



**HAL**  
open science

# Épidermolyse bulleuse héréditaire en médecine bucco-dentaire : démarche thérapeutique et revue systématique sur la réhabilitation prothétique

Salomé Mascarell

► **To cite this version:**

Salomé Mascarell. Épidermolyse bulleuse héréditaire en médecine bucco-dentaire : démarche thérapeutique et revue systématique sur la réhabilitation prothétique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-04315936

**HAL Id: dumas-04315936**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04315936v1>

Submitted on 30 Nov 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## **AVERTISSEMENT**

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

**UNIVERSITÉ PARIS CITÉ**

**FACULTÉ DE SANTÉ**

**UFR D'ODONTOLOGIE**

**Année 2022**

**N° D113**

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le : 3 Octobre 2022

Par

**Salomé MASCARELL**

**Épidermolyse bulleuse héréditaire en médecine bucco-dentaire :  
démarche thérapeutique et revue systématique de la littérature sur  
la réhabilitation prothétique**

Dirigée par Mme le Docteur Lisa Friedlander et Mme le Docteur Hélène Citterio

JURY

M. le Professeur Vianney Descroix

Président

Mme le Professeur Céline Gaucher

Assesseur

Mme le Docteur Hélène Citterio

Assesseur

Mme le Docteur Lisa Friedlander

Assesseur

M. le Docteur Victor Martiano

Invité





L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse d'exercice comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation, auprès du ou des titulaires des droits. Le droit de citations doit s'exercer avec rigueur et discernement. Certaines citations peuvent comporter un extrait textuel de la source. Cet extrait textuel doit être relativement court (une quinzaine de lignes tout au plus), mis entre guillemets ou clairement séparé du corps du texte et bien évidemment référencé en citation. En ce qui concerne la citation sans extrait textuel (mention d'idées ou concepts originaux, données chiffrées, figures, etc.), il faut également en citer la source. Toute figure, tableau, graphique reproduit doit également être accompagné de la citation de la source. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse d'exercice. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers.

**Salomé MASCARELL**



## Tableau des enseignants de l'UFR d'Odontologie

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme M. AUJAY DE LA DURE-MOLLA Mme É. DURSUN Mme S. VITAL	M. P.-J. BERAT (MCU associé) Mme A.-L. BONNET M. F. COURSON Mme A. VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE	Mme E. LE NORCY	Mme M. BENAHMED M. C. DUNGLAS M. P. GARREC Mme A. KAMOON Mme B. VI-FANE
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme S. AZOGUI-LEVY M. P. PIRNAY	Mme A.-C. BAS Mme A. GERMA Mme V. SMAIL-FAUGERON Mme A. TENENBAUM
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme F. ANAGNOSTOU M. M. BIOSSE DUPLAN Mme M.-C. CARRA Mme M.-L. COLOMBIER Mme M. GOSSET Mme H. RANGÉ	M. A. BRUN M. D. GUEZ M. S. KERNER M. F. MORA
	CHIRURGIE ORALE	Mme G. LESCAILLE M. L. MAMAN Mme L. RADOÏ M. Y. ROCHE	Mme V. BAAROUN M. B. COURRIER Mme A.-L. EJEIL M. F. GAULTIER M. A. HADIDA M. N. MOREAU M. T. NGUYEN Mme J. ROCHEFORT Mme I. TAÏHI M. H. TARRAGANO
	BIOLOGIE ORALE	Mme A. C. AZEVEDO (PU associée) Mme C. BARDET (PR) Mme A. BERDAL Mme C. CHAUSSAIN M. V. DESCROIX M. B. FOURNIER M. B. GOGLY Mme R. KOZYRAKI Mme S. SÉGUIER	Mme C. ANDRIQUE (MCU associée) M. C.-D. ARRETO M. J. BOUCHET (MCF) Mme H. CHARDIN M. P. COLLIN Mme M.-H. COTTET Mme A. COUDERT (MCF) M. F. FERRÉ Mme C. GORIN Mme S. HOUARI-MEJRI Mme J. ISAAC (MCF) M. O. LE MAY M. G. LIGNON (MCU associé) Mme N. NOWWAROTE (MCU associé)
3. RÉHABILITATION ORALE (DÉBUT)	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme T. BOUKPESSI Mme F. CHEMLA M. P. COLON Mme C. GAUCHER	Mme F. BERÈS Mme C. BESNAULT M. É. BONTE Mme A.-M. COLLIGNON M. F. DECUP Mme A. HARTMANN M. G. KUHN Mme C. MESGOUÉZ-MENEZ Mme C. MOCQUOT Mme N. PRADELLE PLASSE Mme M. ZANINI





DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
3. RÉHABILITATION ORALE (SUITE)	PROTHÈSES	Mme M.-V. BERTERETCHE Mme A. BRAUD M. O. FROMENTIN M. C. RIGNON-BRET M. B. TAVERNIER Mme C. WULFMAN	M. J.-M. CHEYLAN Mme H. CITTERIO M. M. DAAS M. D. DOT Mme L. FRIEDLANDER M. L. DUPAGNE (MCU associé) M. N. EID M. S. ESCURE Mme I. FOUILLOUX M. P. GATEAU M. D. MAURICE M. P. MOULIN M. P. RENAULT Mme É. SARFATI M. J.-E. SOFFER M. P. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIEAUX	M. Y. BOUCHER Mme S. DOUBLIER (PR associée) Mme L. JORDAN M. J.-F. NGUYEN M. B. SALMON	M. J.-P. ATTAL M. C. AZEVEDO Mme R. BENBELAÏD Mme A. BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) Mme J. BOSCO M. D. BOUTER M. J.-L. CHARRIER M. M. CHERRUAU M. R. FELIZARDO M. B. FLEITER M. P. FRANÇOIS Mme H. FRON CHABOUIS Mme F. MANGIONE M. A. PORPORATI (MCU associé) Mme F. TILOTTA
PROFESSEURS ÉMÉRITES		M. C. BÉRENHOLC M. A. LAUTROU M. P. BOUCHARD Mme M.-L. BOY-LEFÈVRE Mme M. FOLLIGUET M. J.-L. SAFFAR	M. R. GARCIA M. G. LEVY M. B. PELLAT Mme A. POLIARD Mme M. WOLIKOW

Liste mise à jour le 31 mai 2022



## Remerciements

---

**À M. le Professeur Vianney Descroix ;** Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Diderot ; Habilité à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris Chef de service de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; Doyen de l'UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ;

Qui me fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse d'exercice en tant que président. Je vous remercie de votre bienveillance et de votre écoute tout au long de mon internat en médecine bucco-dentaire. Veuillez trouver le témoignage de ma profonde gratitude et mon respect.

**À Mme le Professeur Céline Gaucher ;** Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Habilitée à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ;

Qui me fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse en tant qu'assesseuse. En vous remerciant pour votre disponibilité et vos précieux conseils tout au long de cette année de master, je me fais une joie de continuer à travailler avec vous au sein du laboratoire URP2496. Veuillez trouver le témoignage de ma profonde gratitude et mon respect.

**À Mme le Docteur Hélène Citterio ;** Docteur en Chirurgie dentaire ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ;

Qui me fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse en tant qu'assesseuse et directrice de thèse. Merci pour votre soutien, merci de m'avoir enseigné tant de choses, merci de m'avoir poussée à me surpasser, merci d'avoir été à l'origine de la passionnée de prothèse que je suis. Veuillez trouver le témoignage de ma profonde gratitude et mon respect, en espérant apprendre à vos côtés encore de nombreuses années.



**À Mme le Docteur Lisa Friedlander ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université de Paris ;  
Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier,  
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ;**

Qui me fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse en tant qu'assesseuse et directrice de thèse. Mon mentor, quelle chance j'ai eu d'être mise sur votre route. Merci pour tout : votre soutien, votre honnêteté, votre bienveillance. J'aimerais, un jour, pouvoir vous rendre à hauteur de ce que vous m'avez apporté et enseigné. Veuillez trouver le témoignage de ma profonde gratitude et mon respect, puisse notre relation professionnelle continuer encore longtemps.

**À M. le Docteur Victor Martiano ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Assistant Hospitalo-Universitaire,  
UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ;**

Qui me fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse en tant que membre invité. Je n'aurais pu imaginer un jury sans toi, quelle fierté de te voir siéger devant moi pour évaluer un travail que j'ai réalisé -notamment- au cours de nos années d'internat ensemble. Si ces 3 années sont un condensé de rencontres déterminantes, la plus indélébile de toute, c'est toi.

Merci d'être l'ami formidable que tu es.



# Résumé et indexation en français et anglais

---

## Résumé :

L'épidermolyse bulleuse héréditaire (EBH) désigne un ensemble de maladies génétiques rares définies par des décollements bulleux de la peau et des muqueuses notamment au niveau de la sphère oro-faciale. Les patients souffrent de lésions érosives généralisées avec processus cicatriciel chronique conduisant à une microstomie progressive. La douleur fait partie intégrante de la vie des patients atteints quelle que soit la forme de la maladie. La prise en charge de cette pathologie est multidisciplinaire avec implication de la spécialité de médecine bucco-dentaire. Afin de maintenir la santé orale des patients, le chirurgien-dentiste doit savoir adapter ses gestes. Une réhabilitation prothétique est souvent nécessaire en raison de pertes dentaires prématurées. Elle permet de maintenir une fonction masticatoire limitant les risques de dénutrition et l'esthétique du visage aidant au maintien d'une bonne estime de soi. Face à une absence de consensus scientifique et une grande complexité de la réhabilitation orale, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature intégrant tous les articles traitant de la réhabilitation prothétique de patients atteints d'EBH. Ce travail exhaustif regroupe 23 articles dont 19 rapports/séries de cas et 4 revues systématiques avec analyse de niveau de preuve et de la qualité de chaque étude. Nous pouvons en dégager des premières recommandations basées sur des preuves scientifiques pour les choix prothétiques à adopter pour ces patients. La fragilité muqueuse et la limitation d'ouverture buccale sont des atteintes cliniques caractéristiques de l'EBH qui justifient le recours à des techniques atraumatiques comme la Conception et Fabrication Assistées par Ordinateur (CFAO).

## Discipline ou spécialité :

Prothèses dentaires

## Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

**fMeSH** : Épidermolyse bulleuse ; Prothèses dentaires

**Rameau** : Malformations ; Maladies congénitales

## Forme ou Genre :

**fMeSH** : Dissertation universitaire

**Rameau** : Thèses et écrits académiques





**Abstract :**

Epidermolysis bullosa hereditaria (EBH) is a rare genetic disorder defined by skin and mucosal detachments with blisters, particularly in the orofacial area. Patients suffer from generalized erosive lesions with chronic scarring process leading to progressive microstomia, accompanied by daily intense pain. The management of this pathology is multidisciplinary, involving the specialty of oral medicine. In order to maintain patients' good oral health, he must know how to adopt precautionary gestures. A prosthetic rehabilitation is often necessary, due to premature dental loss, allowing the maintenance of a masticatory function to limit the risks of malnutrition and the aesthetics of the face to help maintain a good self-esteem. Because of the lack of scientific consensus and the great complexity of oral rehabilitation, we conducted a systematic review of the literature including all articles dealing with the prosthetic rehabilitation of patients with EBH. This exhaustive work, including 23 articles, 19 of which were case reports/series and 4 systematic reviews with analysis of the level of evidence and quality of each study, allowed us to make initial evidence-based recommendations for the prosthetic choices to be adopted in these patients. Mucosal fragility and limited mouth opening are characteristic clinical features of EBH that justify the use of atraumatic techniques such as Computer Aided Design and Fabrication (CAD/CAM) technology.

**Branch or specialty:**

Dental Prosthesis

**English keywords (MeSH) :**

Epidermolysis Bullosa ; dentistry ; Dental Prosthesis

**Publication type (MeSH) :**

Academic Dissertation



## Liste des abréviations

---

- BNDMR : Banque Nationale de Données de Maladies Rares
- CCMR : Centre de Compétences en Maladies Rares
- CFAO : Conception et Fabrication Assistées par Ordinateur
- CRMR : Centre de Référence en Maladies Rares
- EBA: Épidermolyse Bulleuse Acquise
- EBD(R/D) : Épidermolyse Bulleuse Dystrophique (Récessive/Dominante)
- EBH: Épidermolyse Bulleuse Héritaire
- EBJ : Épidermolyse Bulleuse Jonctionnelle
- EBK : Épidermolyse Bulleuse de Kindler
- EBS : Épidermolyse Bulleuse Simplex
- EVA: Échelle Visuelle Analogique
- FSMR : Filières Santé Maladies Rares
- HBD: Hygiène Bucco-Dentaire
- MR: Maladie Rare
- PAC/PAP(SI) : Prothèse Amovible Complète/ Prothèse Amovible Partielle (Supra Implantaire)
- PE : porte-empreinte
- PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
- TGI: Tractus Gastro Intestinal



# Table des matières

---

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
<b>1 : ORGANISATION DE LA PRISE EN CHARGE D'UNE MALADIE RARE EN FRANCE</b> .....	<b>5</b>
1.1 LES MALADIES RARES .....	5
1.1.1 Définition .....	5
1.1.2 Institutionnalisation de la prise en charge des maladies rares .....	5
1.1.3 Maladies rares avec manifestations oro-faciales.....	6
1.2 L'EPIDERMOLYSE BULLEUSE.....	7
1.2.1 Définitions générales, épidémiologie .....	7
1.2.2 Parcours de soins des patients atteints d'EBH.....	9
1.2.3 Spécificités de prise en charge bucco-dentaire.....	10
<b>2 : TABLEAUX CLINIQUES DES EBH</b> .....	<b>12</b>
2.1 DIFFERENTS TYPES D'EBH.....	12
2.1.1 Épidermolyse bulleuse simple (EBS).....	12
2.1.2 Épidermolyse bulleuse jonctionnelle (EBJ).....	13
2.1.3 Épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) .....	13
2.1.4 Épidermolyse bulleuse de Kindler (EBK).....	14
2.2 ATTEINTES CLINIQUES CARACTERISTIQUES .....	16
2.2.1 Atteintes générales.....	16
2.2.2 Manifestations bucco-dentaires.....	20
2.2.3 Diagnostics différentiels .....	22
2.2.4 Complications et pronostics.....	23
2.3 SOINS BUCCO-DENTAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'EBH.....	25
2.3.1 Prophylaxie et hygiène bucco-dentaire .....	25
2.3.2 Analgésie .....	27
2.3.3 Soins conservateurs et parodontologie .....	30
2.3.4 Chirurgie et implantologie.....	31
2.3.5 Réhabilitation prothétique .....	33
<b>3 : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE</b> .....	<b>34</b>
3.1 METHODE .....	34
3.1.1 Objectifs et question de recherche .....	34
3.1.2 Critères d'éligibilité, d'inclusion et d'exclusion .....	34
3.1.3 Stratégie de recherche.....	35

3.1.4	<i>Sélection des articles</i>	35
3.1.5	<i>Formulaire de collecte des données</i>	36
3.1.6	<i>Analyse des données</i>	37
3.2	RESULTATS	39
3.2.1	<i>Diagramme de flux</i>	39
3.2.2	<i>Caractéristiques générales des articles sélectionnés</i>	41
3.2.3	<i>Synthèse des données recueillies</i>	43
3.2.4	<i>Analyse du niveau de preuve et de la qualité des articles</i>	46
3.3	DISCUSSION	48
3.3.1	<i>Discussion des résultats</i>	48
3.3.2	<i>Limites et perspectives</i>	51
	<b>CONCLUSION</b>	<b>54</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>55</b>
	<b>TABLE DES FIGURES</b>	<b>64</b>
	<b>TABLE DES TABLEAUX</b>	<b>65</b>
	<b>ANNEXES</b>	<b>66</b>

## Introduction

---

L'épidermolyse bulleuse héréditaire (EBH) est une maladie rare (MR) qui touche entre 700 et 1000 personnes en France (chiffre de l'association DEBRA, organisme de bienfaisance international de recherche médicale dédié à la guérison de l'épidermolyse bulleuse). Cette pathologie est caractérisée par une fragilité cutané-muqueuse avec formation de bulles au moindre contact mécanique au niveau de la peau et des muqueuses, dont la muqueuse orale. Les bulles se rompent facilement exposant la peau/muqueuse « à nu » avec processus chronique de cicatrisation tissulaire conduisant à une fibrose dégénérative et perte progressive de la mobilité des zones concernées. La douleur fait partie intégrante de la vie des patients atteints d'EBH et ce quelle que soit la forme de la maladie (1).

Une prise en charge pluridisciplinaire tout au long de la vie des patients est indispensable afin de leur proposer un accompagnement médical, psychologique et social adéquat. D'un point de vue institutionnel en France, la prise en charge de l'EBH est coordonnée par la filière santé maladies rares dermatologiques (FIMARAD) via des centres de références (CRMR) qui organisent l'accompagnement de ces patients vers des centres de compétences (CCMR) avec des professionnels de santé expérimentés (2). Au sein du réseau de CRMR Orales et Dentaires (O-Rares) de la filière TÊTECOU, travaillant en collaboration avec la filière FIMARAD, le service de médecine bucco-dentaire de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris (chef de service Pr Lescaille) est un CCRM qui accueille les patients à partir de 16 ans avec une file active d'une centaine de patients par an (120 patients atteints de MR vus en 2021 et 100 au premier semestre 2022). Ils bénéficient d'une prise en charge orale globale au sein de consultations spécialisées de maladies rares (responsable Dr Friedlander).

