



***5ème Journée Nationale
du Groupe d'Etude de la Muqueuse Buccale (GEMUB)***

Maison de la Dermatologie



Pemphigoïde des muqueuses : regards croisés

- Organisation en France des soins et de la recherche sur les MBAI. Pr. P. Joly
- Quelle démarche diagnostique devant une suspicion de pemphigoïde de la muqueuse buccale ? Dr. C. Leroux
- Les examens complémentaires dans les MBAI : comment s'y retrouver ? Pr. F. Caux
- Comment réaliser une biopsie buccale ? Dr. Ishaï Sitbon
- Traitements locaux et parodontaux des pemphigoïdes de la muqueuse buccale. Pr. SM. Dridi
- Traitements systémiques des pemphigoïdes des muqueuses. Dr. M. Alexandre
- *Pemphigoïde des muqueuses : l'œil de l'ophtalmologue* : Dr. S. Doan



Cas cliniques et travaux de l'année : appel à présentation par les membres du GEMUB

- Recueil des cas du GEMUB sur le traitement systémique du lichen oral. Pr. JC. Fricain
- Recueil des cas du GEMUB de leucoplasie verruqueuse proliférative. Pr. M. Samimi
- Recueil des cas du GEMUB de lichen œsophagien. Dr M Lemoigne

•Vie du GEMUB

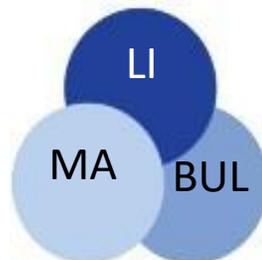
- RCP nationale de pathologies de la muqueuse buccale. Pr. M. Samimi
- Essais cliniques en cours
- Appel à publications dans les annales de dermatologie/FMC : Dr. E Vigarios

•16h00 : Assemblée Générale –

Organisation en France des soins et de la recherche sur les maladies bulleuses auto immunes

Centre de référence des maladies bulleuses auto immunes MALIBUL

Pascal Joly
CHU de Rouen



Composition

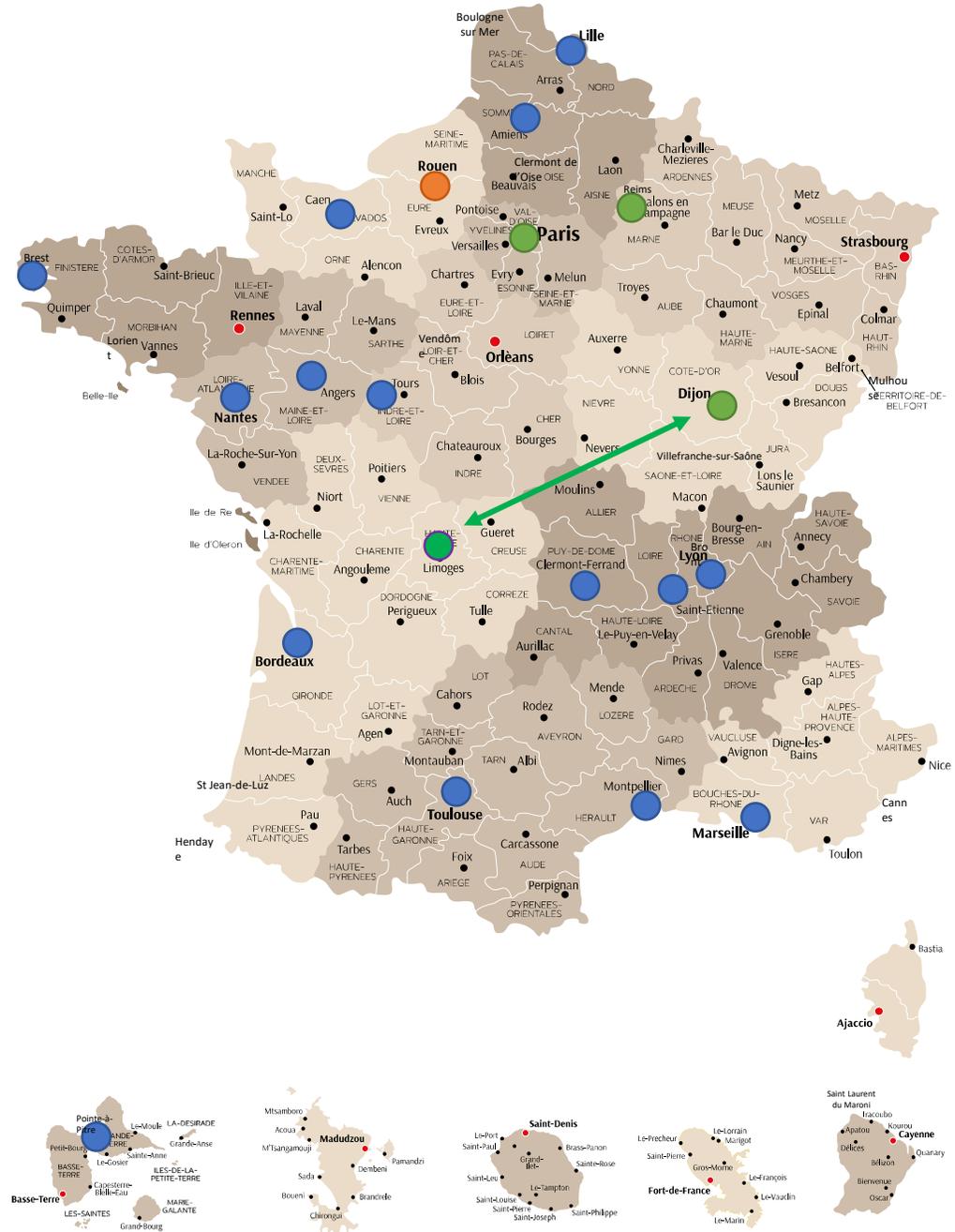
- **Centre coordinateur:** Rouen service Dermato et INSERM U1234 pemphigus
- **Sites constitutifs:** Bobigny (Pr F Caux) remplacement du Pr Prost PC EBA
- Reims (Pr M Viguier) remplacement du Pr Bernard PB
- Dijon / Limoges (Pr C Bedane) PC
- **25 Centres de compétence** dont un centre pédiatrique (Necker) et un centre ultramarin (Point à Pitre)
-
- **Association Pemphigus Pemphigoïde France** (APPF) Hélène Facy pdte Laurence Gallu (secrétaire) , Jacque Walch (trésorier) Mme de Felice, Mme Gentile
- Un très grand merci à tous ceux qui ont œuvrés depuis 15 ans ...



Nom du CRMR : MALIBUL

Filière : FIMARAD

- Coordonnateur
- Constitutif
- Compétences

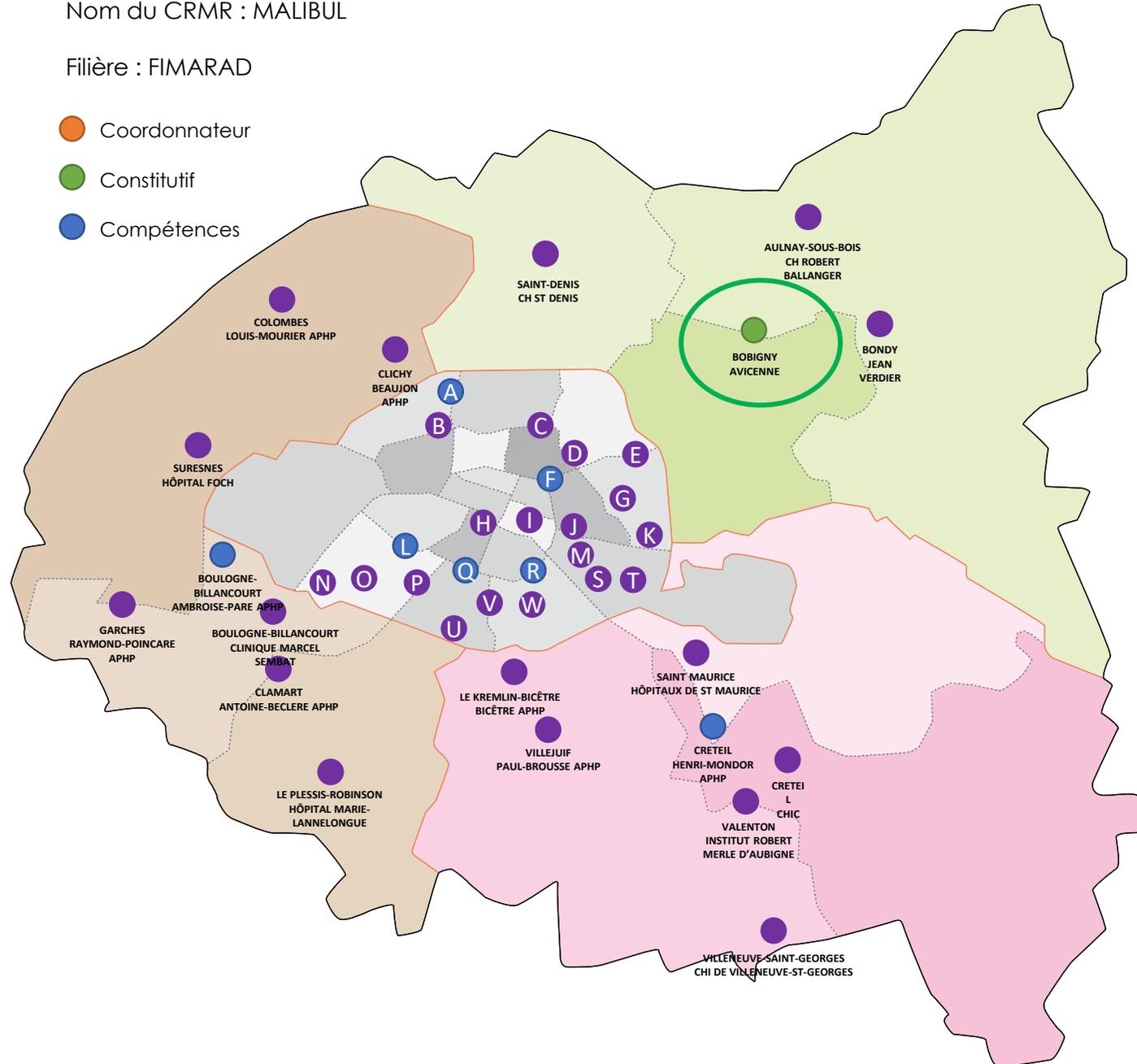


Nom du CRMR : MALIBUL

Filière : FIMARAD



- Coordonnateur
- Constitutif
- Compétences



- A BICHAT AHPH
- B BRETONNEAU AHPH
- C LARIBOISIERE FERNAND WIDAL AHPH
- D ORL Fondation Ophtalmologique Rothschild
- E ROBERT-DEBRE AHPH
- F SAINT-LOUIS AHPH
- G TENON AHPH
- H HÔTEL-DIEU AHPH
- I CHNO DES QUINZE-VINGT
- J SAINT-ANTOINE AHPH
- K GH DIACONESSES CROIX ST SIMON
- L NECKER AHPH
- M DIACONESSES
- N GEORGES-POMPIDOU AHPH
- O COGNACQ-JAY
- P SAINT-JOSEPH
- Q COCHIN AHPH
- R PITIE-SALPETRIERE AHPH
- S ROTHSCHILD
- T TROUSSEAU AHPH
- U INSTITUT MUTUALISTE MONTSOURIS
- V CH SAINT-ANNE
- W FONDATION ROTHSCHILD

Gouvernance / Fonctionnement

- une journée annuelle du CRMR définition du plan d'action de l'année et état de réalisation du plan d'action de l'année précédente (PNDS, recherche, outils (plan personnalisé de soin, ordonnance explicative...), documents d'informations (malades, IDE, MG: fiches maladies, fiches médicaments,)
- 2 réunions recherche / an (Groupe Bulle)
- 2 RCP nationales « en live », 6 RCP nationales en visio, RCP locales
- une infirmière référente dans les 3 sites du centre de référence
- un ou plusieurs médecins référent dans chaque centre; psychologue
- Saisie dans BAMARA (banque nationale des maladies rares): exhaustive pour les centres de ref et qq centres de compétence
- 1à 2 réunions annuelles APPF

Activité

- File active: 3 500 patients
 - 10 200 consultations
 - 2 600 HDJ
 - 1 500 H conventionnelles
 - 309 avis télé expertise
-
- Consultations dédiées sur les sites des centres de ref
 - Consultations multi disciplinaires (OPH, stomato)

PNDS / Guidelines internationales

- 8 PNDS réalisés
- 2 PNDS révisés (pemphigus pemphigoide Bulleuse)
- 1 PNDS en cours (MBAI enfant)
- PNDS à réaliser: lichen plan pemphigoide , Pemphigoide P 200 ?
-
- Recommandations pour la prévention et la prise en charge du COVID
-
- Participation à toutes les guidelines Européennes / internationales
Coordination guidelines Européennes: pemphigus, PB, DIGAL

Enseignement / Réunions internationales

- **France**
- **DPC** sur la Pemphigoïde Bulleuse (10 heures)
- organisation / participation différents **enseignements pour les internes en France** (séminaire de sémiologie, séminaire de pathologie muqueuse, séminaire de thérapeutique)
- 2 à 3 **FMC** aux JDP,
- **Conférence plénière** JDP, JNPD
- interventions réunions APPF

- **International**
- organisation de **2 cours Européens sur les MBAI** (Paris 2022, Zagreb 2023)
- participation au **cours Européen EURODERM** (Rome)
- **chairman / speaker** sessions MBAI: congrès AAD, EADV, congrès mondial, congrès maladies rares, SID, ESDR..
- **Lectures:** Japon USA, Canada...

Recherche

- 45 projets financés
- 163 publications (la plus part SIGAPS A et qq A+ (Lancet, NEJM)
- 4 300 points SIGAPS
- obtention AMM FDA et EMA pour le rituximab dans le pemphigus vulgaire
- **Champs des études :**
- **Etudes épidémiologiques** (incidence mortalité: PB pemphigus, [pemphigoïde des muqueuses](#))
- **Essais thérapeutiques** +++ [2 PHRC nationaux en cours](#) (PC: endoxan vs rituximab; Pemphigus [évaluation stratégie de traitement d'entretien personnalisée basée sur biomarqueurs](#))
- **Évaluations de stratégies thérapeutiques innovantes:** [évaluation PNDs pemphigus](#)
- **Essais industriels:** (BTK inhibiteur, inhibiteur FcRN, anti-IL12-IL24, anti-IL4, anti- IL5R..)
- **Etudes pronostiques**
- **Recherche translationnelle** (Rouen, Reims, Avicene)
- **Evaluation de nouvelles méthodes diagnostiques** (maladies bulleuses avec atteinte muqueuse ALBIA)

Évaluations de stratégies thérapeutiques

JAMA Dermatology | Original Investigation

Factors Associated With Short-term Relapse in Patients With Pemphigus Who Receive Rituximab as First-Line Therapy A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial

Claire Mignard, MD; Maud Maho-Vaillant, PhD; Marie-Laure Golinski, PhD; Pierre Balayé, MD; Catherine Prost-Squarcioni, MD, PhD; Estelle Houivet, MSc; Sébastien Calbo, PhD; Bruno Labeille, MD, PhD; Catherine Picard-Dahan, MD; Maria Polina Konstantinou, PhD; Guillaume Chaby, MD; Marie-Aleth Richard, MD, PhD; Jean-David Bouaziz, MD, PhD; Sophie Duvert-Lehembre, MD; Emmanuel Delaporte, MD, PhD; Philippe Bernard, MD, PhD; Frédéric Caux, MD, PhD; Marina Alexandre, MD; Saskia Ingen-Housz-Oro, MD, PhD; Pierre Vabres, MD, PhD; Gaëlle Quereux, MD, PhD; Alain Dupuy, MD, PhD; Sébastien Debarbieux, MD; Martine Avenel-Audran, MD; Michel D'Incan, MD, PhD; Christophe Bedane, MD, PhD; Nathalie Bénéton, MD; Denis Jullien, MD, PhD; Nicolas Dupin, MD, PhD; Laurent Misery, MD, PhD; Laurent Machet, MD, PhD; Marie Beylot-Barry, MD, PhD; Olivier Dereure, MD, PhD; Bruno Sassolas, MD; Jacques Benichou, MD, PhD; Pascal Joly, MD, PhD; Vivien Hébert, MD; for the French Study Group on Autoimmune Bullous Skin Diseases

A **PDAI score of 45 or higher** defining severe pemphigus and/or **persistent anti-DSG1 antibody values of 20 IU/mL or higher and/or anti-DSG3 antibody values of 130 IU/mL or higher at month 3** provided

- a **positive predictive value of 50%** (95% CI, 27%-73%) and
- a **negative predictive value of 94%** (95% CI, 73%-100%) for the occurrence of relapse after rituximab

- **But:** tester de façon prospective les deux FDR de rechute identifiés pdt la 1ere année suivant un cycle de ritux

Résultats

- 79 Patients pemphigus
- age moyen 59 ans
- 75% PV, 25% PS, PDAI moyen= 29
- à 6 mois:
 - - 70 patients (**88%**) **RC** et 11% lésions actives
 - - 23% RC off depuis 2 mois 19% RC off < 2 mois (**43%**)
 - - **35%** RC on minimal tt (< 10 mg/j)
 - - **11%** RC (> 10 mg/d)

- Parmi les 70 patients en RC à M6
 - 19 (27%) PDAI > 45
 - 13 (18%) AC anti-Dsg1 + et / ou Dsg3 > 130 à M3
 - (dont 3 (4%) ayant les deux critères
- 29 / 70 (32-3): **41%** patients retraités par ritux à M 6
 - 500 mg (n=14), 1g (n=15)
-  0 rechute
- 41/70 non retraités 59%
-  1 rechute (2,5%)
- Par rapport à 23% de rechutes à M12 dans Ritux 3
- F prédictifs permettent de réduire par 10 le nombre de rechutes à un an tout en ne retraitant que 40% des malades
- Résultats conformes aux hypothèses de l'étude initiale: VPP 50% (ici 59%)
 - VPN 94% (ici 100%)

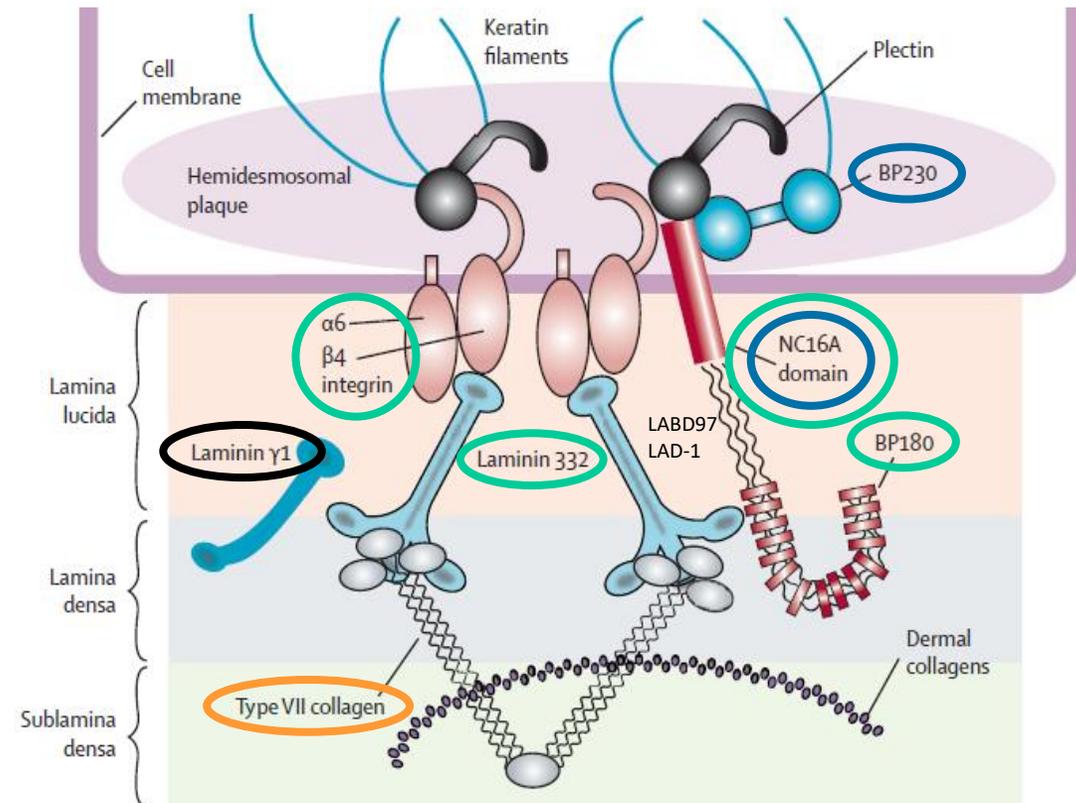


Développement d'un nouvel outil de
détection des auto-anticorps à visée
diagnostic des maladies bulleuses auto-
immunes de la jonction dermo-épidermique

Les MBAI de la jonction dermo-épidermique

- Difficulté à différencier certaines formes de maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) sous-épidermiques **avec atteinte muqueuse**

- Pemphigoïde bulleuse (PB)
- Pemphigoïde des muqueuses (MMP)
- Epidermolyse bulleuse acquise
- Pemphigoïde P200



Les MBAI de la jonction dermo-épidermique

→ Le diagnostic repose sur l'identification d'auto-anticorps sériques

- 2 problématiques majeures :
 - **Techniques de détection actuelles peu sensibles**
 - **Profil antigénique chevauchant entre certaines MBAI de la JDE**

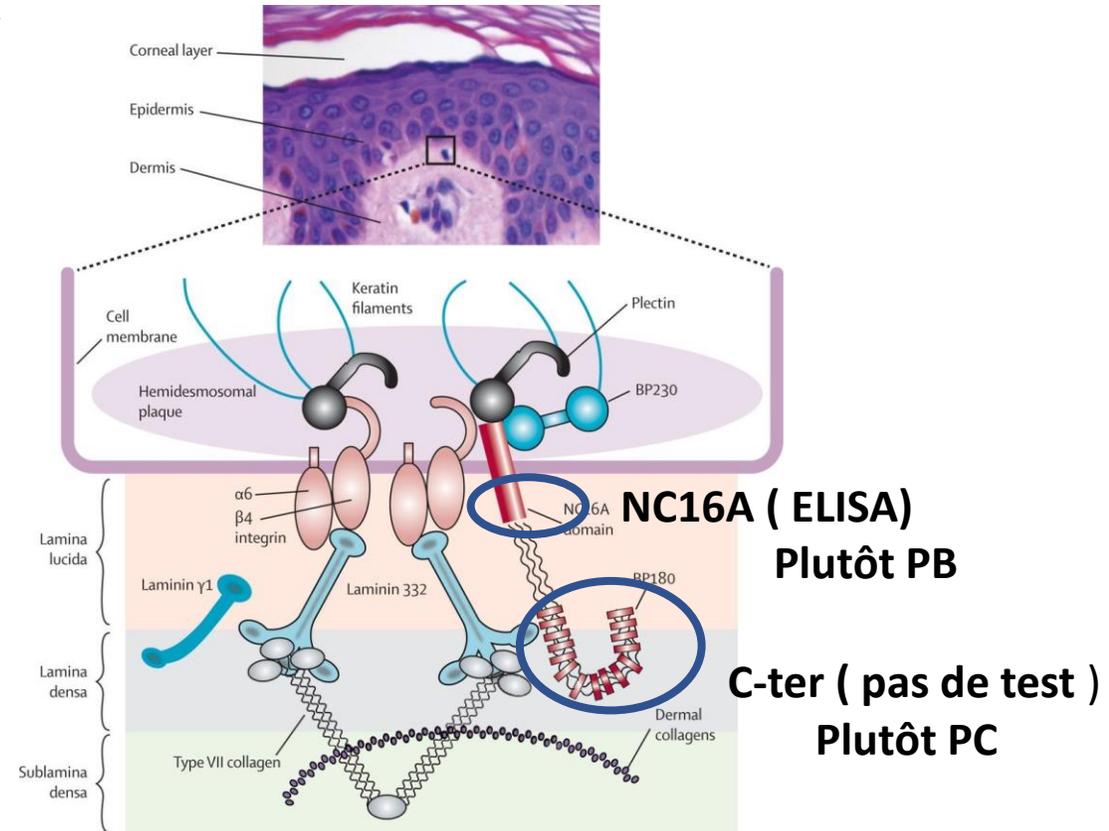
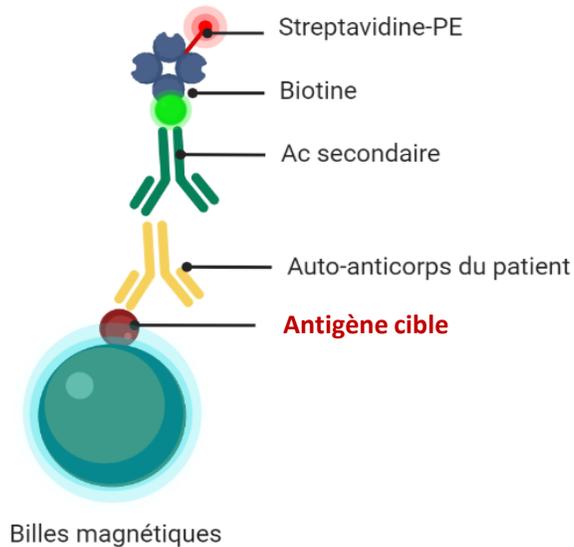
→ incertitude diagnostique

Objectifs :

- Développer une **nouvelle méthode plus sensible de dosage d'anticorps (ALBIA : Addressable Laser Bead Immuno-Assay)** afin de lever l'incertitude diagnostique des patients ayant un phénotype de MBAI de la jonction dermo-épidermique (JDE) avec atteinte muqueuse
- **Affiner la signature moléculaire** permettant de différencier les MBAI de la JDE avec atteinte muqueuse

Matériel : les protéines cibles

- Mettre au point un ALBIA multiplex sur les **antigènes spécifiques des MBAI de la JDE en IgG / IgA / IgE** :
 - ✓ **BP180 – extrémité C-term, domaine NC16A**
 - ✓ Laminine 332 (laminine $\alpha 3$)
 - ✓ Intégrine $\alpha 6 \beta 4$
 - ✓ Collagène de type VII – domaines NC1 et NC2
 - ✓ Laminine $\gamma 1$ (p200)

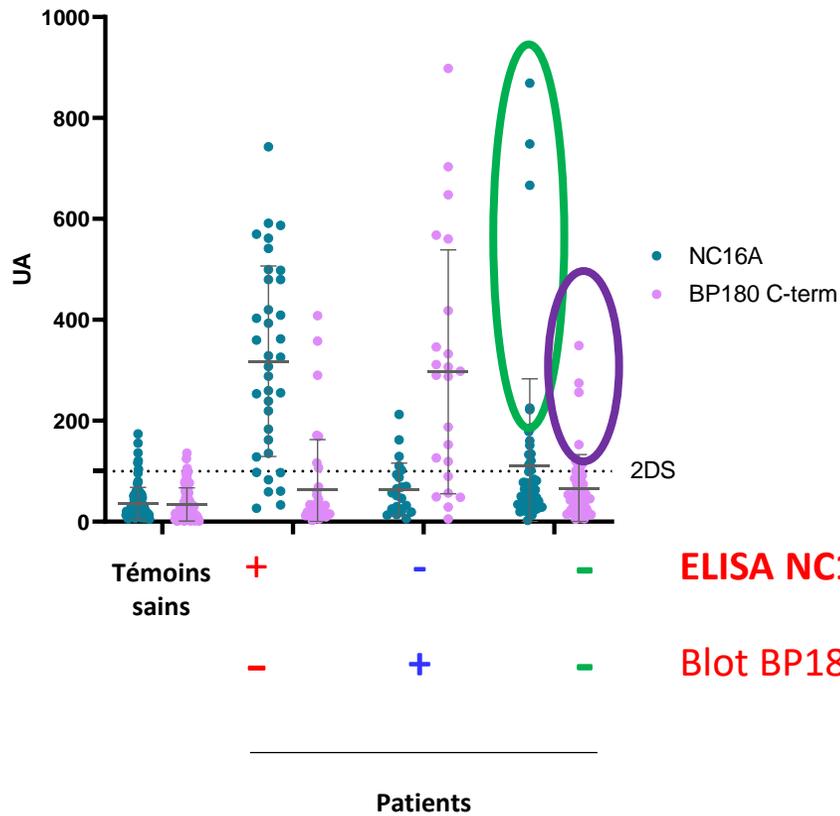


Matériel : les sérums des patients

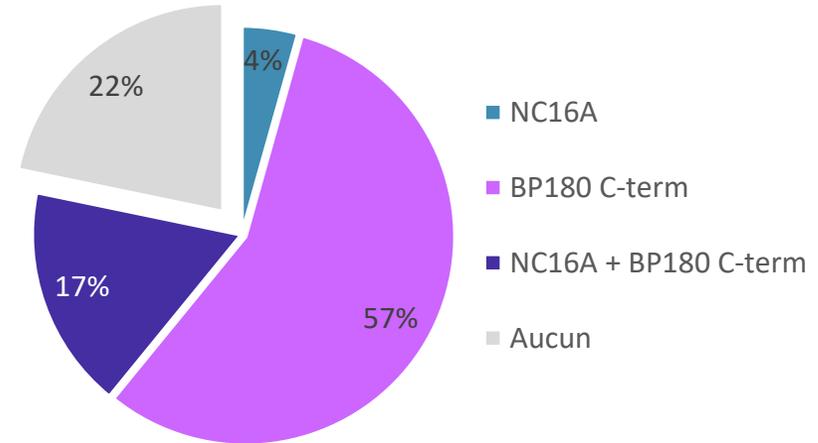
- Collection DBAI (n°DC-2021-4499) acceptée en février 2022 (recrutement local, CHU de Rouen) = collection de sérums de patients ayant un phénotype clinique de MBAI de la JDE (**n=27**)
- Recrutement retrospectif (n°DC-2008-711)
 - **13 patients atteints de PB atypique (avec atteinte cutanéomuqueuse)**
 - **21 patients (PB/MMP) avec profil discordant blot / ELISA BP180**
- Collection biologique réalisée dans l'essai clinique RTX-MMP (recrutement national) actuellement en cours (n°NCT03295383) (**n=50**)
 - **30/50 patients n'ont aucun critère sérologique**

→ **111 patients analysés**

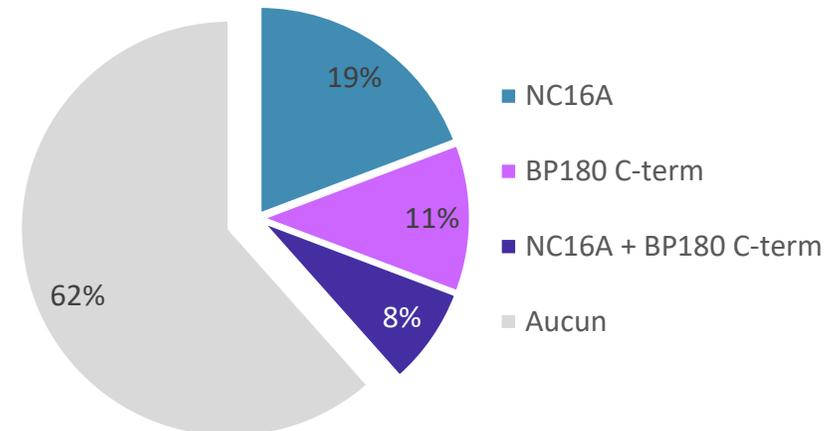
Résultats



Profils discordants ELISA / Blot (n=23) → **78%**



Patients séronégatifs (ELISA / Blot) (n=52) → **38%**

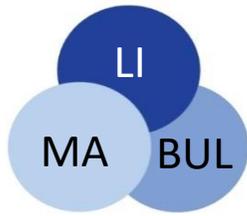


Conclusion et perspectives

- Validation d'un multiplex pour les domaines NC16A et C-term de BP180 plus sensible que les techniques actuelles
- Ce nouvel outil permet d'identifier une cible antigénique pour 38% des patients séronégatifs en ELISA / Blot

- Extension de cette méthode **aux autres protéines de la JDE** en multiplex + **détection IgG et IgA**
- **Devrait tres nettement améliorer la sensibilité des examens sérologiques**

- Corrélation entre les profils cliniques et sérologiques des patients
- Outil de suivi sérologique quantitatif des patients sous traitement ?



