



22 rue des Boulangers 75005 PARIS
Téléphone : 01 43 25 42 88 ou 06 24 24 81 01

Lettre d'information N°30 – Février 2021

Sommaire

L'APPF	p. 2
Conseils aux patients atteints d'une Maladie Bulleuse Auto-Immune concernant la vaccination contre la COVID-19 (SRAS-Cov-2) <i>Centre de référence des Maladies Bulleuses Auto-Immunes MALIBUL</i>	p. 3
L'ordonnance « expliquée » <i>Conférence de novembre 2019 du D^r Christelle Le Roux, dermatologue au centre de référence constitutif des maladies bulleuses auto-immunes à l'Hôpital Avicenne de Bobigny</i>	p. 4
Mon histoire avec le pemphigus <i>Témoignage de Nathalie</i>	p. 12
À vos agendas !	p. 15
Le microbiote de la bouche – Etude à venir <i>Le Docteur Dridi et le Docteur Ejeil présentent une étude pour les malades atteints de pemphigoïdes des muqueuses</i>	p. 16
Conditions et bulletin d'adhésion ou de don à l'APPF	p. 57

L'APPF

Cette association (loi de 1901) a été créée par des malades et leurs familles en mars 2005.

Buts de l'association

1. **Fournir informations, contacts et soutien aux personnes atteintes** de pemphigus ou pemphigoïdes, dermatose à IGA linéaire, épidermolyse bulleuse acquise, ainsi qu'à leurs parents, à leurs amis et aux personnes qui les aident, afin de mieux vivre avec ces maladies et d'essayer de compenser les effets secondaires des médicaments.

2. **Informier le public, les médecins, les dentistes, les administrations,...** sur ces maladies « rares », pour éviter les diagnostics erronés ou tardifs augmentant la gravité de la maladie et les non prises en charge des traitements.

3. **Pousser les recherches** relatives aux mécanismes de ces maladies et à de nouveaux traitements, afin de trouver des médicaments plus ciblés et moins agressifs.

4. **Faire connaître les résultats** de ces recherches.

5. **Être une source d'information** pour les médecins, les chercheurs et tous les professionnels de santé qui soignent ces malades ou s'intéressent à ces maladies, pour mieux faire prendre en compte les handicaps qu'elles entraînent.

6. **Se faire connaître du grand public, des pouvoirs publics** et établir des liaisons avec d'autres groupes, réseaux d'associations, fondations... poursuivant les mêmes buts en France et hors de France ainsi qu'avec les groupements qui rassemblent d'autres malades atteints d'autres maladies auto-immunes ou maladies rares.

7. Pour atteindre ses objectifs, l'association réalise :

- un **site Internet** www.pemphigus.asso.fr (un nouveau site est en cours d'élaboration),
- une « **Lettre d'information** » de liaison et d'échanges, comportant des conférences accompagnées de questions-discussions avec des professionnels de la santé invités, des témoignages, ...
- « **Les nouvelles de l'association** » dans lesquelles l'APPF tient les personnes qui ont pris contact au courant de leurs droits, des colloques, congrès, rencontres, recherches qui peuvent les intéresser ainsi que des actions de leur association.

L'APPF a participé, en collaboration avec les Centres de référence, à l'établissement de **fiches d'informations** sur chacune de nos maladies, et à l'élaboration des **Protocoles Nationaux de Diagnostics et de Soins (PNDS)**, publiés sur le site de la Haute Autorité de Santé.

L'association diffuse un **tract** pour alerter sur les symptômes de nos maladies et faciliter le diagnostic, des **brochures adaptées** à différents publics, un **dépliant** sur l'association et ses activités, un **livret sur les « Soins de la peau et des muqueuses »**, un livret sur « **Les Maladies bulleuses auto-immunes** », diagnostic, traitements...

Documents à demander à l'APPF :

Association Pemphigus Pemphigoïde France, 22 rue des Boulangers 75005 PARIS

www.pemphigus.asso.fr

Écoute téléphonique auprès d'Hélène : 06 87 11 40 26, de Bernadette pour le Sud-Ouest : 06 83 39 53 20 et de Jenny pour l'Est, au 06 34 68 74 57.

Conseils aux patients atteints de Maladie Bulleuse Auto-Immune concernant la vaccination contre la COVID-19 (SRAS-Cov-2)

Centre de référence des Maladies Bulleuses Auto immunes MALIBUL

Les patients atteints de maladies bulleuses auto-immunes ont un risque assez élevé d'avoir des formes sévères d'infections virales dont la COVID-19. Ce risque est particulièrement à prendre en compte chez les patients âgés et chez les patients prenant de la cortisone par voie orale et /ou un traitement immunosuppresseur : méthotrexate (Novatrex, Imeth, Metoject), mycophénolate mofétil (cellcept), azathioprine (Imurel), cyclophosphamide (Endoxan) et rituximab.

Le centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes (MALIBUL), en accord avec les recommandations Européennes, conseille aux patients atteints de maladies bulleuses auto-immunes de se faire vacciner contre le SRAS-CoV-2.

Les « vaccins ARNm » actuellement disponibles sont des vaccins « inertes » (c'est-à-dire ne comportant ni virus vivant, ni virus inactivé mais uniquement l'ARN du virus). De ce fait, ils ne devraient pas présenter de risque particulier chez les patients atteints de maladies bulleuses auto-immunes, y compris ceux sous traitement immunosuppresseur.

Concernant l'effet des traitements immunosuppresseurs sur l'efficacité de la vaccination, l'immunosuppression au moment de la vaccination doit être aussi faible que possible de façon à augmenter les chances d'efficacité du vaccin. Cependant, si un traitement immunosuppresseur est en cours, il ne doit pas être interrompu car cela risquerait d'entraîner une rechute ou une poussée de la maladie.

Chez les patients devant être traités par rituximab, la vaccination contre le SRAS-Cov-2 doit être envisagée avant le début du traitement dans la mesure du possible. Dans les autres cas, il est préférable d'attendre 4 à 6 mois après la dernière perfusion de rituximab puisque c'est à ce moment-là que les globules blancs (appelés lymphocytes B) remontent.

Enfin, il convient de rappeler que la vaccination ne doit pas s'accompagner d'un relâchement des mesures barrières (masque de préférence chirurgical et lavage des mains au gel hydro-alcoolique), en particulier chez les patients qui reçoivent de la cortisone par voie orale et/ou un traitement immunosuppresseur.

L'ordonnance « expliquée » Conférence du D^r Christelle Le Roux dermatologue à l'Hôpital Avicenne de Bobigny Centre de référence de nos maladies

16 novembre 2019

Responsable APPF : Aujourd'hui, nous accueillons le Docteur Christelle Le Roux, dermatologue au centre de référence des Maladies Bulleuses Auto-immunes à l'Hôpital Avicenne de Bobigny.

Le Docteur Le Roux vient nous parler de l'ordonnance « expliquée » ou « justifiée ». L'ordonnance « expliquée » a été une demande de notre association, parce que nous nous sommes rendu compte que beaucoup de patients « bricolaient » leur traitement. Nous pensons qu'il serait important que soit écrit sur l'ordonnance la raison pour laquelle est prescrit le médicament.

Merci Docteur du travail que vous avez réalisé sur ce sujet.

L'ordonnance « expliquée »

D^r Le Roux : Merci ! Bonjour à tous. Je vais vous parler de l'ordonnance « justifiée ». Le support que je vous présente a déjà été montré aux médecins du Groupe « Bulle ». Effectivement, ce sujet a été initié, à la demande de l'association, suite au constat malheureux de l'inobservance ou de la mauvaise observance des traitements, par certains patients, du fait de l'« usure » ressentie par les patients devant une ordonnance devenue très longue.

On a renommé l'ordonnance « justifiée », terme utilisé au départ, en ordonnance « expliquée ». C'est un sujet qui a été notamment discuté au niveau national pour le suivi post-hospitalisation des personnes âgées. Lorsqu'une personne âgée est hospitalisée, il y a très souvent des modifications médicamenteuses, qui sont reportées dans l'ordonnance de sortie du patient. Ainsi, au départ, le projet était de concevoir un tableau qui puisse expliquer cette nouvelle ordonnance, pour que le patient, une fois retourné chez lui, comprenne quel est son nouveau traitement et pourquoi il prend ce nouveau traitement, ce qui a été changé (ou pas), et potentiellement quels sont les effets attendus ou possibles du nouveau traitement prescrit.

C'est un sujet sur lequel Mme de Felice a collaboré à un groupe de travail de l'hôpital de Lunéville notamment sur le thème du parcours de santé des aînés. Elle a rencontré dans ce cadre une pharmacienne, qui a travaillé sur cette ordonnance et aussi à la conception d'un petit livret ayant pour finalité de préparer le retour à domicile de ces patients âgés. Ce travail allait même au-delà de cette ordonnance justifiée puisqu'il était intégré à une démarche assez large, un parcours de soins, qui avait pour but, dès l'hospitalisation d'éviter les erreurs médicamenteuses, d'adapter les traitements aux particularités liées à l'âge, et aux multiples

pathologies, puis de mettre en place un livret de sortie avec une ordonnance justifiée, mais aussi de mettre en relation avec le médecin traitant et/ou le pharmacien.

Le sujet pour les maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) n'est pas tout à fait le même : il peut y avoir des changements dans l'ordonnance, mais il est vrai que le plus souvent ces changements ne sont pas le problème. Les patients comme vous, à l'association, sont plus jeunes et en général il n'y a pas de multiples pathologies et un nombre important d'ordonnances de différents médecins. Il y a le plus souvent le médecin généraliste et en général le médecin qui vous suit pour la MBAI. Le problème est plutôt l'usure face à la longue liste des médicaments : les médicaments de la maladie auxquels s'ajoutent les traitements des effets secondaires ou de leur prévention, dont on finit par ne plus comprendre le but et que certains finissent par auto-gérer de manière inadaptée et contre-productive.

Un sujet pourrait être de reprendre ces ordonnances dans un seul et même tableau et ceci pourrait être proposé à l'aide de cette ordonnance « expliquée ». On est parti de cette situation, avec un petit livret élaboré à l'Hôpital de Lunéville, qui comporte :

- Le nom du médicament,
- S'il a été modifié ou non,
- La raison de la prescription de ce médicament,
- La posologie détaillée,
- Enfin, une phrase claire qui explique à quoi cela sert.

En cherchant un peu sur internet et regardant quels avaient été les autres hôpitaux qui avaient pu initier ce type d'ordonnance, j'ai trouvé une ordonnance de l'Hôpital universitaire de Genève, qui a attiré mon attention parce que je trouvais qu'elle ressemblait plus à ce que on attendait de notre ordonnance « expliquée », avec :

- Le nom du médicament,
- La présentation,
- Le dosage,
- La posologie,
- Les précautions d'emploi,
- La raison du traitement,
- Et éventuellement les effets secondaires possibles.

Nous avons échangé, entre collègues, sur ce qui nous intéressait dans les deux types d'ordonnance et nous avons maintenant une proposition à faire.

L'objectif était de :

- Déterminer les médicaments les plus prescrits dans les maladies bulleuses auto-immunes,
- Trouver une phrase, paraissant claire, et qui apporte quelque chose, pour expliquer l'intérêt du médicament prescrit, et qui permette de prioriser les médicaments. Et, en cas de souci, une nausée ou un autre petit souci, de voir lequel des médicaments il est possible de ne pas prendre, pendant 24h par opposition à celui ou ceux qu'il faut prendre dans tous les cas.

Sur l'ordonnance, on a préféré mettre à la fois le nom de la molécule, ce qu'on appelle la « DCI » (*Dénomination commune Internationale*), et le nom du médicament, tel que noté sur la boîte.

I- Médicaments utilisés pour les MBAI

Les corticoïdes

Pour les patients ayant un pemphigus, le plus souvent un traitement par corticoïdes est prescrit. Pour la prednisone (corticoïde le plus courant), un médicament corticoïde qui diminue l'inflammation et l'activité du système immunitaire, pour traiter la maladie bulleuse.

Les anti-inflammatoires

Les médicaments comme la DAPSONE (un médicament fréquemment prescrit dans les pemphigoïdes des muqueuses, aussi appelée DISULONE®), la SULFASALAZINE (appelée SALAZOPYRINE®), la COLCHICINE et la DOXYCYCLINE, qui portent différents noms également, n'agissent pas sur le système immunitaire, mais contre l'inflammation et la maladie bulleuse. Nous sommes obligés d'utiliser certains termes médicaux, mais in fine ces termes peuvent aussi être l'objet d'une discussion et d'une explication [avec le médecin] sur ce qu'est une inflammation.

Les immunosuppresseurs

On a aussi la liste des médicaments immunosuppresseurs les plus souvent utilisés dans les maladies bulleuses, que sont : le MYCOPHENOLATE MOFETIL (appelé CELLCEPT®), le METHOTREXATE, l'AZATHIOPRINE (de moins en moins utilisée, appelée IMUREL®), et enfin la CICLOSPORINE (qu'on utilise peu, maintenant). On parle d'immunosuppresseurs, ce qui veut dire que ces médicaments freinent le système immunitaire et agissent contre la maladie bulleuse. Il est précisé à chaque fois, pour ces médicaments, que c'est le médicament qui va agir contre la maladie bulleuse.

Les traitements locaux

Pour ce qui concerne les traitements locaux, selon le type de prescription et la maladie, le traitement local peut être, comme par exemple dans la pemphigoïde bulleuse, LE traitement de la maladie et non un traitement d'appoint, qui complète le traitement oral principal, comme dans d'autres MBAI. Le CLOBETASOL (*appelé DERMOVAL® ou CLARELUX®*), utilisé pour la pemphigoïde bulleuse, est un médicament corticoïde en crème, qui permet de **traiter la pemphigoïde bulleuse**.

En revanche, lorsque le traitement local (*sur la peau*) est utilisé en appoint, non pas sur tout le corps mais uniquement sur quelques petites lésions ou érosions, on l'applique localement pour aider à la cicatrisation des autres atteintes, par la maladie bulleuse. Il est alors utilisé, pour aider, en complément, et cela ne va pas être le premier traitement de la maladie.

Pour les bains de bouche aux corticoïdes, c'est pareil : ils aident à cicatriser et il s'agit d'un traitement d'appoint, en plus du traitement principal.

Enfin, **pour les bains de bouche antiseptiques**, pour lesquels on ajoute souvent un anesthésique, lorsque la bouche est douloureuse, on précise que cela désinfecte la bouche, apporte du confort, et lorsqu'il y a un anesthésique que cela diminue aussi la douleur.

Les médicaments d'appoint (*en complément du traitement principal*)

L'utilité des médicaments d'appoint apparaît parfois obscure.

- L'ACIDE FOLIQUE (appelé SPECIAFOLDINE®) est un traitement donné, en général, aux patients sous DAPSONE (DISULONE®). Il y a plusieurs dosages possibles. C'est une vitamine qui aide le corps à fabriquer de nouveaux globules rouges. Il aide à bien supporter la DAPSONE. En effet quand on prend de la DAPSONE, les globules rouges ont une durée de vie plus courte, ce qui à terme peut entraîner une anémie. Pour que la moelle osseuse puisse continuer à fabriquer des globules rouges et pallier cette anémie, il faut lui apporter des vitamines, du fer et de l'ACIDE FOLIQUE. L'ACIDE FOLIQUE (*vitamine B9*) aide ainsi à bien supporter la DAPSONE. Ce n'est pas un médicament « obligatoire » : ce n'est pas lui qui traite la maladie, mais si on ne le prend pas, on va moins bien supporter le traitement principal à la DAPSONE (DISULONE®).
- Le CALCIUM associé à la VITAMINE D (appelé CACIT D3®, CALTRATE®, OROCAL®... etc.) permet d'éviter la diminution de densité osseuse, que les corticoïdes peuvent entraîner. A terme cela peut mener à une ostéoporose, si rien n'est fait pour la prévenir : le plus souvent lorsqu'on commence le traitement par corticoïdes, il n'y a pas d'ostéoporose. Le CALCIUM et la VITAMINE D permettent d'éviter son apparition.
- La prise de POTASSIUM permet de maintenir un taux normal de POTASSIUM dans le sang. Ce taux peut baisser quand on prend des corticoïdes, en particulier à doses importantes. On va alors prendre du DIFFU K®, pour éviter ce désagrément, qui peut entraîner à terme des troubles cardiaques.
- Les IPP (ou Inhibiteurs de la Pompe à Protons) sont des médicaments souvent prescrits lorsqu'on prend des corticoïdes, comme INIPOMP®, MOPRAL®, INEXIUM®, OMEPRAZOLE, PANTOPRAZOLE... etc. OMEPRAZOLE est le nom de la molécule et MOPRAL® est un nom commercial. Ils diminuent l'acidité dans l'estomac, qui peut en effet augmenter lorsqu'on prend des corticoïdes et entraîner des douleurs voire un ulcère.

Il peut évidemment y avoir d'autres indications pour ces médicaments-là, mais lorsqu'ils sont prescrits dans les maladies bulleuses, c'est souvent à cause de la prise de corticoïdes en parallèle.

