

1
2
3
4
5
6
7
8
9 **Protocole National de diagnostic et de soins**
10 **Maladies bulleuses auto-immunes de l'enfant**
11

12 Texte du PNDS
13

14 **Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes**
15

Participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Anne Welfringer-Morin, Centre de compétence des maladies bulleuses auto-immunes (Service de dermatologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Groupe de pilotage ; Groupe rédactionnel

Pr Pascal Joly, dermatologue, Rouen, Pr Christine Bodemer, dermatologue, Paris, Dr Billal Tedbirt, dermatologue, Rouen, Pr Catherine Prost-Squarcioni, dermatologue, Bobigny, Dr Saskia Oro, dermatologue, Créteil, Dr Hélène Aubert, dermatologue, Nantes, Dr Laurence Gusdorff, dermatologue, Paris, Dr Catherine Droitcourt, dermatologue, Rennes, Dr Christelle Leroux-Villet, dermatologue, Bobigny, Dr Stéphanie Mallet, dermatologue, Marseille, Pr Anne-Claire Bursztejn, dermatologue Nancy, Dr Elie Abi-Nader, gastro-entérologue, Paris, Dr Benedicte Pigneur, gastro-entérologue, Paris, Dr Céline Gréco, médecin douleur-soins palliatif, Paris.

Groupe de cotation; Groupe de lecture :

Pr Nadège Cordel, dermatologue, Pointe-à-Pitre, Pr Manuelle Viguier, dermatologue, Reims, Pr Sebastien Barbarot, dermatologue, Nantes, Dr Florian Lombart, dermatologue, Amiens, Pr Juliette Mazerreuw-Hautier, dermatologue, Toulouse, Dr Alexandre-Audaire, dermatologue, Bobigny, Dr Emmanuelle Bourrat, dermatologue, Paris, Pr Frederic Caux, dermatologue, Bobigny, Dr Christine Chiaverini, dermatologue, Nice, Pr Annabuel Maruani, dermatologue, Tours, Dr Brigitte Bader-Meunier, pédiatre, Paris, Pr Alexandre Belot, pédiatre, Lyon, Pr Ulrich Meinzer, pédiatre, Paris, Dr Nadine Lucidarme, pédiatre, Paris, Dr Samira Bergounioux, pédiatre, Corbeil Essonne, Dr Isabelle Dreyfus, Pharmacien clinicienne, Toulouse

Le texte de ce PNDS a également été transmis pour relecture à l'association pemphigus pemphigoïde France

41	1 Introduction	6
42	2. Évaluation initiale d’une maladie bulleuse auto-immune de l’enfant	8
43	2.1 Objectifs principaux	8
44	2.2 Professionnels impliqués	8
45	2.3 Conduite à tenir devant toute MBAI de l’enfant	8
46	2.4 Interrogatoire et examen clinique devant une MBAI de l’enfant	9
47	Principaux diagnostics différentiels à évoquer devant une maladie bulleuse de l’enfant	10
48	2.6 Examens complémentaires.....	10
49	2.7 Prise en charge thérapeutique	12
50	2.8 Surveillance	14
51	3. Dermatose à IgA linéaire	15
52	3.1 Introduction	15
53	3.2 Clinique.....	15
54	3.3 Examens complémentaires.....	16
55	3.4 Prise en charge thérapeutique	17
56	3.5 Séquelles éventuelles.....	19
57	4. Epidermolyse bulleuse acquise	21
58	4.1 Introduction	21
59	4.3 Examens complémentaires.....	23
60	4.4 Prise en charge thérapeutique	25
61	4.5 Séquelles éventuelles.....	28
62	5. Pemphigoïde bulleuse	30

63	5.1 Introduction	30
64	5.2 Clinique.....	30
65	5.4 Examens complémentaires.....	31
66	5.5 Evolution et pronostic.....	31
67	5.6 Prise en charge thérapeutique	32
68	6. Pemphigoïde des muqueuses.....	35
69	6.1 Introduction	35
70	6.2 Clinique.....	35
71	6.4 Examens complémentaires.....	36
72	6.5 Prise en charge	37
73	7. Dermate herpétiforme	40
74	7.1 Introduction	40
75	7. 2 Clinique.....	40
76	7.3 Examens complémentaires.....	41
77	7.5 Prise en charge thérapeutique	43
78	8. Pemphigus	46
79	8.1 Introduction	46
80	8.2 Clinique.....	46
81	8.3 Examens complémentaires.....	47
82	8.4. Prise en charge thérapeutique	48
83	Annexe 1 : Détails des examens spécialisés de deuxième intention à discuter au	
84	cas par cas après RCP avec un centre expert (CHU Rouen ou CHU Avicenne)	
85		53

86 **Annexe 2 : Traitements et modalités de prescription.....55**

87 **Annexe 3 : Vaccinations61**

88 **Annexe 4 : Mesures associées, communes à toutes les MBAI.....62**

89

90

92 1 Introduction

94 L'objectif de ce protocole national de soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge
 95 optimale actuelle et le parcours de soins d'un enfant atteint de maladie bulleuse auto-immune (MBAI). Ce PNDS
 96 peut servir de référence au médecin traitant en concertation avec le médecin spécialiste, pour établir le protocole de
 97 soins dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.
 98 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
 99 patients et de leur entourage.

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

105 L'annexe bibliographique élaborée par le centre de référence pour les maladies bulleuses auto-immunes MALIBUL
 106 est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://www.churouen.fr/crnmba/>).

107 Les coordonnées de chaque centre sont disponibles sur le lien suivant : **[https://fimarad.org/centres-de-reference-](https://fimarad.org/centres-de-reference-maladies-bulleuses-auto-immunes-malibul/)**
 108 **[maladies-bulleuses-auto-immunes-malibul/](https://fimarad.org/centres-de-reference-maladies-bulleuses-auto-immunes-malibul/)**

110 La syntaxe suivante a été utilisée pour des recommandations spécifiques basées sur les niveaux de preuve suivants :

- 111 - "Est recommandé": Sur la base de la littérature disponible chez les enfants (petites séries prospectives et
 112 rétrospectives) et d'une expérience suffisante chez les adultes, en gardant à l'esprit les risques potentiels dans la
 113 population pédiatrique, sur la base d'un fort consensus des membres du groupe de travail français.
- 114 - "Peut-être recommandé": Sur la base d'une expérience documentée dans des petites séries ou des rapports de cas
 115 avec une expérience suffisante chez les adultes en gardant à l'esprit les risques potentiels dans la population
 116 pédiatrique, et sur la base d'un consensus de la majorité des membres du groupe de travail.
- 117 - "Peut être envisagé" : S'il n'y a que des rapports anecdotiques, ou si aucune donnée ou aucun rapport de cas antérieur
 118 n'est disponible, mais sur la base d'une expérience chez les adultes en tenant compte des risques potentiels dans la
 119 population pédiatrique, ou sur la base de l'expérience de certains membres du groupe de travail.
- 120 - "Non recommandé": En l'absence de données probantes chez l'enfant ou d'expérience suffisante chez l'adulte, ou
 121 lorsque les enfants présentent des risques potentiels.

123 Les MBAI constituent un groupe hétérogène de maladies à la fois très diverses, peu fréquentes et de pronostic
 124 variable, parfois sévère. Elles sont secondaires à des lésions de différents constituants de la peau (l'épiderme, la
 125 jonction dermo-épidermique ou le derme superficiel) ou des muqueuses (épithélium, jonction chorio-épithéliale,
 126 chorion). Ces lésions résultent d'une réaction auto-immune liée à des auto-anticorps reconnaissant une ou plusieurs
 127 protéines responsables de la cohésion du derme et de l'épiderme, et ont pour conséquence la formation de bulles

cutanées ou des muqueuses. Ces auto-anticorps de classe IgG et/ou IgA se fixent dans la peau et/ou dans les muqueuses des patients au niveau de la jonction dermo-épidermique (JDE) dans les MBAI sous épidermiques (ou de la jonction chorio-épithéliale pour les atteintes muqueuses), ou sur les jonctions interkératinocytaires (desmosomes) dans les pemphigus.

Le diagnostic de certitude repose toujours sur la mise en évidence des auto-anticorps dans la peau et/ou les muqueuses malpighiennes des patients par un examen au microscope en immunofluorescence directe (IFD) et beaucoup plus rarement par un examen en immunomicroscopie électronique (IME) directe. Il existe de nombreuses techniques pour détecter la présence et caractériser les auto-anticorps sériques. L'examen du sérum peut être réalisé par différentes techniques : immunofluorescence indirecte (IFI) standard, IFI sur peau clivée par le NaCl (salt split skin – SSS), IFI sur mosaïque de cellules transfectées exprimant différentes protéines de la jonction dermo-épidermique (Biochip laminine 332 et Biochip collagène de type VII), IFI en FOAM (fluorescent overlay antigen mapping), ELISAs (desmoglénines 1 et 3, BP180-NC16A, BP230, collagène type VII et envoplakine) et enfin immunoblot/immunotransfert (sur extraits épidermiques, dermiques, de membrane amniotique ou protéines recombinantes). L'intérêt de ces examens sérologiques diffère d'une MBAI à l'autre.

2. Évaluation initiale d'une maladie bulleuse auto-immune de l'enfant

2.1 Objectifs principaux

- Poser le diagnostic
- Rechercher un éventuel facteur déclenchant
- Introduire le traitement adapté
- Organiser le suivi

2.2 Professionnels impliqués

- Médecin traitant
- Pédiatre
- Dermatologue hospitalier et libéral,
- Autres intervenants médicaux : anatomopathologiste, tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction des signes d'appel, notamment dans les formes avec atteinte muqueuse : stomatologue, ophtalmologiste, oto-rhino-laryngologiste, gastro-entérologue, gynécologue, urologue, proctologue ; médecin spécialiste de la douleur
- Intervenants paramédicaux : infirmier(ère)s, masseurs-kinésithérapeutes, diététicien(ne)s, orthoptistes ;
- Psychologue
- Assistante sociale
- Médecins scolaires pour la mise en place d'un protocole d'accueil individualisé si nécessaire

2.3 Conduite à tenir devant toute MBAI de l'enfant

Quand suspecter un diagnostic de MBAI chez l'enfant ?

Y penser devant :

- Une éruption bulleuse inexplicée à tout âge quand d'autres étiologies, fréquemment infectieuses chez l'enfant (varicelle, impétigo, syndrome pied-main-bouche, herpès) ou génétiques, ont été écartées.

Quelle conduite à tenir ?

- Adresser le patient à un dermatologue pour la confirmation clinique et la réalisation d'une biopsie cutanée avec examen en IFD et prélèvement sanguin pour examens sérologiques.
- Rechercher des signes de gravité (atteinte muqueuse, douleur, fièvre) pour adresser en urgence le patient au dermatologue hospitalier et discuter une hospitalisation.
- Ne pas démarrer de traitement (en particulier corticothérapie locale ou générale) sans que le diagnostic ne soit confirmé. Le risque est la négativation des examens immunologiques, en particulier de l'IFD.
- En cas de suspicion de dermatite herpétiforme, ne pas démarrer le régime sans gluten sans que le diagnostic ne soit confirmé. Le risque est la négativation des examens immunologiques et de l'histologie digestive.

Implication du médecin traitant dans le suivi du patient

- Surveillance de la régression des lésions sous traitement.
- Dépistage des complications de la maladie, surtout en cas d'atteinte muqueuse.
- Surveillance clinique et si besoin biologique du traitement mis en place.

2.4 Interrogatoire et examen clinique devant une MBAI de l'enfant

2.4.1 Interrogatoire de l'enfant et des parents

Il s'attachera à :

- Préciser la date de début des lésions et leur évolution, rechercher la présence d'un prurit, d'une atteinte muqueuse (lésions érosives buccales souvent prises à tort pour des aphtes, conjonctivite, obstruction nasale, épistaxis, dyspnée, dysphonie, dysphagie, dysurie, lésions érosives anales), évaluer la douleur, le retentissement sur l'état général (amaigrissement, asthénie ...) et la qualité de vie.
- Lister d'éventuelles prises médicamenteuses et leur chronologie par rapport au début de l'éruption (en faveur d'une MBAI induites par les médicaments, bien que les MBAI induites par les médicaments soient nettement moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte) et rechercher une vaccination récente.
- Rechercher des symptômes de maladies auto-immunes (lupus) et/ou inflammatoires associées et des signes d'appel en faveur d'une atteinte digestive : perte de poids asthénie, troubles du transit, douleurs abdominales (maladie de Crohn et recto-colite hémorragique dans les dermatoses à IgA linéaire et les épidermolyses bulleuses acquises et maladie cœliaque dans la dermatite herpétiforme).
- Préciser les antécédents hématologiques comme un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), auto-immuns, endocriniens (diabète, thyroïdiens). Préciser le contexte infectieux ; rechercher un contage récent pour les diagnostics différentiels de type viroses ou impétigo, rechercher des antécédents d'infections fréquentes, inhabituelles ou sévères orientant vers un déficit immunitaire (en particulier en cas de maladie sévère ou étendue nécessitant potentiellement l'utilisation d'un immunosuppresseur), vérifier les infections immunisantes telles que la varicelle par exemple et rechercher des contre-indications au traitement
- Vérifier le calendrier vaccinal et le compléter le cas échéant (carnet de santé).

2.4.2 Examen clinique

Il évalue l'étendue des lésions cutanées et muqueuses, le nombre de muqueuses atteintes, la gêne fonctionnelle (douleur, dysphagie) et la perte de poids. Il évalue également l'état général et d'éventuelles comorbidités (surcharge pondérale ou diabète en particulier), l'état nutritionnel (poids, taille, courbe de croissance...), l'intensité du prurit et son éventuel retentissement sur le sommeil de l'enfant.

Il évalue les répercussions plus générales sur la vie du patient. Celles-ci doivent être systématiquement recherchées :

- Dégradation de la qualité de vie ;

- Dépression ou tout autre trouble psychiatrique induit ;
- Difficultés voire désinsertion scolaire.

Principaux diagnostics différentiels à évoquer devant une maladie bulleuse de l'enfant

- **Causes infectieuses** : impétigo, varicelle, herpès, syndrome pied main bouche
- **Causes inflammatoires** : prurigo strophulus, mastocytose bulleuse, eczéma bulleux, érythème polymorphe bulleux
- **Toxidermies** : syndrome de Stevens-Johnson/Lyell, érythème pigmenté fixe
- **Causes génétiques** : épidermolyse bulleuse héréditaire, érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse incontinentia pigmenti, porphyries... en particulier dans la situation rare de MBAI survenant dans les premières années de vie.

2.6 Examens complémentaires

2.6.1 Pour le diagnostic

➤ Biopsies cutanées et/ou muqueuses

- La suspicion d'une MBAI justifie d'éviter la crème EMLA® pour l'anesthésie locale avant la biopsie cutanée. En effet, les artefacts qu'elle entraîne peuvent mimer une bulle à la jonction dermo-épidermique.
- La biopsie de l'enfant sera identique à l'adulte sur le plan technique. Elle sera réalisée dans un environnement calme, en présence des parents. Il faudra expliquer à l'enfant le geste et ses modalités de réalisation afin de le mettre en confiance. Une anesthésie à la lidocaïne est nécessaire et le recours à une solution sucrée orale par G30% chez le nourrisson, ou au MEOPA chez le plus grand est parfois utile. La distraction est également d'une grande aide dans la réalisation d'un geste douloureux chez l'enfant.

Pour toutes les MBAI, il convient de réaliser systématiquement chez tous les patients :

- **Biopsie cutanée d'une lésion récente (bulle entière et non une érosion)**: étudie le siège du clivage (MBAI sous ou intra épidermique), le contenu de la bulle et l'infiltrat inflammatoire dermique (polynucléaires neutrophiles en faveur d'une dermatose à IgA linéaire ou d'une dermatite herpétiforme si pas d'impétiginisation qui est fréquente chez l'enfant, infiltrat d'éosinophiles dans la pemphigoïde bulleuse)
- **Biopsie en zone péri bulleuse/ lésionnelle pour examen en IFD**: à congeler rapidement dans un cryotube pour transport dans une bonbonne d'azote liquide ou à mettre dans un flacon de liquide de Michel : c'est l'examen obligatoire pour poser le diagnostic par la mise en évidence de dépôts d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM ou de complément C3 à la jonction dermo-épidermique (JDE) (MBAI sous épidermique) ou à la surface des kératinocytes (MBAI intra épidermique)

Dans un deuxième temps, en cas de difficultés diagnostiques pour les MBAI de la JDE, des examens spécialisés sont à discuter au cas par cas et à réaliser après contact avec un centre expert (<https://fimarad.org/centres-de-reference-maladies-bulleuses-auto-immunes-malibul/>)

Ces examens listés ci-dessous sont détaillés dans l'annexe 1

- **IFD sur peau clivée par le NaCl** peut être proposée si une analyse de la biopsie cutanée en IME directe n'est pas possible,
- **IFD avec analyse des crénelures** (serration pattern analysis) de la jonction dermo-épidermique peut aussi être demandée,
- **IF directe en FOAM** (fluorescent overlay antigen mapping),
- **IME.**

➤ **Détection d'auto-anticorps sériques**

Le sérum doit être prélevé sur des tubes secs et envoyés à des laboratoires d'immunologie spécialisés dans la détection des auto-anticorps anti-peau (en pratique la plupart du temps des laboratoires universitaires).

Pour toutes les MBAI, les examens ci-dessous doivent être réalisés systématiquement chez tous les patients (hormis pour la dermatite herpétiforme, voir chapitre pour les tests spécifiques de cette maladie).

- **L'IFI** sur peau humaine normale ou sur œsophage ou langue de rat, ou œsophage de singe à la recherche d'auto-anticorps sériques anti-membrane basale (MBAI sous épidermique) ou anti-substance-intercellulaire (MBAI intra-épidermique).
- **L'IFI sur peau clivée par le NaCl** augmente la sensibilité de la technique par rapport à une IFI standard. Elle n'a d'intérêt que dans les MBAI de la JDE. Elle montre une fixation des anticorps sur le toit de la bulle ou sur le plancher ou les deux, en fonction de la protéine de la JDE ou des protéines reconnue(s) par les auto-anticorps
- **ELISA** : Recherche d'anticorps anti BP180, BP230, anti collagène VII dans les MBAI de la JDE ou anticorps anti desmogléine 1 (Dsg1), anticorps anti-desmogléine 3 (Dsg3) et anticorps anti-envoplakine dans les pemphigus.

