

**Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS)
Pemphigus**

Texte du PNDS

Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes

Mai 2018

Sommaire

Synthèse à destination des médecin traitants	4
1 Les maladies bulleuses auto-immunes	4
2 Le pemphigus	5
Guide.....	9
1 Introduction	9
2 Evaluation initiale	9
2.1 Objectifs principaux	9
2.2 Professionnels impliqués	10
2.3 Examen clinique	10
2.4 Examens complémentaires	12
3 Prise en charge thérapeutique	15
3.1 Objectifs	15
3.2 Professionnels impliqués	15
3.3 Proposition de prise en charge thérapeutique	16
4 Suivi	21
4.1 Objectifs	21
4.2 Rythme et contenu des consultations	25
4.3 Arrêt du traitement	26
4.4 Séquelles éventuelles	27
5 Information des patients	27
Annexe 1 : Indice de Karnofsky	28
Annexe 2 : Examens nécessaires à la mise en place et au suivi des traitements	29
Annexe 3 : Recommandations pour la prise en charge buccodentaire des patients atteints de maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) avec atteinte buccale	33
Annexe 4 : Pemphigus Disease Area Index (PDAI)	47

Annexe 5 : Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (ABQOL)	49
Annexe 6 : Dermatology Life Quality Index (DLQI)	52
Annexe 7 : Coordonnées des centres de référence et des associations de patients	54
1 Centres de référence	54
2 Associations de patients	58
Participants	59

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 suivants :

- 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) ou prurit persistant sans explication, 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.

Il s'agit d'une maladie chronique évoluant pendant plusieurs années, justifiant la prise en charge au titre de l'ALD non seulement des examens et traitements se rapportant directement à la maladie (y compris ceux faisant appel à des spécialistes autres que dermatologues), mais également ceux se rapportant aux maladies associées et aux éventuelles complications du traitement. Le suivi du traitement est assuré conjointement par le dermatologue et le médecin généraliste.

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

La liste des dermatologues spécialisés est en annexe 7.

Le présent PNDIS décrit la prise en charge du pemphigus.

2 Le pemphigus

Le pemphigus est une maladie bulleuse auto-immune intra-épidermique et/ou intra-épithéliale caractérisée par des auto-anticorps généralement dirigés contre la desmogléine 1 (Dsg1, pemphigus superficiel) et/ou la desmogléine 3 (Dsg 3, pemphigus vulgaire), protéines transmembranaires constitutives des desmosomes.

Le pemphigus vulgaire ou profond se manifeste par des érosions buccales et/ou des autres muqueuses et des bulles flasques en peau saine associées à une importante fragilité cutanée (signe de Nikolsky). Dans le pemphigus superficiel, il n'y a pas d'atteinte muqueuse. Le pemphigus paranéoplasique est beaucoup plus rare, mais souvent grave, accompagnant des hémopathies, maladies de Castelman ou thymomes et se compliquant parfois d'une atteinte pulmonaire pouvant menacer le pronostic vital. Le diagnostic est confirmé par l'aspect histologique (clivage intra épidermique superficiel dans les pemphigus superficiels et profond dans les pemphigus vulgaires avec acantholyse) et l'immunofluorescence directe (dépôts en résille intra-épidermiques). Le taux d'anticorps circulants, mesuré par la méthode ELISA, est corrélé à l'étendue des lésions.

Le traitement repose sur le type de pemphigus (superficiel, profond) et l'étendue de la maladie. Bien qu'il n'existe pas actuellement d'AMM dans cette indication, le rituximab représente le traitement de première intention du pemphigus, notamment des formes modérées à sévères, en association à une corticothérapie générale brève (3 à 6 mois). Le recours à une corticothérapie générale seule de durée prolongée n'est plus recommandé sauf en cas de contre-indication au rituximab ou d'impossibilité de réaliser ce traitement. Plusieurs biosimilaires du rituximab seront prochainement commercialisés.

Les autres possibilités sont la dapsoné dans les pemphigus superficiels, une corticothérapie générale +/- associée à un immunosuppresseur classique (mycophénolate mofetil, azathioprine, méthotrexate, cyclophosphamide) à visée d'épargne cortisonique chez les patients n'ayant pas pu recevoir de rituximab en première intention.

Quand suspecter un diagnostic de pemphigus ?

Y penser chez un patient adulte présentant :

- des érosions buccales douloureuses et traînantes, associées ou non à l'apparition secondaire de bulles flasques sur peau saine ;
- une éruption bulleuse associée à une hémopathie, une maladie de Castleman ou un thymome.

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 une corticothérapie générale) sans que le diagnostic ne soit confirmé. Le risque est la négativation des examens immunologiques, en particulier l'immunofluorescence directe.
- Ne pas négliger la symptomatologie buccale et l'attribuer faussement à des aphtes banaux.

Implication du médecin traitant dans le suivi du patient

- Surveillance des soins locaux cutanés et de la régression des lésions sous traitement.
- Maintien de l'état nutritionnel au début de la maladie avant la cicatrisation des lésions muqueuses.
- Surveillance de la corticothérapie et du traitement immunosuppresseur.

Ce PNDS et la liste des actes et prestations (LAP) qui lui est adjointe peuvent servir de référence au médecin traitant (Médecin traitant : médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Tableau 1 – Éléments 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*	non	Biopsie avec IFD** Anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium	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 par voie orale
Epidermolyse bulleuse acquise	Adultes, enfants	Bulle en peau saine, (zones de frottement ++)	non	Kystes milium Patients de peau noire Formes cliniques trompeuses	Fréquente	Biopsie avec IFD, IME** directe	Immunosup- -presseurs +/- corticoïdes
Pemphigoïde de la grossesse (pemphigoïde)	Grossesse au 2 ^e ou 3 ^e trimestre	Bulle sur fond érythémateux (abdomen : péri-ombilicale)	+++	Plaques urticariennes (abdomen)	non	Biopsie avec IFD	Dermocorticoïdes +/- corticoïdes par voie orale

gestationis)							
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 anti-BPAG1/ BPAG2 (ELISA)	Dermocorticoïdes seuls Rarement : corticoïdes par voie orale ou Immunosuppresseurs
Pemphigoïde cicatricielle Synonyme : Pemphigoïde des muqueuses	Sujets d'âge moyen (plus jeunes que les PB**)	Erosions buccales (dysphagie), ou génitales ou anales, Conjonctivite fibrosante (synéchies oculaires) Evolution cicatricielle	non		Prédominante Autres atteintes possibles (cornée, nasale, pharynx, larynx, œsophage)	Biopsie avec IFD IME	Disulone, Immunosuppresseurs, +/- corticoïdes par voie orale
Pemphigus	Contexte d'auto-immunité	Bulles flasques sur peau saine, Erosions buccales, dysphagie +++, génitales, anales	non	Signe de Nikolsky*	Au cours du pemphigus vulgaire Autres atteintes possibles (pharynx, larynx, œsophage)	Biopsie avec IFD Anticorps sériques anti-peau (IFI) et ELISA anti-desmoglénines 1 et 3)	Rituximab Corticoïdes oraux Immunosuppresseurs

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

**IFD= Immunofluorescence directe ; IME= Immunomicroscopie électronique ; PB= Pemphigoïde bulleuse

Guide

1 Introduction

L'objectif de ce protocole national de soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de pemphigus.

Ce PNDS et la liste des actes et prestations (LAP) qui lui est adjointe peuvent servir de référence au médecin traitant (Médecin traitant : médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS a pour but d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de pemphigus, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

L'annexe bibliographique élaborée par le centre de référence est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://www.chu-rouen.fr/crnmba/>).

2 Évaluation initiale

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

2.1 Objectifs principaux

- Confirmer le diagnostic de pemphigus
- Recherche de facteurs de risque, des facteurs de gravité et de co-morbidités éventuelles

- Préciser le type d'atteinte initiale (cutanée, muqueuse) et son étendue
- Evaluer le pronostic en fonction de l'âge, de l'étendue des lésions et de l'état général (voir **annexe 1**, indice de Karnofsky)
- Poser les indications thérapeutiques.

