

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Pemphigoïde cicatricielle (PC)**

Texte du PNDS

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

Avril 2016

Sommaire

Les maladies bulleuses auto-immunes	3
1.1 Introduction.....	3
1.2 Immunopathologie.....	4
1.3 Les formes cliniques.....	4
1.4 Examens complémentaires.....	6
1.5 Evaluation du retentissement psychologique et physique	7
1.6 Stratégie de surveillance	7
1.7 Les principes du traitement	8
1.8 Quels moyens ?	8
1.9 Quelle stratégie thérapeutique ?	12
 Annexe 1 : Recommandations pour la prise en charge bucco-dentaire des patients atteints de maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) avec atteinte buccale	13
 Annexe 2 : Coordonnées des centres de référence et des associations de patients.....	22
 Participants.....	25
Références bibliographiques	26

Synthèse à destination des médecins traitants

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 la pemphigoïde cicatricielle.

1.1 Introduction

La pemphigoïde cicatricielle (PC) fait partie des dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) sous épidermiques. Elle survient préférentiellement chez le sujet âgé (âge moyen entre 60 et 70 ans), avec une certaine prédominance féminine. Son incidence annuelle est en France d'environ 70 nouveaux cas. Elle est caractérisée cliniquement par son atteinte élective des muqueuses et son évolution synéchiante. L'atteinte cutanée est inconstante. La forme la plus fréquente touche les muqueuses, notamment buccale et oculaire. La cible immunologique des autoanticorps appartient à la zone de jonction dermo-épidermique et se traduit en immunofluorescence cutanée directe par des dépôts d'IgG, d'IgA et/ou de C3 sur la membrane basale épidermique [1]. Le traitement de référence repose sur les anti-

inflammatoires et les immunosuppresseurs par voie locale et générale, l'enjeu étant de limiter l'évolution fibrosante de la maladie.

1.2 Immunopathologie

Le polymorphisme clinique de la PC est corrélé à une importante hétérogénéité immunopathologique. Pour un patient donné, plusieurs autoanticorps circulants différents peuvent cibler un même autoantigène. A l'inverse, pour un phénotype clinique commun à plusieurs patients, différentes cibles autoantigéniques ont été identifiées. Cette variabilité immunologique explique en partie la difficulté d'établir des critères diagnostiques univoques. Ainsi l'antigène PB180 est la principale cible des autoanticorps synthétisés par les malades atteints de PC. Cependant d'autres antigènes cibles ont été identifiés ces dernières années comme l'antigène BP230, la sous-unité beta des laminines 5 et 6 chez 20% des patients, la sous-unité β 4 de l'intégrine et le collagène VII [2-10]. Des auto-anticorps de classe IgA dirigés contre une molécule de 45 kDa ont également été mis en évidence dans le sérum de malades atteints de PC oculaires strictes [11]. Une autre cible antigénique de 168 kDa a également été identifiée [12]. Il semble donc actuellement qu'il n'y ait pas une seule et unique PC mais plusieurs formes cliniques et/ou immunopathologiques de PC [13].

L'étiopathogénie de cette DBAI est encore mal connue. Un terrain immunogénétique favorisant est évoqué, en particulier en présence de l'allèle HLA-DQB1*0301 [14, 15]. L'inflammation observée au cours de la PC provoque des dommages tissulaires responsables de l'exposition d'épitopes antigéniques jusqu'alors non exposés. Ce phénomène de diffusion d'autoréactivité (« epitope spreading ») est responsable d'une réponse immunitaire spécifique humorale et cellulaire [16]. Si le rôle de l'immunité à médiation humorale n'est plus à démontrer dans la PC, les connaissances quant au rôle des lymphocytes T sont plus récentes. Les lymphocytes T autoréactifs sont impliqués dans le relarguage de cytokines pro-inflammatoires puis pro-fibrosantes au cours de la PC [17].

1.3 Les formes cliniques

1.3.1 La PC "classique"

Même si le clivage est sous-épidermique, les bulles muqueuses sont fragiles et laissent rapidement la place à des érosions superficielles.

- La muqueuse buccale est fréquemment atteinte (80-90 % des cas), réalisant le plus souvent un tableau de gingivite érosive [1] (figure 2). Les bulles intra-buccales sont rares, localisées sur le palais, la langue ou les gencives. Elles laissent la place à des érosions chroniques souvent douloureuses (figure 3). Un aspect d'érosions recouvertes

de pseudo-membranes est possible, et très évocateur de PC lorsqu'il s'associe au signe de la pince. La traction de l'une de ces pseudo-membrane avec une pince type Moria fait apparaître une érosion post-bulleuse témoignant de la fragilité de la zone de jonction dermo-épidermique.