La fragilité extrême de la muqueuse orale rend les soins bucco-dentaires difficiles et douloureux pour le patient. Le recours à des solutions atraumatiques de la part du médecin bucco-dentaire est le seul garant de la compliance du patient pour un suivi dentaire régulier. Il faut éviter au maximum la formation de lésions muqueuses et privilégier la prévention par le maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire (HBD). Dans les cas les plus sévères d'EBH, le chirurgien-dentiste doit savoir adapter gestes et instrumentation à la microstomie. Les choix thérapeutiques notamment de réhabilitation prothétique doivent anticiper l'aggravation de la limitation d'ouverture buccale -par fibrose des tissus mous- tout en respectant les attentes fonctionnelles et esthétiques des patients (3).

Depuis 2017 au sein du CCRM de la Pitié-Salpêtrière, ont été reçus en consultations spécialisées de maladies rares une dizaine de patients atteints d'EBH. Pour certains le suivi s'est avéré ardu avec des

abandons de soins, notamment liés aux douleurs per- et post-opératoires, à la perte d'intérêt pour leur santé bucco-dentaire et à l'insatisfaction à l'égard des solutions thérapeutiques proposées. La réhabilitation prothétique de ces patients nous a notamment posé des questions en termes de choix des types de réhabilitations pour lesquels il n'existe à ce jour pas de consensus scientifique. En coordination avec la responsable de la discipline de prothèse (Dr Citterio), nous avons voulu étudier plus spécifiquement la problématique de la réhabilitation prothétique chez les patients atteints d'épidermolyse bulleuse héréditaire. Nous avons, par une revue systématique de la littérature, analysé le niveau de preuve et l'état de l'art traitant de ce sujet spécifique pour tenter de dégager des recommandations reproductibles permettant d'apporter aux cliniciens des *guidelines* cliniques.



# **1 : Organisation de la prise en charge d'une maladie rare en France**

---

## **1.1 Les maladies rares**

### **1.1.1 Définition**

En Europe, une maladie est dite rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2000 (4). À ce jour plus de 7000 maladies rares ont été dénombrées et cette valeur augmente chaque année. Une maladie est définie comme « une altération de l'état de santé, se présentant en une configuration unique de symptômes ». La notion de configuration unique de symptômes dépend de la finesse des critères d'analyses conduisant à une pluralité de classifications, en particulier dans les maladies rares. Les MR sont majoritairement d'origine génétique (environ 70-80 %) puis auto-immune, infectieuse ou cancéreuse et leurs causes sont souvent inconnues (4).

### **1.1.2 Institutionnalisation de la prise en charge des maladies rares**

Les maladies rares constituent un vrai enjeu de santé publique puisqu'elles concernent 3 millions de personnes en France (5). La rareté, l'étiologie parfois inconnue et la méconnaissance médico-scientifique d'une pathologie rare peuvent rendre la prise en charge des patients complexe, sans traitement curatif, retardée et aboutir à des impasses diagnostiques et thérapeutiques (4).

Les patients qui en sont atteints sont plus vulnérables sur le plan psychologique, social, économique et culturel. Pour ces raisons, depuis plus de 20 ans, les différentes politiques de santé en France visent à apporter un soutien à la recherche pour la prise en charge des maladies rares à travers des plans nationaux de lutte (Plan National Maladies Rares, PNMR) impliquant une mobilisation financière, matérielle et humaine du Ministère de la Santé et de la Prévention, en coordination avec le Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Ainsi, une organisation structurée a pu être développée au fil des années afin que les patients atteints de maladies rares puissent avoir un parcours de soin lisible et pluridisciplinaire permettant un diagnostic précoce et un suivi adéquat (2). Cette organisation consiste, entre autres, en un maillage territorial de 400 Centres de Référence de Maladies Rares (CRMR), 1800 Centres de Compétences (CCMR) coordonnés par 23 Filières de Santé Maladies Rares (FSMR). Les CRMR sont chargés de la coordination d'équipes pluridisciplinaires constituées de plusieurs spécialités de médecine et de chirurgie bucco-dentaire. Les CCMR sont rattachés à un CRMR et sont impliqués dans le diagnostic des maladies, organisent la prise en charge des patients et mettent

en œuvre les différentes thérapeutiques avec pour but une prise en charge de proximité pour le patient. En 2018, un troisième Plan National Maladies Rares a été lancé avec pour objectif principal d'« *obtenir pour les malades un diagnostic dans l'année et au maximum 1 an après la première consultation médicale spécialisée. Les seuls malades sans diagnostic précis au plus tard un an après la première consultation d'un spécialiste se limitent à ceux pour lesquels l'état de l'art scientifique et technique ne permet pas d'aboutir à un diagnostic précis* ». Afin de répondre à cet objectif et pour épauler les CRMR, un registre permettant de suivre la progression des diagnostics de MR au niveau national a été constitué à partir de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) et l'appui des FSMR (5). La BNDMR permet de regrouper sur un même support toute la documentation sur les patients atteints d'une maladie rare pris en charge dans le réseau national. Cette banque forme une base de données très utile pour les CRMR/CCMR et est un outil dynamique renseignant l'évolution des connaissances sur une maladie rare. Cela permet également de recruter des patients atteints d'une même maladie rare pour la mise en place d'étude de cohorte. Une application « BaMaRa » a également été créée afin d'obtenir rapidement les informations essentielles sur une maladie rare et de jouer le rôle de registre épidémiologique national.

Au niveau européen, il existe également des Réseaux de Référence de Maladies Rares (ERN) exclusivement virtuels à travers un outil informatique de consultations en télémédecine. Il y a, à ce jour, 24 ERN avec plus de 900 unités de soins dans environ 300 hôpitaux (5). À l'échelle internationale, le portail Orphanet (créé en 1997 par l'INSERM) permet de fournir des informations précises sur les maladies rares avec une classification et une nomenclature internationales (code ORPHA). Ce portail est formé d'un consortium de 40 pays contribuant à la mise à jour des informations sur les maladies rares.

### **1.1.3 Maladies rares avec manifestations oro-faciales**

Il existe de très nombreuses maladies rares touchant la sphère orofaciale dont 80 % sont d'origine génétique (6). Nous pouvons distinguer les maladies rares de la tête, du cou et des dents (ex : syndrome Pierre Robin - *ORPHA:138044* ; amélogénèse imparfaite - *ORPHA:88661*; dentinogénèse imparfaite - *ORPHA:49042*; oligodontie - *ORPHA:99798*; dysplasie ectodermique - *ORPHA: 79373*; fente labiale avec ou sans fente palatine - *ORPHA:1991...*), les maladies rares générales avec atteinte orofaciale constitutionnelle (ex : syndrome émail-rein - *ORPHA:1031*), les maladies rares générales avec atteinte orofaciale non constitutionnelle (ex : ostéogénèse imparfaite - *ORPHA:666*) (7). Sur le portail Orphanet, la manifestation clinique d'une « morphologie orale anormale » (*HP :0031816*) est référencée dans pas moins de 3609 maladies rares. Seulement, la classification de ces pathologies présente de nombreux doublons caractérisant la même affection (<https://hpo.jax.org/app/browse/term/HP:0031816>). En 2019, les équipes des Centres de Référence

des Maladies Rares Orales et Dentaires (O-Rares) de la filière TÊTECOU ont réalisé un thésaurus développant la première terminologie et classification des anomalies dentaires (8). Ce travail répertorie ainsi 408 maladies génétiques avec atteintes orales et dentaires connues à ce jour, qu'elles soient isolées ou syndromiques. L'ensemble de ces maladies est réparti en 8 groupes (anomalies de nombre, anomalies de structure, anomalies de l'émail, anomalies de la dentine, anomalies d'éruption et de position, anomalies de la gencive et du parodonte, maladies kystiques), puis en sous-groupes pour les formes syndromiques selon les principaux signes cliniques associés (atteintes de la peau, des os, du système hormonal, des reins, déficience intellectuelle).

Les maladies rares nécessitent souvent une prise en charge pluridisciplinaire avec collaboration de différentes filières santé de maladies rares. La manifestation orofaciale n'est pas systématiquement recherchée en raison de l'apparition retardée des symptômes orofaciaux ou d'une localisation d'autres symptômes pouvant affecter les fonctions vitales alors prioritaires. Il semble cependant indispensable de rechercher une manifestation orofaciale dès le diagnostic d'une maladie rare afin d'entamer une prise en charge bucco-dentaire précoce car les atteintes de la sphère orofaciale peuvent avoir des répercussions esthétiques, fonctionnelles, psychologiques importantes pour le patient et sa qualité de vie (7). C'est dans ce contexte que nous avons travaillé sur l'épidermolyse bulleuse héréditaire (*ORPHA :79361*) qui est un groupe de maladies rares génétiques à expression cutanée ou cutané-viscérale (dites génodermatoses). Bien que cette maladie rare dépende de la filière santé maladies rares dermatologiques (FIMARAD) et des centres de référence des maladies des dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves (TOXIBUL), elle possède une manifestation orofaciale constitutionnelle impliquant les spécialistes de la médecine bucco-dentaire tout au long de la vie du patient (3,9).

## **1.2 L'épidermolyse bulleuse**

### **1.2.1 Définitions générales, épidémiologie**

L'épidermolyse bulleuse héréditaire (EBH) -ou maladie du Papillon- constitue un groupe hétérogène de maladies génétiques rares affectant la peau et les muqueuses (orale, intestinale, vaginale et anale) avec pour signe commun une fragilité tissulaire –« la peau est aussi fragile que les ailes d'un papillon »- conduisant à la formation de bulles par décollements cutanés ou muqueux (1). Ces bulles se forment au moindre traumatisme mécanique -parfois même par la chaleur- sur la peau ou la muqueuse et peuvent alors être sujettes à des érosions et ulcérations conduisant à des plaies et cicatrices. La sévérité de la maladie est variable allant d'une gêne modérée à la mort. L'EBH présente de nombreuses formes qui sont classées en 3 groupes : EBH simple, EBH jonctionnelle et EBH dystrophique (10). Cette classification est topographique en fonction de la localisation plus ou moins superficielle de la

formation des décollements (11). Une forme multiple, le syndrome -ou EBH- de Kindler, est également décrite (9).

La transmission génétique est autosomale récessive ou dominante. Plusieurs gènes sont à l'origine des EBH. Leur mutation empêche la transmission des informations nécessaires à la bonne production de protéines assurant la cohésion des strates formant la peau et les muqueuses (épiderme/épithélium-membrane basale-derme/conjonctif) aboutissant à la fragilité cutanéomuqueuse. Ces protéines altérées peuvent avoir d'autres fonctions à l'origine de signes extra-cutanés (dystrophie musculaire, atrésie du pylore ou hypoplasie amélaire). En 2020, Has et al. ont répertorié les gènes mutés mis en évidence selon la forme de la maladie (12) (cf. tableau 1).

Tableau 1 : Mutations génétiques impliquées dans les différentes formes d'EBH

EB type	Inheritance	Mutated gene(s)	Targeted protein(s)
EB simplex	Autosomal dominant	KRT5, KRT14	Keratin 5, keratin 14
		PLEC	Plectin
	Autosomal recessive	KLHL24	Kelch-like member 24
		KRT5, KRT14	Keratin 5, keratin 14
Junctional EB	Autosomal recessive	DST	Bullous pemphigoid antigen 230 (BP230) (syn. BPAG1e, dystonin)
		EXPH5 (syn. SLAC2B)	Exophilin-5 (syn. synaptotagmin-like protein homolog lacking C2 domains b, Slac2-b)
		PLEC	Plectin
		CD151 (syn. TSPAN24)	CD151 antigen (syn. tetraspanin 24)
		LAMA3, LAMB3, LAMC2	Laminin 332
		COL17A1	Type XVII collagen
Dystrophic EB	Autosomal dominant	ITGA6, ITGB4	Integrin $\alpha 6\beta 4$
		ITGA3	Integrin $\alpha 3$ subunit
		COL7A1	Type VII collagen
Kindler EB	Autosomal recessive	COL7A1	Type VII collagen
		FERMT1 (syn. KIND1)	Fermitin family homolog 1 (syn. kindlin-1)

Source : Has et al., « Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility », 2020.

La prévalence (nombre de cas dans une population donnée à un moment précis) de l'EBH est estimée entre 1 cas sur 50 000 personnes et 1 sur 20 000, avec des différences selon les zones géographiques (plus grande prévalence de l'EBH en Écosse). En France, il y a entre 700 et 1000 personnes atteintes avec une incidence annuelle d'environ 100 nouveaux cas. L'EBH simple ou simplex constitue la forme majoritaire des EBH (environ 50 % des EBH sont simplex). Ensuite, on retrouve l'EBH dystrophique avec 25 % des formes d'EBH (1-9 / 1 000 000). La forme la plus rare est l'EBH jonctionnelle constituant 5 % des formes d'EBH (<1 / 1 000 000). Le reste des formes d'EBH sont soit des EBH de Kindler (250 cas rapportés dans la littérature), soit des formes inclassables dans ces catégories (1).

### 1.2.2 Parcours de soins des patients atteints d'EBH

Cette maladie chronique rare n'a, à ce jour, aucun traitement curatif et possède un caractère dégénératif tout au long de la vie de l'individu. La douleur intense fait partie du quotidien des patients atteints d'épidermolyse bulleuse puisque la moindre friction sur la peau ou les muqueuses peut engendrer la formation ou l'éclatement d'une bulle, notamment en interne puisque le passage d'un aliment peut provoquer des blessures dans la bouche ou l'œsophage. Afin d'accompagner au mieux les patients dans ce quotidien difficile et financer la recherche pour trouver des traitements, l'association DEBRA (présente dans près de 50 pays dans le monde) œuvre pour informer les familles et organiser des actions de coordinations des soins et d'information des professionnels de santé (5). Afin d'éviter toute errance diagnostique et thérapeutique, un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) a également été publié en 2015 et réactualisé en 2021 par la Haute Autorité de Santé (HAS) à destination des médecins. Ce protocole permet d'optimiser la prise en charge pluridisciplinaire des patients notamment grâce à la filière santé FIMARAD (2) qui regroupe les CRM et CCRM prenant en charge les EBH. Il précise le rôle de chaque professionnel de santé dans le parcours de soins des patients. L'impact psycho-social de cette pathologie nécessite la mise en place d'un réseau de soins ville-hôpital en relation avec le pédiatre et le médecin généraliste de proximité. En fonction de la sévérité de l'atteinte et des besoins du patient, un réseau multidisciplinaire spécifique s'organise de façon différente pour chaque patient. Le PNDS énumère la liste des spécialités pouvant être impliquées : « *algologue, anatomopathologiste, anesthésiste, assistant socio-éducatif, cardiologue, chirurgien plasticien et de la main, chirurgien viscéral, dentiste, ergothérapeute, diététicien, endocrinologue, ergothérapeute, infirmier, généticien/conseil génétique/médecin PMA, gastro-entérologue, gynécologue obstétricien, kinésithérapeute, néphrologue, odontologue, oncologue, ophtalmologiste, ORL, orthésiste, podologue, psychiatre, psychologue, radiologue, radiothérapeute, rééducateur, rhumatologue, stomatologue, stomathérapeute, urologue* » (2).

