

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

**Protocole National de diagnostic et de soins
Maladies bulleuses auto-immunes de l'enfant**

Texte du PNDS

Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes

16 **Participants**

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

20 **Ont participé à l'élaboration du PNDS :**

21 Groupe de pilotage ; Groupe rédactionnel

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

30 **Groupe de cotation; Groupe de lecture :**

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

38 Le texte de ce PNDS a également été transmis pour relecture à l'association pemphigus pemphigoïde
39 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 : Vaccinations	61
88	Annexe 4 : Mesures associées, communes à toutes les MBAI.....	62
89		
90		

91

92

1 Introduction

93

94

L'objectif de ce protocole national de soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'un enfant atteint de maladie bulleuse auto-immune (MBAI). Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant en concertation avec le médecin spécialiste, pour établir le protocole de soins dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste. Le PNDS a pour but d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

100

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

105

L'annexe bibliographique élaborée par le centre de référence pour les maladies bulleuses auto-immunes MALIBUL 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-referencemaladies-bulleuses-auto-immunes-malibul/>

109

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 rétrospectives) et d'une expérience suffisante chez les adultes, en gardant à l'esprit les risques potentiels dans la 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 avec une expérience suffisante chez les adultes en gardant à l'esprit les risques potentiels dans la population 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 n'est disponible, mais sur la base d'une expérience chez les adultes en tenant compte des risques potentiels dans la 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 lorsque les enfants présentent des risques potentiels.

122

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

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

132 Le diagnostic de certitude repose toujours sur la mise en évidence des auto-anticorps dans la peau et/ou les muqueuses
133 malpighiennes des patients par un examen au microscope en immunofluorescence directe (IFD) et beaucoup plus
134 rarement par un examen en immunomicroscopie électronique (IME) directe. Il existe de nombreuses techniques pour
135 détecter la présence et caractériser les auto-anticorps sériques. L'examen du sérum peut être réalisé par différentes
136 techniques : immunofluorescence indirecte (IFI) standard, IFI sur peau clivée par le NaCl (salt split skin – SSS), IFI
137 sur mosaïque de cellules transfectées exprimant différentes protéines de la jonction dermo-épidermique (Biochip
138 laminine 332 et Biochip collagène de type VII), IFI en FOAM (fluorescent overlay antigen mapping), ELISAs
139 (desmoglénines 1 et 3, BP180-NC16A, BP230, collagène type VII et envoplakine) et enfin immunoblot/
140 immunotransfert (sur extraits épidermiques, dermiques, de membrane amniotique ou protéines recombinantes).
141 L'intérêt de ces examens sérologiques diffère d'une MBI à l'autre.
142

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 inexplicquée 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 négatation 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 négatation des examens immunologiques et de l'histologie digestive.

179 **Implication du médecin traitant dans le suivi du patient**

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

184 **2.4 Interrogatoire et examen clinique devant une MBAI de l'enfant**

186 **2.4.1 Interrogatoire de l'enfant et des parents**

188 Il s'attachera à :

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

208 **2.4.2 Examen clinique**

209 Il évalue l'étendue des lésions cutanées et muqueuses, le nombre de muqueuses atteintes, la gêne fonctionnelle
210 (douleur, dysphagie) et la perte de poids. Il évalue également l'état général et d'éventuelles comorbidités (surcharge
211 pondérale ou diabète en particulier), l'état nutritionnel (poids, taille, courbe de croissance...), l'intensité du prurit et
212 son éventuel retentissement sur le sommeil de l'enfant.
213

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

- 216 - 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)

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

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

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

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

267
268 Le sérum doit être prélevé sur des tubes secs et envoyés à des laboratoires d'immunologie spécialisés dans la
269 détection des auto-anticorps anti-peau (en pratique la plupart du temps des laboratoires universitaires).

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

- 273 ➤ **L'IFI** sur peau humaine normale ou sur œsophage ou langue de rat, ou œsophage de singe à la recherche d'auto-
274 anticorps sériques anti-membrane basale (MBAI sous épidermique) ou anti-substance-intercellulaire (MBAI intra-
275 épidermique).
- 276
- 277 ➤ **L'IFI sur peau clivée par le NaCl** augmente la sensibilité de la technique par rapport à une IFI standard. Elle n'a
278 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
279 ou les deux, en fonction de la protéine de la JDE ou des protéines reconnue(s) par les auto-anticorps
- 280
- 281 ➤ **ELISA** : Recherche d'anticorps anti BP180, BP230, anti collagène VII dans les MBAI de la JDE ou anticorps anti
282 desmogléine 1 (Dsg1), anticorps anti-desmogléine 3 (Dsg3) et anticorps anti-envoplakine dans les pemphigus.

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

- 287 ➤ **L'immunotransfert (= immunoblot)** n'est pas indispensable au diagnostic, mais réservé aux situations de doute
288 diagnostique. Il permet la détection des anticorps dirigés contre différentes protéines dermiques ou épidermiques qui
289 sont identifiées par leur poids moléculaire.
- 290
- 291 ➤ **L'IFI sur une « mosaïque BIOCHIP »** peut mettre en évidence la présence d'anticorps sériques dirigés contre les
292 antigènes BP180, BP230, anti DSG1, anti DSG3, le collagène VII ou la laminine 332 (laminine 5). Ces techniques
293 sont commercialisées.

294
295 *A noter qu'en ville, seul l'IFI est remboursée. Ces bilans doivent donc être réalisés en milieu hospitalier.*
296

297 **2.6.2 Pour rechercher des localisations extra-cutanées en fonction de l'examen clinique** 298

299 En cas de suspicion d'atteinte muqueuse, des explorations sont à discuter au cas par cas (examen ophtalmologique,
300 scanner et/ou fibroscopie des voies aériennes supérieures en cas de suspicion de lésion glottique, épiglottique ou
301 trachéale, transit œsophagien baryté et/ou fibroscopie digestive haute, en cas de suspicion d'atteinte œsophagienne,
302 anoscopie en cas de suspicion d'atteinte anale, débitmétrie urinaire en cas de suspicion d'atteinte urétrale). La plupart
303 de ces examens sont cependant de réalisation exceptionnelle et ne sont réalisés qu'en fonction des données de
304 l'examen clinique
305

306 **2.6.3 pour bilan pré-thérapeutique** 307

308 Détail en Annexe 2 selon le traitement choisi.
309

310 **2.7 Prise en charge thérapeutique**

311 **2.7.1 Traitements systémiques** 312

313
314 Les données chez l'enfant reposent sur des séries de cas rétrospectives. Aucun essai thérapeutique contrôlé n'a été
315 publié sur les MBAI de l'enfant. Tous les traitements sont utilisés hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)
316 chez l'enfant, et leur choix doit faire l'objet en France **d'une décision collégiale prise en concertation avec un**
317 **centre de référence ou de compétence pour les MBAI**. Les traitements utilisés sont issus des recommandations
318 publiées chez l'adulte, de rapports de cas ou de petites séries rétrospectives de l'enfant, et de l'expérience des centres
319 experts pour ces maladies très rares chez l'enfant. Leur utilisation raisonnée doit tenir compte du rapport bénéfice
320 risque *selon* l'âge de l'enfant. La stratégie thérapeutique est détaillée au chapitre de chaque MBAI. Toutes les
321 modalités pratiques des traitements : posologies, bilan pré-thérapeutique, contre-indications, mesures associées et
322 modalités de surveillance, sont rapportées pour chaque molécule en Annexe 2.