Démarche diagnostique devant une suspicion de pemphigoïde des muqueuses

Christelle Le Roux-Villet

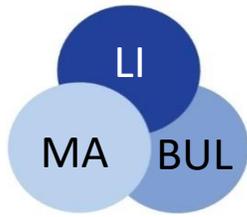
Service de Dermatologie

Centre de référence Maladies Bulleuses Auto-Immunes

MALIBUL

Hôpital AVICENNE, Bobigny

29 novembre 2022



PLAN

- 1- Qu'est-ce qu'une pemphigoïde des muqueuses ?
- 2- La PM dans le paysage des MBAI
- 3- Quand suspecter une PM en bouche ?
- 4- Eliminer une autre cause de bulle / érosion buccale
- 5- Lichen plan pemphigoïde
- 6- Atteintes extra-buccales : comment et pourquoi ?

1- Qu'est-ce qu'une pemphigoïde des muqueuses ?

Maladie bulleuse auto-immune de la jonction (chorio-épithéliale ou dermo-épidermique) à prédominance muqueuse

Entité définie lors de la conférence de consensus de 1999

CONSENSUS STATEMENT

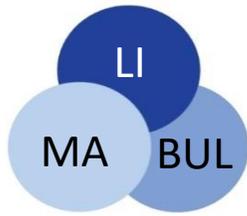
The First International Consensus on Mucous Membrane Pemphigoid

Definition, Diagnostic Criteria, Pathogenic Factors, Medical Treatment, and Prognostic Indicators

Lawrence S. Chan, MD; A. Razzaque Ahmed, MD; Grant J. Anhalt, MD; Wolfgang Bernauer, MD; Kevin D. Cooper, MD; Mark J. Elder, MD; Jo-David Fine, MD; C. Stephen Foster, MD; Reza Ghohestani, MD, PhD; Takashi Hashimoto, MD; Thanh Hoang-Xuan, MD; Gudula Kirtschig, MD; Neil J. Korman, MD, PhD; Susan Lightman, PhD; Francina Lozada-Nur, DDS, MPH; M. Peter Marinkovich, MD; Bartly J. Mondino, MD; Catherine Prost-Squarcioni, MD, PhD; Roy S. Rogers III, MD; Jane F. Setterfield, MD; Dennis P. West, PhD; Fenella Wojnarowska, MD; David T. Woodley, MD; Kim B. Yancey, MD; Detlef Zillikens, MD; John J. Zone, MD

Objective: We aimed to develop consensus-based recommendations for streamlining medical communication among various health care professionals, to improve accuracy of diagnosis and treatment, and to facilitate future investigations for mucous membrane pemphigoid.

Consensus Process: A consensus meeting was convened and conducted on May 10, 1999, in Chicago, Ill, to discuss the relevant issues. The first author drafted the statement based on the consensus developed at the meeting and the participants' written comments. The draft was sub-



Que recouvre cette entité ?

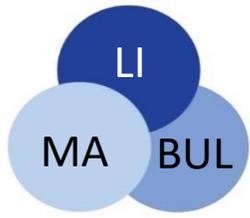
- Pemphigoïde cicatricielle à prédominance muqueuse (antigènes BP180 / alpha6bêta4 / laminine 332)
= pemphigoïde des muqueuses classique
- Epidermolyse bulleuse acquise à prédominance muqueuse (collagène VII)
- Dermatose à IgA linéaire à prédominance muqueuse (fragment BP180 ou autre)

→ On s'éloigne de la terminologie basée sur les antigènes cibles

Pourquoi cette entité ?

Points communs

- Évolution fibrosante problématique
- Prise en charge multidisciplinaire
- Thérapeutique commune



2- La pemphigoïde des muqueuses dans le paysage des MBAI

Maladies bulleuses auto-immunes

Intra-épidermiques/épithéliales

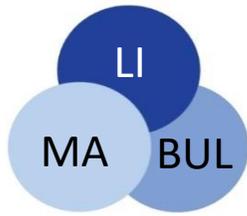
- Pemphigus vulgaire
- Pemphigus superficiel
- Pemphigus paranéoplasique

Sous-épidermiques/épithéliales ou de la jonction

Pemphigoïde bulleuse (66%)



Autres MBAI non PB (34%)



Sous-épithéliales / épidermiques

Pemphigoïde
de la grossesse

Pemphigoïde bulleuse (66%)

Autres MBAI (34%)

Pemphigoïde
cicatricielle

Épidermolyse
bulleuse acquise

Maladie
à IgA linéaire

Lichen plan
pemphigoïde

Lupus
bulleux

Dermatite
herpétiforme

**Formes muqueuses prédominantes :
pemphigoïdes des muqueuses**

- Évolution fibrosante problématique
- Prise en charge multidisciplinaire
- Thérapeutique

Intra-épidermiques

OUI

NON

Pemphigus
vulgaire

Pemphigus
superficiel

Pemphigus
para-
néoplasique

Sous-épithéliales /épidermiques

OUI

OUI

RAREMENT

Pemphigoïde
cicatricielle

Lupus
bulleux

Pemphigoïde
bulleuse

Épidermolyse
bulleuse acquise

Lichen plan
pemphigoïde

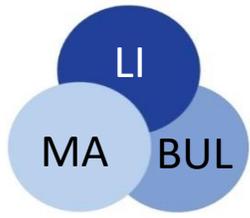
Pemphigoïde
de la grossesse

Maladie
à IgA linéaire

Dermatite
herpétiforme

**Formes muqueuses prédominantes :
pemphigoïdes des muqueuses**

- Évolution fibrosante problématique
- Prise en charge multidisciplinaire
- Thérapeutique



3- La pemphigoïde des muqueuses en bouche : quand y penser ?

- 80-90% d'atteinte
- parfois la seule localisation (et parfois uniquement gencives)
- souvent inaugurale

Symptômes

Interrogatoire

Gêne ?

Douleur buccale spontanée, provoquée ?
Aphte ? Plaie ? Bulle ? Cloque ? Ampoule ?
Saignement au brossage ?
Douleur à la déglutition ?
Amaigrissement ?
Rien ?

Evolution

Chronique

Souvent fond permanent + poussées
Certaines lésions parfois lésions déclenchées
(détartrage, traumatisme)

EXAMEN CLINIQUE : lésions élémentaires, actives et cicatricielles

**Bulles tendues
/
Toits de bulles**

Erosions

+/- arrondies
et
à fond fibrineux

Erythème

gingival

et/ou

érythème autour
des érosions

Cicatrices

atrophie

et/ou

lésions blanches
ou pseudo-
lichéniennes

et/ou

brides / synéchies

**Signe de la
pince**

**Particularités
entre les
différentes
maladies**

Localisations
gencives ++



Pemphigoïde cicatricielle – Lésions actives



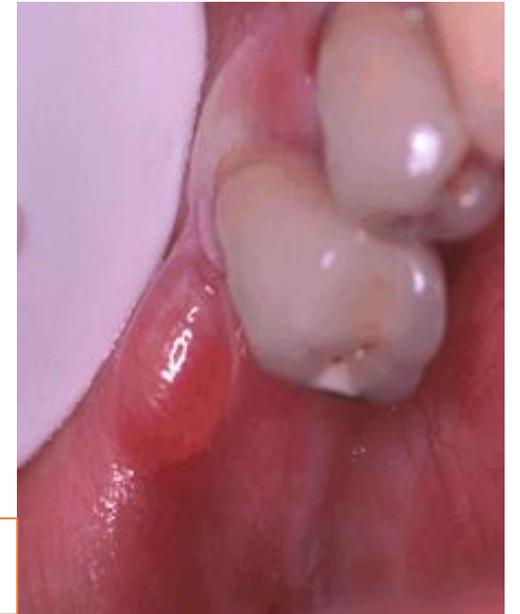
Érythème diffus et décollement :
« Gingivite desquamative »
Gencive attachée



Signe de la pince

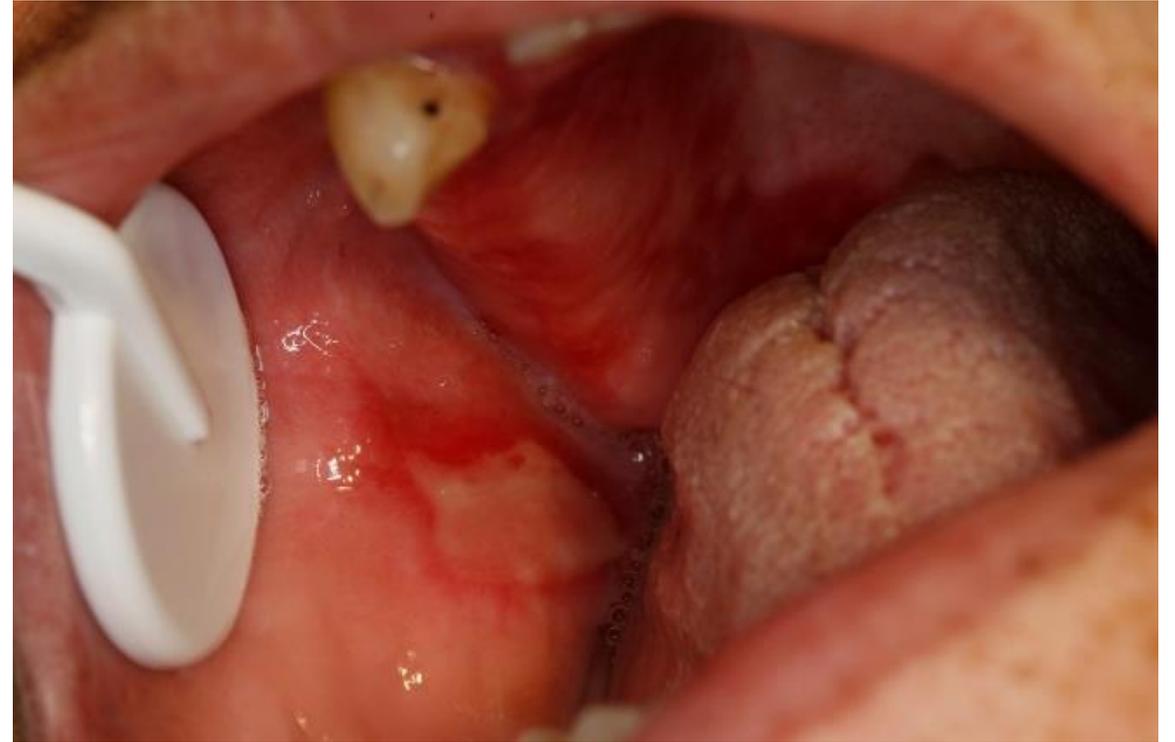
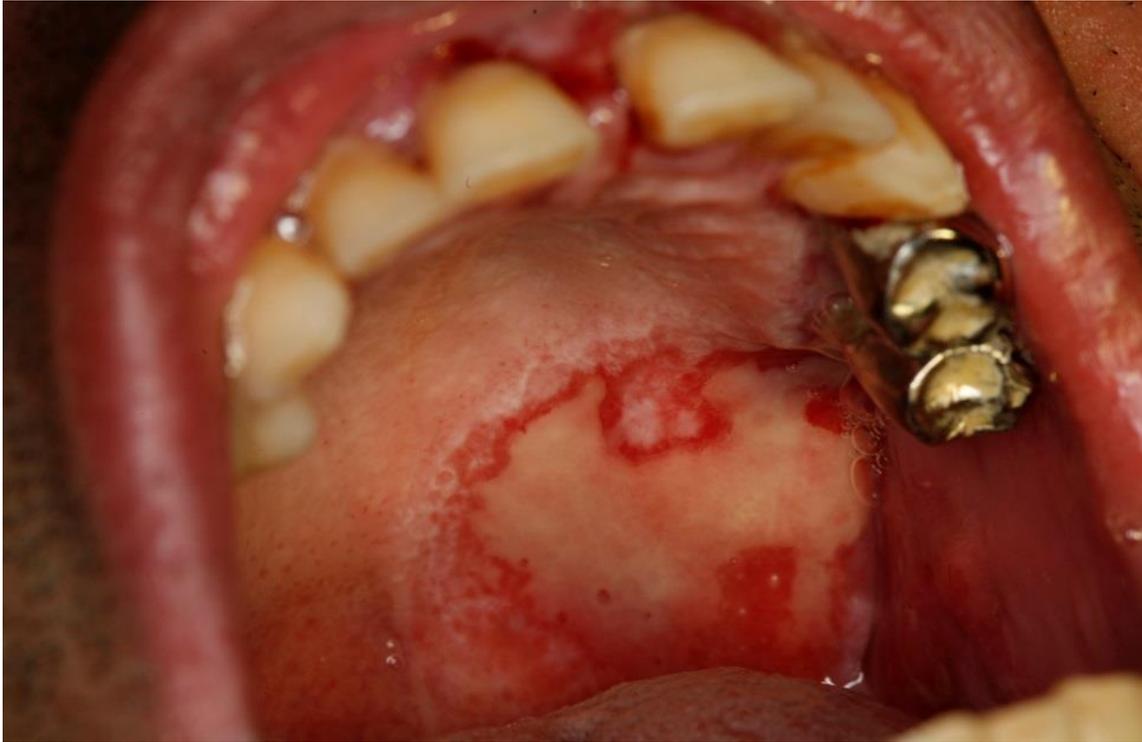


Érosions fibrineuses des
gencives attachées



Bulles intactes

Pemphigoïde cicatricielle – Lésions actives



Érosions fibrineuses
Érythème péri-lésionnel

Pemphigoïde cicatricielle – Localisations



**Gencive
attachée**



Fl des joues

**Palais dur
et mou**



Pemphigoïde cicatricielle – Lésions cicatricielles

Lésions blanches ou pseudo-lichéniennes



Atrophie gingivale



Brides/synéchies de la face interne des joues ou du vestibule gingivo-labial



Epidermolyse bulleuse acquise / Dermatose IgA linéaire - Particularités



Différences notables avec la PC:

Bulles tendues + / érythème moindre

Atteinte linguale et plancher buccal +

Atteinte de la lèvre, face interne +

Atteinte gencive vestibulaire +

Atteinte volontiers étendue et fibrosante



Epidermolyse bulleuse acquise / Dermatose IgA linéaire - Particularités

Différences notables avec la PC:

Bulles tendues + / érythème moindre

Atteinte linguale +

Atteinte de la lèvre, face interne +

Atteinte gencive vestibulaire +

Atteinte volontiers étendue et fibrosante



Epidermolyse bulleuse acquise / Dermatose IgA linéaire - Particularités

Différences notables avec la PC:

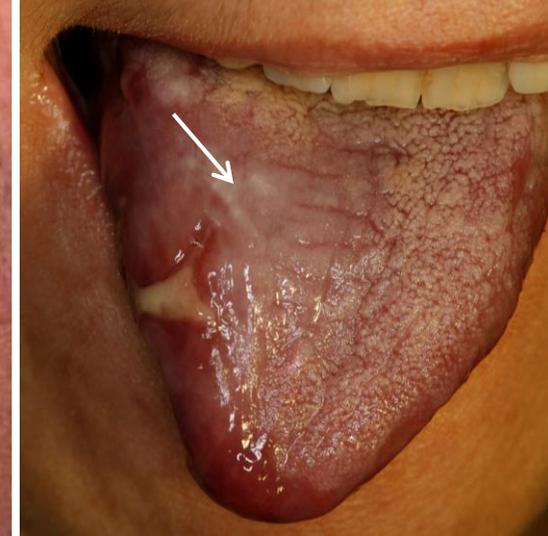
Bulles tendues +/- érythème moindre

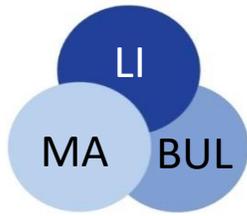
Atteinte linguale +

Atteinte de la lèvre, face interne +

Atteinte gencive vestibulaire +

Atteinte volontiers étendue et fibrosante





3- Eliminer une autre cause d'érosions et/ou de bulles

Autres bulles

- stomatite bulleuse hémorragique
- fragilité
- pseudo-kystes mucoïdes

Érosions post-bulleuses

- pemphigus
- érythème polymorphe
- toxidermie

Érosions post-vésiculeuses

Lichen plan

- inflammatoire
- érosif
- bulleux

Autres causes de bulles

Stomatite bulleuse
hémorragique



Symptômes / anamnèse / évolution

Bulles hémorragiques de
fragilité muqueuse



MBAI en rémission / guérison rapide

Pseudo-kystes
salivaires



Ferme / anamnèse /
guérison rapide

Autre MBI : le pemphigus vulgaire



Aspect des lésions :

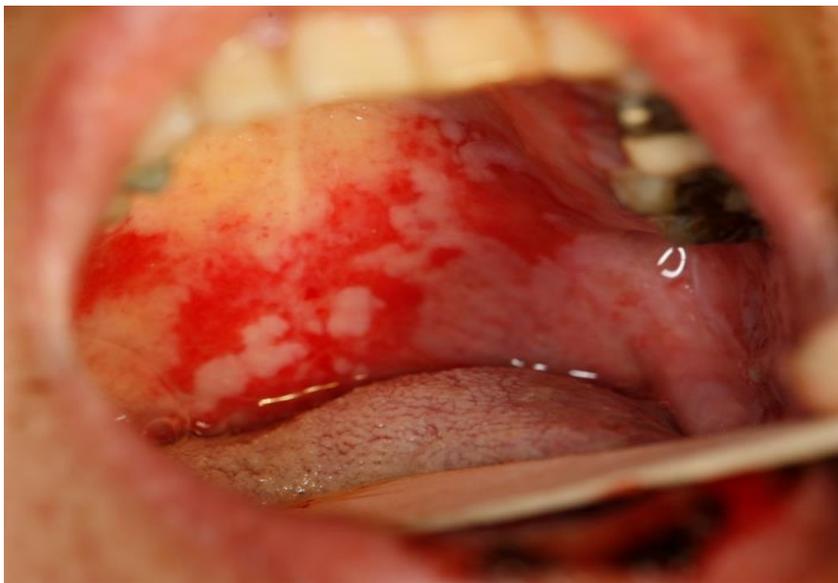
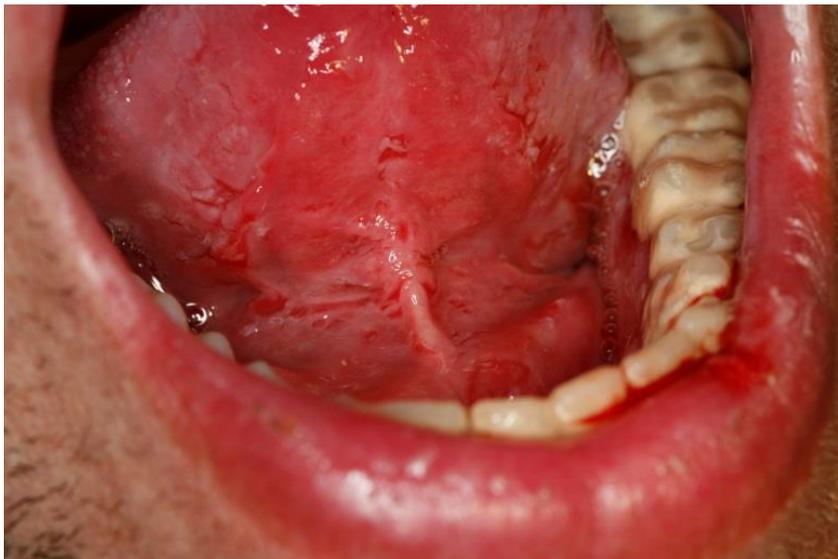
- érosions linéaires / rhagades
- fond rouge sombre
- leucoedème
- pas de bulle tendue, ni toit de bulle ni signe pince
- pas de cicatrice

Localisations des lésions :

- toutes les zones
- volontiers dans le repli vestibulaire gingivo-jugal inférieur, zone postérieure

Douleurs ++ +/- amaigrissement

Autre MBI : le pemphigus vulgaire



Aspect des lésions :

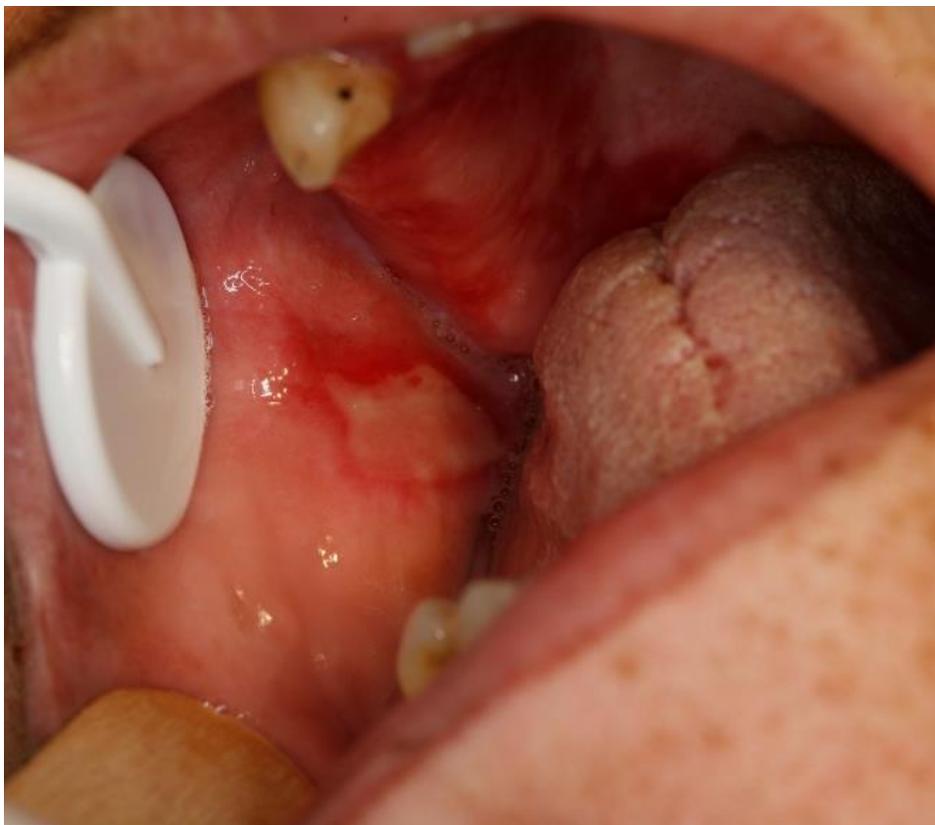
- érosions linéaires / rhagades
- fond rouge sombre
- leucoedème



Autre MBI : le pemphigus vulgaire

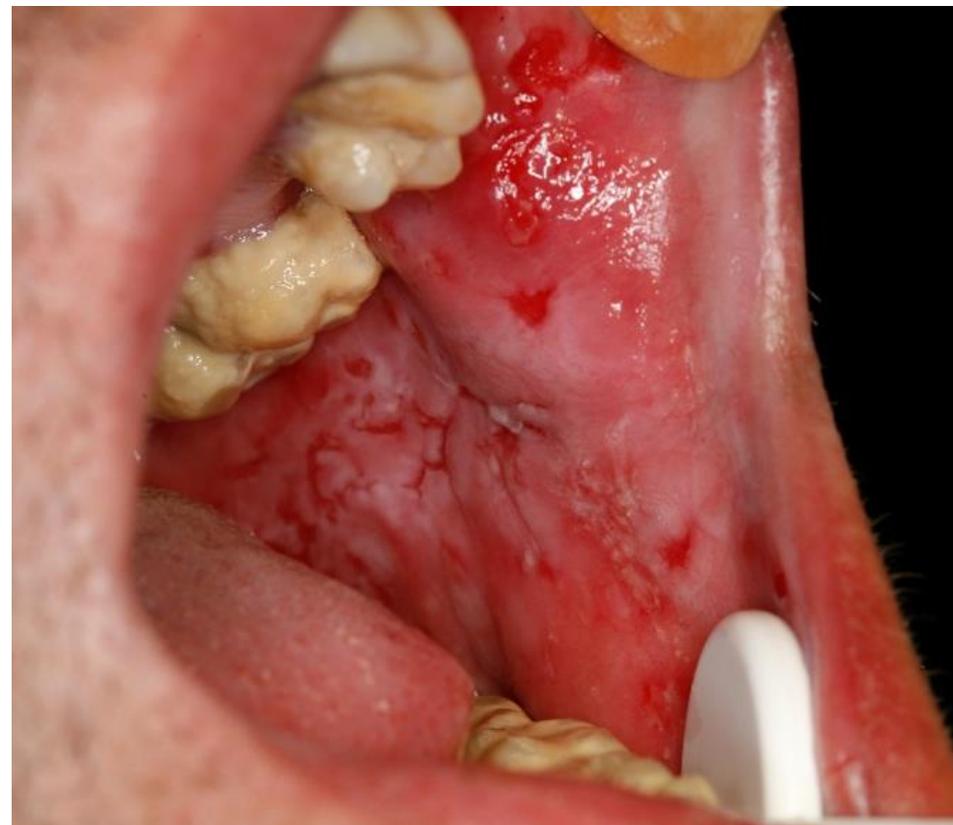
Pemphigoïde cicatricielle

« blanc au centre / rouge autour »



Pemphigus vulgaire

« rouge au centre / blanc autour »



MBAI – LOCALISATIONS DES LÉSIONS BUCCALES

	PC	EBA - IgA-L	PV
Lèvre versant vermillon	-	-	+
versant muqueux	-	+++	+++
Gencive alvéolaire	+	++	+
attachée	++++	+	+++
Palais dur	++	+	++
mou	++	++	+++
Plancher buccal	-	<u>±</u>	++
Langue	-	+++	++
Joues face interne	++	+	+++

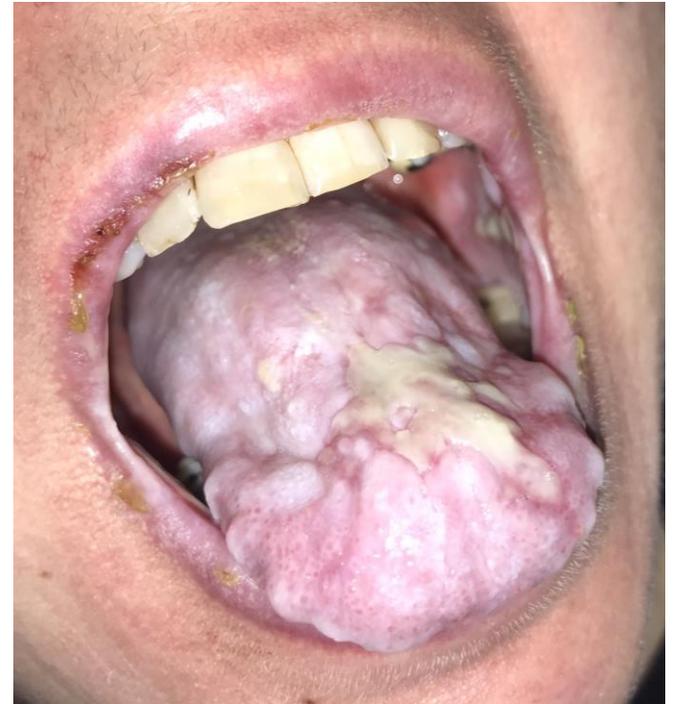
MBAI – SÉMIOLOGIE DES LÉSIONS BUCCALES

	PC	EBA - IgA-L	PV
Bulles tendues/toits de bulles	++	+++	-
Erosions post- bulleuses			
bords déchiquetés	-	-	+++
signe de la pince	+++	++	-
fond rouge sombre	-	-	+++
fond fibrineux	+	+++	-
Erythème	+++	+	-
Leucoedème	-	-	+++
Cicatrices	+++	+++	-

Erythème polymorphe

Erythème polymorphe

- érosions fibrineuses
- leucoedème
- respect gencive attachée (relatif)
- anamnèse / chronologie



Toxidermie

Syndrome de Lyell ou Stevens Johnson

- érosions fibrineuses
- atteinte diffuse / saignement
- évoquant PNP / EP
- caractère aigu
- anamnèse / évolution



Maladies vésiculeuses : virus HSV / VZV / Coxackie



Attention aux surinfections herpétiques dans les MBI

Lichen plan buccal

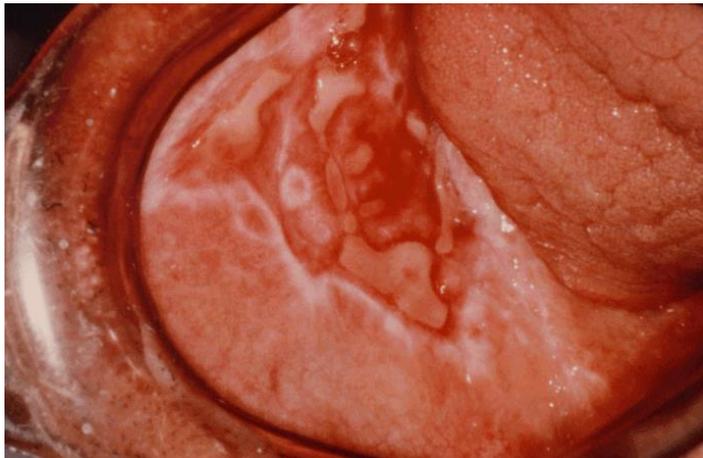
Érythème + lésions blanches en réseau



Gencive alvéolaire
Pas de signe de la pince
Vrai réseau lichénien

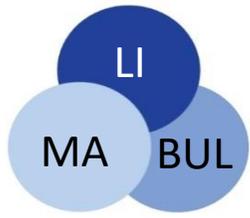
Lichen plan érosif

Érosions moins arrondies
Pas de signe de la pince
Vrai réseau lichénien



Papules lichéniennes
Atteinte unguéale
Atteinte folliculaire





4- Cas particulier du lichen plan pemphigoïde

≠ lichen plan bulleux

MBAI associant LP et Pemphigoïde des muqueuses ou pemphigoïde bulleuse

Clinique très variée

- Bulles cutanées - PB + LP cutané
- Bulles cutanées – PB + LP oral
- Bulles buccales – PM + LP cutané
- Bulles buccales – PM + LP oral

De plus ces bulles peuvent ne pas siéger sur les mêmes zones

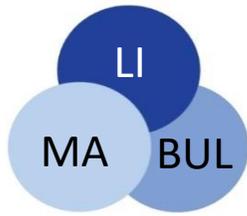
Importance

- interrogatoire
- signe pince
- Histo / IFD à répéter



Lichen plan pemphigoïde





5- S'interroger sur la présence d'une autre localisation

Pourquoi ?

- arguments pour diagnostic
- biopsie ?
- gradation de la sévérité

Comment ?