- L'atteinte oculaire survient dans 50 à 70 % des cas [18]. Elle réalise une conjonctivite chronique et synéchiante, d'abord unilatérale, puis bilatérale, résistante aux traitements locaux [19, 20] (figure 4). La classification en 4 stades de l'atteinte oculaire permet de juger de sa sévérité. Les stades I et II correspondent à une conjonctivite érythémateuse qui évolue au stade III vers une conjonctivite synéchiante avec symblépharon et diminution de l'ouverture de la fente palpébrale. Au stade IV, le pronostic fonctionnel est fortement engagé avec l'apparition d'opacités cornéennes et un tableau d'ankyloblépharon. La cécité survient dans 5 à 20 % des cas [21].
- L'atteinte pharyngo-laryngée (8 à 20 % des cas) peut être appréhendée par une simple odynophagie. Elle doit être systématiquement recherchée en raison des risques de fausses routes et de complications locales à type de fistulisation sur ulcères pharyngés [22].
- L'atteinte génitale (15 % des cas) réalise, chez l'homme, un tableau de balanite érosive et synéchiante et, chez la femme, des lésions érosives post bulleuses responsables de brûlures et de dyspareunie. A un stade avancé, des brides vulvaires apparaissent [23].
- L'atteinte oesophagienne, rare (4 %), s'accompagne souvent de lésions du tractus aérodigestif. Les lésions ulcérées peuvent aboutir à une sténose oesophagienne [24].
- Les lésions cutanées sont observées dans 25 % des cas. Généralement peu nombreuses, à type d'érosions chroniques, elles mesurent de quelques mm à plusieurs cm de diamètre. On note la présence de grains de milium et de cicatrices atrophiques déprimées. Elles prédominent à la tête et au cou, voire au thorax. L'atteinte du cuir chevelu évolue vers une alopécie cicatricielle.

1.3.2 Autres formes cliniques

La PC se présente le plus souvent sous forme d'une dermatose avec atteintes muqueuses multiples inconstamment associées à de rares lésions cutanées. Mais il existe des formes avec atteinte d'une seule muqueuse, en particulier les formes avec atteinte buccale (généralement à type de gingivite érosive) ou oculaire isolées. Elles évoluent habituellement sur un mode chronique monosymptomatique.

La PC peut être paranéoplasique notamment lorsqu'elle est associée aux auto-anticorps anti-laminine-5. Il existe alors un risque augmenté de néoplasie solides, qui justifie des examens morphologiques complets [25].

Décrite initialement par Brunsting et Perry, la PC cutanée pure se manifeste par une atteinte cutanée exclusive à type de bulles et/ou d'érosions touchant la tête et le cou, à évolution cicatricielle avec souvent une alopecie cicatricielle [26].

1.4 Examens complémentaires

1.4.1 Histopathologie

La bulle cutanée ou muqueuse, est sous-épidermique sans acantholyse, ni nécrose du toit indifférenciable de celle de la pemphigoïde bulleuse. Le plancher de la bulle est le siège d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles. La mise en évidence du clivage ne peut se faire que si la biopsie porte sur une zone bulleuse et non érosive.

L'examen anatomopathologique standard doit être confirmé par l'immunopathologie, qu'il s'agisse d'immunofluorescence cutanée directe ou indirecte. La facilité du prélèvement est corrélée à l'atteinte de plusieurs muqueuses ou à l'existence d'une atteinte cutanée. Les prélèvements doivent parfois être répétés avec prudence, afin de limiter les rançons cicatricielles sur des muqueuses fragiles. Le risque d'exacerbation de la maladie inflammatoire ou de fibrose excessive doit être pris en compte.

1.4.2 Immunopathologie

L'immunofluorescence cutanée directe (IFD) est l'examen de référence qui permet de confirmer formellement le diagnostic. S'agissant d'une maladie orpheline, aucun critère diagnostique n'est validé mais la conférence de consensus de 2002 a souligné le caractère primordial de cet examen [13]. L'IFD réalisée sur biopsie de peau ou de muqueuse périlésionnelle montre des dépôts linéaires, continus d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale, souvent associés à de l'IgA. Elle est plus souvent positive sur les biopsies de muqueuse que de peau. Elle permet dans la grande majorité des cas d'éliminer, dans les formes muqueuses pures, un pemphigus vulgaire, un érythème polymorphe, un lichen plan, des balanites ou vulvites synéchiantes non auto-immunes [11, 27].

L'IFI sur un substrat épithélial intact décèle des auto-anticorps circulants de type IgG et/ou IgA dans 20 % des cas. En IFI sur peau clivée, les anticorps sont fixés le plus souvent sur le toit, mais aussi parfois au plancher de la zone de clivage [28, 29].

D'autres techniques immunopathologiques qui ne sont pas réalisées en routine permettent un diagnostic différentiel de certitude avec une épidermolyse bulleuse acquise :

- l'immunotransfert retrouve une réactivité sur extrait épidermique avec une protéine de 180kDa le plus souvent correspondant à l'antigène 2 de la pemphigoïde bulleuse ;

- l'immunomicroscopie électronique met en évidence des dépôts épais d'anticorps au niveau de la lamina lucida et de la lamina densa.