323 Avant tout traitement immunosuppresseur, il faudra mettre à jour le calendrier vaccinal (annexe 3). Les vaccins
324 vivants sont contre-indiqués en cas de traitement immunosuppresseur (ROR, varicelle, BCG, fièvre jaune).
325

326 **2.7.2 Soins Locaux** 327

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

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

332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343

➤ **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 ®	

344
345
346
347

➤ **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.

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

362
363 Concernant les soins locaux oculaires, ils sont à adapter par l'ophtalmologue. Des larmes artificielles peuvent être
364 utiles en cas de sécheresse oculaire. De même, les topiques à base de vitamine A permettent d'améliorer la trophicité
365 de la conjonctive. A noter que les corticoïdes topiques sont inefficaces voire dangereux dans les localisations
366 oculaires.

368 **2.7.3 Mesures associées**

369 L'évaluation régulière du prurit et de la douleur (échelles adaptées à l'enfant) et leur prise en charge est indispensable
370 (cf Annexe 4).
371

372 **2.8 Surveillance**

373
374 Dans les formes cutanéomuqueuses de MBI, la surveillance clinique est multidisciplinaire. Une rechute peut
375 survenir dans un site initialement non atteint, ce qui nécessite une éducation de l'enfant et de ses parents pour que
376 des symptômes de rechute amènent à consulter rapidement dans le centre où l'enfant est suivi pour sa maladie. Les
377 formes avec atteinte muqueuse sont souvent difficiles à traiter.
378

379 **2.9 Informations des familles**

380
381 Les patients doivent être informés de l'existence de deux associations de patients : APPF - Association Pemphigus
382 Pemphigoïde France (www.pemphigus.asso.fr) et Association Française Des Intolérants Au Gluten (AFDIAG,
383 www.afdiag.fr) pour les patients atteints de dermatite herpétiforme. Le but de ces associations est d'apporter du
384 réconfort avec partage d'expérience de la vie au quotidien, de participer à la diffusion de l'information, de contribuer
385 à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients/ familles et les
386 professionnels de santé. Elles peuvent aider à l'orientation des patients vers les centres de référence ou de compétence
387 et informer sur des études de recherche en cours.
388
389

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 dapsonne 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'exams sérologiques, d'une IFD ou IFI sur peau clivée, d'une analyse des crénelures en IFD à fort grossissement et plus rarement d'une IME permettent le plus souvent de conclure in fine au diagnostic d'Epidermolyse Bulleuse Acquise (EBA) à IgA dans ces formes graves.

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

432

433 **Quand suspecter une DIGAL chez l'enfant ?**

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

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

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

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

439

440

441 **3.3 Examens complémentaires**

442

443 **Confirmer le diagnostic de dermatose à IgA linéaire**

444

445 ➤ **Biopsies cutanées et/ou muqueuses**

446 ➤ **Examens systématiques pour tout patient :**

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

450

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

455

456

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

458

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

461

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

464 ➤ **L'IFI sur peau clivée.** Elle montre une fixation des anticorps de classe IgA sur le toit de la bulle (formes
465 habituelles de DIGAL) ou sur le plancher (en cas d'EBA à IgA). La présence conjointe de faibles dépôts d'IgG est
466 possible.

467

468 ➤ **Attention : en cas d'atteinte muqueuse ou de doute diagnostique, il est nécessaire de discuter le cas avec un**
469 **site de référence/compétence du Centre de Référence Maladies Rares MBAI et chaque fois que nécessaire en**
470 **Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) MBAI, afin d'adresser les prélèvements aux centres de**
471 **référence pour des examens spécialisés (IFD peau clivée par le NaCl, IFD avec analyse des crênelures, plus**
472 **rarement IME si disponible et immunotransfert) Détails en Annexe 1**

473

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

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

482

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

485

486 **3.4 Prise en charge thérapeutique**

487 **3.4.1 Objectifs du traitement**

488

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

491

492 **3.4.2 Lieu et rythme du suivi**

493

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

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

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

- 502 ➤ Surveillance biologique : tolérance du traitement (dapson ++);
- 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 dapson 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 dapson 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