- interrogatoire
 - examen clinique complet + fibro ORL
- car nombreuses lésions asymptomatiques ou symptômes banalisés

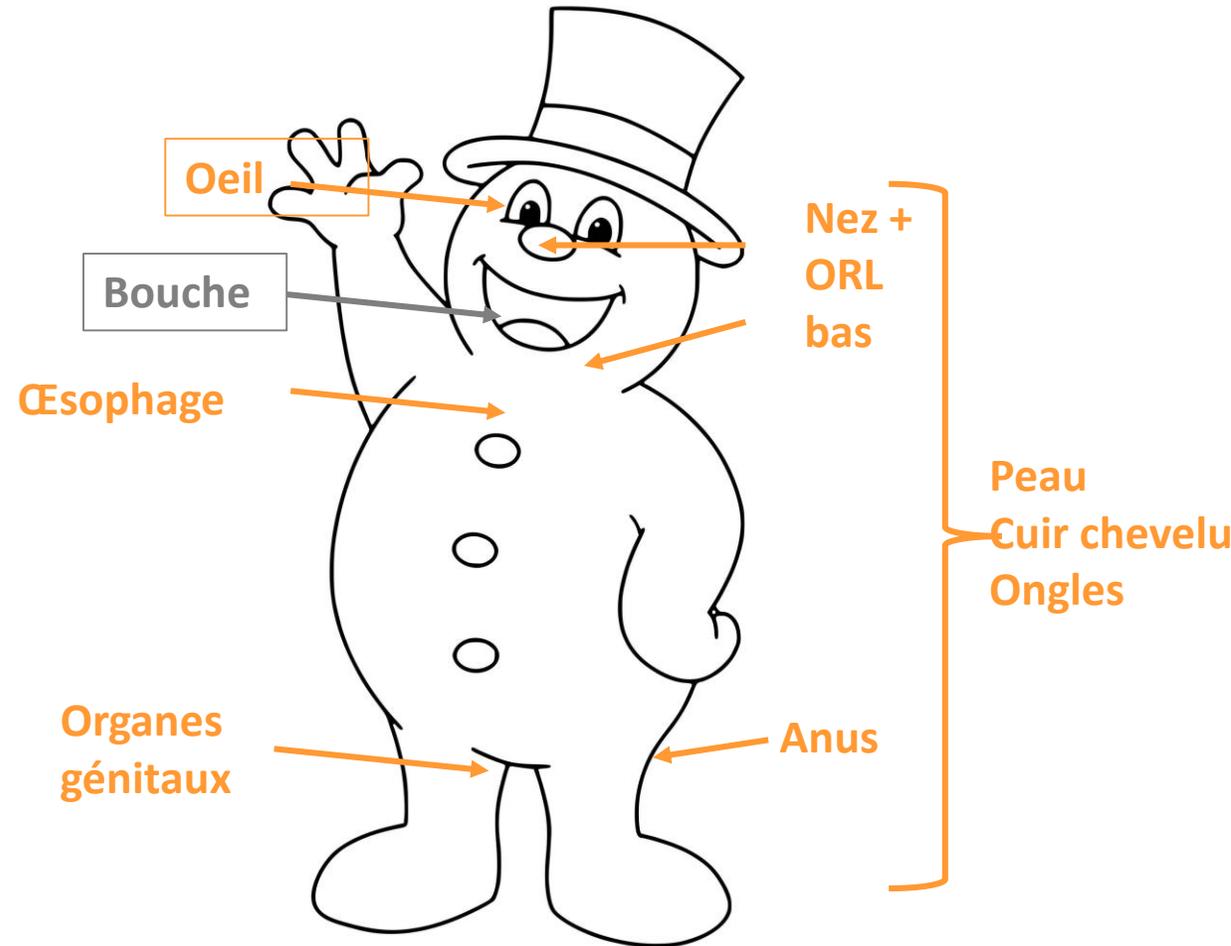
Les autres localisations

Peau + phanères : cuir chevelu + ongles

Muqueuses malpighiennes

- buccale
- génitale
- anale
- ophtalmo
- ORL
- œsophagienne

} *fibro*



Atteinte cutanée

Symptômes

- aucun
- prurit

Lésions actives

- Bulles tendues ou aplaties
- érosions post-bulleuses
- croûtes
- peau normale ou érythémateuse

Lésions cicatricielles

- Cicatrices atrophiques
- Grains de milium

Localisations

- cuir chevelu
- visage
- cou
- haut du dos
- zones de frottement (EBA)
- partout ...



Atteinte cutanée : active / PC

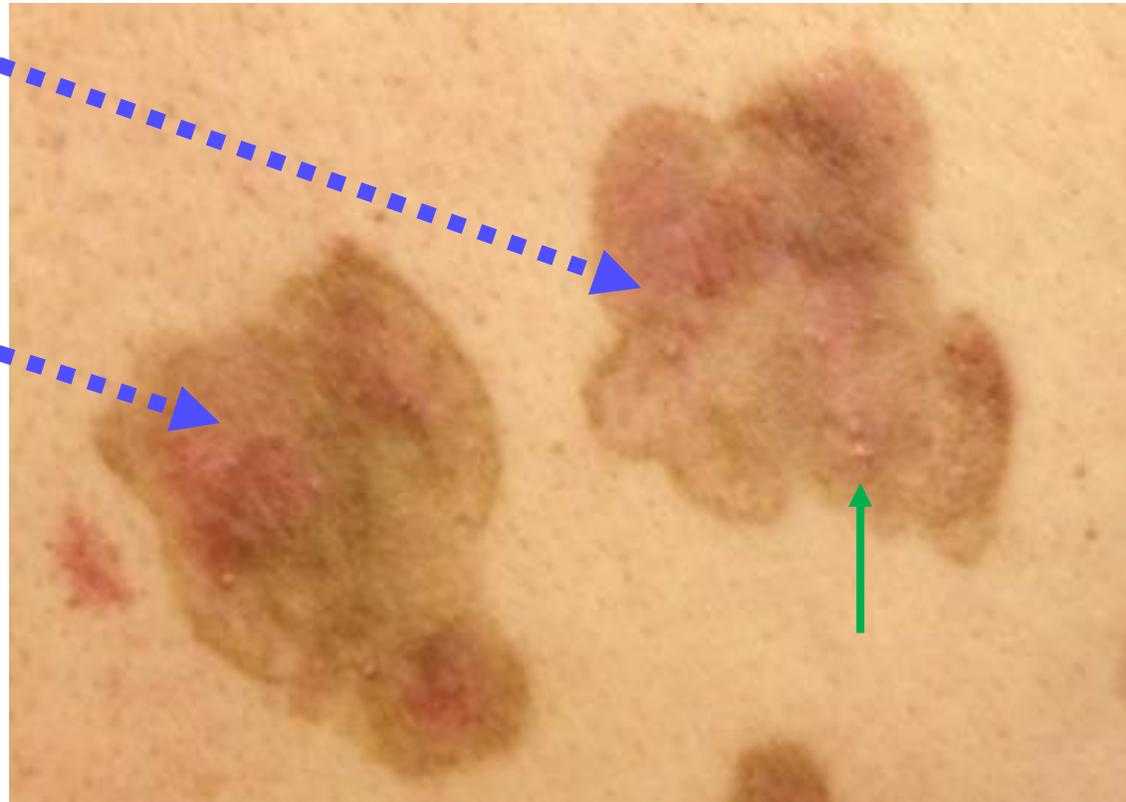
25% d'atteinte



Atteinte cutanée : active / PC



Evolution vers
cicatrices atrophiques
quelques grains de milium



Atteinte cutanée : cicatricielle / PC



Atteinte cutanée / EBA – zones de frottement + cicatrices ++



Atteinte cutanée / EBA – formes diffuses + inflammatoires



Atteinte cutanée / Dermatose à IgA linéaire



Atteinte génitale

20-60 % d'atteinte

Symptômes

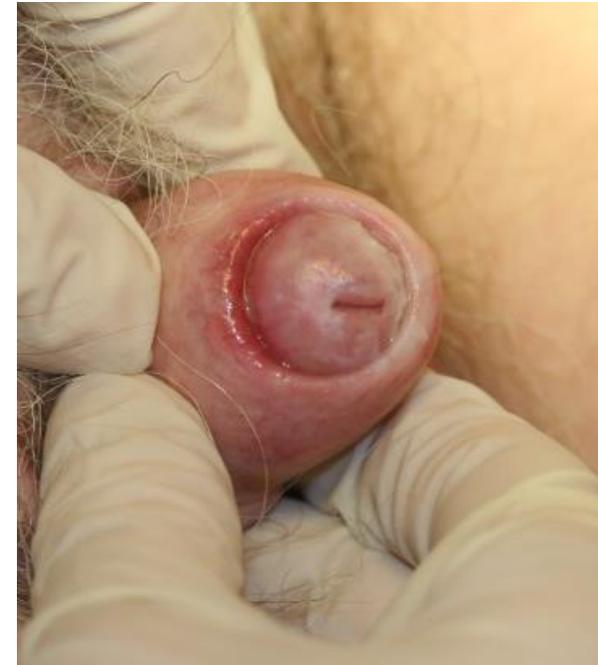
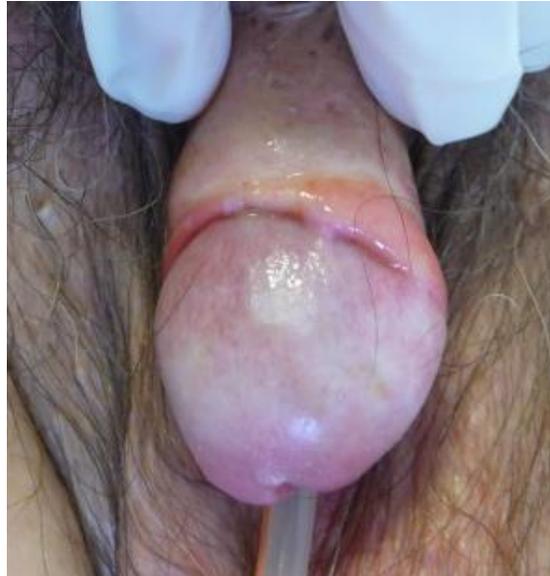
- aucun
- prurit / brûlures
- difficultés décalottage
- dyspareunie

Lésions actives

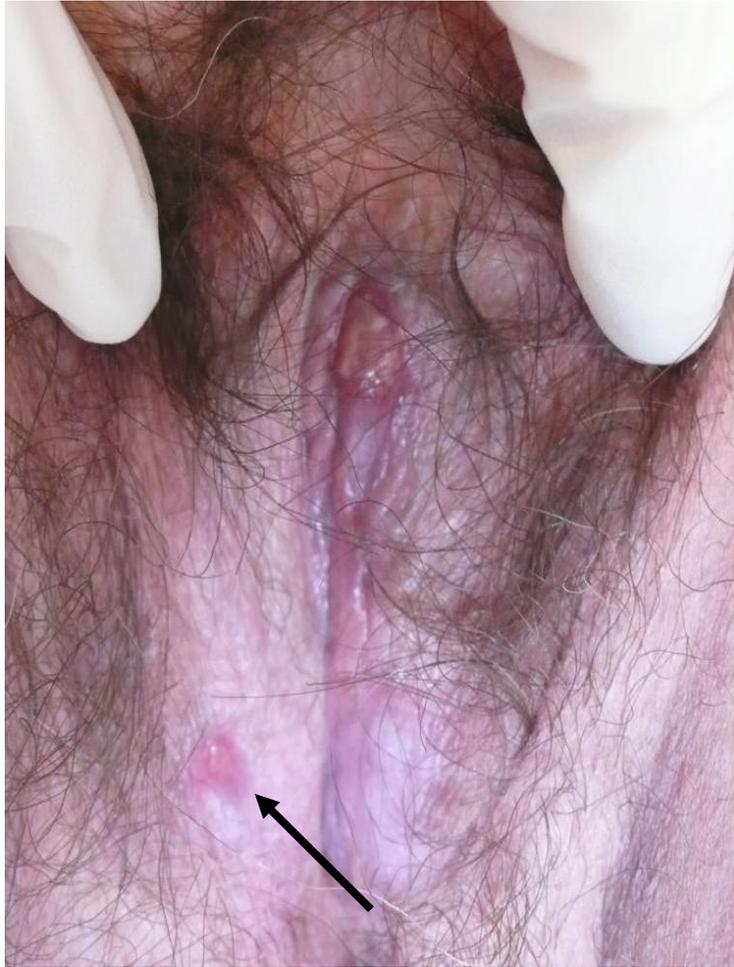
- bulles tendues ou aplaties
- érosions post-bulleuses
- érythème

Lésions cicatricielles

- lésions blanches
- synéchies / phimosis
- sténoses



Atteinte génitale



Atteinte anale

10-30 % d'atteinte

Symptômes

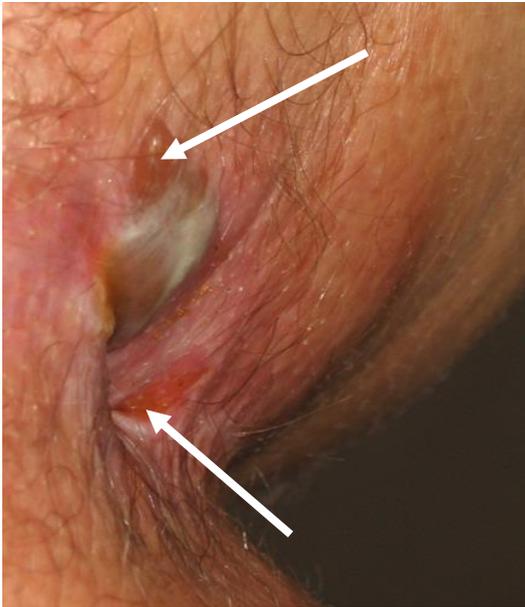
- aucun
- prurit / douleurs
- « hémorroïdes »
- saignement

Lésions actives

- bulles tendues ou aplaties
- érosions post-bulleuses
- érythème

Lésions cicatricielles

- lésions blanches
- synéchies
- sténoses



Atteinte oculaire

- 15-65 % d'atteinte
- Pronostic fonctionnel



Atteinte ORL

30 % d'atteinte

Symptômes

- aucun
- croûtes nasales
- épistaxis
- odynophagie
- dysphagie
- dysphonie
- dyspnée laryngée

Lésions actives

- érythème
- érosions
- croûtes

Lésions cicatricielles

- atrophie muqueuse nasale
- sténose des différents étages
- synéchies

naso-pharyngo-laryngoscopie

➤ Visualisation directe



Praticien expérimenté, prévenu de

- fragilité muqueuse
- risque de sténose

Atteinte ORL

Lésions actives

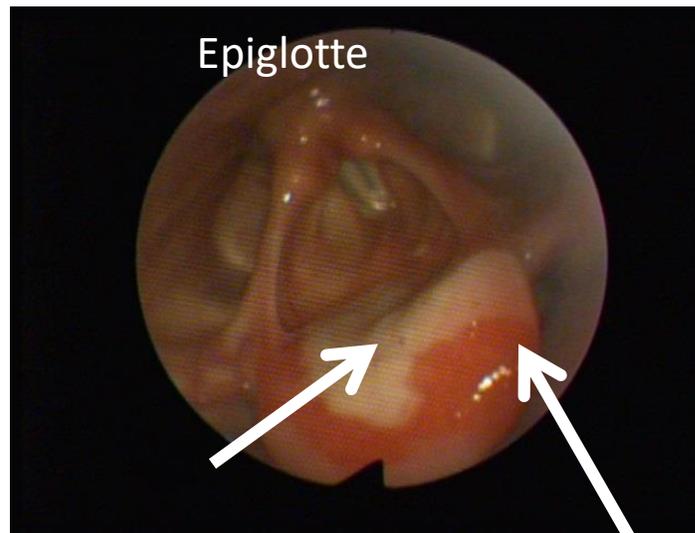
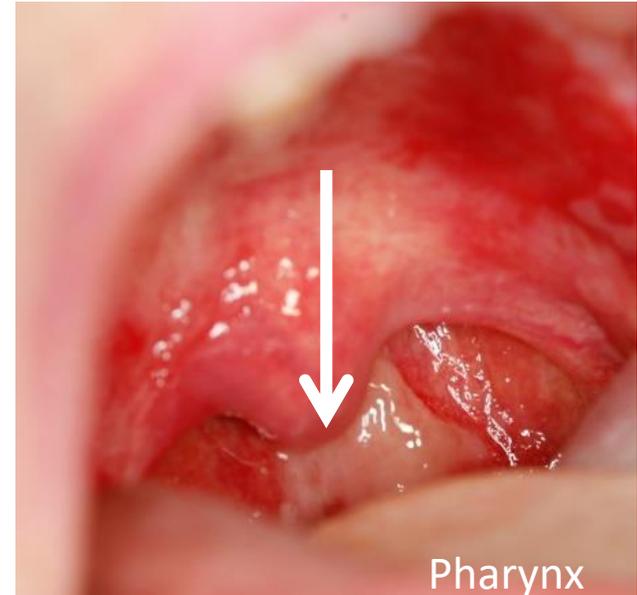
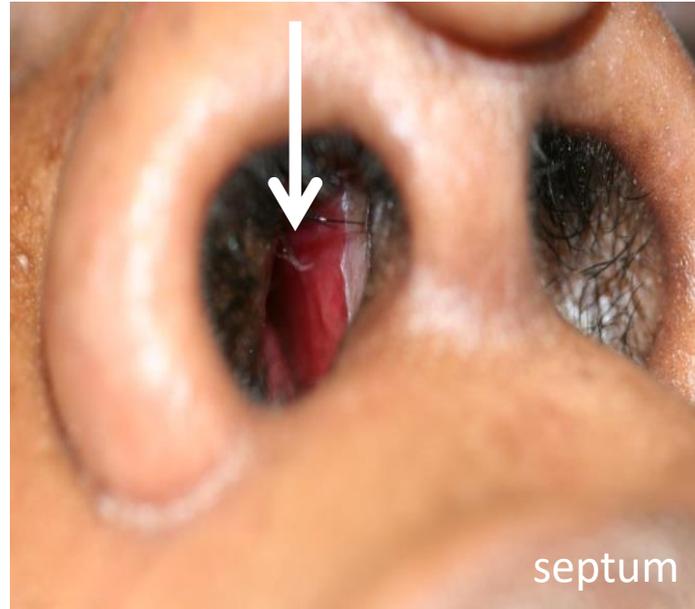
Erosions ++

Croûtes ++
(nez)

Bulles

Erythème

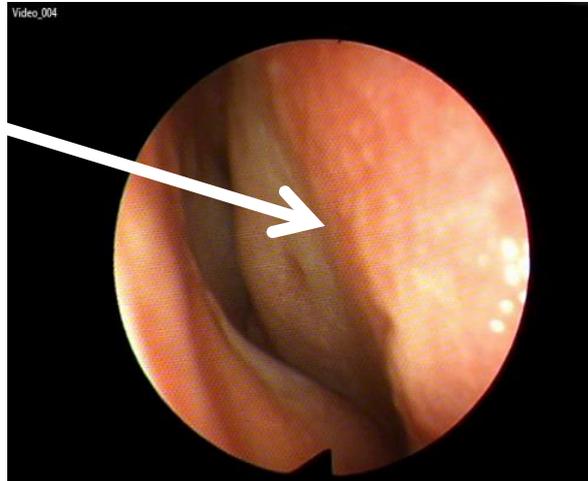
Oedème



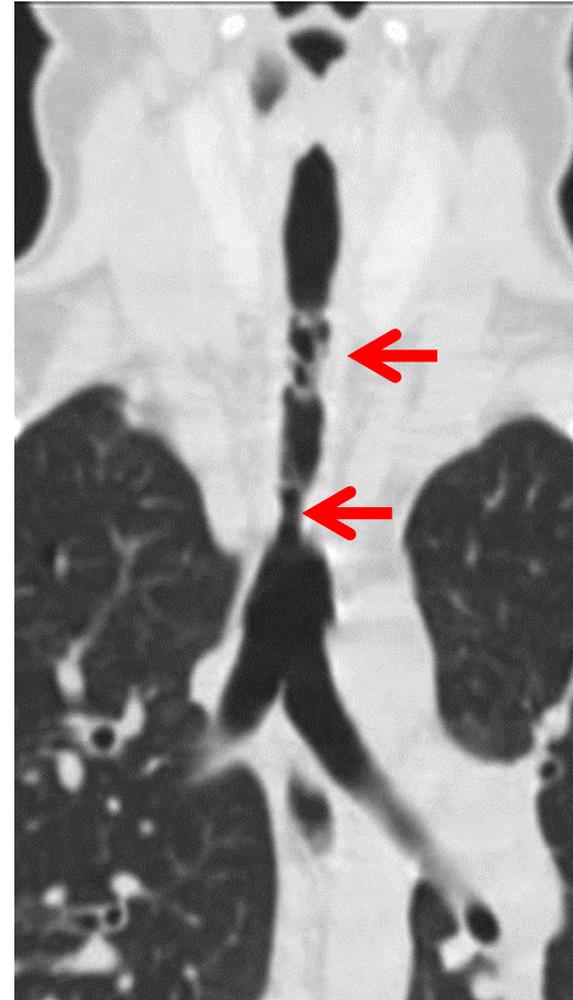
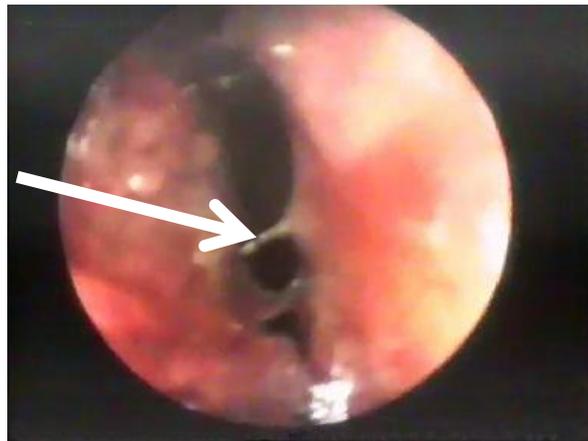
Atteinte ORL

Lésions cicatricielles

Rhinite atrophique



Synéchies



Sténoses

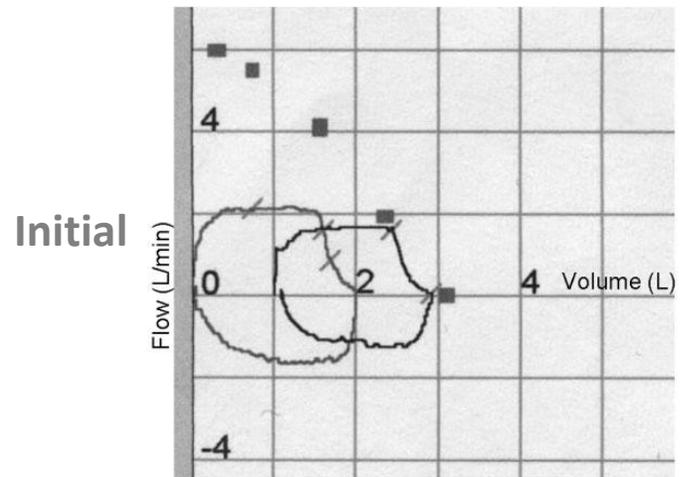
- nez
- pharynx
- larynx
- trachée

Helical CT

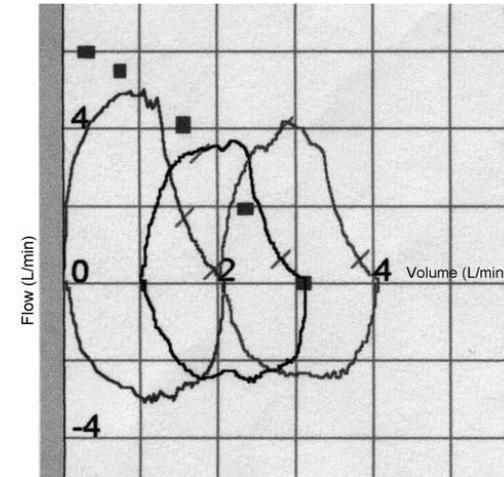
Atteinte ORL

Lésions cicatricielles sous glottiques

Impact fonctionnel



Diminution du débit
inspiratoire et expiratoire



Amélioration des courbes

Épreuves fonctionnelles respiratoires

Atteinte oesophagienne

Symptômes

- aucun
- dysphagie
- blocages alimentaires
- dénutrition

Lésions actives

- érythème
- érosions

5 % d'atteinte

Lésions cicatricielles

- lésions blanches
- sténose en anneau
- synéchies

FOGD uniquement si signe d'appel

➤ Visualisation directe

Fibroscope de petit diamètre



Praticien expérimenté, prévenu de

- fragilité muqueuse
- risque de sténose

Atteinte oesophagienne

Lésions actives

Bulles

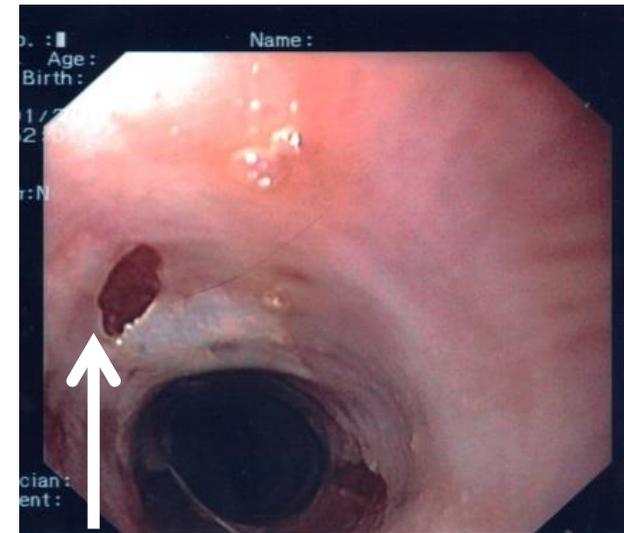
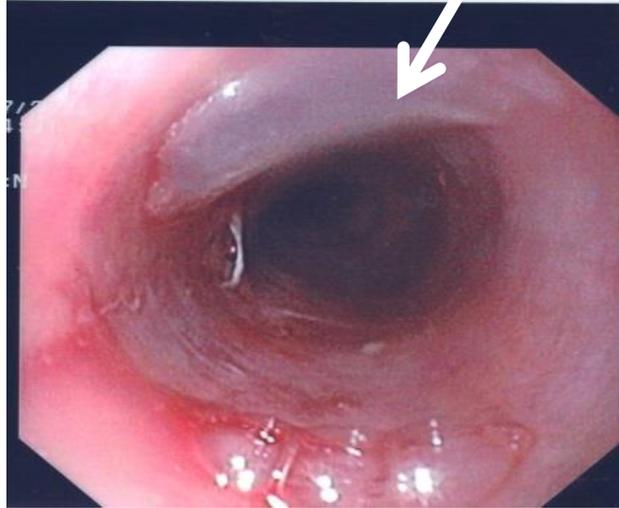
Erosions

arrondie

linéaire (+)

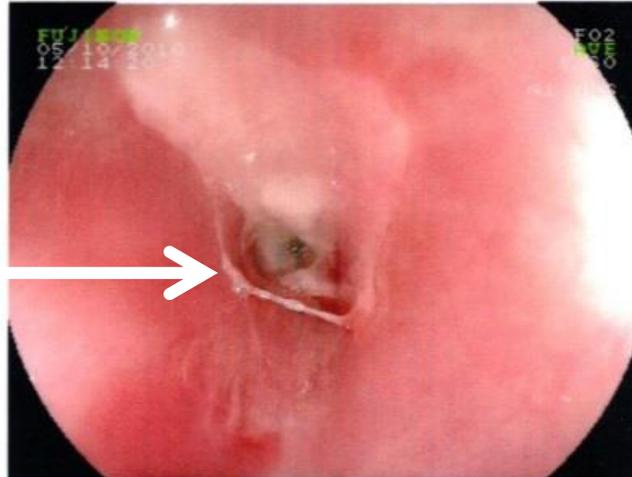
Erythème

+ fragilité

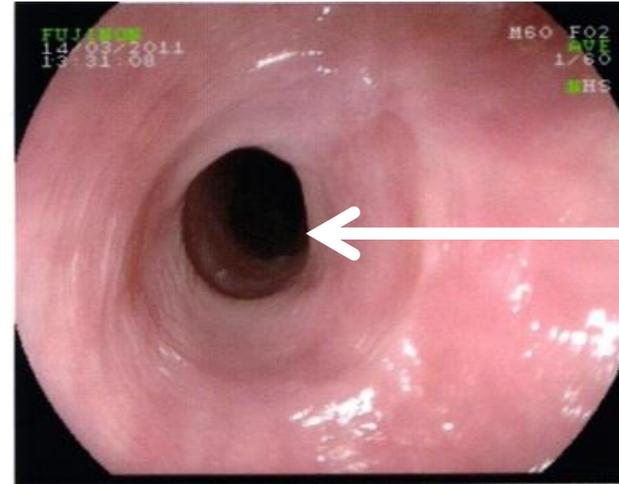


Atteinte oesophagienne

Lésions cicatricielles



- Atrophie
aspect nacré
- Atonie
la muqueuse est vue sur
une grande longueur
- Synéchies



• Sténoses

Courtes = anneau
Longues
1/3 supérieur

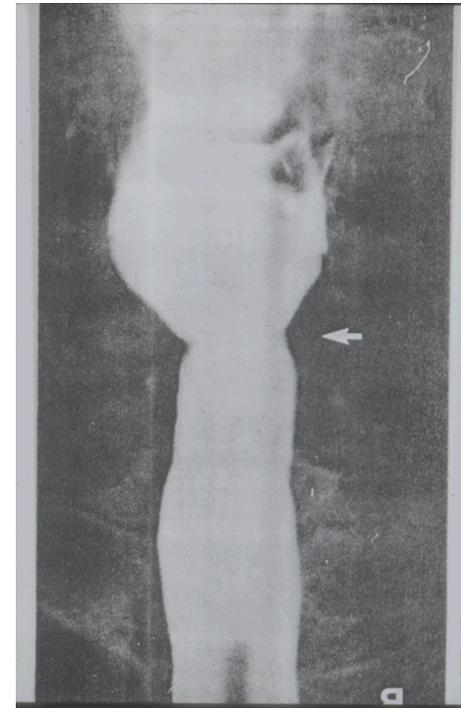
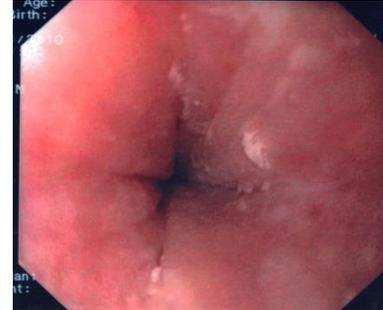
Atteinte oesophagienne

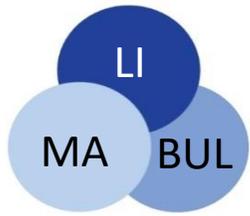
Transit baryté

➤ pour sténoses infranchissables

- Longueur des sténoses
- Nombre
- Localisation

prédominance dans la partie supérieure





Points à retenir

PM : entité mais différentes maladies avec caractéristiques cliniques / évolution différentes

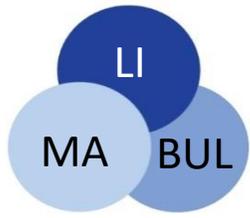
Intérêt de connaître la clinique pour diagnostic et pronostic

Tableaux typiques complets

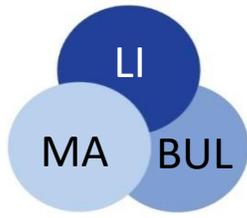
mais aussi diagnostics différentiels cliniques difficiles / PM débutantes et situations plus complexes notamment lichen plan pemphigoïde

Recherche atteinte extrabuccale

- aide au diagnostic clinique
- orienter examens complémentaires
- déterminer la sévérité de la maladie pour décider de la thérapeutique



MERCI



Pemphigoïde des Muqueuses et Biopsies Buccales

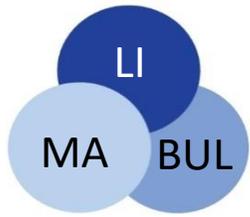
Ishai-Yaacov SITBON

Service de Dermatologie

Centre de référence Maladies Bulleuses Auto-Immunes
MALIBUL

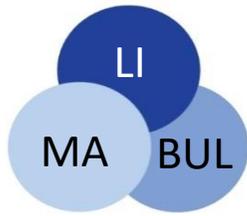
Hôpital AVICENNE, Bobigny

GEMUB
29 novembre 2022



PLAN

- 1- Particularités de ces biopsies**
- 2- Choix du site selon suspicion clinique**
- 3- Matériel et technique**
- 4- Echecs Biopsiques**
- 5- THM**



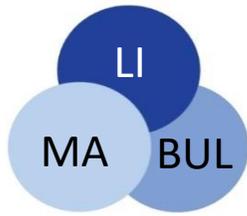
1- Particularités de ces biopsies

- Les Fragments seront à multiplier afin de réaliser plusieurs analyses:
 - Une Histologie standard permettra de mettre en évidence le décollement et le niveau où celui-ci a lieu
 - Une IFD permettra d'objectiver un dépôt
 - Dans la mesure du possible, en cas de suspicion de pemphigoïde des muqueuses, une IME, qui nécessite un laboratoire spécialisé pourra être réalisée.
- La suspicion clinique doit guider la biopsie et peut justifier d'en multiplier les sites (cutanés, muqueuse buccale et génitale) pour obtenir une confirmation diagnostic.