2.2 Professionnels impliqués

Le plan de traitement du patient atteint de Pemphigus est sous la responsabilité d'un dermatologue spécialiste du Pemphigus : le plus souvent un dermatologue hospitalier appartenant à un centre de référence, à un centre de compétence ou à leurs réseaux de correspondants.

Les autres professionnels de santé pouvant intervenir dans la prise en charge sont :

- le dermatologue libéral ;
- le médecin traitant ;
- tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique (diabétologue, cardiologue, stomatologue, ophtalmologiste, ORL, gastro-entérologue, gynécologue, urologue, proctologue, rhumatologue) ;
- l'infirmier(ère) libéral(e) en cas de soins locaux ;
- diététicien(ne), kinésithérapeute, souvent impliqués dans la prise en charge ; ostéopathe
- psychologue.

2.3 Examen clinique

► Interrogatoire des patients

- Il précise les antécédents hématologiques, néoplasiques, endocriniens, cardio-vasculaires et infectieux pour rechercher des facteurs de risque de complication du traitement corticoïde et éventuellement immunosuppresseur.
- Il précise la date d'apparition des symptômes.
- Il recherche un éventuel désir de grossesse ou au contraire, la prise d'une contraception (en particulier si un traitement immunosuppresseur est envisagé).
- Il précise les signes fonctionnels, douleurs, prurit, intensité de la dysphagie, perte de poids.

- Il apprécie la tolérance psychologique, souvent médiocre en particulier chez les femmes jeunes, par crainte des effets secondaires du traitement, en particulier des corticoïdes.
- Il recherche les prises médicamenteuses récentes (médicaments possiblement inducteurs, en particulier: D pénicillamine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêta-bloquants, pénicillines, phénylbutazone, pyritinol, thiopronine). Il recherche également des prises médicamenteuses concomitantes pouvant interférer avec le traitement du pemphigus.

► Examen physique

Il recherche des éléments objectifs nécessaires au diagnostic.

Pemphigus vulgaire (profond), PV

- débute le plus souvent par des **lésions muqueuses** : atteinte buccale (érosions douloureuses, traînantes, pouvant gêner l'alimentation), plus fréquente que les atteintes génitale et oculaire. Des érosions œsophagiennes et rectales sont également possibles ;
- **atteinte cutanée** (plusieurs semaines ou plusieurs mois après les érosions muqueuses) : **bulles flasques** à contenu clair, siégeant en peau non érythémateuse laissant rapidement place à des érosions post-bulleuses cernées par une collerette épidermique. Les lésions peuvent être localisées ou généralisées et prédominent aux points de pression, dans les grands plis, sur le visage et le cuir chevelu ainsi qu'au niveau des extrémités. Elles sont habituellement peu ou pas prurigineuses ;
- **signe de Nikolsky** en peau péribulleuse et parfois en peau saine
- **atteinte unguéale** non rare ;
- Le pemphigus végétant est une forme clinique rare de PV caractérisée par l'évolution végétante des lésions et par leur disposition en regard des grands plis. Il peut se présenter sous 2 formes : le pemphigus végétant de type Neumann et le pemphigus végétant de type Hallopeau.

Pemphigus superficiel, PS

- atteinte cutanée : bulles très fugaces remplacées par des lésions squamo-croûteuses sur les zones séborrhéiques (thorax, visage, cuir chevelu, région inter

scapulaire) pour le pemphigus séborrhéique et de localisation plus diffuse dans le pemphigus foliacé sporadique ou endémique (« Fogo Selvagem » brésilien, pemphigus tunisien) ;

- pas d'atteinte muqueuse ;
- signe de Nikolsky positif.

Pemphigus para néoplasique, PNP

- à évoquer dans un contexte de prolifération maligne, notamment d'hémopathie lymphoïde (lymphome non Hodgkinien), thymome ou maladie de Castelman ;
- atteinte muqueuse : initiale parfois isolée, érosions traînantes et douloureuses à l'origine d'une dysphagie. Atteintes conjonctivale (conjonctivite pseudomembraneuse) et génitale fréquentes. Atteinte du pharynx, fosses nasales, muqueuses œsophagienne et intestinale ;
- atteinte cutanée polymorphe.

Il évalue l'étendue des lésions cutanées et muqueuses, le nombre de muqueuses atteintes et la gêne fonctionnelle (dysphagie, perte de poids).

Il évalue l'état général et les co-morbidités :

- poids ;
- mesure de la pression artérielle ;
- évaluation de l'état général (voir **annexe 1**, indice de Karnosky), des co-morbidités (cardiovasculaires, ostéo-articulaires, néoplasiques, diabète...).

2.4 Examens complémentaires

► Confirmer le diagnostic de Pemphigus

Le diagnostic de pemphigus repose sur la réalisation d'une biopsie cutanée pour histologie et immunofluorescence directe, et sur la mise en évidence d'anticorps sériques anti-desmogléine 1 et / ou anti-desmogléine 3 par immunofluorescence indirecte, immunotransfert et/ou ELISA.

► Biopsies cutanées

- Prélèvement cutané comportant une bulle intacte et récente (à mettre dans un flacon de formol) pour analyse histopathologique de routine : acantholyse avec clivage intra-épidermique supra basal au cours des pemphigus vulgaires, et dans la couche granuleuse pour les pemphigus superficiels.
- Prélèvement cutané en peau péri-bulleuse (à mettre dans un cryotube pour transport dans une bonbonne d'azote liquide ou un flacon de liquide de Michel) pour l'analyse en immunofluorescence directe (IFD) : mise en évidence de dépôts d'IgG et de C3 à la surface des kératinocytes prenant un aspect en « résille » ou en « mailles de filet » dans les cas de pemphigus vulgaire ou de pemphigus superficiel. Ces dépôts sont parfois associés à des dépôts linéaires d'IgG et parfois de C3 le long de la jonction dermo-épidermique, évocateurs de pemphigus paranéoplasique.

La positivité de l'IFD est indispensable pour porter le diagnostic de Pemphigus.

► Examens sérologiques

Des prélèvements sanguins (tubes à envoyer au laboratoire d'immunologie) seront réalisés pour :

- IFI sur peau humaine normale ou sur œsophage ou langue de rat ou œsophage de singe : recherche d'anticorps anti-épiderme/anticorps anti-substance intercellulaire (*recommandée car leur taux qui est parallèle à l'étendue des lésions, a une certaine valeur pronostique, une absence d'Ac ou des taux très faibles sont en principe garants d'une évolution favorable sous traitement*). Peut être remplacé par l'ELISA si celui-ci est disponible. La recherche d'Ac par la technique IFI est positive dans 80 % des cas environ.
- Recherche d'anticorps anti-desmogléine 1 (Dsg1) (pemphigus superficiel et pemphigus vulgaire avec lésions cutanées) et/ou anticorps anti-desmogléine 3 (Dsg3) (pemphigus vulgaire avec lésions muqueuses) par test ELISA (kit commercial disponible) : *recommandée car parallèle à la sévérité des lésions (cf remarque ci-dessus et valeur pronostique en faveur de rechute, aidant à guider le traitement)*. La recherche d'Ac par la technique ELISA est positive dans 90 % des cas environ.

► **Autres examens immunopathologiques**

En cas de forme clinique atypique ou de suspicion d'une autre maladie bulleuse auto-immune, d'autres examens immunopathologiques pourront être réalisés :

- **IFI sur vessie de rat** en cas de suspicion de pemphigus paranéoplasique ;
- **Immunoblot** sur extraits épidermiques : mise en évidence d'anticorps dirigés contre :
 - la desmogléine 1 (165 kDa) au cours des pemphigus superficiels et/ou la desmogléine 3 (130 kDa) au cours des pemphigus vulgaires ;
 - l'envoplakine (210 kDa), la périplakine (190 kDa), les desmoplakines 1 (250 kDa) et 2 (210 kDa) (21), la BPAG1 (230 kDa), la plectine (500 kDa) au cours des pemphigus paranéoplasiques (PNP).