Le régime, pauvre en sel et en sucre

Le régime, pauvre en sel et en sucre, permet d'éviter la prise de poids, la hausse de la tension artérielle, et le diabète, que les corticoïdes peuvent entraîner.

II- Présentation de l'Ordonnance « expliquée »

Notre logiciel, qui s'appelle eDBAI, est une aide pour le suivi médical des maladies bulleuses auto-immunes. Sur la première page, on a : les antécédents du patient, son histoire et celle de sa maladie, et les examens complémentaires qui ont permis de poser le diagnostic. Sur une autre page, on a le suivi, avec toutes les visites, et au terme de chaque visite, on produit une ordonnance.

Voici la dernière proposition d'ordonnance « expliquée » que nous avons faite, il y a quelques mois. Certains d'entre vous connaissent ces ordonnances, elles sont générées par le logiciel eDBAI, que l'on peut imprimer, et qui nous permettent de générer un tableau où l'on va voir, pour les patients suivis depuis plusieurs années, quels médicaments ont été pris, à quelle dose, et quand ils ont été arrêtés. Cette ordonnance, que certains d'entre vous connaissent déjà et qui ressemble à une ordonnance banale, précise : le nom du médicament, la posologie, la durée de prise du médicament, les précautions d'emploi (par exemple, le CORTANCYL® se prend à jeun), et on avait ajouté la fameuse petite phrase explicative. In fine, cette ordonnance expliquée peut-être très chargée, notamment pour le pharmacien, s'il y a plusieurs médicaments, des traitements locaux... etc.

Tableau des traitements pour Jeanne DURAND					
Ordonnance du 22 février 2019. Médecin : Dr Christelle LE ROUX VILLET					
MEDICAMENT	DCI	POSOLOGIE FREQUENCE DUREE	PRECAUTIONS D'EMPLOI	MOTIF DE PRESCRIPTION	ACTION
CORTANCYL	Prednisone	40 mg par jour pendant 1 mois [du 22 février 2019 au 21 mars 2019 inclus]	prendre le matin à jeun Médicament corticoïde qui diminue l'inflammation et l'activité du système immunitaire pour traiter la maladie bulleuse	Traitement de la maladie bulleuse	Médicament corticoïde qui diminue l'inflammation et l'activité du système immunitaire pour traiter la maladie bulleuse
CORTANCYL	Prednisone	30 mg par jour pendant 1 mois [du 22 mars 2019 au 21 avril 2019 inclus]	prendre le matin à jeun Médicament corticoïde qui diminue l'inflammation et l'activité du système immunitaire pour traiter la maladie bulleuse	Traitement de la maladie bulleuse	Médicament corticoïde qui diminue l'inflammation et l'activité du système immunitaire pour traiter la maladie bulleuse
MOPRAL 20	oméprazole	1 gélule(s) par jour par jour pendant 1 mois [du 22 février 2019 au 21 mars 2019 inclus]		Reflux acide dans l'oesophage	Diminue l'acidité du liquide présent dans l'estomac. L'acidité peut augmenter avec les corticoïdes
BdB antiseptique avec PMR et xylo		3 bains de bouche par jour pendant 1 mois [du 22 février 2019 au 21 mars 2019 inclus]		Bains de bouche antiseptiques et anesthésiants	diminue la douleur, apporte du confort et prévient les infections
CACIT D3 1000	Vitamine D avec calcium	1 sachet par jour pendant 3 mois [du 22 février 2019 au 21 mai 2019 inclus]	association de calcium et vitamine D pour éviter la perte osseuse ou ostéoporose que les corticoïdes peuvent entraîner.	Traitement d'appoint - Supplémentation	Association de calcium et vitamine D pour éviter la diminution de densité osseuse que les corticoïdes peuvent entraîner.
DIFFU K	Chlorure de Potassium	1 gélule(s) par jour pendant 3 mois [du 22 février 2019 au 21 mai 2019 inclus]	médicament permettant de maintenir un taux normal de potassium dans le sang. Ce taux peut baisser quand on prend des corticoïdes.	Traitement d'appoint - Supplémentation en potassium	Permet de maintenir un taux normal de potassium dans le sang. Ce taux peut baisser quand on prend des corticoïdes.
STILNOX	zolpidem	1/2 cp par jour pendant 1 mois [du 22 février 2019 au 21 mars 2019 inclus]	à ne prendre que si nécessaire	Pour le sommeil	Aide à l'endormissement
BdB au CELESTONE cp dispersible à 2mg	Bétaméthasone	3 Bain(s) de bouche par jour pendant 1 mois [du 22 février 2019 au 21 mars 2019 inclus]	dissoudre 1 cp dans 1 fond de verre d'eau, garder en bouche 3 min puis recracher, après les repas	Bains de bouche aux corticoïdes	aide à cicatriser les zones de la bouche atteintes par la maladie bulleuse

En reprenant l'idée des tableaux qui ont été élaborés à l'Hôpital de Lunéville et à l'Hôpital de Genève, cela donne la nouvelle proposition que nous voulions vous présenter, où on a chaque tableau, qui est généré le jour de la consultation ou le jour de la sortie de l'hôpital, avec :

- Le nom du patient,
- Le nom du médecin,
- Les coordonnées, mail et téléphone, de la secrétaire du médecin,
- Le médicament,

- Le nom de la molécule, que l'on appelle « DCI »,
- La posologie, la fréquence et la durée (dans une même colonne),
- Les précautions d'emploi, toujours utiles, que l'on peut détailler, voire en ajoutant les effets secondaires fréquents (par exemple la SALAZOPYRINE® peut donner des nausées, et dans ce cas il convient de diminuer la posologie),
- Le motif de la prescription,
- La petite phrase qui explique, de façon plus claire, pourquoi ce médicament est prescrit.

Responsable APPF : *Cela permet de voir qu'il y a le traitement pour la maladie et les traitements d'appoint d'autre part. C'est parfait ainsi.*

Docteur Le Roux : Nous allons vous resoumettre les petites phrases, même si nous avons déjà discuté entre nous. Vos avis sont les bienvenus. Il y a une marge de manœuvre. Par ailleurs, notre webmestre va s'attacher à produire cette ordonnance « justifiée ». Il y aura toujours une ordonnance standard à présenter au pharmacien, et ce tableau, à usage du patient, pour suivre par exemple lorsqu'il se pose des questions par rapport à son traitement.

Responsable APPF : *Cela peut aussi servir pour les « aidants » : souvent, nous les avons au téléphone, notamment les enfants des malades atteints de pemphigoïde bulleuse. Ils posent souvent des questions sur les médicaments. Avec ce tableau, ils auront des réponses précises.*

Docteur Le Roux : Il faut savoir qu'il y a un certain nombre d'éléments qui vont être générés automatiquement, par exemple pour les IPP, que l'on donne toujours pour la même raison et pour lesquels il n'y a pas particulièrement de précaution d'emploi. Ensuite, dans le logiciel, le médecin a une part de liberté, ce qui lui permet de pouvoir ajouter quelque chose, par exemple si on ne donne pas le même dermocorticoïde sur le visage et sur le reste du corps.

III- Questions

Personne dans la salle : *J'ai une question pratique. Le patient va repartir avec deux ordonnances, l'ordonnance habituelle et le tableau que vous nous présentez ?*

Dr Le Roux : Oui. Il y aura l'ordonnance d'une part et un tableau explicatif d'autre part, qui est à garder, mettre de côté pour le consulter à l'occasion. L'idée est de ne pas surcharger les ordonnances, qui sont parfois déjà bien remplies.

Responsable APPF : *Le but était que le médecin dermatologue profite du travail réalisé par le docteur Le Roux. À savoir, qu'en indiquant le nom du médicament, la phrase explicative serait indiquée automatiquement. Ainsi le médecin n'aurait plus qu'à préciser la posologie.*

Dr Le Roux : De la même façon, quand on prescrit des médicaments, on génère un tableau avec la liste des médicaments, les dates, posologies... etc qui aide le médecin pour le suivi (toute la chronologie des traitements s'affiche). Ce même tableau va être généré avec des informations supplémentaires, à destination du patient. Les médecins ont eu du travail lorsqu'ils sont passés au dossier informatisé, mais l'avantage est que certaines choses peuvent se faire de

façon automatique, que l'on ne perd pas s'il n'y a pas de problème informatique ! [Rire dans la salle].

Responsable APPF : *Je pense que c'est une bonne solution. Qu'en pensez-vous ?*

Personne dans la salle : *C'est bien : pour nous patient, même si on nous explique, quelques semaines après, on peut ne plus se rappeler de ce qui nous a été dit.*

Dr Le Roux : Bien sûr. En théorie, ce sont des choses que l'on va dire par oral, au moins la première fois. Mais il y a tellement d'informations à donner, que l'oubli est possible.

Responsable APPF : *Oui, c'est vrai. Il y a beaucoup d'informations, surtout lors de la première consultation. Par la suite, on finit par comprendre, avec « l'expérience ».*

Dr Le Roux : Un tel petit document synthétique permet de s'y référer, et éventuellement lors de la consultation suivante de poser des questions, sur des éléments pas clairs pour le patient.

Personne dans la salle : *En fait le document [l'ordonnance expliquée] complète la notice du médicament. C'est cela ?*

Dr Le Roux : C'est, disons, plus simple et personnalisé. Dans la notice, vous allez avoir les posologies pour les différentes maladies, par exemple. On a du mal parfois à aller à l'essentiel en lisant la notice. Par ailleurs, l'ordonnance expliquée ne va pas forcément contenir les 25 effets secondaires potentiels recensés, que peuvent donner le médicament et qui sont mentionnés dans la notice, parce que c'est le plus souvent complètement inutile d'avoir cette information. On peut ajouter dans l'ordonnance expliquée, cependant, les effets secondaires qu'il nous paraît important de signaler, et les plus sévères, évidemment, qui peuvent figurer dans les précautions d'emploi. Par exemple, dans les notices, si vous les lisez, il est parfois marqué que le médicament peut induire les maladies bulleuses, alors qu'il ne s'agit alors pas du tout du même type de maladie bulleuse et que ce ne sont pas des maladies bulleuses auto-immunes. Cela peut mettre le doute dans l'esprit du patient et faire très peur. C'est un choix de remplir l'ordonnance expliquée, en ne mettant pas toutes les informations de la notice du médicament.

Personne dans la salle : *Quand on a fini de lire la notice du médicament, on n'a plus envie de prendre le médicament [Rires dans la salle].*

Responsable APPF : *Ce qui est bien avec l'ordonnance expliquée, c'est que le malade peut y revenir à n'importe quel moment lorsqu'il est chez lui.. Pour le moment, c'est essentiellement vous qui travaillez sur ce projet, à l'Hôpital Avicenne. Il faudrait, que cette ordonnance soit diffusée plus largement dans les centres qui prennent en charge nos patients.*

Dr Le Roux : Il est vrai que les médecins du groupe Bulle, souvent appartenant à des CHU et spécialisés dans les maladies bulleuses, étaient globalement intéressés par cette ordonnance « expliquée », et même, en y réfléchissant, à toutes les autres pathologies, chroniques, pour lesquelles se posent souvent chez les malades la question de savoir à quoi sert exactement tel

médicament (cf. interrogation : « est-ce que je prends le médicament, ou pas ? »). Le souci, in fine, est que chaque hôpital a son propre système de dossier informatisé, qui n'est pas forcément le même qu'à l'Hôpital Avicenne. Les « petites phrases explicatives » peuvent rester les mêmes, mais il y a après un travail, local, de mise en place de ce type de tableau, dans le système de dossier informatisé de chaque hôpital.

Personne dans la salle : *Est-ce le même dossier pour tous les hôpitaux de l'APHP (Assistance Public Hôpitaux de Paris) ?*

Dr Le Roux : Le logiciel eDBAI est essentiellement utilisé à l'Hôpital Saint Louis et à l'Hôpital Avicenne. C'est un logiciel spécifiquement conçu pour les maladies auto-immunes. Nous avons par ailleurs aussi un dossier informatisé qui s'appelle ORBIS, qui est le même pour tous les hôpitaux de l'APHP (*Assistance Publique Hôpitaux de Paris*). Nous avons de bons contacts avec les informaticiens de l'hôpital, donc nous pourrions leur demander si c'est faisable, pour ORBIS, pour les autres hôpitaux de l'APHP, qui n'utilisent pas forcément eDBAI.

Même Personne dans la salle : *Y-a-t-il quelque chose de commun pour nos Centres de compétence ?*

Dr Le Roux : Non, pas pour le moment. eDBAI pourrait être utilisé, et pour cela il faut une démarche personnelle du médecin de l'hôpital. Ce genre d'initiative, de l'Hôpital de Lunéville, de l'Hôpital de Genève, peuvent susciter, à terme, des envies chez les médecins, du fait que ce type d'ordonnance va être de plus en plus demandé, même par les autorités de santé car cela a montré son intérêt, en vue d'un meilleur suivi des patients, notamment si les patients mélangent plusieurs ordonnances, avec des effets secondaires liés aux interactions médicamenteuses ou lorsque les patients prennent en même temps plusieurs médicaments ayant le même effet... etc.

Ainsi, les « petites phrases explicatives » sont faites. Ensuite, chacun peut les utiliser. Elles pourraient aussi être mises en ligne sur le site de l'association. Il est probable effectivement que les dossiers médicaux soient de plus en plus à même de générer ce type de tableau.

Personne dans la salle : *Je trouve cela très bien, j'ai éventuellement une suggestion : ce serait de rajouter un champ libre, pour permettre au médecin de renseigner des éléments particuliers ou une information particulière supplémentaire.*

Dr Le Roux : En fait, les champs libres qui vont exister vont être : la précaution d'emploi et la posologie (fréquence, durée), champs dans lesquels le médecin peut librement ce qu'il souhaite. Après, on pourrait prévoir un autre champ libre, pour parler par exemple des signes de rechute, pour que cette information apparaisse sur le même tableau. Nous sommes ouverts aux suggestions. Tant que ce n'est pas finalisé, toute suggestion est bienvenue.

Tous nos remerciements Docteur !

Dans la prochaine « Lettre d'information », nous publierons la suite de la conférence du docteur Leroux qui nous a ensuite parlé du projet d'Education Thérapeutique pour les malades atteints de maladies bulleuses auto-immunes qui sera très prochainement mis en place à l'hôpital Avicenne.

Mon histoire avec le pemphigus



En février 2016, j'ai commencé à avoir des petites lésions sur le dos qui ne guérissaient pas. Elles me démangeaient un peu, séchaient puis se reformaient. Cela faisait trois semaines que j'étais très choquée par un évènement dramatique qui s'était produit dans le lycée de mes enfants mais qui ne les concernait pas personnellement. Je n'ai pas beaucoup prêté attention à ces lésions.

En avril 2016, se sont ajoutées des lésions sur le ventre et sur la poitrine, selon le même procédé. J'ai pris rendez-vous avec ma dermatologue pour la fin du mois de juin et j'ai consulté mon généraliste en attendant. Il ne savait pas ce que c'était et m'a prescrit de la crème à la cortisone pendant un mois puis je devais l'arrêter progressivement. En juin, les lésions avaient disparu grâce à la crème et je n'avais plus rien le jour de mon rendez-vous dermatologique.

En juillet 2016, les lésions ont commencé à réapparaître sur le dos, sur le ventre ainsi que dans le cuir chevelu. J'avais compris que la cortisone avait réglé provisoirement le problème mais que ce n'était que provisoire. Durant mes vacances du mois d'août, les lésions étaient plus nombreuses. J'ai tenté de me mettre beaucoup au soleil puis de ne plus m'y mettre du tout mais il n'y avait pas de changement. J'ai pu revoir ma dermatologue en urgence au début du mois de septembre. Elle a diagnostiqué un psoriasis eczémateux et m'a prescrit de nouveau de la crème à la cortisone. Je n'ai pas souhaité en mettre tout de suite car j'avais fait l'expérience de son effet provisoire. J'ai donc tâtonné en espérant lutter contre ce psoriasis. J'ai mis de la crème à l'aloé vera, puis de la crème à la propolis et j'ai ensuite éliminé le gluten de mon alimentation. Sans succès ! Le psoriasis étant souvent lié à des problèmes nerveux, j'ai consulté des thérapeutes divers (hypnose, médecine humaniste, naturopathe et homéopathe) et je n'ai constaté aucun changement. J'ai pris RDV avec un autre dermatologue pour le mois de novembre.

Début novembre 2016, je ne pouvais plus dormir car les lésions étaient douloureuses et de plus en plus nombreuses. J'ai donc décidé de suivre l'ordonnance du mois de septembre et de remettre de la crème à la cortisone. J'aurais préféré attendre de voir le deuxième dermatologue mais je ne pouvais plus rester comme cela. Le crème a de nouveau été efficace rapidement mais il restait des lésions lors de mon rendez-vous. Le 22 novembre, ce dermatologue a diagnostiqué un psoriasis et m'a prescrit des séances de puvathérapie, à raison de 2 par semaine. Il m'a dit d'arrêter la crème à la cortisone. J'ai décidé d'arrêter progressivement.