Dans les MBAI de la jonction dermo-épidermique (JDE), les examens ci-dessous doivent être discutés au cas par cas et à réaliser après contact avec un centre expert

- **L'immunotransfert (= immunoblot)** n'est pas indispensable au diagnostic, mais réservé aux situations de doute diagnostique. Il permet la détection des anticorps dirigés contre différentes protéines dermiques ou épidermiques qui sont identifiées par leur poids moléculaire.
- **L'IFI sur une « mosaïque BIOCHIP »** peut mettre en évidence la présence d'anticorps sériques dirigés contre les antigènes BP180, BP230, anti DSG1, anti DSG3, le collagène VII ou la laminine 332 (laminine 5). Ces techniques sont commercialisées.

A noter qu'en ville, seul l'IFI est remboursée. Ces bilans doivent donc être réalisés en milieu hospitalier.

2.6.2 Pour rechercher des localisations extra-cutanées en fonction de l'examen clinique

En cas de suspicion d'atteinte muqueuse, des explorations sont à discuter au cas par cas (examen ophtalmologique, scanner et/ou fibroscopie des voies aériennes supérieures en cas de suspicion de lésion glottique, épiglottique ou trachéale, transit œsophagien baryté et/ou fibroscopie digestive haute, en cas de suspicion d'atteinte œsophagienne, anoscopie en cas de suspicion d'atteinte anale, débitmétrie urinaire en cas de suspicion d'atteinte urétrale). La plupart de ces examens sont cependant de réalisation exceptionnelle et ne sont réalisés qu'en fonction des données de l'examen clinique

2.6.3 pour bilan pré-thérapeutique

Détail en Annexe 2 selon le traitement choisi.

2.7 Prise en charge thérapeutique

2.7.1 Traitements systémiques

Les données chez l'enfant reposent sur des séries de cas rétrospectives. Aucun essai thérapeutique contrôlé n'a été publié sur les MBAI de l'enfant. Tous les traitements sont utilisés hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) chez l'enfant, et leur choix doit faire l'objet en France **d'une décision collégiale prise en concertation avec un centre de référence ou de compétence pour les MBAI**. Les traitements utilisés sont issus des recommandations publiées chez l'adulte, de rapports de cas ou de petites séries rétrospectives de l'enfant, et de l'expérience des centres experts pour ces maladies très rares chez l'enfant. Leur utilisation raisonnée doit tenir compte du rapport bénéfice risque *selon* l'âge de l'enfant. La stratégie thérapeutique est détaillée au chapitre de chaque MBAI. Toutes les modalités pratiques des traitements : posologies, bilan pré-thérapeutique, contre-indications, mesures associées et modalités de surveillance, sont rapportées pour chaque molécule en Annexe 2.

Avant tout traitement immunosuppresseur, il faudra mettre à jour le calendrier vaccinal (annexe 3). Les vaccins vivants sont contre-indiqués en cas de traitement immunosuppresseur (ROR, varicelle, BCG, fièvre jaune).

2.7.2 Soins Locaux

Les traitements locaux ont pour objectif d'améliorer le confort des malades et de limiter l'évolution inflammatoire de la maladie.

Les soins infirmiers nécessaires au traitement local sont réalisés quotidiennement et à l'aide des parents et sont d'une durée de 30 à 60 minutes (bains, comptage et perçage des bulles puis application de dermocorticoïdes)

➤ Soins locaux cutanés

Des traitements locaux associés sont recommandés :

- Comptage et perçage des bulles à l'aiguille.
- Tamponnement des zones suintantes avec une solution asséchante.
- Toilette au savon doux et/ou à l'amidon de blé.
- Les lésions peuvent être couvertes par des pansements utilisant des tulles siliconés ou des hydrocellulaires, non adhérentes, pour réduire la surinfection, les douleurs et faciliter la cicatrisation
- Application de dermocorticoïdes (Niveau fort ou très fort) sur les lésions. Le tacrolimus peut être utile exclusivement pour des lésions du visage.

Classe	DCI	Noms commerciaux
Classe 4, Très forte	Clobétasol propionate	Dermoval ® Clarelux ® Clobex ®
	Bétaméthasone dipropionate	Diprolène ®
Classe 3, forte	Bétaméthasone valérate	Betneval ®
	Bétaméthasone dipropionate	Diprosone ®
	Diflucortolone valérate	Nérisone ®
	Hydrocortisone acéponate	Efficort ®
	Hydrocortisone butyrate	Locoïd ®
	Fluticasone	Flixovate ®
	Désonide	Locatop ®

➤ Soins locaux muqueux

- Bains de bouche antiseptiques et antalgiques (si l'enfant est capable de les recracher) ou à défaut tamponnements, avec une Préparation Magistrale Remboursable (PMR): Mycostatine suspension 24 ml, xylocaïne naphazolinée 24 ml, Eludril 90 ml et bicarbonate 14 pour mille QSP 500 ml, si enfant plus de 6 ans ou uniquement avec du bicarbonate 14 pour mille si plus jeune. Il faudra éviter que la Mycostatine soit substituée par la nystatine (fungizone) qui n'est pas stable dans ce mélange. Il faut prévenir les parents et l'enfant du risque de fausses routes.
- Corticothérapie locale
 - * soit en préparation magistrale à appliquer directement sur les lésions (PMR : Diprolène pommade/orabase pâte 50/50) si les lésions sont accessibles ;
 - * soit en bain de bouche (par exemple prednisolone effervescente 20 mg ou bétaméthasone dispersible 2 mg dans un fond de verre d'eau), à garder le plus longtemps possible chez un enfant en âge d'en comprendre les modalités (> 6 ans).
- Il est important de maintenir une bonne hygiène dentaire avec un brossage régulier, soigneux et non agressif.

- Les soins dentaires et d'orthodontie doivent être réalisés autant que possible en dehors des poussées de la maladie. Ils doivent être peu agressifs pour la muqueuse buccale et réalisés par un dentiste informé de la pathologie.

Concernant les soins locaux oculaires, ils sont à adapter par l'ophtalmologue. Des larmes artificielles peuvent être utiles en cas de sécheresse oculaire. De même, les topiques à base de vitamine A permettent d'améliorer la trophicité de la conjonctive. A noter que les corticoïdes topiques sont inefficaces voire dangereux dans les localisations oculaires.

2.7.3 Mesures associées

L'évaluation régulière du prurit et de la douleur (échelles adaptées à l'enfant) et leur prise en charge est indispensable (cf Annexe 4).

2.8 Surveillance

Dans les formes cutanéomuqueuses de MBAI, la surveillance clinique est multidisciplinaire. Une rechute peut survenir dans un site initialement non atteint, ce qui nécessite une éducation de l'enfant et de ses parents pour que des symptômes de rechute amènent à consulter rapidement dans le centre où l'enfant est suivi pour sa maladie. Les formes avec atteinte muqueuse sont souvent difficiles à traiter.

2.9 Informations des familles

Les patients doivent être informés de l'existence de deux associations de patients : APPF - Association Pemphigus Pemphigoïde France (www.pemphigus.asso.fr) **Erreur ! Référence de lien hypertexte non valide.** et Association Française Des Intolérants Au Gluten (AFDIAG, www.afdiag.fr) pour les patients atteints de dermatite herpétiforme. Le but de ces associations est d'apporter du réconfort avec partage d'expérience de la vie au quotidien, de participer à la diffusion de l'information, de contribuer à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients/ familles et les professionnels de santé. Elles peuvent aider à l'orientation des patients vers les centres de référence ou de compétence et informer sur des études de recherche en cours.

3. Dermatose à IgA linéaire

3.1 Introduction

La dermatose à IgA linéaire (DIGAL) est une maladie bulleuse auto-immune (MBAI) caractérisée par des dépôts linéaires d'auto-anticorps IgA isolés ou prédominants (et dans ce dernier cas, associés à de faibles dépôts d'IgG) à la jonction dermo-épidermique. Ces IgA sont dirigées contre deux fragments protéolytiques de l'antigène BP180 (fragments de 97 kD ou 120 kD) et/ou la protéine BP180 entière, plus rarement, d'autres constituants de la jonction dermo-épidermique.

Chez l'enfant, elle représente la MBAI la plus fréquente ; son incidence est estimée à 2 cas par million d'habitants et par an. Cliniquement, elle se caractérise par des vésicules ou des bulles disposées en rosettes sur peau saine et/ou des lésions érythémateuses et/ ou urticariennes. L'éruption cutanée peut s'accompagner d'une atteinte muqueuse, plus rare que chez l'adulte.

La DIGAL débute généralement entre 6 mois et 10 ans et touche un peu plus souvent les garçons que les filles. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de dépôts linéaires d'IgA à la JDE en IFD. La recherche d'auto-anticorps sériques est inconstamment positive. Le traitement repose sur l'arrêt d'un éventuel médicament inducteur, bien que rare chez l'enfant par rapport à l'adulte (principaux médicaments rapportés : AINS, aspirine, pénicilline, vancomycine) et sur la dapsone qui est habituellement rapidement efficace.

3.2 Clinique

Il existe plusieurs formes de DIGAL chez l'enfant :

- La forme la plus fréquente débute souvent vers 4-5 ans et se présente sous la forme d'une éruption érythémato-vésiculeuse ou bulleuse, prurigineuse ou non, assez stéréotypée. Les lésions sont typiquement groupées en « rosettes » ou en bouquets herpétiformes. Elles peuvent toucher tout le tégument, mais l'atteinte périnéale, fessière, des organes génitaux, des cuisses, de la région péri-buccale et des oreilles est évocatrice. L'atteinte muqueuse est peu fréquente.
- Il existe une forme plus rare qui débute chez le nourrisson ou le petit enfant avec une possible atteinte muqueuse buccale, génitale, anale. Cette forme est particulièrement grave en cas d'atteinte oculaire, ORL ou œsophagienne du fait de son évolution chronique et potentiellement fibrosante. La réalisation d'examens sérologiques, d'une IFD ou IFI sur peau clivée, d'une analyse des crênelures en IFD à fort grossissement et plus rarement d'une IME permettent le plus souvent de conclure in fine au diagnostic d'Epidermolyse Bulleuse Acquisée (EBA) à IgA dans ces formes graves.

- Enfin, il existe une forme à début néonatal, qui présente fréquemment une atteinte muqueuse particulièrement sévère et fibrosante, pouvant entraîner une détresse respiratoire. Dans ces cas de DIGAL, contrairement aux maladies bulleuses auto-immunes néonatales à IgG, les mères sont asymptomatiques cliniquement et la recherche d'auto-anticorps de classe IgA dans le sérum est habituellement négative. Des anticorps IgA pathogènes ont été retrouvés dans le lait de la mère d'un nouveau-né ayant développé une forme néonatale ; si leur présence est confirmée, l'arrêt de l'allaitement pourrait être discuté dans ces formes.

Quand suspecter une DIGAL chez l'enfant ?

Systématiquement quand une origine infectieuse (impétigo, varicelle, herpès, pied-main-bouche) ou médicamenteuse à type de toxidermie a été écartée

A tout âge à partir de la naissance mais surtout chez le jeune enfant

Particulièrement en cas de regroupement des lésions en « rosettes ».

Particulièrement en cas d'atteinte péri-orificielle, et des organes génitaux externes.

3.3 Examens complémentaires

Confirmer le diagnostic de dermatose à IgA linéaire

➤ Biopsies cutanées et/ou muqueuses

➤ Examens systématiques pour tout patient :

- **Biopsie pour examen histologique :** montre une bulle sous-épidermique et un infiltrat dermique superficiel composé de polynucléaires neutrophiles et de quelques éosinophiles réalisant parfois des micro-abcès au sommet des papilles similaires à ceux observés dans la dermatite herpétiforme.

- **Biopsie en zone péri bulleuse/ lésionnelle pour examen en IFD :** dépôts fins et linéaires d'IgA seuls ou parfois associés à des dépôts de moindre intensité d'IgG, C3 le long de la JDE (ou chorio-épithéliale en cas de biopsie muqueuse). S'ils sont présents, les dépôts d'IgG sont nettement moins marqués que dans les autres maladies bulleuses auto-immunes.

➤ Détection d'auto-anticorps sériques

- Pour optimiser la sensibilité de la détection des auto-anticorps, l'emploi d'immuns sérums spécifiquement dirigés contre les IgA est nécessaire.

- **L'immunofluorescence indirecte (IFI)** à la recherche d'auto-anticorps sériques anti-membrane basale de classe IgA est inconstamment positive et les taux sont en général faibles.

- **L'IFI sur peau clivée.** Elle montre une fixation des anticorps de classe IgA sur le toit de la bulle (formes habituelles de DIGAL) ou sur le plancher (en cas d'EBA à IgA). La présence conjointe de faibles dépôts d'IgG est possible.
- **Attention : en cas d'atteinte muqueuse ou de doute diagnostique, il est nécessaire de discuter le cas avec un site de référence/compétence du Centre de Référence Maladies Rares MBAI et chaque fois que nécessaire en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) MBAI, afin d'adresser les prélèvements aux centres de référence pour des examens spécialisés (IFD peau clivée par le NaCl, IFD avec analyse des crénelures, plus rarement IME si disponible et immunotransfert) Détails en Annexe 1**

Immunotransfert (=immunoblot) : Le laboratoire doit être prévenu du diagnostic potentiel de DIGAL de façon à utiliser un conjugué anti-IgA et pas uniquement anti-IgG comme dans les autres MBAI. Les auto-anticorps sont typiquement mais pas exclusivement dirigés contre une protéine épidermique de 120 kD (antigène LAD-1), qui est un large fragment protéolytique de la portion extra-cellulaire de l'antigène BP180, ou une protéine de 97 kD (antigène LABD97) qui est elle-même un fragment protéolytique de l'antigène LAD. La détection d'anticorps reconnaissant la protéine BP180 complète ou la protéine BP230 est possible.

La détection d'anticorps reconnaissant le collagène de type VII est évocatrice du diagnostic d'EBA à IgA (annexe 1). Il est encore débattu de savoir si l'EBA à IgA est à classer dans la dermatose à l'IgA linéaire ou dans l'EBA.

N.B : Les anticorps circulants de classe IgA ne sont pas détectés par les ELISAs BP180, BP230 et collagène VII disponibles dans le commerce

3.4 Prise en charge thérapeutique

3.4.1 Objectifs du traitement

L'objectif du traitement est la cicatrisation des lésions actives et l'absence d'apparition de nouvelles lésions. Un traitement d'entretien est systématique pour éviter les récives qui sont fréquentes dans les DIGAL idiopathiques.

3.4.2 Lieu et rythme du suivi

La DIGAL idiopathique a volontiers une évolution chronique ou alternant des périodes de poussées et des rémissions pendant plusieurs années. La guérison survient habituellement avant la puberté. La réponse au traitement est habituellement bonne. Dans les DIGAL induites par un médicament, la résolution est en règle générale rapide après l'arrêt du traitement imputable.

Le suivi se fera le plus souvent en consultation. Il sera au moins mensuel jusqu'au contrôle de la maladie puis plus espacé :

- Surveillance clinique : cicatrisation des lésions (cutanées et muqueuses éventuelles), courbe staturo-pondérale, tolérance du traitement ;

- 502 ➤ Surveillance biologique : tolérance du traitement (dapsone ++);
- 503 ➤ Il n'y a pas d'intérêt à une surveillance des anticorps sériques dans les formes habituelles de DIGAL.
- 504

505 3.4.3 Modalités du traitement

506

507 DIGAL induite par un médicament

508

509 La notion d'un médicament potentiellement inducteur doit entraîner l'arrêt immédiat de celui-ci. Les DIGAL d'origine
510 médicamenteuses sont cependant moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte.

511 La résolution rapide à l'arrêt du médicament est habituelle :

- 512 ➤ Arrêt définitif et contre-indication à vie du médicament imputable ;
- 513 ➤ Abstention ou corticothérapie locale courte ;
- 514 ➤ En cas d'évolution défavorable et de chronicisation de la maladie : prise en charge similaire à celle d'une DIGAL
515 idiopathique
- 516

517 DIGAL idiopathique

518

519 Dans l'attente de la confirmation du diagnostic (biopsie cutanée), et de la réalisation du bilan pré thérapeutique, une
520 corticothérapie locale (ex : bétaméthasone) peut être recommandée (100% d'accord entre les experts).

521

522 Les macrolides, n'ayant pas fait la preuve de leur efficacité, ne sont pas recommandés.

523

524 Traitement de première intention de la DIGAL de l'enfant

525

526 La dapsone est recommandée à la dose initiale de 0,5 mg/kg/j à augmenter progressivement jusqu'à 1 à 2 mg/kg /j
527 en fonction de la réponse thérapeutique et à maintenir jusqu'au contrôle de la maladie. (cf annexe 2). La dose
528 minimale efficace sera maintenue plusieurs mois (100% d'accord entre les experts).