L'immunoblot ne sera demandé qu'en cas de suspicion de pemphigus paranéoplasique ou de tableau discordant entre la clinique et l'ELISA.

N.B.: tous les laboratoires d'anatomopathologie ou d'immunologie ne disposent pas des techniques permettant ces analyses ; si ce n'est pas le cas, les prélèvements pourront être adressés aux laboratoires rattachés aux centres de référence qui disposent de ces techniques. Le sérum doit être idéalement envoyé à 4°C, voire à température ambiante.

► **Examens avant mise en place des traitements (Cf annexe 1)**

► **Autres examens**

A discuter en fonction des points d'appel :

- électrophorèse des protéines, (suspicion de PNP)
- prélèvements bactériologiques, virologiques (si suspicion de surinfection herpétique)
- panoramique dentaire systématique si atteinte buccale
- épreuves fonctionnelles respiratoires (si diagnostic de PNP)
- scanner abdomino-pelvien-thoracique (si diagnostic de PNP)
- fibroscopie digestive haute
- coloscopie, anoscopie

3 Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs

Le contrôle de l'éruption bulleuse puis la cicatrisation des lésions cutanées et/ou muqueuses sont les objectifs essentiels en essayant de minimiser autant que possible les effets indésirables graves des traitements.

Le traitement a pour objectifs :

- de cicatriser l'éruption bulleuse et de faire disparaître la gêne fonctionnelle liée à la maladie ;
- prévenir/limiter strictement l'apparition de récurrences ;
- améliorer la qualité de vie des patients ;
- limiter les effets secondaires très fréquents liés à la durée prolongée habituelle des traitements.

3.2 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale diagnostique et thérapeutique des formes étendues de la maladie nécessite généralement une hospitalisation en service de dermatologie. Celle-ci est poursuivie jusqu'au contrôle clinique de l'éruption bulleuse avec cicatrisation de la majorité des érosions post-bulleuses. Dans les formes pauci-lésionnelles ou localisées, les examens complémentaires à visée diagnostique et le suivi clinique peuvent être réalisés en hospitalisation ou en ambulatoire.

Cette prise en charge est coordonnée par le dermatologue (en règle générale : hospitalier) en lien avec le dermatologue libéral, le médecin traitant, les spécialistes et les médecins hospitaliers du centre de référence et/ou de compétence.

Les spécialistes et professionnels de santé impliqués sont identiques à ceux répertoriés dans la section évaluation initiale (Cf. § 2.2). Les professionnels de santé peuvent consulter les informations et les recommandations de prise en charge sur le site web du centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes <http://www.chu-rouen.fr/crnmba/>

Exceptionnellement, la maladie peut survenir pendant l'enfance et les enfants doivent alors être pris en charge conjointement par un centre de référence ou de compétence, un service de dermatologie pédiatrique et un pédiatre.

3.3 Proposition de prise en charge thérapeutique

► PEMPHIGUS PEU SEVERES

Ils se définissent ainsi :

- pemphigus superficiel peu étendu (lésions cutanées inférieures à 5 % de surface corporelle) ;
- pemphigus vulgaire avec atteinte buccale peu étendue et lésions cutanées modérées (inférieures à 5%);
- score PDAI <15 (voir **annexe 4**)

Proposer en première intention

Pemphigus SUPERFICIEL

- Dapsone : début à 50 à 100 mg/jour puis adaptation de la posologie selon la tolérance et la réponse clinique. La dapsone est souvent associée aux dermocorticoïdes.

Ou

- Dermocorticoïdes : les dermocorticoïdes de niveau d'activité fort (propionate de clobetasol) peuvent (rarement) être utilisés seuls dans les formes très paucilésionnelles et lorsque les taux d'Ac circulants sont très faibles ou nuls.

Ou

- En cas d'évolution supérieure à 3 à 6 mois (persistance de lésions actives malgré les traitements locaux et/ou la disulone et taux assez élevés d'Ac circulants anti-Dsg1) et d'impact significatif sur la qualité de vie (évalué par le score ABQOL ou DLQI, voir **annexes 5 et 6**): rituximab seul (1g à J0 et J14) ou en association à une corticothérapie générale (prednisone 0,5 mg/kg/jour) suivie d'une décroissance rapide avec pour objectif un sevrage en 3 à 4 mois.

NB : en cas d'indice de masse corporelle (IMC) < 18,5 kg/m² ou > 30 kg/m², considérer la possibilité d'ajuster la posologie du rituximab au poids du patient selon le protocole utilisé en hématologie soit 375mg/m² une fois par semaine pendant 4 semaines.

Ou

- Protocole de "Lever faible"

1ère année : mycophénolate mofétil 2g/jour (**accord professionnel**) ou azathioprine 100 mg/jour et prednisone 40 mg 1 jour sur 2 ;

2ème année : maintien inchangé du mycophénolate mofétil ou de l'azathioprine et baisse progressive de la prednisone (10 à 15 % toutes les 3 semaines pendant 1 an) avec arrêt en fin de 2ème année ;

3ème année : diminution de l'immunosuppresseur (de moitié à 6 mois) puis arrêt à la fin de la 3ème année.

Ou

- Corticothérapie générale: prednisone 1 mg/kg/jour.

Pemphigus VULGAIRE

- Dermocorticoïdes : Les dermocorticoïdes de niveau d'activité fort, peuvent (rarement) être utilisés seuls dans les formes très pauci lésionnelles et lorsque les taux d'Ac circulants sont très faibles ou nuls.

Ou

- En cas d'évolution supérieure à 3 à 6 mois (persistance de lésions actives malgré les traitements locaux et taux élevé d'Ac circulants anti-Dsg), et d'impact significatif sur la qualité de vie (évalué par le score ABQOL ou DLQI, voir **annexes 5 et 6**) : rituximab seul (1g à J0 et J14) ou en association à une corticothérapie générale (prednisone 0,5 mg/kg/jour) suivie d'une décroissance rapide avec pour objectif un sevrage en 3 à 4 mois.

NB : en cas d'indice de masse corporelle (IMC) < 18,5 kg/m² ou > 30 kg/m², considérer la possibilité d'ajuster la posologie du rituximab au poids du patient selon le protocole utilisé en hématologie soit 375mg/m² une fois par semaine pendant 4 semaines.

Ou

- Protocole de "Lever faible" (voir pemphigus superficiel)

Ou

- Corticothérapie générale : prednisone 1 mg/kg/j

► **PEMPHIGUS MODERES à SEVERES**

Ils se définissent ainsi :

- atteinte muqueuse :
 - plurimuqueuse: ORL, ophtalmologique, œsophagienne, génitale, anale ;
 - buccale étendue ou dysphagie intense ayant entraîné une perte de poids ;
 - et/ou atteinte cutanée supérieure à 5 % de la surface corporelle.
 - Pemphigus modérés : score PDAI >15 et ≤ 45
 - Pemphigus sévères : score PDAI > 45 (voir **annexe 4**)

Proposer en première intention

- Rituximab (1g à J0 et J14) associé à une corticothérapie générale (prednisone 1 mg/kg/jour) suivi d'une décroissance progressive avec pour objectif un sevrage à 6 mois.

Rq : le rituximab sera employé seul (ou avec dermocorticoïdes) en cas de contre-indication absolue ou relative à la corticothérapie générale.

NB : en cas d'indice de masse corporelle (IMC) < 18,5 kg/m² ou > 30 kg/m², considérer la possibilité d'ajuster la posologie du rituximab au poids du patient selon le protocole utilisé en hématologie soit 375mg/m² une fois par semaine pendant 4 semaines.

Ou

- Corticothérapie générale seule (prednisone 1 à 1,5 mg/kg/jour) ou d'emblée associée à un immunosuppresseur conventionnel* (notamment en cas de risque accru de complications de la corticothérapie, afin de permettre un sevrage plus rapide), si le rituximab n'est pas disponible ou contre indiqué.

***Recommandations sur le choix de l'immunosuppresseur:**

Mycophénolate mofétil (2 g/jour, **accord professionnel**) ou azathioprine (1 à 3 mg/kg/jour) OU methotrexate (15-25 mg/ semaine, **accord professionnel**).