Début **décembre 2016**, j'ai donc commencé les séances d'UV et tout se passait bien jusqu'à Noël. Je mettais de moins en moins de crème à la cortisone et les lésions disparaissaient, sauf sur le cuir chevelu. Mais à partir du 23 décembre, j'ai vu apparaître des petites bulles sur la poitrine. Par précaution, j'ai arrêté les séances de puvathérapie et j'ai demandé à rencontrer le dermatologue. Le 28 décembre, il m'a prescrit des mousses et shampooing à la cortisone pour le cuir chevelu et m'a dit que je pourrai reprendre les séances rapidement. Il pensait qu'il s'agissait d'acné du soleil sur ma poitrine. Je n'étais pas convaincue par ce diagnostic mais j'ai suivi le traitement prescrit. Les bulles étaient de plus en plus nombreuses et douloureuses.

Le **3 janvier 2017**, j'avais un rendez-vous avec un dermatologue homéopathe (j'avais pris ce rendez-vous en septembre). Je lui ai raconté mon parcours et lui ai montré les bulles. Il est resté sur le diagnostic de psoriasis et m'a prescrit de l'homéopathie. J'ai commencé son traitement. Les bulles me faisant vraiment penser à des brûlures, je suis retournée chez le dermatologue de la puvathérapie. Il m'a reçu cinq minutes et m'a dit de mettre de la crème à la cortisone en attendant de reprendre la puvathérapie.

Je ne pouvais pas rester comme cela. Les bulles éclataient et étaient très douloureuses. J'étais persuadée d'avoir été brûlée par les UV. Le samedi 7 janvier 2017, je me suis rendue aux urgences des grands brûlés à l'hôpital. J'ai été admise pour faire un pansement sur tout le torse. J'ai été mise sous gaz Calinox pour supporter les soins et un rendez-vous a été pris pour la semaine suivante avec un dermatologue spécialiste. Je devais aller tous les jours à l'hôpital en attendant le rendez-vous pour faire changer mon pansement. J'ai commencé à avoir vraiment mal et à prendre des médicaments contre la douleur en permanence. Mon rendez-vous avec le spécialiste de l'hôpital était prévu pour le jeudi 12 janvier.

Le **mercredi 11 janvier**, j'ai eu une bulle dans la bouche, sous la langue et je suis donc retournée aux urgences alors que j'en revenais pour mon pansement quotidien. J'ai attendu plusieurs heures aux urgences avant d'être hospitalisée dans le service des grands brûlés. Le lendemain, le dermatologue m'a fait deux biopsies sur le ventre et il a prescrit un scanner du thorax. Il pensait à plusieurs maladies. En attendant les résultats des biopsies, il n'était pas possible de me donner de la cortisone, ni localement, ni oralement. Les lésions ont progressé de manière importante. J'ai dû être placée sous morphine car ce n'était plus supportable et mon état s'aggravait de jour en jour.

J'ai beaucoup de mal à parler de ces onze jours passés dans le service des grands brûlés où chaque jour était pire que le précédent. Je souffrais énormément et ne voulais pas prendre de morphine dans un premier temps. J'étais en colère car je n'étais pas soignée mais seulement soulagée. Le moment du pansement était complètement incroyable avec plusieurs infirmier (e) s autour de moi, une perfusion de morphine, du Calinox et une séance d'hypnose, faite par un aide-soignant très bienveillant. C'était le grand jeu et je me demandais vraiment comment j'en étais arrivée là. Je n'osais pas sortir de ma chambre, de peur de voir des personnes brûlées en souffrance.

Le scanner a montré que j'avais une tumeur du thymus qui pouvait expliquer une maladie auto-immune appelée pemphigus. Les résultats de la biopsie sont allés dans le sens du pemphigus. Je pouvais donc être enfin soignée. Mais il n'était pas question pour les soignants de ce service de mettre de la crème à la cortisone dans le pansement. Je devais être transférée en service de dermatologie dans un autre hôpital.

Le lundi **23 janvier 2017**, je suis arrivée dans le service de dermatologie de l'hôpital Lyon-sud pour une nouvelle étape. Les soignants m'ont proposé de prendre une douche dès mon arrivée mais le contact de l'eau sur ma peau n'était pas supportable. Le traitement à la cortisone a commencé dès le lendemain. Le traitement oral par morphine a été augmenté et le pansement se faisait avec un seul soignant, du Calinox et une dose de morphine Flash. J'ai pu me promener dans le service et sortir la tête de l'eau. Durant deux semaines, la maladie a continué de progresser et il a fallu augmenter les doses de cortisone. J'avais environ 60 % de la peau touchée par le pemphigus. J'avais des lésions autour des yeux et dans les oreilles.

La "tumeur" du thymus a été confirmée par un second scanner qui a montré aussi que j'avais une embolie pulmonaire asymptomatique. C'était le résultat des douze jours passés dans ma chambre dans le service des grands brûlés. J'ai été mise sous anti-coagulants, ce qui ne facilitait pas la cicatrisation des lésions. Puis il a été décidé qu'il fallait m'opérer pour enlever le thymus qui pouvait être à l'origine du pemphigus. Mais il n'est pas envisageable d'opérer avec un traitement important à la cortisone et j'ai donc pu bénéficier le **17 février** d'une première perfusion de Rituximab. Cela allait permettre de réduire plus rapidement la cortisone en vue de l'ablation du thymus.

La deuxième perfusion de Rituximab a eu lieu le **7 mars**. Elle a été décalée de quelques jours par rapport au protocole car j'ai eu, entre temps, une crise d'herpès massive qui empêchait les lésions de s'améliorer. Il a donc fallu attendre la fin du traitement par perfusion de l'herpès pour faire la deuxième dose de Rituximab. La baisse de la cortisone s'est poursuivie progressivement. J'ai également bénéficié de plusieurs cures d'immunoglobulines pour m'aider à remonter la pente. J'ai été extrêmement bien soignée dans ce service. Le personnel était très compétent et bienveillant. J'ai pu bénéficier de séances d'hypnose qui se sont poursuivies lors des consultations après ma sortie.

J'ai pu sortir de l'hôpital le **24 mars**. Je prenais encore 50 mg de cortisone chaque jour et le but était de baisser jusqu'à 5 mg afin que je puisse être opérée. Je suivais un régime pauvre en sel et en sucre. Une infirmière venait à la maison pour faire mon pansement puis je me suis rapidement débrouillée avec l'aide de mon époux. Je me rendais au début chaque semaine à l'hôpital en consultation puis les consultations se sont espacées de deux ou trois semaines. Mon état s'améliorait. Les lésions étaient moins profondes et moins nombreuses.

En **août 2017**, j'ai été opérée à l'hôpital cardiologique de Lyon et on m'a enlevé le thymus. L'analyse de cet organe a montré qu'il n'y avait pas de tumeur mais seulement un

kyste, qui ne pouvait pas être à l'origine du pemphigus. C'est quand même grâce à lui que j'ai pu bénéficier du traitement au Rituximab qui a été salvateur !

J'ai pu arrêter complètement le traitement à la cortisone en **avril 2018** après une baisse très progressive.

Depuis, j'ai eu deux perfusions de Rituximab à un an et 18 mois de celles du départ. **Je n'ai plus de traitement actuellement.** J'ai encore quelques lésions de temps en temps. Elles sont très superficielles et disparaissent toutes seules. Mes cicatrices font partie de mon histoire. Je suis suivie tous les six mois à l'hôpital pour un examen et une prise de sang afin de doser les anticorps antidesmogléines I et III, qui sont les marqueurs de la maladie. Ils sont maintenant presque insignifiants, alors que les premiers étaient d'une valeur de 3100 en janvier 2017 !

J'ai écrit aux trois dermatologues de ville pour leur faire part de mon questionnement quant à leur diagnostic. Ils m'ont tous les trois répondu, avec plus ou moins d'intérêt pour ma situation.

Ma vie est différente depuis l'apparition de cette maladie. J'ai pu compter sur ma famille et mes amis et je me suis sentie très soutenue pour traverser cette épreuve. J'ai pu remercier le personnel soignant dans son ensemble, de l'agent d'entretien au chef de service car chacun a pris soin de moi.

Nathalie (50 ans), mai 2019



A vos agendas !

Nos prochaines rencontres sont prévues

Samedi 22 mai 2021 et **Samedi 13 novembre 2021**

si les conditions sanitaires nous le permettent...

Des informations vous seront communiquées ultérieurement.
Pensez aussi à consulter la rubrique « actualité » de notre site Internet
www.pemphigus.asso.fr

À très bientôt !

« Le microbiote de la bouche »

*du Docteur Sophie-Myriam DRIDI, Odontologiste Professeur des Universités-
Praticien Hospitalier (Université Nice Côte d'Azur, CHU Nice)
spécialiste en médecine bucco-dentaire
& du Docteur Anne-Laure EJEIL, Maître de Conférences-Praticien Hospitalier
(AP-HP) spécialiste en chirurgie orale*

Transcription relue par les auteurs de la Web-conférence APPF du 29.08.2020

Première partie – Exposé du Docteur DRIDI

I- Introduction

Docteur DRIDI : Dans un premier temps, je souhaiterais remercier votre association et en particulier M^{mes} Gentile et De Felice pour leur soutien constant. Comme promis, avant de vous exposer l'essentiel de notre projet de recherche, je vais respecter ma parole et vous présenter nos avancées concernant notre travail sur les maladies bulleuses auto-immunes. Nous n'avons pas chômé.

II- Bilan des avancées obtenues

L'histoire a commencé en 2014, lorsque les dermatologues nous ont demandé de participer à une enquête évaluant l'état de connaissances des odontologistes [*spécialistes médicaux et chirurgicaux spécifiques de l'étude des dents, des maxillaires et des tissus attenants*] sur les maladies auto-immunes (MBAI). Ce travail a été présenté aux Journées dermatologiques de Paris (JDP) en 2015. On s'est alors rendu compte, qu'effectivement, le niveau d'information de mes collègues était nettement insuffisant et nécessitait d'être amélioré. A partir de là, le Docteur Anne-Laure EJEIL, le Docteur Frédérick GAULTIER et moi-même avons décidé de tout mettre en œuvre pour que la situation change.

À titre d'illustration, nous présentons à nos collègues des images de bouche malade, pour qu'ils comprennent vos souffrances et l'errance médicale des malades. Une patiente est venue me

consulter, son histoire a malheureusement commencé en 1994 lorsqu'elle a développé une maladie bulleuse auto-immune associée à une atteinte gingivale (*des gencives*). Elle a d'abord consulté son dentiste traitant qui lui a prescrit, à trois reprises, et jusqu'en 1998, des traitements inefficaces. Elle a ensuite consulté un stomatologue n° 1, qui lui a prescrit un traitement comparable, c'est-à-dire des antibiotiques, à deux mois d'intervalle, alors qu'elle souffrait d'une maladie auto-immune. Ne sachant plus à quel saint se vouer, elle consulte alors son médecin traitant, car la situation ne fait qu'empirer. Aucun de ces praticiens ne comprend qu'il ne s'agit pas d'une simple maladie gingivale, mais bien d'une gingivopathie particulière [*inflammation particulière de la gencive*]. Enfin un jour, elle frappe à la bonne porte et consulte un dentiste n° 3, qui lui a constaté qu'il y avait quelque chose qui le dépassait, et qui nous a adressé la patiente. Il a fallu plusieurs années pour que le diagnostic de certitude soit posé !

Cela signifie des années de souffrance, physique comme psychologique. Nous en sommes parfaitement conscients. On essaie donc de faire en sorte que ces situations changent, parce que nos collègues auraient dû, dès le départ, dépister la maladie bulleuse et effectuer les examens complémentaires. Voilà pourquoi nous sommes toujours au fait, et essayons de transmettre les informations.

Car les odontologistes doivent s'impliquer sur trois points :

- **Le dépistage** : en effet, lorsque les patients ont des problèmes de gencive, ils ne vont pas voir un dermatologue, mais un dentiste, il faut donc qu'ils apprennent à reconnaître les atteintes gingivales associées aux maladies bulleuses auto-immunes qui ne s'expriment que par la gencive ;
- **La prise en charge des séquelles** [*complications plus ou moins tardives*] **bucco-dentaires**
- **La recherche médicale** : Nos impressions cliniques [*observations*] doivent être validées scientifiquement. Dans le cas contraire, les pouvoirs publics ne nous soutiendront pas, nous devons apporter les preuves de ce que nous avançons. C'est pour cela qu'une partie de notre travail est réservé à la recherche clinique

Voici l'essentiel de nos avancées :

- Nous avons écrit **plusieurs articles, à audience internationale**, notamment dans le Journal de Dermatologie

- Nous sommes sur le point de soumettre un nouvel article sur l'intérêt d'une technique de biopsie gingivale très peu agressive (sans effet secondaire, ne provoquant pas d'hématome ou de douleur post-opératoire) et aisément réalisable par les omnipraticiens [*généralistes*]. L'objectif est de faciliter le dépistage des MBAI à expression gingivale même dans les régions sous-dotées en spécialistes. Cependant, avec la crise sanitaire, nous avons pris beaucoup de retard. Nous avons pu montrer que cette technique de biopsie était tout à fait reproductible et parfaitement adaptée pour diagnostiquer les maladies bulleuses auto-immunes.
- Notre équipe a également écrit un livre « La gencive pathologique », DRIDI S.M., EJEIL A.M., GAULTIER F., et MEYER J., Ed. Information dentaire (2013), dont un chapitre entier est dédié aux maladies bulleuses auto-immunes, à destination des dentistes et qui a été très bien reçu par notre profession.
- Nous avons aussi publié beaucoup d'articles dans la presse nationale, pour informer les dentistes. Ces revues étaient destinées soit aux généralistes comme « Le fil dentaires » et « L'information dentaires », qui sont des revues très diffusées et lues en France, soit aux spécialistes, chirurgiens oraux ou parodontistes.
- Nous faisons travailler des étudiants et des internes sur ce sujet, et les MBAI deviennent même des sujets de thèse. C'est important, parce que ces étudiants sont susceptibles de continuer les travaux de recherche dans notre domaine, par la suite.
- Nous communiquons beaucoup, pour la formation continue de nos praticiens, sous différentes formes, et notamment dans des congrès, comme le Congrès national de l'Association Dentaire Française. Ce congrès est l'équivalent, pour les dentistes, des Journées dermatologiques de Paris, pour les dermatologues. C'est le rendez-vous annuel, très important, des dentistes, certains venant de l'étranger. Nous avons été invités à deux reprises, pour parler des MBAI. Nous travaillons aussi avec les services de formations continues universitaires. Dernièrement, le Collège des enseignants de parodontologie nous a invité pour présenter la technique de biopsie gingivale. Nous avançons pas à pas, lentement, mais sûrement.
- Nous avons participé au Protocole national de diagnostic et de soin (PNDS), concernant la Pemphigoïde cicatricielle. Les recommandations dans ce document

sont valables pour les autres maladies bulleuses auto-immunes. Nous apparaissions aussi dans les PNDS des Pemphigus, et c'est important. L'objectif était surtout de faciliter le dialogue dans la prise en charge pluridisciplinaire. Nous avons pu montrer, grâce à notre expérience clinique, l'apport du traitement parodontal dans la prise en charge des MBAI avec atteinte gingivale.

III- Exemples de cas cliniques rencontrés

J'évoque une situation clinique qui illustre mon propos, celui d'une femme atteinte d'un Pemphigus vulgaire, non détecté, avec comme d'habitude une errance médicale. Elle souffrait beaucoup. Heureusement, un dentiste qui avait suivi la formation nous a adressé la patiente. La patiente présentait beaucoup de plaque dentaire et une gingivite érosive généralisée. Il existait aussi une petite lésion au niveau jugal [*de la joue*], mais il y avait surtout une atteinte de la gencive. La patiente n'arrivait plus à se brosser les dents, du fait des bulles. Nous avons fait la biopsie de gencive, ce qui a permis de déterminer que c'était un Pemphigus vulgaire. La patiente a évidemment été adressée directement chez un dermatologue référent pour le traitement médical. Après trois mois de traitement, la douleur avait diminué, ainsi que le taux des auto-anticorps. Le Pemphigus vulgaire est une maladie auto-immune, donc le traitement médical est évidemment obligatoire. Mais **malgré ce traitement médical, il persistait des lésions au niveau de la gencive, que nous avons pu stabiliser grâce au traitement parodontal.** Après ce traitement, la gencive n'était plus du tout érosive et avait parfaitement cicatrisé. Donc le traitement parodontal est bénéfique dans la prise en charge des MBAI à expression gingivale ; il est à mettre en place après l'établissement du traitement médical.

Je viens de vous présenter un cas de Pemphigus vulgaire, mais la problématique est comparable avec les pemphigoïdes cicatricielles. Par ailleurs, nous avons observé qu'en cas de récurrence la gencive est bien souvent le premier tissu qui est touché.