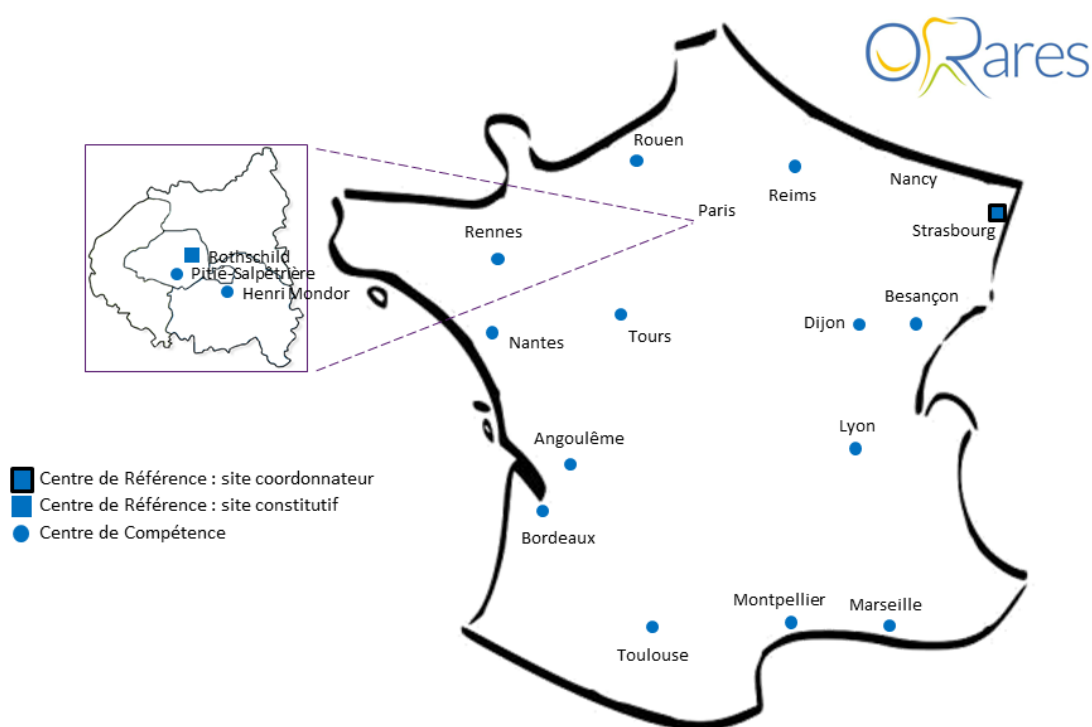
Le diagnostic d'EBH doit être évoqué par les équipes médicales dès lors qu'elles constatent une fragilité cutanée/muqueuse (bulles ou plaies dans les zones de frottement) survenant depuis l'enfance et/ou une aplasie cutanée congénitale (c'est-à-dire absence de revêtement cutané) au niveau de la face antérieure des membres inférieurs (liée aux frottements lors du déplacement à quatre pattes) (1). L'annonce du diagnostic est un moment primordial pour une prise en charge de qualité de l'enfant/patient et de sa famille. La chronicité de cette maladie est également à expliquer (2). Une fois que le diagnostic d'EBH est posé, le patient doit être orienté vers une consultation de conseil génétique pour préciser la forme de l'atteinte et informer au mieux la famille autant sur la prise en charge que sur les éventuelles prochaines grossesses (1). Le dermatologue de CRM/CCRM est le coordinateur de l'organisation de la prise en charge pluridisciplinaire du patient. Le patient doit ensuite être suivi par

une équipe spécialisée (dermatologue, infirmier référent, pédiatre, psychologue, dentiste), le rythme des consultations dépend de chaque situation clinique. Un minimum d'une consultation par an en CRMR doit être systématique pour toutes les formes d'EBH où il sera alors décidé des soins à réaliser en structure hospitalière ou dans le réseau de ville à proximité. Tout acte de soin risque de provoquer la formation de bulles ou de lésions douloureuses. La prise en charge nécessite donc des gestes précautionneux, patients et beaucoup de temps. Le risque d'un syndrome d'évitement des soins est important chez les patients atteints d'EBH qui peuvent développer une phobie médicale alors qu'ils nécessitent un suivi médical, social et psychologique tout au long de leur vie. L'accompagnement de la famille et de l'entourage est également primordial (2). Chaque geste ordinaire peut provoquer des lésions muqueuses et l'apparition de bulles, l'hygiène corporelle peut être difficile à maintenir en raison des douleurs occasionnées par la pression de l'eau ou la chaleur de celle-ci lors d'un bain. Le brossage des dents est également une étape douloureuse pour le patient. Aussi, une prise en charge quotidienne au domicile - adaptée à la sévérité de l'atteinte- doit être mise en place dès le diagnostic afin de protéger au mieux la peau et améliorer la qualité de vie des patients. Des bains de nettoyage (au savon doux ou antiseptique avec hypochlorite de sodium 0,1 %) sont mis en place -fréquence dépendante de l'atteinte- avec couverture antalgique préalable, les bulles sont percées puis des pansements non adhérents sont placés sur les zones présentant des décollements cutanés. Ces soins sont répétés plusieurs fois par semaine en fonction du besoin du patient, chaque renouvellement des pansements nécessite jusqu'à plusieurs heures et peut justifier une médicalisation de l'acte (2,13).

### **1.2.3 Spécificités de prise en charge bucco-dentaire**

Le chirurgien-dentiste intervient tôt dans la prise en charge des patients atteints d'EBH. L'équipe pluridisciplinaire doit orienter les patients vers le chirurgien-dentiste dès l'éruption des dents avant que les problèmes bucco-dentaires ne se manifestent. Cette prise en charge précoce, un dialogue entre dentiste/dermatologue/nutritionniste/pédiatre et un suivi régulier permettent de maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et de limiter la détérioration de la qualité de vie (3). En France, les Centres de Références Maladies Rares Orales et Dentaires sont les hôpitaux universitaires de Strasbourg (responsable : Pr Agnès BLOCH-ZUPAN) et l'hôpital Rothschild à Paris (responsable : Pr Muriel DE LA DURE MOLLA), avec plusieurs Centres de Compétences répartis dans tout l'hexagone (cf. figure 1).

Figure 1 : Cartographie des CRMR et CCMR du réseau O-RARES en France



Source : Centre de référence des maladies rares orales et dentaires « Réseau O rares », 2022.

Un suivi mensuel par un médecin bucco-dentaire au sein d'un centre de compétence est recommandé pour les formes les plus sévères d'EBH, tandis que pour les formes plus modérées, les suivis dentaires de routine pourront être réalisés annuellement par un chirurgien-dentiste de proximité renseigné sur l'EBH (2). La faible prévalence de cette pathologie ainsi que la quantité peu abondante de données dans la littérature scientifique concernant les soins de bucco-dentaires des patients atteints d'EBH expliqueraient que de nombreux dentistes ont une connaissance limitée de cette maladie et des précautions à prendre pour les soins oraux (14). Pourtant, les actes bucco-dentaires peuvent être iatrogènes pour les muqueuses orales et occasionner des douleurs et des lésions aux patients atteints d'EBH. En effet, la moindre traction jugale ou labiale lors d'un examen dentaire peut engendrer l'apparition ou la rupture de bulles muqueuses, les soins peuvent aussi induire des lésions gingivales. L'environnement buccal septique peut également conduire à une surinfection des lésions des muqueuses orales. En 2012 (mis à jour en 2020), Krämer et al. ont publié un guide international de bonnes pratiques des soins de santé bucco-dentaire pour les patients atteints d'épidermolyse bulleuse, plus exhaustif que le PNDS et uniquement centré sur la sphère orale, afin d'éclairer les chirurgiens-dentistes (3,14).

## 2 : Tableaux cliniques des EBH

---

### 2.1 Différents types d'EBH

Les différents niveaux de clivages selon les types d'EBH avec formation de bulles sont représentés dans la figure 2, par rapport à un état sain de la peau.

#### 2.1.1 Épidermolyse bulleuse simple (EBS)

Forme d'EBH la plus répandue, l'EBH simple ou simplex se caractérise par des décollements cutanés intraépidermiques, au niveau de la couche basale des kératinocytes de l'épiderme (12). Le mode de transmission est majoritairement autosomique dominant avec une mutation des gènes codant pour les kératines 5 et 14. Ces kératines sont impliquées dans la constitution du cytosquelette des cellules épithéliales basales en se dimérisant pour former des filaments intermédiaires (1). Les mutations induisent des phénotypes très différents avec un large éventail de sévérité clinique, allant de l'apparition de bulles localisées au niveau des pieds et des mains à des sous-types présentant une atteinte cutané-muqueuse sévère généralisée avec manifestations extra cutanées ayant une issue létale (12). Les formes modérées sont souvent non diagnostiquées. Parmi les sous-types de l'EBS à transmission autosomique dominante on retrouve l'EBS avec érythème migrateur circulaire (*ORPHA:158681*) caractérisée par des zones érythémateuses en forme de ceinture avec de multiples vésicules et bulles en périphérie de l'érythème sur les membres et le tronc qui guérissent avec une pigmentation brune mais sans cicatrice (15). On retrouve aussi une forme syndromique dans l'EBS avec cardiomyopathie où l'atrophie et la cicatrisation se développent avec le temps, accompagnées d'une cardiomyopathie potentiellement mortelle (16).

Des formes syndromiques sont également décrites dans un mode de transmission autosomique récessif avec des mutations génétiques affectant notamment la protéine Plectine (protéine de structure qui lie les membranes cellulaires aux filaments intermédiaires du squelette des cellules) : sont répertoriées l'EBS associée à une dystrophie musculaire (*ORPHA:257*) où les patients présentent une faiblesse progressive des muscles de la tête et des membres dès l'enfance jusqu'à les confiner au fauteuil roulant ; l'EBS associée à une atrésie du pylore (obstruction de la valve entre l'estomac et le duodénum) avec formations de bulles généralisées de formes sévères, généralement létale pendant l'enfance. En cas de survie, les patients présentent d'autres signes extra cutanés comme un retard de croissance, une anémie, des complications urologiques et une hypoplasie de l'émail dentaire (*ORPHA:158684*) (17).



Il existe également de nombreux sous-types d'EBS où l'origine de la mutation n'a pas été encore mise en évidence, c'est le cas notamment du Syndrome de Kallin qui est une forme d'EBS avec anodontie/hypodontie et vitiligo (*ORPHA:2325*) (18).

### **2.1.2 Épidermolyse bulleuse jonctionnelle (EBJ)**

L'EBH jonctionnelle est caractérisée par un niveau de clivage cutané au niveau de la zone de jonction entre l'épiderme et le derme (à travers la lamina lucida de la zone de la membrane basale cutanée) (12).

Forme rare d'EBH, le type jonctionnel possède un mode de transmission exclusivement autosomal récessif avec des formes intermédiaires ou sévères affectant la laminine (protéine impliquée dans les jonctions adhésives permettant la cohésion des cellules épithéliales au niveau de leurs faces basales). Sont décrits principalement les sous-types suivants : EBJ généralisée de forme intermédiaire avec formation généralisée de bulles, de cicatrices atrophiques, une dystrophie des ongles et une hypoplasie de l'émail (*ORPHA:79402*) et EBJ généralisée de forme sévère (EBJ d'Herlitz) avec bulles généralisées et atteinte sévère des voies respiratoires supérieures et du tractus gastrointestinal, l'issue est fatale dans les premières années de la vie (*ORPHA:79404*) (19,20).

Deux formes syndromiques sont également décrites, d'occurrence très rare, affectant l'intégrine (récepteurs transmembranaires intervenant dans l'adhésion cellulaire) : EBJ avec atrésie du pylore (*ORPHA:79403*) présentant une létalité très précoce sans intervention chirurgicale pour corriger l'atrésie ; EBJ avec une pneumopathie interstitielle et un syndrome néphrotique (*ORPHA:306504*) avec une espérance de vie de quelques mois (12).

### **2.1.3 Épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD)**

L'EBH dystrophique est caractérisée par un décollement sous la lamina densa dans la partie la plus superficielle du derme, au niveau des fibrilles d'ancrage (12).

Le mode de transmission est autosomique soit dominant, soit récessif. Toutes les formes d'EBD sont liées à une mutation génétique qui altère le collagène VII qui fonctionne comme une fibrille d'ancrage entre l'épithélium externe et le conjonctif sous-jacent. Tous les sous-types d'EBD se caractérisent par un chevauchement phénotypique important avec la formation de cicatrices et de grains de milium au niveau de la peau et des muqueuses.

Les principaux sous-types d'EBD sont : l'EBD dominant localisé avec bulles au niveau des ongles, zone pré-tibiale et acrale (*ORPHA:595356*) ; l'EBD dominant intermédiaire avec bulles principalement au niveau des membres et une cicatrisation atrophique formant des zones rappelant une « pelure d'oignon » particulièrement visibles sur les coudes, les genoux et les mains (*ORPHA:231568*) ; l'EBD

récessive intermédiaire (connue auparavant sous le nom d'EBDR non Hallopeau-Siemens) qui débute à la naissance avec une formation généralisée de bulles, aplasie cutanée congénitale, dystrophie des ongles, anomalies du cuir chevelu et déformations des pieds et des mains. (*ORPHA:89842*) ; l'EBD récessif sévère (Hallopeau-Siemens) où les bulles affectent l'ensemble du corps dès la période néonatale, avec atteinte étendue des muqueuses buccales et gastro-intestinales, dénudation étendue d'une zone corporelle. La cicatrisation atrophique cause une pseudo-syndactylie, une microstomie progressive et des contractures articulaires qui entraînent des déformations invalidantes des mains et des pieds (« déformations en moufle »), des atteintes oculaires sont également retrouvées (*ORPHA:79408*) (21).

L'atteinte est souvent plus sévère dans les formes récessives avec des patients qui développent au moins un carcinome spinocellulaire agressif, généralement au cours de la troisième ou quatrième décennie de leur vie réduisant leur espérance de vie.

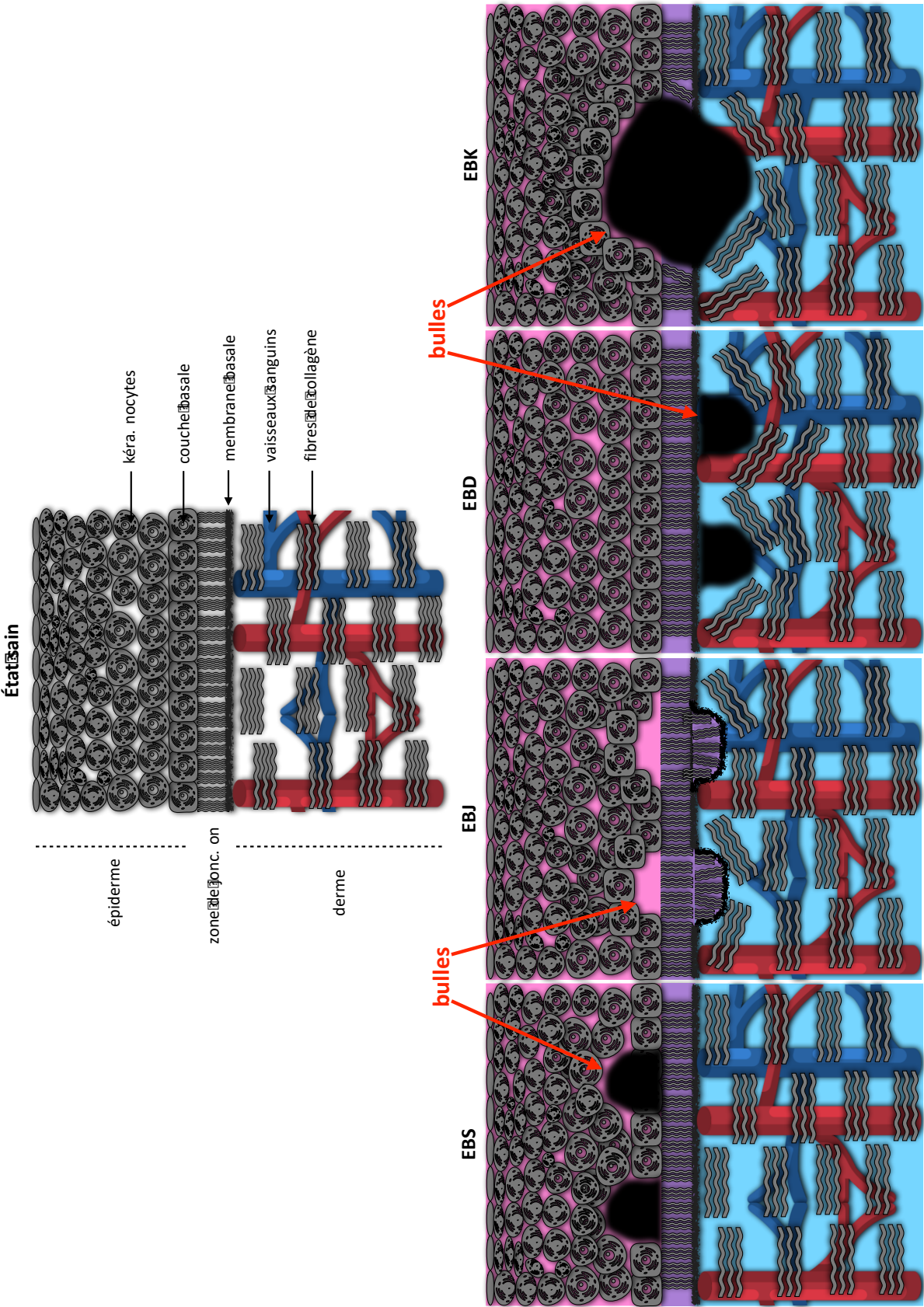
#### **2.1.4 Épidermolyse bulleuse de Kindler (EBK)**

Le syndrome de Kindler ou épidermolyse bulleuse de Kindler se caractérise par des plans de clivage simples ou multiples au niveau de la zone de la membrane basale cutanée, sous la lamina densa, dans la lamina lucida ou au sein des kératinocytes basaux (12).

Forme très rare, elle se retrouve principalement dans les populations isolées ou consanguines. L'étiologie est une mutation au niveau du gène *FERMT1* qui code pour les protéines de la famille de la fermitine ou kindlin-1 (donnant son nom à la maladie), protéines impliquées dans la signalisation des intégrines et la liaison du cytosquelette d'actine à la matrice extracellulaire (9).

On retrouve la formation de bulles cutanées induites par un traumatisme qui tendent à régresser avec l'âge, devenant rares à l'âge adulte. La présence de bulles est associée à une photosensibilité, poïkilodermie progressive (atrophie de l'épiderme, dyschromie de la peau trop ou insuffisamment pigmentée et téléangiectasies avec zones touchées disposées en réseau) et une atrophie cutanée diffuse (*ORPHA:2908*) (9).