NB 1 : le cyclophosphamide en bolus ou per os (voie orale) n'est pas recommandé en 1^{ère} intention du fait de nombreux effets secondaires.

NB 2 : en cas de pemphigus associé à un cancer (pemphigus paranéoplasique ou autre type de pemphigus PV ou PS), l'utilisation

du rituximab est envisageable après concertation avec les oncologues.

Traitement d'entretien après une cure de rituximab

- Au 6^{ème} mois après la 1^{ère} cure (**M6**) :
 - En cas de rémission incomplète clinique: 1g en une seule perfusion ou 1g à J0 et J14. La décision de réaliser une ou 2 perfusions se basera sur la sévérité clinique initiale du pemphigus, l'intensité des lésions résiduelles et sur le taux d'Ac circulants à M6.
 - En cas de rémission complète clinique: l'intérêt d'une perfusion n'est pas montré actuellement. Cependant, considérer la possibilité de réaliser une perfusion de 500mg ou 1g chez les patients ayant présenté un pemphigus sévère et/ou ayant encore un taux élevé d'Ac circulants à M6. La posologie de la perfusion sera fixée en fonction de la sévérité clinique initiale du pemphigus et du taux d'Ac circulants résiduels à M6.

- A **M12** et **M18** :
 - Chez les malades en rémission complète : 500mg en une seule perfusion à M12 et une autre à M18

Les données de la littérature ne permettent pas de recommander la réalisation de perfusions systématiques de rituximab au-delà de M18 chez les patients en rémission complète. Une surveillance du taux d'Ac circulants devra être réalisée tous les 6 mois. La réalisation de perfusions additionnelles de rituximab en entretien au-delà de M18 sera à considérer notamment en cas de réascension à un titre élevé des Ac circulants chez des patients qui avaient obtenu la négativation de ces Ac.

► TRAITEMENTS ASSOCIES

Traitements locaux (à utiliser en association aux traitements systémiques)

1. Soins locaux cutanés

L'utilisation de bains contenant des antiseptiques (3 à 4 bouchons pour une baignoire) et/ou de l'amidon de blé (une ou deux poignées pour une baignoire) est recommandée. De façon habituelle, les lésions érosives sont traitées par des applications de dermocorticoïdes.

En cas de lésions érosives étendues, celles-ci peuvent être couvertes par des pansements utilisant différents types de compresses/pansements protecteurs (interfaces, hydrocellulaires, pas de pansements collants), de préférence non adhérents pour réduire la surinfection, les douleurs et faciliter la cicatrisation.

2. Traitements locaux pouvant être appliqués sur la muqueuse buccale (cf annexe 3)

À n'utiliser que si les lésions sont accessibles :

- préparation magistrale avec une corticothérapie locale de niveau 1 (clobétasol propionate ou dipropionate de bethaméthasone) associée à de l'Orabase® à appliquer directement sur les lésions ;
- clobetasol gel ;
- bains de bouche avec prednisolone effervescent ou betamethasone délitable (Célestène®);
- injections locales de corticoïdes (à discuter sur des lésions récalcitrantes de la muqueuse jugale; situation exceptionnelle).

On peut y associer des bains de bouche antiseptiques et des bains de bouche ou des gels contenant un anesthésique local.

Les soins dentaires doivent être réalisés autant qu'il est possible en dehors des poussées de la maladie. Ils doivent être peu agressifs pour la muqueuse buccale. L'appareillage ou sa modification ne seront envisagées qu'après mise en rémission de la maladie.

Autres traitements associés

- antalgiques ;
- prise en charge nutritionnelle avec l'aide d'un(e) diététicien(ne) ou d'un nutritionniste si dénutrition liée à la dysphagie ou si régime nécessité par la corticothérapie générale (régime sans sel, pauvre en glucides et lipides) ;
- mesures associées habituellement à la corticothérapie prolongée :

-régime sans sel, pauvre en glucides et lipides

- supplémentation en calcium, vitamine D
- supplémentation en potassium à adapter à l'ionogramme sanguin
- bisphosphonates après réalisation d'un panoramique dentaire
 - contraception si recours à un immunosuppresseur ;
 - soutien psychologique si demande (à proposer) ;
 - kinésithérapie (souvent nécessaire si corticothérapie générale prolongée).

► **Vaccinations**

Il est conseillé aux patients recevant une corticothérapie générale, un traitement immunosuppresseur ou du rituximab de mettre à jour leurs vaccinations (DT polio, Coqueluche...) et de se faire vacciner contre la grippe saisonnière et le pneumocoque.

Certains médicaments immunosuppresseurs contre-indiquent la pratique des vaccins vivants atténués.

4 Suivi

Il s'agit d'une maladie chronique évoluant pendant plusieurs années, justifiant la prise en charge au titre de l'ALD non seulement des examens et traitements se rapportant directement à la maladie (y compris ceux faisant appel à des spécialistes autres que dermatologues), mais également ceux se rapportant aux maladies associées et aux éventuelles complications du traitement. Le suivi du traitement est assuré conjointement par le dermatologue et le médecin généraliste.

4.1 Objectifs

- Évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements
- Planifier la décroissance thérapeutique, la durée du traitement d'entretien et son arrêt.

► **Suivi à court terme - But initial = Contrôle de la maladie**

Définition

Le contrôle sera jugé au bout de 3 semaines de traitement :

- absence de survenue de nouvelles lésions
- début de la cicatrisation des anciennes lésions

L'évolution est en général lentement favorable, nécessitant souvent un délai de 3 à 6 mois pour obtenir la cicatrisation complète des lésions.

Conduite à tenir si pas de contrôle à 3 semaines (selon le consensus d'expert, un avis spécialisé (centre de compétence ou centre de référence) est alors indiqué)

- Pour les patients traités initialement par rituximab et prednisone :
 - Si dose initiale de prednisone = 0.5 mg/kg/j : augmenter à 0,75 ou 1mg/kg/j
 - Si dose initiale de prednisone = 1 mg/kg/j : augmenter à 1.5 mg/kg/j
- Pour les patients ayant une contre indication au rituximab et traités initialement par 1 mg/kg/jour de prednisone: augmenter à 1.5 mg/kg/j en y associant éventuellement un immunosuppresseur conventionnel (cf ci-dessous)
- Pour les patients ayant une contre indication au rituximab et traités initialement par 1,5 mg/kg/jour de prednisone: associer un immunosuppresseur conventionnel :
mycophénolate mofétil (1,5 à 3 g/jour, **accord professionnel**) ou azathioprine (1 à 3 mg/kg/jour) ; posologie à adapter en fonction du poids, de la réponse thérapeutique. Un dosage de l'AUC (Area Under Curve = aire sous la courbe) est utile pour adapter la dose. L'adjonction d'immunoglobulines intraveineuses peut également être discutée chez ces patients (cf infra).

Chez les malades particulièrement sévères nécessitant un contrôle rapide de la maladie 3 options peuvent en plus être proposées :

- Immunoglobulines intraveineuses 2 à 3 g/kg par cycles de 3 jours, chaque cycle étant répété toutes les 2 à 6 semaines (**accord professionnel**)
- bolus de méthylprednisolone IV : 1 g /jour pendant 5 jours. Laisser ouverte la discussion des bolus de première intention
- immunoabsorption

► Suivi à moyen terme - Décroissance de la corticothérapie et traitement des rechutes

Conduite à tenir après obtention du contrôle initial

- En cas de corticothérapie associée au rituximab : diminution des corticoïdes selon le schéma suivant :

Pour les patients ayant un pemphigus PEU sévère

Proposer une diminution de la corticothérapie sur 3 mois :

- Prednisone 0.5 mg/kg/j x 1 mois
- 0.3 mg/kg/j x 1 mois
- 0.2 mg/kg/j x 1 mois
- un palier supplémentaire à 0,1 mg/kg pendant 1

mois peut être considéré

Pour les patients ayant un pemphigus modéré à sévère

Proposer une diminution de la corticothérapie sur 6 mois :

- Prednisone : 1 mg/kg/j x 1 mois
- 0.75 mg/kg/j x 1 mois
- 0.5 mg/kg/j x 1 mois
- 0.3 mg/kg/j x 1 mois
- 0.2 mg/kg/j x 1 mois
- 0.1 mg/kg/j x 1 mois

Au-delà du mois de corticothérapie à la dose de 0,1 mg/kg/j, l'attitude n'est pas clairement définie. Trois possibilités peuvent être considérées : i) arrêt de la corticothérapie ; ii) diminution de 1mg par 1mg jusqu'au sevrage ; iii) maintenir une dose minimale de corticoïdes (en pratique généralement entre 3 et 6 mg/j), en particulier chez les patients présentant de façon persistante un taux significatif d'Ac circulants.