1.5 Evaluation du retentissement psychologique et physique

La PC évolue par poussées évolutives sur un fond chronique. La relative discrétion des signes cliniques de l'affection au début associée à une méconnaissance de nombreux médecins ou à la difficulté de réaliser des biopsies de bonne qualité sur une muqueuse fragile entraîne souvent un retard considérable au diagnostic. Tout ceci induit une souffrance physique et psychologique chronique chez de nombreux malades qui ne sont pas diagnostiqués malgré des consultations répétées, des examens multiples et des traitements infructueux.

Le diagnostic porté, il est très important de s'assurer que le patient a bien compris le caractère chronique de l'affection, la nécessité d'une surveillance étroite en milieu spécialisé en particulier pour la prise en charge des atteintes oculaires. Il faut également avertir les patients du caractère contraignant de certains traitements et des délais nécessaires avant d'obtenir la pleine efficacité de certaines molécules (Immunosuppresseurs).

1.6 Stratégie de surveillance

La stratégie de surveillance des malades atteints de PC repose sur une prise en charge multidisciplinaire. Une surveillance clinique rapprochée s'impose en début de traitement ou lors des poussées de la maladie afin de dépister au plus tôt une atteinte oculaire débutante. L'ensemble du tégument et toutes les muqueuses y compris génitales doivent être l'objet d'un examen clinique soigneux à la recherche d'érosions, de grains de milium ou de cicatrices. Un examen ophtalmologique systématique sera pratiqué dès le diagnostic posé qu'il existe ou non des signes oculaires fonctionnels ou physiques. En cas d'atteinte oculaire une surveillance ophtalmologique mensuelle est recommandée afin de suivre l'évolution sous traitement. Il convient de pratiquer un nettoyage soigneux des culs de sac conjonctivaux avec l'exérèse ou l'électrolyse très régulière des cils irritants secondaires à l'entropion.

La surveillance des patients est clinique, il n'existe pas d'examen biologique permettant d'évaluer l'évolutivité de la maladie. Le dosage des anticorps anti membrane basale circulants par immunofluorescence indirecte est souvent négatif ou retrouve de très faible taux dont l'évolution n'est pas corrélée à celle de la pemphigoïde.

1.7 Les principes du traitement

La pemphigoïde cicatricielle est dominée par la gravité potentielle de l'atteinte oculaire [13]. L'objectif du traitement est la cicatrisation des lésions actives et l'absence d'apparition des nouvelles lésions. Les lésions cicatricielles étaient jusqu'à maintenant considérées irréversibles. L'utilisation grandissante des biothérapies et en particulier de l'étanercept laisse entrevoir actuellement des perspectives prometteuses dans la PC pour réverser la fibrose notamment dans les formes oculaires.

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. Une prise en charge multidisciplinaire (dermatologique, ophtalmologique +/- ORL +/- stomatologique) est souhaitable tout au long du suivi des patients présentant une pemphigoïde cicatricielle. Un examen ophtalmologique initial (même si il n'existe pas de signes fonctionnels ou physiques oculaires) et régulier permettra de guider le dermatologue dans sa prise en charge thérapeutique

1.8 Quels moyens ?

1.8.1 Les principaux médicaments anti-inflammatoires utilisés

→ Dapsone (Disulone®)

La dapsone constitue dans la majorité des cas de PC le traitement de première intention. Elle est particulièrement indiquée dans les formes peu évolutives à la phase inflammatoire et au début de la maladie. L'utilisation de la dapsone dans la PC n'a fait l'objet d'aucune étude contrôlée, publiée à ce jour. Les données disponibles font état d'une réponse complète par monothérapie par dapsone dans environ 50% des cas et une amélioration significative chez 80 % des malades. Les posologies utilisées sont de 100 à 150 mg par jour pendant une période de 3 à 6 mois avec un traitement d'entretien correspondant à 75% de la posologie d'attaque de durée très variable selon les patients (niveau 4) L'efficacité est observée sur la composante inflammatoire oculaire et surtout sur l'atteinte endobuccale [30-33]. Après avoir éliminé un déficit en G6PD, la surveillance du traitement nécessite la réalisation d'un hémogramme avec dosage de méthémoglobinémie toutes les semaines pendant le premier mois puis une fois par mois pendant 6 mois. Il s'agit de prévenir le risque d'accident immunoallergique avec agranulocytose en début de traitement. En pratique, un taux de méthémoglobine allant jusqu'à 7% est acceptable.