Figure 2 : Schéma du niveau de clivage survenant dans les différents types d'EBH par rapport à un état sain de la peau



Source : Auteur, 2022.

## 2.2 Atteintes cliniques caractéristiques

Les premiers signes de l'EBH apparaissent le plus souvent en période néonatale ou dans la petite enfance. Pendant la période néonatale, les principaux types d'EBH (simplex, jonctionnelle, dystrophique, Kindler) peuvent être cliniquement non discriminables car il existe un chevauchement phénotypique entre les différents types. La présence caractéristique de bulles cutanées et muqueuses est également un signe clinique présent dans d'autres pathologies, notamment bulleuses, nécessitant un médecin ou dermatologue spécialisé et renseigné sur l'EBH (1,22). Le diagnostic prénatal est possible uniquement lorsque la mutation responsable a déjà été identifiée dans la famille, permettant une analyse moléculaire.

Le diagnostic précis est établi, après une biopsie cutanée au niveau d'une bulle récente et sa périphérie, par cartographie antigénique par immunofluorescence (modèles de coloration connus dans les principaux types d'EBH utilisant des anticorps contre les composants de la zone de la membrane basale) et observation en microscopie électronique à transmission afin de déterminer le niveau du clivage (22).

### 2.2.1 Atteintes générales

L'élément clinique caractéristique de tous les types d'EBH est l'atteinte cutanée avec une fragilité mécanique de la peau et des muqueuses avec formation de bulles (cf. figure 3-a) qui s'érodent (cf. figure 3-b) et laissent des cicatrices atrophiques (cf. figure 3-c) de façon localisée ou généralisée (1).

Figure 3 : Manifestations cutanées de l'EBH (a) Bulle cutanée ; (b) Lésions cutanées liées à l'érosion de bulles ; (c) Cicatrices atrophiques avec fibrose cutanée



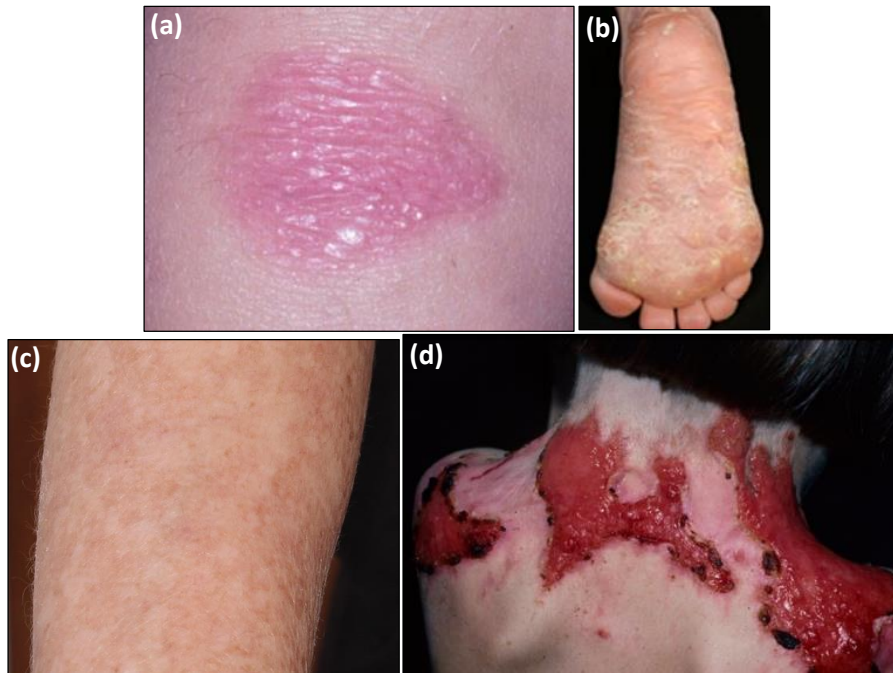
Sources : Auteur d'après (a) Fine, « Inherited epidermolysis bullosa », 2010 ; (b) Has et al., « Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility », 2020 ; (c) Auteur, 2021.

On peut retrouver également au niveau cutané la présence de grains de milium (papules kystiques blanches fermes de petit diamètre), une kératodermie (épaississement pathologique de la couche



cornée de l'épiderme) palmo-plantaire, une dyspigmentation cutanée et la présence de tissu de granulation exubérant (1) (cf. figures 4-a-d).

Figure 4 : Manifestations cutanées non systématiques de l'EBH (a)Milia ; (b)Kératodermie plantaire ; (c)Dyspigmentation en réseau ; (d)Tissu de granulation exubérant



Sources : Auteur d'après (a) et (d) Fine, « Inherited epidermolysis bullosa », 2010 ; (b) Has et al., « Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility », 2020 ; (c) Auteur, 2021.

Au niveau des phanères, les articles rapportent une dystrophie ou absence d'ongles (cf. figure 5-a) et une alopécie (cf. figure 5-b) (12).

Figure 5 : Manifestations au niveau des phanères (a)Absence d'ongles au niveau des mains ; (b)Alopécie des cheveux

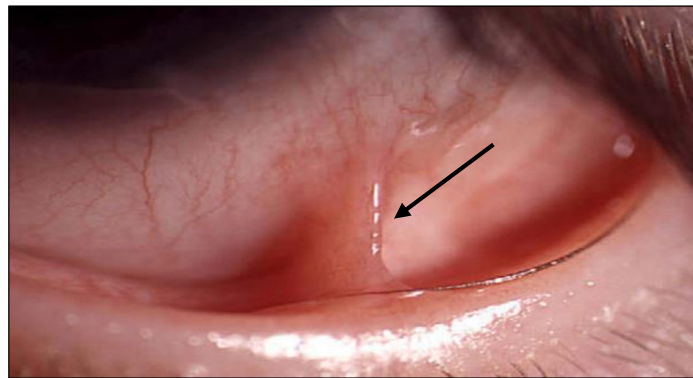


Source : Has et al., « Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility », 2020.

Les manifestations cliniques extra cutanées de l'EBH sont multiples mais non systématiques.

Au niveau de l'œil externe, les patients atteints d'EBJ et d'EBD récessive souffrent d'érosions et bulles récurrentes qui peuvent conduire à des cicatrices atrophiques oculaires et perte progressive de l'acuité visuelle (11). Dans certains cas sévères d'EBD on retrouve la formation d'un symblépharon (adhésion entre le conjonctif du bulbe oculaire et de la paupière) (cf. figure 6).

Figure 6 : Symblépharon (flèche) chez un patient atteint d'EBDR



Source : Fine et Mellerio, « Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I », 2009.

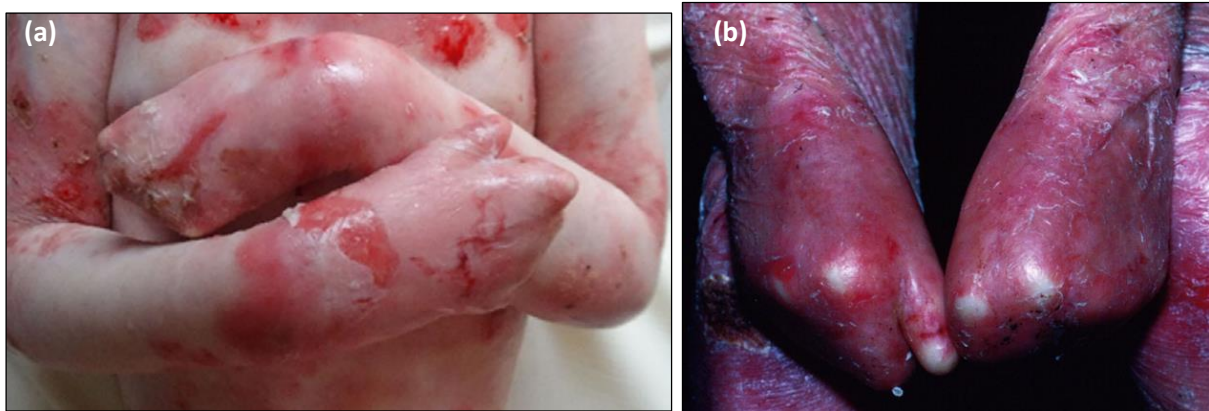
Au niveau du tractus gastro-intestinal (TGI), de nombreuses études ont montré la possibilité d'une atteinte de toutes les parties du TGI, à l'exception de la vésicule biliaire, du foie et du pancréas, en fonction du niveau de sévérité de l'EBH (23,24). La muqueuse intestinale peut être le lieu de formation de bulles avec cicatrisation atrophique progressive menant à des sténoses. Les cas syndromiques les plus sévères montrent la présence d'une atésie du pylore (17). Les études rapportent également la présence d'un reflux gastro-œsophagien et d'épisodes de constipation causés par un évitement de la selle par le patient lorsque la défécation provoque des décollements et des fissures périanales douloureuses (11). Le tractus génito-urinaire est également atteint avec des cas de vésiculation grave et récurrente de la paroi de l'urètre qui se resserre engendrant une accumulation d'urine pouvant mener à une hydronéphrose (distension des cavités excrétrices du rein) (11). La muqueuse vaginale peut aussi être le siège de décollement muqueux conduisant au rétrécissement du vestibule vulvaire (25).

Les décollements cutanéomuqueux touchent également les oreilles, les narines et l'oropharynx avec une cicatrisation qui conduit progressivement à des sténoses du conduit externe de l'oreille, des cordes vocales et occlusions des narines (11).

Le système musculo-squelettique est aussi impacté par l'EBH, majoritairement dans les formes récessives d'EBS, d'EBJ et d'EBD. En effet, les mutations génétiques (notamment codant pour les protéines plectine et kératine 5/14) peuvent causer des dystrophies et contractures musculaires. Au niveau acral, on retrouve la formation d'un réseau dans l'espace interdigital qui mène à une pseudo-syndactylie progressive jusqu'à un enroulement de l'extrémité sur elle-même avec déformation « en moufle » (26) (cf. figure 7). Des études ont également montré que les enfants atteints de formes sévères d'EBJ et d'EBD présentaient une minéralisation et une masse osseuse diminuées les exposant à un risque accru de fractures (27). Ces retentissements musculosquelettiques provoquent une réduction de l'aptitude à la manipulation fine et perte de la préhension digitale (26).

Figure 7 : Déformations caractéristiques « en moufle » de patients atteints d'EBD récessive

(a) Nouveau-né ; (b) Jeune adulte



Sources : Auteur d'après (a) Has et al., « Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility », 2020 ; (b) Fine, « Inherited epidermolysis bullosa », 2010.

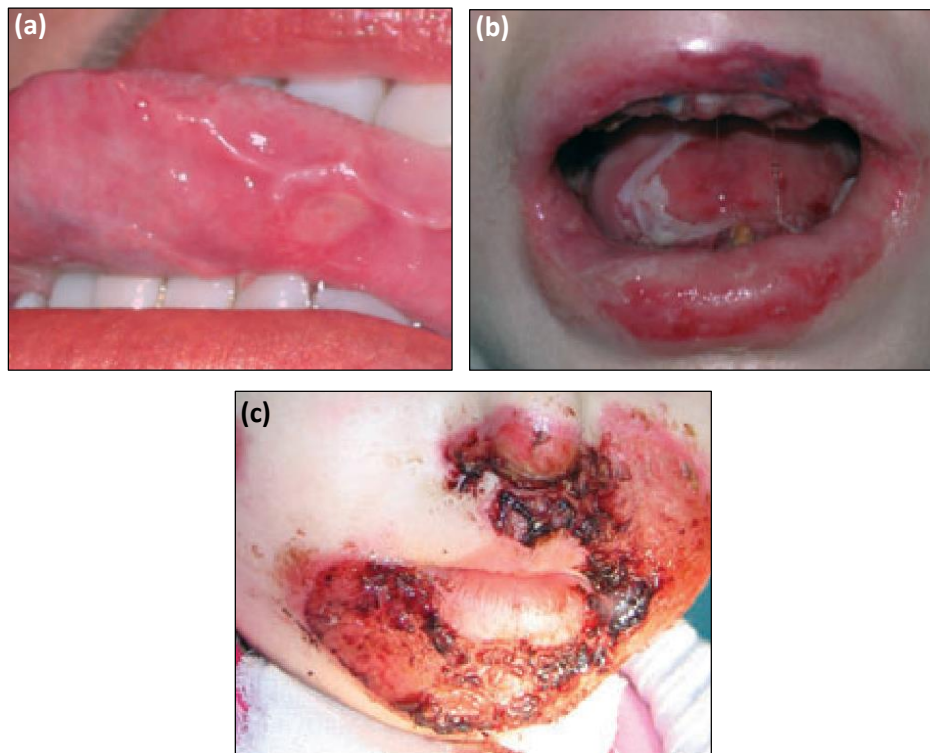
Les lésions cutanées chroniques dans l'EBH conduisent à une perte de sang et de cellules cutanées provoquant une anémie. L'apport en fer dans l'alimentation est également fréquemment compromis dans les formes graves d'EBH lié aux douleurs causées par une alimentation solide/orale (26).

Ces éléments cliniques ont un impact psychologique fort pour le patient et sa famille. Une étude a même montré que le divorce est fréquent chez les parents d'un enfant atteint d'EBH sévère, ce à quoi s'ajoutent des charges financières importantes liées à la pathologie (28). La qualité de vie des patients est fortement altérée, dans une étude avec entretien semi directif, les principaux domaines dans lesquels les personnes atteintes d'EBH ont décrit leurs préoccupations sont : les démangeaisons de la peau, la douleur, les difficultés à participer/se joindre aux autres, la visibilité de la maladie, et le sentiment d'être différent (29).

### 2.2.2 Manifestations bucco-dentaires

Les vésicules intra-buccales sont retrouvées dans tous les types d'EBH au niveau de la langue (cf. figure 8-a), des muqueuses jugale et labiale, du palais et de la gencive. La fréquence des vésicules et des érosions augmente avec la gravité de l'activité de la maladie cutanée. Ainsi, on retrouve une atteinte orale plus modérée dans les EBS localisées (lésions orales retrouvées dans 35 % des cas) et plus sévère dans les EBD récessives (lésions orales retrouvées dans 100 % des cas d'EBD récessif sévère) (14,26). Les bulles -claires ou hémorragiques- sont rapidement ulcérées avec mise en place d'un processus chronique de cicatrisation atrophique (cf. figure 8-b), dans les formes les plus sévères on retrouve du tissu de granulation exubérant péri oral (cf. figure 8-c).

Figure 8 : Lésions orales de patients atteints d'EBH (a)Ulcération localisée sur la face latérale de la langue ; (b)Ulcération étendue de la langue et des lèvres ; (c)Tissu de granulation exubérant péri oral



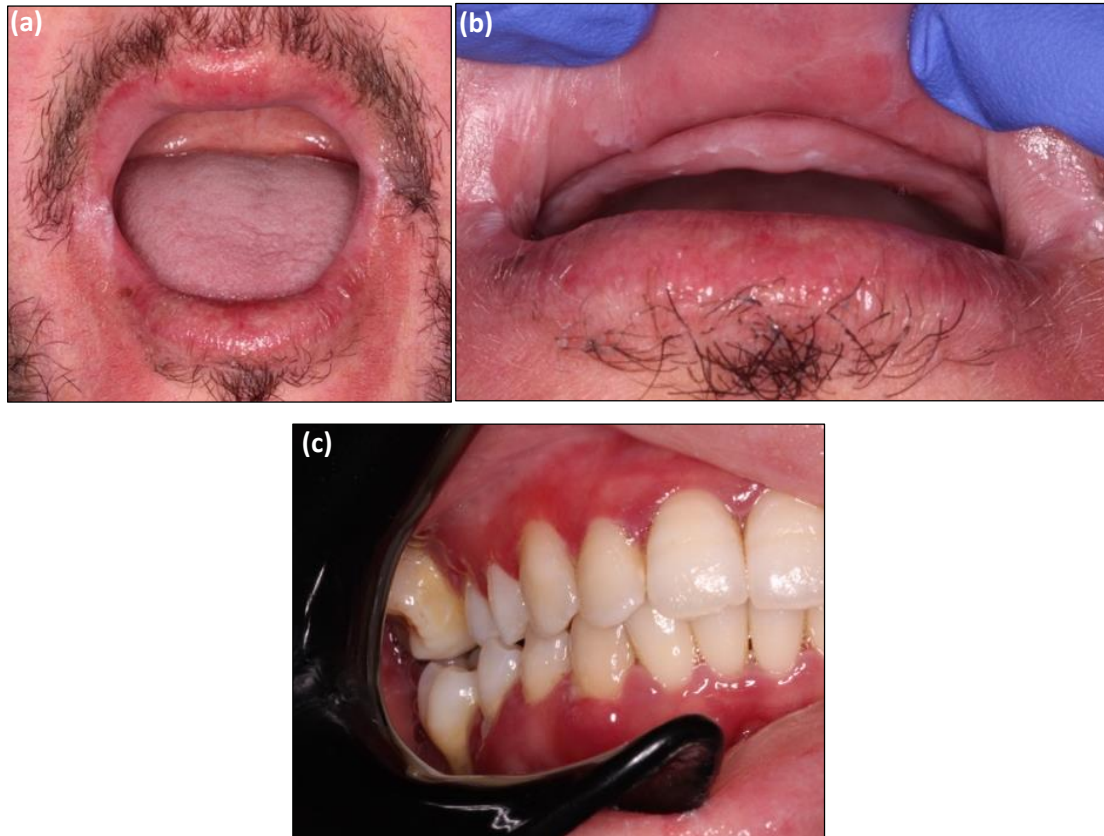
Source : Krämer et al., « Oral health care for patients with epidermolysis bullosa, best clinical practice guidelines », 2012.