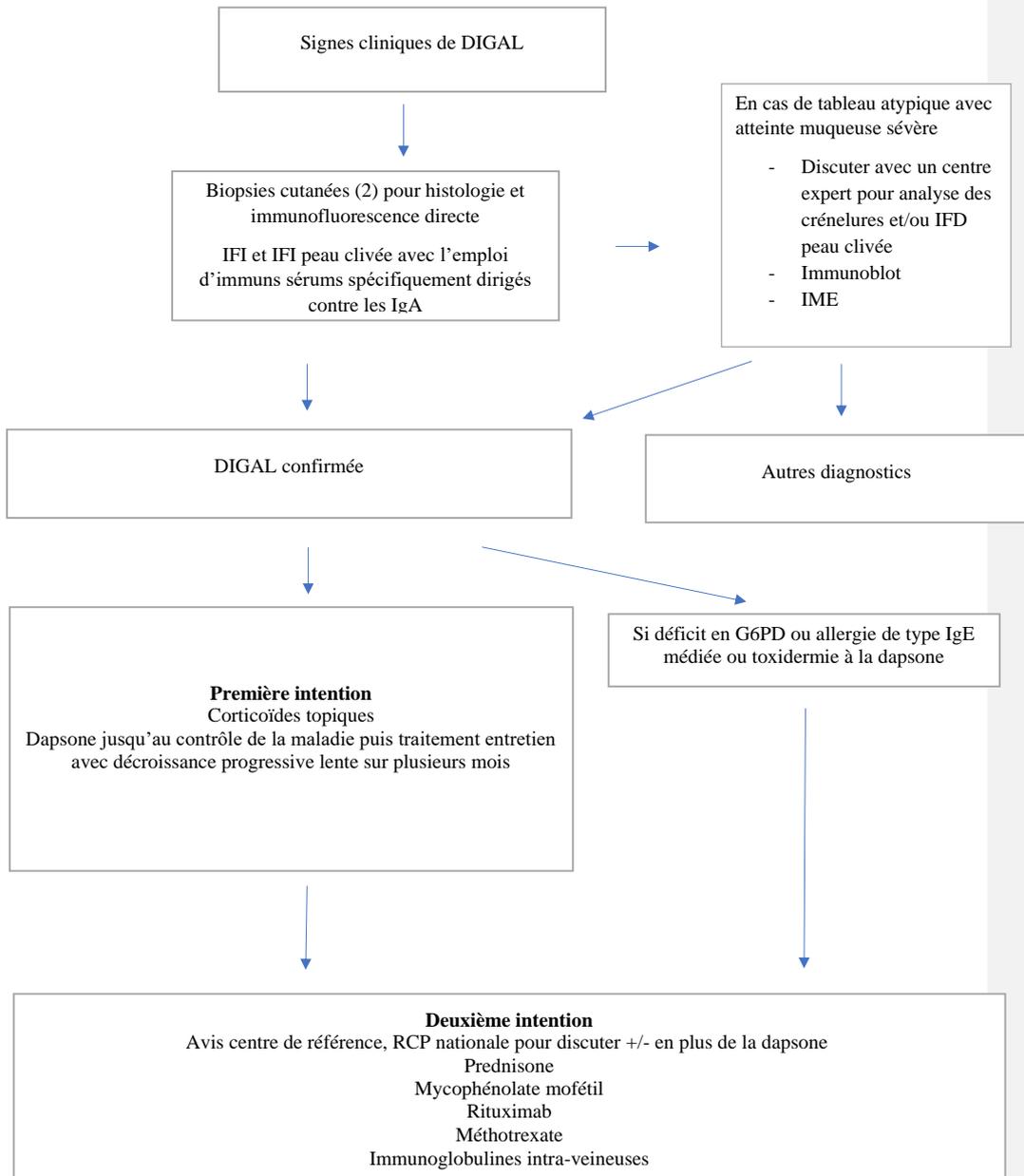
545

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).

549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560

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"

- 598 5. Immunomicroscopie électronique (IME) directe montrant des dépôts dans la zone des fibrilles d'ancrage (FA) +/-
599 dans la partie basse de la lamina densa
- 600 6. L'IFD en FOAM (fluorescence overlay antigen mapping) sur peau péri lésionnelle, montrant les auto-anticorps
601 localisés sous le collagène IV (constituant la lamina densa)
- 602 7. Présence d'anticorps circulants dirigés contre le collagène 7 en immunoblot, ELISA ou IF indirecte sur cellules
603 humaines transfectées exprimant le collagène 7
- 604 8. Marquage de la zone des FA en IME indirecte ou IF indirecte négative sur peau n'exprimant pas le collagène 7
- 605 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)

606 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
607 critère 2 n'est pas requis. Le diagnostic est hautement probable si les critères 1 et 3 et au moins un critère parmi les
608 critères 7 à 8 sont présents. Le diagnostic est possible si les critères 1, 3 et 9 sont présents; le diagnostic peut être
609 alors confirmé en excluant une auto-immunité contre la laminine 332 ou l'antigène p200/laminine γ 1.

611 612 **4.2.2 Examen physique**

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

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

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

631 632 **4.2.3 Recherche de maladies associées**

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

- 636 ➤ Lupus érythémateux systémique : recherche de signes cutanés de lupus et de signe extra-cutané (arthralgies,
637 dyspnée, syndrome sec,...).
- 638 ➤ Maladie inflammatoire du tube digestif (de type maladie de Crohn), maladie cœliaque.
- 639 ➤ Syndrome de déficit immunitaire-polyendocrinopathie-entéropathie lié à l'X (IPEX syndrome).
- 640

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.

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

676
677 **L'IF directe** met en évidence des dépôts linéaires ou parfois granuleux d'IgG le long de la JDE ou de la jonction
678 chorio-épithéliale (JCE), souvent associés à des dépôts de C3 et/ou d'IgA et parfois d'IgM. Des dépôts isolés d'IgA
679 ou d'IgM sont possibles. Des dépôts isolés ou prédominants d'IgA caractérisent les EBA à IgA.

680 ► Examens sérologiques

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

683
684 - **L'IFI sur peau clivée par NaCl molaire** retrouve la présence d'anticorps sériques anti-membrane basale se
685 fixant sur le plancher (versant dermique) de la zone de clivage. Ces anticorps sont détectés dans environ 40%
686 des sérums. Comme l'IFD sur peau clivée par NaCl, cet aspect n'est pas complètement spécifique des EBA. En
687 effet, un marquage sur le plancher en IF directe ou indirecte sur peau clivée par NaCl molaire peut aussi se voir
688 dans les MBAI liées à la présence d'anticorps dirigés contre les chaînes alpha 3, bêta 3 ou gamma 2 de la laminine
689 332 (ex laminine 5) ou la laminine gamma 1.

690
691 - **Un ELISA NC1/NC2 C7**, utilisant des protéines recombinantes correspondant aux fragments NC1 et NC2 du
692 collagène VII, est commercialisé. Il permet de détecter des anticorps anti-collagène VII dans 86 à 97% des
693 sérums positifs en IF indirecte sur peau clivée, mais uniquement 30 à 54% des sérums d'EBA tout venant.

694
695 - **Un BIOCHIP collagène VII**, utilisant des cellules transfectées exprimant la portion NC1 du collagène VII est
696 commercialisé pour étude en IF indirecte. Il permet de détecter des anticorps anti-collagène VII dans 92% des
697 sérums positifs en IF indirecte sur peau clivée, mais uniquement 27% des sérums d'EBA tout venant.

698
699
700
701 **En cas d'absence d'anticorps dirigés contre le collagène VII, discuter au cas par cas en RCP MBAI le dossier**
702 **pour adresser les prélèvements aux centres de référence afin de réaliser une IFD en FOAM, une IFD peau clivée**
703 **ou une IME (Annexe 1)**

704 **L'Immunoblot (IB) sur extrait dermique ou extrait amniotique** peut montrer la présence dans le sérum du patient
705 d'anticorps reconnaissant une bande de 290 kDa +/- 145 kDa correspondant au collagène VII. Sa sensibilité varie entre
706 40 et 60% suivant les auteurs. L'IB sur extrait épidermique ou de kératinocytes en culture n'est pas recommandé pour
707 rechercher des anticorps anti-collagène 7 puisque ces extraits ne contiennent pas de collagène VII qui est un constituant
708 du derme superficiel.

709
710 D'autres examens plus spécialisés ne sont réalisés qu'en recherche (**ELISA sur la molécule native de collagène VII**
711 **et Immunoblot sur protéine recombinante**)

Commenté [p1]: C quoi ? je n'ai jamais entendu parler de c et examen ? u

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

717
718 Un diagnostic d'EBA est hautement probable si des auto-anticorps sériques de classe IgG dirigés contre le collagène
719 VII sont mis en évidence par IB, ELISA ou IF indirecte sur cellules transfectées.

720
721 Un diagnostic d'EBA est également probable si un marquage du plancher du clivage est observé en IF indirecte sur
722 peau clivée par NaCl molaire

- 723
724 - *NB : étant donné la faible sensibilité des examens sérologiques, l'absence d'anticorps anti-collagène VII*
725 *n'élimine pas un diagnostic d'EBA*
726 - *Inversement, la présence d'anticorps dirigés contre d'autres antigènes de la membrane basale (BP230, BP180,*
727 *laminine 332...) associés à des AC anti-collagène VII circulants ou fixés in situ est possible dans d'authentiques*
728 *EBA (phénomène d'épitope spreading).*

729 730 **4.3.2 Autres examens**

731
732 La recherche d'un lupus bulleux est systématique devant toute EBA de l'enfant : Recherche de facteurs antinucléaires
733 +/- anticorps anti-DNA natif, anti ENA et bilan biologique avec recherche d'une protéinurie/créatinurie sur
734 échantillon.