→ Sulfasalazine (Salazopyrine®)

Le mode d'action de la sulfasalazine dans la PC n'est pas précisément connu et repose probablement sur un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur combinés. Elle est efficace sur la composante inflammatoire douloureuse dans plus de 50% des cas pour des posologies de 1 g/j dans un délai de 1 à 2 mois sans effet secondaire notable [34, 35]. Elle peut être proposée aux PC oculaires intolérantes à la dapsonsone avec des posologies supérieures allant de 2,5 à 4 g/j (niveau 4)

→ **Corticoïdes**

La PC est une maladie évoluant par poussées, entrecoupées de phases de rémission spontanée. Les corticoïdes peuvent être utiles dans les formes à début très inflammatoire. Ils permettent une amélioration plus rapide des symptômes en attendant l'efficacité des autres traitements associés dapsonsone ou immunosuppresseurs. On utilise généralement la prednisone à 0.5 mg/kg/J (Cortancyl®). Ils sont également préconisés dans les formes muqueuses pouvant mettre en jeu le pronostic vital (atteinte ORL, digestives sévères). On utilise alors la prednisone à fortes doses (1 à 1.5 mg/kg/J) ou les assauts cortisonés (niveau 4)

Cyclines

Les cyclines ont été utilisées avec succès dans le traitement de la PC avec une réduction notable des douleurs oropharyngées (37,38) (Niveau 4)

1.8.2 Immunosuppresseurs

→ **Cyclophosphamide**

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est l'immunosuppresseur de référence dans le traitement de la PC. Il s'agit d'un agent alkylant qui inhibe le nombre et la fonction des lymphocytes T et B et donc la production d'autoanticorps. Son utilisation dans la PC est à réserver aux formes avec atteinte oculaire préoccupante pouvant conduire rapidement à une cécité ou aux formes muqueuses graves ayant résisté aux autres thérapeutiques [21]. Certaines études recommandent l'utilisation du cyclophosphamide per os en association à la Disulone en première ligne de traitement [38, 39]. D'autres soulignent l'intérêt des assauts intraveineux [41]. L'endoxan IV à petites doses 500 mg par mois a permis 92% de rémission de l'inflammation chez 13 patients (42) Enfin l'endoxan oral 2 mg/kg donne des taux de réponse de 70% à 52 semaines chez 13 patients (43) (Niveau 3)

→ **Mycophénolate mofétil (CellCept®)**

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un inhibiteur non compétitif de l'inosine monophosphate deshydrogénase. Il interfère avec la biosynthèse de novo des purines et bloque

sélectivement la prolifération des lymphocytes B et T. Le mécanisme d'action est retardé et le MMF nécessite 6 à 8 semaines de traitement pour être pleinement efficace. Il est utile dans les formes plurimuqueuses de PC ou dans les atteintes buccales réfractaires à la dapsonsone [44, 45]. Dans les formes avec atteinte oculaire, il n'est envisagé que dans les formes peu évolutives [46]. Toutefois deux séries de patients récentes retrouvent un contrôle de la maladie chez 58% des patients à 3 mois et 80% à un an de traitement (47-48) 5Niveau 3)

→ Immunoglobulines intraveineuses

Les immunoglobulines intraveineuses (IGIV) ont un effet immunomodulateur qui paraît prometteur dans la prise en charge des PC. Leur efficacité a été démontrée tant dans les formes oculaires peu évolutives à type de conjonctivite érythémateuse [49-52] que dans les atteintes sévères avec conjonctivite synéchiante, symblépharon ou opacification cornéenne [51, 52].

→ Anti TNF α

Les anti TNF α , avec notamment l'etanercept ont une place qui reste à déterminer pour la prise en charge des atteintes oculaires menaçant le pronostic visuel. Aucune étude prospective n'est à ce jour disponible, néanmoins les données illustrées par plusieurs cas rapportés laissent entrevoir des perspectives prometteuses [53-56]. La réponse inflammatoire à la synthèse des autoanticorps de la PC est responsable d'une expression accrue de cytokines parmi lesquelles le TNF α , retrouvé à des taux importants dans le sérum des patients atteints [56]. Son rôle profibrosant est maintenant clairement établi, aussi le recours à l'etanercept répond à un rationnel physiopathologique pertinent dans cette maladie. Une étude rétrospective récente de 8 patients souligne des délais d'efficacité très rapides sur la composante inflammatoire, avec une véritable amélioration de la fibrose [57].

→ Rituximab (Mabthéra®)

Le rationnel d'utilisation de cet anticorps monoclonal anti-CD20 repose sur le blocage sélectif des lymphocytes B, limitant la synthèse des autoanticorps. Il doit être réservé aux formes oculaires sévères réfractaires aux traitements plus conventionnels [58-59]. Deux études récentes confirment son intérêt. (Niveau 3)

Une première étude concernant 6 patients atteints de formes oculaires graves a montré une stabilisation de ces formes oculaires sévères en échec d'IgIV (60)

Plus récemment Leroux Vilette et al ont montré une réponse chez 25 patients et 100% d'amélioration dans le sous groupe de 10 patients avec atteinte oculaire des la deuxième perfusion(61)

L'association de Rituximab à une immunoabsorption pourrait être utile dans les formes avec anticorps circulants (62)

1.8.3 Traitements locaux

La prise en charge des PC repose également sur un certain nombre de traitements locaux qui peuvent être suffisants dans des formes limitées de la maladie ou qui sont destinés à améliorer le confort des malades et à limiter l'évolution inflammatoire de la maladie en particulier au niveau ophtalmologique.