- En cas de corticothérapie seule : diminution progressive des corticoïdes selon le schéma suivant:
 - de 10 % toutes les 3 semaines jusqu'à 15 mg/jour ;
 - en dessous de 15 mg/jour, diminuer de 1 mg toutes les 3 à 4 semaines ; la décroissance sera d'autant plus lente qu'il persiste un taux résiduel d'anticorps anti-substance intercellulaire ou un taux d'anticorps anti-desmogléines 1 supérieur à 50 UA/ml (situation où le risque de rechute cutanée est augmenté).

N.B: la persistance de taux élevés d'anticorps anti-Dsg1 en ELISA a une valeur prédictive positive en faveur d'une rechute cutanée plus élevée que la persistance d'anticorps anti-Dsg3 en faveur d'une rechute muqueuse.

Conduite à tenir en cas de rechute

Définition : apparition d'au moins 3 nouvelles lésions en 1 mois ne guérissant pas spontanément en 1 semaine.

Traitement de la 1^{ère} rechute chez des patients initialement traités par rituximab

- Rechute survenant **pendant la phase de décroissance de la corticothérapie générale (cad entre M0 et M6)**: augmentation de la posologie de prednisone (selon la sévérité de la rechute) et à partir de M4, réalisation d'une cure de 2g de rituximab (1g à J0 et J14). Dans ce cas de figure, il ne sera pas réalisé de perfusion à M6.

Le traitement d'entretien au décours de la rechute se fera selon les modalités décrites plus haut. Le maintien d'une faible dose de corticothérapie générale peut être nécessaire en particulier chez les patients gardant des taux élevés d'Ac seriques anti-Dsg.

- **Rechute survenant après le sevrage de la corticothérapie générale (à priori après M6)**: un avis spécialisé en centre expert/réunion de concertation pluridisciplinaire est souhaitable.

Traitement de la 1^{ère} rechute chez des patients n'ayant pas reçu initialement du rituximab

- Si rechute en phase de décroissance chez un patient initialement traité par corticothérapie seule : considérer la possibilité de réaliser du rituximab (1g J0 et J14) en l'absence de contre-indication et/ou ré-augmenter la corticothérapie si possible de façon modérée jusqu'à l'obtention du contrôle des lésions puis reprendre la décroissance progressive
- Si le patient présente une contre-indication au rituximab : considérer l'ajout d'un immunosuppresseur conventionnel (surtout en cas de rechute précoce survenant malgré une dose encore élevée de corticothérapie), en particulier si rechute malgré une dose de corticoïdes encore relativement forte.
Une première rechute non sévère survenant en fin de traitement à une dose faible à très faible de corticothérapie n'implique pas nécessairement le recours à un immunosuppresseur.
- Si corticothérapie déjà associée à un immunosuppresseur : arrêt de l'immunosuppresseur et

considérer la réalisation de rituximab (1g J0 et J14) en l'absence de contre-indication plutôt que de changer d'immunosuppresseur conventionnel.

(!) Erreurs à éviter

- exiger un contrôle et une cicatrisation rapide des lésions (risque d'escalade thérapeutique indue) ;
- exiger une cicatrisation complète des lésions (notamment buccales) avant de débiter la décroissance de la corticothérapie ;
- diminuer ou sevrer trop rapidement la corticothérapie (rechutes fréquentes en dessous de 15-20 mg/jour), pas de sevrage habituellement avant 18 mois de traitement en cas de corticothérapie seule.

Professionnels impliqués

Les spécialistes et professionnels de santé impliqués sont identiques à ceux répertoriés dans la section évaluation initiale (Cf. § 2.2).

4.2 Rythme et contenu des consultations

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

- à l'état clinique du patient ;
- à la sévérité et à l'évolution du pemphigus sous traitement ;
- aux traitements utilisés (surveillance, tolérance, effets indésirables).

L'évaluation de l'efficacité du traitement est avant tout clinique avec un suivi au minimum hebdomadaire jusqu'au contrôle clinique de la maladie, mensuel pendant les 3 mois suivants, puis plus espacé (bimestriel ou trimestriel) jusqu'à l'arrêt du traitement.

► 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 (sur le plan cutané et muqueux)
- l'absence d'effets indésirables liés au traitement : diabète, déséquilibre tensionnel, décompensation cardiaque (corticothérapie), troubles respiratoires, signes cliniques d'anémie

(méthotrexate), infections, notamment respiratoires (corticothérapie, immunosuppresseurs), troubles psychiques, myopathie, fragilité osseuse, glaucome, cataracte ...

► Examens complémentaires

Surveillance de l'activité du pemphigus

Dosage des anticorps circulants à faire au début, M3, M6 (avant arrêt de la corticothérapie générale) puis tous les 6 mois ou en cas de rechute :

- en immunofluorescence indirecte: anticorps anti-substance intercellulaire
- en ELISA: anticorps anti-desmogléines 1 et 3

Surveillance du traitement (Cf. Annexe 2)

4.3 Arrêt du traitement

La durée du traitement par corticoïdes est en moyenne de 2 à 3 ans, sauf en cas de cortico-résistance ou de cortico-dépendance ou de traitement initial par rituximab. L'arrêt du traitement peut être proposé chez un patient en rémission clinique sous faibles doses de corticoïdes per os (prednisone ou équivalent ≤ 5 mg/jour) ou de faibles doses d'immunosuppresseurs.

Avant arrêt du traitement, on devra vérifier l'absence d'Ac circulant en IFI (ou au minimum la présence de taux bas $<1/20$) et si possible (recommandé) l'absence de titres élevés d'anticorps anti-desmogléine 1 par ELISA, qui sont des facteurs immunologiques prédictifs d'une rechute cutanée, ainsi que la négativité de l'IFD (optionnel). La valeur prédictive des anticorps anti-Dsg 3 reste pour le moment incertaine. Leur négativation est généralement un élément de bon pronostic mais certains malades en rémission complète peuvent garder des taux d'anticorps anti-Dsg 3 élevés.

En l'absence de consensus dans la littérature, le choix d'une substitution par l'hydrocortisone et de la réalisation d'un test au Synacthène est laissé à l'appréciation du prescripteur.

4.4 Séquelles éventuelles

Le pemphigus peut être source de séquelles (sensation de fragilité cutanée ou muqueuse, douleurs buccales épisodiques...), mais

également du fait d'effets secondaires du traitement, pouvant justifier leur demande de reconnaissance ou l'aide des maisons départementales du handicap.

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 (Cf fiches d'informations établies par les centres de référence, http://www.chu-rouen.fr/crnmba/crnmba_informations.html).

Les patients doivent être informés de l'existence d'une association de patients (Pemphigus-Pemphigoïde-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 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 référence ou de compétence.