529

530 L'utilisation de la salazopyrine chez l'enfant n'est pas consensuelle en raison de ses effets secondaires
531 potentiellement graves et de la taille des comprimés

532

533 Traitement de deuxième intention de la DIGAL de l'enfant

534

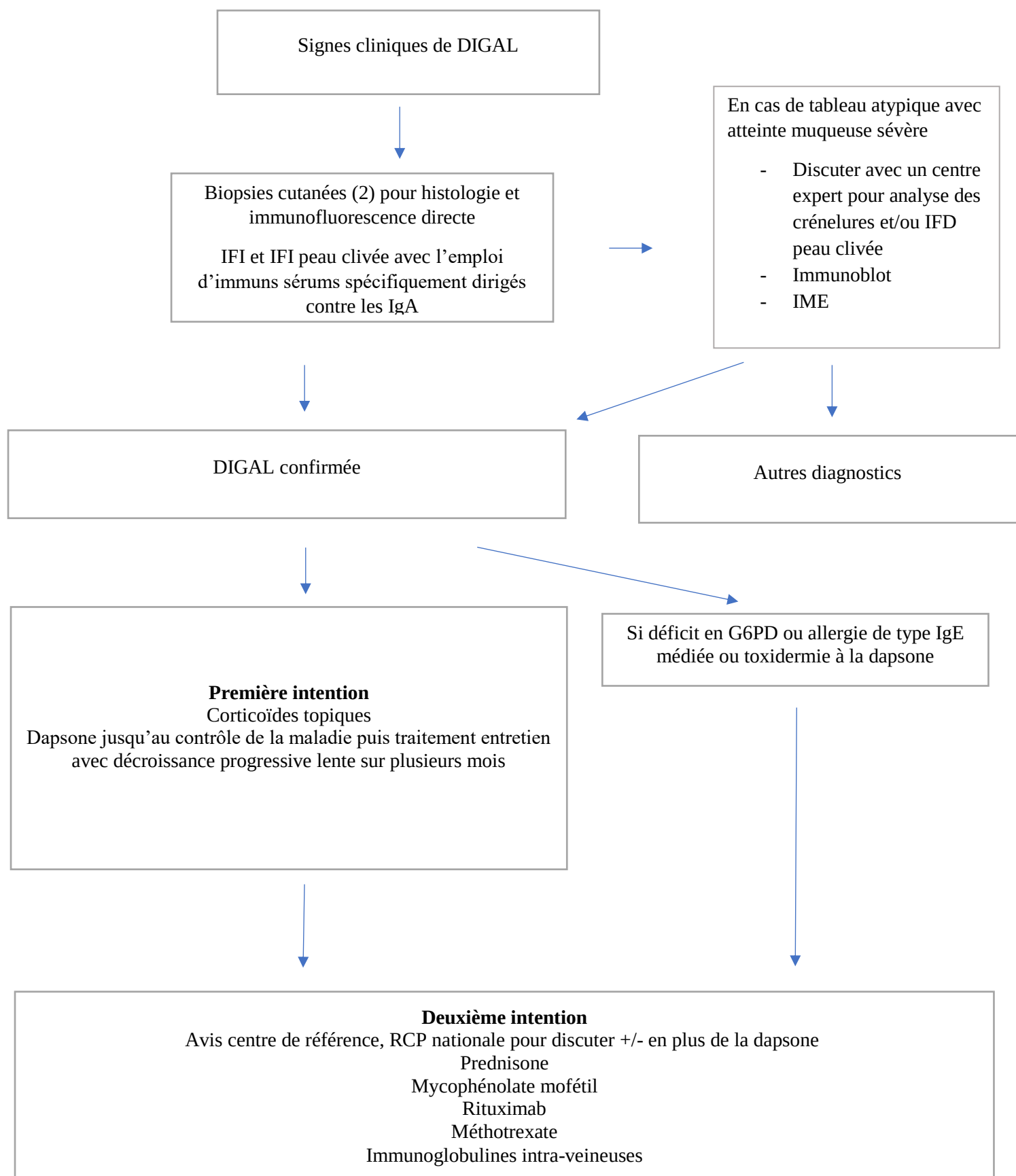
- 535 ➤ Dans les formes sévères ou résistantes, l'adjonction à la dapsone d'une **corticothérapie orale (0,5 à 1 mg/kg/jour)**
536 **et/ ou de mycophénolate mofétil (600 mg/m²/j en 2 prises journalières) et/ou de rituximab à 375 mg/m²**
537 **hebdomadaire pendant 4 semaines**, peut être recommandée et sera discutée en RCP avec les centres de référence
538 ou de compétence (100% d'accord entre les experts).. D'autres thérapeutiques ont été rapportées plus rarement et
539 peuvent être envisagées : **le méthotrexate à la dose hebdomadaire de 0,3 mg/kg, les immunoglobulines IV à la**
540 **dose de 1 g/kg par jour pendant 2 jours** (100% d'accord entre les experts).

541 ➤ **Traitements locaux (à utiliser en association aux traitements systémiques)**
542 L'application de corticoïdes topiques seuls ne peut être envisagée que dans les formes peu sévères de DIGAL mais
543 est rarement suffisante (100% d'accord entre les experts).
544
545

546 **3.5 Séquelles éventuelles**

547 Si la très grande majorité des DIGAL avec atteinte cutanée guérissent sans séquelles, certaines formes rares avec
548 atteinte muqueuse sévère peuvent être source de séquelles définitives (ophtalmologique, œsophagienne, buccale).

Algorithme de prise en charge DIGAL de l'enfant



4. Epidermolyse bulleuse acquise

4.1 Introduction

L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) est une MBAI secondaire à la production d'auto-anticorps (AC) dirigés contre le collagène VII qui est un constituant des fibrilles d'ancrage du derme superficiel, permettant l'adhésion des kératinocytes à la membrane basale (MB) des épithéliums malpighiens. Elle peut donc toucher la peau et les muqueuses buccales, conjonctivales, nasales, pharyngées, laryngées, œsophagiennes, génitales et anales. C'est une des MBAI dans laquelle le rôle pathogène des autoanticorps a été prouvé.

L'EBA est la plus rare des MBAI de l'adulte (0,2 et 0,5 cas/millions d'habitants/an en France, correspondant à 2% de l'ensemble des MBAI sous-épidermiques). Elle est surreprésentée chez les patients de phototype VI. La proportion d'EBA au sein des MBAI est 4 à 6,3% des séries pédiatriques. Sa fréquence est probablement sous-estimée en raison de formes cliniques trompeuses et des moyens complexes à mettre en œuvre pour avoir un diagnostic de certitude.

Une EBA peut survenir à tout âge à partir de la naissance avec deux pics de fréquence : petite enfance et préadolescence/adolescence. L'âge médian de survenue est de 7 ans. Il existe d'exceptionnelles formes d'EBA congénitales dans lesquelles l'EBA de la mère peut être asymptomatique.

La gravité potentielle de l'EBA et les difficultés thérapeutiques nécessitent de se donner les moyens d'obtenir un diagnostic de certitude le plus précocement possible. Néanmoins, à long terme, le pronostic de l'EBA chez l'enfant est globalement meilleur que chez l'adulte.

4.2 Diagnostic

4.2.1 Objectifs principaux

- Confirmer le diagnostic de MBAI sous-épidermique/ épithéliale (vs épidermolyse bulleuse héréditaire).
- Confirmer le diagnostic d'EBA (vs les autres MBAI sous-épidermiques , pemphigoïde bulleuse (PB) du nourrisson, PB juvénile et DIGAL) en fonction des critères diagnostiques établis lors de la conférence de consensus (cf encadré).
- Préciser le type d'atteinte de la peau et des muqueuses : nature des lésions (actives et/ou cicatricielles) et étendue.
- Poser les indications thérapeutiques.

Critères diagnostiques de l'EBA (mise à jour 2015 en conférence de consensus)

1. Une éruption bulleuse évoquant une des 5 formes cliniques décrites (cf ci-dessous)
2. Examen histopathologique montrant une bulle sous-épidermique ou sous-épithéliale
3. Immunofluorescence directe (IFD) de la peau/muqueuse péri lésionnelle montrant des dépôts IgG, C3, IgA et/ou IgM sur la membrane basale
4. IFD de la peau périlésionnelle montrant des crénelures en "U"

5. Immunomicroscopie électronique (IME) directe montrant des dépôts dans la zone des fibrilles d'ancrage (FA) +/- dans la partie basse de la lamina densa
6. L'IFD en FOAM (fluorescence overlay antigen mapping) sur peau péri lésionnelle, montrant les auto-anticorps localisés sous le collagène IV (constituant la lamina densa)
7. Présence d'anticorps circulants dirigés contre le collagène 7 en immunoblot, ELISA ou IF indirecte sur cellules humaines transfectées exprimant le collagène 7
8. Marquage de la zone des FA en IME indirecte ou IF indirecte négative sur peau n'exprimant pas le collagène 7
9. IF directe ou indirecte positive sur le versant dermique d'une peau clivée par le NaCl (à la place des critères 4 à 8)

Le diagnostic d'EBA est affirmé si les critères 1 et 3 et au moins un critère parmi les critères 4 à 6 sont présents; le critère 2 n'est pas requis. Le diagnostic est hautement probable si les critères 1 et 3 et au moins un critère parmi les critères 7 à 8 sont présents. Le diagnostic est possible si les critères 1, 3 et 9 sont présents; le diagnostic peut être alors confirmé en excluant une auto-immunité contre la laminine 332 ou l'antigène p200/laminine γ 1.

4.2.2 Examen physique

L'EBA est hétérogène cliniquement. Cinq formes différentes ont été reconnues lors de la conférence internationale sur le diagnostic de l'EBA, avec un passage possible d'une forme à l'autre au cours de l'évolution. La forme « classique », également appelée « mécanobulleuse », se caractérise par une fragilité cutanée, c'est-à-dire des bulles et érosions post-bulleuses non inflammatoires provoquées par des traumatismes, prédominant sur les zones de frottement aux faces d'extension des membres et aux extrémités (coudes, genoux, dos des mains et des pieds) et guérissant avec des cicatrices et des grains de milium. Les autres formes « non classiques », « non mécanobulleuses » sont trompeuses, notamment en cas de lésions inflammatoires : les EBA PB-like ressemblent à des PB, les MMP-EBA (MMP pour Mucous Membrane Pemphigoid) ont des lésions prédominantes sur les muqueuses et sont intégrées dans les pemphigoïdes des muqueuses. Les EBA à IgA ayant des auto-anticorps anti-collagène VII de classe IgA ont souvent cliniquement des lésions en rosette, comme les DIGAL. Enfin les EBA à type de pemphigoïde de Brunsting-Perry ont des lésions purement cutanées prédominant à la tête et au cou.

Chez l'enfant, l'analyse de la littérature montre que les formes « non classiques » « non mécanobulleuses » sont beaucoup plus fréquentes que les formes « classiques » « mécanobulleuses », puisqu' environ 70% des enfants présentent des lésions inflammatoires et 80% une atteinte muqueuse.

Les lésions muqueuses sont fréquentes et peuvent toucher la bouche, les organes génitaux, la muqueuse anale mais aussi les muqueuses ORL, conjonctivale et trachéale, ce qui, compte-tenu de l'évolution volontiers fibrosante, peut menacer le pronostic fonctionnel voire vital.

4.2.3 Recherche de maladies associées

L'examen physique recherche également des signes en faveur de pathologies auto-immunes qui ont déjà été décrites en association avec des EBA, bien que rarement chez l'enfant :

- Lupus érythémateux systémique : recherche de signes cutanés de lupus et de signe extra-cutané (arthralgies, dyspnée, syndrome sec,...).
- Maladie inflammatoire du tube digestif (de type maladie de Crohn), maladie coéliquaue.
- Syndrome de déficit immunitaire-polyendocrinopathie-entéropathie lié à l'X (IPEX syndrome).

Quand suspecter une épidermolyse bulleuse acquise chez l'enfant ?

Systématiquement devant une éruption bulleuse chez l'enfant

Quand une origine infectieuse (impétigo, varicelle, herpès, pied-main-bouche) a été écartée

A tout âge, à partir de la naissance mais surtout dans la petite enfance

Ou la préadolescence et l'adolescence

Surtout chez les enfants à peau noire de descendance africaine

Particulièrement quand les lésions cutanées touchent le visage et/ou les zones de frottement et/ou les extrémités

Particulièrement quand il y a des lésions muqueuses, ou en cas de fragilité cutanée ou de lésions synéchiantes

4.3 Examens complémentaires

4.3.1 Confirmer le diagnostic d'EBA

- **Examens sur biopsies cutanées ou muqueuses**

L'histologie, l'immunofluorescence (IF) directe et l'IF indirecte standard permettent de porter un diagnostic de **maladie bulleuse auto-immune** (MBAI) sous-épidermique / sous-épithéliale.

L'histologie standard retrouve une bulle sous-épidermique sans nécrose du toit, ni acantholyse.

4.3 Examens complémentaires

4.3.1 Confirmer le diagnostic d'EBA

- **Examens sur biopsies cutanées ou muqueuses**

L'histologie, l'immunofluorescence (IF) directe et l'IF indirecte standard permettent de porter un diagnostic de **maladie bulleuse auto-immune** (MBAI) sous-épidermique / sous-épithéliale.

L’histologie standard retrouve une bulle sous-épidermique sans nécrose du toit, ni acantholyse. On observe dans le plancher de la bulle soit une absence d’infiltrat dans les formes classiques, soit un infiltrat dermique de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles, voire plus rarement des micro-abcès papillaires dans les formes inflammatoires.

L’IF directe met en évidence des dépôts linéaires ou parfois granuleux d’IgG le long de la JDE ou de la jonction chorio-épithéliale (JCE), souvent associés à des dépôts de C3 et/ou d’IgA et parfois d’IgM. Des dépôts isolés d’IgA ou d’IgM sont possibles. Des dépôts isolés ou prédominants d’IgA caractérisent les EBA à IgA.

► Examens sérologiques

- **L’IFI standard** à la recherche d’anticorps sériques anti-membrane basale est très inconstamment positive et ne permet pas de distinguer une EBA des autres MBAI.

- **L’IFI sur peau clivée par NaCl molaire** retrouve la présence d’anticorps sériques anti- membrane basale se fixant sur le plancher (versant dermique) de la zone de clivage. Ces anticorps sont détectés dans environ 40% des sérums. Comme l’IFD sur peau clivée par NaCl, cet aspect n’est pas complètement spécifique des EBA. En effet, un marquage sur le plancher en IF directe ou indirecte sur peau clivée par NaCl molaire peut aussi se voir dans les MBAI liées à la présence d’anticorps dirigés contre les chaînes alpha 3, bêta 3 ou gamma 2 de la laminine 332 (ex laminine 5) ou la laminine gamma 1.

- **Un ELISA NC1/NC2 C7**, utilisant des protéines recombinantes correspondant aux fragments NC1 et NC2 du collagène VII, est commercialisé. Il permet de détecter des anticorps anti-collagène VII dans 86 à 97% des sérums positifs en IF indirecte sur peau clivée, mais uniquement 30 à 54% des sérums d’EBA tout venant.

- **Un BIOCHIP collagène VII**, utilisant des cellules transfectées exprimant la portion NC1 du collagène VII est commercialisé pour étude en IF indirecte. Il permet de détecter des anticorps anti-collagène VII dans 92% des sérums positifs en IF indirecte sur peau clivée, mais uniquement 27% des sérums d’EBA tout venant.

En cas d’absence d’anticorps dirigés contre le collagène VII, discuter au cas par cas en RCP MBAI le dossier pour adresser les prélèvements aux centres de référence afin de réaliser une IFD en FOAM, une IFD peau clivée ou une IME (Annexe 1)

L’Immunoblot (IB) sur extrait dermique ou extrait amniotique peut montrer la présence dans le sérum du patient d’anticorps reconnaissant une bande de 290 kDa +/- 145 kDa correspondant au collagène VII. Sa sensibilité varie entre 40 et 60% suivant les auteurs. L’IB sur extrait épidermique ou de kératinocytes en culture n’est pas recommandé pour rechercher des anticorps anti-collagène 7 puisque ces extraits ne contiennent pas de collagène VII qui est un constituant du derme superficiel.

D’autres examens plus spécialisés ne sont réalisées qu’en recherche (**ELISA sur la molécule native de collagène VII et Immunoblot sur protéine recombinante**)

L'analyse des crénelures des dépôts d'IgG le long de la JDE en IF directe peut aider au diagnostic d'EBA lorsque les dépôts prennent un aspect en U (« u serration pattern analysis »). De même, la technique en FOAM et / ou la mise en évidence de dépôts d'IgG sur le plancher du décollement en IFD sur peau péribulleuse clivée par le NaCl sont évocateurs du diagnostic d'EBA. L'IME n'est quasiment plus réalisée en France actuellement ; elle met en évidence de dépôts épais d'IgG fixés *in vivo* dans la zone des fibrilles d'ancrage de la JDE ou de la JCE.

Un diagnostic d'EBA est hautement probable si des auto-anticorps sériques de classe IgG dirigés contre le collagène VII sont mis en évidence par IB, ELISA ou IF indirecte sur cellules transfectées.

Un diagnostic d'EBA est également probable si un marquage du plancher du clivage est observé en IF indirecte sur peau clivée par NaCl molaire

- NB : étant donné la faible sensibilité des examens sérologiques, l'absence d'anticorps anti-collagène VII n'élimine pas un diagnostic d'EBA
- Inversement, la présence d'anticorps dirigés contre d'autres antigènes de la membrane basale (BP230, BP180, laminine 332...) associés à des AC anti-collagène VII circulants ou fixés *in situ* est possible dans d'authentiques EBA (phénomène d'épitope spreading).

4.3.2 Autres examens

La recherche d'un lupus bulleux est systématique devant toute EBA de l'enfant : Recherche de facteurs antinucléaires +/- anticorps anti-DNA natif, anti ENA et bilan biologique avec recherche d'une protéinurie/créatinurie sur échantillon.

4.4 Prise en charge thérapeutique

4.4.1 Objectifs

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

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

4.4.2 Rythme et suivi

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

- à l'état clinique du patient

- à la sévérité et à l'évolution de la maladie sous traitement

- aux traitements utilisés (tolérance, effets indésirables).

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

4.4.3 Traitement de la maladie

L'EBA est souvent réfractaire aux traitements conventionnels et notamment à la corticothérapie générale à forte dose et aux autres traitements ayant pour but une épargne de corticoïdes. L'absence d'essais thérapeutiques randomisés et/ou contrôlés rend difficile le choix d'un traitement optimal.

De nombreux traitements (dapsons, colchicine, immunoglobulines intraveineuses (IgIV), corticothérapie générale, rituximab, ciclosporine, azathioprine, photochimiothérapie extracorporelle et sulfasalazine) ont montré des réponses favorables dans une ou plusieurs publications. Cependant, le niveau de preuve scientifique de ces publications est faible (encore plus que chez l'adulte) car les informations disponibles concernent des cas isolés ou des séries de quelques patients et par conséquent comportent des biais importants.

La corticothérapie générale est le plus souvent peu efficace en monothérapie, y compris à fortes doses, et est associée à un risque important de corticodépendance. L'association avec la dapsons semble plus efficace mais elle ne supprime pas le risque de corticodépendance. Devant l'absence d'étude permettant de privilégier strictement un choix thérapeutique par rapport à un autre en première et deuxième intention, les choix proposés tiennent compte de l'expérience chez l'adulte, du rapport bénéfice/risque des traitements et de leur habitude de prescription dans la population pédiatrique, et de leur coût.

➤ EBA formes non sévères

Définition : absence d'atteinte muqueuse sévère (définie pour l'atteinte oculaire comme supérieure au stade IIC, et/ou atteinte laryngée ou œsophagienne) ou absence d'atteinte cutanée diffuse.

NB : l'atteinte oculaire se traduit par des lésions inflammatoires et cicatricielles des conjonctives avec successivement une fibrose sous-conjonctivale (stade I), un comblement du cul de sac conjonctival inférieur (stade II), des synéchies (stade III) et finalement un ankyloblépharon (stade IV). Elle est considérée grave à partir du stade IIC, c'est-à-dire un comblement d'au moins 50% d'un cul de sac.