1- Particularités de ces biopsies

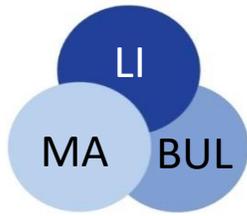
- Les Fragments seront à multiplier afin de réaliser plusieurs analyses:
 - Une Histologie standard permettra de mettre en évidence le décollement et le niveau où celui-ci a lieu
 - Une IFD permettra d'objectiver un dépôt
 - Dans la mesure du possible, en cas de suspicion de pemphigoïde des muqueuses, une IME, qui nécessite un laboratoire spécialisé pourra être réalisée.
- La suspicion clinique doit guider la biopsie et peut justifier d'en multiplier les sites (cutanés, muqueuse buccale et génitale) pour obtenir une confirmation diagnostic.





1- Particularités de ces biopsies

- Ces Biopsies sont délicates; avec un haut risque d'échec. Favoriser les biopsies cutanées, anales ou génitales dans la mesure du possible. L'IFD à techniquer rapidement et/ou conserver en liquide de Michel.
- Une IFD négative n'écartere pas le diagnostic. Il convient de maximiser les chances de prélèvements représentatifs, sans hésiter à **multiplier** les biopsies.
- Garder à l'esprit d'éviter tout décollement **antérieur** au prélèvement; notamment pour les fragments destinés à l'IFD.
- Aide opératoire recommandée voire nécessaire. (accès, fragilité muqueuse, saignement, ...)
- Un arrêt des traitements corticoïdes locaux avant biopsie est à favoriser pour optimiser les chances d'obtenir une IFD positive.
- Le confort post-opératoire des patients pourra être maximisé avec des sutures et traitements locaux.



2- Choix du site selon suspicion clinique

- Histologie standard:
Prélèvement à réaliser en zone péri-lésionnelle, voire à cheval sur une érosion.
Il peut suffire à établir un décollement sous-épithélial vs intraépithélial.
- IFD: Une biopsie en muqueuse saine apporte des résultats aussi fiables qu'en zone péri-lésionnelle, mais facilite la réalisation de la biopsie.
Une biopsie de gencive papillaire permet un accès chirurgical et des suites opératoires simplifiées sans séquelles de type bride.
- IME: si suspicion PM, si possible, laboratoire spécialisé, en zone non décollée, liquide de Hanks

2- Choix du site selon suspicion clinique

- Histologie standard:
Prélèvement à réaliser en zone péri-lésionnelle, voire à cheval sur une érosion.
Il peut suffire à établir un décollement sous-épithélial vs intraépithélial.
- IFD: Une biopsie en muqueuse saine apporte des résultats aussi fiables qu'en zone péri-lésionnelle, mais facilite la réalisation de la biopsie.
Une biopsie de gencive papillaire permet un accès chirurgical et des suites opératoires simplifiées sans séquelles de type bride.
- IME: si suspicion PM, si possible, laboratoire spécialisé, en zone non décollée, liquide de Hanks



2- Choix du site selon suspicion clinique

- L'hypothèse cliniquement posée doit guider les décisions de biopsies; que ce soit pour réaliser une IME ou déterminer les sites à biopsier.



**Pemphigoïde
Cicatricielle**



**Pemphigus
vulgaire**



2- Choix du site selon suspicion clinique; Cas particulier LPB LPP

- Décollement souvent infraclinique rapporté par les patients.
- Histologie Standard: Biopsie à réaliser sur le réseau même, de préférence sur site avec décollement objectivable. Ne pas hésiter à multiplier les sites ! Les éléments diagnostiques du lichen plan seront aussi contributifs que ceux concernant le décollement.
- IFD: Tenter un prélèvement en muqueuse saine en complément éventuel d'un prélèvement sur réseau non décollé.
- Une IFD négative seule ne permet pas d'éliminer le diagnostic de MBAI



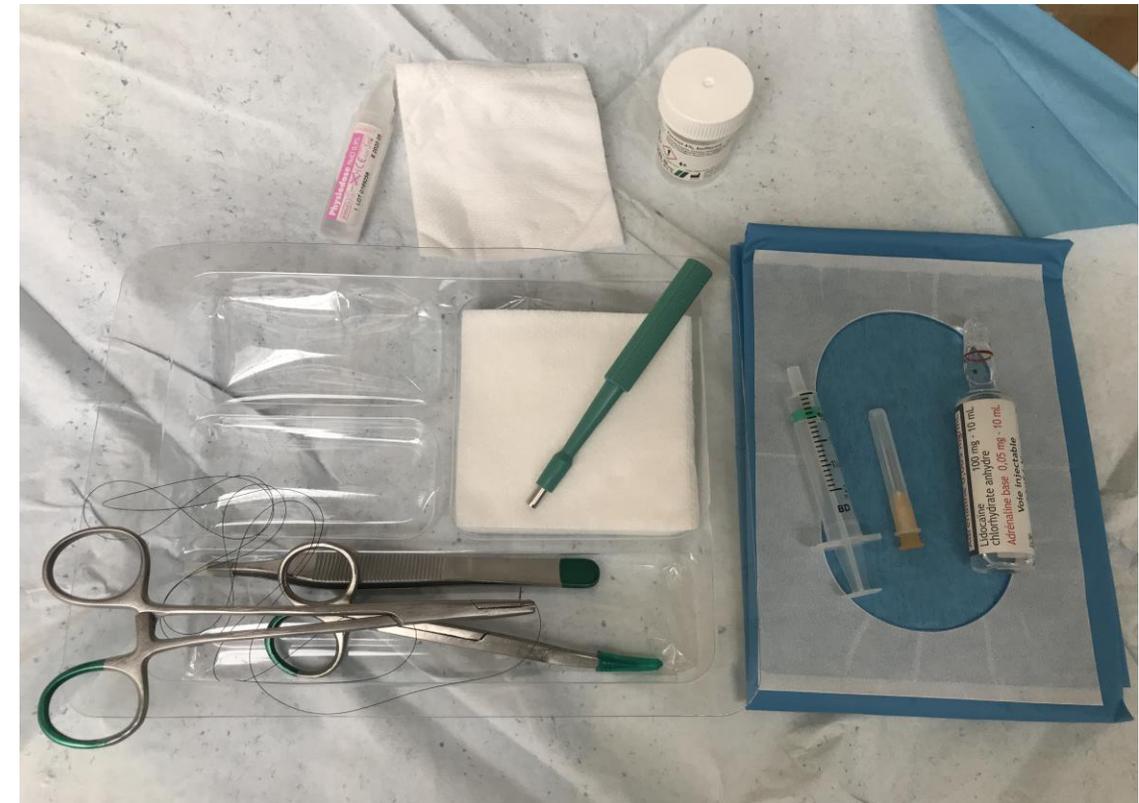
2- Choix du site selon suspicion clinique

- Devant une suspicion clinique de stomatite bulleuse d'autre type, comme un érythème polymorphe, la biopsie ne sera que peu contributive par opposition au diagnostic clinique.



3- Matériel et technique

- Matériel:
 - Aiguille faible diamètre + surveiller axe pour ne pas favoriser de décollement.
 - Anesthésique local sans vasoconstricteur
 - Punch ou Bistouri selon habitude
 - Aspiration à proximité mais pas sur site
 - Fil de suture Résorbable + compresses humides pour hémostase sans décollement
- L'échec de l'IFD est garanti en cas de décollement du prélèvement. En cas de décollement post-biopsie, il sera à prendre en compte lors d'éventuelles sutures.



3- Matériel et technique

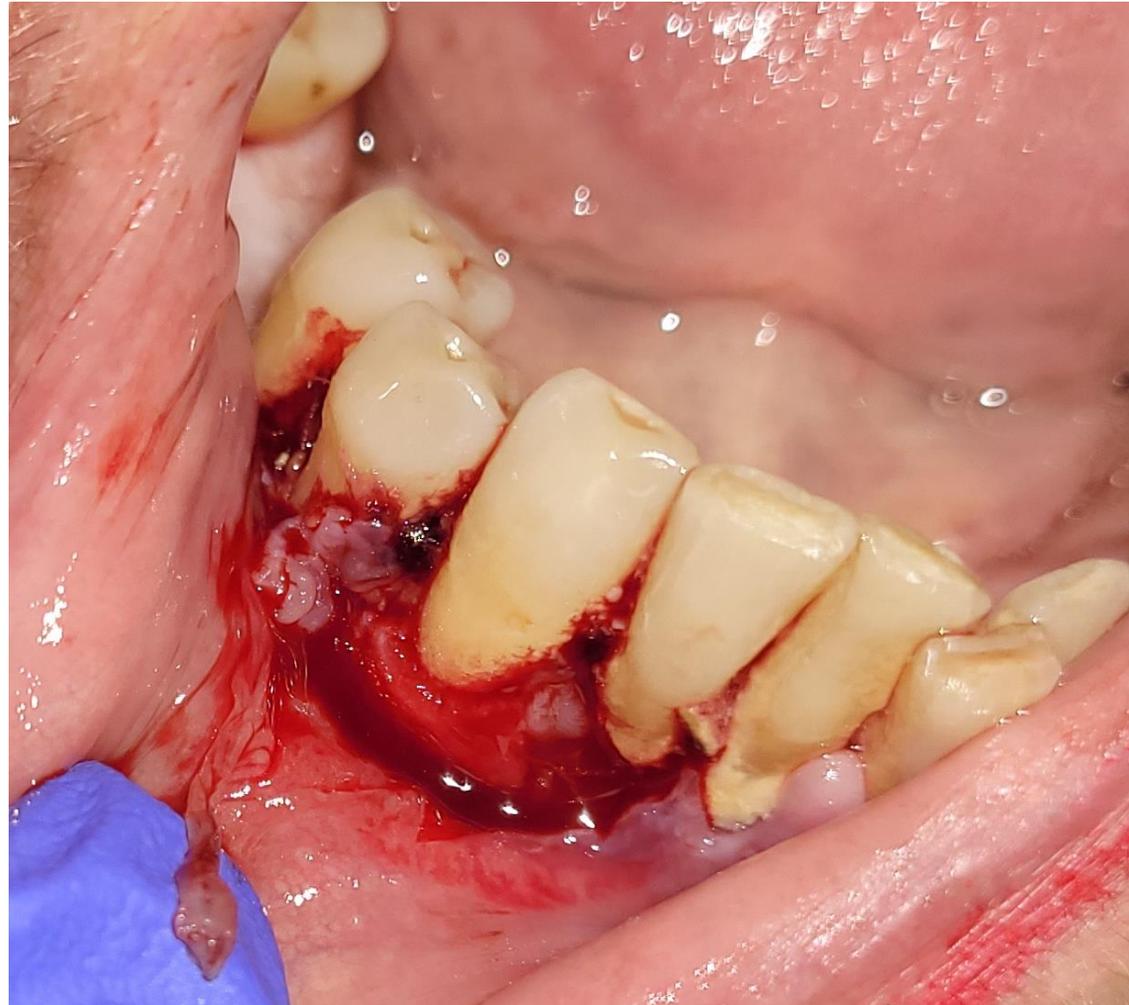


4- Echecs Biopsiques

- Lorsqu'une situation semble vouée à l'échec de la biopsie, ne pas hésiter à favoriser des prélèvements cutanés ou retarder l'intervention
Les éléments diagnostiques du lichen plan seront aussi contributifs que ceux concernant le décollement.
- L'inflammation gingivale et parodontale favorise le décollement per-opératoire, une mise en condition tissulaire via une accentuation de l'hygiène orale ou un détartrage peut être souhaitable.



4- Echecs Biopsiques

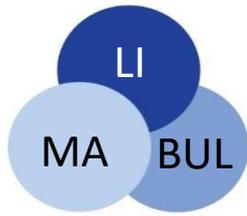


4- Echecs Biopsiques



4- Echecs Biopsiques





5- THM

- Biopsies délicates, servant à **confirmer** une orientation diagnostique clinique
- Ne pas hésiter à **multiplier** les prélèvements et sites
- Des diagnostics différentiels parfois *subtils*
- Une intervention difficile; à employer au sein d'un arsenal d'exploration complet
- Ne pas hésiter à *repousser* une intervention
- Le décollement n'est souvent pas évitable, l'important est qu'il survienne **après** le prélèvement

Les examens complémentaires dans les MBAI: comment s'y retrouver ?

Frédéric Caux

Centre de Référence des maladies bulleuses auto-immunes & Service de Dermatologie;

Université Paris 13, Hôpital Avicenne, Bobigny

5^{ème} Journée Nationale du GEMUB, 28 Novembre 2022

Conflits d'intérêt:

Investigateur dans des essais cliniques
d'Argenx, Astra Zeneca, Regeneron, Sanofi

Classification des MBAI

La classification des MBAI est complexe car elle prend en compte en même temps différents critères cliniques et immunologiques...

Groupe des Pemphigus

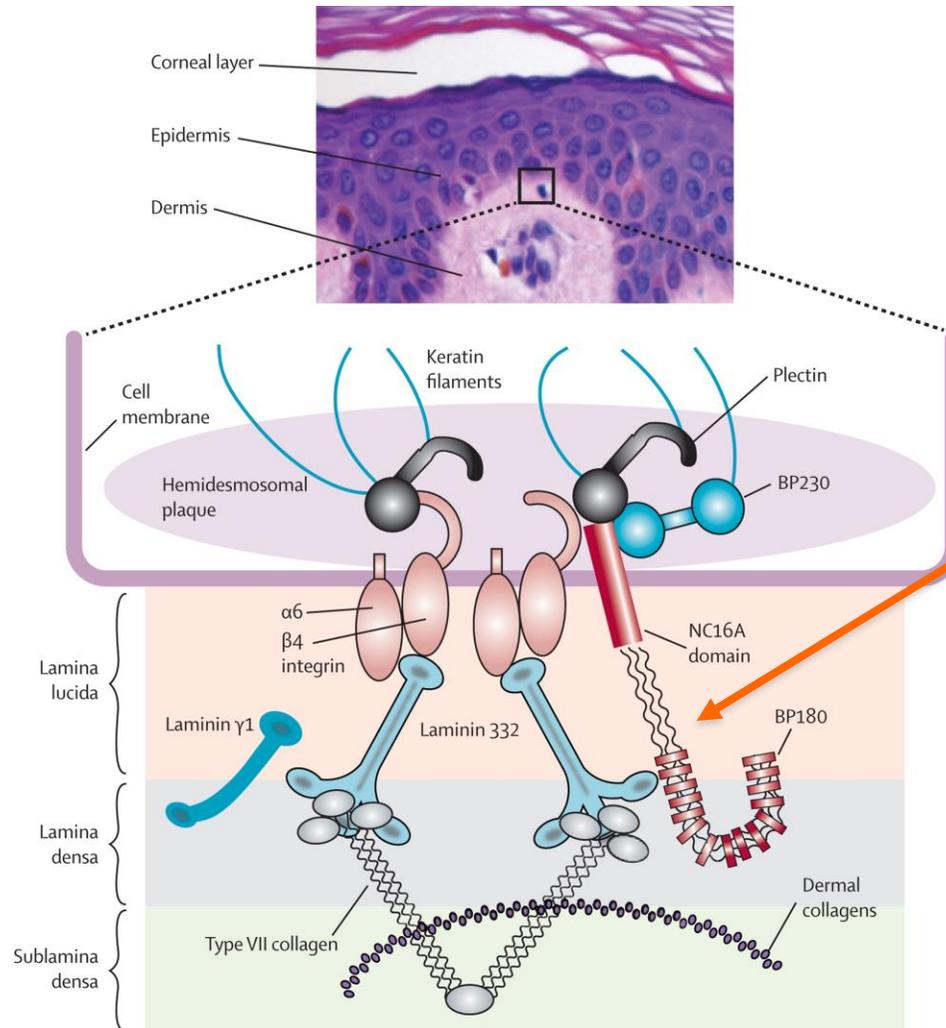
- Pemphigus vulgaire
- Pemphigus foliacé
- Pemphigus paranéoplasique
- Pemphigus à IgA

Groupe des Pemphigoïdes

- Pemphigoïde bulleuse
- Pemphigoïde de la grossesse
- Pemphigoïde des muqueuses
- Pemphigoïde à p200
- Dermatose à IgA linéaire
- Epidermolyse bulleuse acquise

Dermatite herpétiforme

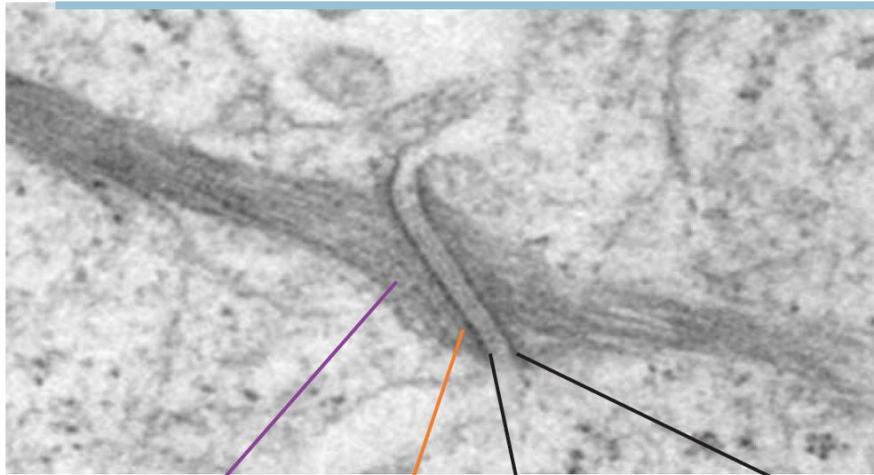
Antigènes cibles de la jonction dermo-épidermique



Autoantigènes des maladies bulleuses auto-immunes de la JDE

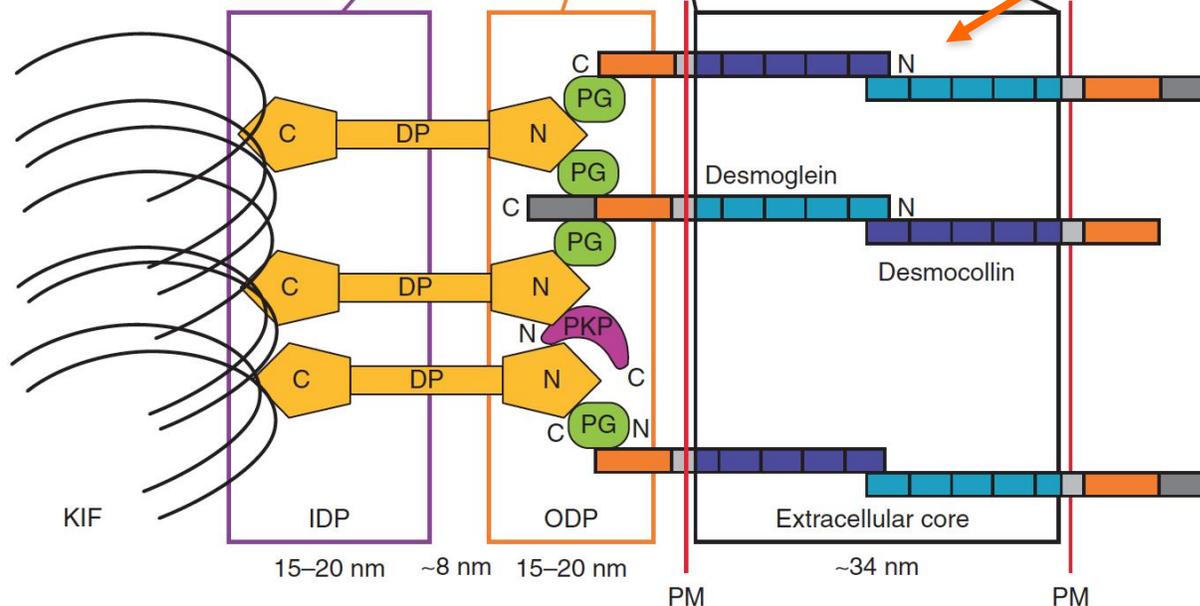
- BP230
- BP180
- Intégrine $\alpha6\beta4$
- Laminine 332
- Collagène 7

Antigènes cibles du desmosome



Autoantigènes des pemphigus

- Desmogléine 3
- Desmogléine 1
- Périplakine
- Envoplakine
- Desmoplakines I, II



Histologie standard (1)

Biopsie cutanée

Biopsie muqueuse:

- buccale
- génitale
- anale
- nasale
- conjonctivale
- oesophagienne

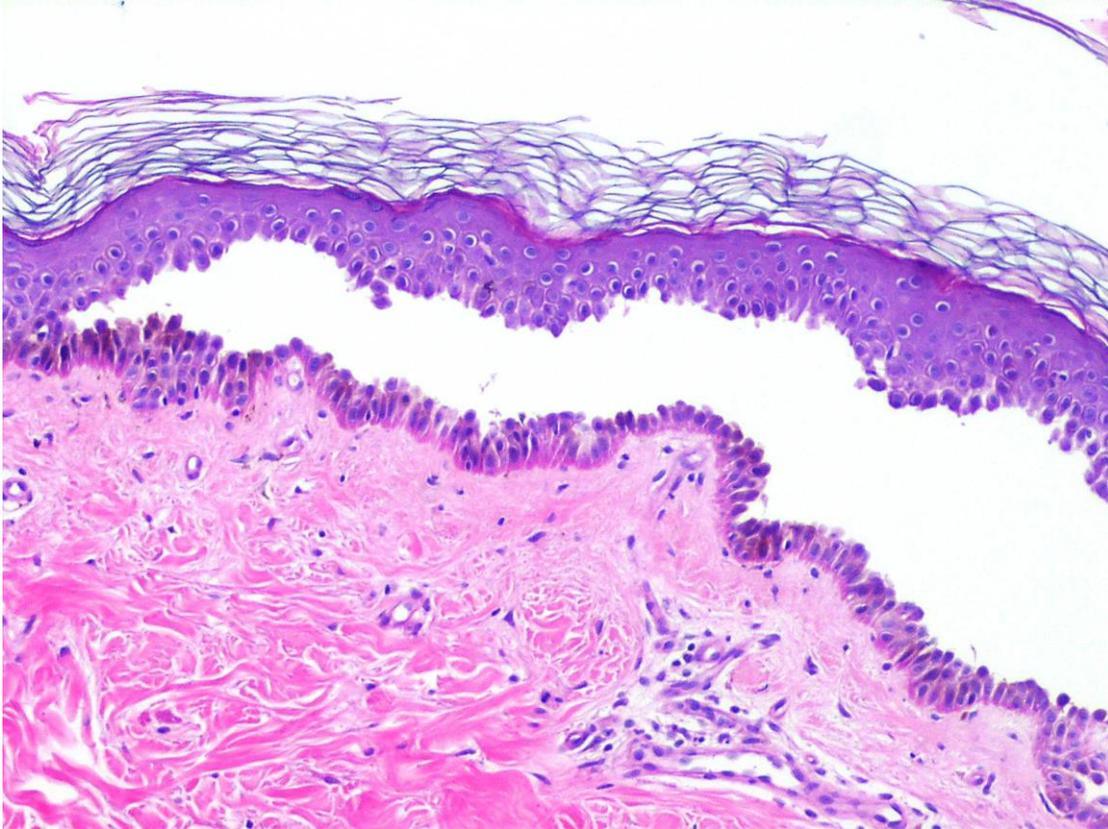


Biopsie sur la bordure d'une bulle ou emportant une vésicule

Histologie:

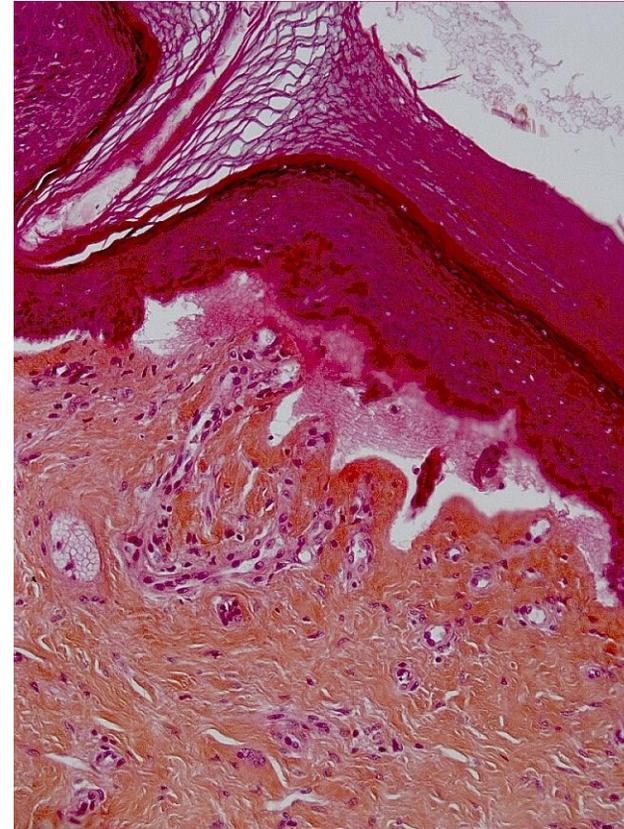
- présence d'une bulle
- siège de la bulle:
 - intra versus sous-épithéliale/épidermique
 - > pemphigus versus pemphigoïde
 - niveau du clivage intraépidermique pour le pemphigus
- présence et nature d'un infiltrat dans le chorion/derme: neutrophiles, éosinophiles, lymphocytes
- présence d'une acantholyse: pemphigus

Histologie standard (2)



Pemphigus vulgaire:

- présence d'une bulle intra-épidermique
- clivage suprabasal



Pemphigoïde des muqueuses :

- présence d'une bulle sous-épidermique
- pas de nécrose kératinocytaire
- pas d'infiltrat inflammatoire

Immunofluorescence directe (1)

Biopsie cutanée

Biopsie muqueuse:

- buccale
- génitale
- anale
- nasale
- conjonctivale
- oesophagienne



Biopsie en péri-bulleux

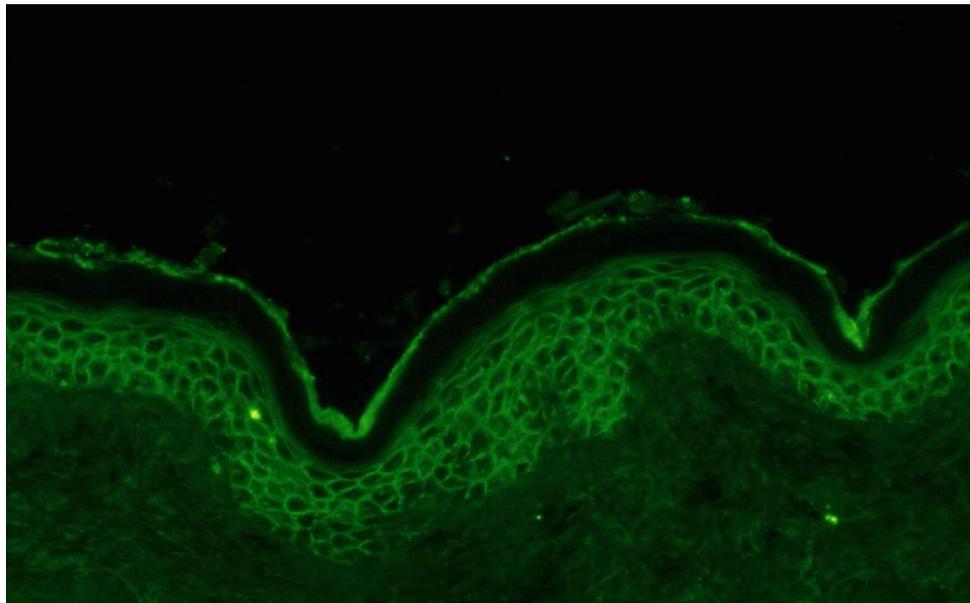
Transport pour IFD:

- en ville: liquide de Michel
- à l'hôpital: directement au laboratoire
(dans sérum physiologique ou dans azote liquide)

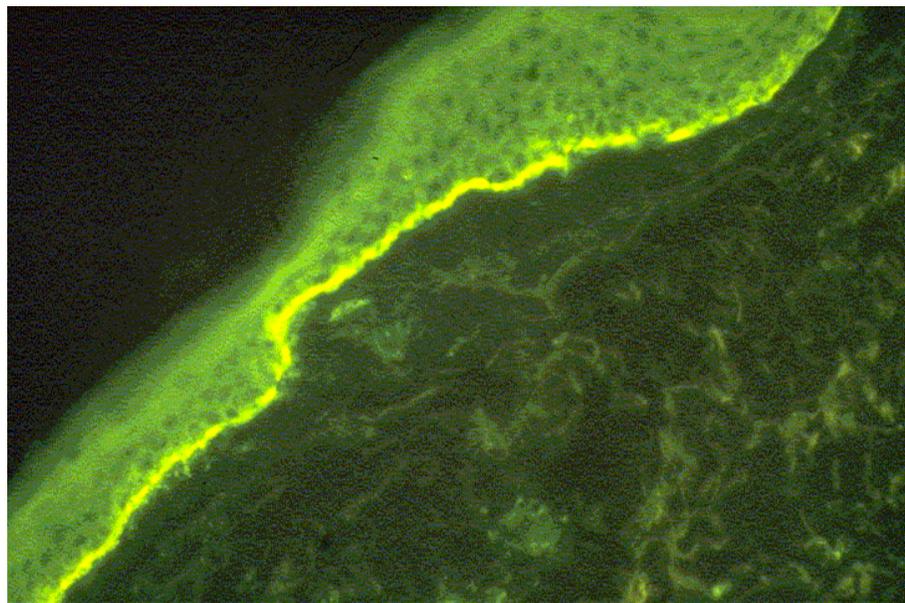
IFD:

- marquage de la JDE/JCE ou intercellulaire
-> pemphigoïde versus pemphigus
- nature des dépôts: IgG, IgA, C3, (IgM)
- type de dépôts: linéaires ou granuleux
- évaluation semi-quantitative des dépôts:
-> dépôts à la JDE en IgA > IgG définit
la dermatose à IgA linéaire