1.8.3.1 Traitements locaux au niveau de la muqueuse buccale

Le risque de surinfection entraînant une poussée de la maladie implique une hygiène très rigoureuse au niveau de la cavité buccale. On proposera au patient des bains de bouche antiseptiques dilués en fonction de la tolérance après chaque repas. Si l'alimentation est rendue difficile par les douleurs endobuccales, une anesthésie locale peut tout à fait être envisagée par l'utilisation de sprays ou de gels de lidocaïne ou l'utilisation de bains de bouche à visée antalgique. Dans les formes très limitées de la maladie ou en complément de traitements généraux, une corticothérapie locale peut être proposée sous la forme de glossettes de betaméthasone (Betnéval buccal®). L'hygiène des prothèses dentaires doit également être très rigoureuse. Une dilatation par ballonnet est possible dans les atteintes oesophagiennes sévères (63)

1.8.3.2 Traitements locaux au niveau oculaire

Un suivi ophtalmologique très régulier est indispensable même si l'évaluation de l'inflammation conjonctivale doit être réalisée à chaque consultation dermatologique. Les soins locaux sont importants et visent à diminuer les facteurs d'irritation conjonctivale. Des larmes artificielles sont utiles aux premiers signes de sécheresse oculaire ainsi que la vérification et la reperméabilisation des orifices lacrymaux. Au stade de blépharoconjonctivite, une hygiène rigoureuse des culs de sac conjonctivaux doit être observée en s'aidant éventuellement de collyres antiseptiques ou antibiotiques. Les collyres à base de vitamine A permettent d'améliorer la trophicité de la conjonctive. L'exérèse régulière des cils sur les entropions limite l'irritation locale et soulage les patients. Les corticoïdes topiques sont inefficaces, voire dangereux dans la PC oculaire. Des injections intralésionnelles sous conjonctivales d'immunomodulateurs (interféron alpha-2-b) ou d'antimitotiques (mitomycine C) ont été proposées et font l'objet d'évaluations actuellement

[64]. Les defects epitheliaux persistants sur la muqueuse oculaire peuvent beneficier de greffe de muqueuse buccale apres culture. (65)

1.9 Quelle stratégie thérapeutique ?

1.9.1 Pemphigoïde cicatricielle sans atteinte oculaire (tableau 2)

La dapsons constitue le traitement de première intention de la PC sans atteinte oculaire. En cas d'échec, de mauvaise tolérance ou d'efficacité insuffisante de la dapsons, une association avec les cyclines ou un remplacement de la dapsons par la sulfasalazine peut être proposé. La corticothérapie générale pourra être utilisée de manière très ponctuelle lors de poussées inflammatoires. Les immunosuppresseurs ne sont pas utilisés en première intention et seront réservés aux formes résistantes. On peut alors utiliser le cyclophosphamide per os ou le mycophenolate mofétil qui est parfois mieux toléré sur le plan hématologique chez des sujets âgés.

1.9.2 Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte oculaire (tableau 3)

L'importance et la sévérité de l'atteinte oculaire conditionne la stratégie thérapeutique. Le schéma thérapeutique que l'on peut proposer pour les atteintes débutantes (grade 1 à 2 de Foster), caractérisées par une conjonctivite simple est tout à fait superposable au traitement des formes sans atteinte oculaire. Il faut toutefois avertir les patients de la nécessité de consulter en urgence en cas de poussée oculaire aiguë pouvant survenir à tout moment et évoluer rapidement vers des ulcérations conjonctivales. Ces épisodes aigus de même qu'une évolution synéchiante rapide impliquent le recours aux immunosuppresseurs et en particulier au cyclophosphamide. Une corticothérapie générale sera associée en début de traitement (prednisone 1mg/kg/jour). La place des autres immunosuppresseurs est en cours d'évaluation actuellement. En cas d'efficacité insuffisante du cyclophosphamide, les immunoglobulines intraveineuses, l'etanercept ou le rituximab peuvent être proposées.

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)

- 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 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 pemphigoïdes 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 subintrait. 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 1), 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 dapsons. 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.

Référence : Protocoles nationaux de diagnostic et de soins pour la prise en charge des maladies bulleuses auto-immunes, disponibles sur le site de l'HAS www.has-sante.fr

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 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 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 2, et les « conseils aux patients » figurent en Annexe 3. Le tableau récapitulatif des conseils d'hygiène dentaire se trouve en Annexe 4.

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 loco-régionales 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, péricoronarite 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 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 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.

Le tableau récapitulatif des soins dentaires et parodontaux réalisables en cas de MBI se trouve en Annexe 5.

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 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 chlorexidine (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

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 Ambroise Paré, Avicenne, Bichat, Henri Mondor (centre coordonnateur), Saint Louis I, Saint Louis II, Tarnier, Tenon et Trousseau (ce dernier ne prenant en charge que les dermatoses bulleuses toxiques de l'enfant).