Formes cutanées localisées : un traitement par corticothérapie locale seule peut être envisagé mais est rarement suffisant (100% d'accord entre les experts)..

Formes cutanées plus diffuses ou avec atteinte muqueuse non grave : un traitement systémique par dapsons est recommandé (consensus d'experts) à une dose initiale de 0,5 mg/kg/j qui sera progressivement augmentée jusqu'à 1 à 2 mg/kg/j en fonction de la réponse thérapeutique (100% d'accord entre les experts)..

L'utilisation de la salazopyrine chez l'enfant n'est pas consensuelle en raison de ses effets secondaires potentiellement graves et de la taille des comprimés

Pendant la phase d'attaque, un traitement local à base de corticoïdes topiques peut être envisagé pour diminuer l'inflammation locale (bains de bouche aux corticoïdes, dermocorticoïdes sur la peau ou les muqueuses ano-génitales tout en prenant garde à ne pas aggraver la fragilité cutanée (100% d'accord entre les experts).

Après obtention de la rémission dans tous les sites atteints, un traitement d'entretien pour éviter la rechute est recommandé (100% d'accord entre les experts).

➤ **EBA sévères ou EBA non contrôlées par dapsone/colchicine/sulfasalazine**

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

Ces traitements doivent impérativement être discutés au cas par cas avec un centre de compétence ou de référence, ou en RCP nationale MBAI.

En première intention, en fonction du terrain, un traitement par dapsone associée à de la ciclosporine ou du rituximab peut être recommandé (100% d'accord entre les experts).

- Ciclosporine 2,5 à 3 mg/kg/jour
- Rituximab : 4 perfusions de 375 mg/m² espacées d'une semaine (protocole hématologique). Chez les adolescents avec un poids d'adulte, la posologie peut rejoindre celle des recommandations adultes (2 fois 1g à 15 jours d'intervalle)

La corticothérapie générale est recommandée en cas d'urgence notamment respiratoire (œdème laryngé) en cure courte mais n'est pas recommandée au long cours, du fait de sa iatrogénicité et du risque de corticodépendance (100% d'accord entre les experts).

En seconde intention, si les traitements ci-dessus sont contre-indiqués ou insuffisants, un traitement par IgIV peut être recommandé (100% d'accord entre les experts).

Après contrôle de la maladie, un traitement d'entretien par dapsone est recommandé (100% d'accord entre les experts).

En cas de suspicion de lupus bulleux, la prise en charge reste similaire mais l'adjonction d'un traitement par hydroxychloroquine est recommandé (100% d'accord entre les experts). Il conviendra de suivre le patient comme un lupus systémique, avec notamment contrôle de la protéinurie.

➤ **Dans tous les cas :**

Dans tous les cas, il est nécessaire:

- 829 - D'éduquer le patient à éviter tout traumatisme cutané et muqueux (éviter les adhésifs, protection des zones de
830 frottement, kinésithérapie pour lutter contre fibrose et rétraction)
- 831 - D'éviter, si possible, les intubations en cas d'intervention chirurgicale ; sinon se référer à l'ORL qui suit le patient
832 pour les recommandations
- 833 - De proscrire, sauf urgence, tout geste chirurgical ou de dilatation sur une muqueuse atteinte, tant que la maladie n'est
834 pas en rémission
- 835 - D'encadrer tout geste agressif sur une muqueuse sévèrement atteinte (œsophage, œil, larynx, urètre) par une
836 augmentation du traitement de fond
- 837 - De prévoir des soins dentaires et orthodontiques autant que possible une fois la maladie en rémission
- 838 - D'accompagner les traitements médicamenteux de soins de support : antalgiques (cf annexe 4 : mesures associées),
839 soins locaux, éducation nutritionnelle, psychologue.

840

841 **4.4.4 Mesures associées**

842

- 843 ➤ **Soins locaux**
- 844 ➤ **Mesures associées au traitement : Annexe 2**
- 845 ➤ **Vaccination : Annexe 3**

846

847

848 **4.5 Séquelles éventuelles**

849

850 L'EBA peut être source de séquelles définitives du fait de ses atteintes spécifiques (ophtalmologiques, buccales,
851 œsophagiennes, anales notamment) et d'effets secondaires des traitements justifiant leur demande de
852 reconnaissance ou l'aide des maisons départementales du handicap.

853

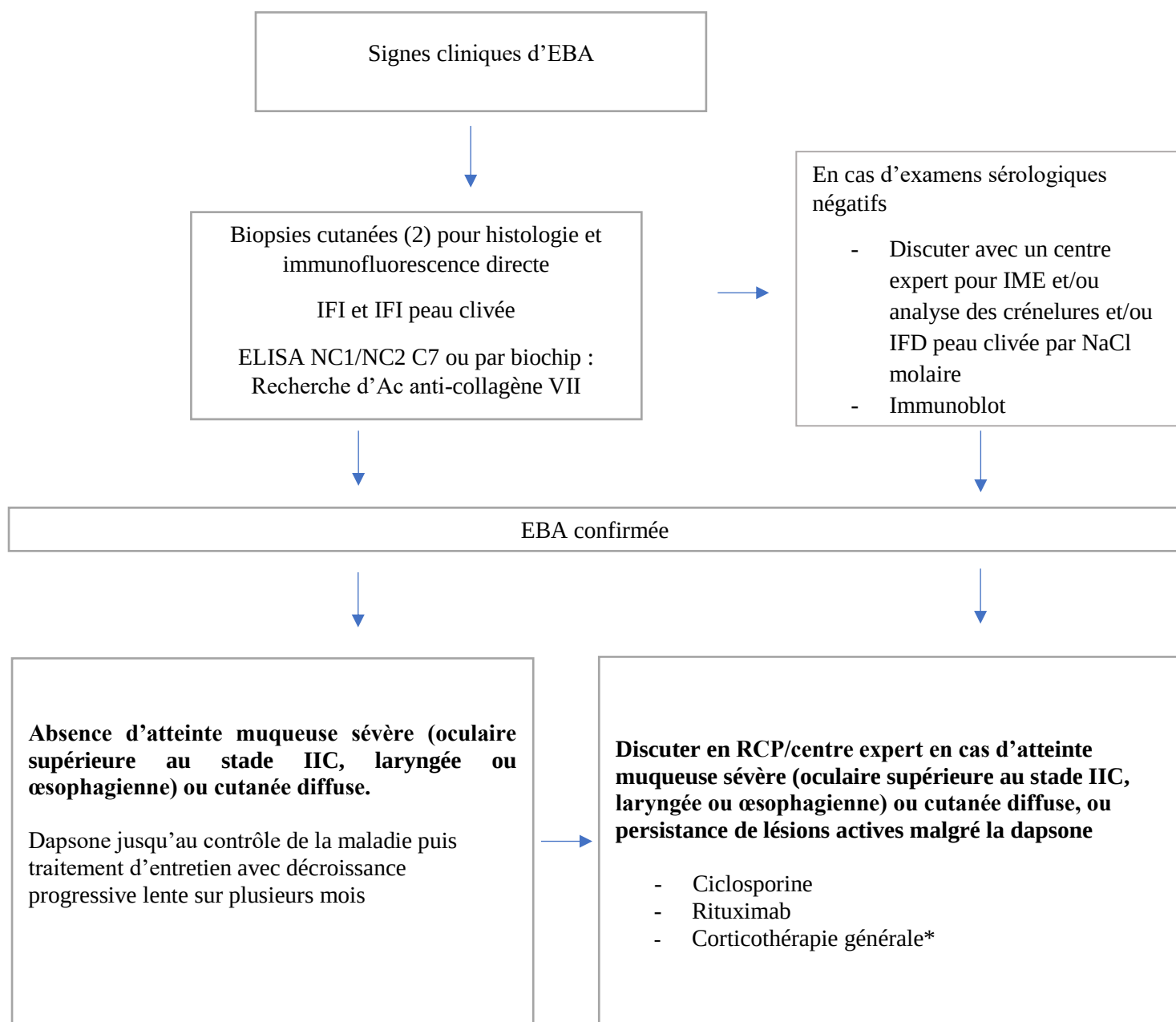
854 Le pronostic de l'EBA chez l'enfant est meilleur que chez l'adulte. Cependant, l'évolution de la maladie peut être
855 émaillée de poussées responsables de cicatrices atrophiques et de synéchies. Les phanères peuvent être atteints et
856 laisser des séquelles à type d'alopécie cicatricielle d'onychodystrophie ou d'onycholyse.

857

858

859

Algorithme de prise en charge de l'EBA de l'enfant



*NB : La corticothérapie générale est notamment utilisée en cas d'urgence notamment respiratoire (œdème laryngé) en cure courte mais n'est pas à privilégier au long cours, du fait de sa iatrogénicité et de la corticodépendance

5. Pemphigoïde bulleuse

5.1 Introduction

La PB est une MBAI très rare chez l'enfant avec moins de 100 cas répertoriés dans la littérature.

Deux pics d'apparition de la maladie sont observés : l'un en dessous de 1 an (majoritaire, âge moyen au diagnostic de 4,5 mois dans la plus grande série) et l'autre aux alentours de 8 ans. La PB est encore plus exceptionnelle chez l'adolescent. Le sexe ratio des PB chez l'enfant est équilibré.

Plusieurs cas de PB du nourrisson survenant dans les suites d'une vaccination ont été rapportés sans qu'un lien causal ne puisse être démontré. A noter que la vaccination n'entraîne pas d'exacerbation clinique chez les enfants dont le diagnostic est déjà connu. Trois patients atteints de syndrome IPEX (entéropathie et polyendocrinopathie auto-immune liée à X) ont présenté une PB. Quatre cas de PB ont été décrits chez des enfants et adolescents, greffés rénaux.

De rares PB néonatales (<3%) ont été décrites : elles résultent du transfert passif à l'enfant d'anticorps anti-BP 180 de mères suivies pour une pemphigoïde de la grossesse.

5.2 Clinique

Les lésions cutanées de la PB de l'enfant sont identiques à celles des adultes, i.e des bulles tendues associées à des placards érythémateux, des érosions post-bulleuses suivies de lésions croûteuses. Les lésions guérissent habituellement sans cicatrice.

La PB du nourrisson se caractérise par une atteinte acrale palmoplantaire très fréquemment observée (« aspect en grappe de raisin ») et de la face. Les lésions muqueuses sont observées chez 15% des patients et concernent essentiellement la muqueuse buccale. Cependant, cette atteinte des muqueuses est beaucoup moins fréquente chez les nourrissons. Des atteintes isolées de localisation génitale ont été décrites cliniquement, mais peu documentées chez le nourrisson et l'enfant.

Quand suspecter une pemphigoïde bulleuse chez l'enfant ?

Systématiquement devant une éruption bulleuse chez l'enfant quand une origine infectieuse (impétigo, varicelle, herpès et pied-main-bouche) a été écartée,

A tout âge à partir de la naissance, mais surtout chez le nourrisson ou le jeune enfant

Surtout en cas d'atteinte acrale palmoplantaire, avec bulles regroupées en grappe de raisin

5.4 Examens complémentaires

5.4.1 Examens complémentaires de première intention :

- **Numération formule sanguine** : à la recherche d'une hyperéosinophilie
- **Biopsies cutanées**

L'histologie et IFD sur biopsie cutanée sont identiques à celle de l'adulte et permettent de poser le diagnostic de MBAI sous épidermique.

L'histologie de la PB se caractérise par la présence d'une bulle sous-épidermique, sans nécrose kératinocytaire contenant de nombreux polynucléaires éosinophiles. Il s'y associe un infiltrat dermique polymorphe à prédominance de polynucléaires éosinophiles avec quelques lymphocytes et polynucléaires neutrophiles.

L'IFD met en évidence des dépôts linéaires d'IgG +/- C3 le long de la JDE.

5.4.2 Examens complémentaires de deuxième intention :

En cas de forme clinique atypique ou de suspicion d'une autre maladie bulleuse auto-immune, d'autres examens sont recommandés

➤ **IFD sur peau clivée**

L'IFD sur peau clivée par du NaCl molaire met en évidence les dépôts d'IgG sur le versant épidermique du décollement. Elle est à réaliser s'il existe un doute sur la possibilité d'une EBA (topographie atypique, atteinte muqueuse) et si l'IFI et les examens sérologiques sont négatifs. A noter qu'elle peut être faite secondairement sur la biopsie décongelée, si les examens sérologiques sont négatifs.

➤ **Examens sérologiques**

L'IFI sur peau humaine normale clivée par le NaCl molaire met en évidence des anticorps anti-membrane basale se fixant sur le toit (versant épidermique) de la zone de clivage.

La recherche d'anticorps anti-BP180 (domaine NC16A) se fait par **test ELISA** (disponibles commercialement). Le taux des Ac anti-BP180 semble corrélé à l'étendue des lésions cutanées comme c'est le cas chez l'adulte.

5.5 Evolution et pronostic

La guérison clinique est obtenue généralement en moins d'un an. De plus, les rechutes sont rares et ne sont observées que chez environ 15% des patients.

5.6 Prise en charge thérapeutique

5.6.1 Rythme de suivi

Le rythme du suivi est régulier jusqu'au contrôle de la maladie puis sera progressivement espacé. L'évolution est habituellement favorable chez l'enfant en moins d'un an.

La recherche d'anticorps anti-BP180 (domaine NC16A) par test ELISA n'est pas recommandée pour le suivi sous traitement mais elle peut être envisagée avant l'arrêt du traitement.

5.6.2 Traitement de première intention

La prise en charge de la PB varie en fonction de la présence, ou non, d'une atteinte muqueuse associée à l'atteinte cutanée, et de l'étendue des lésions cutanées.

➤ Atteinte cutanée isolée

Traitement d'attaque :

Un traitement local par corticothérapie locale forte une fois par jour est recommandé sur une courte durée ne dépassant pas quelques semaines (100% d'accord entre les experts). Si nécessaire (bulles diffuses sur le corps) l'enfant peut être traité sur l'ensemble du tégument et pas que sur les lésions (sauf la zone des couches et le visage).

Traitement quotidien à poursuivre jusqu'à 2 semaines après le contrôle de la maladie, i.e absence de nouvelles bulles.

Schéma de décroissance qui peut être proposé (avec un dermocorticoïde fort), 90% d'accord entre les experts

Traitement appliqué un jour sur deux pendant 15 jours à partir du contrôle de la maladie,

puis deux fois par semaine pendant 15 jours ;

puis une fois par semaine pendant 15 jours ;

puis arrêt (après avoir vérifié la normalisation de l'axe corticotrope par un dosage du cortisol à 8h).

A noter que certains experts (60% d'accord entre les experts.) considèrent que cette décroissance pourraient être plus rapide sur un mois.

En cas d'atteinte muqueuse la dapsona peut être envisagée en association à la corticothérapie locale, sur la base de publications de quelques cas cliniques et par analogie aux autres MBAI sous épidermique avec atteinte muqueuse.

5.6.3 Traitement de deuxième intention et en cas de rechute

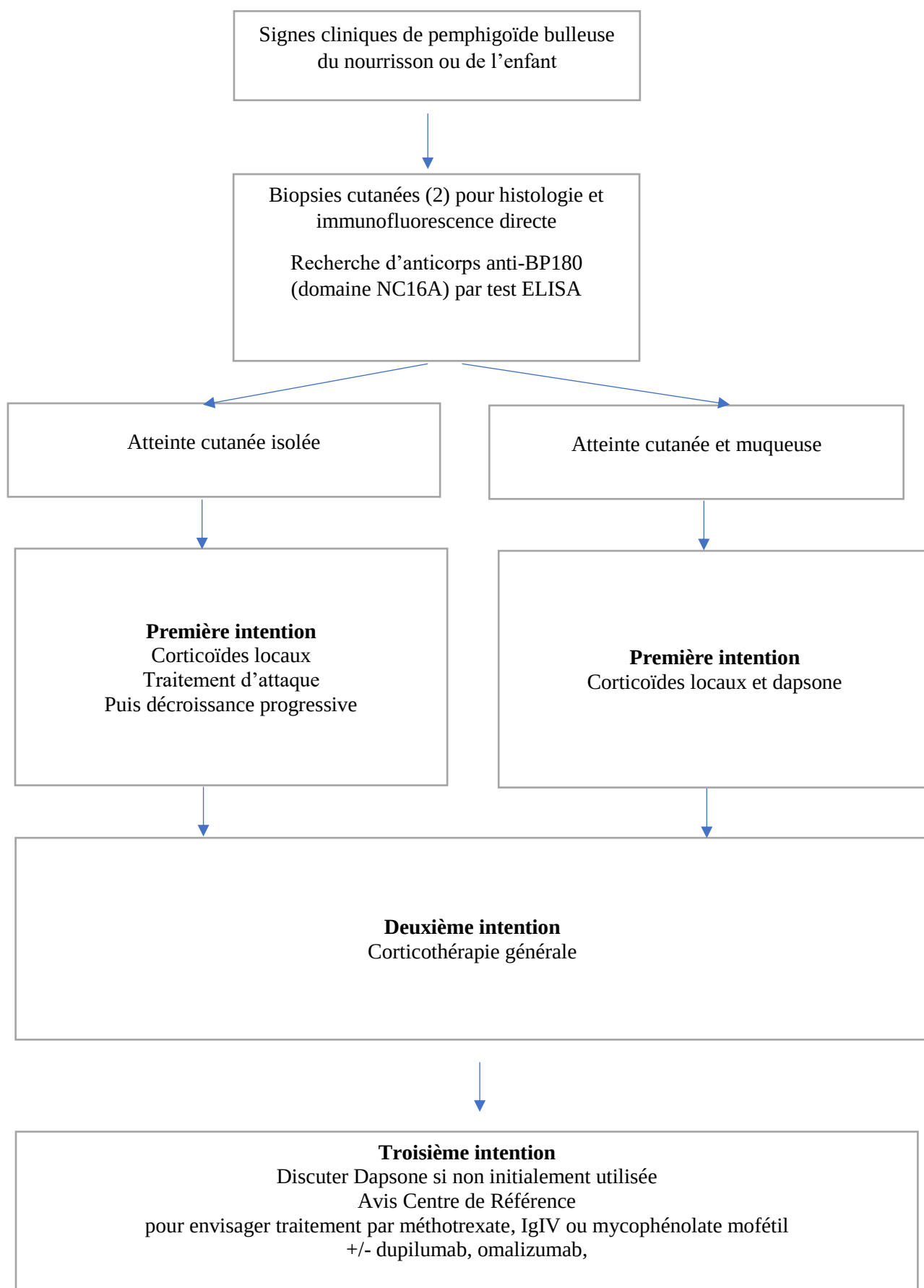
En cas d'absence de réponse à la corticothérapie locale au bout de 2 semaines, l'adjonction d'une corticothérapie générale par prednisone à 0,5 à 1 mg/kg/j, voire parfois 2 mg/kg/j, peut être recommandée (par analogie à ce qui est fait chez l'adulte avec efficacité), (100% d'accord entre les experts). Celle-ci sera évaluée de façon hebdomadaire et maintenue à la dose initiale pendant 2 semaines après le contrôle de la maladie, puis progressivement diminuée sur quelques semaines (à adapter selon la réponse thérapeutique).