735 736 **4.4 Prise en charge thérapeutique**

737 **4.4.1 Objectifs**

738
739 L'objectif du traitement est la cicatrisation des lésions actives, l'absence d'apparition des nouvelles lésions et
740 l'absence d'aggravation des lésions cicatricielles, celles installées étant en général irréversibles. Un traitement
741 d'entretien est envisagé pour éviter les récurrences fréquentes dans la maladie.

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

745 746 **4.4.2 Rythme et suivi**

747
748 La fréquence de ces consultations et de la réalisation des examens paracliniques doit être adaptée :

- 749 - à l'état clinique du patient

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

751 - aux traitements utilisés (tolérance, effets indésirables).

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

754 **4.4.3 Traitement de la maladie**

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

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

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

769 **➤ EBA formes non sévères**

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

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

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

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

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

790 Pendant la phase d'attaque, un traitement local à base de corticoïdes topiques peut être envisagé pour diminuer
791 l'inflammation locale (bains de bouche aux corticoïdes, dermocorticoïdes sur la peau ou les muqueuses ano-génitales
792 tout en prenant garde à ne pas aggraver la fragilité cutanée (100% d'accord entre les experts).
793

794
795 Après obtention de la rémission dans tous les sites atteints, un traitement d'entretien pour éviter la rechute est
796 recommandé (100% d'accord entre les experts).
797

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

799
800 Définition : atteinte muqueuse sévère (oculaire supérieure au stade IIC, laryngée ou œsophagienne) ou cutanée
801 diffuse, ou persistance de lésions actives malgré dapsone et/ou salazopyrine ou colchicine.
802

803 Ces traitements doivent impérativement être discutés au cas par cas avec un centre de compétence ou de référence,
804 ou en RCP nationale MBAI.
805

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

- 808 - Ciclosporine 2,5 à 3 mg/kg/jour
- 809 - Rituximab : 4 perfusions de 375 mg/m² espacées d'une semaine (protocole hématologique). Chez les
810 adolescents avec un poids d'adulte, la posologie peut rejoindre celle des recommandations adultes (2 fois 1g à
811 15 jours d'intervalle)

812
813 La corticothérapie générale est recommandée en cas d'urgence notamment respiratoire (œdème laryngé) en cure
814 courte mais n'est pas recommandée au long cours, du fait de sa iatrogénicité et du risque de corticodépendance (100%
815 d'accord entre les experts).

816 En seconde intention, si les traitements ci-dessus sont contre-indiqués ou insuffisants, un traitement par IgIV peut
817 être recommandé (100% d'accord entre les experts).
818

819 Après contrôle de la maladie, un traitement d'entretien par dapsone est recommandé (100% d'accord entre les
820 experts).
821

822 En cas de suspicion de lupus bulleux, la prise en charge reste similaire mais l'adjonction d'un traitement par
823 hydroxychloroquine est recommandé (100% d'accord entre les experts). Il conviendra de suivre le patient comme un
824 lupus systémique, avec notamment contrôle de la protéinurie.
825

826 ➤ **Dans tous les cas :**

827
828 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

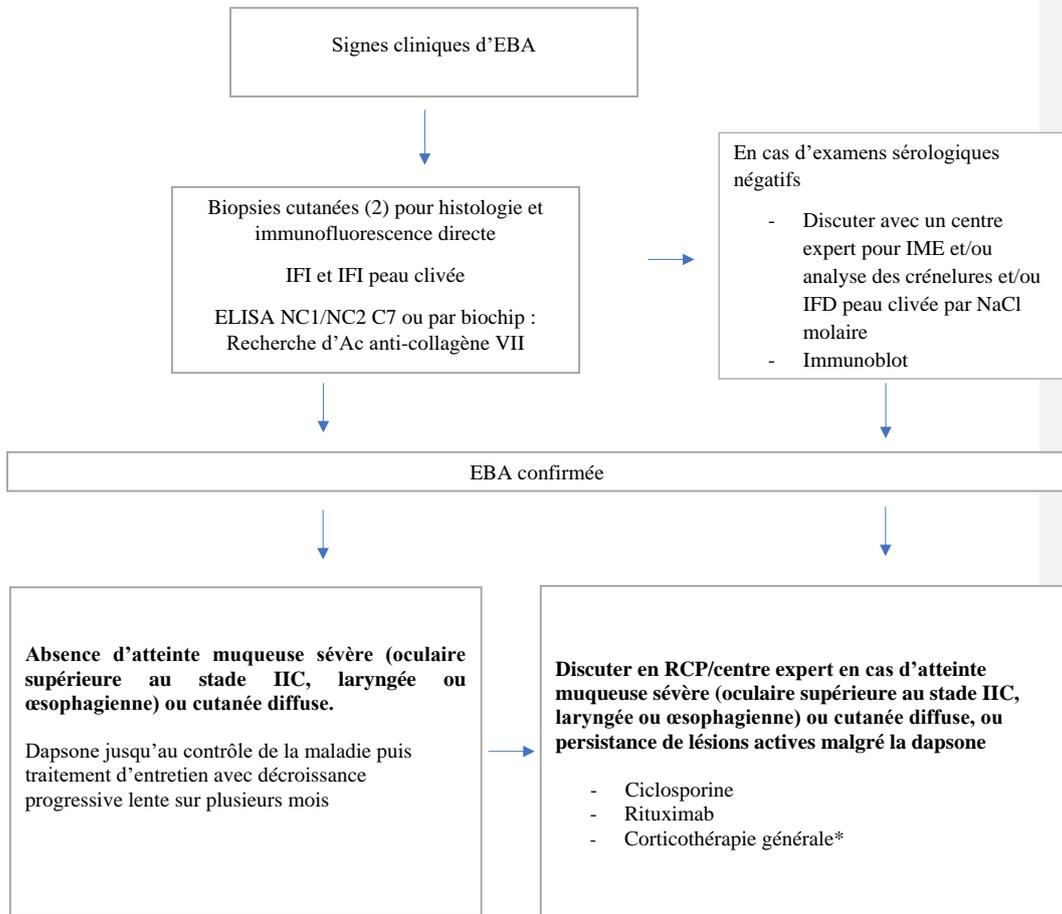
854 Le pronostic de l'EBA chez l'enfant est meilleur que chez l'adulte. Cependant, l'évolution de la maladie peut être
855 émaillée de poussées responsables de cicatrices atrophiques et de synéchies. Les phanères peuvent être atteints et
856 laisser des séquelles à type d'alopécie cicatricielle d'onychodystrophie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

857

858

859

860
861 **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

906 **5.4 Examens complémentaires**

907 **5.4.1 Examens complémentaires de première intention :**

- 908
- 909 ➤ **Numération formule sanguine** : à la recherche d'une hyperéosinophilie
 - 910 ➤ **Biopsies cutanées**

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

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

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

917

918 **5.4.2 Examens complémentaires de deuxième intention :**

919

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

922

- 923 ➤ **IFD sur peau clivée**

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

928

- 929 ➤ **Examens sérologiques**

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

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

935

936 **5.5 Evolution et pronostic**

937

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

941 **5.6 Prise en charge thérapeutique**

942 **5.6.1 Rythme de suivi**

943
944 Le rythme du suivi est régulier jusqu'au contrôle de la maladie puis sera progressivement espacé. L'évolution est
945 habituellement favorable chez l'enfant en moins d'un an.