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 Avicenne, APHP.

125 rue de Stalingrad, 93000 Bobigny
Pr Caux - Professeur des Universités (frederic.caux@avc.aphp.fr)
Secrétariat : 01 48 95 77 07

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
Pr O. Chosidow - chef de service (olivier.chosidow@hmn.aphp.fr)
Secrétariat : 01 49 81 25 01

Service de dermatologie 1, Hôpital Saint-Louis, APHP

1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris
Dr Prost-Squarcioni - Maître de conférence des Universités - Praticien Hospitalier
(catherine.prost@avc.aphp.fr)
Secrétariat : 01 42 49 98 16

Service de dermatologie 2, Hôpital Saint-Louis, APHP

1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris
Dr E. Tancrede-Bohin, Praticien Attaché (emmanuelle.tancrede-bohin@sls.aphp.fr)
Prise de rendez-vous : 01 42 49 99 61

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 S. Aractingi - Professeur des Universités (selim.aractingi@gmail.com)
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).

Associations de patients

Association française des intolérants au gluten (maladie coeliaque 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 Nicolles, 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, Dr Catherine Prost, dermatologue, Bobigny, Pr Philippe Bernard, dermatologue, Reims, Pr Christophe Bedane, dermatologue, Limoge, Pr Jean Claude Roujeau, dermatologue, Créteil, Madame Josée de Félice, représentante d'association de malade, Paris.

Groupe de cotation

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

Groupe de lecture

Pr Catherine Lok, dermatologue, Amiens, Dr , Dr Claire Abasc, dermatologue, Brest, Dr Ingrid Kupfer, dermatologue, Quimper, Dr Catherine Girardin-Tordeur, dermatologue, Bois Guillaume, Dr Marie Claude Bouillié, dermatologue, Rouen, Dr Christine Pieto, dermatologue, Dol de Bretagne; Dr Eric Guillhem, généraliste, Sotteville, Dr Hervé Picherit, généraliste, Deville les Rouen ; Madame Heluin, cadre de santé, Rouen, Mademoiselle Virginie Brousse, infirmière, Roue, Mademoiselle Virginie Saussaye, infirmière, Rouen ; Madame Josée de Félice, association pemphigus, pemphigoïde, Paris; Madame Isabelle Gentile, association pemphigus pemphigoïde, Paris.

Références bibliographiques

1. Ahmed AR, Kurgis BS, Rogers RS, 3rd. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:987-1001.
2. Labib RS, Anhalt GJ, Patel HP, Mutasim DF, Diaz LA. Molecular heterogeneity of the bullous pemphigoid antigens as detected by immunoblotting. *J Immunol* 1986;136:1231-5.
3. Bernard P, Prost C, Lecerf V, Intrator L, Combemale P, Bedane C, et al. Studies of cicatricial pemphigoid autoantibodies using direct immunoelectron microscopy and immunoblot analysis. *J Invest Dermatol* 1990;94:630-5.
4. Balding SD, Prost C, Diaz LA, Bernard P, Bedane C, Aberdam D, et al. Cicatricial pemphigoid autoantibodies react with multiple sites on the BP180 extracellular domain. *J Invest Dermatol* 1996;106:141-6.
5. Bedane C, McMillan JR, Balding SD, Bernard P, Prost C, Bonnetblanc JM, et al. Bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid autoantibodies react with ultrastructurally separable epitopes on the BP180 ectodomain: evidence that BP180 spans the lamina lucida. *J Invest Dermatol* 1997;108:901-7.
6. Kirtschig G, Marinkovich MP, Burgeson RE, Yancey KB. Anti-basement membrane autoantibodies in patients with anti-epiligrin cicatricial pemphigoid bind the alpha subunit of laminin 5. *J Invest Dermatol* 1995;105:543-8.
7. Chan LS, Majmudar AA, Tran HH, Meier F, Schaumburg-Lever G, Chen M, et al. Laminin-6 and laminin-5 are recognized by autoantibodies in a subset of cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1997;108:848-53.
8. Lazarova Z, Salato VK, Lanschuetzer CM, Janson M, Fairley JA, Yancey KB. IgG anti-laminin-332 autoantibodies are present in a subset of patients with mucous membrane, but not bullous, pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:951-8.
9. Nousari HC, Rencic A, Hsu R, Yancey KB, Anhalt GJ. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid with antibodies against the gamma2 subunit of laminin 5. *Arch Dermatol* 1999;135:173-6.
10. Bernard P, Antonicelli F, Bedane C, Joly P, Le Roux-Villet C, Duvert-Lehembre S, Rousselle P, Prost-Squarcioni C. Prevalence and clinical significance of anti-laminin 332 autoantibodies detected by a novel enzyme-linked immunosorbent

assay in mucous membrane pemphigoid. *JAMA Dermatol.* 2013 May;149(5):533-40.