IV- Nos interrogations

C'est pour cela que nous aimerions mettre en place notre étude clinique, pour essayer de comprendre : **pourquoi le traitement parodontal est bénéfique.** En effet, les maladies bulleuses auto-immunes sont des maladies auto-immunes, alors pourquoi ce traitement qui

permet d'équilibrer le microbiote parodontal, donc qui vise à réduire la quantité des micro-organismes parodontopathogènes, permet de favoriser la cicatrisation gingivale.

V- Le microbiote buccal

Je souhaite revenir sur ce qu'on appelle le microbiote, pour que vous compreniez mieux les objectifs de notre recherche médicale. Je vais essayer de faire un exposé le plus simple possible. Vous m'interrompez en cas de question.

La définition simple du microbiote est la suivante : il s'agit d'un **ensemble de microorganismes**, entre-autres de bactéries, de virus, de champignons, **qui vivent au sein d'un écosystème particulier**. Nous avons plusieurs écosystèmes dans notre corps : les yeux, le nez, les oreilles, la peau, avec les parties humides et les parties sèches, et tout le tube digestif, dont fait partie évidemment la bouche.

À ce sujet, je vous recommande la lecture d'un livre, qui est absolument passionnant : « L'homme microbiotique » du Professeur Patrice Debré, aux Éd. Odile Jacob. Je l'ai « dévoré ».

Responsable APPF : *Le Professeur Debré est déjà intervenu à l'APPF sur le microbiote.*

Docteur DRIDI

Le tractus intestinal humain [*les organes qui participent à la digestion de nos aliments*] héberge environ 100.000 milliards de bactéries. Ces bactéries sont indispensables à notre vie, parce qu'elles vivent en symbiose avec nos cellules. La symbiose a une définition très simple. C'est une association, qui est constante, obligatoire, et spécifique entre deux organismes qui ne peuvent pas vivre l'un sans l'autre, car chacun d'eux tire un bénéfice de l'association. C'est ce qui se passe avec notre microbiote, qui est indispensable à notre vie, parce qu'il ne fait que nous protéger.

« Peut-on vivre sans microbiote ? », la réponse est oui, mais alors uniquement dans une enceinte stérile [*sans aucun microbe*]. Des études animales l'ont parfaitement montré.

Le microbiote buccal [*de la bouche*] constitue une partie du microbiote intestinal, très particulière. En fonction des données acquises de la science, il comporte, sept phyla. Un phylum est une lignée d'espèces de bactéries issues d'une même cellule souche. Ces sept phyla qui

existent dans la bouche de tous les individus, regroupent environ 1.200 espèces différentes avec des variations entre les personnes. En d'autres termes, deux personnes présentent les mêmes grands groupes de bactéries, mais à l'intérieur de chaque groupe il existe des différences entre les populations. En conséquence, **le microbiote buccal est spécifique pour chaque être humain**. Ses fonctions sont multiples : stimuler notre système immunitaire, empêcher que des bactéries de notre environnement (et elles sont nombreuses, largement présentes, partout) puissent vivre dans notre bouche et engendrer des maladies, parfois mortelles.

Le fonctionnement est simple, la nature est bien faite. Je suis toujours admirative de ces processus naturels : l'épithélium [*la partie visible de la muqueuse, ici de la bouche*] est un ensemble de cellules, très jointives, parfaitement fixées les unes aux autres par des systèmes de jonction, qui dans le cas des MBI sont attaqués par des auto-anticorps. Une coupe histologique [*étude au microscope*] d'un épithélium de gencive, montre que sur cette muqueuse nous avons un « tapis » de bactéries protectrices, symbiotiques, qui forment un écran entre le milieu extérieur et nos muqueuses buccales.

Ces bactéries vivent en association bénéfique avec nos cellules ; elles ont donc besoin de « se faire connaître », pour cela elles secrètent des molécules, qui sont propres à chaque espèce, lesquelles sont reconnues par les cellules épithéliales [*de l'épithélium*] qui avertissent les cellules inflammatoires résidentes dans le chorion gingival [*partie de la muqueuse de la gencive sous l'épithélium*]. Ces cellules sont en quelque sorte des « gendarmes » ; en fonction des informations reçues elles vont sécréter [*fabriquer*] des substances pour maintenir l'équilibre entre les populations bactériennes. En parallèle, chaque espèce de bactéries secrète des bactériocines [*molécules antibactériennes*] dirigées contre d'autres espèces. Les cellules épithéliales secrètent aussi des peptides anti-microbiens. In fine le microbiote est parfaitement équilibré.

C'est la **symbiose** : tout le monde est à sa place, au bon endroit, au bon moment, en parfait équilibre.

Cette notion est très importante. Grâce à ces mécanismes, notre microbiote buccal peut assurer ses fonctions :

- De nous protéger des colonisations de bactéries étrangères.

- D'hydrolyser [*décomposer*] des sucres complexes, de commencer la digestion, de synthétiser plusieurs vitamines, que nous ne sommes pas capables de synthétiser. Nos bactéries peuvent également détoxifier des substances étrangères qui sont dans nos aliments
- En conclusion vive le microbiote !

VI- Fonctionnement au niveau de la gencive

C'est un élément qui est également important.

Je vous expose le cas d'un jeune homme, qui a une gencive parfaitement saine. Une gencive saine est une gencive qui est rose « corail », piquetée « en peau d'orange » et non hémorragique [*qui ne saigne pas*]. La gencive est attachée à la racine des dents et à l'os de soutien des dents que l'on appelle l'os alvéolaire. Mais dans sa partie supérieure, il existe 1mm de gencive libre, c'est-à-dire qu'il existe un petit espace entre la dent et la gencive, appelé le sillon gingivo-dentaire, que l'on peut cliniquement mettre en évidence grâce à une sonde parodontale millimétrée.

Sans cet instrument, un parodontiste ne peut pas travailler. Ce sillon est fondamental, car il représente à lui tout seul un écosystème où les bactéries, qui peuvent se fixer naturellement sur les dents et la gencive, vont rencontrer les cellules inflammatoires qui migrent de l'intérieur de la gencive.

Lorsque la gencive est saine, et c'est le cas quand l'individu se brosse correctement les dents, cela permet aux cellules inflammatoires de reconnaître les bactéries symbiotiques. Maintenant si cette personne ne se lave plus les dents efficacement, quelle qu'en soit la raison, les bactéries vont se multiplier jusqu'à former la plaque dentaire. Cette dernière va s'accumuler dans le sillon gingivo-dentaire qui peu à peu va s'approfondir par l'intérieur. En clinique, on va alors pouvoir rentrer la sonde parodontale de plusieurs millimètres entre la gencive et la dent. Il se forme ce que l'on appelle une « poche parodontale ».

A partir de ce moment-là, le microbiote parodontal, qui était initialement équilibré et protecteur, devient dysbiotique. Il y a une rupture du dialogue entre les bactéries et nos cellules.

Un groupe de bactéries va prendre le dessus sur les autres, si bien qu'il n'y aura plus d'équilibre. Ces bactéries vont se multiplier jusqu'à devenir dominantes, elles vont sécréter beaucoup de

toxines et d'enzymes, tout simplement parce qu'elles ont besoin de nutriments pour vivre et coloniser les tissus. Elles vont alors détruire la gencive puis l'os de soutien pour se procurer ces nutriments. Au stade de la gingivite, seule la gencive est atteinte, elle est rouge et saigne facilement, au brossage notamment. Si la situation s'aggrave, la gingivite se transforme en parodontite, l'os de soutien des dents est détruit. C'est ce qu'on appelle familièrement le « déchaussement dentaire ». Les dents commencent à bouger, la gencive se rétracte de plus en plus. Avec le temps, sans traitement adapté, le patient peut perdre ses dents.

VII- Évolution dans le temps du concept

La compréhension du phénomène que je viens de vous exposer a évolué avec le temps. Nous sommes passés par plusieurs phases :

- Il y a plusieurs années, on pensait que c'était une bactérie étrangère qui provoquait les maladies parodontales. Nous avons su par la suite que ceci était faux.
- On est alors passé au concept d'une bactérie symbiotique qui vit normalement dans notre bouche, mais qui peut devenir pathogène [*qui peut causer une maladie*] si les conditions environnementales lui sont favorables. Ceci n'est pas tout à fait vrai. En fait, l'idée était bonne, mais on s'est rendu compte que les maladies parodontales induites par la plaque dentaire étaient provoquées non pas par une bactérie mais par plusieurs espèces qui vont collaborer pour former une masse pathogène.

VIII- De la symbiose à la dysbiose

Vous comprenez maintenant que si on ne se brosse pas les dents, nos bactéries, initialement bénéfiques pour nous, qui font partie du microbiote symbiotique de notre bouche, vont, pour certaines d'entre elles, devenir pathogènes et provoquer l'apparition des maladies parodontales. C'est pour cela qu'il faut se brosser les dents, tous les jours. Pour vous donner une idée, la plaque dentaire met environ six heures pour se reformer après un brossage. Plus elle va s'accumuler, plus les bactéries potentiellement nocives [*mauvaises*] pour la gencive et l'os de soutien des dents vont prendre le dessus.

Des données de 2015, illustre cela parfaitement. Entre une personne qui a une bouche saine et une personne qui a une maladie parodontale, le microbiote buccal est différent. La répartition des phyla dont je vous ai parlé en introduction est différente. Chez la personne qui présente une

parodontite (déchaussement de ses dents) par exemple, certains phyla vont devenir plus importants. Il y a un déséquilibre complet ou dysbiose, qui va être à l'origine de la maladie.

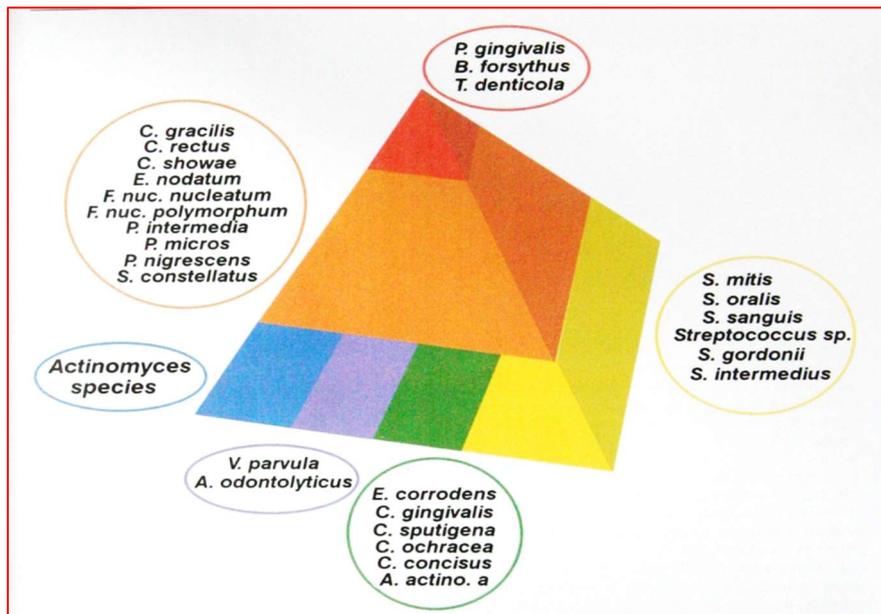
On passe d'un microbiote parodontal symbiotique à un microbiote pathogène, formé de bactéries qui vont s'organiser en « biofilms », et créer des liens entre elles.

IX- Les études et recherches à ce sujet

Il y a des études qui montrent même comment les bactéries s'unissent les unes aux autres. Certaines notamment forment un cordon, une chaîne, et servent de support aux autres. Aujourd'hui beaucoup de chercheurs cherchent à comprendre comment les bactéries de la plaque dentaire s'unissent les unes aux autres, comment elles se parlent entre elles et se lient. On pourra alors mettre au point des dentifrices, qui pourront empêcher ces bactéries de s'unir. Les bactéries, lorsqu'elles s'unissent, deviennent pathogènes ; alors que lorsqu'elles sont isolées les unes des autres, elles ne le sont pas.

Ces données scientifiques sont importantes. C'est mon domaine de recherche et d'expertise, et c'est pour cela que je vous donne ces détails.

Parmi les 1.200 espèces de la cavité buccale, il n'y en a qu'une vingtaine qui sont virulentes vis-à-vis de nos dents et de nos gencives. On a fait beaucoup de recherches à ce sujet, on les a classées en complexe, avec des couleurs et une pyramide.



Socransky et coll. Microbial complexes in subgingival plaque. JCP 1998 ; 25 : 134-144

Sur ce schéma, les bactéries qui forment les complexes jaune, vert, violet, et bleu sont des bactéries qui ne sont pas très nocives pour les gencives, mais ce sont les premières qui se fixent sur les dents. Parmi ces bactéries colonisatrices primaires, il y a les bactéries cariogènes [à l'origine de caries], dans le complexe jaune sur ce schéma. Si on ne se brosse pas bien les dents, elles vont se multiplier, créer une dysbiose, et engendrer une inflammation, qui va servir à la croissance des bactéries du complexe orange, qui, elles, sont pathogènes et agressives vis-à-vis de la gencive. Ces dernières vont ensuite permettre la croissance des bactéries du complexe rouge, le plus virulent.

Ces bactéries du complexe rouge sont celles qui m'intéressent le plus. Elles ne se fixent pas tout de suite sur les dents. Il faut préalablement qu'il y ait celles du complexe jaune et celles du complexe orange qui s'installent. Ces bactéries du complexe rouge m'intéressent particulièrement, car elles ont un pouvoir de pénétration dans la gencive et de destruction de celle-ci, qui est assez important.

Pour résumer, comment cela se passe, autour de la dent : naturellement, tous les jours, certaines bactéries situées dans la salive, et sur toutes les muqueuses orales, viennent se fixer sur les dents, qui représentent une surface dure. On a d'abord les bactéries du complexe jaune, vert, violet et bleu, qui ne sont pas très virulentes, mais qui vont former des biofilms, lesquels vont servir de fixation aux bactéries des complexes orange et rouge, qui elles vont commencer à détruire la gencive. Ensuite, les biofilms ne cessent de croître et une partie de cette biomasse va se détacher pour coloniser un autre site. Par exemple, à partir d'une incisive, une partie de la plaque dentaire se détache et va aller au niveau d'une molaire ou bien au niveau de la langue... etc. Rien n'est figé.

Lorsque les bactéries sont regroupées, elles établissent des collaborations nutritionnelles, c'est-à-dire que la bactérie X va sécréter une substance qui va contribuer à la croissance de la bactérie Y, qui elle va sécréter une substance qui va contribuer à la croissance de la bactérie Z, qui va aider la bactérie X à se développer.

Une des bactéries du complexe rouge est particulièrement virulente, il s'agit de « Porphyromonas gingivalis ». Elle a énormément de protéines à sa surface, qui lui permettent de se fixer partout, sur toutes nos muqueuses, sur les prothèses, sur toutes les dents. Lorsqu'elle devient pathogène, elle est capable de pénétrer dans la cellule épithéliale, de se diviser à

l'intérieur de cette cellule, puis de se transloquer d'une cellule épithéliale à une autre cellule épithéliale. C'est ainsi que le processus pathologique peut se propager.

X- Origine de notre projet de recherche

Je vais maintenant vous parler de notre projet de recherche, qui m'anime tous les jours, dans l'intérêt des patients.

Notre hypothèse de travail est la suivante, et je dis bien qu'il ne s'agit que d'une hypothèse : **en cas de maladie bulleuse auto-immune avec atteinte gingivale, les zones de gencive érosive représenteraient une porte d'entrée pour les bactéries parodontopathogènes lesquelles pourraient aggraver localement le processus pathologique provoqué par les auto-anticorps.**

C'est le serpent qui se mord la queue. Les auto-anticorps attaquent la gencive, qui devient érosive et douloureuse. Le patient ayant mal, il n'arrive plus à se brosser les dents, et en conséquence la plaque dentaire se forme inéluctablement et s'épaissit progressivement. Les bactéries de la plaque dentaire, notamment celles du complexe rouge et en particulier *Porphyromonas gingivalis*, vont pouvoir pénétrer encore plus facilement dans le chorion gingival. C'est peut-être pour cette raison que le traitement médical prescrit par le dermatologue ne permet pas toujours d'obtenir une cicatrisation optimale de la gencive.

Nos résultats préliminaires, et ce ne sont que des résultats préliminaires, nous donnent un peu raison, d'où l'intérêt de mener une étude protocolée [*qui suive le protocole de recherche*] : en effet, pour pouvoir traiter certains patients pour lesquels je n'arrivais pas à stabiliser leur maladie parodontale, j'ai effectué des prélèvements bactériens, avec leur autorisation, bien évidemment.

Chez une dame qui avait une parodontite induite par la plaque, localisée, avec une maladie bulleuse qui se déclarait, j'ai retrouvé une bactérie du complexe rouge, ainsi que des bactéries des complexes orange en grande quantité, c'est-à-dire au-dessus du seuil de pathogénicité (ce seuil est matérialisé par la barre bleue, lorsque la gencive est cliniquement saine, la proportion relative des bactéries est en dessous de ce niveau ; dans ce cas le microbiote est symbiotique).