Un avis pourra être demandé au centre de référence ou de compétence pédiatrique des maladies bulleuses auto-immunes pour envisager l'introduction d'un traitement immunosuppresseur par méthotrexate ou mycophénolate mofétil ou d'immunoglobulines intraveineuses (100% d'accord entre les experts). Les données de la littérature chez l'enfant ne permettent pas formellement de privilégier une molécule par rapport à l'autre. De nouvelles biothérapies (dupilumab, omalizumab) sont en cours d'évaluation chez l'adulte, et pourront peut-être être envisagées à l'avenir chez l'enfant si leur efficacité est montrée avec un rapport bénéfice/ risque favorable.

5.6.4 Mesures associées

- **Soins locaux**
- **Mesures associées au traitement : Annexe 2**
- **Vaccination : Annexe 3**

Algorithme de prise en charge de la pemphigoïde bulleuse de l'enfant :



6. Pemphigoïde des muqueuses

6.1 Introduction

La pemphigoïde des muqueuses (anciennement connue sous le nom de pemphigoïde cicatricielle, ou pemphigoïde bénigne des muqueuses) fait partie des maladies bulleuses auto-immunes sous-épidermiques. Elle est caractérisée par une atteinte prédominante des muqueuses, notamment buccale et oculaire. L'atteinte cutanée est inconstante.

La pemphigoïde des muqueuses est très rare chez l'enfant, 22 cas étant rapportés dans la littérature à ce jour. L'âge moyen au diagnostic est de 9,3 ans. Le plus jeune patient décrit avait 20 mois. La prédominance féminine est nette avec 77% des cas décrits chez des jeunes filles.

6.2 Clinique

La pemphigoïde des muqueuses se présente classiquement comme une gingivite érosive, laissant très rarement des cicatrices. Les bulles muqueuses sont fragiles et laissent rapidement place à des érosions superficielles.

- L'atteinte buccale est fréquente et correspond le plus souvent à une gingivite érosive. Les bulles sont rarement observées, localisées sur le palais, la langue ou la gencive. Elles laissent ensuite place à des érosions chroniques et souvent douloureuses qui peuvent également être responsables de saignements. L'alimentation peut être entravée.

- L'atteinte du nasopharynx et du larynx est possible. Elle est également douloureuse et peut être responsable de saignements. Des croûtes nasales sont observées. L'atteinte du larynx peut mettre en jeu le pronostic vital et nécessiter une intubation orotrachéale du fait de forme synéchiente.

- L'atteinte de la sphère génitale est fréquente chez l'enfant et peut être isolée. Elle se caractérise par une vulvite érosive d'évolution potentiellement synéchiente. Les symptômes associés sont à type de prurit, douleurs et/ou dysurie. Les diagnostics différentiels sont le lichen scléro-atrophique vulvaire, le lichen plan érosif, une pemphigoïde bulleuse ou une dermatose à IgA linéaire avec atteinte génitale, ou des lésions secondaires à un abus sexuel.

- L'atteinte oculaire correspond à une conjonctivite chronique et synéchiente pouvant évoluer vers une cécité. Elle peut être la seule manifestation clinique. Elle est classiquement d'abord unilatérale puis bilatérale et résiste aux traitements locaux. Un entropion est possible et peut être responsable de trichiasis entraînant des ulcères cornéens.

- L'atteinte œsophagienne est rare et peut être responsable de sténose œsophagienne.

- L'atteinte cutanée peut être présente et est très polymorphe. Il peut s'agir de lésions de la tête, du cou et du thorax, peu nombreuses, érosives, arrondies ou ovalaires de quelques millimètres à quelques centimètres.

Quand suspecter une pemphigoïde des muqueuses chez l'enfant ?

Systématiquement devant des érosions muqueuses récidivantes

A tout âge à partir de la naissance mais l'enfant pré pubère

Surtout chez la jeune fille

6.4 Examens complémentaires

6.4.1 Histopathologie et IFD

- **La biopsie** met en évidence une bulle sous épithéliale, sans acantholyse. Le plancher de la bulle est le siège d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles. A noter que sur les muqueuses, si la lésion est ancienne, l'infiltrat inflammatoire peut être beaucoup plus polymorphe, lympho-plasmocytaire. L'aspect peut être donc non spécifique. De même, le toit de la bulle peut manquer, ou au contraire être le seul élément analysable.
- **La biopsie pour examen en IFD** doit être réalisée en zone péribulleuse. Il ne faut pas la faire sur une zone bulleuse (et encore moins sur une zone érosive) le risque étant que l'épithélium se détache du chorion et que le prélèvement soit donc ininterprétable. Elle met en évidence des dépôts linéaires, continus d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale, souvent associés à des dépôts d'IgA.

6.4.2 Examens sérologiques

- **IFI standard** sur œsophage de rat/singe ou peau humaine : la recherche d'anticorps sériques anti-membrane basale est souvent négative.
- **IFI sur peau humaine normale clivée par le NaCl molaire** : recherche d'anticorps sériques se fixant sur le toit ou plus rarement sur le plancher de la zone de clivage ou les deux. Cette technique n'est donc pas discriminante pour différencier la pemphigoïde des muqueuses d'une épidermolyse bulleuse acquise en cas de marquage au plancher.
- Recherche d'anticorps anti-BP180 (domaine NC16A) et anti-BP230 par tests **ELISA**. Des anticorps dirigés contre la laminine-332 peuvent être détectés dans certaines formes rares de pemphigoïde des muqueuses et sont responsables d'une fluorescence dermique en IFI sur peau clivée par le NaCl.

6.4.3 Autres examens complémentaires

En cas de forme clinique atypique ou de doute avec une autre maladie bulleuse auto-immune, d'autres examens immunopathologiques pourront être réalisés : (Annexe 1 sauf IME)

Examens in vivo (sur biopsie cutanée)

- **IME directe**: met en évidence des dépôts immuns épais au niveau de la lamina lucida et de la lamina densa.
- **Examens sérologiques**
- **Immunotransfert sur extrait épidermique** ou sur membrane amniotique : la présence d'une réactivité contre la protéine BP180 alors que l'ELISA BP-180 (NC16A) est négatif est très en faveur du diagnostic de pemphigoïde des muqueuses puisqu'elle suggère que les anticorps sériques sont dirigés contre d'autres épitopes de BP180 (région C terminale par exemple) de BP180 que l'épitope NC16A. La chaîne $\beta 4$ de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ peut également être un antigène cible, notamment dans la pemphigoïde des muqueuses oculaire. L'IB sur extrait de membrane amniotique (ou dermique) permet aussi de détecter des auto-anticorps dirigés contre la laminine 332.
- La technique **de Biochip** peut également être utilisée pour détecter les auto-anticorps dirigés contre la laminine 332.

6.5 Prise en charge

6.5.1 Evaluation du retentissement psychologique et physique

La rareté et le polymorphisme clinique de la pemphigoïde des muqueuses peuvent être responsables d'une errance diagnostique.

Une fois le diagnostic posé, il est important d'expliquer à l'enfant et à ses parents la maladie, son caractère le plus souvent chronique, et la nécessité d'une prise en charge et d'un suivi dans un milieu spécialisé.

L'évolution de la pemphigoïde des muqueuses est variable, mais semble moins sévère chez l'enfant que chez l'adulte. Près de la moitié des patients ayant une atteinte buccale isolée sont en rémission sous traitement local seul et/ou associé à la dapsons.

6.5.2 Suivi

La stratégie de surveillance des patients atteints de pemphigoïde des muqueuses repose sur une prise en charge multidisciplinaire en particulier s'il existe une atteinte pluri muqueuse. Une surveillance clinique rapprochée est initialement nécessaire en début de traitement ou lors des poussées de la maladie afin de détecter au plus tôt certaines atteintes, en particulier oculaires. L'examen clinique doit comprendre l'examen des muqueuses oculaire, buccale et ano-génitale, en expliquant bien aux parents et à l'enfant l'importance de cette surveillance. L'examen clinique doit se faire systématiquement en présence des parents. Des érosions, grains de milium ou cicatrices synéchiants sont recherchés. De même, il faut être attentif aux symptômes de la maladie tels que sécheresse et picotements oculaires, douleurs buccales, croûtes nasales, odynophagie, dysphagie, dysphonie, brûlures urinaires ou dysurie.

En cas d'atteinte oculaire, une surveillance ophtalmologique mensuelle est recommandée. La surveillance des patients est clinique, il n'y a pas à ce jour de donnée sur l'intérêt de doser régulièrement les anticorps sériques

6.5.2 Traitement

La pemphigoïde des muqueuses est dominée par la gravité potentielle des lésions fibrosantes oculaires avec un risque de cécité, ainsi que le risque d'évolution sténosante de l'atteinte œsophagienne ou laryngée. L'objectif du traitement est la guérison des lésions actives et l'absence d'apparition de nouvelles lésions. Un traitement d'entretien est recommandé pour réduire le risque de récurrence. Son efficacité doit être régulièrement réévaluée cliniquement.

La **dapsons** est recommandée comme traitement de première intention à la dose d'attaque de 0,5 mg/kg/j à augmenter progressivement jusqu'à 1 à 2 mg/kg /j maximum en fonction de la réponse thérapeutique et à maintenir jusqu'au contrôle de la maladie. Il faudra ensuite poursuivre un traitement d'entretien à la dose minimale efficace (100% d'accord entre les experts).

L'utilisation de la salazopyrine chez l'enfant n'est pas consensuelle en raison de ses effets secondaires potentiellement graves et de la taille des comprimés (100% d'accord entre les experts).

En cas d'atteinte sévère, l'indication d'un **traitement immunosuppresseur** (mycophénolate mofétil, rituximab, cf annexe 2) associé à la dapsonne, est recommandé et sera discuté en RCP (100% d'accord entre les experts).
Le cyclophosphamide n'est pas recommandé chez l'enfant en raison du risque d'effets secondaires notamment la toxicité gonadique (100% d'accord entre les experts).

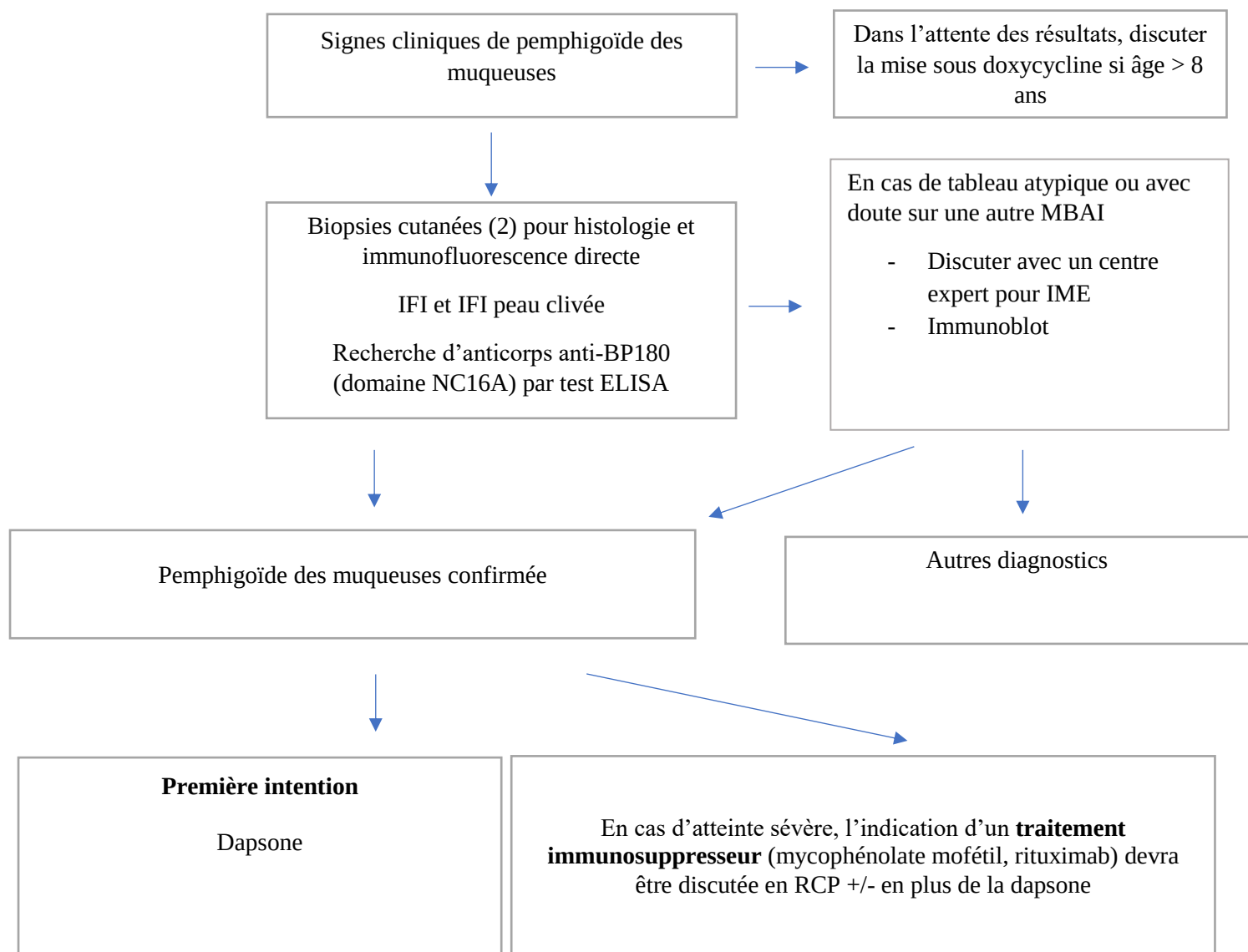
La corticothérapie systémique n'est pas recommandée en traitement de fond en l'absence d'immunosuppresseurs. Sa place dans l'arsenal thérapeutique est controversée. Elle peut être envisagée au début du traitement à titre anti inflammatoire et antalgique. Elle est également recommandée dans les exceptionnelles formes très inflammatoires et œdémateuses (100% d'accord entre les experts).

Dans l'attente de la confirmation du diagnostic, en raison de sa bonne tolérance, la doxycycline à visée anti-inflammatoire peut être envisagée temporairement, mais son efficacité est modérée et peu durable dans le temps, sauf dans certaines atteintes gingivales isolées (100% d'accord entre les experts). Elle est contre indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans en raison du risque de coloration permanente des dents et d'un développement insuffisant de l'émail dentaire.

6.5.3 Mesures associées

- Soins locaux
- Mesures associées au traitement : Annexe 2
- Vaccination : Annexe 3

Algorithme de prise en charge de la pemphigoïde des muqueuses de l'enfant



La corticothérapie systémique n'est pas recommandée en traitement de fond en l'absence d'immunosuppresseurs. Sa place dans l'arsenal thérapeutique est controversée. Elle peut être envisagée au début du traitement à titre anti inflammatoire et antalgique. Elle est également recommandée dans les exceptionnelles formes très inflammatoires et œdémateuses.

7. Dermatite herpétiforme

7.1 Introduction

La dermatite herpétiforme (DH) touche de manière prédominante la population caucasienne, adultes comme enfants, et très peu de cas ont été décrits dans les populations asiatiques ou noires américaines. Chez l'adulte, son incidence est de l'ordre de 2 cas par million d'habitants et par an avec un sex-ratio homme/femme de 1,8. Elle est plus fréquente en Europe du Nord où l'incidence annuelle en Finlande est la plus élevée, de l'ordre de 3,5 pour 100 000 habitants chez l'adulte. Chez l'enfant, les études épidémiologiques sont rares. L'incidence annuelle est beaucoup plus faible que chez l'adulte, estimée à 0,56 pour 100 000 habitants. L'âge moyen de survenue de la DH chez l'enfant varie selon les études ; dans une série de 76 enfants atteints de DH, la maladie s'est déclarée le plus souvent entre la 2ème et la 7ème année de vie, et aucun cas ne s'est présenté avant l'âge de 10 mois.

La DH est la manifestation extra-digestive la plus fréquente de la maladie coeliaque (MC) et peut apparaître plusieurs années avant les manifestations digestives. L'incidence de la DH chez l'enfant est environ 20 fois inférieure à l'incidence de la MC infantile en Finlande.

La physiopathologie de la DH est complexe et multifactorielle puisqu'elle associe des facteurs génétiques, une intolérance au gluten et des mécanismes d'auto-immunité avec pour principale cible des auto-anticorps la **transglutaminase épidermique**. La physiopathologie de la DH de l'enfant ne diffère pas de celle de l'adulte. Les patients atteints de DH sont porteurs des antigènes d'histocompatibilité de classe II HLA-DQ2 (DQA1*05, DQB1*02) ou HLA-DQ8 (DQB1*0302). Ces mêmes antigènes confèrent aux enfants une susceptibilité à la MC mais ne suffisent pas à poser le diagnostic.

7.2 Clinique

7.2.1 Manifestations dermatologiques

L'aspect clinique typique est une éruption érythémato-papulo-vésiculeuse très prurigineuse localisée préférentiellement de façon symétrique sur les faces d'extension des coudes (90%), des genoux (30%), sur les fesses, dans le dos et sur les épaules. Les vésicules sont souvent de petite taille, plus ou moins groupées en bouquets herpétiformes, laissent rapidement place à des érosions post-vésiculeuses et s'associent à des excoriations. Les bulles sont exceptionnelles. Cependant parfois le tableau clinique est peu spécifique, se résumant à un prurit chronique accompagné de petites excoriations, c'est alors l'intensité du prurit et la topographie des lésions qui doivent faire évoquer le diagnostic. En raison des lésions excoriées et du caractère prurigineux, le diagnostic de dermatite atopique (DA) peut être fait à tort, d'autant plus qu'une authentique DA peut être associée à la DH. La DH diffère de la DA par la topographie des lésions, la présence de vésicules, la faible efficacité des dermocorticoïdes, et un âge d'apparition plus tardif.