Immunofluorescence directe (2)



Pemphigus:
marquage intercellulaire en IgG



Pemphigoïde des muqueuses:
dépôts linéaires d'IgG à la JDE



Dermatite herpétiforme:
dépôts granuleux d'IgA
des papilles dermiques

Serration pattern analysis (1)

Biopsie cutanée
pour IFD



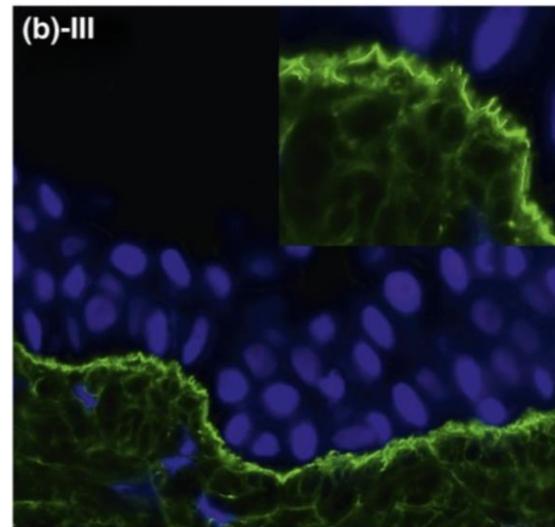
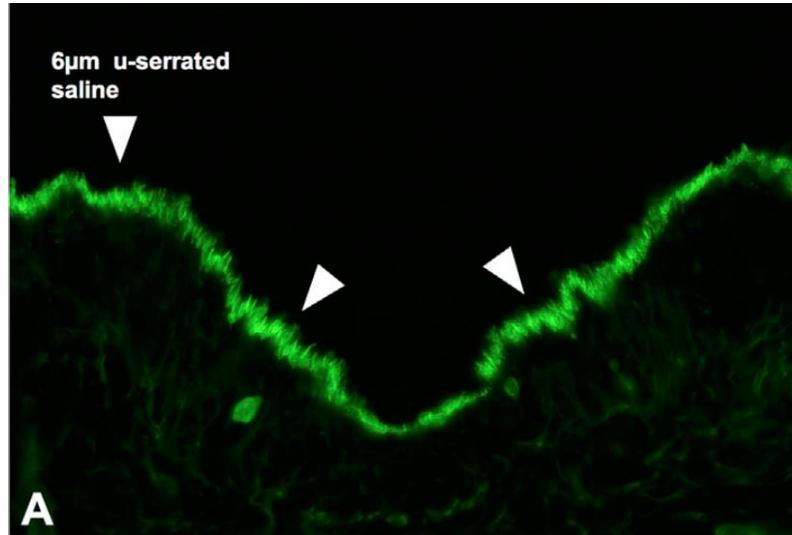
Serration pattern analysis:

- ou « analyse des crenelures »
- analyse au grossissement $\times 400$ des dépôts immuns à la JDE
- aspect en u : épidermolyse bulleuse acquise
- aspect en n : toutes les autres maladies de la JDE

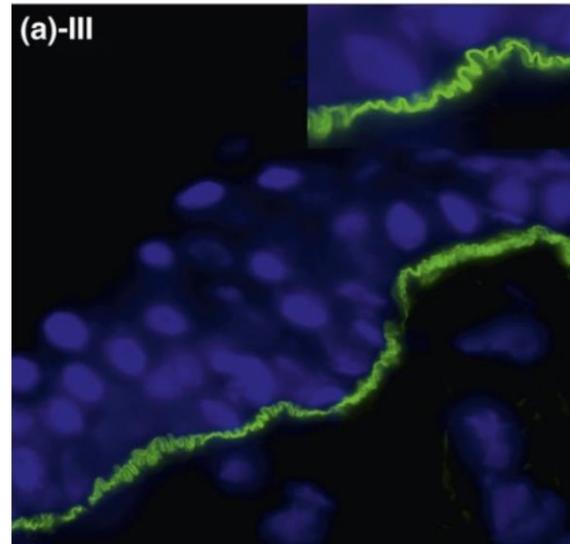
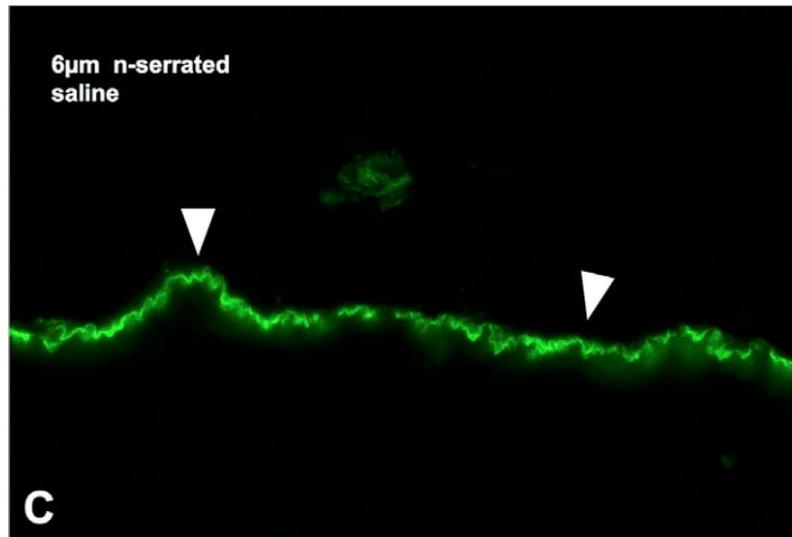
Limitations:

- disponibles dans de très rares centres en France
- nécessité des coupes $< 4 \mu$ et un praticien expérimenté
- n'est pas toujours interprétable (25%)
- n'est pas réalisable sur les muqueuses

Serration pattern analysis (2)



Epidermolyse bulleuse acquise:
aspect en u



Pemphigoïde bulleuse:
aspect en n

Immunomicroscopie électronique directe (1)

Biopsie cutanée

Biopsie muqueuse:

- buccale
- génitale
- anale
- nasale
- conjonctivale
- oesophagienne



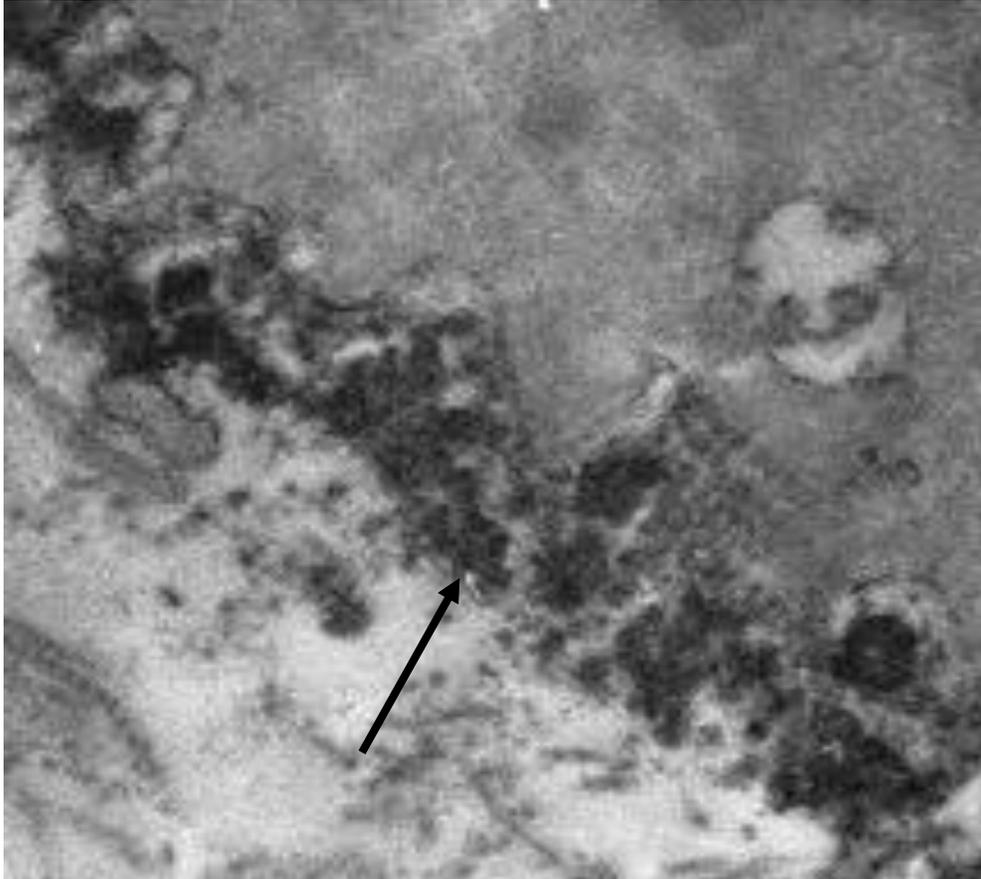
IME:

- Disponible dans très peu de centres universitaires
- « Gold standard » pour le diagnostic des MBAI de la JDE
- Dépôts sur les **hémidesmosomes**:
pemphigoïde bulleuse
- Dépôts à la partie basse de la **lamina lucida**:
pemphigoïde des muqueuses à Ac anti laminine 332
- Dépôts sur la **lamina densa**:
pemphigoïde des muqueuses à Ac anti BP180
- Dépôts sur les **fibrilles d'ancrage**:
épidermolyse bulleuse acquise

Limitations:

- disponibles dans de très rares centres en France
- nécessité de biopsier le patient dans le centre
- pas d'utilisation de corticoïdes au préalable

Immunomicroscopie électronique directe (2)



Epidermolyse bulleuse acquise:
- Dépôts sur les **fibrilles d'ancrage**:

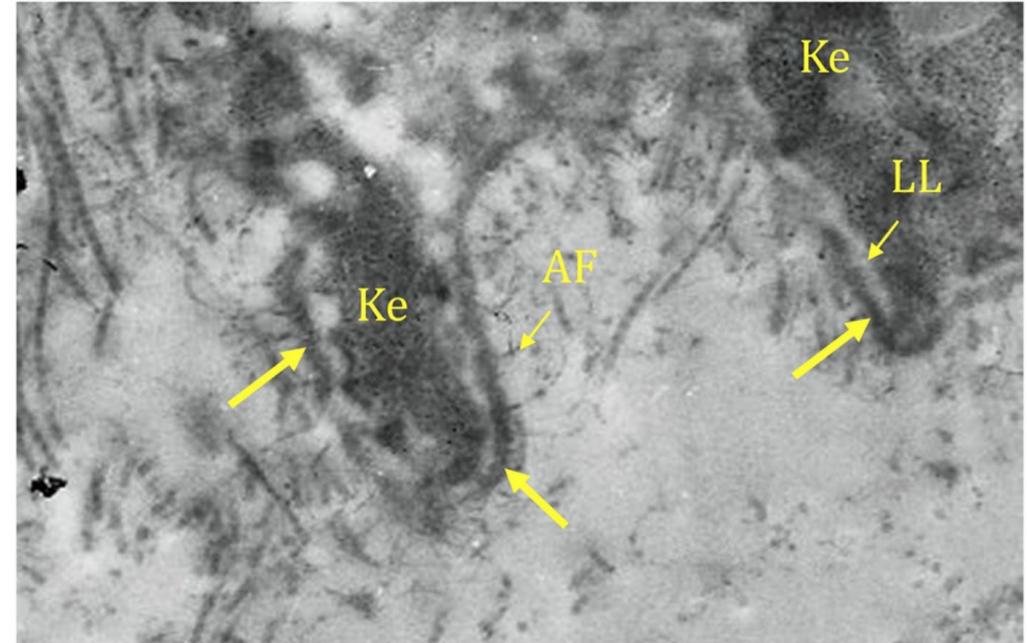


FIGURE 2 | Direct immunoelectron microscopy showing immune deposits (arrow) strictly localized in the lamina densa. Ke, keratinocyte; LL, lamina lucida; AF, anchoring fibril.

Zumelzu C, et al. *Front Med*, 2018 5: 268

Pemphigoïde des muqueuses induite par le pembrolizumab :
- Dépôts sur la **lamina densa**

Immunofluorescence indirecte

Réalisation sur différents substrats :

- oesophage de singe, de rat
- vessie de rat (pemphigus paranéoplasique)
- peau humaine

IFI:

- détection d'anticorps anti-membrane basale ou anti-substance intercellulaire
 - > pemphigoïde versus pemphigus
- recherche en routine d'IgG
- évalue le titre d'anticorps (souvent corrélé à la gravité de la maladie)

Limitations:

- dans certaines maladies (EBA, MMP), pas d'Ac ou titres faibles
- possibilité d'anticorps associé à une autre MBAI : « epitope spreading » (anti-BP180 dans l'EBA, anti-SIC dans les MMP)

Immunofluorescence indirecte sur peau clivée

IFI réalisée sur de la peau humaine clivée par le NaCl 1M

Le type de marquage oriente vers un type de MBAI de la JDE:

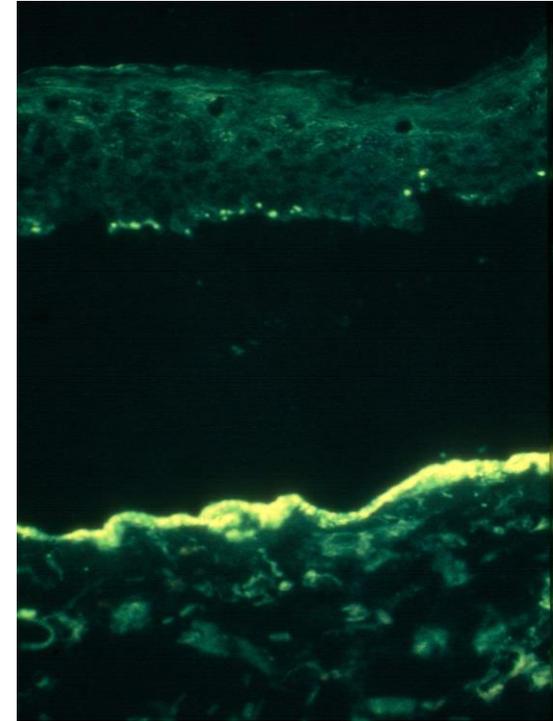
- marquage **épidermique**:
PB, MMP avec anti-BP180
- marquage **dermique**:
EBA, pemphigoïde P200, MMP avec anti-laminine 332

Avantages:

- peut sensibiliser l'IFI

Limitations:

- marquage combiné possible: MMP avec anti-BP180



Marquage sur le versant **dermique** de la peau clivée

ELISA

ELISA avec des protéines recombinantes:

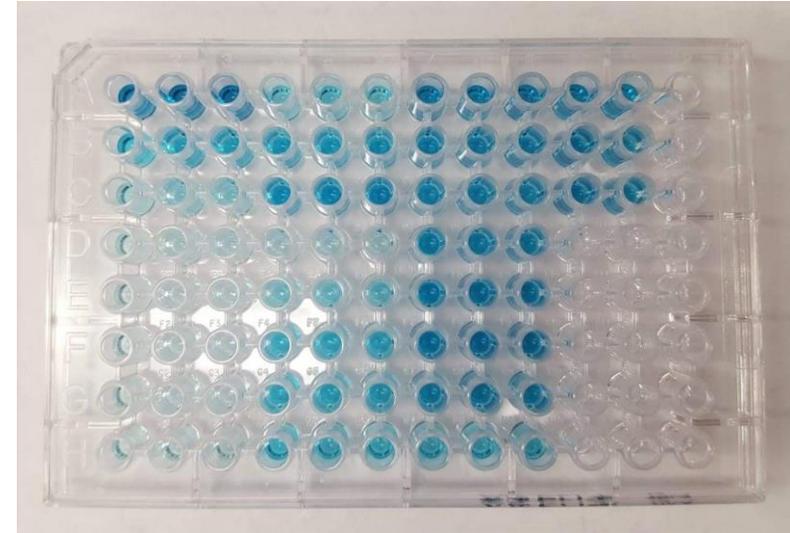
- BP230
- BP180 (NC16A)
- Collagène 7 (NC1)
- Desmogléine 1
- Desmogléine 3
- Envoplakine

Avantages:

- réalisation en routine
- rapide (1 kit explorant les 6 principaux antigènes)
- tests commercialisés
- standardisé

Limitations:

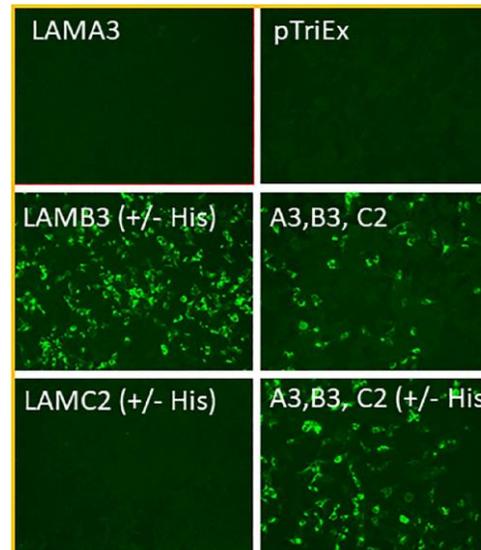
- pas de remboursement en ville



BIOCHIP

BIOCHIP:

- Coupes de tissus dont peau clivée et IFI sur cellules transfectées avec un vecteur exprimant un antigène cible: BP230, BP180, DSG1, DSG3 Collagène 7 (NC1)
- Collagène 7 (NC1)
- Laminine $\alpha3\beta3\gamma2$

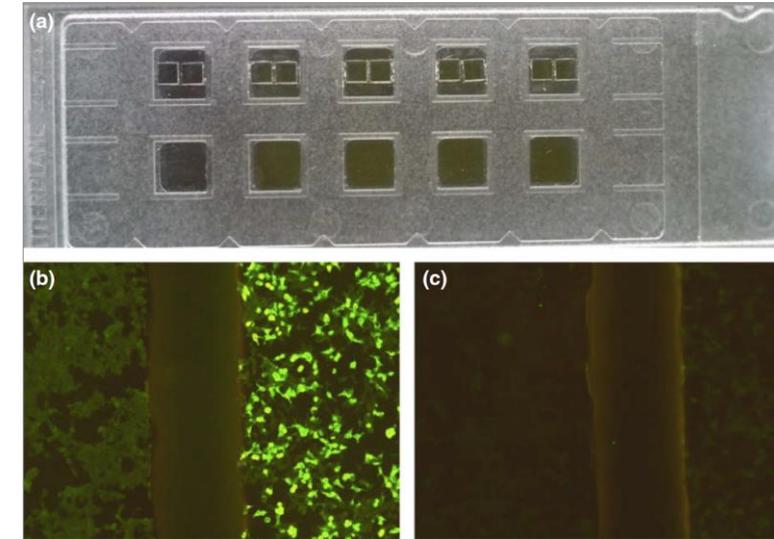


Avantages:

- test commercialisé

Limitations:

- peu répandu pour l'instant



Prost-Squarcioni C, et al. Br J Dermatol 2018; 179: 30-41

Détection Ac sérique anti-collagène 7

Holtsche MM, et al. Front Immunol 2021 Nov 25; 12: 773720

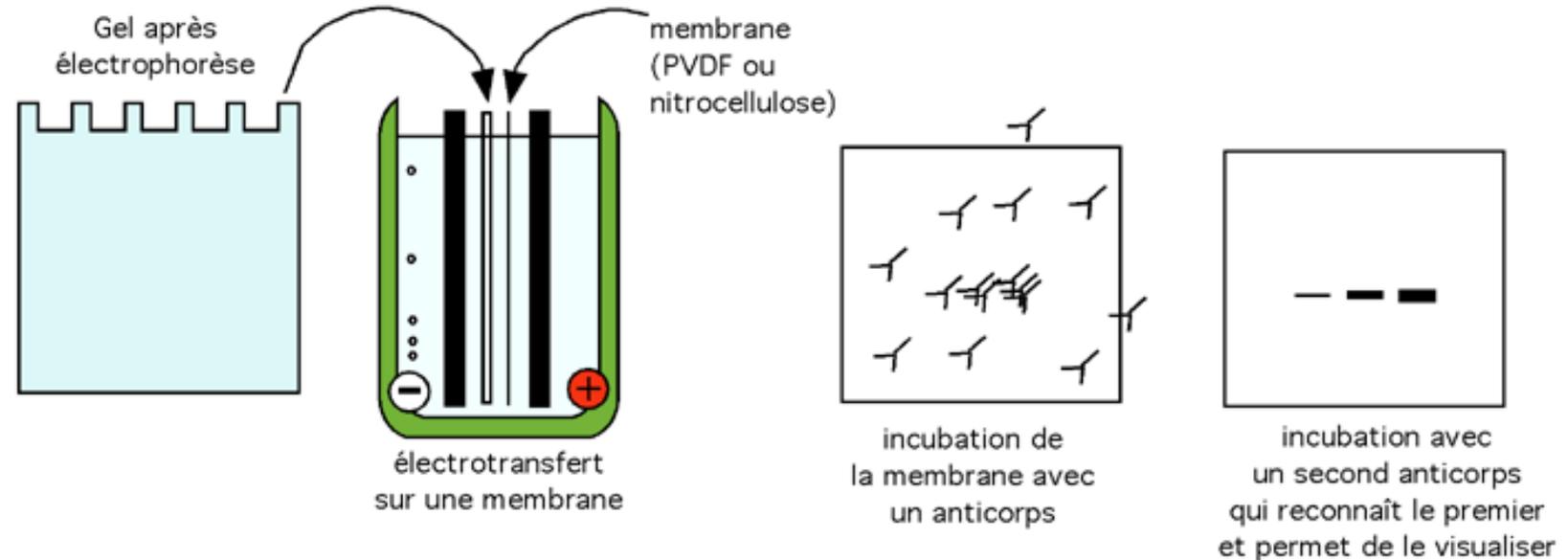
Détection Ac sérique anti-laminine 332

Immunotransfert (1)

Réalisation avec différents extraits (complexes):

- épidermique
- dermique
- placenta humain
- protéine recombinante (périplakine)

Technique:



Immunotransfert (2)

Résultat: détection d'anticorps reconnaissant:

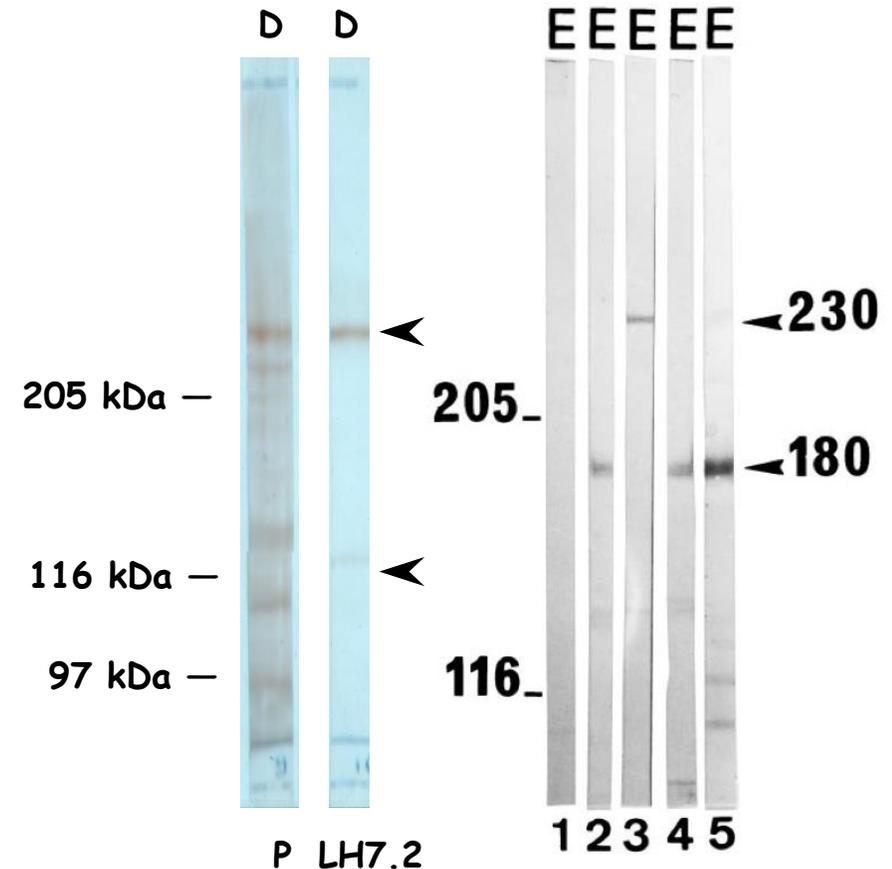
- BP180, LAD1, LABD97
- BP230
- collagène 7
- laminine 332
- intégrine $\beta 4$
- p200

Avantages:

- détection de tous les antigènes cibles en un test

Limitations:

- dans de rares centres universitaires
- réalisation longue et complexe



En pratique

La biopsie cutanéomuqueuse est nécessaire pour déterminer le **niveau de la bulle** et pour le **diagnostic différentiel**.

L'immunofluorescence directe est **indispensable** pour affirmer le caractère auto-immun de la maladie.

Les tests sérologiques sont utiles mais peuvent être négatifs dans la pemphigoïde des muqueuses.

Les **centres de référence et de compétence** permettent d'explorer les malades complexes (équipe multidisciplinaire, tests immunologiques) et proposer des traitements adaptés (y compris hors AMM ou en cours d'évaluation).





Hôpital Avicenne

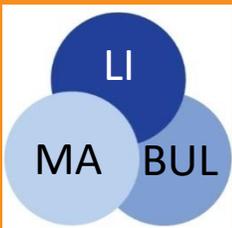
Merci de votre attention

Les traitements systémiques des pemphigoïdes des muqueuses

Dr Marina Alexandre, PH

Centre de référence des dermatoses bulleuses acquises auto-immunes
(MALIBUL)

Hôpital Avicenne, Bobigny
marina.alexandre@aphp.fr



- 
- **Liens d'intérêts** au cours des trois dernières années avec des sociétés commerciales en lien avec la santé

- Novartis Pharma
- Abbvie
- LEO Pharma
- UCB Pharma
- Janssen Cilag
- Amgen
- Lilly
- Sanofi Aventis

- **Investigatrice:** Regeneron, Argenx , Astra Zenecca

- 
- **Principes généraux**
 - **Traitement des formes non sévères**
 - **Traitement des formes sévères**

- **Principes généraux**
- Traitement des formes non sévères
- Traitement des formes sévères



**Contrôler les lésions
inflammatoires**



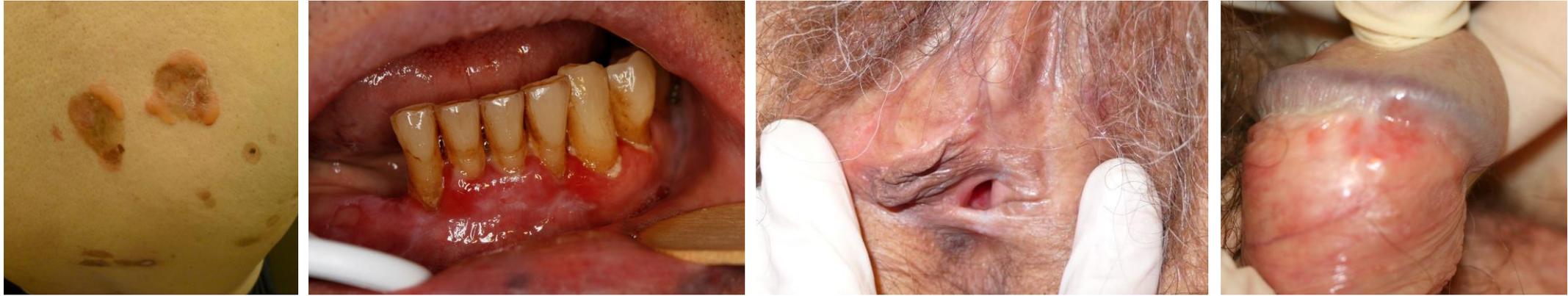
**Eviter l'aggravation des
lésions fibrosantes
(pronostic vital)**



**Eviter l'aggravation des
lésions fibrosantes
(pronostic fonctionnel)**

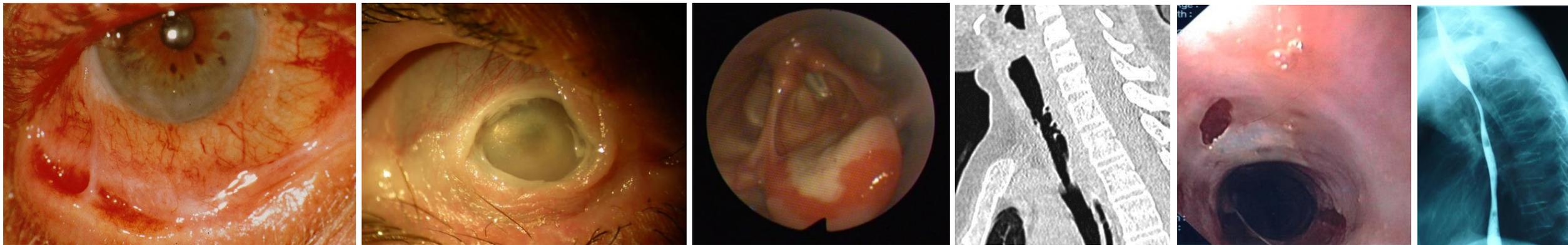
- **Recherche d'un médicament inducteur :**
 - IEC, gliptine, anti PD1-PDL1... et discuter son éventuel arrêt
- **Pas de bilan para-néoplasique systématique**
 - Sauf si PC à laminine 332 (ex laminine 5) à évoquer si IFI sur peau clivée + au plancher
- **Bilan d'extension exhaustif pluri-disciplinaire indispensable**
 - Peau, anus, OGE, bouche
 - Examen ORL systématique (50 % des atteintes laryngées sont asymptomatiques)
 - Examen OPHT: seulement si signe clinique
 - Endoscopie digestive haute: seulement si dysphagie
- **Evaluation de la sévérité**
 - Cf. plus loin
- **TT local toujours associé**

- **Formes peu sévères** : cutanées / buccales / génitales / anales / ORL hautes



→ *Corticothérapie locale, disulone, sulfasalazine, cyclines*

- **Formes sévères** : oculaires (> IIIA) / laryngées / bronchiques / œsophagiennes / > 3 sites atteints



→ *Immunosuppresseurs conventionnels (cyclophosphamide, MMF, RTX), IgIV*

- Principes généraux
- **Traitement des formes non sévères**
- Traitement des formes sévères

Traitement de 1^{ère} intention

PM peu sévère

Dapsone (1^{ère} intention)
Sulfasalazine
ou Tétracyclines (PM minime, gingivales pure)

PM sévère

Cyclophosphamide (1^{ère} intention) per os > IV
Rituximab (2^{ème} intention)
[MMF, anti-TNF α , IgIV... = 3^{ème} intention]

+

Dapsone / Sulfasalazine / Tétracyclines

+

Traitement local ++

(Pas de CcT générale: risque de cortico-dépendance à niveau élevé++)

Traitement de 1^{ère} intention

PM peu sévère

Dapsone (1^{ère} intention)
Sulfasalazine
ou Tétracyclines (PM minime, gingivales pure)

PM sévère

Cyclophosphamide (1^{ère} intention) per os > IV
Rituximab (2^{ème} intention)
[MMF, anti-TNF α , IgIV... = 3^{ème} intention]

+

Dapsone / Sulfasalazine / Tétracyclines

+

Traitement local ++

(Pas de CcT générale: risque de cortico-dépendance à niveau élevé++)



- **3 objectifs :**

- Soulager le patient
- Eviter l'apparition de nouvelles lésions et nouvelles cicatrices
- Eviter l'atteinte d'autres sites

- **3 phases :**

- Phase d'attaque : jusque mise en rémission, durée = **plusieurs semaines**
- Phase de décroissance des doses : jusque dose minimale efficace, très lente, durée = **plusieurs mois**
- Phase d'entretien : jusqu'à ?, durée = **plusieurs années**, voire à vie...