Annexe 1: Indice de Karnofsky

Tableau 2 Indice de Karnofsky (Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer; In: Evaluation of Chemotherapeutic Agents New York: Columbia University Press (1949). 191-205)

Le patient peut mener une activité normale sans prise en charge particulière	100%	Etat général normal, le patient ne présente aucun symptôme ou signe de la maladie
	90%	Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, mais présente des symptômes ou signes mineurs de la maladie
	80%	Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne mais avec des efforts, il présente des signes ou symptômes de la maladie
Le patient n'est pas capable de travailler mais le séjour au domicile et les soins personnels restent possibles, une assistance variable est nécessaire	70%	Le patient peut s'occuper de lui-même mais il n'est pas capable de mener une activité normale ou de travailler
	60%	Le patient nécessite une aide occasionnelle mais peut assurer la plupart de ses soins personnels
	50%	Le patient nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents
	40%	Le patient est handicapé et nécessite une aide et des soins particuliers
Le patient n'est pas capable de s'occuper de lui-même, soins institutionnels souhaitables	30%	Le patient est sévèrement handicapé, l'hospitalisation est indiquée, il n'y a pas de risque imminent de décès
	20%	Le patient, très handicapé, nécessite une hospitalisation et un traitement de soutien actif
Etat terminal	10%	Le patient est moribond, le processus fatal progressant rapidement
	0%	Le patient est décédé

Annexe 2 : Examens nécessaires à la mise en place et au suivi des traitements

Tableau 3 – Examens nécessaires à la mise en place des traitements du pemphigus

	Azathioprine	Corticothérapie générale	Cyclophosphamide	Dapsone (Disulone®)	Immuno-globulines intraveineuses	Méthotrexate	Mycophénolate mofétil	Rituximab
Bilan pré-thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - NFS - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie - Bilan hépatique complet * - βHCG - Dosage activité enzymatique érythrocytaire de la TMPT ou génotypage du gène TMPT (consentement du patient) → réduction doses si 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie - Bilan hépatique complet* - CRP - triglycéride-cholestérolémie - glycémie à jeun - Sérologies VIH/VHB/VHC - Electrocardiogramme si bolus - Ostéodensito 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie - Bilan hépatique complet * - βHCG - bandelette urinaire (protéines, sang) - Eliminer cancer sous-jacent (selon contexte : PSA, mammographie, frottis cervico-vaginaux, radiographie 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS - Réticulocytes - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie - ALAT, ASAT - G6PD - Echographie cardiaque chez un sujet ayant une insuffisance cardiaque 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie - Clairance de la créatinine -Sérologies VIH/VHB/VHC - Taux d'IgA totales (si bas, demander recherche d'Ac anti-IgA) - Bilan immuno (cryoglobulinémie, facteurs anti-nucléaires, facteur rhumatoïde) 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie - Bilan hépatique complet * - Albuminémie - Sérologies VIH/VHB/VHC - Radio de thorax Rechercher cancer sous-jacent (selon contexte : PSA, mammographie, frottis cervico- 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie - Clairance de la créatinine - Bilan hépatique complet * - βHCG si femme en âge de procréer - Rechercher cancer sous-jacent (selon contexte : PSA, mammographie, frottis cervico- 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie - Bilan hépatique complet * - CRP - Sérologies VIH/VHB/VHC (1) - βHCG si femme en âge de procréer - typage lymphocytaire, EPP, IEPP, dosage pondéral Ig

	insuffisance rénale, insuffisance hépatique, TPMT diminuée.	métrie en début de traitement - panoramique dentaire - Echographie cardiaque chez un sujet ayant une insuffisance cardiaque - Penser au traitement de l'anguillulose si voyage en pays d'endémie.	de thorax, etc.)			vaginaux, radiographie de thorax, etc.)	radiographie de thorax, etc.)	(2) - Electrocardiogramme, radio de thorax, échographie cardiaque Rechercher cancer sous-jacent (selon contexte : PSA, mammographie, frottis cervico-vaginaux, radiographie de thorax, etc.)
--	---	--	------------------	--	--	---	-------------------------------	---

NFS : hémogramme ; TA : tension artérielle ; * Bilan hépatique complet = ASAT, ALAT, γ GT, Phosphatases alcalines, bilirubine

(1) Pour le rituximab, les hépatites B latentes (Ac HBs négatif, Ag HBs négatif ou positif, Ac anti HBc positif) doivent faire l'objet d'une surveillance de la PCR-HBV et être traitées de manière préventive par antiviral après avis auprès d'un hépatologue ; Par contre, pas de risque de réactivation d'une hépatite C guérie. L'avis d'un hépatologue est également requis en cas d'hépatite C chronique non guérie et d'un infectiologue en cas d'infection par le VIH.

(2) L'introduction de BACTRIM est conseillée en cas d'association du rituximab à un immunosuppresseur conventionnel. Cette association doit rester exceptionnelle et limitée à des pemphigus particulièrement sévères, car elle conduit à une immunosuppression majeure.

Tableau 4 – Examens nécessaires au suivi des traitements du pemphigus

	Azathioprine	Corticothérapie générale	Cyclophosphamide	Dapsone (Disulone®)	Immuno-globulines intraveineuses	Méthotrexate	Mycophénolate mofétil	Rituximab
Suivi du traitement	<ul style="list-style-type: none"> - NFS, ionogramme sanguin, urée, créatininémie, bilan hépatique complet * toutes les semaines pendant 8 semaines puis tous les 2 à 3 mois pendant toute la durée du traitement ; si augmentation de la dose, reprise de la surveillance hebdomadaire pendant 8 semaines - Photoprotection 	<p><u>Clinique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - poids, TA, courbe de croissance (enfants ++), - respect du régime - troubles psy/du sommeil - signes musculaires, digestifs - examen ophtalmo (tension oculaire) chaque année <p><u>Biologiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - NFS 1 fois/mois - glycémie, kaliémie 2 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS 1 fois par semaine pendant 1 à 2 mois puis tous les mois - Urée-créatinine et bilan hépatique tous les mois - Bandelette urinaire tous les 15 jours - Photoprotection 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS + réticulocytes 1 fois/semaine le 1er mois puis 2 fois par mois pendant 2 mois puis tous les 3 mois - Méthémoglobinémie au 8e jour puis si symptôme clinique (coloration des ongles) et tous les 3 mois → diminuer la posologie si > 10%, arrêt si > 20% - Créatininémie 	Néant	<ul style="list-style-type: none"> - NFS, bilan hépatique, urée, créatininémie 1 fois par semaine le premier mois puis 1 fois par mois - Albuminémie tous les 3 mois → réduction doses ou arrêt si transaminases > 3N, Hb < 10g, plaquettes < 100 000, leuco < 3000, hypoalbuminémie importante 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS, bilan hépatique, urée, créatininémie 1 fois par semaine le premier mois puis 1 fois tous les 15 jours 2 mois puis 1 fois par mois - Photoprotection - AUC Mycophénolate mofétil en cas de surdosage ou d'inefficacité de traitement 	

	n	fois/mois en début de traitement - autres paramètres selon dose de corticoïdes et pathologie sous-jacente : protidémie, fonction rénale, bilan lipidique - Ostéodensitométrie tous les 12 à 24 mois - Sport régulier (marche, piscine ++) 		et transaminases tous les 3 mois - Haptoglobine : si doute sur l'observance du traitement - Photoprotection 				
--	---	--	--	---	--	--	--	--

NFS : hémogramme ; TA : tension artérielle ; * Bilan hépatique complet = ASAT, ALAT, γ GT, Phosphatases alcalines, bilirubine

Annexe 3 : 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)

- Odontologues: - 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)

- Parodontologues : - 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 odontologues et stomatologues, 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 7), 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 une:

- 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) : elle 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 rituximab et/ou des immunosuppresseurs et/ou de la dapsone. 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 MBI sont très algiques.