Pour ces deux patients, j'ai pu compléter mon traitement parodontal mécanique avec la prescription d'une antibiothérapie adaptée, ce qui m'a permis de décontaminer la paroi

muqueuse de la gencive infectée. Il n'est pas possible de stériliser complètement la bouche d'un patient car ces bactéries font partie du microbiote oral symbiotique. Par conséquent je ne peux pas éradiquer *[supprimer]* les bactéries du complexe rouge et orange, ce qui serait encore plus délétère *[qui met la santé en danger]* pour les patients, mais je peux diminuer leur quantité. C'est ainsi que l'on arrive à stabiliser les maladies parodontales induites par la plaque dentaire.

Mais ceci est ce que l'on appelle une impression clinique. Ensuite, il faut prouver que notre hypothèse de travail est scientifiquement valable. Un praticien ne doit pas croire, il doit savoir !

XI- Présentation de notre projet de recherche

Voici notre projet de recherche clinique. Je vous demande de ne pas le diffuser pour l'instant, parce que j'attends des autorisations, très importantes. Ce projet reste confidentiel, à ce stade. *[En janvier 2021 le Professeur Dridi a reçu les autorisations et a commencé à inclure des patients]*

J'ai confiance en vous sur ce point. Je vais aussi avoir besoin de vous, patients et aussi du soutien de l'Association Pemphigus Pemphigoïde France.

Ce que j'ai proposé au centre de recherche de Nice, et qui a été accepté, est une étude bicentrique devant se dérouler entre Paris et Nice. Je suis l'investigatrice c'est-à-dire que c'est moi qui suis en charge de garantir l'**anonymat** et la **protection des données personnelles des malades rentrant dans l'étude**. Je suis très stricte sur ces deux points. Les deux investigateurs associés sont les Docteurs Frédéric GAULTIER et Anne-Laure EJEIL.

L'objectif de cette étude est de clarifier la comorbidité *[les autres maladies parallèles]* des Pemphigoïdes cicatricielles (PC) à expression gingivale.

J'ai indiqué au centre de recherche de Nice (promoteur) que j'avais le soutien de l'APPF, ce qui m'a beaucoup aidé, parce que ce type de soutien signifie pour eux que cette étude est faisable [l'association de malades facilite l'intégration à l'étude du nombre, nécessaire statistiquement, de patients requis pour cette étude].

Avec les Docteurs GAULTIER et le Docteur EJEIL, nous avons pu trouver le financement nécessaire pour les deux premiers volets de l'étude grâce à notre association universitaire.

L'étude ne va concerner que la Pemphigoïde cicatricielle. Ceci est imposé par les médecins qui ont évalué mon projet de recherche. Ils m'ont précisé que si je commençais à étudier toutes les maladies bulleuses, alors que ce sont des maladies rares, je n'aurais alors pas le nombre minimum de patients [de chaque maladie] pour pouvoir effectuer des analyses statistiques, et ils ont raison. Si le résultat de l'étude n'est pas fiable statistiquement, alors l'étude n'est pas publiable, et si mon étude n'est pas publiée, je n'aurai pas de visibilité et aucun recours pour pouvoir continuer mes recherches.

L'étude comporte trois volets :

- Premier volet : **Étude de la flore parodontopathogène** associée à la Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte gingivale.
- Deuxième volet : **Exploration des autres micro-organismes** : nous allons étudier les virus et champignons, dans ce microbiote parodontal (cf. intervention du Docteur EJEIL, ci-après).
- Troisième volet : **Évaluation du traitement parodontal** : ce volet, prévu pour plus tard, nous permettra de vérifier si le traitement parodontal est bien synonyme de retour à la guérison complète de la gencive.

Par la suite, j'envisage un protocole (PHRP), national, pluricentrique, pour que toutes les équipes qui travaillent sur votre maladie soient impliquées dans ce projet de recherche.

Responsable APPF : *Une question d'un participant : quel est le lien entre la dégradation de la gencive et l'arrivée de la maladie bulleuse auto-immune ?*

Docteur DRIDI : Du point de vue de l'étiologie [étude de la cause des maladies], il est certain que la plaque dentaire n'est pas la cause de la MBAI. La MBAI est une maladie auto-immune : ce sont des auto-anticorps qui agresse la gencive. Mais une fois que la gencive est altérée [abimée], les bactéries de la plaque dentaire vont pouvoir facilement pénétrer dans ce tissu et indirectement aggraver le processus pathologique [de la maladie].

Responsable APPF : *Cela veut-il dire, que si le malade a suivi son traitement, les bulles ont disparu, le malade va mieux, cependant il garde encore une fragilité des gencives, il saigne toujours... etc. C'est à ce moment-là que vous pouvez intervenir, et analyser ce qui se passe ?*

Docteur DRIDI : C'est cela. Je pense que si malgré le traitement médical de la MBAI, qui est LE traitement de référence de vos pathologies, il persiste une gencive, fragilisée, qui n'a pas complètement cicatrisé, c'est certainement en raison de la présence de micro-organismes parodontopathogènes virulents. Il s'agit d'une hypothèse qui n'est pas établie scientifiquement. C'est l'objet et l'enjeu de notre travail.

XII- Inclusion des patients dans cette étude

Ce travail va durer deux ans, parce que pour obtenir des résultats, statistiquement valables, il faut que j'aie inclus 30 patients dans l'étude.

Les patients qui seront inclus dans cette étude seront des patients, ayant une Pemphigoïde cicatricielle (PC), dans un premier temps. Je vais reparler des autres maladies bulleuses auto-immunes par la suite, mais pour cette étude-là, nous n'allons inclure que des PC, avec toujours des gencives atteintes, que ce soit au stade initial, de récurrence ou si malgré le traitement médical bien mené il persiste des zones de gencive érosive.

XIII- Déroulement avec les patients

- Je vais collecter auprès du patient les données médicales (âge, sexe, ancienneté de la MBAI, nom du médecin qui le suit, les médicaments pris... etc.) ;
- Le patient devra évaluer sa douleur orale [*dans la bouche*] sur une échelle de 0 à 10 ;
- Il devra également remplir un questionnaire, validé scientifiquement déterminant le niveau de vie orale. C'est important, parce qu'il faut pouvoir montrer aux pouvoirs publics, que votre pathologie, quand la gencive est atteinte, peut altérer votre qualité de vie, et si oui dans quelle mesure ;
- Enfin, personnellement et avec mes collègues, nous allons aussi :
 - Etudier toutes les dents, si elles sont mobiles ou pas,
 - Quantifier, avec un indice, combien vous avez de plaque dentaire,
 - Mesurer, grâce à une sonde parodontale dont je vous ai parlé, la profondeur des poches,

- Mesurer l'étendue de la gingivite érosive,
- Quantifier l'alvéolyse, c'est-à-dire la perte de l'os qui soutient les dents, grâce à une panoramique dentaire ;
- Prélever de la plaque dentaire, pour rechercher, grâce aux techniques que nous avons aujourd'hui et qui sont très fiables, les 21 bactéries que je vous ai présentées, et qui sont les plus représentées dans la plaque dentaire.
- Enfin, avec l'accord du patient, je souhaiterais congeler une partie du prélèvement de plaque dentaire, pour des études futures, si nous devons par la suite avoir d'autres financements pour compléter notre étude.

Concrètement :

- Pour **évaluer les poches parodontales**, je vais placer délicatement la **sonde** entre la gencive et les dents, et mesurer de combien elle s'enfonce (si cela s'enfonce de plus d'un millimètre, c'est qu'il y a une poche parodontale). **Le patient ressent alors une petite tension, mais cela ne fait pas mal du tout ;**



- Pour **prélever de la plaque dentaire**, je vais prendre **un cône de papier stérile**, qui est très fin et prévu à cet effet, le placer entre la dent et la gencive. Les bactéries viennent alors s'infiltrer dans ce cône de papier, que je laisse 20 secondes en place avant de le placer dans un tube stérile qui sera acheminé au laboratoire d'analyses.



Le laboratoire qui va travailler avec nous, utilise diverses techniques, notamment de PCR, pour analyser la quantité relative de chaque espèce de bactéries du complexe rouge et orange.

XIV- Autorisations et contraintes

Aujourd'hui, concernant ce premier volet, j'ai la nécessaire autorisation des deux laboratoires, des deux services de recherche. Il est vrai qu'en France la recherche médicale est l'objet de protocoles très stricts. Nous sommes très surveillés, dans l'intérêt des patients (pour qu'ils soient tranquilles par rapport aux recherches menées). Pour les équipes de recherche, il est vrai aussi que cet aspect est très lourd. Mais cela protège le patient et je trouve cela normal.

À cause du COVID, les travaux de recherche ont pris du retard. Il me manque, à ce jour :

- L'autorisation de la Commission pour la protection de la personne (CPP). Je viens d'avoir une date d'examen du dossier, qui va être soumis en octobre ;
- Nous sommes en train en ce moment d'enregistrer l'étude auprès d'un registre international, ce qui est obligatoire ;
- Si j'ai l'autorisation de la CPP, et visiblement cela semble en bonne voie, je pourrai alors commencer à inclure les patients dès le mois de décembre 2020

Les contraintes pour les patients qui accepteraient d'entrer dans l'étude sont :

- Accepter un rendez-vous, soit à l'Hôpital Henri Mondor (Créteil) soit à l'Hôpital Saint Roch (Nice) de 45 minutes environ. Ils n'auront rien à déboursier : tout est pris en charge. L'objectif est de faire un examen clinique complet, bucco-dentaire, et un prélèvement bactérien de leur plaque dentaire ;
- Il y aura aussi un rendez-vous pour la réalisation d'une radio panoramique dentaire, pour voir l'état des dents et l'état de l'os ;
- Il faudra remplir le questionnaire sur le confort oral ;
- Et, il faudra bien sûr aussi signer la feuille de consentement, qui est indispensable et qui prouve que vous n'avez pas été contraint et avez l'entière liberté d'accepter (ou pas) de rentrer dans cette étude.

XV- Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude est de savoir si (oui, non) les bactéries de la plaque dentaire participent au processus pathologique induit par les auto-anticorps de la Pemphigoïde cicatricielle.

Dans ce cas, si c'est établi, j'aurai alors des arguments pour dire aux autorités et à nos organismes de tutelle que, dans le cas de ces maladies bulleuses auto-immunes, le traitement parodontal est indispensable et qu'il serait judicieux qu'il soit pris en charge, ce qui est l'objectif final, et malheureusement n'est pas le cas aujourd'hui.

XVI- Concernant les autres maladies bulleuses auto-immunes

Je n'oublie pas, avec mes collègues, **les autres maladies bulleuses auto-immunes**. Pour ces dernières (Pemphigoïde vulgaire, les dermatoses à IGA Linéaires, les épidermolyses bulleuses acquises... etc.) nous envisageons, même si nous n'avons pas encore le financement pour une étude propre à ces pathologies, de faire un examen bucco-dentaire complet, clinique et radiographique, ainsi que bactérien. Cela n'entrera pas dans le cadre de cette étude. Les examens cliniques seront pris en charge par la Sécurité sociale, comme lorsqu'un patient vient me voir pour avoir un avis. Cela permettra d'évaluer les besoins en soins de tous les patients ayant une MBAI avec une atteinte gingivale. Nous pourrions quand même publier nos résultats à ce sujet.

Responsable APPF : Oui, parce qu'avoir des résultats sur l'état de la bouche des patients d'autres maladies bulleuses auto-immunes avec atteinte buccale pourrait-être intéressant. Même si cela ne fait pas partie de l'étude, il serait peut-être utile de récolter ces informations.

Docteur DRIDI : Absolument. Mais, il faut comprendre que les centres de recherche clinique des différents hôpitaux, n'aiment pas que l'on mélange toutes les maladies, les unes avec les autres. Comme il s'agit de maladies rares, on n'arrive pas à obtenir des résultats statistiquement significatifs (de la « puissance »), et dans ce cas on ne pourra pas publier les résultats de notre recherche clinique. En France, c'est ainsi. On entend d'ailleurs cela tous les jours dans les médias.

Il se trouve que si on n'a pas de preuves étayées bien protocolées, on ne peut pas avancer. C'est pour cela que j'ai souhaité au tout début de ma conférence vous montrer ce que nous avons fait. Nous avons, en effet, beaucoup travaillé pour diffuser l'information. Mais maintenant il faut apporter la preuve scientifique de ce que nous pensons, sinon nous ne pourrions jamais aider efficacement les malades.

Je pense effectivement que c'est important de voir aussi les autres patients, et c'est d'ailleurs pour cela que nous souhaitons, sur une idée de la Présidente de l'APPF, les recevoir pour qu'ils puissent bénéficier aussi d'un bilan bucco-dentaire.

Responsable APPF : *Ce serait très intéressant : nous avons beaucoup de patients qui ont des problèmes dentaires tels que des déchaussements dentaires. Il faut que nous arrivions à faire reconnaître qu'ils ont aussi besoin d'être pris en charge correctement.*

Docteur DRIDI : C'est difficile, et nous sommes aussi démunis que vous. A l'hôpital, comme au cabinet, nous devons respecter les règles. Or les soins parodontaux ne sont malheureusement pas pris en charge dans notre pays, ou alors très peu. Mais c'est possible. Par exemple, pour les patients diabétiques les traitements parodontaux non chirurgicaux sont pris en charge depuis près d'un an, du fait de l'existence de nombreuses publications qui démontrent que la parodontite induite par la plaque dentaire est néfaste pour l'équilibre glycémique des patients.

Responsable APPF : *Participer à cette étude implique d'aller soit à l'Hôpital Henri Mondor (Créteil), soit à l'Hôpital Saint Roch (Nice). Vous nous montriez une diapositive sur laquelle vous citez des collègues de Nancy, de l'Hôpital Bretonneau. Qu'en est-il ?*

Docteur DRIDI : La collègue de Nancy est une experte du microbiote. Elle fait partie de l'étude, parce qu'elle va m'aider dans l'interprétation des résultats. Par ailleurs concernant la mention de l'Hôpital Bretonneau, où travaille le Docteur EIJEL, celle-ci va collaborer à l'étude et m'aider en tant qu'experte, pour l'interprétation des résultats. Toutes deux collaboreront à l'étude, mais les patients ne seront reçus que à Créteil ou à Nice. Cela a été déterminé ainsi. Les deux hôpitaux ont accepté. Je ne pourrai inclure les patients ailleurs. Je n'ai pas l'autorisation pour cela. Mais, je sais que c'est embêtant. Je comprends bien cette contrainte pour les patients. Il faut comprendre aussi que chaque recherche clinique a un coût !

Mais cela se fera dans le futur dans le cadre d'une recherche complémentaire. Lorsque j'aurai des résultats préliminaires, je pourrai inclure d'autres services hospitaliers, notamment en province, pour pouvoir augmenter la puissance de l'étude. Mais cela coûte très cher.

Responsable APPF : *Une question : faut-il avoir un « stade » bucco-dentaire particulier pour venir vous voir ? Quelqu'un qui est en rémission peut-il aussi venir ?*

Docteur DRIDI : Tous les patients atteints d'une Pemphigoïde cicatricielle (PC) peuvent venir, mais seuls ceux ayant une atteinte gingivale, c'est-à-dire une zone érosive de la gencive, pourront être inclus dans l'étude.

Responsable APPF : *Et si un malade atteint d'une PC a des soucis de gencives, peut-t-il venir vous voir un peu avant le début de l'étude, c'est-à-dire avant le mois de novembre ?*

Docteur DRIDI : Oui, mais pour l'étude, il faut atteindre le mois de décembre. C'est ainsi et légal. Je dois attendre d'avoir obtenu toutes les autorisations pour que l'étude puisse commencer. Je n'ai pas le droit de commencer avant, sinon il pourra être dit que j'ai triché. Je pourrais envisager de voir les patients avant, mais dans ce cas, je pourrais alors les inclure dans l'étude. Or il me faut 30 patients, sinon je ne pourrai pas demander aux statisticiens d'apprécier la validité statistique de nos résultats. C'est un souci et je le sais.

Je vais maintenant passer la parole au Docteur Anne-Laure EIGEL qui va vous exposer le volet viral de notre étude.

Deuxième partie : Exposé du Docteur EJEIL

XVII- Introduction :

Je voudrais remercier la Présidente et la Vice-présidente de l'APPF, pour nos échanges et pour nous avoir donné l'opportunité de présenter notre étude, commune avec le Docteur DRIDI et le Docteur GAULTIER. Le Docteur DRIDI a dans sa présentation fait un rappel complet, et c'est très bien, sur la gencive, et le fait qu'une inflammation gingivale casse cette barrière épithéliale, ce qui permet aux bactéries et virus de pénétrer dans la gencive.

Je vais vous présenter le deuxième volet de l'étude, l'exploration de la piste étiologique [*recherche des causes de la maladie*] virale.