Dapsone (Disulone®)

Traitement de choix++, carte majeure

Suffisante dans 75 % à 85 % des cas

Délai d'action long \geq 3-4 semaines

Effets secondaires constants

- Anémie hémolytique et macrocytose
- Coloration noire des selles / urines foncées
- Méthémoglobinémie (OK si $<$ 5 %)

Effets secondaires rares

- Agranulocytose
- Hépatites, Sd d'hyper-sensibilité médicamenteuse
- Hyperferritinémie à long terme (fer/dapsone + hémolyse)
- Neuropathie axonale sensitive \pm motrice des 4 membres

Bilan pré-thérapeutique

- G6PD
- NFS, créat, BHC, ferritine
- Recherche CI :
 - cardiopathie ischémique sévère
 - insuffisance respiratoire
 - anémie
 - neuropathie sévère

PM peu sévère : prescription de la dapsonsone

Stratégie de prescription de la disulone :

- A **dose progressivement croissante** : début à 50 mg (voire 25 mg : sujet âgé, poids < 50 kg)
- Augmentation par paliers de 25 mg tous les 15 j, **jusqu'à 1,5 ou 2 mg/kg/j**
- Adjonction de **spéciafoldine 5 mg : 2 cp/sem**

→ ***nécessaire pour bonne tolérance clinique et éviter l'arrêt du traitement qui pose un problème de choix thérapeutique par la suite***

PM peu sévère : évaluation après dapsonsone

2 Situations :

- **Rémission complète, tolérance acceptable** : maintien de la dose pendant 3 mois (en général vers 2 mg/kg) puis baisse très progressive / 3 mois jusqu'à 1 mg/kg
- **Efficacité insuffisante et/ou mauvaise tolérance clinique** (asthénie ou dyspnée trop importante) en général liée à une mauvaise tolérance biologique (perte de plus de 2 g/dl d'Hb et méthémoglobinémie > 7 %)

→ ajout de sulfasalazyne

Sulfasalazyne (Salazopyrine®)

Carte mineure

Délai d'action long \geq 3-4 semaines

Effets secondaires constants

- Inconfort digestif
- Minime hémolyse

Effets secondaires rares

- Agranulocytose
- Sd d'hypersensibilité médicamenteuse
- Dysgueusie / dysosmie

Bilan pré-thérapeutique

- G6PD
- NFS, créat, BHC, ferritine
- Recherche CI :
 - allergie à l'aspirine
 - allergie aux sulfamides

Stratégie de prescription de la sulfasalazyne :

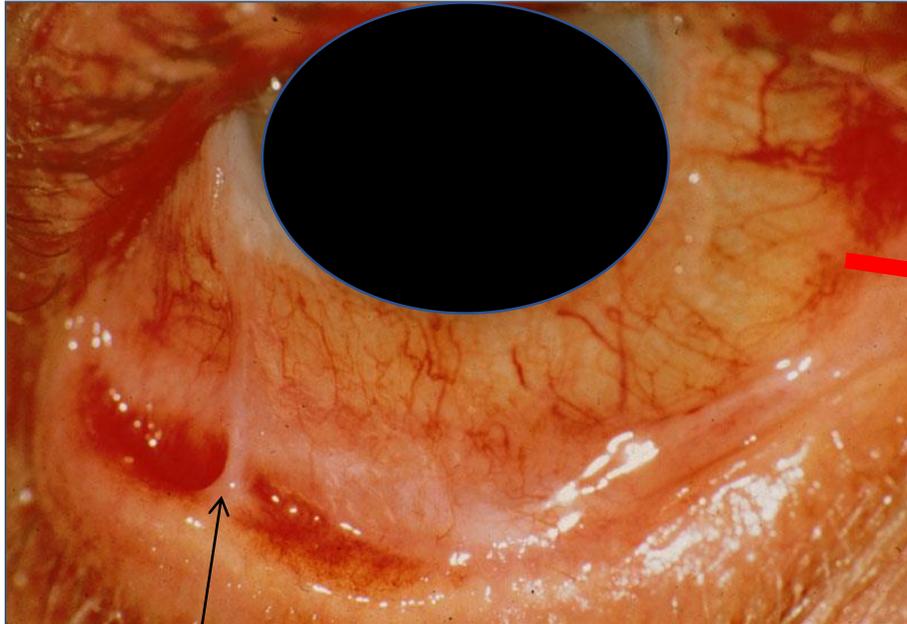
- Au cours des repas
- Bien répartir les prises sur les différents repas
- A **dose progressivement croissante** : début à 2 cp/j (1g) augmentation par paliers de 1 g toutes les semaines maximum 4 g/j

→ Si échec dapsons + sulfasalazyne :
passer au traitement des formes sévères

- 
- **A réserver aux formes mineures avec peu de gène**
 - **200 mg/j**
 - **Utile en attendant le G6PD**
 - **Utile chez le sujet fragile, polypathologique...**

- Principes généraux
- Traitement des formes non sévères
- **Traitement des formes sévères**

PM de sévérité forte avec atteinte oculaire



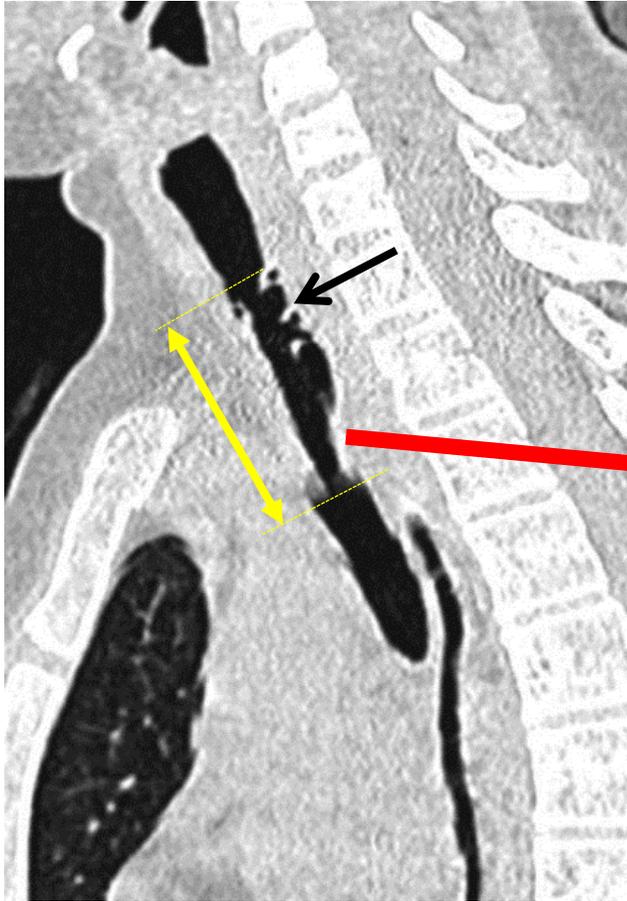
NON



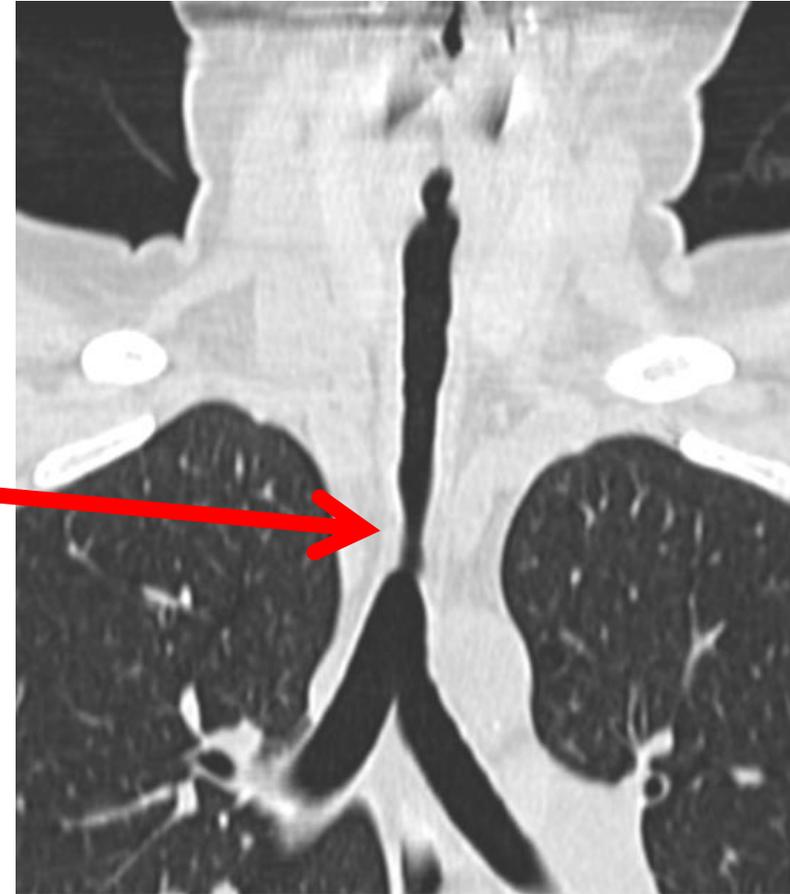
*Fibrose conjonctivale
stade IIC IIIA (symblepharon)*

*Fibrose conjonctivale
stade IV (ankyloblepharon)*

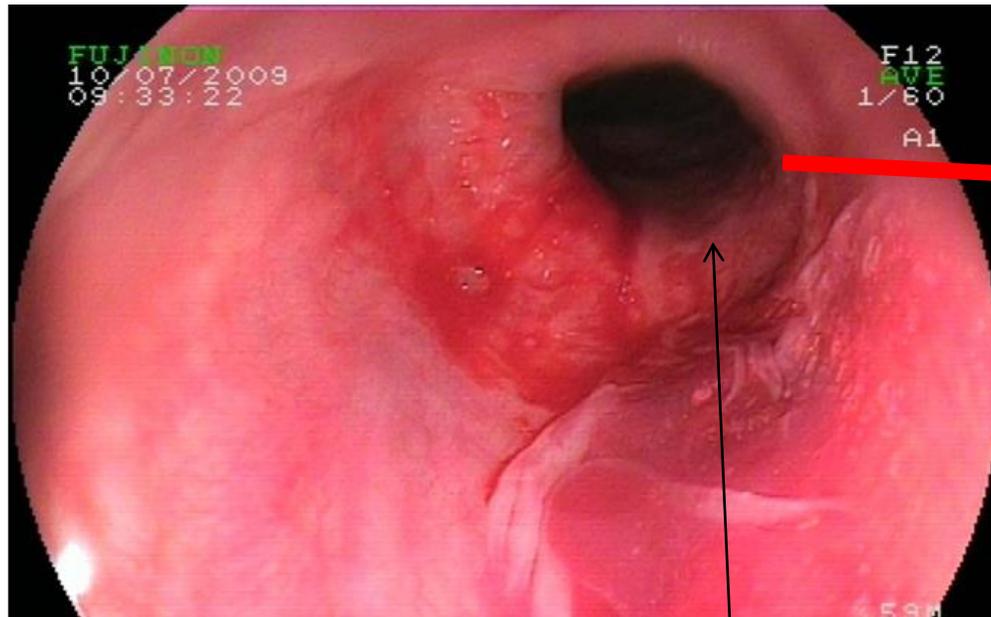
PM de sévérité forte avec atteinte laryngée ou trachéale



NON



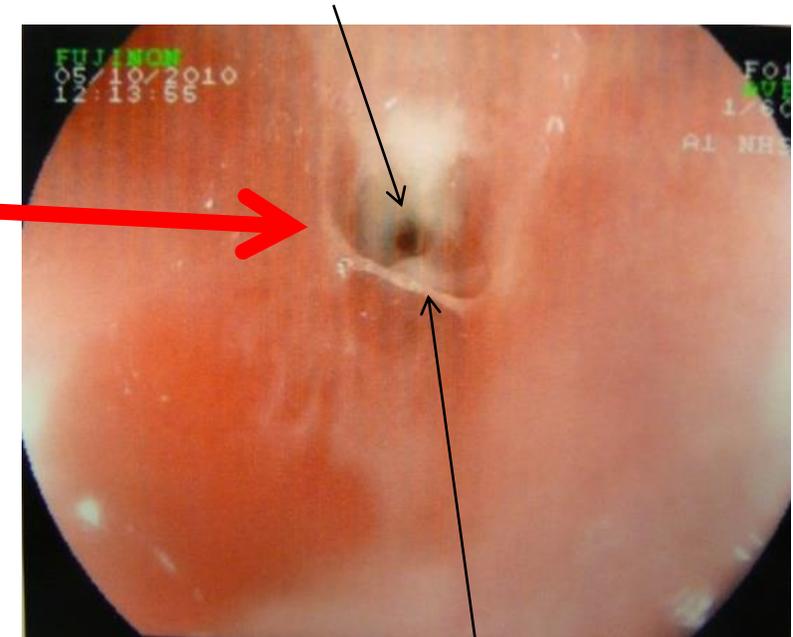
PM de sévérité forte avec atteinte oesophagienne



Sténose franchissable avec ressaut

NON

Sténose infranchissable



Synéchie

Traitement de 1^{ère} intention

PM peu sévère

Dapsone (1^{ère} intention)
Sulfasalazine
ou Tétracyclines (PM minime, gingivales pure)

PM sévère

Cyclophosphamide (1^{ère} intention) per os > IV
Rituximab (2^{ème} intention)
[MMF, anti-TNF α , IgIV... = 3^{ème} intention]

+

Dapsone / Sulfasalazine / Tétracyclines

+

Traitement local ++

(Pas de CcT générale: risque de cortico-dépendance à niveau élevé++)

• 4 objectifs :

- Soulager le patient
- Eviter l'apparition de nouvelles lésions et nouvelles cicatrices
- Eviter l'atteinte d'autres sites
- **Eviter les évolutions dramatiques fonctionnelles ou vitales**

• 4 phases :

- 1^{ère} phase : introduction de l'IS + TT local
 - 2^{ème} phase : introduction de la dapsoné en association
 - 3^{ème} phase (consolidation) : poursuite IS + dapsoné, arrêt TT local
 - 4^{ème} phase : arrêt IS, poursuite dapsoné **plusieurs années**, voire à vie...
- } Phase d'attaque (jusqu'à RC)

- **Introduction d'un immunosuppresseur (en association à la dapsoné)**
 - Cyclophosphamide *per os* ++ ou rituximab
 - Délai d'action \geq 3-4 semaines

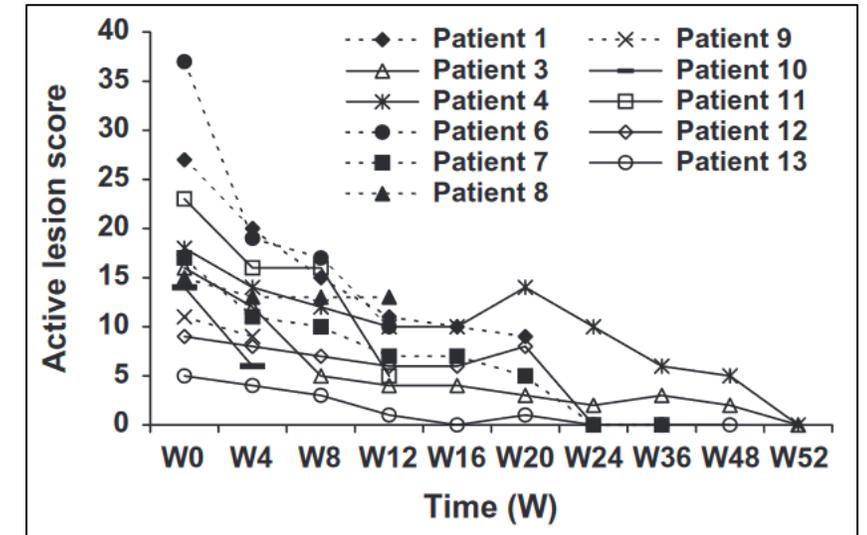
- **La plupart du temps : pas de corticothérapie générale** 
 - Risque de corticodépendance à dose élevée
 - Exception : **urgence vitale immédiate**

Oral cyclophosphamide without corticosteroids to treat mucous membrane pemphigoid

E.M. Munyangango,¹ C. Le Roux-Villet,¹ S. Doan,² F. Pascal,^{1,3} I. Soued,⁴ M. Alexandre,¹ M. Heller,⁶ N. Lièvre,⁶ F. Aucouturier,⁵ F. Caux,¹ L. Laroche¹ and C. Prost-Squarcioni^{1,6}

Série de 13 PM sévères : cyclophosphamide per os 2 mg/kg/j sans corticothérapie générale, suivi 1 an avec scoring

- Amélioration chez 11/13 dès le 1^{er} mois,
- RP (69 %) : 9/13, délai 4 - 52 sem (médiane à 8 sem)
- RC (54 %) : 7/13, délai 14 - 52 semaines (médiane 24)
- Aucune rechute après l'arrêt du traitement
- Lymphopénie chez 9 patient·es, nécessité d'un arrêt chez 6 non en RC
- Pas de complication infectieuse



→ Efficacité avec effet rémanent et RAPIDITE

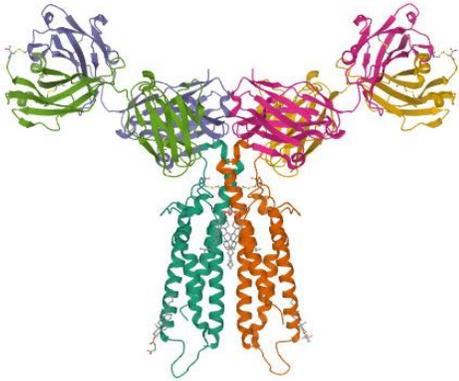
→ Problème des lymphopénies

• Bilan pré-thérapeutique :

- Classique des IS
- Penser aux vaccinations : pneumocoque, grippe, COVID-19...
- Recherche CI : âge jeune (fertilité), cancer, obstruction des voies urinaires, lymphopénie...

• Stratégie de prescription de l'endoxan per os :

- Débuter à 2 mg/kg/j le matin avec boissons abondantes
- Surveillance NFS-plaquettes 1 fois/sem
- Adaptation au taux de lymphocytes : $< 1000/\text{mm}^3$ \implies diminuer à 1 cp/j
 $< 700/\text{mm}^3$ \implies arrêt
- Si possible : à poursuivre 2 mois après la RC



- **Rituximab (Mabthera[®], Rixathon[®])** → Ac monoclonal anti-CD20

- Indications :

- Lymphomes non hodgkiniens, leucémie lymphoïde chronique...
- Polyarthrite rhumatoïde et autres connectivites / vascularites
- Pemphigus

- **Efficacité démontrée dans des séries rétrospectives (total = 112 patient-es)**

- Rémission complète ou quasi-complète : 71 - 84 %
 - ↳ Délai médian : 8,7 - 13 mois
- Rechutes : 36 - 40 %

Rituximab Therapy for Mucous Membrane Pemphigoid: A Retrospective Monocentric Study With Long-Term Follow-Up in 109 Patients

 **frontiers** | Frontiers in Immunology

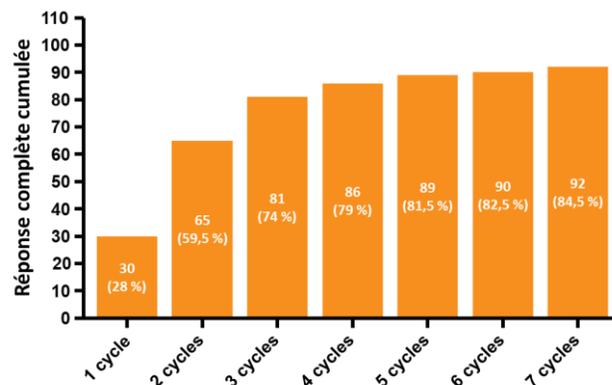
G r me Bohelay^{1,2†}, Marina Alexandre^{1†}, Christelle Le Roux-Villet¹,
Ishai Sitbon¹, Serge Doan³, Isaac Soued⁴, Jason Shourick⁵, Laurie Rousset¹,
Benoît Mellootte¹, Michel Heller⁶, Nicole Li vre⁶, Coralie Zumelzu¹, Florence Morin⁷,
Sabine Grootenboer-Mignot⁸, Eric Gabison³, Frédéric Caux^{1,2},
Catherine Prost-Squarcioni^{1,6,9†} and Philippe Musette^{1,2†}

Retrospective monocentrique (Avicenne)

109 patient es (53 hommes / 56 femmes)

Age médian : 70 ans [15 – 93]

Efficacité du RTX → **85,3 %** rémission complète



Action rapide :

- Délai médian d'obtention d'une RC : **12 mois**
- Nombre médian de **cycles avant RC** : **2** [1 - 7]

Rechutes : fréquentes mais facilement contrôlées

- Rechute après RC : **38 %**
- Délai médian : 9 mois [1 - 45]
- **92 % contrôlées** en 1 [0 - 4] cycles

Tolérance :

Effets indésirables graves : **22 %** des patient es

- Pneumopathies infectieuses	10
- Autres infections	6
- Autres	5

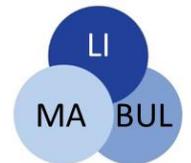
Décès : **6 patient es (5,5 %)**

- Sepsis sévère	1
- Cancer	2
- Autres	3

En cours en France → NCT03295383

Essai clinique randomisé comparant l'innocuité et l'efficacité du rituximab par rapport au cyclophosphamide oral dans les formes graves de pemphigoïde des muqueuses

- Essai interventionnel, phase 3
- Randomisé, contrôlé, multicentrique, en double aveugle
- Inclusions prévues : **130 patient·es** avec **PM sévère**
- Dapsone + RTX (1 g x2 M0 puis 1 g x2 M6) *versus* Dapsone + CYC (1 à 2 mg/kg/j 6 mois puis 0,75 mg/kg/j 6 mois)
- Critère de jugement principal : **RC ou RP à M12**



- **TT systémique toujours en association avec TT local**
- **Jamais de corticothérapie générale sauf situations exceptionnellement graves (dyspnée laryngée, cécité menaçante...)**
- **Formes peu sévères :**
 - Dapsone = TT de choix ± sulfasalazyne, cyclines...
- **Formes sévères :**
 - Excellents résultats du **rituximab** dans les formes graves et réfractaires
 - Essai prospectif en cours qui précisera aussi sa place par rapport au cyclophosphamide
- **PNDS facilement consultables sur le site de la HAS**
- **Les centres de références et compétences** peuvent aider à la prise en charge des malades en difficulté thérapeutique : **accueil des patient·es, RCP régulières, inclusion dans des essais...**

Thèse interne DESCO

**Etude observationnelle sur les pratiques de traitement du lichen oral
parmi les membres du GEMUB**

Rationnel de l'étude

- Pas de recommandations de bonnes pratiques concernant le traitement
- Pas de médicaments dédiés avec AMM en dehors Buccobet
- Prescriptions hors AMM
- Maladie polymorphe et plurifocale

Objectifs

- Objectif principal: Evaluer dans une population de spécialistes le traitement de première intention le plus fréquemment prescrit devant un lichen oral isolé.
- Objectifs secondaires:
 - Influence de la spécialité sur la prise en charge
 - Facteurs influençant le choix du traitement
 - Douleur,
 - Lésions élémentaires
 - Monofocal *versus* Plurifocal
 - Forme galénique
 - Traitements de première intention
 - Traitements de deuxième intention
 - Quand adressez vous à un autre spécialiste pour la prise en charge
 - Durées des prescriptions

Spécialité et Mode exercice

- **Quelle est votre spécialité ?**
 - Chirurgien-dentiste
 - Chirurgien oral
 - Chirurgien dentiste spécialiste en Médecine bucco dentaire
 - Dermatologue
 - Stomatologue
 - Chirurgien maxillofacial
 - Autre : précisez
-
- **Quel est votre mode d'exercice ?**
 - Libéral
 - Hospitalier
 - Hospitalo-universitaire

En première intention,
quels est le traitement que vous prescrivez le plus souvent dans le lichen oral ?

- Corticothérapie orale systémique de courte durée
- Corticothérapie locale
- Rétinoïdes systémiques
- Immunosuppresseur local (Ciclosporine, tacrolimus...)
- Une corticothérapie générale de plus de 10 jours
- Un immunosuppresseur par voie systémique
- Autre

En première intention,
quelle forme galénique utilisez vous le plus souvent lorsque vous prescrivez une corticothérapie locale dans le lichen oral ?

- Corticothérapie locale en comprimés « buccobet »
- Corticothérapie locale en bain de bouche
- Corticothérapie locale en crème
- Corticothérapie locale en PMR (orabase ou autre)
- Corticothérapie locale en spray
- Corticothérapie en injection sous lésionnelle

En première intention,

lorsque vous prescrivez une corticothérapie locale dans le lichen oral à la phase de diagnostic initial vous prescrivez le plus souvent pour une durée de :

- 1 semaine
- 2 semaines
- 4 semaines
- 8 semaines
- 12 semaines
- Autre: préciser

En première intention,

quels éléments vous motivent le plus souvent à prescrire un traitement médicamenteux dans le lichen oral ?

- La présence d'un lichen dans la cavité orale (toutes formes cliniques confondues), qu'il soit symptomatique ou non
- La douleur
- La forme clinique : lichen oral ulcéré, érythémateux ou bulleux, qu'il soit douloureux ou non
- Les données de l'examen histologique (infiltrat inflammatoire..)
- Le risque de transformation en carcinome épidermoïde
- Autre : précisez

**En première intention,
le plus souvent vous prescrivez des traitements
locaux devant :**

- Une forme clinique orale localisée
- Une forme clinique orale diffuse
- Un lichen plurifocal (bouche et autre localisation)
- Une atteinte oesophagienne

En première intention,
pour un lichen oral kératosique sans atteinte
extra orale, non douloureux, d'aspect **réticulé**
quel traitement prescrivez-vous le plus souvent :

- Rien
- Un traitement local à base de vitamine A acide (trétinoïne)
- Un traitement chirurgical (lame, laser...)
- Une corticothérapie locale
- Une corticothérapie générale
- Un immunosuppresseur
- Autre précisez

En première intention,

pour un lichen oral kératosique sans atteinte extra orale, non douloureux, d'aspect en plaque quel sont les deux traitements que vous prescrivez le plus souvent :

- Rien
- Un traitement local à base de vitamine A acide (trétinoïne)
- Un traitement chirurgical (lame, laser...)
- Une corticothérapie locale
- Un immunosuppresseur local
- Une corticothérapie générale
- Autre précisez

En première intention, pour un lichen oral sans atteinte extra orale d'aspect érythémateux, érosif, ulcéré est le traitement que vous prescrivez le plus souvent :

- Rien
- Un traitement local à base de vitamine A acide (trétinoïne)
- Un traitement chirurgical (lame, laser...)
- Une corticothérapie locale
- immunosuppresseur local
- Une corticothérapie générale
- Autre précisez

En première intention, pour un lichen oral avec atteinte oesophagienne quel est le traitement que vous prescrivez le plus souvent :

- Corticothérapie systémique long cours
- Mycophénolate mofétil
- Méthotrexate
- Azathioprine
- Hydroxichloroquine
- Acitrétine
- Autres : précisez

En deuxième intention,

quels sont les 2 traitements que vous prescrivez le plus souvent dans le lichen oral sans atteinte extra orale?

- Aucun traitement n'est prescrit, j'adresse mon patient
- Tacrolimus topique
- Corticothérapie locale avec une autre forme galénique
- Corticothérapie systémique long cours
- Mycophénolate mofétil
- Méthotrexate
- Azathioprine
- Hydroxichloroquine
- Acitrétine
- Autres : précisez

En deuxième intention,

quels sont les 2 traitements que vous prescrivez le plus souvent dans le lichen oral avec atteinte extra orale (peau et/ou génitale et/ou cuir chevelu et/ou ongles)?

- Aucun traitement n'est prescrit, j'adresse mon patient
- Tacrolimus topique
- Corticothérapie locale avec une autre forme galénique
- Corticothérapie systémique long cours
- Mycophénolate mofétil
- Méthotrexate
- Azathioprine
- Hydroxichloroquine
- Acitrétine
- Autres : précisez

En troisième intention,

quels sont les 2 traitements que vous prescrivez le plus souvent dans le lichen oral sans atteinte extra orale?

- Aucun traitement n'est prescrit, j'adresse mon patient
- Tacrolimus topique
- Corticothérapie locale avec une autre forme galénique
- Corticothérapie systémique long cours
- Mycophénolate mofétil
- Méthotrexate
- Azathioprine
- Hydroxichloroquine
- Acitrétine
- Autres : précisez

En troisième intention,

quels sont les 2 traitements que vous prescrivez le plus souvent dans le lichen oral avec atteinte extra orale (peau et/ou génitale et/ou cuir chevelu et/ou ongles)?

- Aucun traitement n'est prescrit, j'adresse mon patient
- Tacrolimus topique
- Corticothérapie locale avec une autre forme galénique
- Corticothérapie systémique long cours
- Mycophénolate mofétil
- Méthotrexate
- Azathioprine
- Hydroxichloroquine
- Acitrétine
- Autres : précisez

En troisième intention,

quels sont les 2 traitements que vous prescrivez le plus souvent dans le lichen oral avec atteinte extra orale (peau et/ou génitale et/ou cuir chevelu et/ou ongles)?

- Aucun traitement n'est prescrit, j'adresse mon patient
- Tacrolimus topique
- Corticothérapie locale avec une autre forme galénique
- Corticothérapie systémique long cours
- Mycophénolate mofétil
- Méthotrexate
- Azathioprine
- Hydroxichloroquine
- Acitrétine
- Autres : précisez

Lorsque le lichen plan est contrôlé (absence de douleur mais persistance de kératose non suspecte) vous prescrivez le plus souvent:

- Un traitement à utiliser de façon continu au long cours
- Un traitement à prendre de façon ponctuelle en cas de nouvelle poussée inflammatoire

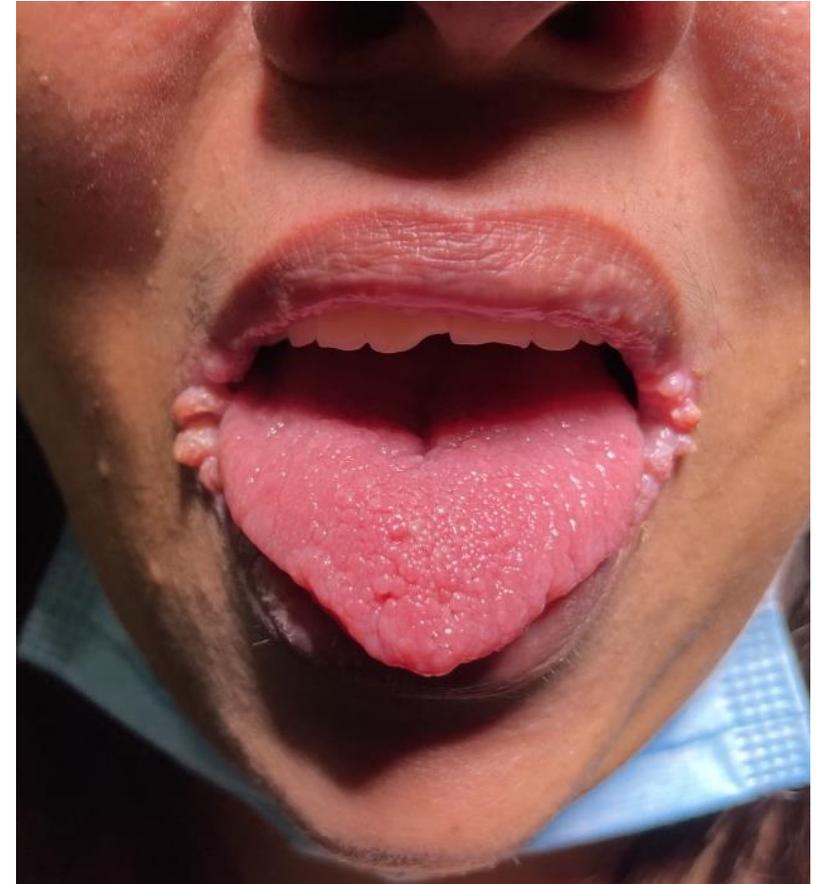
Yasmina D.