L'apparition progressive de tissu cicatriciel fibrotique au niveau des lèvres, de la muqueuse orale et des commissures, provoque une microstomie dégénérative (cf. figure 9-a) et une oblitération du vestibule (cf. figure 9-b). La microstomie est sévère dans 80 % des cas d'EBD récessive (30).



Consécutivement, l'hygiène bucco-dentaire devient difficile avec présence abondante de plaque dentaire conduisant à l'apparition de gingivite et de caries rampantes (14). Une étude a également observé une prévalence plus importante de la parodontite dans les EBH de Kindler (31) (cf. figure 9-c).

Figure 9 : (a) Microstomie et (b) Oblitération du vestibule labial supérieur d'un patient atteint d'EBH ;  
(c) Inflammation gingivale et mobilités des molaires chez une patiente atteinte d'EBH de Kindler



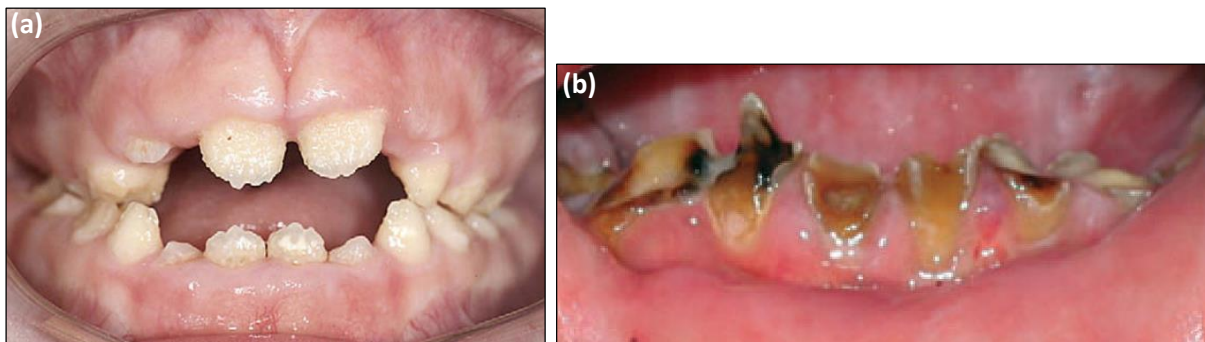
Source : Auteur, 2021 ;

Les ulcérations répétées provoquent également une ankyloglossie progressive avec perte des papilles linguales, notamment dans les cas d'EBD récessives (EBDR) sévères (32).

Les retards de croissance causés par les atteintes musculosquelettiques touchent également les arcades maxillo-mandibulaires. Des patients atteints d'EBDR et souffrant de malocclusions squelettiques (30) et d'atrophies osseuses maxillo-mandibulaires sont rapportés dans la littérature (27,33).

De nombreux cas d'hypoplasies de l'émail (cf. figure 10-a) sont également décrits dans la littérature et retrouvés dans les sous-types d'EBH suivants : syndrome de Kallin (EBS), tous les types d'épidermolyse bulleuse jonctionnelle, EBD récessive (14,26,34). Les défauts amélaire et les difficultés pour maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire sont les causes principales d'une forte prévalence de la maladie carieuse (cf. figure 10-b) chez les patients atteints d'EBH conduisant à la perte prématurée de dents (14,26).

Figure 10 : Atteintes dentaires de patients atteints d'EBJ (a)Hypplasie amélaire ; (b)Caries multiples



Source : Fine et Mellerio, « Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa : part II », 2009.

L'atteinte orofaciale est constitutionnelle de l'EBH mais les manifestations bucco-dentaires présentent des schémas d'atteinte différents selon le sous-type de la maladie. Un diagnostic précis du type d'EBH est nécessaire afin que les chirurgiens-dentistes puissent anticiper les complications éventuelles et planifier les soins et le suivi. En outre, s'agissant d'une maladie rare avec de multiples comorbidités, il est indispensable de traiter chaque patient atteint d'EBH en utilisant une approche de soins multidisciplinaire avec une communication claire et régulière entre les professionnels de santé impliqués dans les soins du patient (3).

### 2.2.3 Diagnostics différentiels

Chez le nouveau-né, les diagnostics différentiels sont les autres étiologies conduisant à une symptomatologie cutanéomuqueuse similaire à celle de l'EBH, on distingue les affections : (1)

- D'origine infectieuse : impétigo bulleux, infection in utero par l'herpès simplex, épidermolyse aiguë staphylococcique

- D'origine génétique : ichtyose kératinopathique, peeling skin syndrome, pachyonychie congénitale, ichthyose bulleuse de Siemens, syndrome de Hay-Wells, porphyries congénitales, acrodermatite entéropathique, incontinentia pigmenti
- D'origine immunitaire : pemphigus, pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde cicatriciel, dermatose à IgA linéaire, épidermolyse bulleuse acquise

Chez l'adulte, l'ensemble des signes et symptômes de l'EBH est suffisamment spécifique pour être évident pour un dermatologue (1). Le diagnostic différentiel principal est l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) (*ORPHA :46487*). Cette maladie rare d'origine auto-immune possède un tableau clinique très proche de celui de l'EBD lié à la présence d'anticorps anti-collagène VII. Le complexe antigène-anticorps anti-collagène VII déclenche une réponse inflammatoire en chaîne qui aboutit à la perte de l'adhérence dermo-épidermique cutanéomuqueuse. L'EBA se caractérise par une fragilité cutanée accompagnée de bulles, d'érosions et de milia dans les zones de traumatisme (35). Le diagnostic différentiel de l'EBA est réalisé par démonstration de la présence d'IgG anti-collagène VII in situ par immunofluorescence directe, ou d'IgG anti-collagène VII circulantes par immunofluorescence indirecte et/ou ELISA (36).

#### **2.2.4 Complications et pronostics**

La complication majeure de l'atteinte cutanée de l'EBH est le carcinome épidermoïde (ou cancer spinocellulaire ou carcinome à cellules squameuses). Dans le sous-type d'EBH dystrophique récessive deux tiers des patients développent au moins un cancer épidermoïde dans la deuxième décennie de leur vie. Les études décrivent également des cas chez des patients atteints d'EBS, d'EBJ ou d'EBD dominante (37). Les cancers cutanés se développent préférentiellement aux zones de cicatrisation atrophique chronique. En moyenne, les patients atteints d'EBDR développent 3 carcinomes épidermoïdes au cours de leur vie, avec un risque de survenue qui s'accroît avec le temps : 7,5 % de risque à l'âge de 20 ans, 67,8 % à 35 ans, 80,2 % à 45 ans et 90,1 % à 55 ans (26). Le risque de létalité lié au carcinome épidermoïde et ses métastases s'accroît également avec l'âge du patient : 12,7 % à l'âge de 20 ans, et 57,2 % et 87,3 % à l'âge de 35 et 45 ans, respectivement (26). La littérature fait également cas de carcinome épidermoïde chez des patients atteints d'EBH de Kindler (38). La muqueuse orale étant un siège commun de l'apparition d'un carcinome épidermoïde chez les patients atteints d'EBH, toute lésion persistante doit être biopsiée pour s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une lésion précancéreuse ou cancéreuse orale (2). Des cancers basocellulaires et mélanomes malins sont également retrouvés respectivement chez des patients atteints d'EBS généralisée dominante (43.6 % de risque à 55 ans) et d'EBD récessive sévère pendant l'enfance (2,5 % de risque à 12 ans) (26).

Des d'infections, notamment staphylococciques, peuvent également apparaître au niveau des lésions cutané-muqueuses à l'origine de la mort en bas âge par septicémie, qui est le risque principal chez les enfants atteints d'EBJ (26).

La microstomie et l'implication du tractus gastro-intestinal dans les différents types d'EBH entraînent une morbidité considérable avec des difficultés à l'alimentation et des sténoses sévères (œsophage, intestin grêle) causant une dénutrition. Le suivi nutritionnel des patients atteints d'EBH est primordial car ils sont sujets à des carences graves avec pour complications une anémie réfractaire, une hypoalbuminémie, une malabsorption et un retard de croissance (2,11).

L'hydronéphrose provoquée par un rétrécissement de l'urètre peut évoluer en insuffisance rénale chronique, le plus souvent chez les patients atteints d'EBDR sévère, entraînant le décès d'environ 12 % des patients (39). Dans ce même sous-type, une cardiomyopathie dilatée peut aussi être observée (mais peu fréquente) et s'avérer fatale, en particulier chez les personnes souffrant d'une insuffisance rénale chronique concomitante (26).

La complication ORL la plus grave de l'EBH est l'occlusion partielle ou complète des voies aériennes supérieures, qui résulte généralement de la formation d'une sténose sévère à l'intérieur ou à proximité des cordes vocales. Son apparition et sa progression peuvent être rapides et entraîner la mort. Cette complication est observée presque exclusivement dans les sous-types généralisés d'EBJ et peut survenir au cours de la première année de vie (11).

Le pronostic de l'EBH dépend fortement du sous-type d'EBH. En effet, si l'espérance de vie n'est pas diminuée pour la plupart des patients atteints d'EBH, la morbidité associée à la pathologie affecte l'espérance de vie en bonne santé. Les études sur l'impact de l'EBH sur la qualité de vie des patients concluent toutes sur une forte altération de la qualité de vie (29,40,41). Les complications de l'EBH génèrent des douleurs intenses chroniques ainsi qu'une altération importante de l'esthétique et de l'autonomie du patient. La dépression et l'altération de la perception de l'image de soi sont fréquentes chez les enfants et les adultes atteints de formes sévères d'EBH et peuvent conduire à des idées ou des gestes suicidaires (42).

Chez les patients atteints d'EBJ généralisée de forme sévère l'espérance de vie ne dépasse pas quelques années après la naissance (1). Chez les patients atteints d'EBD récessive sévère, l'espérance de vie est réduite avec des patients qui sont à risque important de développement d'un carcinome épidermoïde métastatique léthal au début de l'âge adulte (43).

## **2.3 Soins bucco-dentaires chez les patients atteints d'EBH**

L'approche bucco-dentaire des patients atteints d'EBH a beaucoup évolué en 50 ans. En effet, dans les années 70, les recommandations étaient d'effectuer l'avulsion de toutes les dents des patients atteints d'EBD récessive en prévision de l'aggravation des symptômes orofaciaux. 40 ans plus tard le paradigme a changé puisque les préconisations sont d'effectuer un suivi régulier des patients axé sur des mesures prophylactiques permettant d'éviter l'apparition de caries et de maladies parodontales (14). Des soins bucco-dentaires de qualité permettent d'avoir des répercussions positives bien plus larges que la seule sphère orofaciale à l'échelle du patient atteint d'EBH : amélioration de l'esthétique et de l'estime de soi, amélioration de la capacité à mâcher et avaler et diminution des douleurs orales. Il en découle une amélioration de l'état nutritionnel, le maintien d'une dentition fonctionnelle permettant une mastication efficace diminuant alors les dommages au niveau des tissus mous buccaux et œsophagiens, l'amélioration de la phonétique et de la déglutition (3).

### **2.3.1 Prophylaxie et hygiène bucco-dentaire**

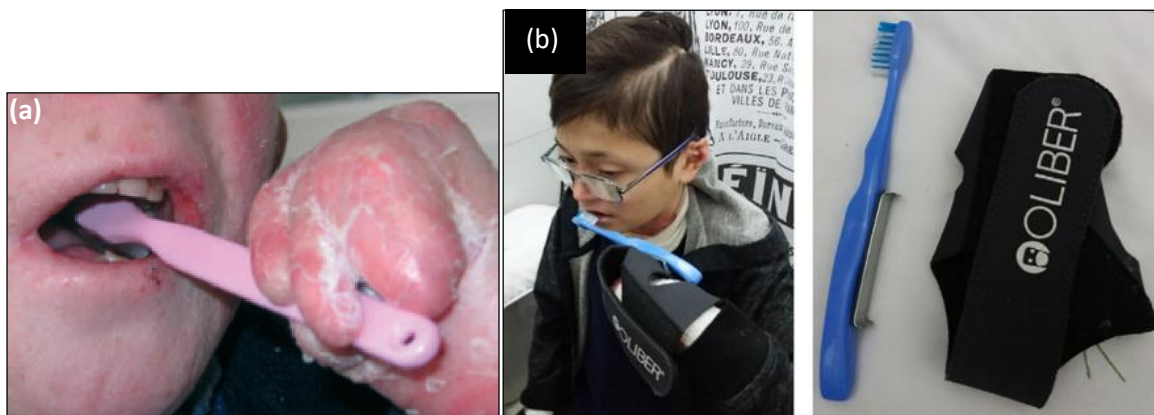
Les soins dentaires s'avèrent souvent difficiles pour les patients atteints d'EBH mais également pour les praticiens. En effet, la limitation d'ouverture buccale et la fragilité muqueuse peuvent rendre iatrogènes des gestes de soins bucco-dentaires qui ne le sont pas d'ordinaire. Afin de limiter au maximum la réalisation d'actes bucco-dentaires complexes, l'accent est mis sur la prophylaxie à mettre en place dès l'éruption dentaire des patients atteints d'EBH. Les quatre piliers de la prévention bucco-dentaire donnés par la filière FIMARAD sont les suivants : conseils d'alimentation, hygiène bucco-dentaire, fluoruration et protection des dents par des scellements des sillons (2).

Les conseils d'alimentation sont à délivrer dès le diagnostic de l'EBH au patient et à sa famille, en collaboration étroite avec les diététiciens/nutritionnistes pour élaborer un programme diététique approprié pour chaque patient afin d'éviter une dénutrition qui peut avoir des effets sur la croissance de l'enfant. En effet, un bon état nutritionnel permet de favoriser une résistance aux infections, une bonne croissance staturo-pondérale et améliore la qualité de vie. Il est important d'éviter les aliments acides ou épicés, la température doit être tiède, les aliments secs doivent être préparés en sauce et privilégier les petits bouts avec couverts en plastique à bords ronds. Un apport régulier et ciblé d'aliments riches en protéines est essentiel pour la croissance et les conseils diététiques peuvent également inclure l'utilisation de compléments alimentaires riches en saccharose. Une supplémentation vitaminique est souvent nécessaire avec notamment un apport en vitamine D car les patients atteints d'EBH craignent souvent le soleil/la chaleur. Le chirurgien-dentiste doit être en contact avec le nutritionniste afin d'éviter tout régime cariogène qui s'avérerait très néfaste pour le

patient. Dans les cas les plus sévères, un programme protido-énergétique peut être mis en place à travers une gastrostomie pour améliorer la qualité de vie du patient pour qui l'alimentation orale est impossible. Ici encore, le chirurgien-dentiste fait partie prenante de la thérapeutique car les études montrent que les gastrostomies ont un impact négatif sur la santé bucco-dentaire (2,3,44).

L'hygiène bucco-dentaire (HBD) est à enseigner au patient et à ses proches dès l'éruption dentaire afin d'éviter l'accumulation de plaque. Le brossage doit être biquotidien avec une brosse à dents manuelle souple (ou chirurgicale 15/100<sup>e</sup>) avec une petite tête. L'assistance des proches/parents est nécessaire en cas de perte de dextérité du patient. Pour pallier à la microstomie, les poils de la brosse peuvent être coupés à condition de vérifier qu'ils restent bien souples. Les poils peuvent être encore adoucis en les trempant dans de l'eau tiède avant le brossage pour éviter tout traumatisme sur les gencives. Les brosses à dent manuelles sont à privilégier par rapport aux électriques lesquelles peuvent générer des contraintes mécaniques sources de traumatismes de la muqueuse. L'HBD avec brossage manuel peut s'avérer impossible pour les patients souffrant de formes sévères d'EBH, en effet, l'atteinte musculosquelettique acrale provoque une perte de la capacité motrice de la main avec disparition de la préhension digitale (cf. figure 11-a). Chez ces patients il convient de proposer des thérapeutiques adjuvantes permettant de maintenir au mieux l'HBD : adaptations spéciales du manche de la brosse à dents à une attelle (cf. figure 11-b), rinçages à l'eau après chaque repas pour éliminer les plus gros débris et utilisation de bains de bouche sans alcool. Chez tous les patients atteints d'EBH, la prescription de dentifrice fluoré doit être faite dès l'éruption des dents (2,3,14).

Figure 11 : (a) Syndactylie rendant difficile la manipulation de la brosse à dent manuelle ; (b) Attelle avec adaptation du manche de brosse à dent



Sources : Auteur d'après (a) Krämer et al., « Oral health care for patients with epidermolysis bullosa, best clinical practice guidelines », 2012 ; (b) Krämer et al., « Clinical practice guidelines: oral health care for children and adults living with epidermolysis bullosa », 2020.