Quelques DH pédiatriques peuvent se présenter sous la forme d'une atteinte palmoplantaire inaugurale, parfois à type de purpura ou de vésicules hémorragiques palmoplantaires.

7.2.2 Recherche d'une maladie cœliaque

La prévalence actuelle de la MC est en augmentation dans les pays occidentaux et varie entre 0,10% et 3,03%. En raison des formes digestives pauci symptomatiques chez les enfants ayant une DH, il faudra rechercher la MC chez tout enfant ayant une DH.

A l'interrogatoire et à l'examen clinique, il faut rechercher des signes digestifs : douleurs abdominales, diarrhée, ballonnement abdominal. Parfois les signes digestifs sont absents et le diagnostic doit être évoqué devant une cassure de la courbe de croissance, ou une perte de poids isolée. Les signes moins spécifiques sont une anémie ferriprive, une constipation chronique, une ostéopénie, une perturbation du bilan hépatique ou des anomalies de la dentition. Chez l'enfant, des troubles de l'humeur sont parfois présents avec apathie, dépression, souvent liés à la dénutrition.

Quand suspecter une dermatite herpétiforme chez l'enfant ?

- devant un prurit résistant non expliqué, en particulier s'il est de topographie caractéristique
- devant des microvésicules ou des excoriations symétriques sur les faces d'extension des membres et les fesses

7.3 Examens complémentaires

7.3.1 Bilan de la dermatite herpétiforme

La biopsie cutanée doit être réalisée chez un patient en dehors de tout régime sans gluten depuis au moins un mois.

L'histologie cutanée met en évidence typiquement un clivage sous-épidermique très focal avec un infiltrat du derme superficiel dense constitué principalement de polynucléaires neutrophiles groupés en micro-abcès au sommet des papilles dermiques. Une véritable bulle histologique est rare.

L'IFD est indispensable au diagnostic de DH et a une sensibilité et spécificité proches de 100%. Elle met en évidence des dépôts granuleux d'IgA +/- C3 au sommet des papilles dermiques ou parfois continus sur la JDE.

7.3.2 Recherche d'une maladie cœliaque

Il faut impliquer un gastro-entérologue pédiatre en cas de signes digestifs, de cassure de la courbe staturopondérale et/ou de positivité des auto-anticorps. La recherche des auto-anticorps circulants IgA anti-transglutaminase tissulaire par test ELISA (il n'existe pas de kit commercialisé pour la transglutaminase épidermique) est systématique lors du diagnostic et est utile aussi pour le suivi du patient afin d'évaluer son observance au régime sans gluten (recommandations HAS 2008 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/fiche_but_maladie_coeliaque.pdf). Le dosage pondéral des IgA est réalisé de manière systématique devant la prévalence des déficits en IgA chez les patients atteints de MC (2 à 3% des patients

atteints de MC, soit 10 à 15 fois plus que dans la population générale). En effet, en cas de déficit complet en IgA, le test recommandé est la recherche d'anticorps anti-transglutaminase de classe IgG, éventuellement complétée de la recherche d'anticorps anti-endomysium de classe IgG. Le taux de ces anticorps est corrélé à l'intensité de l'entéropathie et des symptômes digestifs, et est donc utile pour le suivi des patients sous régime sans gluten. La recherche d'anticorps sériques anti-membrane basale est inutile car toujours négative.

Un bilan biologique à la recherche d'une maladie cœliaque et de signes de malabsorption est recommandé : numération formule sanguine, ionogramme sanguin, albuminémie, calcémie, phosphorémie, magnésémie, folates, phosphatases alcalines (parfois élevées chez l'enfant en croissance), gamma-GT, ferritinémie, 25(OH)vitamine D3, vitamines A et E.

➤ **Chez les enfants ayant un taux normal d'IgA totales :**

Chez les enfants ayant des symptômes digestifs (douleurs abdominales, diarrhées) et/ou une cassure de la courbe staturopondérale dont le taux d'**IgA anti-transglutaminase est supérieur à 10 fois** la limite supérieure de la normale, et dont les IgA anti-endomysium sont positifs dans un second échantillon de sérum, le diagnostic de MC peut être retenu sans biopsie digestive avec une bonne fiabilité avec une valeur prédictive positive supérieure à 99%. Le typage HLA-DQ2/DQ8 et le dosage des IgA anti-gliadine déamidée ne sont plus recommandés pour le diagnostic d'une MC.

Chez les enfants n'ayant pas de symptôme digestif mais dont les **IgA anti-transglutaminase sont supérieures à 10 fois la normale** et dont les IgA anti-endomysium sont positifs dans un second échantillon de sérum, la valeur prédictive positive reste bonne mais est néanmoins plus faible que chez les enfants symptomatiques. Dans ces cas, l'indication de l'endoscopie oeso-gastro-duodénale est à discuter avec un gastro-entérologue pédiatre afin de confirmer ou non une MC associée et de poser l'indication d'un régime sans gluten.

Si le taux des IgA anti-transglutaminase est supérieur à la normale mais inférieur à 10 fois la normale, ou si les IgA anti-endomysium sont négatifs, et ce que l'enfant ait ou non des symptômes digestifs, une endoscopie oeso-gastro-duodénale est indiquée pour réaliser des biopsies du bulbe et du duodénum à la recherche d'une MC infraclinique. Ainsi, l'examen histologique pourra confirmer le diagnostic de MC avec calcul du score de Marsh-Oberhuber (atrophie villositaire, augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux, hyperplasie des cryptes).

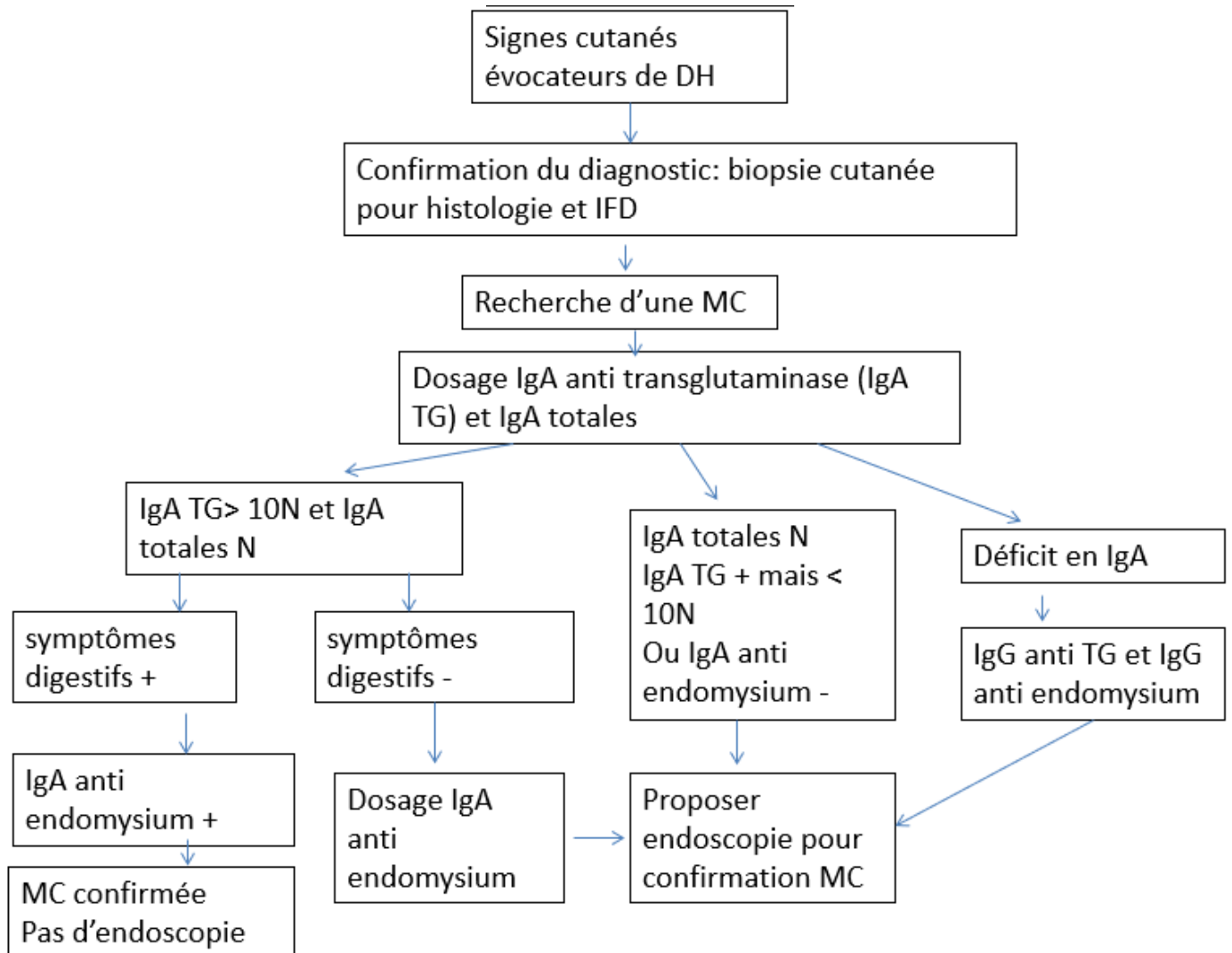
➤ **Chez les enfants ayant un déficit en IgA :**

Il faut doser les IgG anti-transglutaminase et les IgG anti-endomysium, et l'endoscopie oeso-gastro-duodénale est fortement recommandée pour confirmer le diagnostic de MC.

7.4.3 Recherche d'une maladie auto-immune associée

La DH est parfois associée à d'autres maladies auto-immunes, notamment une dysthyroïdie et un diabète de type 1 qu'il faudra rechercher de manière systématique par dosage de la TSH, de la T4, de la glycémie à jeun et recherche de glycosurie. Il est à noter que les apparentés au premier degré développent plus fréquemment une DH ou une MC.

7.4.4 Algorithme



7.5 Prise en charge thérapeutique

7.5.1 Régime sans gluten

Le régime sans gluten est recommandé en cas de DH associée à une MC (MC, clinique ou infraclinique) c'est à dire une éviction stricte et à vie de tous les aliments contenant du blé, de l'orge et du seigle (100% d'accord entre les experts). Ce régime est indispensable à la résolution des symptômes digestifs et cutanés, mais aussi dans la prévention du développement de lymphome digestif. Dans de rares cas où il n'y a pas d'entéropathie associée (endoscopie normale et score histologique négatif ou très faible), l'intérêt d'un régime sans gluten n'est pas consensuel entre les

experts (traitement le plus efficace et qui prévient le risque d'entéropathie mais régime contraignant et peu suivi par les patients). En l'absence de mise en place d'un régime sans gluten, une endoscopie de contrôle devra être rediscutée par le gastro-entérologue référent, selon l'évolution clinique et le dosage des anti-TG.
Le régime sans gluten devra être mis en place avec l'aide d'une diététicienne.

7.5.2 Traitement médicamenteux

Comme chez l'adulte, la **dapsone** est recommandée en première intention dans la DH, le plus souvent en association au régime sans gluten, permettant une amélioration rapide de la symptomatologie cutanée le temps que le régime sans gluten soit efficace (100% d'accord entre les experts). A noter que la dapsone contient en très faible quantité de l'amidon de blé, ce qui n'est cependant pas en soi une contre-indication à la prise du médicament.

La dapsone est efficace en quelques jours sur le prurit, mais n'est pas efficace sur l'entéropathie

La **dapsone** est prescrite à la dose d'attaque de 0,5 mg/kg/j à augmenter progressivement jusqu'à 1 à 2 mg/kg /j en fonction de la réponse thérapeutique et à maintenir jusqu'au contrôle de la maladie (100% d'accord entre les experts). Le traitement par dapsone pourra être diminué progressivement puis arrêté au bout de quelques mois, ou au contraire poursuivi en fonction de la récurrence ou non de la symptomatologie cutanée.

Les dermocorticoïdes peuvent être envisagés pour soulager le prurit, bien que leur efficacité soit faible dans la DH (100% d'accord entre les experts).

➤ **Mesures associées au traitement : Annexe 2**

➤ **Soins locaux : cf introduction**

7.5.3 Modalités de suivi

Le suivi du taux des auto-anticorps anti-TG peut être recommandé afin d'évaluer l'observance au régime sans gluten. Bien qu'il faille en moyenne 1 à 2 ans de régime seul pour la résolution complète des lésions cutanées, les symptômes gastro-intestinaux disparaissent en 3 à 6 mois en moyenne.

7.5.4 Mesures associées

La MC est une Affection de Longue Durée (ALD) exonérante. Les dépenses pour le régime sans gluten sont remboursées par l'Assurance Maladie à hauteur de 60 % du tarif de la Liste des Produits et Prestations remboursables (LPP) de la Sécurité Sociale.

Ces informations sont disponibles sur le site internet de l'Association Française Des Intolérants Au Gluten (AFDIAG, afdiag.fr).

321

322

8. Pemphigus

8.1 Introduction

Le pemphigus vulgaire (PV) correspond à la forme la plus fréquente de pemphigus chez l'enfant même s'il reste rare. L'âge moyen lors de l'apparition des premiers signes cliniques du PV est compris entre 8,3 et 14,9 ans selon les séries. La sex-ratio est équilibré. Le PV se caractérise par la production d'anticorps (Ac) dirigés contre les desmoglénines (Dsg) 3 et parfois 1, qui sont responsables d'une acantholyse supra basale, et de la formation de bulles puis d'érosions post-bulleuses. Deux types de pemphigus superficiel (PS) sont décrits dans la littérature : une forme endémique (aussi appelée pemphigus foliacé ou *fogo selvagem*) et une forme non-endémique. La **forme endémique**, plus fréquente en Amérique du Sud (Brésil) est multifactorielle : facteurs génétiques (HLA-DRB1), immunitaires et environnementaux (exposition aux piqûres d'insectes hématophages). L'âge moyen lors du diagnostic est de 7,8 ans. Le PS dans sa **forme non-endémique** est très rare avant l'âge de 18 ans. Deux revues de la littérature ont répertorié au total 30 cas de PS pédiatrique. L'âge moyen lors du diagnostic était de 7,7 ans avec une discrète prédominance masculine (sex-ratio : 1,33/1).

8.2 Clinique

On recherchera des éléments objectifs nécessaires au diagnostic

Pemphigus vulgaire (profond)

La maladie 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. L'atteinte cutanée apparaît plusieurs semaines ou plusieurs mois après les érosions muqueuses, à type de 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. Un signe de Nikolsky en peau péribulleuse est présent mais sa recherche est à éviter car douloureuse et non nécessaire au diagnostic.

Quand suspecter un pemphigus vulgaire chez l'enfant ?

Systématiquement devant une éruption bulleuse chez l'enfant quand une origine infectieuse a été écartée (impétigo, varicelle, pied-main-bouche, herpès),

Particulièrement en cas d'atteinte muqueuse, même isolée

Particulièrement chez l'enfant pré adolescent ou adolescent

Pemphigus superficiel

Il s'agit une forme encore plus rare que chez l'adulte. L'atteinte cutanée est caractérisée par des bulles très fugaces remplacées par des lésions squamo-croûteuses pouvant être sévères avec des localisations diffuses ou au contraire

limitées aux zones séborrhéiques (thorax, visage, cuir chevelu, région inter-scapulaire). Il n'y a pas d'atteinte muqueuse.

Quand suspecter un pemphigus superficiel chez l'enfant ?

Systématiquement devant une éruption bulleuse chez l'enfant quand une origine infectieuse a été écartée (impétigo, varicelle, pied-main-bouche, herpès),

Particulièrement si les lésions deviennent squamo-croûteuses

Particulièrement si les lésions prédominent dans les zones séborrhéiques

Particulièrement chez le jeune enfant

Pemphigus paranéoplasique

- Il est exceptionnel et il faut l'évoquer dans un contexte de maladie de Castelman ou plus rarement, en cas d'hémopathie. L'atteinte muqueuse initiale est parfois isolée, se traduisant par des érosions traînantes et douloureuses à l'origine d'une dysphagie. Les atteintes conjonctivale (conjonctivite pseudomembraneuse) et génitale sont fréquentes. L'atteinte des voies aériennes supérieures et de la muqueuse œsophagienne sont possibles bien que plus rares. Une atteinte pulmonaire à type de bronchiolite oblitérante doit être recherchée malgré sa rareté, du fait de sa sévérité (atteinte potentiellement létale).
- L'atteinte cutanée peut être polymorphe et comporter des bulles flasques, des érosions post-bulleuses, des lésions urticariennes ou lichénoïdes.

Pemphigus néonatal

- Il apparaît dans un contexte de pemphigus vulgaire mal contrôlé pendant la grossesse de la mère ; à noter cependant que dans 25% des cas, la mère présente un pemphigus vulgaire en rémission clinique. L'atteinte cutanée se caractérise par des bulles flasques à contenu clair siégeant en peau non érythémateuse laissant rapidement place à des érosions post-bulleuses. Les lésions peuvent être localisées ou généralisées et prédominent au tronc, sur le visage et le cuir chevelu ainsi qu'au niveau des extrémités. Il peut exister une atteinte muqueuse à type d'érosions pouvant atteindre principalement la muqueuse buccale et génitale. Les lésions disparaissent habituellement en 2 à 4 semaines et plus rapidement sous traitement.

8.3 Examens complémentaires

8.3.1 Biopsie cutanée

- **Histologie** : acantholyse avec clivage intra-épidermique ou intra-épithélial supra-basal au cours des pemphigus vulgaires, et dans la couche granuleuse pour les pemphigus superficiels.
- **Immunofluorescence directe** : 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 pemphigus vulgaires ou superficiels.

397 - Un pemphigus paranéoplasique devra être évoqué devant une image histologique d'infiltrat lichénoïde avec nécroses
398 kératinocytaire, ou en cas de dépôts d'IgG et parfois de C3 à la fois intercellulaires et le long de la jonction dermo-
399 épidermique en IFD.

400 -

401 8.3.2 Examens sérologiques

402

403 - **IFI** : présence d'anticorps anti-substance inter-cellulaire, avec parfois la présence d'anticorps anti-membrane basale.
404 - **ELISA** : présence d'anticorps anti-Dsg 1 (pemphigus superficiel et pemphigus vulgaire avec lésions cutanées) et
405 anticorps anti-Dsg 3 (pemphigus vulgaire avec lésions muqueuses) par test ELISA (kit commercial). La recherche
406 d'anticorps par la technique ELISA est positive dans 90 % des cas environ. Leur titre est bien corrélé à l'activité de
407 la maladie pour les anticorps anti-Dsg1, moins bien pour les anticorps anti-Dsg3.