Drs Aymonier M., Laurans R., Massereau E.



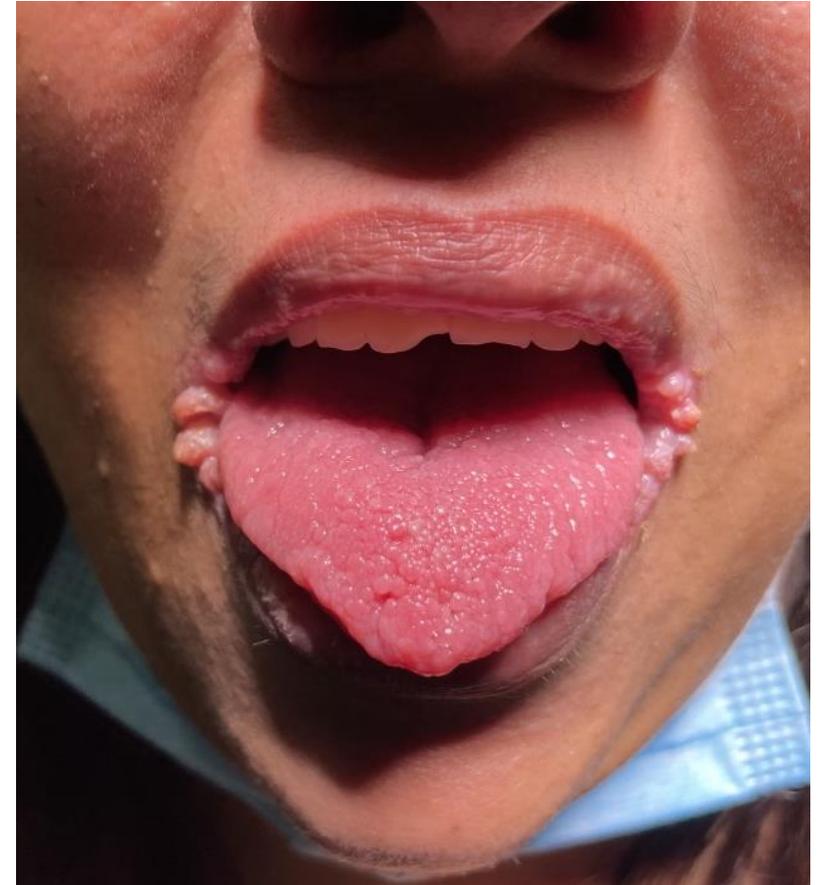
Interrogatoire

- Femme 45 ans
- Antécédents
 - Malformation artériovoineuse cuisse G multiopérée embolisée en 2013, suites compliquées de lésions nerveuses douloureuses +++
 - HTA
 - Tachycardie
 - Polypes estomac et colon
 - Thalassémie mineure
 - Thyroïdectomie totale
 - Obésité
 - Appendicectomie
 - Diabète II
 - Hypercholestérolémie
 - Tabagisme actif 30 PA
- Antécédents familiaux :
 - Fille (asthme, anévrisme cérébral)



Traitements

- Lisinopril (IEC)
- Tramadol 100 LP
- Lyrica 150
- Oxycontin
- Cymbalta 60
- Speciafoldine 5
- Levothyrox 175
- Metformine 500
- Omeprazole 20
- Lasilix 20
- Doliprane
- Versatis 5%
- Lovenox 0,5
- Candesartan 16
- Novorapid
- Lantus
- Trulicity 1,5mg
- Zyma D
- Lipanthyl 200



Histoire de la maladie

- Début des lésions fin été 2019
- Contexte particulier : divorce pour relations extra-conjugales début 2019
- Divorce aujourd'hui toujours compliqué avec ex qui est revenu sous le même toit car n'a pas les moyens de se loger
- Elève quasiment seule 5 enfants qui sont toujours à la maison avec beaucoup de soucis



Bilan sanguin

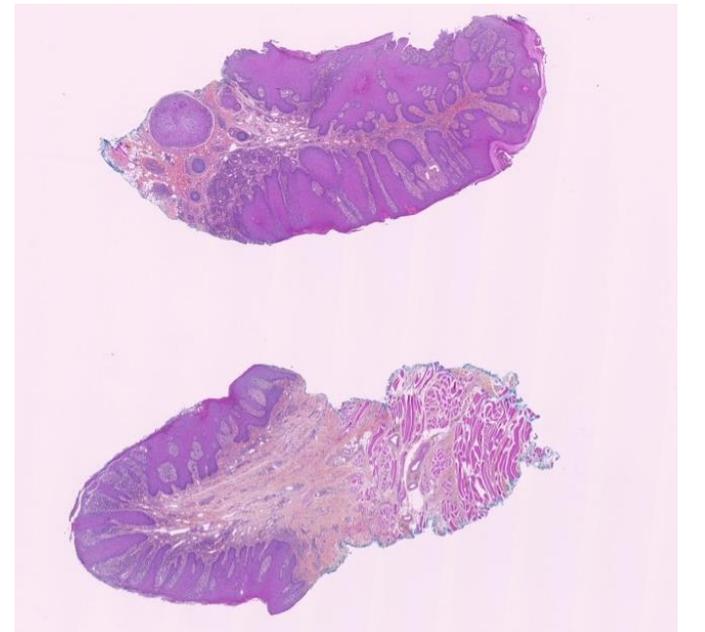
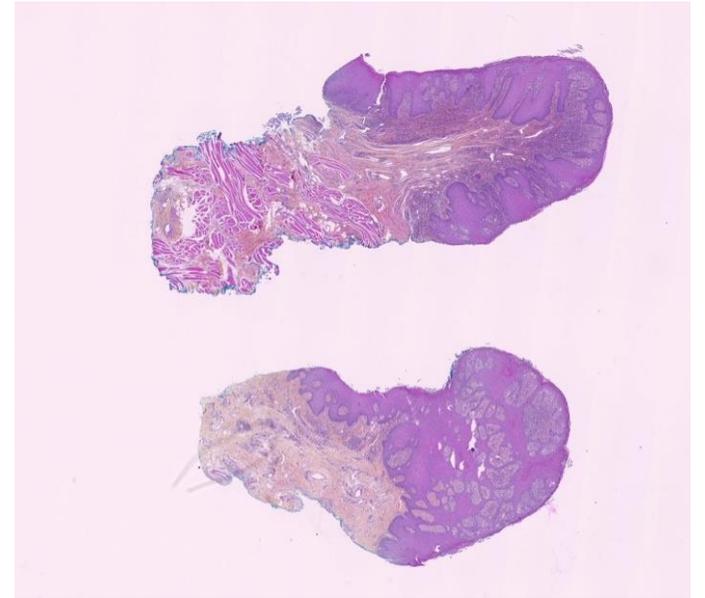
- NFS
 - **Anémie** 10,8 g/dL
 - Plaquettes 430 G/L
- Bilan rénal et hépato-pancréatique : RAS
- Sérologies HIV, VHB, VHC, tréponèmes : -
- EPP : légère augmentation
Béta1globulines; immunotypage normal
- Recherche mycobactérie : -
- Dosage quantiféron : -
- ECA : normale
- Ac anti ADN, ANCA, ASCA IgA, IgM : -
- Absence d'auto-Ac anti-SSA, SSB, Sm, RNP, JO1, Scl70, centromère B
- **Ac anti-nucléaires +, titre à 320, aspect nucléaire moucheté**
- Typage lymphocytaire : **élévation du contingent lymphocytaire B polyclonal** avec présence d'un contingent de lymphocytes B CD19+ CD5+ à 9%, à relier à un potentiel contexte AI
- **Iodémie augmentée** 580 μ g/L (100-300)
- Consultation génétique : cowden éliminé

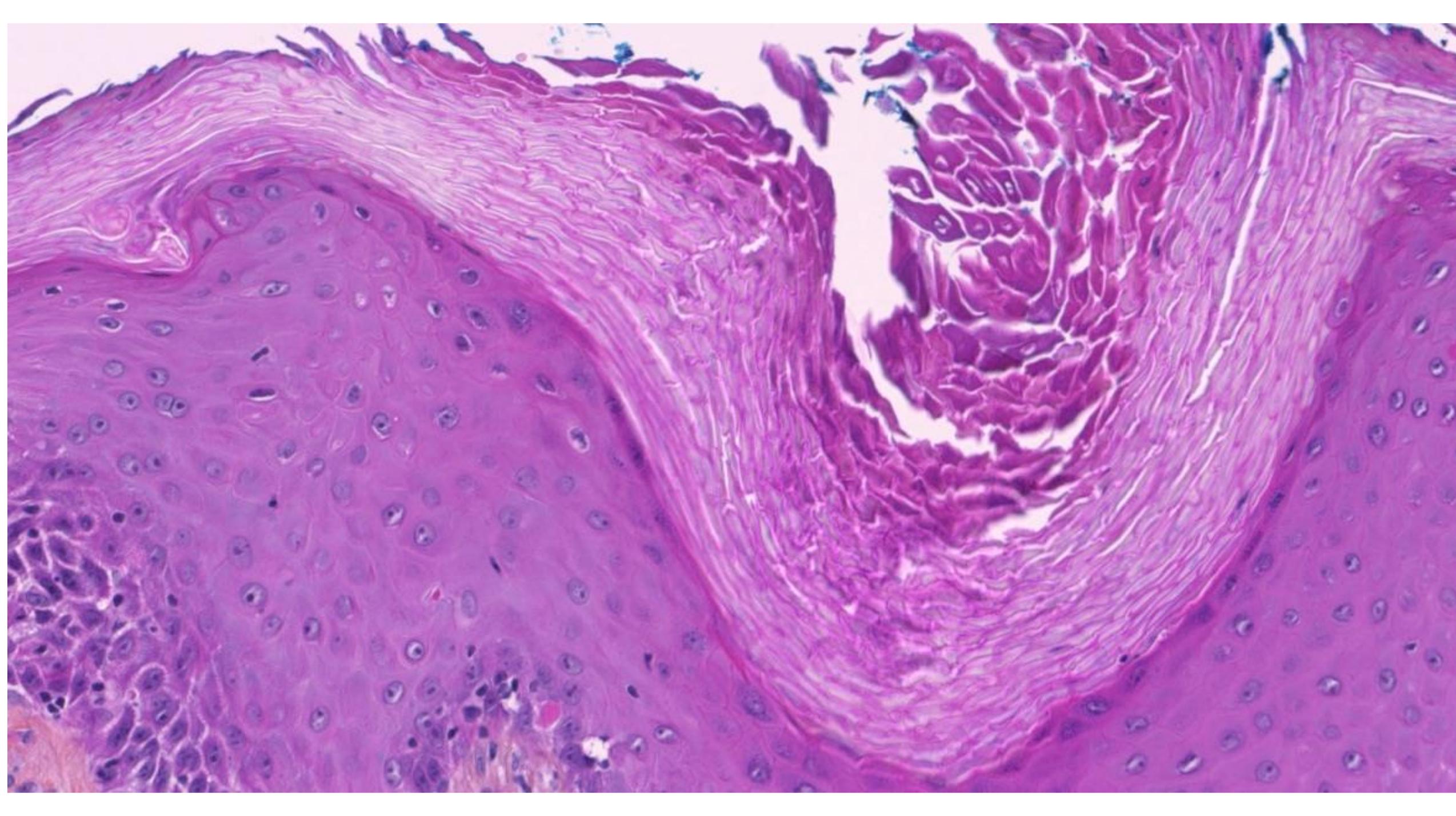
Histologie (2021)

- **Biopsie lésions commissures :**
muqueuse malpighienne
hyperplasique papillomateuse sans
trouble de la kératinisation, sans
atypie ou trouble de la maturation. Le
chorion est fibreux, discrètement
inflammatoire. Cette inflammation est
polymorphe avec prédominance de
plasmocytes, il s'y associe des
vaisseaux ectasiques

Absence de dépôt, absence de
granulome, rouge Congo -

Recherche HPV 6, 16, 18 sur histo
négatives





Histologie (2021)

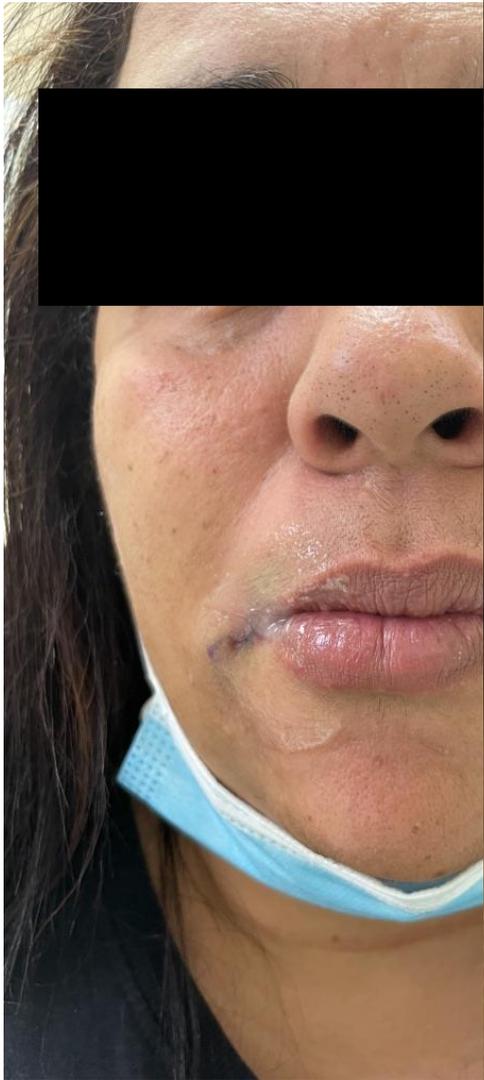
- **Biopsie gencive** : hyperplasie épithéliale d'allure réactionnelle, remaniements fibroinflammatoires du tissu conjonctif. Absence de granulome. Absence de dépôt amyloïde. IFD négative.
- **BGSA** : RAS

Diagnostic?

- Cause médicamenteuse éliminée
- Amylose éliminée
- Cowden éliminée
- HPV éliminé
- Syphilis éliminée



... Et prise en charge?





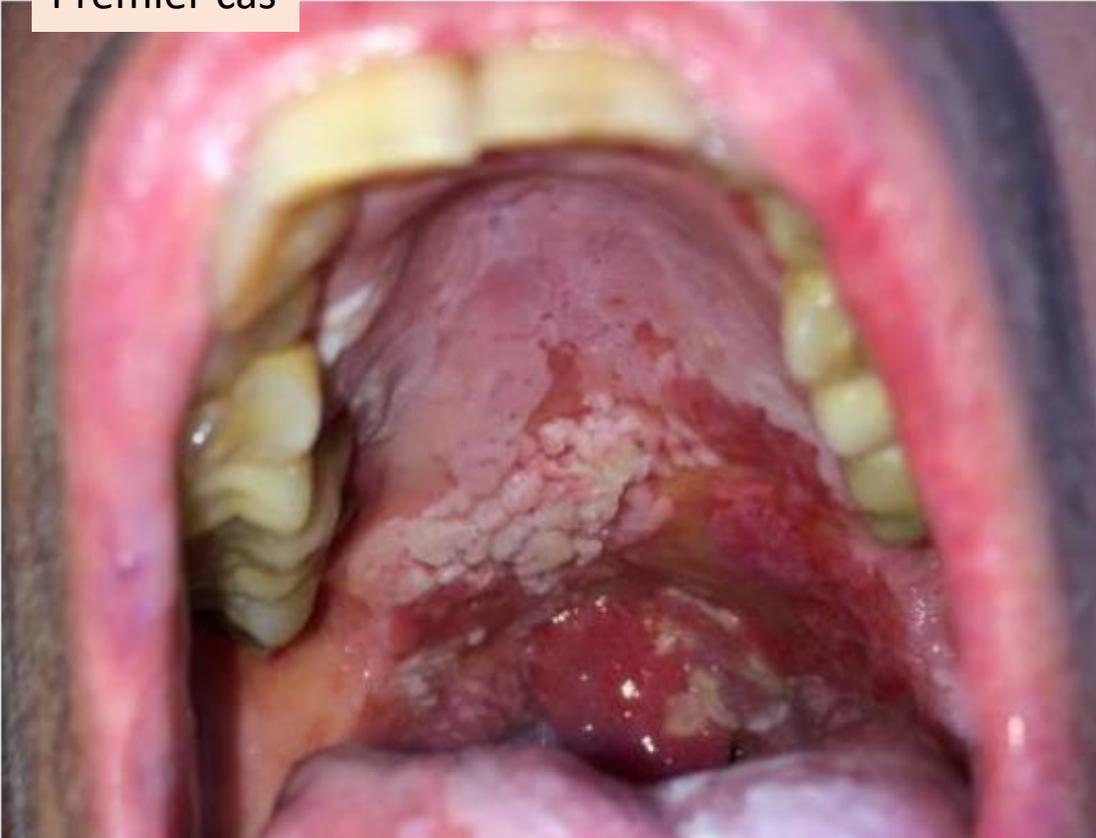


LPV / Carcinomes verruqueux

**Efficacité des traitements
systémiques**

Étude voie PIK3A/AKT/mTOR

Premier cas



Analyse par technique NGS (hors réarrangements et très grandes délétions/insertions)

Prélèvement 21X10A :

Variants probablement pathogènes (classe 4) et pathogènes (classe 5)

Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique
PIK3CA exon 20	NM_006218.3	c.3140A>T	p.(His1047Leu)
HRAS exon 2	NM_005343.3	C.53C>T	p.(Ala18Val)

Gènes pour lesquels aucune anomalie n'a été retrouvée

AKT1, ALK, BRAF, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB2, ERBB4, FGFR2, FGFR3, KIT, KRAS, MAP2K1, MET, NRAS, PDGFRA, POLE, promoteur de TERT, RAC1, STK11

Prélèvement 21X10B :

Variants probablement pathogènes (classe 4) et pathogènes (classe 5)

Gène	Séquence de référence	Variant	Altération protéique
PIK3CA exon 20	NM_006218.3	c.3140A>T	p.(His1047Leu)
NRAS exon 3	NM_002524.4	c.182A>C	p.(Gln61Pro)

- F 60 ans
- Patiente d'Orleans (S Poynard)
- Lichen hypertrophique / LPV depuis 2007 (histologie lichenoïde) (suivi la Pitié)
- Depuis 2015 : acitrétine, puis ajout MTX stable
- Discutée à plusieurs reprises sur la mailing liste du GEMUB : plutôt LPV
- 2021 : apremilast 3 mois (intolérance)
- NGS 2021 : mutation PIK3CA sur deux biopsies : projet de mise sous sirolimus
- 2021 : Carcinome épidermoïde du palais
 - Prise en charge onco orleans
 - radiochimiothérapie cisplatine
 - pembrolizumab
 - pas de nouvelles

Deuxième cas



F 71 ans

Patiente d'Angers (C Brecheteau / V Seta)

lichen ancien

2016 = CE (chirurgie + radiothérapie)

2020 = lésion verruqueuse trigone retromolaire, biopsie : dysplasie severe

Proposition soriatane / MTX = contre indication (bilan hépatique perturbé)

Patiente d'Angers (C. Brecheteau / V Seta)

RESULTATS

Gène pour lequel des altérations ont été recherchées : **PIK3CA**.

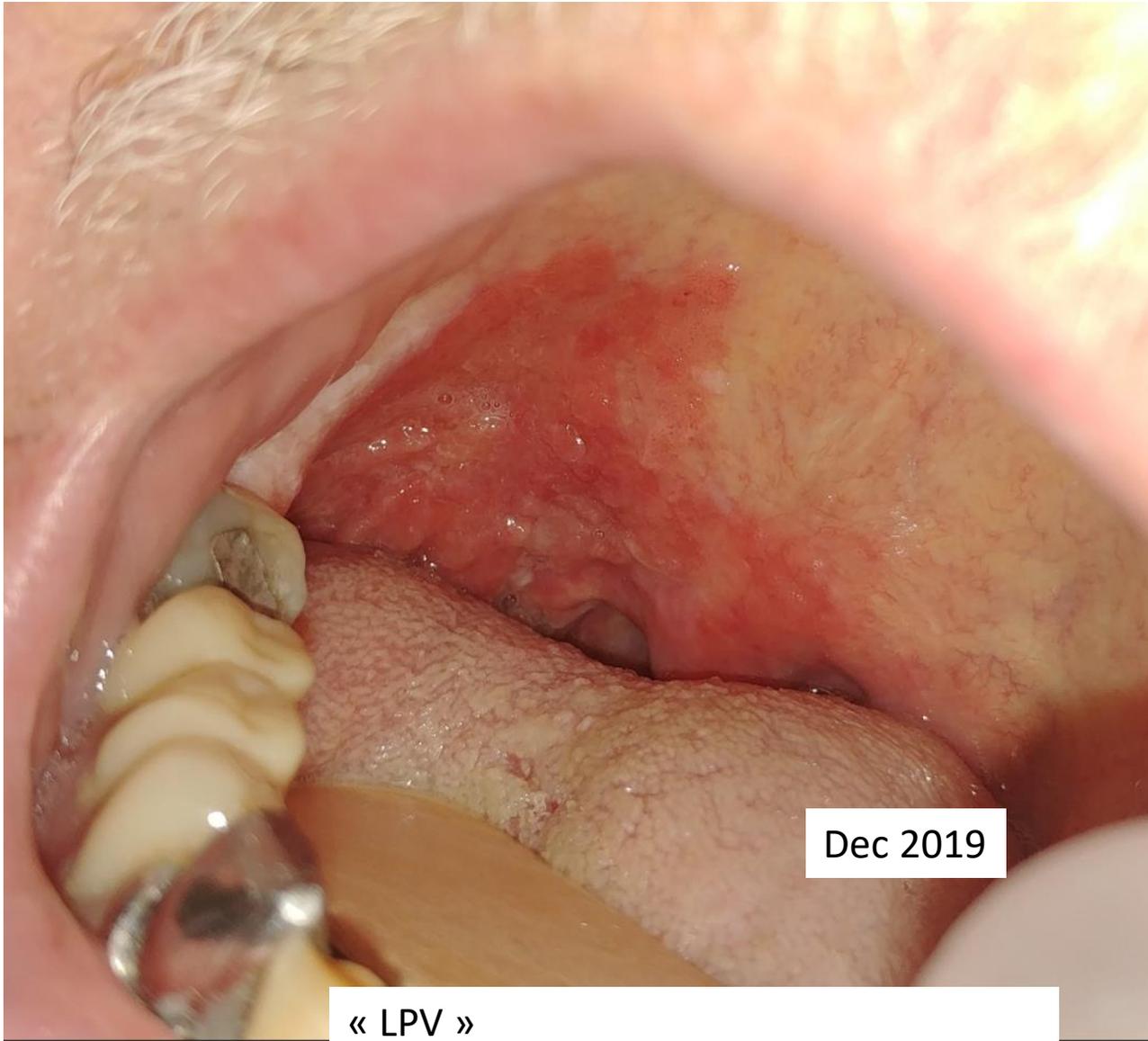
Variants

Gène	Séquence de référence	Variant	Protéine prédite	Exon
PIK3CA	NM_006218.4	c.1252G>A	p.(Glu418Lys)	exon8

Conclusion

Prélèvement tumoral ne présentant pas de mutation sur les sites de mutations canoniques de PIK3CA.

La mutation E418K du gène *PIK3CA* a cependant été détectée. Cette mutation peu décrite est potentiellement activatrice d'après un travail in vitro récent (Jin et al., JCI 2021, PMID : 34779417). Ce dossier pourrait faire l'objet d'une discussion en staff moléculaire.

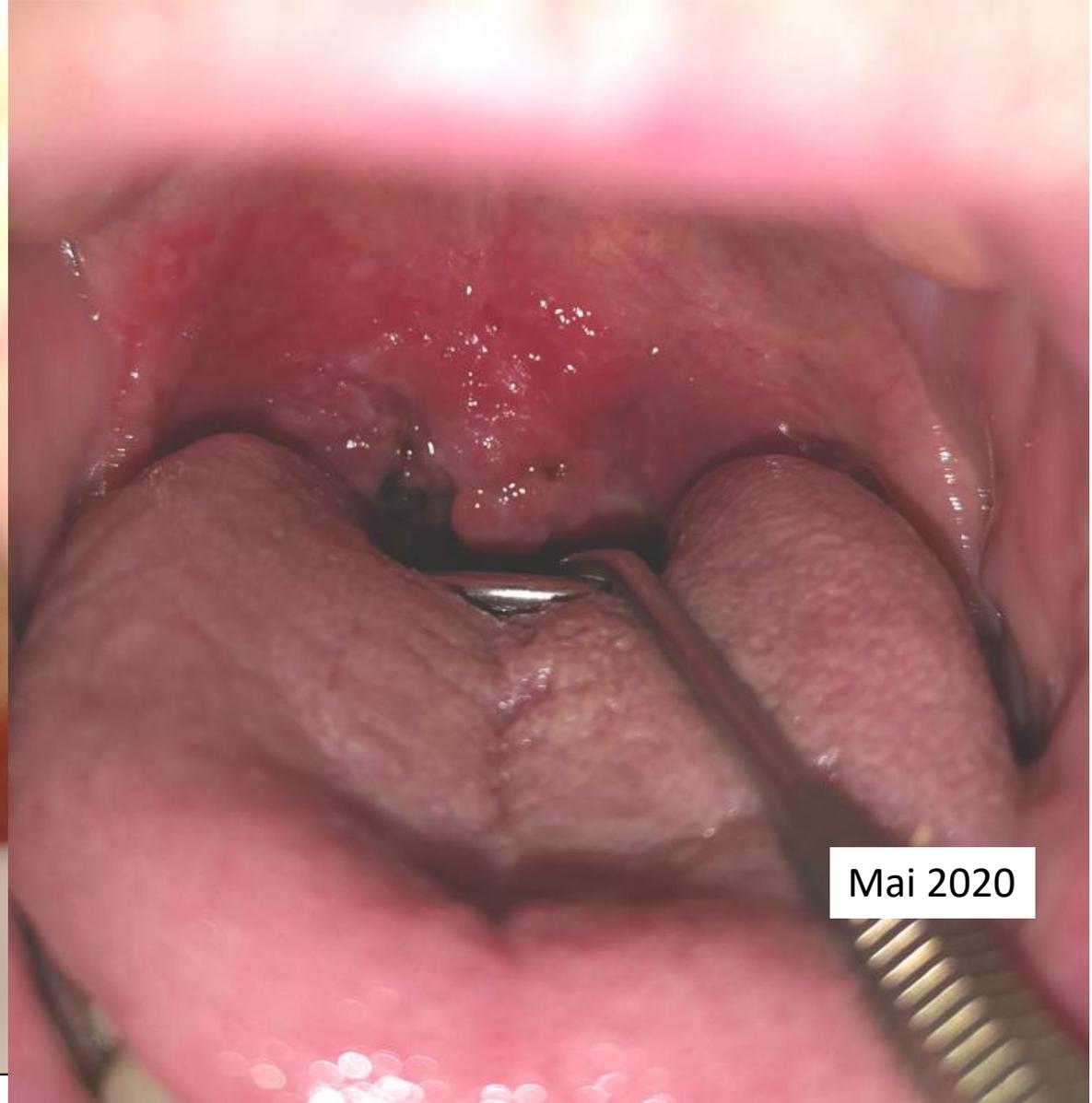


Dec 2019

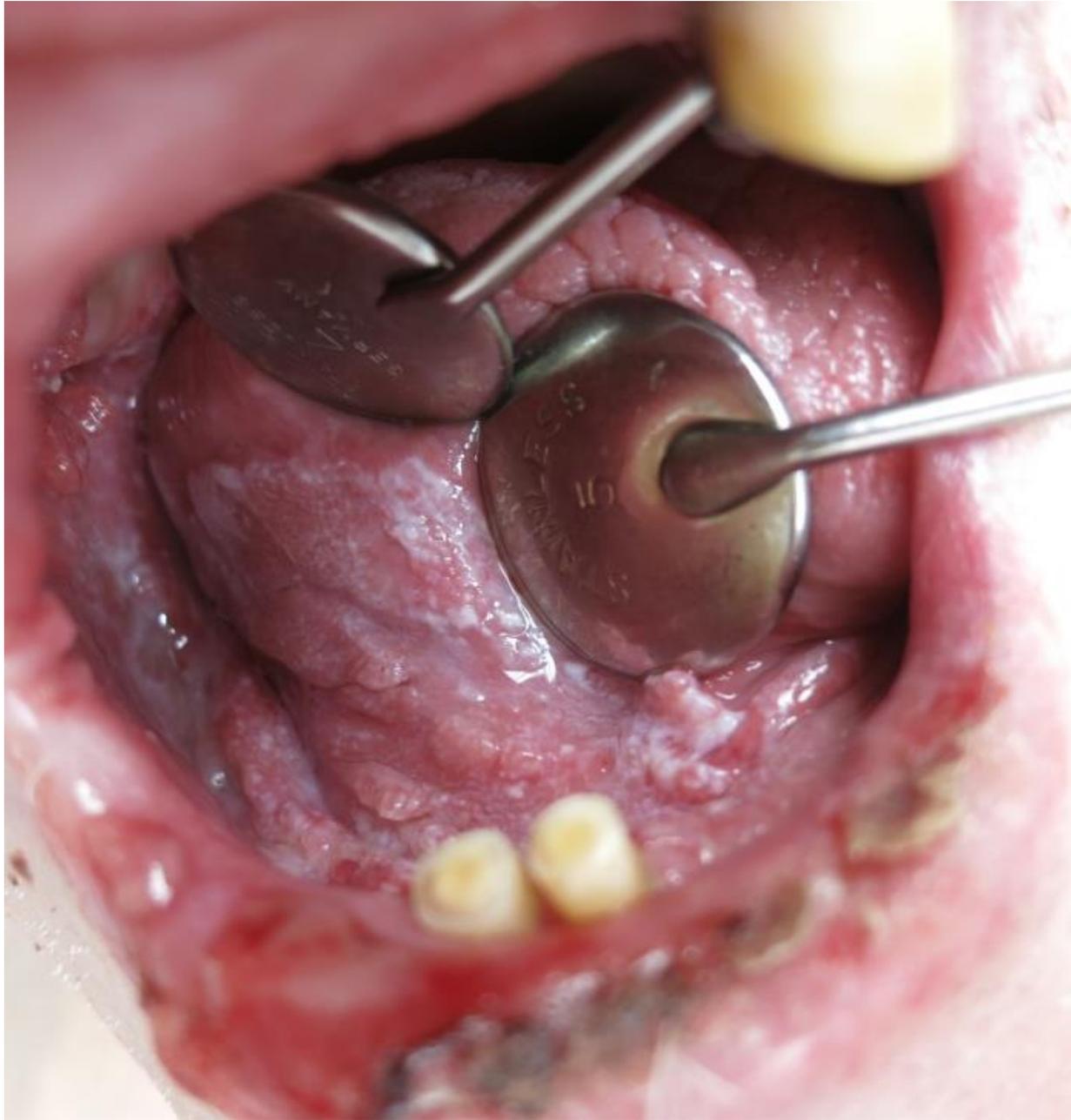
« LPV »

Sous MTX + acitrétine

Patient décédé d'un cancer du poumon



Mai 2020



LPV / carcinome verruqueux : ce qu'on sait

- **histoire naturelle des LPV et le risque de transformation en CV/CE :** bcp de données disponibles (registres, méta-analyses)
- **Traitements chirurgicaux (+/- radiothérapie) des CV :** bcp de données disponibles (registres, études rétrospectives)
- **Biologie moléculaire :**
 - **Bcp de données sur la génétique des CE** (activation voie Akt/mTOR : 70% des CE)
 - **Au moins une étude transcriptomique des CV (versus tissus sains adjacents)** (66 gènes up-régulés dont AKT et PI3K)
 - **Au moins une étude transcriptomique des LPV** (RNAseq = 140 gènes expression différentielle versus contrôles sains : pas de mention AKT PI3K)

Akt/mTOR = marqueur d'évolution vers le cancer ? Une étude IHC dans ce sens (expression Akt mTOR plus marquée dans OSCC que dans lésions précurseurs orales)

LPV / carcinome verruqueux : ce qu'on sait moins

Effacité des traitements systémiques LPV / C verruqueux oral

- Acitrétine ? Pas de publi
- MTX ? Séries de cas « head and neck » (n= 4 et n=12)
- IFN ? 1 cas
- Montpellier, Toulouse : erlotinib (poster JDP 2017) : pas de publi
- Autres anti EGFR, anti PD1 : pas de publi
- Chimio : quelques publi

[Verrucous hyperplasia and verrucous carcinoma in head and neck: use and benefit of methotrexate](#)
Stijn De Keukeleire 2021 Dec;76(6):487-491. Acta Clin Belg

[Subset of patients with verrucous carcinoma of the oral cavity who benefit from treatment with methotrexate](#)
K H Karagozoglu 2012 Sep;50(6):513-8. Br Oral Maxillofacil surgery

Dermatology 1995;190(2):142-4. .