La fluoration est à réaliser par le chirurgien-dentiste dès que possible. Les recommandations du Protocole National de Diagnostic et de Soins est « d'une application topique de vernis fluoré 22 600 ppm tous les 3 à 6 mois en fonction du risque de carie et de la présence d'anomalie de structure ». Des gels et bains de bouche contenant du fluor (0,05 à 0,2 %) peuvent également être prescrits et appliqués sur les surfaces dentaires quotidiennement (2,3,45).

Les scellements de sillons sont à réaliser à titre préventif sur les dents temporaires et définitives. Lorsque l'isolation de la dent (sans humidité) est difficile en raison d'une coopération limitée, d'un accès compromis ou que le suivi à long terme est difficile, un verre ionomère peut être utilisé comme alternative aux matériaux de scellement classiques à base de résine (2,3).

Concernant le suivi bucco-dentaire, il dépend de la sévérité de l'EBH. Les directives de la FIMARAD sont les suivantes :

- Sévérité légère : suivis annuels
- Sévérité modérée : suivis tous les 3 à 6 mois
- Sévérité importante : suivis mensuels

### **2.3.2 Analgésie**

La gestion de la douleur chronique est une mission qui incombe également au professionnel bucco-dentaire en raison des douleurs provoquées par un simple examen clinique oral.

Des gestes précautionneux sont à adopter lors de tout rendez-vous dentaire afin d'éviter l'apparition de lésions muqueuses causant des douleurs :

- Lubrifier toutes les surfaces péri-orales ou intra-orales (ex : vaseline®)
- Éviter d'utiliser l'aspiration en privilégiant l'utilisation de rouleaux de cotons lubrifiés et humidifiés avant d'être déposés
- Si l'aspiration est indispensable au soin, placer l'embout d'aspiration sur une surface dure (dent ou os) et privilégier les aspirations chirurgicales avec embout plus fin
- Écarter les joues et lèvres délicatement avec des instruments lubrifiés et à rebords ronds
- Sécher doucement les faces dentaires
- Les bulles qui surviennent pendant le soin doivent être incisées et drainées à l'aide d'une aiguille stérile ou d'une incision, au point le plus bas de la bulle pour permettre un drainage gravitationnel permettant au tissu de rester en couverture du tissu sous-jacent, pour éviter l'expansion des lésions due à la pression du liquide. La muqueuse qui recouvre la bulle ne doit pas être retirée car elle agit comme une barrière protectrice naturelle
- En cas de microstomie, l'utilisation d'instruments pédiatriques peut être indiquée

Le chirurgien-dentiste doit savoir prescrire les antalgiques pour pallier aux douleurs du patient. Il est important de tenir compte du fait que la déglutition peut être difficile en raison d'une sténose du tractus gastro-intestinal. Par conséquent, les médicaments doivent être sous forme soluble ou liquide dès que possible. Le patient et sa famille doivent être informés que certaines solutions médicamenteuses possèdent une teneur en sucre, auquel cas elles devront être rincées avec de l'eau après l'administration du médicament afin de réduire le risque de carie (3). Il faut également se rapprocher du médecin/dermatologue traitant afin de convenir ensemble des antalgiques pouvant être prescrits pour éviter tout surdosage.

La filière FIMARAD a établi les recommandations de posologie suivantes en fonction de l'intensité des douleurs : (2)

- Pour les douleurs légères avec EVA < 4, le paracétamol est la molécule de choix à raison de 15mg/kg/6h par voie orale (ou voie veineuse si disponible)
- Pour les douleurs d'intensité modérée (4<EVA<6) : cf. tableau 2

Tableau 2 : Recommandations de posologie pour les douleurs d'intensité modérée

<b>Acupan® (nefopam)</b>	<b>1 à 2 mg/kg/j</b> en 4 à 6 prises par jour (toutes les 4h si besoin) sur un sucre ou par la SNG/gastrostomie ou par voie veineuse (IVL ou IVSE) Pas d'adaptation des doses nécessaires chez l'insuffisant rénal
<b>Tramadol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>0.5 à 2 mg/kg/6h</b> par voie orale (solution buvable, comprimés, gélules) ou IV</li> </ul> Possibilité d'utiliser le tramadol à libération prolongée matin et soir si traitement de fond nécessaire
<b>Lamaline ® (paracétamol/poudre d'opium/caféine)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1 à 2 gélules/5h</b> <i>(les gélules peuvent être ouvertes)</i></li> <li>• Chez l'enfant dès 12 ans</li> </ul>
<b>Izalgy ® (paracétamol/poudre d'opium)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1 à 2 gélules/5h</b></li> <li>• Chez l'enfant dès 12 ans</li> </ul>

Source : Filière FIMARAD : santé maladies rares dermatologiques, *Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : épidermolyses bulleuses héréditaires, 2021.*

- Pour les douleurs très intenses EVA>7 : cf. tableau 3



Tableau 3 Recommandations de posologie pour les douleurs très intenses

<b>Morphine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skénan<sup>®</sup> LP/12h (10,30,60,100mg), actiskénan<sup>®</sup> LI/4h (5,10, 20, 30mg) ou oramorph LI<sup>®</sup> (2mg/ml)</li> </ul>	Possibilité d'ouvrir les gélules de Skénan LP et de conserver la forme LP si les granules ne sont pas écrasés
<b>Oxycodone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxycontin<sup>®</sup> LP/12h (5,10,15,20,30,40,60,80,120 mg), Oxynorm<sup>®</sup> oro LI/4h (5, 10, 20mg)</li> </ul>	
<b>Fentanyl</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durogesic<sup>®</sup> patch/72h (12, 25, 50, 100µg/h)</li> <li>• Abstral<sup>®</sup> ou Effentora<sup>®</sup> fentanyl à libération immédiate</li> </ul>	Si zone de peau saine A décoller immédiatement si fièvre sup à 38.5
<b>Méthadone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Introduction avec équipe spécialisée douleur</li> </ul>	Pas d'histamino-libération donc moins de prurit induit

Source : Filière FIMARAD : santé maladies rares dermatologiques, *Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : épidermolyses bulleuses héréditaires, 2021.*

Le tramadol, la lamaline<sup>®</sup>, l'izalgy<sup>®</sup>, la morphine et l'oxycodone sont à éviter dans les complications des EBH avec insuffisance rénale en raison du risque d'accumulation. En revanche, l'acupan et le fentanyl peuvent être utilisés sans adaptation des doses (2).

Afin de fournir une analgésie per- et post-opératoire, les soins dentaires doivent tous être réalisés sous anesthésie locale, sédation consciente ou anesthésie générale. La décision sur le type d'approche doit être prise par le dentiste -le cas échéant l'anesthésiste- et le patient en fonction des risques, des avantages et des inconvénients de chaque technique, ainsi que de la disponibilité des services spécialisés. Autant que faire se peut, l'anesthésie locale est la technique de choix. L'utilisation de gel anesthésique en application topique est préconisée (Xylocaïne 2 %<sup>®</sup>) avant d'injecter. L'injection doit se faire profondément dans les tissus et à un rythme lent, pour éviter que le liquide ne provoque une séparation mécanique des tissus et cause l'apparition de bulles (14).

L'anesthésie générale peut être indiquée pour certaines procédures complexes chez les patients atteints de formes sévères d'EBH : soins restaurateurs étendus, extractions multiples, pose d'implants endo-osseux. Le soutien d'une équipe d'anesthésistes spécialisés est cruciale notamment en raison des atrésies affectant les voies aériennes compliquant l'intubation et des desquamations muqueuses généralisées per-opératoires et post-opératoires (46–49).

### 2.3.3 Soins conservateurs et parodontologie

Dans le cadre de soins conservateurs, les radiographies rétro-alvéolaires peuvent s'avérer très compliquées et douloureuses pour le patient en raison de la microstomie, la fragilité muqueuse et l'ankyloglossie. L'orthopantomogramme est la radiographie de choix. La réalisation de bite-wings avec des films de petites tailles peut être possible dans certains cas en veillant à ne pas blesser le palais ou la zone sublinguale (lubrification de la poche protectrice du film). Pour les secteurs antérieurs, des radiographies avec film placé transversalement entre les arcades et tube radio angulé à 45° peut également être une alternative (3).

L'isolation doit être faite avec l'utilisation d'une digue quand cela est possible. Les crampons métalliques sont à utiliser avec grande précaution car ils peuvent blesser la gencive, la langue, la lèvre et la muqueuse jugale. Aussi, si le cela est possible, la digue peut être simplement maintenue autour de la dent à traiter à l'aide de coins de bois ou en silicone moins traumatiques (14,50). Si la digue n'est pas possible, notamment avec une microstomie importante, une isolation relative peut être faite à l'aide de cotons salivaires placés en vestibulaire et lingual.

Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation de matériaux de restaurations classiques, mais plus que jamais il faut veiller à ne pas déposer de produits acides sur les tissus mous. Le choix du matériau de restauration dépendra de la possibilité d'obtenir une isolation et du risque carieux. L'utilisation de CVI Haute Viscosité (comme l'Equia Forte®-GC) est un matériau intéressant à utiliser en cas de fort risque carieux et/ou difficultés pour obtenir une bonne isolation et sans demande esthétique importante. Il possède de bonnes propriétés mécaniques, sa biocompatibilité et son action de relargage de fluor sont positives (51,52). Les auteurs recommandent, dans les cas les plus sévères, l'utilisation de techniques de « Minimal Invasive Dentistry » comme l'ART (Atraumatic Restorative Treatment) où le tissu carieux est retiré jusqu'à la dentine ferme dans les atteintes carieuses de faible profondeur et où une certaine quantité de dentine molle peut être laissée sur le plancher/la paroi pulpaire dans le but d'éviter l'exposition pulpaire dans les cavités plus profondes (à condition de n'avoir aucun signe d'exposition pulpaire, d'inflammation pulpaire et/ou d'antécédents de douleur spontanée) (3,53). Dans les cas d'EBH avec hypoplasies amélaire, il est indispensable de protéger les dents dès que possible par des CVI, résines composites ou des coiffes pédodontiques préformées pour préserver les dents temporaires sur arcades ce qui assure une fonction masticatoire, le maintien de l'espace pour les dents définitives et la dimension verticale d'occlusion (2).

L'élément indispensable quel que soit le type de restauration est le polissage soigné afin de limiter tout risque de bulle ou d'ulcération par le soin conservateur (3,43).

Concernant les soins endodontiques, les cas sévères avec microstomie nécessitent de réaliser une cavité d'accès sur la face vestibulaire afin de pouvoir instrumenter le canal, l'utilisation de l'hypochlorite doit être faite avec de grandes précautions sans contact avec les muqueuses (3).

Le maintien d'une bonne santé parodontale est indispensable, pour cela le chirurgien-dentiste doit réaliser des détartrages (avec ou sans débridement) afin de limiter la quantité de tartre car l'inflammation peut fragiliser le tissu gingival avec augmentation de la formation des bulles. L'utilisation d'un détartreur ultra-sonique est possible chez tous les patients, à condition d'une utilisation douce et soignée qui sera guidée par la possibilité d'utilisation de l'aspiration. En raison des vibrations sur la muqueuse des bulles hémorragiques peuvent apparaître qu'il faudra alors inciser et drainer. La littérature rapporte que des gingivectomies peuvent être réalisées au laser ou au bistouri, notamment chez les patients atteints d'EBH Kindler qui présentent des papilles gingivales hyperplasiques (cf. figure 12) (3,9,54,55).

Figure 12 : Papille gingivale hyperplasique chez une patiente atteinte d'EBH de Kindler



Source : Auteur, 2021.

### **2.3.4 Chirurgie et implantologie**

Une interdisciplinarité dans les domaines de la chirurgie orale et l'implantologie avec des équipes formées de dermatologues spécialisés et de chirurgiens oraux a permis d'établir qu'il n'y avait pas de contre-indication spécifique pour les actes chirurgicaux en cas d'EBH. Lors des soins de chirurgie, des techniques atraumatiques doivent être utilisées avec l'utilisation de champs opératoires non adhésifs sur la peau, la réalisation d'incisions de pleine épaisseur jusqu'au contact osseux afin d'éviter la formation de bulles muqueuses, l'utilisation de compresses stériles humidifiées pour éviter leur adhérence aux tissus (56,57).

Devant une lésion muqueuse suspecte, le chirurgien-dentiste doit réaliser une biopsie afin d'écartier le diagnostic de carcinome épidermoïde en prélevant du tissu de la lésion suspecte et des berges saines afin de faire une analyse anatomopathologique (2,3).

En cas d'avulsions multiples, il est conseillé de commencer par les dents les plus antérieures afin d'avoir un meilleur accès aux dents postérieures (58). Dans les cas les plus sévères de microstomie, certains auteurs indiquent l'avulsion préventive des troisièmes et deuxièmes molaires saines afin d'anticiper des difficultés pour l'hygiène bucco-dentaire et risques de complications des interventions dans ces secteurs postérieurs. Mais les extractions préventives des molaires permanentes doivent être évaluées au cas par cas et discutées avec le patient (3).

La question de la faisabilité des sutures chez des patients atteints d'EBH fait débat dans la communauté scientifique à cause de la fragilité muqueuse de ces patients. Il convient de gérer la fermeture du site opératoire en fonction de chaque situation, des sutures pourront être réalisées si elles se situent sur des zones de muqueuse non traumatisée avec un passage en pleine épaisseur sans amener de tensions trop importantes sur les tissus (3,57,59,60).

En per-opératoire, les commissures buccales -ou d'autres zones- peuvent être blessées. Il faut conseiller au patient de faire des exercices d'ouverture de la bouche, de mouvement des lèvres et de la langue en post-opératoire afin d'éviter une fibrose des tissus (61).

Pour les cas les plus sévères avec oblitération du vestibule affectant l'hygiène bucco-dentaire et l'alimentation du patient, une chirurgie parodontale avec vestibuloplastie pour approfondir le vestibule ou restaurer la hauteur de la crête alvéolaire peut être réalisée. Une attention particulière doit être portée sur la gestion de la cicatrisation afin d'éviter une nouvelle fusion des couches de tissu conjonctif entre la lèvre et la muqueuse gingivale. Pour cela, un conformateur permettant de guider la cicatrisation et de faire migrer l'épithélium sur les deux surfaces doit être mis en place (fait sur-mesure par le praticien ou le prothésiste en résine polie, silicone ou pansement parodontal type Coe- Pak®-GC) (62,63).

Pour les patients adultes présentant des édentements, les équipes de Miguel Peñarrocha ont démontré la possibilité de poser des implants endo-osseux avec un taux de survie élevé (97,5 % de taux de survie recueilli à 7,5 ans) chez les patients atteints d'EBH -quel que soit le type (64). Une revue systématique de la littérature réalisée par Krämer et al. en 2020 sur la réhabilitation implanto-prothétique, sur 14 articles (35 patients), a conclu que la pose d'implants endo-osseux permettait une amélioration de la fonction orale (mastication, déglutition et phonation), amélioration de l'esthétique et de l'estime de soi, amélioration de la rétention prothétique et amélioration de la santé bucco-dentaire avec moins de lésions des tissus mous (3). Les auteurs suggèrent le recours à une planification pré-implantaire et à une procédure d'extractions et implantations immédiates afin de diminuer le

nombre d'interventions traumatisantes pour les patients atteints d'EBH. Lors de la chirurgie implantaire, les auteurs pratiquent des incisions supra crestaes étendues avec des décharges latérales et décollements de pleine épaisseur afin d'avoir un lambeau large dans le but d'éviter toute tension sur celui-ci lors de sa manipulation en per-opératoire, la force appliquée par les écarteurs pouvant causer des dommages muqueux (59,64–66). Pour les patients présentant une atrophie sévère du maxillaire, une technique combinée de forage à faible vitesse et faible irrigation et d'ostéotomie est recommandée afin d'être le moins traumatisant (67). Concernant l'utilisation de guides chirurgicaux, l'accent est mis sur les guides à appui osseux car les guides à appui muqueux peuvent s'avérer iatrogènes pour les patients et instables eu égard au processus de cicatrisation chronique des muqueuses orales (48). Les techniques de greffes osseuses sont possibles avec des protocoles classiques, en privilégiant des membranes résorbables afin d'éviter une ré-intervention. Concernant l'enfouissement ou non des implants après la pose, il n'y a pas de consensus scientifique puisque l'enfouissement demande un second temps chirurgical pouvant traumatiser les muqueuses mais une cicatrisation en un temps peut provoquer des dommages muqueux et linguaux par la vis de cicatrisation (3). Dans une autre revue systématique, sur 28 patients, Chrcanovic et al. ont constaté que dans 99 % des cas les implants étaient placés dans les secteurs incisivo-canino-prémolaires. En effet, avec la microstomie, la mise en place d'implants en position molaire n'est pas recommandée car elle complique la chirurgie, plus encore la phase prothétique, et surtout la maintenance pour le patient et le praticien (47).