XVIII-Les étapes de ce volet de l'étude :

Cela va se passer en deux étapes :

- Dans un premier temps, nous allons faire une **étude préliminaire, à partir de lames** [c'est-à-dire de prélèvements] dont nous disposons déjà, parce qu'elles sont issues de biopsies [*prélèvements*] déjà réalisées, ce afin d'établir le diagnostic de la maladie. Ainsi, nous avons pour l'instant une petite trentaine de lames à notre disposition ;

- Dans un deuxième temps, nous allons **examiner les paramètres cliniques**, c'est-à-dire que je vais reprendre l'étude de façon similaire à ce que le D^r DRIDI vous a exposé, pour sa partie, c'est-à-dire que nous allons recueillir toutes les données médicales, attester qu'il y a bien la présence d'une gingivite ou, au moins, d'une atteinte gingivale chez ces patients ;
- Puis, dans un troisième temps, pour ces patients, nous allons, à partir des lames, **identifier et quantifier certains virus**, surtout les virus de la famille des « herpès virus », et je vais vous les détailler rapidement après. Il s'agit de déterminer s'ils sont présents ou pas dans ces tissus-là et au niveau des cellules que l'on retrouve dans ces biopsies. Il s'agit également de localiser ces virus, c'est-à-dire identifier dans quels types cellulaires ils se situent.

Pour cela, nous disposons de différents types d'examens immunohistochimiques ou d'hybridation, pour arriver à nos fins.

XIX- Objectifs de notre étude

Les deux virus les plus fréquemment **impliqués dans les maladies auto-immunes sont : l'Epstein Barr (EBV) et le cytomégalovirus (CMV) qui sont des virus de la famille des herpès virus (HHV).**

L'objectif de l'étude est de voir s'ils participent au processus pathologique des maladies d'origine immunitaire, et notamment à celui de la Pemphigoïde cicatricielle, en générant une gingivite érosive chronique. Par la suite, nous étendrons, comme le Docteur DRIDI dans son étude, aux cas des autres MBAI.

Pour cela, nous avons besoin d'avoir des patients qui ont des atteintes gingivales bien sûr.

1) L'herpès virus

Dans la famille des herpès virus, il y en a au moins un que vous connaissez : le **virus de l'herpès simplex**. Il en existe de deux types : le type 1, plutôt orofacial [*qu'on trouve dans la bouche et sur le visage*], et le type 2, plutôt génital [*sur les organes génitaux vagin, verge..*].

- Le type 1 se transmet principalement par les muqueuses buccales et provoque

l'herpès orofacial, maladie que de nombreuses de personnes connaissent. 67 % de la population française en est infectée. On sait que l'on retrouve des particules virales dans les plaies, la salives, les muqueuses buccales, labiales [*des lèvres*], ou la zone péri-orales [*autour du nez, des yeux, de la bouche...*].

La maladie a deux stades :

- Il y a le premier contact avec le virus, qui se réalise généralement dans l'enfance, que l'on appelle la primo-infection, qui passe souvent inaperçu et est asymptomatique [*sans symptôme*]. Seuls 10 % des enfants développent des symptômes, suite à ce premier contact. Puis ce virus reste latent [*endormi*] dans les ganglions, puis se réactive, sous l'effet de certains stimuli, ce qui fait que ceux qui sont porteurs de ce virus le savent bien : en effet, le soleil, un stress ou une anesthésie dentaire peut réactiver ce virus, et on le retrouve à différents endroits. Ce peut être l'ensemble des gencives et de la cavité orale qui est alors symptomatique et atteinte par ce virus lors de la primo-infection. Les lésions guérissent spontanément. En général on donne des médicaments antirétroviraux, pour diminuer la durée de cette primo-infection, alors que si on ne faisait rien, c'est un virus et des symptômes qui disparaîtraient spontanément avec le temps.
- Ce virus reste latent dans l'organisme, comme tous les virus de cette grande famille des herpès virus, puis se réactive dans un second temps. Vous connaissez tous bien ce fameux « bouton de fièvre », qui va réapparaître sous la forme d'un regroupement de petites vésicules. Les surfaces labiales sont les surfaces les plus fréquemment atteintes par cette réactivation, sous forme de « bouton de fièvre ».

2) l'Epstein Barr (EBV) cytomegalovirus (CMV)

Le deuxième virus dont je vous ai parlé et qui fait partie de cette famille d'herpès virus est l'Epstein Barr virus (EBV). La raison pour laquelle nous voulons l'étudier est qu'il a été associé à différentes maladies auto-immunes, comme par exemple : la sclérose en plaques, le lupus, la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de Gougerot Sjögren.

Cet EBV est un virus à tropisme oral [*qui se retrouve dans la bouche*], avec une charge virale salivaire, c'est-à-dire que l'on retrouve ce virus dans la salive. Vous comprenez qu'en conséquence il nous intéresse particulièrement. Il a la capacité d'infecter différents types

cellulaires : les lymphocytes B, qui sont des cellules de l'immunité, et vous savez que dans les maladies bulleuses auto-immunes ces cellules de l'immunité sont particulièrement dérégulées.

On sait que 95 % de la population mondiale adulte est infectée par ce virus EBV et lors de la primo-infection avec ce virus, il infecte particulièrement les muqueuses orales et dans l'oropharynx. Donc cette infection primaire se situe principalement dans le tissu muqueux de l'oropharynx et atteint les lymphocytes B qui résident dans l'amygdale. Les lymphocytes B ainsi infectés par ce virus deviennent des lymphocytes B « mémoire », et deviennent un réservoir de virus, qui sont acheminés après, pour la période de latence, dans les ganglions.

La transmission se fait par la salive. Cette primo-infection a lieu pendant l'enfance, et généralement soit elle passe inaperçue, soit s'il y a de symptômes, elle se manifeste par une banale infection des voies respiratoires ou par la mononucléose infectieuse, la fameuse « maladie du baiser ».

Lorsqu'il se réactive, le virus passe d'une forme latente ou dormante à une forme que l'on appelle lithique et dans ces cas-là les lymphocytes B se transforment en plasmocytes. Nous allons retrouver ces cellules, les plasmocytes, ultérieurement dans la présentation.

On sait qu'il y a une association entre l'infection par ce virus EBV et diverses maladies auto-immunes.

Je vous présente un récapitulatif, avec la présence du virus, qui est transmis au niveau de la salive, qui pénètre dans les tissus, qui prolifère au niveau des lymphocytes B, persiste de façon latente au niveau des amygdales et des ganglions, puis se réactive et est à nouveau excrété [*évacué, rejeté*] dans la salive.

Le lymphocyte B a des récepteurs qui reconnaissent le virus et lui permette ainsi de pénétrer dans les cellules du tissu. C'est une protéine que l'on appelle la protéine CD21. Le virus peut alors s'accrocher sur la membrane du récepteur, qui de ce fait s'active, fait pénétrer le virus à l'intérieur de la cellule. Tout le génome, c'est-à-dire tout l'ADN, de ce virus est orienté vers le noyau de la cellule (les virus herpès sont en effet des virus à ADN). Le virus va utiliser toute la « machinerie » du noyau pour se répliquer et se multiplier et former ce que l'on appelle des virions. En conséquence, ces virions, lorsque la cellule se multiplie, vont être excrétés en dehors de la cellule. C'est ainsi que ce virus se multiplie.

Un autre virus intéressant est le **cytomégalovirus (CMV)**. Il existe également une association entre l'infection par ce cytomégalovirus et le développement d'autres maladies auto-immunes, et principalement le lupus érythémateux disséminé. C'est une infection très fréquente, banale. C'est un virus qui fait partie de cette famille des Herpès Virus. Entre 60 et 90 % des adultes ont été infectés par le cytomégalovirus.

Cette primo-infection peut passer inaperçue ou donner ce que l'on appelle un syndrome mononucléosique, c'est-à-dire une mononucléose induite par l'Epstein Barr virus. La transmission se fait par voie salivaire, sanguine, placentaire (transmission de la maman à son bébé).

Les infections graves à cytomégalovirus surviennent généralement lorsque le virus se réactive chez les patients dont les défenses immunitaires sont affaiblies. Là aussi, le virus reste latent dans l'organisme et certains stimuli le réactivent, comme la plupart des virus de cette grande famille des Herpès Virus.

Ce qui est intéressant pour nous également est que ce virus se retrouve dans la salive.

Responsable APPF : *On dit que le zona est le même virus que l'herpès. Qu'en est-il ?*

Docteur EIJEL : Le zona n'est pas le même virus que l'herpès, il fait partie de cette grande famille des Herpès Virus. Les virus de cette famille ont des numéros. Il y a un numéro pour l'herpès du « bouton de fièvre » (n° 1), un pour l'herpès génital (n° 2). Après, il y a les numéros 3,4, 5,6, 7... etc. Donc le virus qui est le VZV, c'est-à-dire varicelle-zona-virus, fait partie de la famille de ces herpès virus. C'est donc la grande famille des Herpès virus, qui font partie des virus à ADN.

XX- Enseignements d'une étude récente (2018)

Récemment, en 2018, une étude a été publiée sur les travaux du Docteur RAYBAUD et du Docteur DOGLIO que le Docteur DRIDI connaît bien.

Ces travaux ont montré que l'Epstein Barr Virus (EBV) était retrouvé dans le lichen plan, et de façon plus fréquente lorsque le lichen est érosif. Le lichen plan est une maladie inflammatoire cutanéomuqueuse [*peau-muqueuse*] d'origine dysimmunitaire [*liée au mauvais*

fonctionnement du système immunitaire], c'est-à-dire que malgré le fait qu'on ne connaisse pas très bien l'étiologie de cette maladie, l'on sait qu'il y a une activation de certains lymphocytes T, cellules de l'immunité, qui s'attaquent aux cellules basales de l'épithélium, que l'on appelle les kératinocytes. Cette maladie passe par des phases de repos et d'activité.

Dans le cas de lichen plan gingival, lorsque la maladie est active, on retrouve dans le tableau clinique une gencive érosive, Cette étude a montré que l'on retrouvait très fréquemment une infection par le virus EBV, dans cette maladie qu'est le lichen plan oral, et notamment de façon plus fréquente lorsque celui-ci est érosif. Les auteurs ont essayé de comprendre dans quelles cellules se retrouvaient ces particules de virus, et ils ont montré que ce sont les plasmocytes qui sont infectés par le virus EBV et que l'on avait plus de plasmocytes infectés, lorsque le lichen plan était érosif et lorsqu'il était sévère.

Ils ont ainsi mis en exergue une corrélation entre l'expression clinique de cette maladie et la présence de plasmocytes infectés par le virus EBV. En plus, ils ont trouvé une quantité importante de cytokine pro-inflammatoires.

Ceci est intéressant parce que le lichen plan érosif ressemble, plus ou moins, cliniquement, à l'expression clinique gingivale d'une maladie bulleuse auto-immune. On sait aussi qu'il y a une **corrélation entre inflammation parodontale et présence de virus épithéliaux, de la famille des Herpès Virus : le cytomégalovirus, le virus EBV, et l'herpès simplex.**

Dans cette étude-là, il a aussi été constaté une corrélation entre la sévérité de la parodontite et l'infection par le virus EBV. Là aussi, les principales cellules infectées par le virus EBV étaient les plasmocytes, or les plasmocytes proviennent du lymphocyte B. De plus, il a été constaté que cette charge virale que l'on retrouve dans la salive diminue après traitement parodontal. Donc, avec l'amélioration des signes cliniques et des symptômes parodontaux, on a une diminution de cette charge virale.

Ces éléments ont permis aux auteurs de conclure que les sites infectés par le virus EBV pourraient être le siège de perturbations de l'équilibre immunitaire local, au sein de la poche atteinte, et par ailleurs que la présence du virus EBV semblait aggraver la situation inflammatoire locale, notamment en activant ces cytokines inflammatoires.

XXI- Comparaison clinique

Si on regarde, cliniquement, quatre situation cliniques avec quatre pathologies différentes, que ce soit des maladies bulleuses d'origine auto-immune, comme le Pemphigus et la Pemphigoïde cicatricielle, ou ce fameux lichen plan, qui est une maladie dysimmunitaire, voire même la gingivite bactérienne, les quatre tableaux cliniques sont possiblement identiques.

Le clinicien, lorsqu'il voit ces patients dans sa consultation, s'il a un œil averti comme nous, ou les professionnels initiés aux MBAI, alors il n'a aucun recours, à moins de faire une biopsie et de se poser la question s'il y a autre chose qu'une maladie parodontale d'origine bactérienne, pour savoir à quel type de maladie il fait face.

XXII- Mécanisme d'aggravation :

C'est pour cette raison que nous nous sommes intéressés à ces virus-là, notamment parce que nous supposons qu'il y a trois mécanismes possibles pour expliquer l'induction virale [*le rôle du virus*] d'une auto-immunité. **Comme l'a indiqué le Docteur DRIDI pour la maladie parodontale, on ne dit pas que le virus est inducteur [*déclencheur*] d'une maladie auto-immune, en revanche il peut l'aggraver dans sa symptomatologie.** Cette aggravation peut se produire par plusieurs mécanismes :

- Le premier mécanisme dont on peut faire l'hypothèse est lié à un mimétisme [*ressemblance*], le modèle du mimétisme moléculaire : des signaux viraux présenteraient une structure comparable à des antigènes du soi, lesquels sont reconnus par les Cellules Présentatrice de l'Antigène (CPA) qui activeraient les cellules T auto-réactives, à savoir une réactivité croisée, entre un antigène viral et un auto-antigène : certaines parties du génome viral ressembleraient à des auto-antigènes que l'on aurait, et ainsi il y a une défense de l'organisme contre cette partie d'antigène viral, facteur aggravant activant les cellules de l'immunité ;
- Un autre mécanisme susceptible d'expliquer cette aggravation de la maladie auto-immune est le suivant : le virus, qui est reconnu comme extérieur à soi-même, va déclencher une réponse immunitaire, qui va détruire les tissus infectés par ce virus, produire un ensemble de cytokines, qui vont détruire ce tissu, et la destruction de ce

tissu-là va mettre en évidence des auto-antigènes qui vont être reconnus comme ne faisant pas partie de soi et aggraver la réponse immunitaire face à ces autoantigènes. Il y a ainsi une aggravation de la réaction inflammatoire et de la réaction de défense de l'organisme vis-à-vis du tissu infecté. C'est le modèle d'activation de voisinage : les antigènes (Ag) viraux provoqueraient une réponse immune non spécifique générant des dommages tissulaires et à terme une exposition des Ag du soi à l'origine de l'activation des cellules T auto-réactives.

- Le modèle de libération des épitopes [*morceaux d'antigènes*] par propagation : l'activation de voisinage activerait à son tour d'autres cellules T par exposition d'autres épitopes

XXIII-L'hypothèse de travail dans notre étude

Hypothèse :

Notre hypothèse serait que l'infection virale, et notamment par le virus EBV (il y a de nombreuses études sur ce virus EBV), serait capable d'exacerber la réponse immunitaire, via l'exacerbation, soit localement du système immunitaire, soit même via des bactéries parodontopathogènes, et cela expliquerait pourquoi la cicatrisation gingivale est plus longue par rapport aux autres muqueuses orales. Je parle au conditionnel, comme l'a fait le Docteur DRIDI.

XXIV-Ce que l'on recherche

Nous recherchons deux choses :

- Identifier une association éventuelle entre la présence du virus EBV et la gingivite érosive chronique, en cas de Pemphigoïde cicatricielle (et plus tard, dans le cadre d'une autre recherche qui serait menée ultérieurement, en cas de MBAI et pas seulement de Pemphigoïde cicatricielle) ;
- Démontrer, puisque nous prendrons en charge ces patients avec un traitement parodontal, qu'une prise en charge parodontale des patients atteints de Pemphigoïde

cicatricielle améliore le traitement de la maladie et surtout la qualité de vie des patients.

Nous étendrons cette étude aux autres MBAI, au-delà de la seule Pemphigoïde cicatricielle, et sur les deux points, lorsque nous aurons obtenu le financement pour cette autre recherche.

XXV-Procédure

Nous allons, pour cette recherche, utiliser des lames [des prélèvements] déjà en notre possession et issues des biopsies réalisées auparavant, de façon à établir le diagnostic de la maladie.

Sur ces lames-là, nous allons essayer de détecter le virus et les cellules infectées par hybridation *in situ* [*sur place*], puis comme vous l'avez compris, puisque dans les autres études on a montré que les principales cellules infectées par le virus sont les plasmocytes, nous allons essayer de voir si chez ces patients-là les plasmocytes sont les cellules les plus fréquemment infectées par le virus.

On va essayer de typer les cellules de l'infiltrat inflammatoire que nous retrouverons [déterminer leur type], pour déterminer si ce sont les lymphocytes B, les lymphocytes T, ou les plasmocytes qui sont infectés.