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

948
949 **5.6.2 Traitement de première intention**

950
951 La prise en charge de la PB varie en fonction de la présence, ou non, d'une atteinte muqueuse associée à l'atteinte
952 cutanée, et de l'étendue des lésions cutanées.

953
954 ➤ **Atteinte cutanée isolée**

955
956 **Traitement d'attaque :**

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

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

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

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

963 puis deux fois par semaine pendant 15 jours ;

964 puis une fois par semaine pendant 15 jours ;

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

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

968
969 En cas d'atteinte muqueuse la dapsoné peut être envisagée en association à la corticothérapie locale, sur la base de
970 publications de quelques cas cliniques et par analogie aux autres MBAI sous épidermique avec atteinte muqueuse.

971
972 **5.6.3 Traitement de deuxième intention et en cas de rechute**

973
974 En cas d'absence de réponse à la corticothérapie locale au bout de 2 semaines, l'adjonction d'une corticothérapie
975 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
976 est fait chez l'adulte avec efficacité), (100% d'accord entre les experts). Celle-ci sera évaluée de façon
977 hebdomadaire et maintenue à la dose initiale pendant 2 semaines après le contrôle de la maladie, puis
978 progressivement diminuée sur quelques semaines (à adapter selon la réponse thérapeutique).

979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993

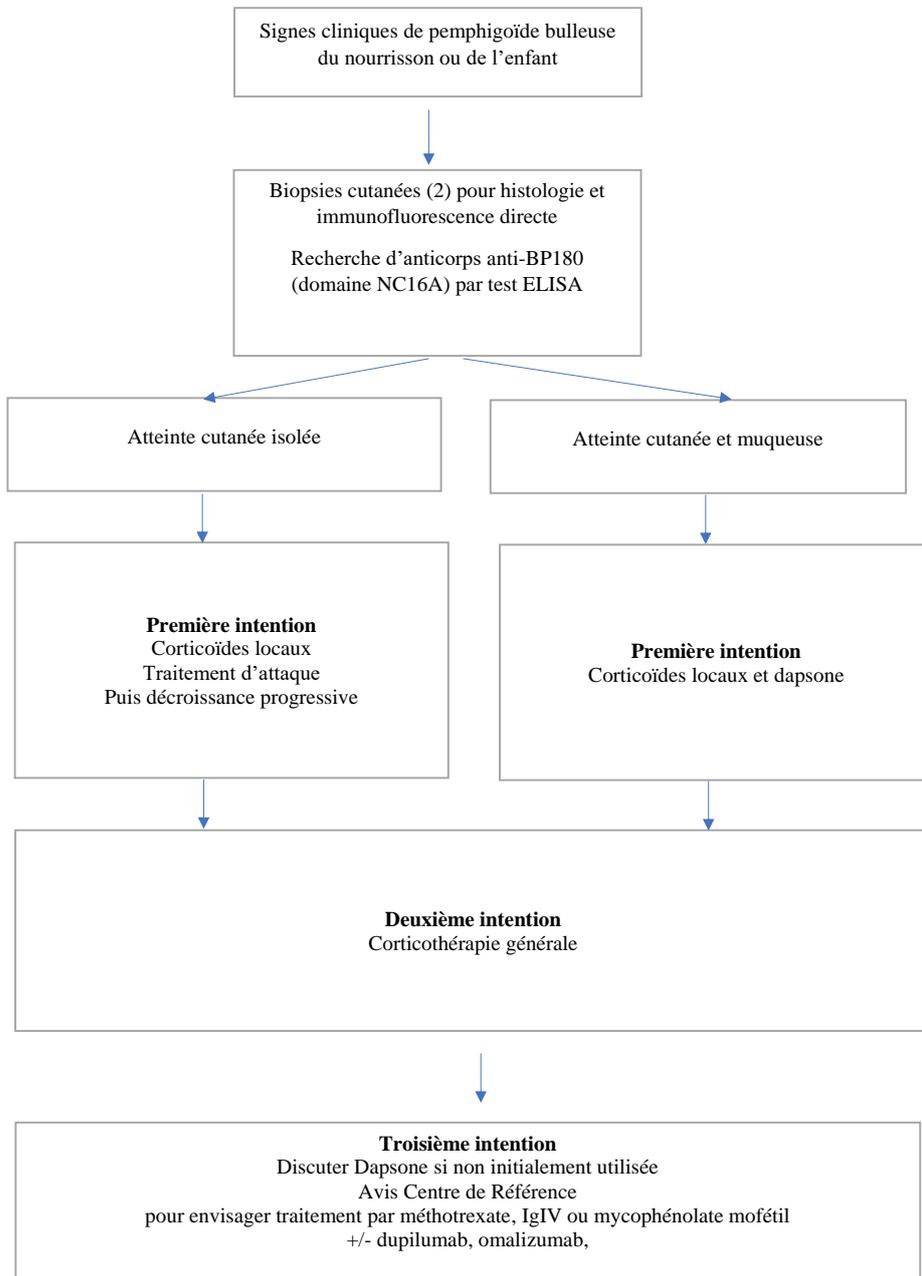
Un avis pourra être demandé au centre de référence ou de compétence pédiatrique des maladies bulleuses auto-immunes pour envisager l'introduction d'un traitement immunosuppresseur par méthotrexate ou mycophénolate mofétil ou d'immunoglobulines intraveineuses (100% d'accord entre les experts). Les données 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**

994
995
996
997
998
999
000
001
002
003
004
005

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 synéchiante.

- 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 synéchiante. 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 synéchiante 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 ?

Systematiquement 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 périlleuse. 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 dapsone.

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 synéchiantes sont recherchées. 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 **dapsone** 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).

119 En cas d'atteinte sévère, l'indication d'un **traitement immunosuppresseur** (mycophénolate mofétil, rituximab, cf
120 annexe 2) associé à la dapsone, est recommandé et sera discuté en RCP (100% d'accord entre les experts).

121 Le cyclophosphamide n'est pas recommandé chez l'enfant en raison du risque d'effets secondaires notamment la
122 toxicité gonadique (100% d'accord entre les experts).