11 Smith EP, Taylor TB, Meyer LJ, Zone JJ. Identification of a basement membrane zone antigen reactive with circulating IgA antibody in ocular cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1993;101:619-23.

12. Ghohestani RF, Nicolas JF, Rousselle P, Claudy AL. Identification of a 168-kDa mucosal antigen in a subset of patients with cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1996;107:136-9.

13. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002;138:370-9.

14. Chan LS, Wang T, Wang XS, Hammerberg C, Cooper KD. High frequency of HLA-DQB1*0301 allele in patients with pure ocular cicatricial pemphigoid. *Dermatology* 1994;189 Suppl 1:99-101.

15. Chan LS, Hammerberg C, Cooper KD. Significantly increased occurrence of HLA-DQB1*0301 allele in patients with ocular cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1997;108:129-32.

16. Chan LS, Vanderlugt CJ, Hashimoto T, Nishikawa T, Zone JJ, Black MM, et al. Epitope spreading: lessons from autoimmune skin diseases. *J Invest Dermatol* 1998;110:103-9.

17. Budinger L, Borradori L, Yee C, Eming R, Ferencik S, Grosse-Wilde H, et al. Identification and characterization of autoreactive T cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls. *J Clin Invest* 1998;102:2082-9.

18. Mondino BJ, Linstone FA. Ocular pemphigoid. *Clin Dermatol* 1987;5:28-35.

19. Smith RJ, Manche EE, Mondino BJ. Ocular cicatricial pemphigoid and ocular manifestations of pemphigus vulgaris. *Int Ophthalmol Clin* 1997;37:63-75.

20. Rauz S, Maddison PG, Dart JK. Evaluation of mucous membrane pemphigoid with ocular involvement in young patients. *Ophthalmology* 2005;112:1268-74.

21. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:527-663.

22. Hanson RD, Olsen KD, Rogers RS, 3rd. Upper aerodigestive tract manifestations of cicatricial pemphigoid. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988;97:493-9.

23. Hardy KM, Perry HO, Pingree GC Kirby TJ, Jr. Benign mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol* 1971;104:467-75.
24. Ahmed AR Hombal SM. Cicatricial pemphigoid. *Int J Dermatol* 1986;25:90-6.
25. Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, Yee C Yancey KB. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid: clinical findings, immunopathogenesis, and significant associations. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:177-86.
26. Lazarova Z, Yee C, Lazar J Yancey KB. IgG autoantibodies in patients with anti-epiligrin cicatricial pemphigoid recognize the G domain of the laminin 5 alpha-subunit. *Clin Immunol* 2001;101:100-5.
27. Leonard JN, Hobday CM, Haffenden GP, Griffiths CE, Powles AV, Wright P, et al. Immunofluorescent studies in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1988;118:209-17.
28. Murakami H, Nishioka S, Setterfield J, Bhogal BS, Black MM, Zillikens D, et al. Analysis of antigens targeted by circulating IgG and IgA autoantibodies in 50 patients with cicatricial pemphigoid. *J Dermatol Sci* 1998;17:39-44.
29. Nie Z Hashimoto T. IgA antibodies of cicatricial pemphigoid sera specifically react with C-terminus of BP180. *J Invest Dermatol* 1999;112:254-5.
30. Fern AI, Jay JL, Young H MacKie R. Dapsone therapy for the acute inflammatory phase of ocular pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1992;76:332-5.
31. Matthews RW, Pinkney RC Scully C. The management of intransigent desquamative gingivitis with Dapsone. *Ann Dent* 1989;48:41-3.
32. Ciarrocca KN Greenberg MS. A retrospective study of the management of oral mucous membrane pemphigoid with dapsone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:159-63.
33. Rogers RS, 3rd, Seehafer JR Perry HO. Treatment of cicatricial (benign mucous membrane) pemphigoid with dapsone. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:215-23.
34. Elder MJ, Leonard J Dart JK. Sulphapyridine--a new agent for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1996;80:549-52.
35. Thornhill M, Pemberton M, Buchanan J Theaker E. An open clinical trial of sulphamethoxypyridazine in the treatment

of mucous membrane pemphigoid. Br J Dermatol 2000;143:117-26.

36. Mutasim DF, Pelc NJ Anhalt GJ. Cicatricial pemphigoid. Dermatol Clin 1993;11:499-510.

37. Poskitt L Wojnarowska F. Minimizing cicatricial pemphigoid orodynia with minocycline. Br J Dermatol 1995;132:784-9.

38 Reiche L, Wojnarowska F Mallon E. Combination therapy with nicotinamide and tetracyclines for cicatricial pemphigoid: further support for its efficacy. Clin Exp Dermatol 1998;23:254-7.

39. Tauber J, Sainz de la Maza M Foster CS. Systemic chemotherapy for ocular cicatricial pemphigoid. Cornea 1991;10:185-95.

40. Bohn J, Jonsson S Holst R. Successful treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with a combination of plasma exchange and cyclophosphamide. Br J Dermatol 1999;141:536-40.