Treatment of verrucous carcinoma with recombinant alfa-interferon

[L Risse](#)

Proposition GEMUB

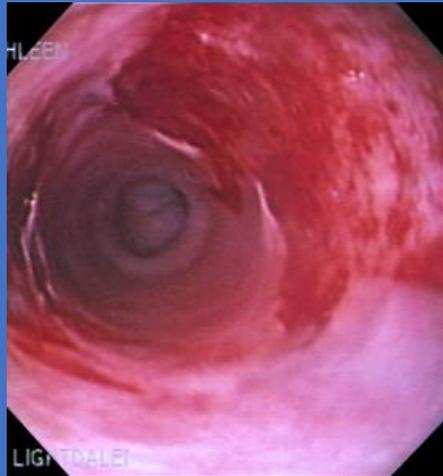
Efficacité des traitements systémiques LPV / C verruqueux oral

- Limiter aux C verruqueux?
- Inclure des LPV « avancés »?
- RC / RP / SD, survie, tolérance
- Regarder un groupe contrôle non traité ? (histoire naturelle?)

• Biologie

Eventuelle étude cas/témoins : expression Akt mTOR dans biopsies préalables avant CV versus après CV (?)

Lichen œsophagien



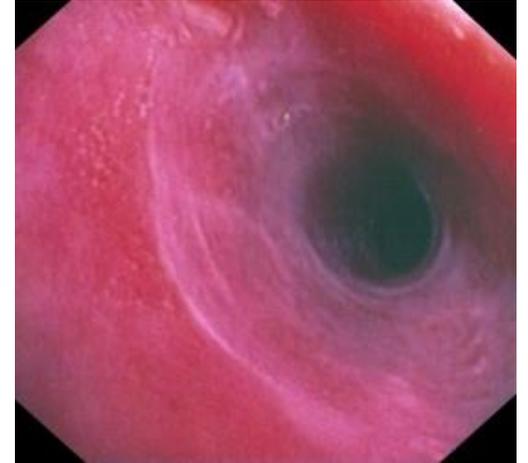
Amal Kayal , interne
Dr Marie H el ene Tessier
Dr Marie Le Moigne

Service de Dermatologie, CHU Nantes
Service de Stomatologie , CHU Nantes



Lichen œsophagien (LiPoe)

- Pathologie rare
 - ❖ Moins de 100 cas rapportés
 - ❖ Quelques séries dans la littérature
 - ❖ Peu de données françaises
- Prévalence inconnue
 - ❖ Atteinte 50 % des patients avec LPO et /ou LP ayant une FOGD de façon systématique (Quispel et al.)
 - ❖ Jusqu'à 65 % dans une série de 52 patients avec LPO et / ou LP (Schauer et al.)
 - ❖ Atteinte isolée possible
- Pas de recommandations
- Atteinte peu connue des gastro entérologues



Quispel, Endoscopy, 2009

Peta Fox, JAAD, 2011

Schauer, Scand J Gastroenterol, 2019

Objectifs



Caractéristiques **endoscopiques** et **histologiques**



Déterminer le **profil** des patients avec LiPoe



Evaluer le **risque** de dégénérescence

ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE



Appel à cas via le GEMUB,
par mail



Questionnaire à compléter



Comptes rendus fibroscopiques et
anapath

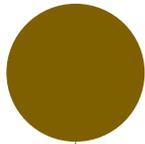
Questionnaire

Généralités : Identité du médecin complétant le questionnaire :	
<ul style="list-style-type: none">• Spécialité :• Lieu d'exercice :• Coordonnées (mail professionnel) :	
Année de naissance :	Tabagisme : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Non déterminé Si oui, préciser le nombre de paquets /année
Sexe : <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F	Alcoolisme : <input type="checkbox"/> occasionnellement <input type="checkbox"/> Consommation excessive <input type="checkbox"/> Pas de consommation éthylique <input type="checkbox"/> Non déterminé
ATCDs notables (Notamment dysthyroïdie, hépatite B ou C, diabète, syndrome métabolique...) :	
Lichen plan extra œsophagien : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si oui, préciser le type : <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> Vulvovaginal <input type="checkbox"/> Anogenital <input type="checkbox"/> Cutané <input type="checkbox"/> cuir chevelu <input type="checkbox"/> Oculaire <input type="checkbox"/> Unguéal <input type="checkbox"/> Autres , à préciser :	
Date d'apparition du lichen extra œsophagien :	
Selon votre jugement , le lichen extra œsophagien est- il : <input type="checkbox"/> Peu sévère <input type="checkbox"/> Modéré <input type="checkbox"/> Sévère	
Lichen Plan œsophagien :	
Date d'apparition de symptômes œsophagiens (mois/ année) :	
Type de symptômes œsophagiens : <input type="checkbox"/> Dysphagie <input type="checkbox"/> Odynophagie <input type="checkbox"/> Blocage alimentaire <input type="checkbox"/> Perte de poids <input type="checkbox"/> Reflux <input type="checkbox"/> Autre symptômes , à préciser :	
Date du diagnostic de Lichen plan œsophagien (mois /année) :	
<u><i>Merci de joindre tous les comptes rendus de fibroscopie œsophagienne , et les des interventions éventuellement effectuées (ex : mucosectomie, dilatation) ainsi que les différents résultats histologiques</i></u>	
Traitement du lichen plan oesophagien	
Abstention <input type="checkbox"/>	
Traitements locaux : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui , préciser :	
Traitements systémiques : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui , préciser :	
Traitements interventionnels : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui (merci de joindre les CR)	

Evolution Néoplasique :
Transformation néoplasique : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, précisez la date du diagnostic (mois/année) :
Type histologique du cancer : <input type="checkbox"/> Dysplasie <input type="checkbox"/> Carcinome
Préciser les circonstances de découverte de la dysplasie / cancer : <input type="checkbox"/> Apparition d'un nouveau symptôme <input type="checkbox"/> Découverte lors de la réalisation de la fibroscopie systématique <input type="checkbox"/> Autres (Découverte fortuite ...) ,Préciser :
<u><i>Merci de Joindre le CR histologique et de fibroscopie</i></u>
Traitement :
Evolution à la date d'aujourd'hui ? Rémission complète <input type="checkbox"/> Rémission partielle <input type="checkbox"/> Progression
Décès Le/la patiente est-il /elle décédé(e) ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, préciser la cause du décès et la date de décès (mois / année) :

Profil des patients

Sexe



- 20/20 femmes

Age moyen



- **Age moyen** au diagnostic de LiPoe de **65 ans** [37 ; 88]

Lichen extra œsophagien

- 20/20 avec **lichen plan oral (LPO)** modéré à sévère (17/20)
- 16/20 avec **lichen vulvaire**



Délai



Délai entre LPO et LiPoe: **6 ans**

3/20 ont LiPoe avant le LPO

Diagnostic de LiPoe

- **Symptomatique** chez 20/20 patientes
 - ❖ 19/20 avec **dysphagie**
 - ❖ 5/20 avec **Odynophagie**
- **Délai** de 2 ans entre les premiers symptômes et le diagnostic de LiPoe

Résultats fibroscopiques

FOGD au diagnostic

- Décollement muqueux : 9/20 patients
- Sténose œsophagienne : 5/20 patients
- Autres :
 - Erosions , ulcérations
 - Plaques leuco kératosiques
 - Trachéalisation
 - Fragilité muqueuse

=> Segment proximal 7/7 patients

Résultats fibroscopiques

FOGD au diagnostic

- Décollement muqueux : 9/20 patients
- Sténose œsophagienne : 5/20 patients
- Autres :
 - Erosions , ulcérations
 - Plaques leuco kératosiques
 - Trachéalisation
 - Fragilité muqueuse

=> Segment proximal 7/7 patients

Résultats histologiques

Nombreuses données manquantes

- Corps de Civatte :5/20
- Détachement épithélial :4/20
- Œsophagite non spécifique
- Parakératose
- Œsophagite lymphocytaire
- Infiltrat lymphocytaire en bande

Résultats

Résultats fibroscopiques

FOGD au diagnostic

- Décollement muqueux : 9/20 patients
- Sténose œsophagienne : 5/20 patients
- Autres :
 - Erosions , ulcérations
 - Plaques leuco kératosiques
 - Trachéalisation
 - Fragilité muqueuse

=> Segment proximal 7/7 patients

Résultats histologiques

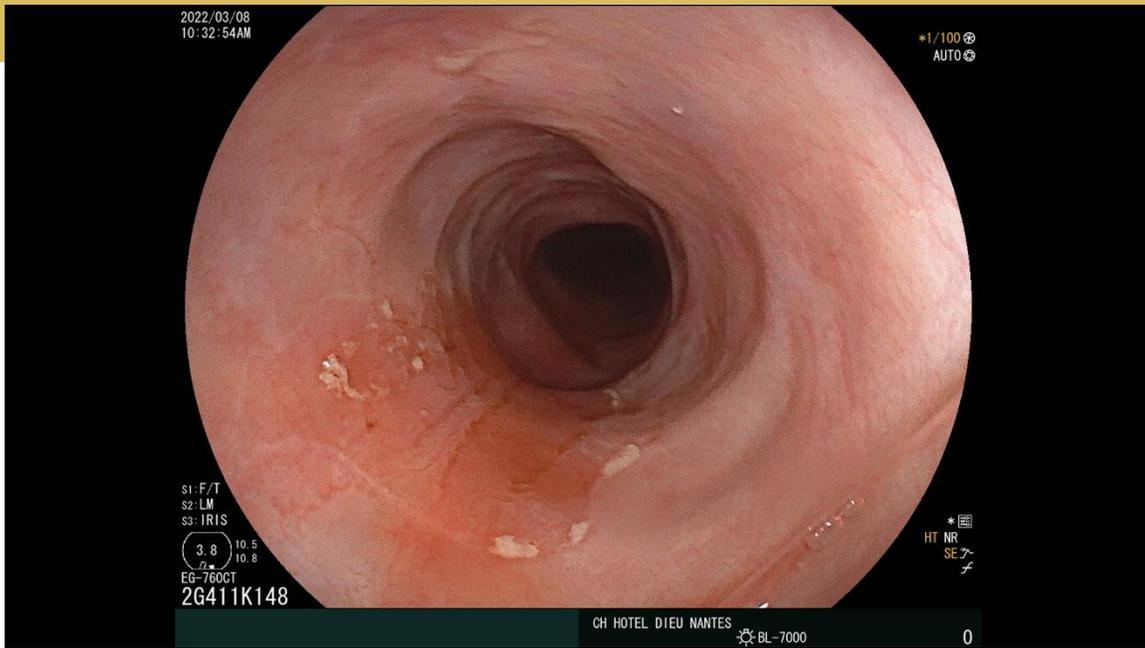
Nombreuses données manquantes

- Corps de Civatte :5/20
- Détachement épithélial :4/20
- Œsophagite non spécifique
- Parakératose
- Œsophagite lymphocytaire
- Infiltrat lymphocytaire en bande

Résultats : traitements

En 1ere intention

- Corticoïdes en Per os 6/20
- Corticoïdes inhalés 4/20
- Dilatations 5/20



Endoscopie lumière naturelle



Chromoendoscopie virtuelle

- 5/20 patientes, 11 ans après le LiPoe :
 - Deux dysplasies
 - Un carcinome verruqueux
 - Deux carcinomes épidermoïdes
- Circonstances de Découverte :
 - lors d'une surveillance fibroscopique systématique : 4/5
 - Lors de la fibroscopie initiale (Dysphagie) :1/5
- 3/5 → Segment distal
2/5 → Segment proximal

Discussion

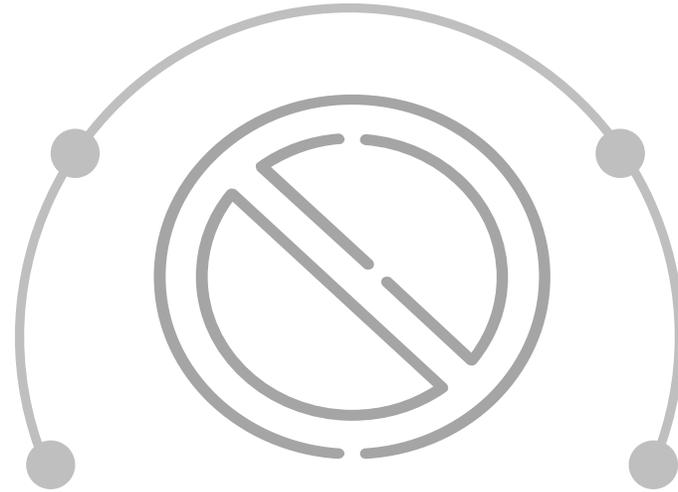
	Notre étude {Rétrospective, 20 pts }	Schaeur et al {Prospective, 34 pts, LPO ou LP}	Peta fox et al {Rétrospective, 79pts}	Quispel et al {Prospective, 12 pts LPO ou LP}	Ravi et al {Rétrospective, 132 pts LiPoe}
Sexe	F 100%	F 70%	F 87%	F 50% Non significatif	F 80%
Age	65 ans	59,5 ans	62 ans	56 ans	64 ans
Type LP associé	LPO 100% LP vulvaire 80%	LPO non significatif. LP vulvaire 52%	LPO 89% LP vulvaire 42%	Association non significative	
Symptômes	Dysphagie 95%	Dysphagie 65%	Dysphagie 81% Odynophagie 24%	Non significatif	

Discussion

	Notre étude {Rétrospective, 20 pts }	Schaeur et al {Prospective,34 pts, LPO ou LP}	Peta fox et al {Rétrospective, 79pts}	Quispel et al {Rétrospective, 12 pts LPO ou LP}	Ravi et al {Rétrospecti ve, 132 pts LiPoe}
FOGD	Décollement muqueux 9/20	Décollement muqueux ++ 28/34 Hyperkératose Trachéalisation	Dénudation Pseudomembrane Érosions Ulceration Sténose	Papule kératosique ++83% Dénudation Papules sous muqueuses Hyperémie Oesophagite erosive 7/12	
Histologie	Détachement Épithélial Corps de Civatte		Non spécifique Infiltrat lymphocytaire en bande Corps de Civatte	Corps de Civatte Infiltrat lymphocytaire en bande	
Segment atteint	Proximal 100 % connu	Proximal Moyen	Proximal 89%	Proximal 75%	
Néoplasie	5/20 (25%)		4/72 (5,5 %)		8/132 (6,1%)

Limitations

Biais de sélection : patients suivis en consultation de muqueuse buccale : LPO sévère



Description des lésions endoscopiques **non homogènes**

Biais de mémorisation : patients avec LiPoe sévère ou avec transformation

Conclusion

- Lichen Oesophagien n'est **pas rare** !
- Vigilance si **symptômes** œsophagiens
- Savoir **discuter** avec gastro entérologues
- Importance du **suivi** des patients : risque de **transformation**

MERCI

CREDITS: This presentation template was created by [Slidesgo](#), including icons by [Flaticon](#), and infographics & images by [Freepik](#).

Please keep this slide for attribution.

RCP pathologies buccales complexes

Mahtab Samimi

Pour le GEMUB / la SFD



2022

RCP nationale en visio, trimestrielle

« pathologie buccale complexe »

Faire part (Hot Topic Reco Lichen, JDP 2021)

RCP « pathologies buccales complexes »

- **Quelles pathologies ?**

Avis diagnostique

Avis thérapeutique de 2^e / 3^e ligne

Interet didactique

- **Qui est habituellement présent ?**

Pour la dermato = M Beylot Barry, O Chosidow, V Sibaud, P Joly, M Samimi, MH Tessier

Pour la chir orale = JC Fricain (S Agbo)

Pour la médecine orale = E Vigarios

Pour l'anapath = F Plantier, A Carlotti

- **Quoi soumettre ?**

Fiche d'infos clinique + photos cliniques +/- photos histo

Patient informé et d'accord pour RCP

- **Modalités pratiques**

Rythme trimestriel

Envoi du lien zoom à la mailing liste de la SFD et du GEMUB un mois avant et une semaine avant la RCP

Fiches dispo sur le site du GEMUB

Deux RCP en 2022 : en juin 2022 et en octobre 2022

• Juin 2022 : 8 dossiers

Bordeaux : avis diagnostiques ulcérations / Horton

Bordeaux : avis diagnostique chéilite exfoliatrice / lupus

Bordeaux : avis thérapeutique MG

Rouen : avis thérapeutique lichen érosif réfractaire

Rouen : avis thérapeutique aphtose réfractaire

Nantes : avis thérapeutique / didactique LLOI médicamenteuse

Clermont Ferrand : avis ulcérations / probable MBAI

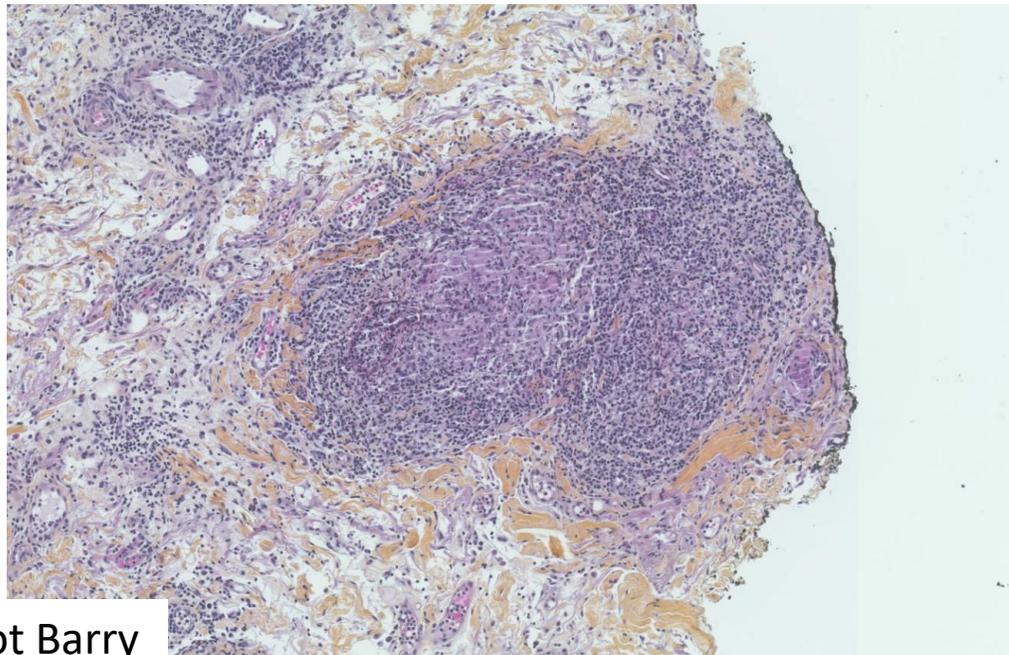
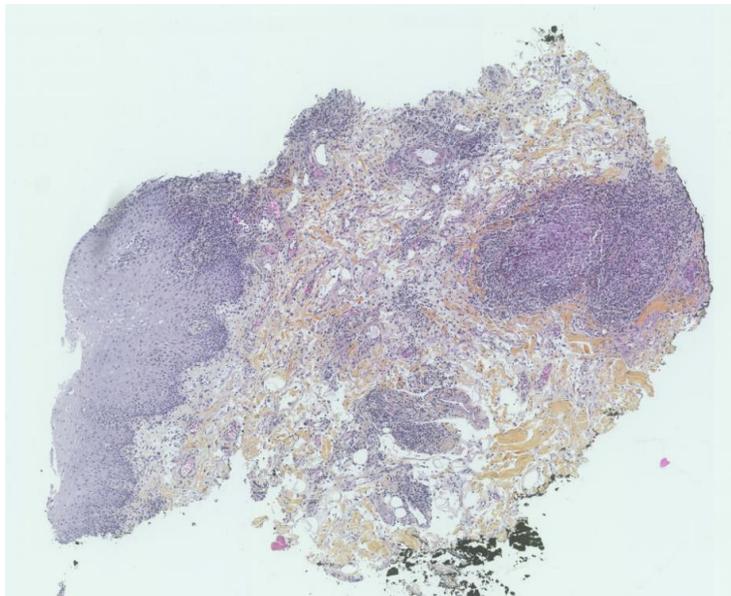
• Octobre 2022 : 3 dossiers

Annecy : avis diagnostique / thérapeutique lichen avec CE répétés (ou LPV avec CE répétés)

Paris : avis thérapeutique pyostomatite végétante

Tours : avis thérapeutique aphtose miliaire réfractaire

Motif(s) de présentation	Avis diagnostique
Avis diagnostique	X
Avis thérapeutique (≥2 ^e ligne)	
Cas démonstratif ou pédagogique	
Centre / ville	
Présenté par	
NOM du patient	
PRÉNOM du patient	
Homme / femme	
Date de naissance	
Médecins correspondants pour l'envoi du compte-rendu de la RCP	
Histoire de la maladie et principaux résultats d'examen (dont histologie)	<p>Patiente de 91ans présentant des ulcères buccaux évoluant depuis décembre 2021</p> <p>ATCD : HTA ; Valve biologique mitral ; AVC en 2020</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ulcérations buccales multiples au niveau de la muqueuse jugale, du palais et de la langue avec perte de poids de 6 kilos un contexte de difficulté d'appareillage dentaire mais sans signe extracutané par ailleurs. Pas de nouveau traitement introduit - Biopsie cutanée en février 2022 par le Pr FRICAÏN : un aspect de vascularite granulomateuse avec IFD négative. - Biologie : pas de syndrome inflammatoire, ANCA négatifs, anticorps anti noyaux 1280 sans spécificité, anticorps anti ADN 36UI/L (N<35) mais recontrôlé négatifs. Pas de protéinurie - TDM TAP,TEP TDM, écho doppler artères temporales sont normales. - Après introduction d'une corticothérapie 0,75 mg/kg régression des ulcères buccaux. <p>En reprenant les antécédents de la patiente elle, avait présenté un AVC en 2020 où une maladie de Horton avait été évoquée devant des céphalées, un syndrome inflammatoire biologique (CRP 25mg/l). Bilan immunologique en 2020 négatif. Une biopsie d'artère temporale avait alors été réalisée mais revenait négative</p> <p>La patiente nous décrit finalement une symptomatologie compatible avec une claudication de mâchoire.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réévaluation le 16/05/22 : disparition des lésions buccales et disparition de la claudication de la mâchoire. Reprise d'une alimentation normale <p>Décroissance très progressive de la corticothérapie</p>
Photos OUI/NON +++ (à joindre en amont par PDF)	Oui
Question posée à la RCP	Diagnostic ? Maladie de Horton ?
Propositions diagnostiques de la RCP	
Propositions thérapeutiques de la RCP	



Dossier Oceane Ducharme / Marie Beylot Barry



Dossier Marie Sylvie Doutre



Dossier MH Tessier / Marie LEMOIGNE LLOI dapagliflozine (FORXIGA ; insuff cardiaque)



Idée de Forum JDP 2023 : « les meilleurs cas de la RCP patho buccale complexe »

Dossier Céline BERNARDESCHI Pyostomatite végétante

Toutes les infos sr sont le site du GEMUB

Les dates des prochaines réunions sont :

lundi 23 janvier 2023 de 18h15 à 19h30

lundi 17 avril 2023 de 18h15 à 19h30

lundi 26 juin 2023 de 18h15 à 19h30

Si vous souhaitez présenter un cas à cette RCP, merci de compléter la fiche RCP et l'adresser une semaine avant la date de RCP à mahtab.samimi@univ-tours.fr.



Fiche RCP pathologies buccale SFD-GEMUB.pdf

The screenshot shows the homepage of the GEMUB website. At the top, there is a navigation menu with the following items: Accueil, Qui sommes-nous?, Réseau GEMUB, Documents pratiques, Congrès et formations, and Recherche. Below the menu is a search bar with the placeholder text "Search...". The main heading reads "Bienvenue sur le site du GEMUB" followed by "Le Groupe d'Etude de la Muqueuse Buccale". The page features four main content blocks: 1. A blue block announcing the next GEMUB day on Tuesday, November 29, 2022, at 9h30 at the dermatology clinic, with a right-pointing arrow. 2. A yellow block titled "Recommandations du GEMUB pour la prise en charge du lichen oral 2020". 3. A red block titled "Fiches infos patients" with a sub-heading "Nouvelles fiches: pérleche et chéilite actinique" and a description of patient information sheets for oral mucosal pathologies. 4. A green block titled "RCP trimestrielle 'pathologies de la muqueuse buccale'" with the text "GEMUB/SFD" and a right-pointing arrow.

« *Partenariat
GEMUB - Annales
Dermatologie
Vénérologie* »

- Evolution des Annales de Dermatologie en 2021: version UK (case reports, articles originaux...) et VF (FMC exclusivement: documents iconographiques, revues générales...)
- Reco GEMUB lichen: VF et V anglaise
- Rubrique récurrente sur pathologies muqueuses
- Doit permettre à GEMUB une bonne visibilité dermatologique en France !
- Texte pas trop long : 2000 mots habituellement -3000 mots quand il faut donner des détails:
- Beaucoup d'illustrations++++
- 10 à 15 ref

« Partenariat
GEMUB - Annales
Dermatologie
Vénérologie »

- AL Eijel, M Dridi: diagnostic des gingivites érosives chroniques isolées **oui**
- F Luquet-Plantier: white sponge nevus **oui**
- MH Tessier: manifestations endobuccales des pathologies digestives **non**
- I Taihi: hyperplasies gingivales juvéniles spongieuses localisées **oui**
- J Rochefort: urgences PMB **non**
- E Vigarios, V Sibaud: grains de Fordyce **oui**
- E Vigarios, V Sibaud: oral mucosal toxicities induced by immune checkpoint inhibitors **oui**
- R.Lan : Granulomatoses oraofaciales **non**

Rapport de la Trésorière

29/11/2022

Emmanuelle Vigarios

vigarios.emmanuelle@iuct-oncopole.fr

POINT A DATE ADHESION

SPECIALITES	Nombre de membres 2021	Nombre de membres 2022	Adhérents à jour	REPARTITION géographique
Chirurgie orale	44	50	22	FRANCE 99 (+13)
Dermatologie	31	38	19	
Stomatologie/CMF	12	13	10	
ORL	0	1	1	
Chirurgien-dentiste (dont bio orale, paro et odonto)	12	15	7	Francophone 8 (+1) (Belgique, Suisse, Algérie, Tunisie)
Anatomopathologie	5	8	4	
Médecine bucco-dentaire	4	7	3	

135 membres en 2022, 108 en 2021, 93 en 2020, 86 en 2019, 55 en 2017

3 membres de spécialités non renseignée

Rapport financier 29/11/2021

• Solde au 31/12/2021: **7081.14 €**

• Solde au 26/11/2022: **8124.60€ + 1 ch de 40 à encaisser = 8164.60 €**

Recettes:

- Cotisations 2022 (77 règlements (58S+15J+ 4prépaiement journée nationale) = **2740 €**
- 7 adhérents ont réglé deux fois la cotisation 2022; seront dispensés de cotisation 2023 (*Drs Lepelletier, Tessier, Masson Regnault, Nassif, Charles, Shall, Curien*)
- Remise de chèques **790 €**
- Sur les deux années: taux de recouvrement ?

Dépenses:

- Frais bancaires = **13 € /mois**
- Site Gemub = ?
- Remboursement Association Centre Enseignement Ana Path Paris (Etude Gingivite Plasmocytaire): **1000 €**
- Remboursement F. Campana: **17.94 €**
- Remboursement Trésorerie BREST: **30 €**
- Traiteur journée Gemub 29/11/22 (Entreprise SOUBISE) = **1315.60 €**

Points sur les adhésions:

- 7 adhérents seront **dispensés en 2023** (*Drs Le Pelletier, Tessier, Masson Regnault, Nassif, Charles, Shall, Curien*) (double paiement en 2022)
- **32 adhérents n'ont réglé ni 2020, ni 2021** (Rapport financier 2021 par F Campana)
- **48% des adhérents sont à jour de la cotisation 2022**
- **Que faire des inscrits qui ne cotisent pas ?**

Montant cotisation annuelle

- Cotisation « Senior » : 40 euros
- Cotisation « Junior » : 20 euros

	SOCIÉTÉ GÉNÉRALE		
RELEVÉ D'IDENTITÉ BANCAIRE			
TITULAIRE DU COMPTE			
G.E.M.U.B SERVICE DERMATOLOGIE-HOPITAL TROUSSEAU AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE 31170 CHAMBRAY LES TOURS			
DOMICILIATION : TOURNEFEUILLE (02060)			
Banque	Guichet	N° de compte	Clé RIB
30003	02060	00037266406	64
Identification Internationale (IBAN)			
IBAN FR76 3000 3020 6000 0372 6640 664			
Identification internationale de la Banque (BIC)			
SOGEFRPP			

Réseau GEMUB site Web

23 centres inscrits



Informations centres constitutifs du réseau GEMUB

Fiche à renvoyer par mail à : vigarios.emmanuelle@iuct-oncopole.fr

Pour l'hôpital

Nom et Prénom des praticiens référents en pathologies de la muqueuse buccale :

Service de :

Adresse :

Région :

Téléphone :

Site web :

Existence d'une consultation multidisciplinaire OUI NON

Pour la ville

Nom et Prénom du praticien(s) :

Adresse :

Région :

Téléphone :

Site web :