- Dès que possible : brossage doux des dents (collets dentaires++) 3 fois par 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 : 3 fois par 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 3 fois par 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 sulfate (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 3.1

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 MBAI 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 amérodentaires, 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 MBAI. Néanmoins la chirurgie muco-gingivale est déconseillée chez ces patients, à l'exception des freinectomies et de l'élimination des brides muqueuses (qui ne doivent cependant être réalisées qu'en cas de nécessité absolue, 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 MBAI 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 3.1 : 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 minimale :

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 3.2 : Conseils aux patients atteints de MBI 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 4 : Pemphigus Disease Area Index (PDAI)

Skin	Activity		Damage
Anatomical Location	Erosion / Blisters or new erythema		Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion
	0 absent	Number lesions if ≤ 3	0 absent
	1 1-3 lesions up to one > 2 cm in any diameter, none > 6 cm		1 present
	2 2-3 lesions, at least two > 2 cm diameter, none > 6 cm		
	3 > 3 lesions, none > 6 cm diameter		
	5 > 3 lesions, and/or at least one > 6 cm		
	10 > 3 lesions, and/or at least one lesion > 16 cm diameter or entire area		
Ears			
Nose			
Rest of the face			
Neck			
Chest			
Abdomen			
Back, buttocks			
Arms			
Hands			
Legs			
Feet			
Genitals			
Total skin	/120		/12

Scalp

Scalp	Erosion/Blisters or new erythema	Number lesions if ≤ 3	Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion
	0 absent		0 absent
	1 in one quadrant		1 present
	2 two quadrants		
	3 three quadrants		
	4 affects whole skull		
	10 at least one lesion > 6 cm		
Total Scalp (0-10)	/10		/1

Mucous membrane

Anatomical location	Erosion/Blisters	
	0 absent	Number lesions if ≤ 3
	1 1 lesion	
	2 2-3 lesions	
	5 > 3 lesions or 2 lesions > 2 cm	
	10 entire area	
Eyes		
Nose		
Buccal mucosa		
Hard palate		
Soft palate		
Upper gingiva		
Lower gingiva		
Tongue		
Floor of		

mouth		
Labial bucosa		
Posterior pharynx		
Anogenital		
Total Mucosa	/120	

Annexe 5 : Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (ABQOL)

1. Ressentez-vous des brûlures ou des picotements sur votre peau qui seraient en rapport avec votre maladie bulleuse?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Tout le temps <input type="radio"/> Quelques fois <input type="radio"/> Occasionnellement <input type="radio"/> Jamais
2. Avez-vous des démangeaisons en rapport avec votre maladie bulleuse?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Tout le temps <input type="radio"/> Quelques fois <input type="radio"/> Occasionnellement <input type="radio"/> Jamais
3. Votre maladie bulleuse influence-t-elle le choix des vêtements que vous portez?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Je dois faire attention à ne pas porter de vêtements serrés et à la matière de mes vêtements. J'ai dû changer les vêtements que je portais habituellement <input type="radio"/> J'ai dû changer la plupart des vêtements que je portais <input type="radio"/> J'ai dû changer quelques uns des vêtements que je portais <input type="radio"/> Je n'ai pas dû changer les vêtements que je porte habituellement
4. Avez-vous remarqué que votre peau mettait plus de temps à cicatriser qu'à l'ordinaire?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Oui, tout le temps <input type="radio"/> Oui, quelques fois <input type="radio"/> Oui, occasionnellement <input type="radio"/> Non, je n'ai jamais eu ce problème
5. Votre maladie bulleuse vous gêne-t-elle pour prendre des bains ou des douches?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Tout le temps <input type="radio"/> Quelques fois <input type="radio"/> Occasionnellement <input type="radio"/> Jamais
6. Avez-vous des douleurs dans la bouche du fait de lésions érosives liées à votre maladie bulleuse?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Tout le temps <input type="radio"/> Quelques fois <input type="radio"/> Occasionnellement <input type="radio"/> Jamais
7. Vos gencives saignent-elles facilement depuis votre maladie bulleuse?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Tout le temps <input type="radio"/> Quelques fois <input type="radio"/> Occasionnellement <input type="radio"/> Jamais

8. Avez-vous du éviter ou supprimer certains aliments ou boissons que vous aimez, du fait de votre maladie bulleuse?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Je ne peux plus manger aucun des aliments que j'aimais <input type="radio"/> Je ne peux plus manger que certains des aliments que j'aime <input type="radio"/> Je peux manger la plupart des aliments que j'aime <input type="radio"/> Je peux manger tout ce que j'aime
9. Etes-vous gêné par votre apparence extérieure du fait de votre maladie bulleuse?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Tout le temps <input type="radio"/> Quelques fois <input type="radio"/> Occasionnellement <input type="radio"/> Jamais
10. Vous sentez-vous déprimé ou en colère à cause de votre maladie bulleuse?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Tout le temps <input type="radio"/> Quelques fois <input type="radio"/> Occasionnellement <input type="radio"/> Jamais
11. Vous sentez-vous anxieux ou incapable de vous détendre à cause de votre maladie bulleuse?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Tout le temps <input type="radio"/> Quelques fois <input type="radio"/> Occasionnellement <input type="radio"/> Jamais
12. Avez-vous peur que vos amis et votre famille vous trouvent pénible depuis votre maladie bulleuse?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Tout le temps <input type="radio"/> Quelques fois <input type="radio"/> Occasionnellement <input type="radio"/> Jamais
13. Votre maladie bulleuse a-t-elle rendu votre vie sexuelle difficile?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Tout le temps <input type="radio"/> Quelques fois <input type="radio"/> Occasionnellement <input type="radio"/> Jamais
14. Votre maladie bulleuse a-t-elle rendu difficile vos relations avec vos amis et les gens que vous aimez ?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> J'ai dû arrêter toute relation à cause de ma maladie OU je ne peux pas avoir de relations à cause de ma maladie <input type="radio"/> Mes relations sont très difficiles <input type="radio"/> Mes relations sont assez difficiles <input type="radio"/> Ca n'a pas affecté mes relations
15. Votre maladie bulleuse a-t-elle rendu	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Je ne peux plus sortir pour voir des gens

difficile votre vie sociale?	<ul style="list-style-type: none"> ○ Je ne peux plus que rarement sortir pour voir des gens ○ Je peux sortir la plupart du temps pour voir des gens ○ Ma vie sociale n'est pas affectée
16. Votre maladie bulleuse vous a-t-elle gêné dans votre travail ou dans vos études?	<ul style="list-style-type: none"> ○ Oui, je ne peux plus travailler ou étudier longtemps ○ Oui, je trouve que c'est difficile de travailler ou d'étudier ○ Oui, c'est un peu plus difficile qu'avant de travailler ou d'étudier ○ Non, ça ne retentit pas sur mon travail ou mes études OU non concerné
17. Avez-vous ressenti une discrimination envers vous de la part de votre employeur à cause de votre maladie bulleuse?	<ul style="list-style-type: none"> ○ Je ne peux pas trouver de travail à cause de ma maladie bulleuse ○ J'ai dû changer de travail à cause de ma maladie bulleuse ○ J'ai toujours mon travail mais c'est plus difficile qu'avant ○ Mes employeurs sont tout à fait compréhensifs OU non concerné

Annexe 6 : Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Au cours des 7 derniers jours :

1. Votre peau vous a-t-elle démangé(e), fait souffrir ou brûlé(e) ?

Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout

2. Vous êtes-vous senti(e) gêné(e) ou complexé(e) par votre problème de peau ?

Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout

3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour faire des courses, vous occuper de votre maison ou pour jardiner ?

Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout Non concerné(e)

4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le choix de vos vêtements que vous portiez ?

Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout Non concerné(e)

5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos activités avec les autres ou vos loisirs ?

Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout Non concerné(e)

6. Avez-vous eu du mal à faire du sport à cause de votre problème de peau ?

Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout Non concerné(e)

7. Votre problème de peau vous a-t-il complètement empêché de travailler ou étudier ?

Oui Non Non concerné(e)

Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre travail ou vos études ?

Beaucoup Un peu Pas du tout Non concerné(e)

8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre conjoint(e), vos amis ou votre famille ?

3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)

9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?

3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)

10. Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?

3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)

Score final DLQI : (0-30)

Annexe 7 : Coordonnées des centres de référence et des associations de patients

1 Centres de référence

Il existe **un centre de référence** des maladies bulleuses auto-immunes, constitué d'un centre coordinateur, de 3 centres constitutifs et de 22 centres de compétence :

1) Centre coordinateur : Rouen

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 68 41

Dr Lamia Jelti (Lamia.Jelti@chu-rouen.fr)

Infirmière: Céline Dionisius-Leblond (Tel : 02 32 88 13 77)

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

2) Centres constitutifs : Avicenne, Limoges et Reims

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 - (catherine.prost@aphp.fr) : médecin coordinateur

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

Secrétariat : 01 48 95 77 07

Dr C. Leroux-Villet – Praticien Hospitalier (christelle.leroux@aphp.fr)

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

Service de Dermatologie, CHU de Reims

Avenue du Général Koenig, 51092 Reims Cedex

Pr. Ph. Bernard - Chef de service (pbernard@chu-reims.fr) ; Dr Julie Plée (jplee@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.