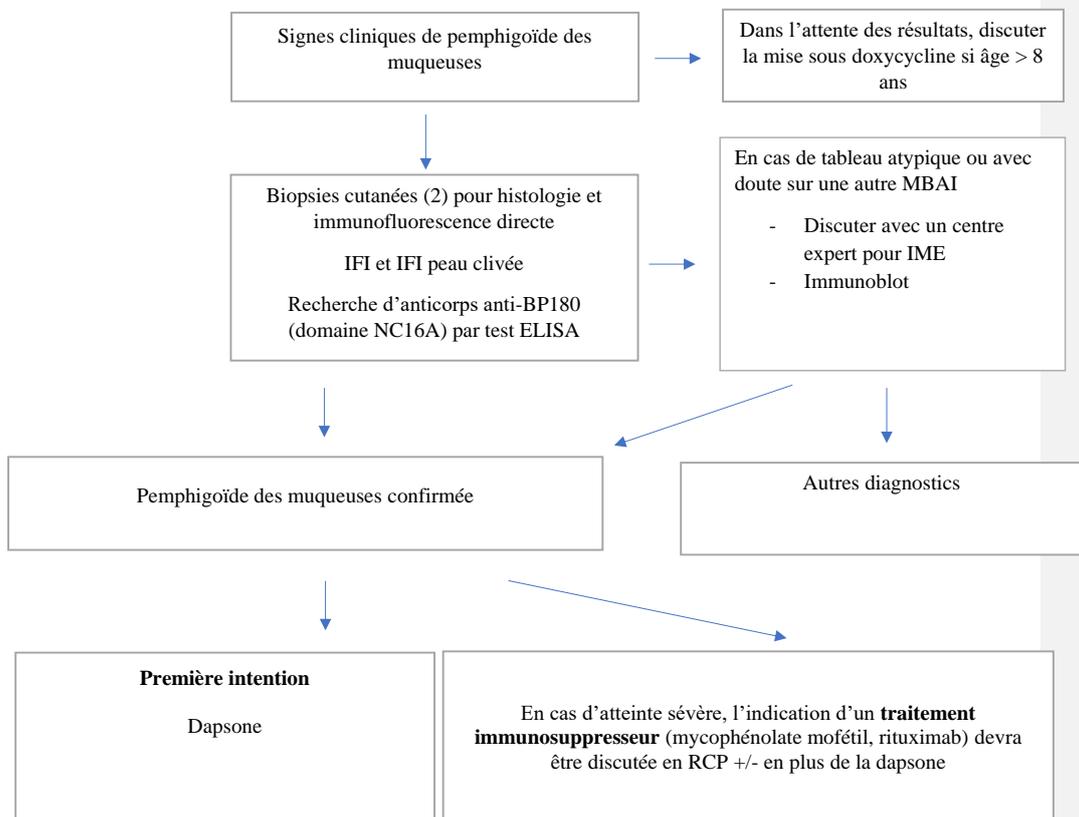
123
124 **La corticothérapie systémique** n'est pas recommandée en traitement de fond en l'absence d'immunosuppresseurs.
125 Sa place dans l'arsenal thérapeutique est controversée. Elle peut être envisagée au début du traitement à titre anti
126 inflammatoire et antalgique. Elle est également recommandée dans les exceptionnelles formes très inflammatoires
127 et œdémateuses (100% d'accord entre les experts).

128
129 Dans l'attente de la confirmation du diagnostic, en raison de sa bonne tolérance, la doxycycline à visée anti-
130 inflammatoire peut être envisagée temporairement, mais son efficacité est modérée et peu durable dans le temps,
131 sauf dans certaines atteintes gingivales isolées (100% d'accord entre les experts). Elle est contre indiquée chez
132 l'enfant de moins de 8 ans en raison du risque de coloration permanente des dents et d'un développement insuffisant
133 de l'émail dentaire.

134 135 **6.5.3 Mesures associées**

- 136 ➤ **Soins locaux**
- 137
- 138 ➤ **Mesures associées au traitement : Annexe 2**
- 139
- 140 ➤ **Vaccination : Annexe 3**
- 141

142 **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 cœliaque (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.

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

191 **7.2.2 Recherche d'une maladie cœliaque**

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

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

200 **Quand suspecter une dermatite herpétiforme chez l'enfant ?**

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

203 **7.3 Examens complémentaires**

204 **7.3.1 Bilan de la dermatite herpétiforme**

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

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

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

212 **7.3.2 Recherche d'une maladie cœliaque**

213 Il faut impliquer un gastro-entérologue pédiatre en cas de signes digestifs, de cassure de la courbe staturopondérale
214 et/ou de positivité des auto-anticorps. La recherche des auto-anticorps circulants IgA anti-transglutaminase tissulaire
215 par test ELISA (il n'existe pas de kit commercialisé pour la transglutaminase épidermique) est systématique lors du
216 diagnostic et est utile pour le suivi du patient afin d'évaluer son observance au régime sans gluten
217 (recommandations HAS 2008 : [https://www.has-
218 sante.fr/upload/docs/application/pdf/fiche_buts_maladie_coeliaque.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/fiche_buts_maladie_coeliaque.pdf)). Le dosage pondéral des IgA est réalisé de
219 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).

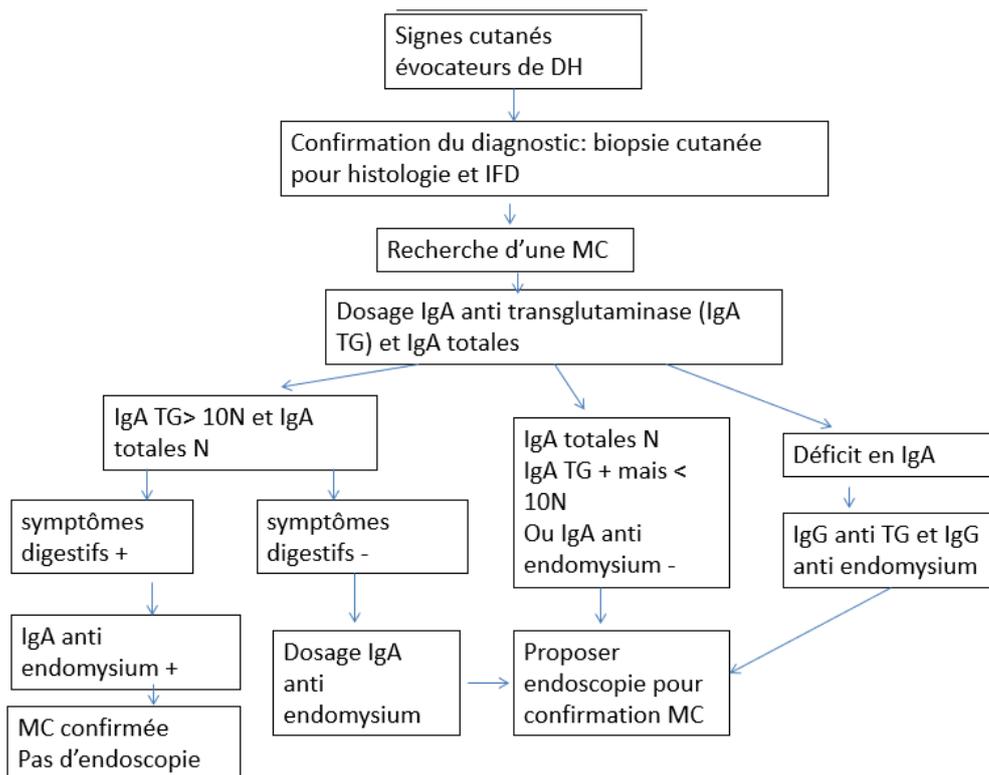
➤ **Chez les enfants ayant un déficit en IgA :**

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

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

267 7.4.4 Algorithme



270 7.5 Prise en charge thérapeutique

271 7.5.1 Régime sans gluten

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

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

285 Le régime sans gluten devra être mis en place avec l'aide d'une diététicienne.

287 **7.5.2 Traitement médicamenteux**

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

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

294 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
295 fonction de la réponse thérapeutique et à maintenir jusqu'au contrôle de la maladie (100% d'accord entre les experts).
296 Le traitement par dapsone pourra être diminué progressivement puis arrêté au bout de quelques mois, ou au contraire
297 poursuivi en fonction de la récurrence ou non de la symptomatologie cutanée.