41. Musette P, Pascal F, Hoang-Xuan T, Heller M, Lok C, Deboise A, et al. Treatment of cicatricial pemphigoid with pulse intravenous cyclophosphamide. Arch Dermatol 2001;137:101-2.

42 Foster CS Pulsed intravenous **cyclophosphamide** for severe ocular **cicatricial pemphigoid** in elderly patients **Cornea** 1991; 10:185.

43 Munyangango EM1, Le Roux-Villet C, Doan S, Pascal F, Soued I, Alexandre M, Heller M, Lièvre N, Aucouturier F, Caux F, Laroche L, Prost-Squarcioni C Oral cyclophosphamide without corticosteroids to treat mucous membrane pemphigoid.Br J Dermatol. 2013 Feb;168(2):381-90.

44. Megahed M, Schmiedeberg S, Becker J Ruzicka T. Treatment of cicatricial pemphigoid with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. J Am Acad Dermatol 2001;45:256-9.

45. Ingen-Housz-Oro S, Prost-Squarcioni C, Pascal F, Doan S, Brette MD, Bachelez H, et al. Pemphigoïde cicatricielle : traitement par mycophénolate mofétil. Ann Dermatol Venereol 2005;132:13-6.

46. Reis A, Reinhard T, Sundmacher R, Althaus C, Voiculescu A Kutkuhn B. [Mycophenolatemofetil in ocular immunological disorders. A survey of the literature with 3 case reports]. Klin Monatsbl Augenheilkd 1998;213:257-61.

47 Doycheva D, Deuter C, Blumenstock G. Long term results of therapy withy MMP in ocular MMP Ocul Immunol Inflamm 2011, 19 431-8.

- 48 Nottage J, Hammersmith K Murchinson A Treatment of MMP with mycophenolate mofetil Cornea 2013 32: 810-5
49. Foster CS Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary study. Ophthalmology 1999;106:2136-43.
50. Ahmed AR Dahl MV. Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. Arch Dermatol 2003;139:1051-9.
51. Sami N, Letko E, Androudi S, Daoud Y, Foster CS Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with ocular-cicatricial pemphigoid: a long-term follow-up. Ophthalmology 2004;111:1380-2.
52. Letko E, Bhol K, Foster SC Ahmed RA. Influence of intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of anti-beta 4 antibodies in ocular cicatricial pemphigoid. A correlation with disease activity. A preliminary study. Curr Eye Res 2000;21:646-54.
53. Sacher C, Rubbert A, König C, Scharffetter-Kochanek K, Krieg T Hunzelmann N. Treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. J Am Acad Dermatol 2002;46:113-5.
54. Canizares MJ, Smith DI, Conners MS, Maverick KJ Heffernan MP. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etanercept in 3 patients. Arch Dermatol 2006;142:1457-61.
55. Prey S, Robert PY, Drouet M, Sparsa A, Roux C, Bonnetblanc JM, Bedane C. Treatment of ocular cicatricial pemphigoid with the tumour necrosis factor alpha antagonist etanercept. Acta Derm Venereol 2007;87:74-5.
56. D'Auria L, Mussi A, Bonifati C, Mastroianni A, Giacalone B Ameglio F. Increased serum IL-6, TNF-alpha and IL-10 levels in patients with bullous pemphigoid: relationships with disease activity. J Eur Acad Dermatol Venereol 1999;12:11-5.
57. Doffoel-Hantz V, Robert PY, Livideanu C, Droitcourt C, Sparsa A, Drouet M, Bedane C. Evaluation de l'efficacité de l'etanercept dans le traitement de la pemphigoïde cicatricielle oculaire. Ann Dermatol Venereol 2008;135:
58. Schmidt E, Hunzelmann N, Zillikens D, Brocker EB Goebeler M. Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases. Clin Exp Dermatol 2006;31:503-8.

59. Schmidt E, Brocker EB Goebeler M. Rituximab in treatment-resistant autoimmune blistering skin disorders. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:56-64.
- 60 Foster CS Chang PY Ahmed AR Combination of rituximab and IgIV for recalcitrant MMP. *Ophthalmology* 2010; 117: 861-9
- 61 le Roux Villet M, Prost squarcioni C Alexandre M Rituximab for patients with refractory MMP *Arch Dermatol* 2011 147: 843-9.
- 62 Kolesnick M , Becker, E, Reinhold D, Ambach, A. Treatment of severe autoimmune blistering skin diseases with combination of protein A immunoadsorption and rituximab: a protocol without initial high dose or pulse steroid medication *J EADV* 2014; 28: 771–780
- 63 Furuzawa K MMP with eosaphagal stricture treated with balloon dilatation *J Dermatology* 2015 325-6.
64. Gillies M, Francis I, McCluskey P Wakefield D. Local interferon alfa-2b for ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1996;80:927.
- 65 Sotozono C, Inatomi T, nakamura T Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases *Acta Ophthalmologica* 2014; 92: 447-53.