Nous utiliserons la **technique d'hybridation in situ**. C'est-à-dire que si on part de lames en notre possession, dont on va retirer la paraffine et qui vont subir un certain nombre de traitements, on va alors utiliser une sonde avec une petite partie d'un génome du virus. Si ce génome du virus est retrouvé sur notre lame, il va s'accrocher à notre sonde, et on va pouvoir le mettre en évidence, par une molécule fluorescente, que l'on va pouvoir voir au microscope. In fine, l'hybridation *in situ* est une technique permettant de visualiser la présence d'ADN ou d'ARN spécifique à l'intérieur d'une cellule ou d'un tissu.

XVI-Objectifs

Les objectifs de cette hybridation *in situ* et de la recherche du ou des type (s) de cellules qui sont infectées par le virus sont les suivants :

- Analyser les résultats ;

- Interpréter les résultats ;
- Publier nos données, enfin (ce qui est très important).

XVII-Les autorisations à obtenir

Nous avons déjà certaines des autorisations requises, et il nous en manque d'autres.

Les nécessaires autorisations et travaux à mener en lien avec ce sujet sont les suivants :

- Autorisations des laboratoires ;
- Autorisations des directions de recherche cliniques des deux services ;
- Autorisation des patients ;
- Comme les services de recherche clinique mettent à disposition des autorisations pré-écrites mais difficilement compréhensibles, nous envisageons de soumettre cette autorisation en relecture aux responsables de l'APPF dans le but d'écrire une lettre d'accompagnement expliquant simplement le protocole.

Une difficulté de ce sujet est que j'ai déjà envoyé, à certains patients que je suivais déjà, des autorisations à signer, qui ont été imparfaitement comprises. Ces autorisations, rédigées par les comités d'éthique et les centres de recherche sont difficilement compréhensibles.

Nous souhaiterions, donc, envoyer à M^{me} Gentile ces autorisations, pour qu'elle les lise et nous dise ce qu'elle n'a pas compris à la lecture du document afin de nous permettre de simplifier et rendre plus facile la lecture de ces autorisations. Nous pourrions aussi joindre une lettre d'accompagnement envoyées pour signature aux patients concernés entrant dans l'étude. Ceci permettrait à tous les patients recevant le document et la lettre d'accompagnement de consentir à ce programme de recherche.

XXVIII-Perspectives de ces recherches cliniques

Le but de ces recherches cliniques est double :

- Convaincre les dermatologues de l'intérêt d'une recherche sur les traitements parodontaux : quand ils adhéreront à ces projets-là, nous serons plus forts, et ils pourront aussi mieux orienter leurs patients, en particulier ceux qui n'ont que des symptômes cutanés et ne vont, donc, pas forcément consulter les dentistes ou

lorsqu'ils ont des symptomatologies gingivales pas très importantes, si bien que leur dentiste traitant n'a pas identifié de symptôme de la maladies bulleuses auto-immunes. Ces patients seront alors réorientés vers des spécialistes de ces pathologies ;

- Obtenir une prise en charge à 100 % [par la Sécurité sociale] des traitements parodontaux pour les patients atteints de Pemphigoïde cicatricielle, dans le cadre d'un protocole de soins que nous aurons défini et adapté à ces cas. Comme pour les diabétiques, dont le Docteur DRIDI a parlé, notre objectif final est de peser vis-à-vis de la Sécurité sociale, avec des publications scientifiques et de bonnes références bibliographiques.

Pour les patients entrant dans l'étude, il y aura un bilan dentaire complet, avec un examen dentaire, un examen radiographique de type panoramique, un plan de traitement pour ces patients-là et, bien sûr, des prélèvements de plaque à des fins thérapeutiques.

Ces deux objectifs seront ensuite étendus aux autres MBAI, dans le cadre d'une recherche ultérieure concernant les autres MBAI, à l'issue de cette recherche sur les PC.

XXIX-Conclusion

- Le Docteur DRIDI, le Docteur GAULTIER et moi-même sommes tout particulièrement motivés par ces recherches, parce qu'elles vont peut-être pouvoir permettre de confirmer une impression clinique que nous avons déjà. Si nous arrivons à montrer que ces virus et ces bactéries sont impliquées dans l'aggravation des gingivites érosives, dans le cas des patients atteints de PC ou d'autres MBAI, nous pourrons alors au moins écrire un protocole de soins ;
- Nous constituons une équipe, dynamique, avec tous les jeunes que le Docteur DRIDI vous a présentés et qui sont aussi impliqués dans nos recherches ;
- Des moyens financiers seront nécessaires, pour étendre ces travaux. Notamment, une association universitaire nous aide financièrement et permet d'avancer dans nos recherches ;

- Tout cela est mené pour les patients, pour l'association APPF, et nous restons à vos côtés.

Notre objectif est vraiment d'améliorer la qualité de vie des patients, d'améliorer leur prise en charge. Lorsque nous aurons ces résultats, qu'ils seront diffusés et rentrerons dans toutes les formations que nous assurons, dans les publications nationales ou internationales lues par nos confrères, ils prendront mieux en charge les patients et nous aideront à le faire. Nous ne sommes en effet qu'un petit groupe à prendre en charge les patients et nous aimerions élargir ce groupe, pour que les dentistes soient au fait de cette gingivite érosive, de cette prise en charge.

Voilà. Merci !

Questions

***Responsable APPF :** Merci Docteur. En pratique, pour cette étude, vous allez partir des lames que vous avez déjà. Je suppose aussi que vous allez inclure de nouveaux patients. Je comprends que vous allez recontacter les 30 patients dont vous parliez, pour leur proposer d'entrer dans l'étude. C'est bien cela ?*

Docteur DRIDI : Oui. Tout à fait.

Docteur EJEIL : Oui. J'en ai parlé, rapidement, parce que le temps nous est compté. Le Docteur DRIDI et moi-même travaillons en parallèle.

Docteur DRIDI : Elle va d'abord faire cette étude à partir des lames, et lorsque je vais recevoir les patients et faire le prélèvement de plaque dentaire, je vais bien évidemment chercher les virus dans la plaque dentaire et je mettrai une partie du prélèvement de côté, qui sera congelé. Les patients me donneront l'autorisation d'utiliser le prélèvement effectué, pour d'une part la première recherche et d'autre part cette recherche ultérieure. Il y aura ainsi deux documents distincts à signer par le patient, un pour la recherche des bactéries, un pour la recherche des virus. Concernant la recherche des virus, nous n'avons pas encore le financement de l'étude. Nous n'avons le financement que pour la recherche relative à l'étude des lames. Et pour la recherche concernant les virus dans la plaque, comme celle-ci sera congelée, il suffira de ressortir les tubes, lorsque nous auront le financement, pour

pouvoir aller chercher les virus. Tout cela coûte très cher. Pour vous donner un ordre d'idée, pour analyser les virus dans la plaque dentaire de 30 patients, cela va peut-être coûter 8.000 € environ.

Ensuite, effectivement, si on constate qu'il n'y a rien, nous concluons en conséquence qu'il n'y a pas implication des virus ; et si au contraire on constate qu'il est possible de formuler une hypothèse, alors nous irons récupérer toutes les autres lames, qui sont dans les laboratoires, et on redemandera, à nouveau, une autorisation.

Docteur EJEIL : Il est sûr que tous les nouveaux patients que nous allons voir et auxquels on va faire un diagnostic de maladie bulleuse, pour que des biopsies soit effectuées, on leur fera signer en même temps le consentement pour utiliser ces lames, qui sont des lames à visée diagnostic, à la fois pour le diagnostic et aussi pour pouvoir faire une étude supplémentaire sur ces lames. En effet, chercher un virus dans une biopsie ne sert pas au diagnostic de la maladie. On a donc besoin d'une autorisation supplémentaire pour faire une analyse supplémentaire, qui n'est pas à visée diagnostique.

Docteur DRIDI : C'est pour cela que nous vous exposons cela. Pour nous, ces éléments sont évidents, mais nous sommes conscients que c'est compliqué, difficile ; et en plus les lettres de consentement que nous impose les centres de recherche sont très compliquées à comprendre. À plusieurs reprises, je les ai appelés en demandant s'ils étaient sûrs de mettre telle phrase, que moi-même j'avais du mal à comprendre. Mais c'est ainsi. Il y a des règles en France, et il faut les respecter. Nous sommes obligés de les suivre, nous ne pouvons pas faire autrement.

***Responsable APPF :** Nous en discussions récemment, nous pensons qu'il est utile de mettre à la fois le courrier officiel, et à côté une lettre explicative, pour que les malades comprennent bien ce que l'étude implique.*

Docteur EJEIL : Oui. Je n'ai pas eu de chance. Le premier courrier que j'ai envoyé est tombé exactement au moment de la pandémie COVID. Alors, quand les patients ont vu le mot virus, ils ont alors eu très peur du COVID. Or le COVID n'est pas du tout impliqué dans ce domaine : pour l'instant, il n'y a eu aucune démonstration faite de l'implication de ce virus dans les MBAI ou dans leur aggravation. Il y a eu une confusion, parce que la lettre était mal rédigée et n'était pas accompagnée d'une note explicative, comme vous le disiez.

Docteur DRIDI : C'est vrai que le COVID fait peur à beaucoup de patients, ce que je comprends. Dans notre domaine, le COVID ne nous fait pas peur. Notre domaine n'est pas celui où ce virus peut être le plus virulent.

Responsable APPF : *Si vous avez encore un peu de temps j'ai quelques questions, à vous relayer : Question 1 : Cette étude est-t-elle la seule étude dans le monde sur le sujet ?*

Docteur DRIDI : Oui. Pour l'instant, c'est le cas, et c'est pour cela que nous vous demandons de garder ces éléments confidentiels, pour l'instant. Le risque est de se faire prendre l'idée initiale de la recherche, par une autre équipe, si l'information n'est pas protégée de façon adéquate. Ceci permet aussi de valider la qualité de la mise en œuvre du protocole de recherche. Il y a des chercheurs qui examinent notre dossier de recherche. Si le protocole du dossier de recherche est imparfait, n'est pas rigoureux, ils nous refusent l'enregistrement, ce qui est mauvais signe. Dans le cas de notre recherche, l'enregistrement a déjà été effectué et accepté.

Question 2 : *Lorsque vous aurez l'accord que vous attendez du Comité de Protection des Personnes (CPP), allez-vous présenter votre étude au Groupe Bulle, à nos Centres de référence et de Centres de compétence ?*

Docteur DRIDI : Oui, le Docteur ORO, qui fait partie du Groupe Bulle, avec laquelle je travaille beaucoup à l'hôpital Henri Mondor, a accepté de nous aider. Bien évidemment nous serions ravis d'exposer au groupe Bulle notre recherche. Ceci fait partie du travail pluridisciplinaire. Une fois que nous aurons le CPP, les dermatologues et les médecins anatomopathologistes, avec lesquels nous travaillons, seront au courant de notre travail, comme d'habitude. Ils sont toujours au courant de ce que l'on fait. Ce que nous faisons, nous ne le faisons jamais sans le consentement des dermatologues référents. Les dermatologues comme le Docteur Oro, le Professeur Joly, le Professeur Prost... etc., comprennent parfaitement notre sujet et nous aident, mais d'autres confrères ont plus de mal. Il faut du temps, mais on y arrive, avec de la patience. Le Groupe Bulle sera au courant de nos avancées, indirectement, ou bien directement s'ils veulent que nous leur présentions l'étude.

Question 3 : *Comment certaines bactéries deviennent-t-elles pathogènes ?*

Docteur DRIDI : Il faut comprendre que les bactéries symbiotiques, c'est-à-dire celles qui vivent avec nous lorsque nous sommes en bonne santé, peuvent d'un seul coup, si on ne se brosse pas les dents par exemple, se multiplier plus que d'ordinaire car leur environnement devient favorable. À ce moment-là, elles sécrètent des toxines et deviennent virulentes, changent leur programme génétique et prennent le dessus sur d'autres espèces afin d'utiliser le plus de nutriments pour leur survie.

Responsable APPF : *L'hygiène bucco-dentaire est un problème, lorsque l'on a une pathologie qui touche la bouche.*

Docteur DRIDI : On ne peut pas se brosser [correctement] les dents quand on a une maladie bulleuse auto-immune impactant la bouche, la plaque dentaire va s'accumuler. C'est inexorable, et c'est notre hypothèse de travail : la plaque dentaire, une fois qu'elle s'est formée, parce que le patient a mal et ne peut pas se brosser les dents, cette plaque dentaire va participer, indirectement, encore plus à la dégradation de la gencive, et ainsi l'effet des auto-anticorps va ensuite être majoré. Cela va amplifier la destruction de la gencive.

Question 4 : *Cette fragilité, c'est-à-dire ces douleurs, peuvent-t-elles aller jusqu'à des maux de gorge ?*

Docteur EJEIL : C'est une douleur projetée, en fait. Tout le monde a eu des dents de sagesse, qui poussaient. Lorsque les dents de sagesse poussent, on a mal à la gorge.

Docteur DRIDI : Effectivement, lorsque ces bactéries deviennent virulentes, elles sécrètent beaucoup de toxines, et deviennent vraiment pathogènes. Mais c'est la nature : ce sont des bactéries, qui au départ sont bénéfiques pour nous, mais qui en se multipliant plus qu'elles ne devraient deviennent nocives pour l'hôte. C'est comme les lymphocytes : ils nous protègent, mais il y a aussi des auto-lymphocytes, qui ne devraient pas normalement s'activer. Ce sont les propres cellules de l'individu, qui attaquent l'individu. C'est ici, à peu près le même mécanisme.

Question 5 : *Qu'est-ce que MICORALIS, parmi les investigateurs associés ?*

Docteur DRIDI : MICORALIS est le laboratoire, dont je dépends. Lorsqu'on est médecin hospitalo-universitaire, on est alors rattaché à un laboratoire. Ainsi, à Nice, je suis rattachée au laboratoire MICORALIS, qui est spécialisé dans le microbiote oral. En venant à Nice j'ai eu beaucoup de chance.

Docteur EJEIL : C'est un laboratoire de recherche, et non un laboratoire de ville.

Question 6 : *Comment doit procéder un patient qui désire participer à l'étude ?*

Docteur DRIDI : C'est une question très importante. Pour qu'un patient ne perde pas de temps, et surtout soit bien dirigé, je vais personnellement leur donner rendez-vous. J'ai une adresse mail dédiée, pour cela.

En effet, s'ils téléphonent, c'est beaucoup plus compliqué pour nous : nous n'avons pas assez de monde dans les hôpitaux, et je pense que tous les patients savent de quoi je parle, alors il faut utiliser le mail et écrire à cette adresse dédiée. Par téléphone, les patients n'arriveront pas à nous joindre, en pratique. C'est donc moi qui vais dispatcher les patients. À l'hôpital Henri Mondor, il y aura une matinée par semaines, pour recevoir les patients, dans ce cadre. C'est pour cela que je vous ai montré la photo des collègues parodontistes qui vont nous aider, pour associer un visage à chacun. Nous les avons formés, le Docteur EJEIL, le Docteur GAULTIER et moi-même. Ils connaissent parfaitement les maladies bulleuses et les prennent en charge, avec le peu de moyens mis à leur disposition.

Simplement, c'est un hôpital. C'est long. Il faut au préalable s'enregistrer au secrétariat, pour ouvrir le dossier. Vous connaissez ces contraintes. Mais c'est indispensable, parce que le patient doit avoir son dossier. Il faut compter pour cela une petite matinée, même si c'est bien organisé, ce sont des examens qui vont demander un certain temps. Ce sera la seule chose que nous vous demanderons, si vous acceptez de nous aider.

Question 7 : *Combien de fois doivent-ils venir ?*

Docteur DRIDI : Une seule fois. Après, on fera le bilan bucco-dentaire complet, on aura un diagnostic, et pourra proposer une démarche thérapeutique. On pourra les diriger pour les soins, même si ce n'est pas toujours facile. Dans certains cas, on pourra soigner, nous-même. Notre difficulté, au Docteur EJEIL et moi-même, est que nous ne faisons pas de

prothèses. Pour les prothèses, il faut s'adresser à d'autres collègues et cela peut être un peu compliqué, parce que les listes d'attente sont longues.

Docteur EJEIL : Oui, tout à fait. J'ai la chance d'être aussi en chirurgie. J'avais fait une revue bibliographique, pour montrer le bénéfice de l'implantologie chez les patients atteints de MBAI ou de lichen plan, lorsque la pathologie est stable, au niveau gingival et au niveau buccal. Je serai donc en mesure d'orienter les patients en implantologie. Mais en termes de prothèses conventionnelles, il y a une liste d'attente énorme.

Docteur DRIDI : Oui, le problème est là. Mais, de toute façon, on ne peut pas faire de prothèse, quand la MBAI est active et que la gencive n'est pas totalement cicatrisée. C'est complètement contre-indiqué. Cependant, une fois que le patient aura été traité, on pourra essayer de trouver, à proximité de son domicile, des praticiens qui pourront le prendre en charge. Concernant la question du coût de la prothèse, nous ne pourrons rien faire : les prothèses ne sont pas entièrement remboursées et nous avons des listes d'attente très importantes.