298 Les dermocorticoïdes peuvent être envisagés pour soulager le prurit, bien que leur efficacité soit faible dans la DH
299 (100% d'accord entre les experts).

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

301 ➤ **Soins locaux : cf introduction**

303 **7.5.3 Modalités de suivi**

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

307 **7.5.4 Mesures associées**

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

311 Ces informations sont disponibles sur le site internet de l'Association Française Des Intolérants Au Gluten (AFDIAG,
312 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 desmoglécines (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 périlleuse 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.

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

8.3.2 Examens sérologiques

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

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

8.3.3 Autres examens immunopathologiques

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

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

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

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

8.4. Prise en charge thérapeutique

8.4.1 Objectifs

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

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

8.4.3 Pemphigus superficiel

468

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

471

472
473 **Dans les formes peu étendues** (<5% de la surface corporelle) : un traitement par dermocorticoïdes (bétaméthasone
474 ou propionate de clobétasol) peut être envisagé, parfois en association à la dapsone à la posologie initiale de 0,5 à 1
475 mg/kg/jour (100% d'accord entre les experts), en particulier en l'absence d'anticorps anti-Dsg1 (ou de taux très
476 faible). L'intérêt de la dapsone au cours du PS est discuté, mais peut cependant être recommandé, en particulier en
477 cas d'inefficacité des dermocorticoïdes après 15 jours de traitement.

478
479 **Dans les formes étendues** (>5% de la surface corporelle) ou **érythrodermiques ou résistantes à la dapsone** : un
480 traitement par corticothérapie à la dose initiale de 1 mg/kg/jour est recommandé, associé ou non à un
481 immunosuppresseur (rituximab ou mycophénolate mofétil) (100% d'accord entre les experts).

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

484 485 **8.4.5 Pemphigus néonatal**

486
487 L'évolution est classiquement favorable, soit spontanément soit après application de dermocorticoïdes
488 (bétaméthasone ou clobétasol propionate) avec une guérison des lésions en 1 à 4 semaines. Une poussée sévère de
489 PV chez la mère entraîne un risque de prématurité et de décès chez l'enfant.

490 491 **8.4.6 Pemphigus paranéoplasique**

492
493 La prise en charge du syndrome de Castelman ou de l'hémopathie sous-jacente est systématique mais un traitement
494 spécifique du pemphigus reste nécessaire. Les fortes doses de corticothérapie associées aux chimiothérapies peuvent
495 être envisagées. Plusieurs cas cliniques rapportent des améliorations sous rituximab +/- immunoglobulines
496 intraveineuses, après discussion en RCP avec l'oncologue référent.

497 498 **8.4.7 Suivi, décroissance des corticoïdes et traitement d'entretien**

499
500 Le suivi du traitement repose sur l'évolution des signes cliniques et paracliniques, en particulier le taux des
501 autoanticorps qui suit habituellement l'activité de la maladie et constitue un bon indicateur de la réponse au traitement
502 et du risque de récurrence (100% d'accord entre les experts).

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

505 - **Décroissance de la corticothérapie :**

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

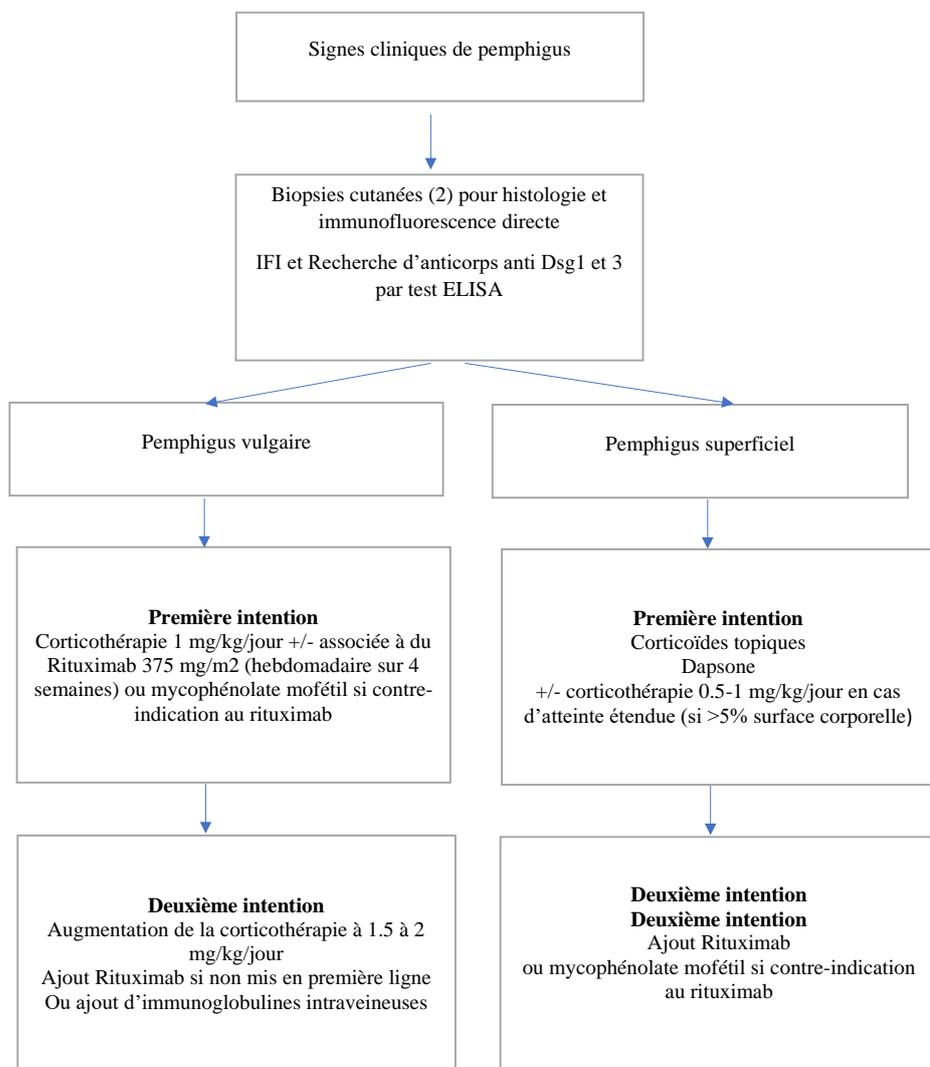
- 508 - En cas de corticothérapie seule, une décroissance très progressive sur 6 mois puis la persistance d'une dose
509 d'entretien de l'ordre de 0,1 mg/kg/jour sur 12 à 18 mois peut être envisagée.
- 510 - En cas de corticothérapie associée à un traitement immunosuppresseur ou du rituximab, une décroissance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