### **2.3.5 Réhabilitation prothétique**

Les patients atteints d'EBH sont exposés à des édentements précoces nécessitant d'être compensés. La réhabilitation prothétique est indispensable chez les patients atteints au niveau fonctionnel mais a également une importance au niveau psycho-social avec un impact esthétique et sur l'estime de soi (2,3). La microstomie et la fragilité muqueuse sont les obstacles principaux de la réhabilitation prothétique.

Chez les enfants, le recours à des coiffes métalliques pédiatriques a été rapporté dans la littérature comme une approche efficace pour réhabiliter les dents temporaires (32,68).

Chez l'adulte, aucun consensus scientifique n'est disponible concernant le choix de la réhabilitation prothétique la plus adaptée pour les patients atteints d'EBH. En effet, dans leurs dernières recommandations de bonnes pratiques, Krämer et al. suggèrent que la « réhabilitation orale peut être fixe ou amovible, selon le système de santé et les possibilités financières » (3). Il semble cependant indiqué de prendre en compte en priorité les données cliniques pour choisir le type de réhabilitation.

## 3 : Revue systématique de la littérature

---

### 3.1 Méthode

Les critères PRISMA ont été suivis pour la réalisation de cette revue systématique. (Annexe 1)

#### 3.1.1 Objectifs et question de recherche

Les manifestations orales des différents types d'épidermolyses bulleuses ont déjà fait l'objet de quelques revues narratives ou systématiques de la littérature, principalement orientées sur des rapports de cas ou séries de cas. Ces études ont permis le développement de certaines recommandations cliniques en termes de prévention, de précautions à l'égard des gestes opératoires (notamment en chirurgie), et d'orientations cliniques pour la pose d'implants endo-osseux et l'odontologie restauratrice (2,3,14,47,69–72).

La littérature scientifique est peu étendue sur la réhabilitation prothétique de patients atteints d'EBH. Des rapports de cas cliniques font état du succès de la réhabilitation d'un patient avec un bridge conventionnel (73) ou avec une prothèse amovible (74). La thérapeutique implanto-prothétique a fait l'objet de plus amples études même si l'élément central des recherches est la survie implantaire et pas le volet prothétique (3,47,72). De plus, uniquement axées sur des cas cliniques, ces revues systématiques n'évaluaient pas le niveau de preuve et la qualité des rapports de cas et ne permettent pas de dégager des recommandations « *evidence based* », c'est à dire avec un niveau de preuve élevé, en termes de réhabilitation implanto-prothétiques.

Les objectifs de cette revue systématique étaient de fournir une révision de la littérature méthodique et exhaustive concernant la réhabilitation prothétique orale des patients atteints d'EBH, d'étudier le niveau de preuves et la qualité des différents articles inclus et d'établir des recommandations cliniques pour la prise en charge prothétique de ces patients.

#### 3.1.2 Critères d'éligibilité, d'inclusion et d'exclusion

Les articles éligibles pour cette revue systématique étaient ceux dont le sujet traitait de la réhabilitation prothétique orale de patients atteints d'épidermolyse bulleuse, publiés entre 1965 et Juillet 2022. Les articles sélectionnés devaient contenir un diagnostic clinique, la description du traitement prothétique réalisé ainsi qu'un résultat ou pronostic pour le patient.

En raison de la thématique très circonscrite de cette revue systématique, ont été inclus tous les articles traitant de la réhabilitation prothétique orale de patients atteints d'EBH, quel que soit le type d'EBH - simple, jonctionnelle, dystrophique ou Syndrome de Kindler- et quel que soit le type de réhabilitation prothétique -amovible/adjointe, fixée/conjointe, implanto soutenue/portée-. Le seul critère d'exclusion était celui de la langue d'écriture de l'article : les articles non rédigés en français ou en anglais étaient exclus de la revue.

### **3.1.3 Stratégie de recherche**

Les bases de données électroniques suivantes ont été consultées : PUBMED (1965 au 31 Juillet 2022), Cochrane Database of Systematic Reviews (1992 au 31 Juillet 2022) et Web of science (2002 au 31 Juillet 2022). Les articles non publiés qui répondaient aux critères de sélection ont également été inclus : 1 article web référencé dans Google Scholar et 12 articles sur la base de données ClinicalTrial.gov (registre d'essais cliniques en ligne tenu par l'United States National Library of Medicine). Cette revue systématique a été enregistrée (n° CRD42022308240) sur Prospero, le registre international prospectif de revues systématiques appartenant au NIHR (National Institute for Health Research).

Afin d'identifier les études éligibles pour cette revue, une stratégie de recherche détaillée a été développée basée sur les recommandations PRISMA (Page et al., 2021) (Annexe 1). Avec l'aide du Dr LE ROUX Enora (AHU-Santé Publique à l'hôpital Robert Debré et post-doctorante INSERM en centre d'épidémiologie clinique de l'hôpital Debré), un protocole détaillé de revue systématique a été rédigé consistant en l'élaboration d'une équation de recherche utilisant des termes avec un vocabulaire contrôlé (MeSH Terms) et à l'écriture d'un formulaire de saisie des données à recueillir dans chaque article inclus sur le logiciel épidémiologique EPIDATA. L'équation de recherche élaborée permettant la recherche d'articles de manière la plus exhaustive a été la suivante :

« (epidermolysis bullosa[MeSH Terms]) AND ((dentistry[MeSH Terms]) OR (Dental Prosthesis[MeSH Terms])) ».

### **3.1.4 Sélection des articles**

Après récupération des articles correspondant à l'équation de recherche sur les différentes bases de données et élimination des doublons, les articles ont été sélectionnés à partir de leur abstract par les deux examinatrices (SM et LF) de façon indépendante. Les critères de sélection d'un article à partir de l'abstract étaient les suivants : (a) article rédigé en langue française/anglaise ; (b) patients atteints d'EBH ; (c) réhabilitation prothétique orale ; (d) intervention clinique décrite.

La réponse « non » à l'un de ces critères entraînait la non-sélection de l'article pour la suite de la revue. Les résultats ont été discutés et comparés lors d'une réunion de consensus entre les examinatrices et

l'épidémiologiste. Le texte intégral de chaque article sélectionné a ensuite été recherché dans les bases de données. En se basant sur les mêmes critères d'inclusion, l'éligibilité des articles sélectionnés a été évaluée sur le texte intégral indépendamment par les deux examinatrices. Le recueil des données a ensuite été réalisé, en aveugle par les deux examinatrices sur 20 % des articles, pour les articles inclus dans la revue systématique.

### **3.1.5 Formulaire de collecte des données**

Après écriture du formulaire (par SM sur EPIDATA Manager) permettant la collecte des données (par LF et SM sur EPIDATA Entry Client) chaque examinatrice a rempli le formulaire de façon binaire (1 = oui ; 0 = non) permettant une standardisation des conditions de recueil afin de s'affranchir d'un biais de mesure. Des items de rédaction plus libres permettaient aux examinatrices d'effectuer des remarques et commentaires spécifiques pour chaque article.

La première partie du formulaire concernait l'identification de l'article étudié : identification par initiales de la lectrice ; numéro de l'article (2 chiffres) ; validation des critères d'inclusion : *patient atteint d'EBH / réhabilitation prothétique orale / intervention clinique décrite* (oui/non) ; critère de non-inclusion : *article en français / anglais* (oui/non).

La deuxième partie du formulaire concernait les informations générales sur l'article : date de publication (année) ; pays (toutes lettres) ; base de données : *pubmed / cochrane / web of science / clinical trial / autre* (oui/non) ; le type de l'étude : *rapport de cas / revue de la littérature / revue systématique / méta-analyse / essai clinique randomisé / étude cohorte / étude cas-témoin* (oui/non). Le cas échéant, le nombre d'articles inclus dans la revue.

La troisième partie du formulaire s'intéressait à la population de l'étude : patient atteint d'épidermolyse bulleuse héréditaire (oui/non) ; type d'EBH : (oui/non) ; nombre de patients atteints d'EBH dans l'article ; âge du/des patients ; patient ayant eu une réhabilitation prothétique orale (oui/non) ; comparaison avec un cas témoin (oui/non/NR).

La quatrième partie recherchait les objectifs de l'article, s'ils étaient identifiables : objectif principal (en toutes lettres) ; objectifs secondaires (en toutes lettres).

La cinquième partie portait sur les interventions cliniques décrites : recueil des données dans l'étude : *prospectif / rétrospectif / transversal* (oui/non/NR) ; durée du plan de traitement (mois/NR) ; description des étapes du plan de traitement (oui/non) ; un résultat décrit pour le patient (oui/non) ; description des difficultés rencontrées par le praticien (oui/non) : *lesquelles* (en toutes lettres) ; plan



de traitement réalisé (en toutes lettres) ; utilisation de la CFAO (oui/non/NR) ; planification du traitement par ordinateur (oui/non/NR) ; type de réhabilitation prothétique orale : *fixée / amovible / pose d'implants endo-osseux / autres* (oui/non).

La sixième partie concernait les résultats tels que rapportés par les auteurs : recueil des résultats après (mois/NR) ; perspectives du patient : *amélioration de la qualité de vie / satisfaction à l'égard des soins / maintien de l'hygiène bucco-dentaire / douleurs et inconfort* (oui/non/ NR) ; détails sur les perspectives du patient (en toutes lettres) ; perspectives du praticien : *recul clinique sur le traitement (mois) / pérennité du traitement / échec du traitement / analyse a posteriori du choix du traitement par les auteurs / utilisation de techniques cliniques spécifiques à l'EB* (oui/non/NR) ; détails sur les perspectives du praticien (en toutes lettres).

La dernière partie du formulaire était l'analyse du niveau de preuves en suivant les recommandations GRADE (75) avec attribution d'une note : qualité des preuves : 1 = *élevé* / 2 = *modéré* / 3 = *bas* / 4 = *très bas* ; présence d'un risque de biais : -1 = *sérieux* / -2 = *très sérieux* ; imprécision de l'étude : -1 = *sérieux* / -2 = *très sérieux* ; incohérence des résultats : -1 = *sérieux* / -2 = *très sérieux* ; preuves de la véracité des résultats insuffisantes : 1 = *sérieux*, 2 = *très sérieux* ; effets plan de traitement pour le patient : 0 = *non renseigné* / +1 = *importants* / +2 = *très importants* ; améliorations liées au traitement : 0 = *non renseigné* / +1 = *oui*.

### **3.1.6 Analyse des données**

Une fois tous les articles étudiés, le logiciel EPIDATA Manager permettait l'extraction de toutes les données sous forme d'un tableau de données sur le logiciel Excel permettant l'analyse statistique et qualitative.

La quantification du risque de biais était réalisée à l'aide des critères GRADE. Compte-tenu du grand nombre de rapports de cas et séries de cas, la classification GRADE ne permettait pas de discriminer la qualité des rapports de cas les uns des autres.

Aussi, nous avons analysé la qualité de tous les rapports de cas et séries de cas à l'aide de l'échelle de Pierson, Bradford Hills et Ottawa Newcastle modifiée adaptée aux revues systématiques faites à partir de rapports/séries de cas (76). L'évaluation de la qualité de chaque article a été réalisée comme suit :

(A) « *Le(s) patient(s) représente(nt) l'ensemble de l'expérience de l'investigateur (du centre) ou la méthode de sélection n'est-elle pas claire au point que d'autres patients présentant une présentation similaire pourraient ne pas avoir été signalés ?* »

L'analyse de la sélection des patients était faite de telle manière que les cas cliniques avec un seul patient ne permettaient pas de vérifier que d'autres patients présentant une EBH similaire auraient pu ne pas avoir été signalés (réponse A « non »).

(B) « *L'exposition a-t-elle été correctement vérifiée ?* »

Pour la vérification, nous avons considéré que tous les patients décrits dans les articles comme atteints d'EBH -même sans diagnostic génétique mais avec description des atteintes cliniques- l'étaient (réponse B « oui »).

(C) « *Le résultat a-t-il été adéquatement vérifié ?* »

Les articles ne décrivant aucun résultat pour le patient ont été considérés comme ayant un résultat non adéquatement vérifié (réponse C « non »).

(D) « *D'autres causes alternatives pouvant expliquer l'observation ont-elles été écartées ?* »

Concernant la causalité, les articles ne renseignant pas la durée du traitement, le recul clinique et ne s'appuyant pas sur des données de la littérature ont été considérés comme n'ayant pas écarté d'autres causes alternatives pouvant expliquer les observations recueillies après la réhabilitation prothétique (réponse D « non »).

(E) « *Y a-t-il eu un phénomène de challenge/ rechallenge ?* » / (F) « *Y avait-il un effet dose-réponse ?* »

Les items E et F concernaient les études avec traitements médicamenteux, non pertinents dans notre étude.

(G) « *Le suivi a-t-il été suffisamment long pour que les résultats se produisent ?* »

Lorsque la période de suivi n'était pas renseignée dans l'article ou inférieure à 3 mois -période d'intégration des prothèses pour le patient-, nous avons considéré que le suivi n'était pas suffisamment long pour en déduire des résultats liés à la réhabilitation prothétique (réponse G « non »).

(H) « *Le(s) cas est-il(sont) décrit(s) avec suffisamment de détails pour permettre à d'autres chercheurs de reproduire la recherche ou pour permettre aux praticiens de faire des déductions liées à leur propre pratique ?* »

Lorsque les étapes du traitement n'étaient pas détaillées, cela entraînait une réponse « non » à l'item H concernant la présence de suffisamment de détails pour permettre aux praticiens de faire des déductions liées à leur propre pratique.

(I) Qualité de l'étude

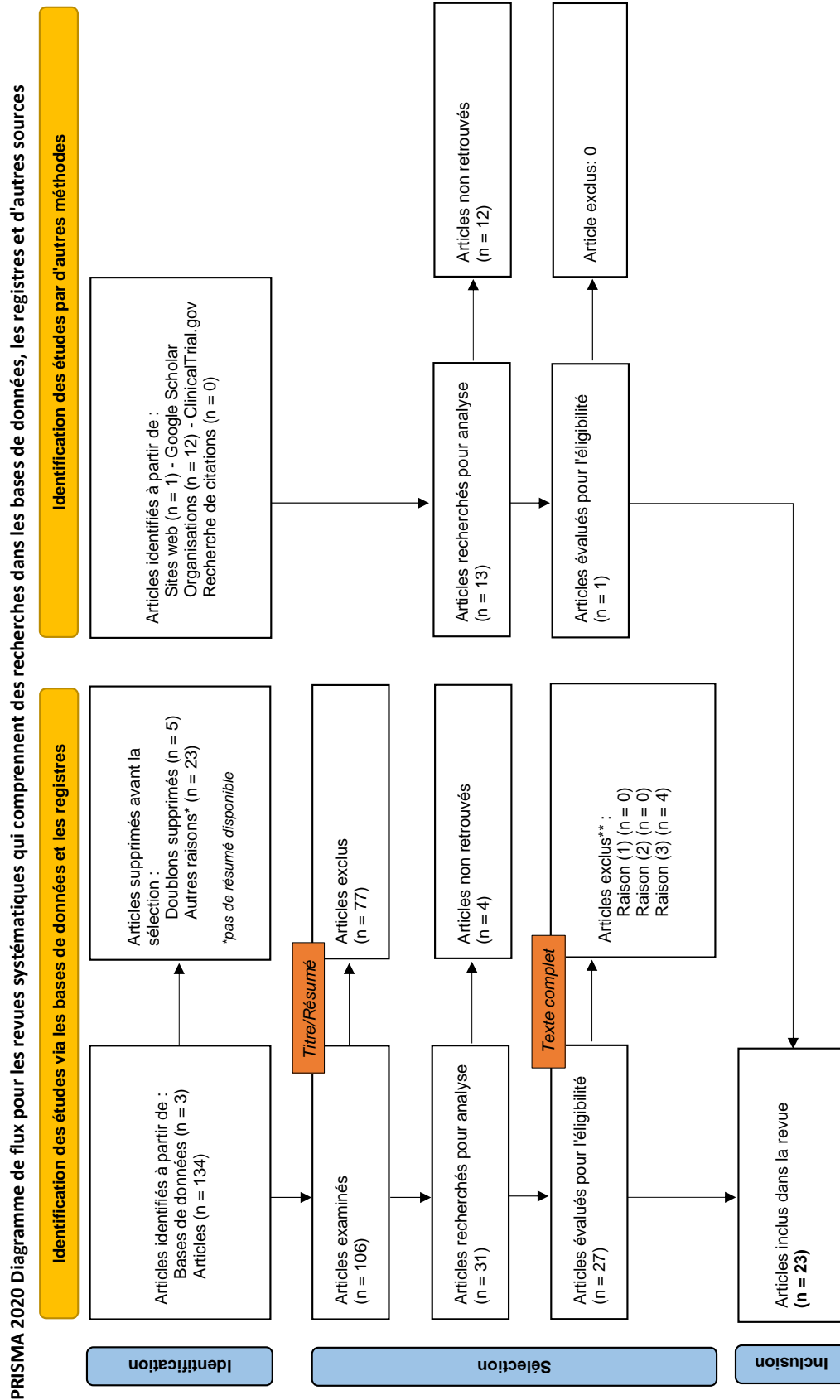
Enfin, l'évaluation finale de la qualité du rapport/série de cas était réalisée en portant un jugement global sur la qualité méthodologique de l'article, ainsi nous avons défini les niveaux de qualité suivants : bonne si que des réponses « oui », moyenne si un « non » dans une seule section et mauvaise si plusieurs « non ».