408 - L'examen du sérum par **IFI en mosaïque sur plusieurs substrats (Mosaïque BIOCHIP)** peut être utilisé pour le
409 diagnostic de pemphigus, mais ne remplace pas le dosage des Ac anti-Dsg1 et Ac anti-Dsg3 par ELISA,
410 indispensable au titrage des anticorps.

411

412 8.3.3 Autres examens immunopathologiques

413

414 En cas de suspicion de pemphigus paranéoplasique, d'autres examens immunologiques pourront être réalisés :

415 - **IFI sur vessie de rat** montrant un marquage de la membrane des cellules épithéliales (examen ayant la meilleure
416 sensibilité et spécificité du fait de la présence de certaines plakines dans l'épithélium vésical). Ce substrat est présent
417 dans certains systèmes Biochip.

418 - **ELISA** : la recherche d'Ac anti-envoplakine peut être réalisée par un test ELISA (kit commercial disponible)

419 - **IB** sur extraits épidermiques, plus rarement sur extrait de kératinocytes, sur protéines recombinantes ou sur membrane
420 amniotique. Cet examen n'a plus beaucoup d'indications étant donné la sensibilité et la spécificité des tests ELISA. Ils
421 restent indiqués en cas de suspicion de pemphigus paranéoplasique pour identifier des anticorps dirigés contre les
422 plakines : l'envoplakine (210 kDa), la périplakine (190 kDa) qui sont les deux protéines les plus fréquemment détectées
423 en immunoblot; la desmoglérine 3 (130 kDa) ou plus rarement la desmoglérine 1 (160 kDa); d'autres protéines de la
424 famille des plakines peuvent plus rarement être détectées : desmoplakines 1 (250 kDa) et 2 (210 kDa), BP-230 (230
425 kDa), plectine (500 kDa) et l'alpha-2-macroglobuline-like-1 (170 kDa)

426

427 8.4. Prise en charge thérapeutique

428 8.4.1 Objectifs

429

430 Le contrôle de l'éruption bulleuse puis la cicatrisation des lésions cutanées et/ou muqueuses sont les objectifs
431 essentiels pour limiter les risques de déshydratation, dénutrition et surinfection, en essayant de minimiser autant que
432 possible les effets indésirables parfois graves des traitements.

433

434 **Le traitement a pour objectifs :**

- 435 - De cicatriser l'éruption bulleuse et de faire disparaître la gêne fonctionnelle liée à la maladie
- 436 - Prévenir/limiter strictement l'apparition de récurrences
- 437 - Améliorer la qualité de vie des enfants, limiter l'absentéisme scolaire, limiter l'impact sur la croissance staturo-
438 pondérale
- 439 - Limiter les effets secondaires liés à la corticothérapie au long cours chez l'enfant

440

441 8.4.2 Pemphigus vulgaire

442

443 La **corticothérapie générale à une dose initiale de 1 mg/kg/jour per os** est recommandée seule (sans
444 immunosuppresseur) dans les formes légères à modérées. Plusieurs experts recommandent d'emblée l'ajout de
445 rituximab afin d'éviter les effets secondaires d'une corticothérapie prolongée (90% d'accord entre les experts).

446

447 **Dans les formes sévères** ou en cas de **non-contrôle de la maladie après 1 mois de corticothérapie générale**
448 (persistance de nouvelles lésions et absence de cicatrisation malgré les traitements) et d'impact significatif sur la
449 qualité de vie (évalué par le score Child DLQI), il est recommandé de présenter le dossier en RCP pour discuter:
450 l'ajout de **rituximab** à la dose de 375 mg/m² hebdomadaire pendant 4 semaines, ou l'ajout d'un immunosuppresseur
451 conventionnel, en particulier le **mycophénolate mofétil** 600 mg/m² deux fois par jour en cas de contre-indication
452 au rituximab (100% d'accord entre les experts). La majorité des experts (95% d'accord entre les experts)
453 recommandent le choix du rituximab en première intention, en se basant sur les essais contrôlés randomisés publiés
454 chez l'adulte. Quelques experts (10%) émettent une réserve chez les très jeunes enfants, étant donné le risque
455 d'hypogammaglobulinémie prolongée plus fréquente que dans la population adulte.

456 Chez les malades déjà traités par l'association d'une corticothérapie et d'un traitement immunosuppresseur
457 conventionnel, l'absence de contrôle du pemphigus peut faire discuter l'adjonction de rituximab si le mycophénolate
458 mofétil avait été utilisé en première intention, ou l'utilisation d'IgIV, ou de bolus IV de corticoïdes. Il s'agit
459 cependant de cas très rares (100% d'accord entre les experts).

460 Chez le préadolescent et l'adolescent (10-12 ans et plus), les recommandations nous semblent pouvoir s'apparenter
461 à celles de l'adulte et permettent donc de recommander l'utilisation du rituximab en 1^{er} intention (consensus d'expert)
462 (100% d'accord entre les experts).

463 Le mycophénolate mofétil est actuellement préféré à l'azathioprine (100% d'accord entre les experts). Le
464 cyclophosphamide, bien que rapporté comme étant efficace dans la littérature, n'est pas recommandé chez l'enfant,
465 et utilisé en dernier recours, du fait de son importante toxicité notamment sur la fertilité (100% d'accord entre les
466 experts).

467

468 8.4.3 Pemphigus superficiel

469

470 Le pemphigus superficiel de l'enfant est rare. Bien qu'elles soient rarement rapportées dans la littérature, des formes
471 étendues érythrodermiques existent et peuvent être extrêmement sévères.

Dans les formes peu étendues (<5% de la surface corporelle) : un traitement par dermocorticoïdes (bétaméthasone ou propionate de clobétasol) peut être envisagé, parfois en association à la dapsons à la posologie initiale de 0,5 à 1 mg/kg/jour (100% d'accord entre les experts), en particulier en l'absence d'anticorps anti-Dsg1 (ou de taux très faible). L'intérêt de la dapsons au cours du PS est discuté, mais peut cependant être recommandé, en particulier en cas d'inefficacité des dermocorticoïdes après 15 jours de traitement.

Dans les formes étendues (>5% de la surface corporelle) ou **érythrodermiques ou résistantes à la dapsons** : un traitement par corticothérapie à la dose initiale de 1 mg/kg/jour est recommandé, associé ou non à un immunosuppresseur (rituximab ou mycophénolate mofétil) (100% d'accord entre les experts).

Chez le préadolescent et l'adolescent, les recommandations nous semblent pouvoir s'apparenter à celles de l'adulte et permettent donc de recommander l'utilisation du rituximab en 1^{er} intention (100% d'accord entre les experts).

8.4.5 Pemphigus néonatal

L'évolution est classiquement favorable, soit spontanément soit après application de dermocorticoïdes (bétaméthasone ou clobétasol propionate) avec une guérison des lésions en 1 à 4 semaines. Une poussée sévère de PV chez la mère entraîne un risque de prématurité et de décès chez l'enfant.

8.4.6 Pemphigus paranéoplasique

La prise en charge du syndrome de Castelman ou de l'hémopathie sous-jacente est systématique mais un traitement spécifique du pemphigus reste nécessaire. Les fortes doses de corticothérapie associées aux chimiothérapies peuvent être envisagées. Plusieurs cas cliniques rapportent des améliorations sous rituximab +/- immunoglobulines intraveineuses, après discussion en RCP avec l'oncologue référent.

8.4.7 Suivi, décroissance des corticoïdes et traitement d'entretien

Le suivi du traitement repose sur l'évolution des signes cliniques et paracliniques, en particulier le taux des autoanticorps qui suit habituellement l'activité de la maladie et constitue un bon indicateur de la réponse au traitement et du risque de récurrence (100% d'accord entre les experts).

Le dosage des anticorps circulants anti Dsg1 et 3 par ELISA est recommandé lors du diagnostic, puis à M3, M6, puis tous les 6 mois, avant arrêt de la corticothérapie générale ou en cas de rechute (100% d'accord entre les experts).

- Décroissance de la corticothérapie :

La durée de la corticothérapie sera le moins long possible mais la décroissance des corticoïdes doit cependant être progressive sur plusieurs mois sans qu'aucun schéma ne soit validé chez l'enfant.

508 - En cas de corticothérapie seule, une décroissance très progressive sur 6 mois puis la persistance d'une dose
509 d'entretien de l'ordre de 0,1 mg/kg/jour sur 12 à 18 mois peut être envisagée.

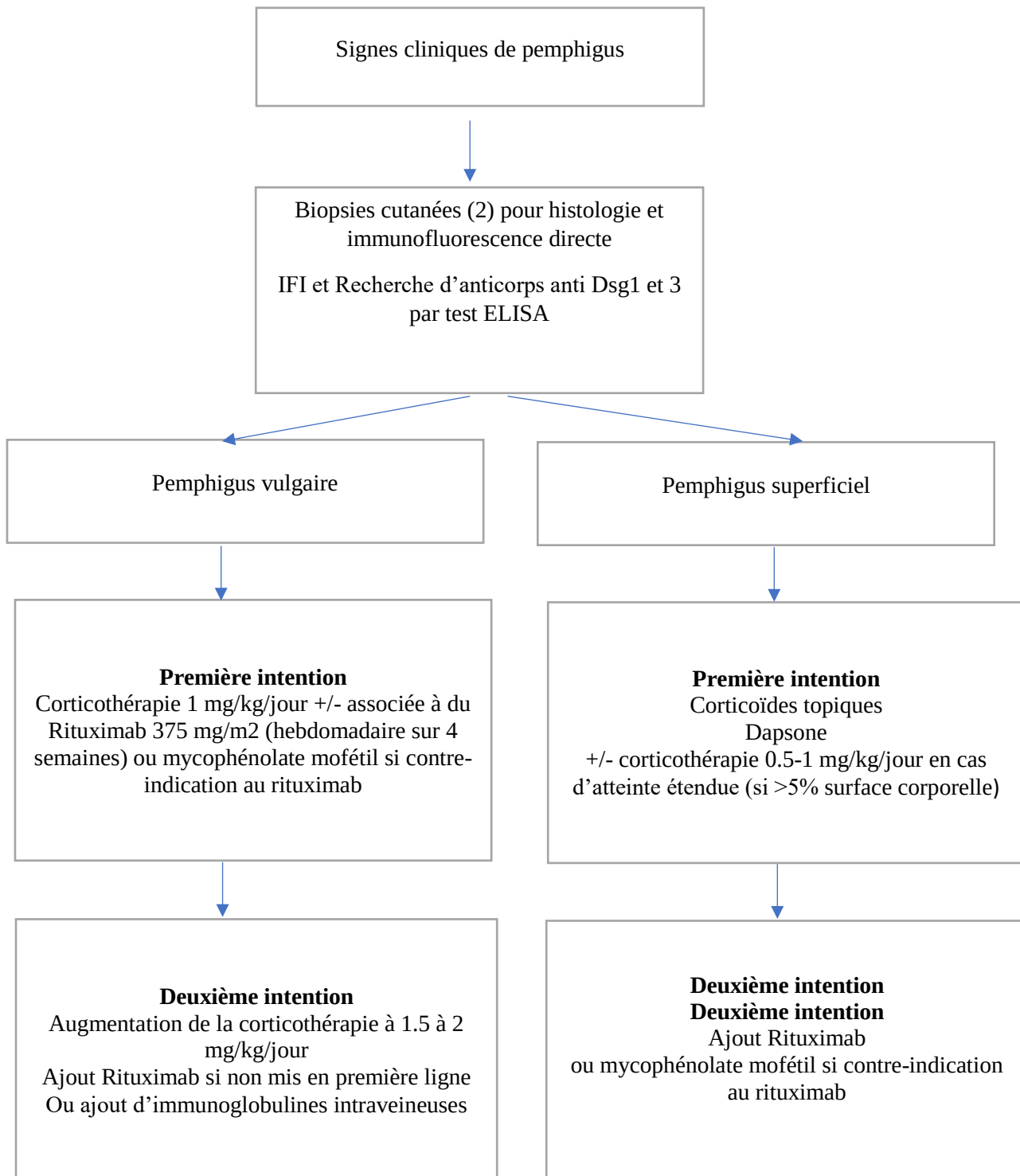
510 - En cas de corticothérapie associée à un traitement immunosuppresseur ou du rituximab, une décroissance plus
511 rapide de la corticothérapie sur 3 à 6 mois, puis son arrêt peut être envisagée (100% d'accord entre les
512 experts).

513 La décroissance sera d'autant plus lente qu'il persiste des Ac anti-Dsg1 du fait du risque de rechute cutanée. Avant
514 l'arrêt du traitement, on devra vérifier l'absence de titres élevés d'anticorps anti-Dsg1 par ELISA, qui sont des
515 facteurs immunologiques prédictifs d'une rechute cutanée. La valeur prédictive des anticorps anti-Dsg3 est moindre
516 que celle des anti-Dsg1. Leur négativation est généralement un élément de bon pronostic mais certains malades en
517 rémission complète peuvent garder des taux relativement élevés d'anticorps anti-Dsg3.

518 - **Traitement d'entretien :**

519 Chez les malades ayant reçu initialement du rituximab, une nouvelle cure peut être envisagée au bout de 6 mois, en
520 l'absence de rémission complète des lésions. Par assimilation à l'adulte, une nouvelle cure de rituximab peut être
521 également envisagée au bout de 6 mois chez les patients en rémission clinique mais dont les taux d'anticorps anti-Dsg1
522 restent positifs et/ ou si les anticorps anti-Dsg3 sont > 120 unités (100% d'accord entre les experts).

Algorithmme de prise en charge du pemphigus de l'enfant :



Annexe 1 : Détails des examens spécialisés de deuxième intention à discuter au cas par cas après RCP avec un centre expert (CHU Rouen ou CHU Avicenne)

En cas de difficultés diagnostiques et thérapeutiques pour les MBAI de la jonction dermo-épidermique (JDE), des examens spécialisés sont à discuter au cas par cas.

Les examens sérologiques spécialisés peuvent être adressés aux laboratoire d'immunologie du CHU de Rouen ou du CHU de Bichat (<https://fimarad.org/centres-de-reference-maladies-bulleuses-auto-immunes-malibul/>)

- **Examens réalisés sur biopsie cutanée** : Ils doivent en général être fait sur place contrairement aux tests sérologiques qui peuvent être envoyés dans un laboratoire spécialisé
- **IFD sur peau clivée par le NaCl**. La biopsie cutanée doit parvenir à l'état frais (dans une compresse imbibée de sérum physiologique) ou dans le liquide de Michel au laboratoire pour être mise pendant environ 24 heures dans du NaCl molaire. Après avoir vérifié que le clivage induit par le NaCl se situe bien dans la lamina lucida (confirmé par l'obtention d'un marquage du plancher du décollement par un anticorps anti-collagène 4, constituant de la lamina densa), l'observation de dépôts d'IgG, IgA*, et/ou C3 sur le toit et/ ou le plancher du décollement oriente vers une pemphigoïde bulleuse ou une pemphigoïde des muqueuses à anticorps anti-BP180 (toit), ou une EBA ou une pemphigoïde des muqueuses à anticorps anti-laminine 332 (plancher). Il convient de noter que l'IFD sur peau clivée peut également être réalisée en décongelant une biopsie initialement réalisée pour une IFD standard.

* Dans la DIGAL, on observe généralement un marquage du toit de la bulle, tandis qu'un marquage du plancher suggère le diagnostic d'EBA à IgA.

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

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

-

- 570 - **Immunomicroscopie électronique (IME)** : cette technique est actuellement très difficile d'accès car peu de
571 centres pratiquent encore cet examen. Si sa réalisation est possible, elle est souhaitable pour un diagnostic de
572 certitude dans les rares formes de MBAI sous-épidermique de l'enfant comportant une atteinte muqueuse
573 importante et, si les examens sérologiques sont négatifs. Comme l'IFD, elle est faite sur biopsie en peau ou
574 muqueuse péri-lésionnelle. Elle permet l'analyse précise de la topographie des dépôts d'IgG, d'IgA ou de C3.
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606

	Corticothé- rapie générale	Dapsone	Métho- trexate	Mycophénolate mofétil	Ciclosporine	Immuno- Globulines intraveineuses	Rituximab	Colchicine
Evaluation clinique	Antécédents infectieux, calendrier vaccinal, prise Tension artérielle (TA) et fréquence cardiaque (FC) , courbe staturo-pondérale, auscultation pulmonaire	anémie, saturation en O2	Antécédents infectieux, calendrier vaccinal, Vérifier les interactions médicamenteuses	Antécédents infectieux, calendrier vaccinal, Vérifier les interactions médicamenteuses	Antécédents infectieux, calendrier vaccinal, Vérifier les interactions médicamenteuses	TA, FC,	Antécédents infectieux, calendrier vaccinal,	Vérifier les interactions médicamenteuses ++
Bilan pré thérapeutique	Numération formule sanguine (NFS°) Kaliémie Créatininémie Bilan hépatique CRP Glycémie à jeun sérologies VHB/VHC +/- VIH	NFS Créatinémie Ferritine, folates Bilan hépa- tique G6PD	NFS Créatininémie Bilan Hépatique Hépatique quantiféron Sérologies VHB/VHC +/- VIH Radiographie de thorax	NFS Créatininémie Bilan Hépatique	Créatininémie NFS, ionogramme, urée, bilan hépatique, CRP, sérologies VHB, VHC, VIH si facteur de risque et avec accord des parents , uricémie,	Créatininémie Dosage pondéral des IgG et des IgA sérothèque	NFS Créatininémie, BU IDR ou quantiféron Bilan Hépatique CRP Sérologies VIH si facteurs de risque et avec accord des parents /VHB/VHC/VZV Immunophénotypage T, B et dosage pondéral des IgG, IgA, IgM	NFS Créatinine Bilan hépatique
Examens complémentaires à discuter	Triglycérides, cholestérol total Electrocardiogramme, bandelette urinaire, dextro si bolus		β-HCG si jeune fille pubère	β-HCG si jeune fille pubère	Triglycérides, cholestérol total		β-HCG si jeune fille pubère	
Mesures associées	Vérification et mise à jour du calendrier vaccinal (Grippe + pneumovax notamment) Supplémentation vitamine D et calcium Déparasitage si patient à risque Régime pauvre en sucre Un régime sans sel n'est pas nécessaire	Éducation sur les signes de méthémoglobulinémie Supplément en folates systématique	Vérification et mise à jour du calendrier vaccinal (Grippe + pneumovax) Discuter une contraception si patiente en âge de procréer Sur l'ordonnance noter le jour de la prise hebdomadaire	Vérification et mise à jour du calendrier vaccinal (Grippe + pneumovax) Discuter une contraception si patiente en âge de procréer Photoprotection	Vérification et mise à jour du calendrier vaccinal, (Grippe + pneumovax) Photoprotection		Vérification et mise à jour du calendrier vaccinal, si possible un mois avant la perfusion (Grippe + pneumovax) Contraception si patiente en âge de procréer Substitution IgIV non systématique : (Cf ci-dessous)	Interactions médicaments (macrolides, et pristinamycine) ou alimentaires (jus de pamplemousse) Eviter l'utilisation Colchimax® (contient des dérivés opiacés qui masquent les premiers signes de l'intoxication aiguë à la colchicine : troubles digestifs)