523 Algorithme de prise en charge du pemphigus de l'enfant :
524
525



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

536
537 **En cas de difficultés diagnostiques et thérapeutiques pour les MBAI de la jonction dermo-épidermique (JDE),**
538 **des examens spécialisés sont à discuter au cas par cas.**

539
540 **Les examens sérologiques spécialisés peuvent être adressés aux laboratoires d'immunologie du CHU de Rouen ou**
541 **du CHU de Bichat** (<https://fimarad.org/centres-de-referance-maladies-bulleuses-auto-immunes-malibul/>)

542
543 - **Examens réalisés sur biopsie cutanée :** Ils doivent en général être fait sur place contrairement aux tests
544 sérologiques qui peuvent être envoyés dans un laboratoire spécialisé

545 - **IFD sur peau clivée par le NaCl.** La biopsie cutanée doit parvenir à l'état frais (dans une compresse imbibée
546 de sérum physiologique) ou dans le liquide de Michel au laboratoire pour être mise pendant environ 24 heures dans
547 du NaCl moulu. Après avoir vérifié que le clivage induit par le NaCl se situe bien dans la lamina lucida (confirmé
548 par l'obtention d'un marquage du plancher du décollement par un anticorps anti-collagène 4, constituant de la lamina
549 densa), l'observation de dépôts d'IgG, IgA*, et/ou C3 sur le toit et/ ou le plancher du décollement oriente vers une
550 pemphigoïde bulleuse ou une pemphigoïde des muqueuses à anticorps anti-BP180 (toit), ou une EBA ou une
551 pemphigoïde des muqueuses à anticorps anti-laminine 332 (plancher). Il convient de noter que l'IFD sur peau clivée
552 peut également être réalisée en décongelant une biopsie initialement réalisée pour une IFD standard.

553
554 * Dans la DIGAL, on observe généralement un marquage du toit de la bulle, tandis qu'un marquage du plancher
555 suggère le diagnostic d'EBA à IgA.

556
557 - **IFD avec analyse des crénelures** (serration pattern analysis) de la JDE. Il s'agit d'une **IFD** à très fort
558 grossissement (> 400). On retrouve un **aspect crénelé en u** des dépôts d'immunoglobulines à la JDE, en faveur de
559 leur localisation dans la zone des fibrilles d'ancrage et donc d'une EBA. Dans toutes les autres MBAI, l'aspect
560 observé est en « n ». A noter que l'analyse des crénelures de la JDE demande (i) des coupes d'excellente qualité et
561 d'épaisseur < 4µ, (ii) un praticien entraîné pour la lecture, (iii) n'est pas toujours interprétable, (iv) n'est pas possible
562 sur un prélèvement de muqueuse.

563
564 - **IF directe en FOAM** (fluorescent overlay antigen mapping). Elle repose sur des doubles marquages permettant
565 de comparer la localisation des dépôts immuns à celle d'un composant connu de la JDE ou JCE : une localisation
566 des dépôts immuns sous la lamina densa (marquée par un anticorps anti-collagène 4) est en faveur d'une EBA. Cet
567 examen nécessite un équipement spécifique (microscope confocal) et un praticien expérimenté pour la lecture. Il est
568 possible sur un prélèvement de muqueuse.

569 -

- 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

Annexe 2 : Traitements et modalités de prescription

	Corticostéroïde générale	Dapsone	Méthotrexate	Mycophénolate mofétil	Ciclosporine	Immuno-Globulines intraveineuses	Rituximab	Colchicine
Evaluation clinique	Antécédents infectieux, calendrier vaccinal, prise Tension artérielle (TA) et fréquence cardiaque (FC), courbe statur 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 Créatininémie Ferritine, folates Bilan hépatique 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 Electocardiogramme, 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 méthémoglobinémie 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/COLCHICINEparentsce_remai17102012.pdf)
--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Corticothérapie générale	Dapsone	Méthotrexate	Mycophénolate mofétil	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 augmentati on 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 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 méthémoglobémie (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 cancéreux	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 mofétil en cas d'inefficacité de traitement	Créatinémie et tous les 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			
--	--	---	--	--	---------------------	--	--	--

608

609

	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 : -dose-dépendants : anémie hémolytique -par idiosyncrasie : agranulocytose immuno-allergique Autres : digestifs, neuropathie, hépatite, toxidermie	Cytopénies, Cytolyse, Troubles digestifs, Aphtes, infections, Alopecie, 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

610

611

612 **Concernant la Dapsone :**

613 La dapsone, (antibactérien de type sulfones) a une action anti-inflammatoire par différentes actions sur les
614 polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et une action antibactérienne par interférence avec la synthèse des folates.

615 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
616 thérapeutique et à maintenir jusqu'au contrôle de la maladie. Les comprimés de 100 mg peuvent être coupés en 2 ou en
617 4 puis écrasés et donnés dans un peu de jus ou yogourt. Pour adapter la posologie, le traitement peut être donné un jour
618 sur deux (la demi-vie étant longue) ou une préparation magistrale (gélules ou sirop) peut être proposée. Ce traitement
619 est contre indiqué en cas de déficit en G6PD, la recherche doit être systématique avant l'introduction du traitement. La
620 surveillance biologique repose sur la numération formule sanguine, la créatinine, le bilan hépatique et la
621 méthémoglobinémie (attention faible fiabilité des dosages en ville). La supplémentation en acide folique est
622 recommandée. Le traitement par dapsone pourra être diminué progressivement puis arrêté au bout de quelques mois
623 voire années, le rythme de la décroissance s'adaptera en fonction de l'évolution mais devra être lent.

624

625 **Concernant le rituximab :**

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

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

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

650
651 **Concernant les corticoïdes :** Il n'y a pas de recommandations univoques sur l'arrêt des corticoïdes, un avis
652 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 hypoglycémique 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	<ul style="list-style-type: none"> ● 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	<ul style="list-style-type: none"> ● 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	<ul style="list-style-type: none"> ● 1 comprimé (300 mg/10 mg/30mg)/5h ● Chez l'enfant dès 12 ans ● Ne pas utiliser si insuffisance rénale
Paracétamol/poudre d'opium	<ul style="list-style-type: none"> ● 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	<ul style="list-style-type: none"> ● 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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 + interdoses LI) ou uniquement en prémédication des soins.

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

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

Amitriptyline	<p>Voie IV : débiter à 0,3 mg/kg/j en IVSE (max 1 mg/kg/j)</p> <p>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)</p>	<p><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></p> <p><i>Chez l'insuffisant rénal : Pas d'adaptation nécessaire des doses</i></p>
Gabapentine (AMM > 3 ans)	<p>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</p>	<p>La Gabapentine peut être prescrite également à visée anti-prurigineuse</p> <p>Utilisation prudente chez l'insuffisant rénal avec diminution des posologies</p>

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).

