHU de Limoges

2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex

Pr. C. Bedane - Chef de service (christophe.bedane@chu-limoges.fr) Secrétariat : Tél. : 05 55 05 64 30

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

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

Service de dermatologie, Hôpital Avicenne, APHP.

125 rue de Stalingrad, 93000 Bobigny

Pr F. Caux – Chef de service (frederic.caux@avc.aphp.fr)

Pr C. Prost-Squarcioni - Professeur des Universités (catherine.prost@avc.aphp.fr) : médecin coordinateur

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

Secrétariat : 01 48 95 77 07

Service de dermatologie, Hôpital Ambroise Paré, APHP

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

Service de dermatologie, Hôpital Bichat, APHP.

46 rue Henri Huchard, 75018 Paris
Pr B. Crickx - Chef de service (beatrice.crickx@bch.aphp.fr)
Secrétariat : 01 40 25 82 40

Service d'ophtalmologie, Hôpital Bichat, APHP.

Dr S. Doan - Praticien Hospitalier (serge.doan@noos.fr)
Secrétariat 01 40 25 84 43

Service de dermatologie, CHU H. Mondor

51, avenue du maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil
Dr S. Oro – Praticien Hospitalier (saskia.oro@hmn.aphp.fr)
Secrétariat : 01 49 81 25 01

Service de dermatologie, Hôpital Saint-Louis, APHP

1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris
Pr J-D. Bouaziz - Professeur des Universités (jean-david.bouaziz@sls.aphp.fr)
Secrétariat : 01 42 49 98 16

Service de stomatologie, Hôpital Saint-Louis, APHP

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

Service de dermatologie, Hôpital Cochin, APHP

27 rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris
Pr N. Dupin - Professeur des Universités (nicolas.dupin@cch.aphp.fr)
Secrétariat : 01 58 41 17 97

Service de dermatologie et d'allergologie, Hôpital Tenon, APHP

4 rue de la Chine, 75020 Paris.
Pr C. Frances - Professeur des Universités (camille.frances@tnn.aphp.fr)
Secrétariat : 01 56 01 76 72

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

2 Associations de patients

Association française des intolérants au gluten (maladie cœliaque et dermatite herpétiforme)
: AFDIAG

15 rue d'Hauteville, 75010 Paris
Tel : 0156080822
Site internet : www.afdiag.org

Association Pemphigus – Pemphigoïde - France
Résidence le Val Vert A3, 3 rue Jacques Durand, 77210 Avon
Tel : 01 60 72 18 73 / 06 24 24 81 01
Site internet : www.pemphigus.asso.fr

Participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Pascal Joly, Centre de référence des maladies bulleuses autoimmunes (Clinique Dermatologique, Hopital Charles Nicolle, Rouen) en collaboration avec le Dr Saskia Oro, Centre de référence des maladies bulleuses autoimmunes et toxiques (Service de dermatologie, Hopital Henri Mondor Créteil) en liaison avec le Dr Valérie Lindecker-Cournil, chef de projet au service des bonnes pratiques professionnelles à la Haute Autorité de Santé.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Groupe de pilotage

Pr Pascal Joly, dermatologue, Rouen, Dr Saskia Oro, dermatologue, Créteil, Pr Catherine Prost-Squarcioni, dermatologue, Bobigny, Pr Philippe Bernard, dermatologue, Reims, Pr Christophe Bedane, dermatologue, Limoge, Madame Josée de Félice, association pemphigus-pemphigoïde, Paris ; Madame Isabelle Gentile, association pemphigus-pemphigoïde, Paris.

Groupe de cotation

Pr Marie Aleth Richard, dermatologue, Marseille ; Pr Marie Sylvie Doutre, dermatologue, Bordeaux ; Pr Michel D'Incan, dermatologue, Clermont Ferrand ; Pr Loïc Vaillant, dermatologue, Tours ; Pr Brigitte Dreno, dermatologue, Nantes ; Pr Emmanuel Delaporte, dermatologue, Lille ; Dr Hervé Maillard, dermatologue, Le Mans.

Groupe de lecture

Pr Catherine Lok, dermatologue, Amiens, Dr Claire Abasc, dermatologue, Brest, Dr Ingrid Kupfer, dermatologue, Quimper, Dr Catherine Girardin-Tordeur, dermatologue, Bois Guillaume, Dr Marie-Claude Boullié, dermatologue, Rouen, Dr Christine Pioto, dermatologue, Dol de Bretagne ; Dr Hervé Picherit, généraliste, Deville les Rouen ; Madame Heluin, cadre de santé, Rouen, Madame Céline Dionisus, infirmière, Rouen ; Madame Josée de Félice, association pemphigus-pemphigoïde, Paris ; Madame Isabelle Gentile, association pemphigus-pemphigoïde, Paris.