								Fiche d'information, (https://ceremaia.fr/doc/Plaquette-Colchicine-HD.pdf) et https://ceremaia.fr/doc/COLCHICINEparentsceremai17102012.pdf
--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Corticothérapie générale	Dapsone	Méthotrexate	Mycophénolate mofétile	Ciclosporine	Immunoglobuline intraveineuses	Rituximab	Colchicine
Voie d'administration	Per os ou IV	Per os	Per os ou sous-cutanée	Per os	Per os	IV	IV	Per os
Posologie	Per os 0,5 à 2 mg/kg/jour selon diagnostic et sévérité Habituellement en une prise le matin Bolus : 10 mg/kg/j ou 30 mg/kg/j ; 500 mg/1,73m ² ou 1 g/1,73m ² sans dépasser un gramme Posologie habituelle chez enfant : 300 mg/m ² (sans dépasser 500 mg sauf si morphologie adulte, sans dépasser 1 g)	Début à 0,5 et augmentation progressive à 1 mg/kg/j à 2 mg/kg/jour (Palier de 0,5 mg/kg) Le traitement d'attaque dure classiquement 3 à 6 mois. La plus petite posologie efficace est ensuite recherchée et maintenue en traitement de fond Possibilité de faire reconstituer les comprimés par le pharmacien en gélule ou en sirop Les comprimés de 100 mg peuvent être coupés en 2 ou en 4 puis écrasés et donnés dans un peu de jus ou yogourt	0,3 mg/kg/Semaine (max 0,5 mg/kg/semaine) Ou 5 à 10 mg/m ² /semaine (max 15 mg/m ² /semaine) Sans dépasser 25mg/Semaine Une prise par semaine à jour fixe Supplément en folates une fois par semaine, 48h après la prise du méthotrexate	600 mg/m ² deux fois par jour en sirop (Maximum 2 à 3 g/jour)	2,5 à 3 mg/kg/j, si besoin augmentation par paliers de 0,5 à 1 mg/kg toutes les 4 semaines sans dépasser 5 mg/kg/j ; 2 prises par jour au repas	1g/kg J1 et J2 à répéter toutes les 4 semaines	375 mg/m ² en 4 perfusions hebdomadaires puis en entretien Discuter de façon non systématique une prophylaxie de la pneumonie à Pneumocystis jirovecii Prémédication Paracétamol, méthylprednisolone 1 mg/kg, doliprane et polaramine	Dose de départ <5 ans : 0,5 mg/jour 5 à 10 ans 1 mg/jour Augmentation posologique de 0,25mg en 0,25mg < 10 ans ou de 0,5 mg en 0,5mg chez > 10 ans
Suivi clinique	Croissance staturo-pondérale Respect du régime TA Troubles du sommeil, troubles psychiatriques Signes musculaires, digestifs Pratique régulière d'un sport	Tolérance digestive Signes de méthémoglobinémie (Cyanose, dyspnée d'effort, asthénie, saturation)	Tolérance digestive, Auscultation pulmonaire, Aphtes, infections Alopécie, Céphalées	Tolérance digestive, Vérification de la photoprotection Dépistage des cancers cutanés	TA, Dépistage des cancers cutanés	Céphalées, TA	Infections	Recherche de signes de surdosage (diarrhées, nausées, vomissement)
Suivi paraclinique	NFS 1/mois Glycémie et kaliémie 2x/mois en début de traitement Une surveillance osseuse (25 OH Vit D et ostéodensitométrie) peut être proposée en cas de dose cumulée importante Surveillance ophtalmologique annuelle en cas de traitement prolongé	NFS + Réticulocytes 1 Fois/semaine (une baisse de l'hémoglobine est systématique sous disulone, et est proportionnelle à la dose (chute 1 à 2 g/dl maximum) le 1er mois Puis 2 fois par mois pendant 2 mois puis tous les 3 mois	NFS, bilan Hépatique, Créatininémie 1 /sem le premier mois puis 1 /mois pendant 3 mois puis 1/3 mois	NFS, bilan hépatique, créatininémie 1/sem le premier mois puis 2/mois pendant 2 mois puis 1/mois - AUC Mycophénolate mofétile en cas d'inefficacité de traitement	Créatinémie tous les mois pendant 2 mois puis une fois par mois NFS- plaquettes, ionogramme, urée, bilan hépatique, CRP, uricémie, bilan lipidique		NFS à 3 et 6 mois Dosage IgG, IgA, IgM et Phénotypage lymphocytaire B (CD19, CD20) : au moins à 6 et 12 mois après le traitement et/ou avant nouvelle cure	transaminases à 1 mois, puis 1 à 2 fois par an

		Méthémoglobinémie à J8 puis si symptôme clinique et tous les 3 mois : diminuer la posologie si >7% -Transaminases à 1 mois puis /3mois -créatininémie tous les 3 mois			tous les 3 à 6 mois			
--	--	---	--	--	---------------------	--	--	--

	Corticothérapie générale	Dapsone	Méthotrexate	Mycophénolate mofétil	Ciclosporine	Immunoglobuline intraveineuses	Rituximab	Colchicine
Effets secondaires	Prise de poids, HTA, rosacée, ecchymoses, vergetures, retard de croissance, infections, gastrite, déminéralisation osseuse, changement de comportement Cataracte et glaucome	Hématologiques : <i>-dose-dépendants</i> : anémie hémolytique <i>-par idiosyncrasie</i> : agranulocytose immuno-allergique Autres : digestifs, neuropathie, hépatite, toxidermie	Cytopénies, Cytolyse, Troubles digestifs, Aphtes, infections, Alopécie, Céphalées, Tératogénicité, Pneumopathie d'hypersensibilité	Cytopénies, Cancers, Tératogénicité Troubles digestifs	HTA, insuffisance rénale, hypertrichose, hypertrophie gingivale, tremblements, paresthésie, cancers, hyperlipidémie, hyperuricémie	Céphalées, HTA méningite aseptique, Anaphylaxie, Insuffisance rénale (en cas de mauvaise hydratation)	Infections, Allergie, Réactions cytokiniques, Neutropénie, Hypogammaglobulinémie	Troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements), Myalgies

Concernant la Dapsone :

La dapsone, (antibactérien de type sulfones) a une action anti-inflammatoire par différentes actions sur les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et une action antibactérienne par interférence avec la synthèse des folates. La dose initiale est 0,5 mg/kg/j à augmenter progressivement jusqu'à 1 à 2 mg/kg/j en fonction de la réponse thérapeutique et à maintenir jusqu'au contrôle de la maladie. Les comprimés de 100 mg peuvent être coupés en 2 ou en 4 puis écrasés et donnés dans un peu de jus ou yogourt. Pour adapter la posologie, le traitement peut être donné un jour sur deux (la demi-vie étant longue) ou une préparation magistrale (gélules ou sirop) peut être proposée. Ce traitement est contre indiqué en cas de déficit en G6PD, la recherche doit être systématique avant l'introduction du traitement. La surveillance biologique repose sur la numération formule sanguine, la créatinine, le bilan hépatique et la méthémoglobinémie (attention faible fiabilité des dosages en ville). La supplémentation en acide folique est recommandée. Le traitement par dapsone pourra être diminué progressivement puis arrêté au bout de quelques mois voire années, le rythme de la décroissance s'adaptera en fonction de l'évolution mais devra être lent.

Concernant le rituximab :

Certaines études pédiatriques rapportent une hypogammaglobulinémie prolongée de plus d'un an chez 27 à 40% des enfants traités, et associée à un risque plus important d'infections graves. Une absence de repopulation CD20 après 13 à 87 mois était observée chez 9% des enfants traités par le rituximab. Le risque d'hypogammaglobulinémie persistante augmente avec la répétition des cycles de rituximab. Il existe un risque surtout chez les nourrissons de moins de 2 ans

et sans doute sur un fond génétique d'immunodéficience, ce qui explique la prudence d'utilisation chez les enfants. L'immunophénotypage B et le dosage des Ig G, IgA et IgM sont systématiques. En cas de cytopénies auto-immunes isolées, un typage lymphocytaire des lymphocytes B et T naïfs et mémoires est conseillé pour éliminer un déficit immunitaire commun variable débutant pour lequel le rituximab pourrait entraîner une hypogammaglobulinémie définitive. Une surveillance du taux d'immunoglobulines IgG, IgA et IgM sous rituximab est recommandée. Dans l'état actuel des connaissances, la substitution en immunoglobulines intraveineuses n'est pas systématique et doit être discutée avec un immuno-pédiatre pendant la durée de la déplétion B. Elle peut être envisagée en cas d'hypogammaglobulinémie avec IgG < 5 g/L, d'une fonction anticorps absente ou diminuée (titres d'anticorps vaccinaux anti-tétaniques et anti-pneumococciques non protecteurs dans un délai inférieur à 2 ans après les vaccinations), et la survenue d'infections à répétition. La neutropénie < 500 éléments/mm³ requièrent un avis spécialisé avec hospitalisation urgente si fièvre avec parfois indication du G-CSF. Le risque d'infection étant important sous Rituximab, il est recommandé de mettre à jour le calendrier vaccinal et de vacciner contre le pneumocoque et la grippe 1 mois avant la première perfusion si possible. Les vaccins vivants sont contre indiqués. Sous Rituximab, en l'absence d'antécédent de varicelle, une vaccination de l'entourage non immunisé est recommandée (cocooning). Une prophylaxie anti-varicelle/zona est recommandée dans les 48 heures suivant un contact varicelleux chez les patients sans antécédent d'infection par le virus VZV. Le médecin traitant et le pédiatre doivent être informés des symptômes infectieux, des signes de varicelle et zona et de leucoencéphalopathie multifocale progressive.

Concernant le traitement d'entretien, il n'y a pas de protocole établi, l'important est certainement de suivre ensuite régulièrement de taux de CD19 CD20 pour pouvoir discuter de refaire ce traitement si effet positif et bonne tolérance (et de rechercher des anticorps anti-rituximab si absence de déplétion B satisfaisante).

Concernant les corticoïdes : Il n'y a pas de recommandations univoques sur l'arrêt des corticoïdes, un avis endocrinologique est recommandé.

653

654 **Annexe 3 : Vaccinations**

655

656 Une MBAI n'est pas une contre-indication aux vaccinations réglementaires de l'enfant. Comme tout enfant recevant
657 une corticothérapie générale ou un traitement immunosuppresseur, il est recommandé de se faire vacciner selon les
658 recommandations actuelles qui sont disponibles sur le site d'infovac (<https://www.infovac.fr/>). A noter que certains
659 médicaments immunosuppresseurs contre-indiquent la pratique des vaccins vivants atténués (BCG, rotarix, ROR,
660 varicelle, fièvre jaune).

Annexe 4 : Mesures associées, communes à toutes les MBAI

1. Prise en charge nutritionnelle

Un suivi attentif de la courbe de croissance staturo-pondérale et une prise en charge par une diététicienne est recommandée :

- En cas de lésions muqueuses avec perte de poids, pour recommander un régime hyperprotéique (l'objectif étant d'éviter une rupture de la courbe staturo-pondérale, qui nécessite généralement une augmentation de l'apport calorique pour atteindre 130 à 150 % de l'apport recommandé pour l'âge). Des compléments nutritionnels oraux peuvent être prescrits. Une sonde nasogastrique est parfois nécessaire en phase aigüe.
- Pour mettre en place régime hypoglucidique chez les patients sous corticoïdes oraux.

2. Prise en charge de la douleur

Une attention particulière sera portée sur la douleur de l'enfant au cours de la journée et au moment des soins. En fonction de ses besoins, des antalgiques de différents paliers seront prescrits par une équipe habituée à cette prescription chez l'enfant. Ils peuvent être prescrits en prémédication des soins uniquement ou en cas de douleurs présentes même hors soin, en traitement de fond en respectant les délais d'action.

L'évaluation et le traitement de la douleur, notamment lors des soins locaux pluriquotidiens, sont une priorité. L'évaluation de la douleur doit être faite avec des outils adaptés à l'âge, à la compréhension et à l'état du patient. Les outils d'auto-évaluation doivent être privilégiés.

Les douleurs neuropathiques doivent être recherchées à l'interrogatoire et peuvent être évaluées grâce au **DN4** dont l'adaptation pédiatrique est en cours de publication.

Outils d'Auto-évaluation : si enfant conscient et en âge de verbaliser

- A partir de 4 ans : échelle des visages (FPS-R), seuil d'intervention $\geq 4/10$
- A partir de 6 ans échelle visuelle analogique (EVA) pédiatrique, seuil d'intervention $\geq 4/10$
- A partir de 8 ans échelle numérique (EN), seuil d'intervention $\geq 4/10$

Outils d'Hétéro-évaluation : lorsque l'enfant n'est pas en capacité de verbaliser

- De 0 à 7 ans, échelle EVENDOL, seuil d'intervention $\geq 4/15$

Ces échelles sont placées en annexe 5 de ce document.

Tableaux D : Molécules utilisées selon l'intensité de la douleur

Tableau D1 : Douleur d'intensité « légère ou faible » (EVA, EN, FPR-S inf à 4/10)

Paracétamol	15 mg/kg/6h par voie orale (ou voie veineuse si disponible)
--------------------	--

Tableau D2 : Douleur d'intensité modérée (EVA, EN, FPR-S entre 4 et 6/10)

Nefopam	• 1 à 2 mg/kg/j en 4 à 6 prises par jour (toutes les 4h si besoin) sur un sucre ou par la SNG/gastrostomie ou par voie veineuse (IVL ou IVSE) • Pas d'adaptation des doses nécessaires chez l'insuffisant rénal • AMM à partir de 15 ans
Tramadol	• 0,5 à 2 mg/kg/6h par voie orale (solution buvable, comprimés, gélules) ou IV • Possibilité d'utiliser le tramadol à libération prolongée (LP) matin et soir si traitement de fond nécessaire • Ne pas utiliser si insuffisance rénale • Chez l'enfant dès 3 ans
Paracétamol/poudre d'opium/caféine	• 1 comprimé (300 mg/10 mg/30mg)/5h • Chez l'enfant dès 12 ans • Ne pas utiliser si insuffisance rénale
Paracétamol/poudre d'opium	• 1 gélule (500mg/25mg) gélule/6h (pas plus de 3/jour si poids < 50 kg) • Chez l'enfant dès 12 ans • Ne pas utiliser si insuffisance rénale

Tableau D3 : Douleur d'intensité forte et très forte (EVA, EN, FPR-S ≥ 7/10)

Nb : Equivalence d'effet analgésique des différents morphinomimétiques

- 1mg morphine IV = 3 mg morphine orale
- oxycodone PO = 2 x morphine PO (10 mg d'oxycodone PO = 20 mg de morphine PO)

Morphine IV = oxycodone IV

Morphine	• Skénan® LP/12h (10, 30, 60, 100 mg), Actiskénan® LI/4h (5, 10, 20, 30 mg) ou Oramorph® LI (2 mg/mL) • Morphine IV	Possibilité d'ouvrir les gélules de Skénan® LP et de conserver la forme LP si les granules ne sont pas écrasés
-----------------	---	--

Oxycodone	• Oxycontin® LP/12h (5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80, 120 mg), Oxynormo® Libération Immédiate/4h (5, 10, 20 mg) • Oxycodone IV	
------------------	---	--

La morphine et l'oxycodone sont à éviter chez l'insuffisant rénal en raison du risque de surdosage.

Ces traitements peuvent être mis en place en traitement de fond (doses LP + interdosages LI) ou uniquement en prémédication des soins.

Attention à bien respecter les délais d'action si prémédication des soins (45 min pour l'Actiskéan®, l'Oxynorm®, l'Oramorph® PO, 5 min pour la voie IV)

Tableau F : Molécules utilisées dans la gestion de la douleur neuropathique

Amitriptyline	Voie IV : débiter à 0,3 mg/kg/j en IVSE (max 1 mg/kg/j) Voie orale : Débiter à 3 gouttes le soir (3 mg) puis augmentation par palier de 2 à 3 mg tous les 3 jours (max 1 mg/kg/j)	<i>Attention si QT long : il serait préférable de pouvoir réaliser un ECG avant de démarrer le traitement puis à 48h, en collant les électrodes en peau saine ou en utilisant des pansements hydro cellulaires pour les coller</i> <i>Chez l'insuffisant rénal : Pas d'adaptation nécessaire des doses</i>
Gabapentine (AMM > 3 ans)	Débiter à 5 mg/kg/jour en 3 prises PO (possibilité de faire réaliser des préparations magistrales) puis augmentation progressive (tous les 5 jours) selon efficacité jusqu'à 30 mg/kg/j	La Gabapentine peut être prescrite également à visée anti-prurigineuse Utilisation prudente chez l'insuffisant rénal avec diminution des posologies

La survenue brutale des symptômes, l'hospitalisation, les soins et la douleur sont "traumatisants" pour les enfants. Les soins nécessitent une grande technicité et des thérapeutiques antalgiques importantes. Les moyens non médicamenteux doivent être intégrés aux soins dans la mesure où la composante cognitive de la douleur prend toute sa dimension dans de telles situations de soins.

3. Prise en charge psychologique

La souffrance psychologique et l'exclusion sociale possible du fait de la chronicité de ces maladies justifient la proposition et mise en place d'un soutien psychologique et une attention au suivi de la scolarité avec l'aide chaque fois que nécessaire d'une assistante sociale.

730
731
732
733
734
735

4. Prise en charge scolaire

Un protocole d'accueil individualisé est parfois nécessaire à mettre en place pour les temps scolaires (pour la gestion de la douleur, l'adaptation du temps scolaire (sports, ...) et les soins).