Docteur EJEIL : Oui, la situation concernant le reste à charge des prothèses n'est pas l'idéal pour les patients.

***Question 8 :** Lorsqu'un patient est candidat pour participer à l'étude, doit-il apporter son dossier médical ?*

Docteur DRIDI : Oui. Nous aurons besoin de savoir, de la part de ce patient, qui le soigne, quels médicaments il prend, depuis combien de temps il a la maladie, par quels stades elle est passée... etc. Nous allons essayer de voir s'il y a une corrélation entre : la sévérité de la Pemphigoïde cicatricielle, et l'étendue de la gingivite érosive, et peut-être aussi la présence en quantité des bactéries. Nous allons prendre un maximum d'informations médicales au départ, mais, bien évidemment, toutes ces données seront anonymisées. Les Centres de recherche sont très stricts pour cela. Nous allons être contrôlés. C'est aussi pour cette raison qu'une telle étude a un coût, parce qu'il y a des personnes qui vont venir à l'hôpital, pour effectuer des contrôles, pour vérifier que les dossiers sont bien tenus, anonymisés, que les données sont stockées dans une armoire fermée à clef, enregistrées dans des logiciels particuliers au plan de la sécurité... etc. Il ne faut surtout pas avoir de

crainte à ce sujet. Dans les services de nos grands CHU, ces règles sont vraiment bien respectées, pour le bien du patient, et c'est normal.

Question 9 : *Les patients qui seront inclus dans l'étude seront-ils tenus au courant de l'évolution des recherches ?*

Docteur DRIDI : Absolument. Je pourrai donner aux patients tous les résultats les concernant eux. C'est moi qui suis l'investigatrice principale, et à ce titre je suis en charge de l'anonymisation des données, et c'est donc moi qui devrai les leur donner. Dans un premier temps, ils auront leurs données personnelles et les résultats les concernant, et dans un deuxième temps les données finales et tout ce que nous aurons pu établir (ou pas) leur sera communiqué, lorsque l'étude sera terminée.

Question 10 : *Y-a-t-il des contre-indications à participer à l'étude ? Je pense à un patient qui souffre de pathologies multiples, ou un patient prenant plusieurs médicaments ?*

Docteur DRIDI : Les patients qui présentent une atteinte oculaire ne pourront pas être inclus. De plus, il y a deux critères d'exclusion de l'étude :

- Le fait d'avoir pris un **antibiotique dans les trois mois avant le prélèvement bactérien**. Le patient ne peut être intégré à l'étude (le prélèvement bactérien ne serait pas valide) ;
- Ou le fait **d'avoir un traitement parodontal, en cours**. La raison en est que le parodontiste va éliminer le biofilm bactérien, au cours de ce traitement parodontal.

Le critère d'exclusion le plus important est la prise d'antibiotiques, trois mois avant le prélèvement bactérien. Dans ce cas, cela ne sert à rien de faire un prélèvement bactérien : il n'y aura rien.

Question 11 : *Lorsque vous aurez établi la liste des bactéries en cause, comment allez-vous traiter le patient ? Envisagez-vous de donner des antibiotiques ?*

Docteur DRIDI : Si notre hypothèse de travail est bonne, on va traiter les patients ayant une maladie bulleuse auto-immune comme des patients ayant une parodontite très sévère. En cas de parodontite très sévère, et on le sait parce que c'est prouvé, on a alors à l'intérieur

de la gencive les bactéries que je vous ai présentées, c'est-à-dire celles du complexe rouge, les plus virulentes. Pour pouvoir traiter correctement les patients, nous prescrivons des antibiotiques adaptés pour ce type de flore ; il s'agit du métronidazole. Notre chance est que ces antibiotiques sont très peu incriminés dans l'étiologie de maladies bulleuses. Evidemment, les dermatologues nous ont demandé quel antibiotique était concerné, comment nous allons procéder... etc. J'ai déjà traité des patients avec du métronidazole et c'est ce qui m'a permis de stopper la situation. Cela se fait, évidemment, avec l'accord des dermatologues traitants.

Docteur EJEIL : Le Docteur DRIDI vous parle de la toxicité de certains antibiotiques, parce que certains antibiotiques entraînent non pas des maladies auto-immunes, mais des toxidermies, avec formation de bulles, face à une réaction de type toxique.

Question 12 : *Un patient qui est sous DAPSONE (DISULONE), peut-t-il participer à l'étude ?*

Docteur DRIDI : Oui. Bien sûr. Que la pathologie soit traitée (ou pas) sur le plan systémique [général], à partir du moment où il y a une atteinte, persistante, de la gencive le patient peut être inclus. Justement, si nous avons plus de 30 patients, et si nous montrons que chez les patients traités il y a plus (ou il y a moins) de bactéries pathogènes, c'est intéressant. Je n'en sais rien, à ce stade, mais peut être que chez les patients traités la charge bactérienne est moindre. Nous allons voir, et c'est cela qui est intéressant et permettra, ensuite, de guider les dermatologues par la suite, en leur disant ce dont les patients, traités ou non, ont besoin. Le résultat pourrait être que les patients traités ont quand même besoin d'un traitement parodontal, peut-être moins important que s'ils n'étaient pas traités, mais tout de même. C'est une conclusion possible.

Docteur EJEIL : Nous allons pouvoir grader l'inflammation gingivale.

Docteur DRIDI : Oui, nous allons aussi grader la quantité des bactéries pathogènes, en fonction du stade de traitement des patients.

Question 13 : *Certains patients qui habitent loin des deux centres investigateurs (Région de Paris, Région de Nice) auront peut-être envie de participer à l'étude. Est-ce que dans le protocole que vous allez proposer il sera inclus une prise en charge du déplacement du malade ?*

Docteur DRIDI : Non. Je n'ai pas pu obtenir la prise en charge du déplacement, parce que le coût financier de l'étude aurait sinon été trop élevé, c'est-à-dire que l'étude n'aurait pas vu le jour, parce que je n'aurais pas eu les moyens financiers de la mener. Prendre en charge le déplacement n'était pas possible.

Question 14 : *Quel sera le « reste à charge » concernant les examens que vous allez proposer aux patients ?*

Docteur DRIDI : Aucun. C'est pris en charge, pour tous ceux qui entrent dans l'étude. Et pour tous ceux qui n'entreront pas dans l'étude, et à qui on fera un bilan dentaire, parce qu'ils le souhaitent (ils viendront spontanément nous le demander), ils ont la prise en charge de la Sécurité sociale et de leur mutuelle. Ils n'auront que le ticket modérateur à payer, s'ils n'ont pas de mutuelle.

Question 15 : *Un patient qui n'a pas ou plus d'atteinte gingivale, mais qui souhaite avoir un avis peut-t-il venir vous voir ?*

Docteur DRIDI : Oui, bien sûr. Evidemment. On le recevra et on fera un bilan bucco-dentaire, de toute façon. Il viendra avec sa carte Vitale et sa carte de mutuelle, et c'est la Sécurité sociale à laquelle il est rattaché, qui règlera l'hôpital. Ce ne sera pas le financement de l'étude qui règlera cela. Mais la « panoramique » est complètement remboursée, avec le ticket modérateur pris en charge par la mutuelle. L'examen que nous allons faire à l'hôpital est également remboursé de la même façon. Nous n'avons pas de dépassement à l'hôpital. C'est une consultation dentaire classique. On congèlera les prélèvements, et lorsque nous aurons le financement, nous pourrons effectuer l'analyse de ces prélèvements. Le patient ne paiera rien.

Question 16 : *Je résume un patient atteint d'une Pemphigoïde Cicatricielle, qui souhaite venir vous voir, qu'il ait (ou non) une atteinte gingivale, peut venir vous voir, et vous verrez ensuite s'il peut entrer dans l'étude.*

Docteur DRIDI : Oui. S'il n'entre pas dans l'étude, on fera un bilan bucco-dentaire complet et il ne partira pas sans rien. En revanche, si les patients ont une radio « panoramique » récente, de moins d'un an, ce sera utile qu'il l'apporte. Mais, lorsqu'ils prendront rendez-vous, je leur enverrai une feuille avec toutes les informations nécessaires.

Par ailleurs, en ce qui concerne le COVID, il faut surtout que les patients ne s'inquiètent pas : comme tous les CHU, nous devons respecter des conditions draconiennes, donc ils ne doivent pas avoir peur de venir se faire soigner à l'hôpital. Tout est mis en œuvre, pour qu'il n'y ait pas de contamination croisée. Dans notre service, nous avons des sérologies qui sont effectuées très régulièrement. Il n'y a pas eu de contamination au COVID du tout. Les box sont particulièrement nettoyés. C'est désinfecté entre chaque patient... etc. Simplement, lorsque les patients viennent nous voir, s'ils prennent les transports, il faut qu'ils se masquent bien [appliquent bien les gestes barrières]. Je pense que cela tout le monde le fait.

Question 17 : *Combien de temps va durer cette étude ?*

Docteur DRIDI : Nous avons indiqué une durée de 2 ans. Si le Docteur EJEIL a déjà les autorisations, le temps sera réduit. Pour moi, c'est pareil, et j'ai indiqué 2 ans. Le Centre de recherche clinique nous demande d'indiquer la durée de l'étude. C'est jour pour jour : si je commence l'étude un jour précis, alors qu'elle a une durée de 2 ans par exemple, alors au-delà des 2 ans je n'ai plus le droit de continuer l'étude. C'est ainsi. J'ai mis 2 ans, parce que cela me permettra d'avoir les 30 patients. En effet, 30 patients, pour une maladie rare, c'est beaucoup. Ce qui est sûr est que je publierai un article. C'est clair.

Question 18 : *Je résume, tous les patients atteints de Pemphigoïdes des muqueuses, l'Epidermolyse bulleuse acquise, la Dermatose à IgA linéaires peuvent venir vous voir pour avis.*

Docteur DRIDI : Oui. **Ils ne seront cependant pas inclus dans l'étude concernant la PC, mais nous ferons le bilan bucco-dentaire pour ces patients-là.** En effet, ceux qui nous ont « jugés » ont raison : on ne pouvait pas mettre toutes les MBAI dans l'étude, parce que si nous avons par exemple trois Epidermolyses bulleuses acquises, maladies particulièrement rares, et quatre dermatoses à IgA linéaires, on ne peut alors pas faire de statistiques [pour associer au résultat obtenu un niveau de validité de celui-ci]. Et si on ne fait pas de statistiques, à partir du résultat obtenu, on ne peut alors pas publier d'article dans des grandes revues, ayant un fort impact. C'est donc toujours pareil : on fait du sur place. Les PC à expression gingivale sont les plus fréquentes des maladies auto-immunes qui s'expriment par une atteinte gingivale. On aura ainsi des résultats. Ensuite, par ricochet, on pourra dire que ce qui est valable pour les PC est probablement valable aussi pour les autres MBAI. Voilà le raisonnement. Mais les experts de la recherche clinique ne voulaient pas

agréger différentes MBAI dans l'étude, par souci de rigueur scientifique, et ils ont raison. Mais les autres patients ne sont pas oubliés. Nous travaillons pour tout le monde, simplement nous devons respecter les règles. C'est comme les Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS). Si vous regardez les PNDS, il y a un PNDS différent pour les PC, un PNDS pour les PV (Pemphigus vulgaire), un autre pour l'EBA (Epidermolyse bulleuse acquise)... etc., et ils ne les mélangent pas.

Question 19 : *Faut-il venir avec ses résultats d'analyses sanguines ?*

Docteur DRIDI : Oui, parce que cela nous donne le taux des anticorps. On sait ainsi si la pathologie est considérée stable pour les médecins (ou pas). Cela permet aussi de voir leur formule sanguine. Par exemple, les polynucléaires neutrophiles peuvent être affectés par certaines médications. Ce sont les premières cellules qui nous défendent face aux bactéries parodontopathogènes. Ainsi, si elles ne fonctionnent pas bien, les bactéries parodontopathogènes vont se multiplier plus qu'elles ne le devraient. C'est important. Cela nous permettra d'essayer de faire des relations entre des facteurs, comme le traitement et peut-être la situation buccale. Mais tout cela sera précisé bien évidemment.

Responsable APPF : *Un participant me transmet le message suivant : « Merci aux Docteur DRIDI et au Docteur EJEIL pour ces présentations passionnantes et à portée des non-médecins. C'est important de savoir que des équipes expertes et motivées travaillent sur nos maladies. On mesure aussi l'intérêt qu'il y a à collaborer en tant que patient ».*

Tous les participants vous remercient pour cette présentation. J'ajoute que je suis ravie que vous formiez les dentistes : nos patients sont vraiment démunis lorsqu'ils cherchent un dentiste qui acceptera de les prendre en charge. Une de nos adhérentes a consulté plusieurs dentistes, et personne n'a accepté de s'occuper d'elle parce qu'elle a une « pathologie buccale trop compliquée ». Et, comme vous le disiez, une mauvaise prise en charge des soins bucco-dentaires ne permet pas au patient de se sentir guéri.

Il est donc important que vous puissiez continuer à former les futurs dentistes, merci beaucoup !

Docteur DRIDI : La situation s'améliore sur ce plan, et le Docteur EJEIL notamment est très impliquée dans la formation continue, et n'arrête pas, à chaque fois qu'elle est invitée quelque part, d'en parler, à l'hôpital, à la faculté de médecine... etc. Moi, c'est pareil.

Docteur EJEIL : Oui, c'est exact.

Docteur DRIDI : Franchement, nous ne pourrions pas en faire plus (rire). Notre motivation est vraiment +++, avec nos petits moyens. Grâce à au soutien de l'APPF et de ses adhérents, nous progresserons. Vous êtes très précieux pour nous aussi. Une collaboration symbiotique, entre vous et nous (rires des participants). C'est ainsi que la recherche et la médecine avancent. Il s'agit de belle recherche, éthique et bien rigoureuse.

Responsable APPF : *Docteur EJEIL, nous allons recevoir le témoignage d'une personne qui a rencontré de nombreuses difficultés avant d'être prise en charge correctement. Je vous le transfèrerais, ce témoignage montrera à ces futurs dentistes combien il est important de s'intéresser aussi à nos pathologies. Il ne s'agit pas seulement de leur proposer de la chirurgie dentaire, il faut aussi proposer des soins bucco-dentaires adaptés.*

Docteur EJEIL : Bien sûr, mais tous ces patients-là peuvent prendre contact avec nous, pour que nous puissions essayer de trouver, localement, à proximité des lieux d'habitation des patients, des confrères que l'on connaît qui pourront assurer la prise en charge des patients.

Responsable APPF : *Pourriez-vous nous communiquer une adresse mail, pour que les patients puissent vous contacter.*

Docteur EJEIL : C'est mon adresse APHP, l'adresse à laquelle vous m'avez écrit. On peut aider les patients sur ce point, effectivement.

Responsable : *N'hésitez pas à contacter l'association pour obtenir le mail des docteurs Dridi et Ejeil ou leur numéro de téléphone. Merci Docteurs, Au revoir !*

Docteur Sophie-Myriam DRIDI



PU/PH - Université de Nice
Côte d'Azur - CHU Saint Roch

Docteur Anne-Laure EJEIL :



MCU/PH - Université de Paris
CHU Bretonneau (AP/HP)



Bulletin d'adhésion 2021

Association Pemphigus Pemphigoïde France

Qui souhaite adhérer à l'association ?

Le ou la malade... / La famille de..... / Un ou une ami (e) de.....

La personne qui adhère accepte-t-elle que ses coordonnées soient communiquées à un (e) adhérent (e) de sa région ? Chaque fois après avoir été prévenue et avoir donné son accord.

OUI NON

RENSEIGNEMENTS concernant l'adhérent (e)

NOM..... PRENOM.....

Adresse.....

.....

.....

.....

Téléphone (s).....

Email

Je souhaite devenir membre **adhérent** ou **ré adhérer**, je verse la cotisation 2021 de 30 € (ou plus si vous le souhaitez), je verse la somme de..... euros.

Je souhaite seulement faire **un don** à l'association, je verse la somme de..... euros.

Règlement par : chèque à libellé à Association Pemphigus
ou virement de..... € mensuels ou annuel

Pour obtenir le nouveau RIB, merci d'en faire la **demande** par mail à appf@protonmail.com ou par téléphone au 06 24 24 81 01. Pensez à faire parvenir systématiquement à l'APPF votre bulletin d'adhésion correspondant afin de pouvoir recevoir un reçu fiscal en temps utile.

Par ailleurs, je souhaite recevoir de la documentation sur

les Pemphigus ou Pemphigoïdes

Date et Signature

Nos documents sont systématiquement envoyés à tout adhérent ou donateur, **cochez** la case suivante **si vous NE désirez PAS ou PLUS les recevoir** :

Ces données sont inscrites dans notre fichier pour pouvoir vous communiquer des informations. Seule notre association est destinataire de ces données. Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification ou de suppression de ces données. Pour cela envoyez un mail à appf@protonmail.com ou laissez un message sur le portable 06 24 24 81 01.