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); christophe.bedane87@orange.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.

3) Centres de compétences

Service de dermatologie, Hôpital Ambroise Paré, APHP

9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt

Pr Ph Saiag – Chef de service (philippe.saiag@aphp.fr)

Secrétariat : 01 49 09 44 82

Pr Isabelle Bourgault-Villada (isabelle.bourgault@aphp.fr)

Service de dermatologie, Hôpital Bichat, APHP.

46 rue Henri Huchard, 75018 Paris

Dr Catherine PICARD-DAHAN

Secrétariat : 01 40 25 73 66

Tél : 01 40 25 82 40

Catherine.picard-dahan@aphp.fr

Service de dermatologie, CHU H. Mondor

51, avenue du maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil

Dr S. Oro – (saskia.oro@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 - (jean-david.bouaziz@aphp.fr)

Secrétariat : 01 42 49 98 16

Dr Emmanuelle Tancrede-Bohin (emmanuelle.tancrede-bohin@aphp.fr)

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, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP

149 rue de Sèvres, 75743 Paris

Pr C. Bodemer - (chribodemer@gmail.com)

Secrétariat : 01 44 49 46 72

Service de dermatologie, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, APHP

47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

Pr S. Barete - (stephane.barete@aphp.fr)

Secrétariat : 01 42 17 80 14

Service de dermatologie, Hôpital de La Timone, Marseille

264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille

Pr MA. Richard, (Marie-aleth.Richard@ap-hm.fr;))

Secrétariat : 04 91 38 79 91

Service de dermatologie, Hôpital Claude Hurriez, Lille

59037, Lille

Pr D. Staumont - (delphine-staumont@wanadoo.fr)

Dr S. Duvert Lehembre (sophie.duvert-lehembre@ch-dunkerque.fr;
sophie.lehembre@chru-lille.fr)

Secrétariat : 03 20 44 41 92

Service de dermatologie, Brest

Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch, 29200 Brest ; Bâtiment 4

Dr C. Abasq-Thomas (claire.abasq@chu-brest.fr)

Secrétariat : 02 98 22 35 15

Dr B. Sassolas, département de médecine interne, Hôpital Cavale
Blanche, 2 avenue Foch, 29609, Brest

Bruno.sassolas@chu-brest.fr

Secrétariat : 02 98 34 73 72

Infirmière : 02 98 34 73 74

Service de dermatologie, Hôpital Trousseau, Tours

37044, Tours

Dr E. Le Bidre (e.lebidre@chu-tours.fr)

Secrétariat : 02 47 47 46 07

Service de dermatologie, Hôpital d'Amiens

80054, Amiens

Pr C. Lok - (lok.catherine@chu-amiens.fr)

Secrétariat : 03 22 45 58 41

Dr Guillaume Chaby (Chaby.Guillaume@chu-amiens.fr)

Service de dermatologie, Hôpital de Caen

Avenue de la Côte de Nacre, 14033, Caen

Pr L. Verneuil- (verneuil-l@chu-caen.fr)

Secrétariat : 02 31 27 25 10

Service de dermatologie, Hôpital Estaing, Clermont-Ferrand

1 place Lucie Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand
Pr M. D'Incan- (mdincan@chu-clermontferrand.fr)
Secrétariat : 04 73 75 04 45

Service de dermatologie, Hôpital Hôtel-Dieu, Nantes

1 place Alexis Ricordeau, 44093, Nantes
Pr G.Quereux- (gaelle.quereux@chu-nantes.fr)
Secrétariat : 02 40 08 31 16

Service de dermatologie, Hôpital Riccou, Pointe-à-Pitre

route de Chavel, 97159 Pointe-à-Pitre
Dr N. Cordel (nadege.cordel@chu-guadeloupe.fr)
Secrétariat : 05 90 89 10 10

Service de dermatologie, Hôpital Larrey, Toulouse

24 chemin de Pouvourville, 31059 Toulouse
Dr MP. Konstantinou (konstantinou.m@chu-toulouse.fr)
Secrétariat : 05 67 77 81 34

Service de dermatologie, Hôpital de Dijon

14 rue P.Gaffarel, 21000, Dijon
Dr G. Jeudy (geraldine.jeudy@chu-dijon.fr)
Secrétariat : 03 80 29 33 36

Service de dermatologie, Hôpital Saint-André, Bordeaux

rue Jean Burguet, 33000, Bordeaux
Pr MS. Doutre- (marie-sylvie.doutre@chu-bordeaux.fr)
Secrétariat : 05 56 79 49 62

Service de dermatologie, Hôpital Saint-Eloi, Montpellier

80 avenue Augustin Fliche, 34295, Montpellier
Pr O. Dereure- (o-dereure@chu-montpellier.fr)
Secrétariat : 04 67 33 69 06

Service de dermatologie, Hôpital de Saint-Etienne

avenue Albert Raimond, 42270 Saint Priest en Jarez
Dr B. Labeille (bruno.labeille@chu-st-etienne.fr)
Secrétariat : 04 77 82 83 33

Service de dermatologie, Hôpital de Lyon

CHU Lyon Sud, 165 chemin du Grand Revoyet, 69495 Pierre Bénite
Dr S. Debarbieux (sebastien.debarbieux@chu-lyon.fr)
Secrétariat : 04 78 86 16 81
Hôpital Edouard Herriot, 5 place d'Arsonval, 69437 Lyon

Pr D. Jullien (denis.jullien@chu-lyon.fr)
Secrétariat : 04 72 11 03 20

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
22 rue des Boulangers – 75005 PARIS
Tel : 01 43 25 42 88 - 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, Hôpital Charles Nicolle, Rouen)

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Groupe de pilotage; Groupe rédactionnel

Pr Pascal Joly, dermatologue, Rouen, Dr Lamia Jelti, dermatologue, Rouen, Pr Catherine Prost-Squarcioni, dermatologue, Bobigny, Pr Frederic Caux, dermatologue, Bobigny, Pr Philippe Bernard, dermatologue, Reims, Pr Christophe Bedane, dermatologue, Limoges, Dr Marina Alexandre, dermatologue, Bobigny,

Groupe de cotation; Groupe de lecture

Dr Fabienne Jouen, immunologiste, Rouen, Dr Saskia Oro, dermatologue, Créteil, Pr Olivier Dereure, dermatologue, Montpellier, Pr Gaëlle Quereux, dermatologue, Nantes, Dr Emmanuelle Le Bidre, dermatologue, Tours, Dr Julie Plée, dermatologue, Reims, Dr Catherine Picard-Dahan, dermatologue, Paris, Dr Christelle Leroux-Villet, dermatologue, Bobigny, Dr Sophie Duvert-Lehembre, dermatologue, Lille, Pr Marie-Aleth Richard, dermatologue, Marseille, Dr Sebastien Debarbieux, dermatologue, Lyon, Pr Denis Jullien, dermatologue, Lyon, Pr Michel D'Incan, dermatologue, Clermont-Ferrand, Dr Maria Polina Konstantinou, dermatologue, Toulouse, Pr Jean-David Bouaziz, dermatologue, Paris, Dr Emmanuelle Tancrede, dermatologue, Paris, Pr Marie-Sylvie Doutre, dermatologue, Bordeaux, Pr Isabelle Bourgault Villada, dermatologue, Paris, Dr Nadège Cordel, dermatologue, Pointe-à-Pitre, Dr Bruno Sassolas, dermatologue, Brest, Pr Manuelle Viguier Dermatologue, Reims ; Dr B Mellottée, dermatologue Avicennes Madame Josée de Félice, association pemphigus-pemphigoïde, Paris, Madame Isabelle Gentile, association pemphigus-pemphigoïde, Paris, Monsieur Jacques Walch, association pemphigus-pemphigoïde.