## 3.2 Résultats

### 3.2.1 Diagramme de flux

Les stratégies de recherche utilisées ont permis d'identifier un total de 119 références : 44 articles ont été recherchés pour analyse après lecture des titres et résumés, puis après lecture des textes complets, 23 études répondaient aux critères d'inclusion et ont été sélectionnées pour la revue (cf. figure 13). Parmi ces 23 articles, 19 étaient des cas cliniques ou séries de cas, 4 des revues systématiques dont deux revues similaires : une de 2012 (14) et une autre de 2020 (3) qui était une mise à jour de la première. Afin d'éviter des redites, nous avons décidé de supprimer de notre revue l'étude de Krämer et al. 2012. L'objectif de ce travail étant d'étudier le niveau de preuves des articles sélectionnés, nous avons distingué dans notre analyse les 86,4 % rapports de cas ( $n = 19$ ) des 13,6 % ( $n = 3$ ) revues systématiques puisque ces types de publications scientifiques ne répondent aux mêmes critères de jugement pour l'évaluation du niveau de preuves, les rapports/séries de cas étant des études non analytiques de faible niveau de preuves et les revues systématiques de haut niveau de preuves (77).

Figure 13 : Diagramme de flux



\*\* (1) patients non atteints d'EBH ; (2) pas de réhabilitation prothétique orale ; (3) pas d'intervention clinique décrite

Source : Page, traduit par l'auteur, « The PRISMA 2020 statement : an updated guideline for reporting systematic reviews », 2021.

### 3.2.2 Caractéristiques générales des articles sélectionnés

Les caractéristiques des rapports/séries de cas sélectionnés sont rassemblées dans le tableau 5. Cette revue systématique analyse des données sur 64 patients, répartis dans 11 cas cliniques et 8 séries de cas avec un recueil des données rétrospectif pour tous les articles. Le nombre moyen de patients par article était d'un, avec des séries de cas allant jusqu'à 14 patients. L'âge moyen des patients de 29,5 ans (de 7 à 55 ans) avec une grande majorité de patients atteints d'EBH dystrophique (84 %). L'objectif principal de tous les articles était la réhabilitation prothétique de patients atteints d'EBH, seul un cas faisait état d'une comparaison avec un « groupe contrôle » où le plan de traitement choisi était comparé à celui du frère du patient -de 4 ans son aîné- présentant une forme d'EBH plus légère (Olsen et al., 1997). Les réhabilitations prothétiques fixées étaient majoritairement associées à la pose d'implants endo-osseux, tandis que le rapport réhabilitation amovible avec/sans implant était plus équilibré (4 pour 3).

Les caractéristiques générales des revues systématiques sont rassemblées dans le tableau 4 (haut). Les objectifs de ces 3 revues étant proches, centrés sur la réhabilitation implantaire, nous avons retrouvé de nombreux doublons. Les trois revues analysaient des données issues de cas cliniques avec une moyenne de 30 patients par revue répartis dans une moyenne de 11,6 articles par revue.

Tableau 4 : Revues systématiques (haut)Caractéristiques générales ; (bas)Analyse du niveau de preuves en suivant les recommandations GRADE

Identification article	Nb articles inclus/ Recueil	Nb patients	Âge moyen (min-max)	Type d'EBH	Objectif	Suivi (mois)
<i>Chrcanovic and al., 2019</i>	16 / Rétrospectif	28	34,7 (13-56)	Tous types	Intégrer les données disponibles publiées sur les patients atteints d'épidermolyse bulleuse réhabilités avec des implants dentaires	39
<i>Krämer and al., 2020</i>	7 / Rétrospectif	35	NR	Dystrophique	Développer des recommandations pour la prise en charge bucco-dentaire de patients atteints d'EBH	12
<i>Strietzel and al. 2019</i>	12 / Rétrospectif	27	35,4 (13-55)	Tous types	Donner un aperçu des taux de survie des implants chez les patients présentant des manifestations buccales de maladies rhumatismales systémiques auto-immunes (lichen plan buccal, pemphigus), muco-cutanées (épidermolyse bulleuse) ou multisystémiques auto-immunes (syndrome de Sjögren, lupus érythémateux systémique ou sclérose systémique).	32

GRADE								
ID	Risque biais	Imprécision	Incohérence	Preuves insuffisantes	Effet en rapport avec le plan de traitement	Amélioration liée au plan de ttt	Score GRADE	Qualité preuve
<i>Chrcanovic and al., 2019</i>	Sérieux	Non identifiée	Non identifiée	Sérieux	Très large	Large	1	Modérée
<i>Krämer and al., 2020</i>	Sérieux	Non identifiée	Non identifiée	Sérieux	Très large	Large	1	Modérée
<i>Strietzel and al. 2019</i>	Sérieux	Non identifiée	Non identifiée	Sérieux	Non identifié	Non identifiée	-2	Faible

Source : Auteur, 2022.

Tableau 5 : Caractéristiques générales des articles sélectionnés or revues systématiques

Identification article	Type d'étude / Recueil	Nb patients	Âge moyen (min-max)	Type d'EBH	Objectif	Groupe contrôle	Réhabilitation fixée	Réhabilitation amovible	Pose d'implants
<i>Agustin-Penedero R, and al. 2017</i>	Cas clinique / Rétrospectif	1	52	Dystrophique	Réhabilitation prothétique maxillaire implanta supportée	non	oui	non	oui
<i>Agustin-Penedero R, and al. 2015</i>	Cas clinique / Rétrospectif	1	19	Dystrophique	Réhabilitation maxillo mandibulaire complète fixée sur implants	non	oui	non	oui
<i>Agustin-Penedero R, and al. 2019</i>	Série de cas / Rétrospectif	4	36 (20-52)	Dystrophique	Réhabilitation prothétique numérique (CFAC)	non	oui	oui	oui
<i>Alikhasi M, and al. 2017</i>	Cas clinique / Rétrospectif	1	36	Dystrophique	Réhabilitation prothétique complète maxillo mandibulaire	non	oui	non	oui
<i>Brooks JK, and al. 2008</i>	Cas clinique / Rétrospectif	1	18	Jonctionnelle	Réhabilitation prothétique avec hypoplasie généralisée de l'émail et défaut d'éruption	non	non	oui	non
<i>Grundlingh, A.A, and al. 2012</i>	Cas clinique / Rétrospectif	1	18	Jonctionnelle	Réhabilitation prothétique complète par restaurations au composite en direct	non	oui	non	non
<i>Sai Sankar Avula Jogendra, and al. 2014</i>	Cas clinique / Rétrospectif	1	7	Simplex	Réhabilitation orale complète chez un enfant	non	oui	non	non
<i>Lee H, and al. 2007</i>	Cas clinique / Rétrospectif	1	29	Dystrophique	Réhabilitation maxillo mandibulaire complète fixée sur implants	non	oui	non	oui
<i>Letelier MG, and al. 2016</i>	Cas clinique / Rétrospectif	1	31	Dystrophique	Réhabilitation prothétique maxillaire atrophie implanto-portée	non	oui	non	oui
<i>Farhang Mahboub, and al. 2011</i>	Cas clinique / Rétrospectif	1	21	Dystrophique	Réhabilitation prothétique complète amovible avec microstomie	non	non	oui	non
<i>Oliveira MA, and al. 2010</i>	Cas clinique / Rétrospectif	1	13	Dystrophique	Réhabilitation prothétique implanto-portée immédiate	non	oui	non	oui
<i>Olsen CB, and al. 1997</i>	Série de cas / Rétrospectif	2	19 (16-22)	Dystrophique	Réhabilitation orale de deux patients d'une même fratrie	oui (fratrie EBH + légère)	oui	oui	non
<i>Peñarrocha-Diego M and al. 2000</i>	Série de cas / Rétrospectif	4	NR (26-35)	Dystrophique	Réhabilitation prothétique implanto-supportée maxillo-mandibulaire	non	oui	non	oui
<i>Peñarrocha-Olira D, and al. 2012</i>	Série de cas / Rétrospectif	4	44,25 (27-55)	Dystrophique	Réhabilitation implanto-prothétique avec une greffe osseuse	non	oui	non	oui
<i>Peñarrocha M and al. 2007</i>	Série de cas / Rétrospectif	6	NR (23-44)	Dystrophique	Réhabilitation implanto-prothétique et degré d'acceptation du traitement par les patients	non	oui	oui	oui
<i>Peñarrocha-Olira D and al. 2020</i>	Série de cas / Rétrospectif	13	33 (20-52)	Dystrophique	Réhabilitation implanto-prothétique et étude de l'impact sur la qualité de vie	non	oui	oui	oui
<i>Peñarrocha-Olira D and al. 2011</i>	Série de cas / Rétrospectif	6	36,8 (24-55)	Dystrophique	Réhabilitation prothétique à expansion courte, sur arcade complète, fixée sur 4 implants	non	oui	oui	oui
<i>Siqueira MA, and al. 2008</i>	Cas clinique / Rétrospectif	1	30	Dystrophique	Rapport sur les difficultés rencontrées pendant la réhabilitation prothétique	non	oui	non	non
<i>Wright JT. 1990</i>	Série de cas / Rétrospectif	14	NR	Tous types	Examiner la réhabilitation prothétique et anesthésique	non	oui	non	non

Source : Auteur, 2022.

### 3.2.3 Synthèse des données recueillies

La synthèse des différentes variables étudiées exclue les revues systématiques car elles fausseraient notre analyse puisque tous les articles traitant de la réhabilitation implanto-prothétique ont déjà été inclus au cours de la sélection des articles (cf. tableau 6).

L'ensemble des 19 articles analysés regroupait un total de 80 réhabilitations prothétiques sur 64 patients (avec des réhabilitations maxillo-mandibulaires). La majorité des réhabilitations étaient implanto-prothétiques (85 %) suivies de réhabilitations amovibles (10 %) puis des réhabilitations conjointes (5 %). Les solutions fixes sur implants transvissées ou scellées étaient les choix prothétiques les plus souvent effectués avec respectivement 33,75 % et 31,25 % des réhabilitations prothétiques totales et constituant 76,4 % des réhabilitations implanto-prothétiques. Les solutions amovibles étaient majoritairement des réhabilitations provisoires esthétiques le temps de l'ostéo-intégration implantaire (50 % des réhabilitations amovibles). Les autres types de réhabilitations prothétiques (PAC conventionnelle, PAC supra radiculaire, PAP, bridge dento-porté, composites directs) étaient plus anecdotiques avec des cas isolés. Malgré une grande prévalence des réhabilitations implanto-prothétiques, l'utilisation de la planification par ordinateur ou techniques de CFAO (confection et fabrication assistées par ordinateur) n'ont été décrites que dans 21 % des cas.

La durée moyenne des plans de traitement était de 9 mois avec ostéo-intégration des implants de 6 mois au maxillaire et 3 mois à la mandibule (33,59,64–66,78–80). La valeur maximale de 36 mois était un cas isolé d'une réhabilitation d'un maxillaire atrophique avec d'abord une greffe osseuse, après cicatrisation de la greffe, pose d'implants endo-osseux, attente d'ostéo-intégration, réhabilitation maxillaire puis réhabilitation implanto-prothétique de la mandibule différée (81). De nombreux articles ne détaillaient pas la durée du plan de traitement.

Dans tous les articles analysés, les auteurs présentaient les difficultés rencontrées lors de la réhabilitation prothétique liées à l'EBH. Les difficultés très majoritairement décrites par les auteurs étaient la microstomie et la fragilité tissulaire (bulles muqueuses, érosions) retrouvées dans près de 85 % des publications. Suivaient l'ankyloglossie (36,84 %) et l'oblitération du vestibule (26,32 %) qui posaient notamment des problèmes aux auteurs lors des étapes d'empreintes (33,59,64,65,73,78,81). Des hypoplasies amélaire ont été également décrites dans les deux articles traitants de patients atteints d'EBH jonctionnelle (50,74). De façon moins fréquente, les auteurs ont exposé des difficultés liées à des atrophies osseuses, des caries rampantes, des problèmes de maintien de l'hygiène bucco-dentaire, une mobilité des tissus mous et des freins d'ordre moins cliniques avec des défauts de

compliance et d'anxiété liée aux soins dentaires (73,79,80,82,83). L'ensemble de ces difficultés évoquées par les auteurs correspondent aux manifestations bucco-dentaires des EBH décrites dans la littérature (14,26,84).

Nous avons également voulu relever l'impact de la réhabilitation prothétique à l'échelle des patients. Une amélioration de la qualité de vie et satisfaction vis-à-vis du traitement étaient exprimées par respectivement 63 % et 86 % des patients. Aucun patient n'a manifesté son insatisfaction de la réhabilitation prothétique, à nuancer avec le fait que dans 14 % des cas cette information n'avait pas été recueillie auprès des patients. Lorsque la possibilité d'effectuer une bonne hygiène bucco-dentaire a été relevée auprès des patients (concerne 70 % des patients traités), on note que 45 % des patients y parvenaient tandis que 25 % n'y arrivaient pas. Enfin concernant la présence de douleurs et d'inconfort, 84 % des patients traités n'en ont pas souffert après réhabilitation.

Le recul clinique des auteurs sur leurs cas était en moyenne de 21 mois. La valeur minimale de 1 mois correspondait à un cas isolé d'une réhabilitation par PAC bimaxillaire d'un patient avec microstomie importante et ayant eu un seul suivi 1 mois après insertion (85).



Tableau 6 : Analyse des données sur la réhabilitation prothétique de patients atteints d'EBH

<b>Variables</b>	<b>Résultats</b>
<b>Nombre total de réhabilitations prothétiques (%)</b>	<b>80 (100)</b>
<b>Implanto-prothétique</b>	<b>68 (85)</b>
Bridge complet transvissé sur implants	27 (39,7)
<i>Maxillaire / Mandibulaire</i>	12 / 10
Bridge complet scellé sur piliers implantaires	25 (36,7)
<i>Maxillaire / Mandibulaire</i>	8 / 7
Prothèse implanto-supportée (PACSI)	14 (20,6)
<i>Maxillaire / Mandibulaire</i>	4 / 5
Bridge partiel scellé sur piliers implantaires	2 (3)
<b>Amovible</b>	<b>8 (10)</b>
PAC esthétique pendant ostéointégration implants	4 (50)
PAC conventionnelle	2 (25)
<i>Maxillaire / Mandibulaire</i>	1 / 1
PAC supra radiculaire	1 (12,5)
PAP maxillaire	1 (12,5)
<b>Conjointe</b>	<b>4 (5)</b>
Bridge conventionnel	2 (50)
Couronnes coulées	1 (25)
Restaurations directes au composite avec augmentation de DV	1 (25)
<b>Utilisation de technique CFAO</b>	21 %
<b>Durée moyenne du traitement, en mois (min-max)</b>	9 (6-36)
<b>Difficultés rencontrées par les auteurs lors de la réhabilitation (nb articles)</b>	19
Microstomie (%)	16 (84,21)
Fragilité tissulaire (%)	16 (84,21)
Ankyloglossie (%)	7 (36,84)
Atrophie osseuse (%)	2 (10,53)
Problèmes HBD (%)	1 (5,26)
Hypoplasie amélaire (%)	2 (10,53)
Oblitération du vestibule (%)	5 (26,32)
Autres (%) ( <i>caries rampantes, perte dentaire, mobilité des tissus mous, langue dénudée, non compliance, anxiété liée aux soins, pathologies concomitantes</i> )	10 (52,63)
<b>Impact de la réhabilitation prothétique pour le patient (nb total patients)</b>	64
Amélioration qualité de vie (oui/non/NR) (%)	63/5/32
Patient satisfait du traitement (oui/non/NR) (%)	86/0/14
Bonne HBD (oui/non/NR) (%)	45/25/30
Douleurs ou inconfort (oui/non/NR) (%)	3/84/13
<b>Recul clinique, en mois (min-max)</b>	21 (1-156)

Source : Auteur, 2022.

### 3.2.4 Analyse du niveau de preuve et de la qualité des articles

Les revues systématiques sélectionnées présentaient un niveau de preuves modéré car elles ont été uniquement réalisées sur des cas cliniques ou séries de cas -sans analyse de leur qualité- suggérant un risque de biais de publication et de preuves insuffisantes des résultats (cf. figure 3-bas). La revue de Strietzel présentait un faible niveau de preuve car elle ne décrivait pas d'éléments bénéfiques liés à la réhabilitation implanto-prothétique qui aurait augmenté le score GRADE.

Concernant le niveau de preuve des 19 rapports/séries de cas, les scores GRADE étaient tous négatifs correspondant à des niveaux de preuves très faibles avec un fort biais de publication. En effet, se sont majoritairement des cas cliniques avec succès qui sont publiés dans la littérature et les données recueillies l'ont toutes été de manière rétrospective induisant un biais de mesure. Le faible nombre de patient par article a induit également des imprécisions avec preuves insuffisantes des résultats obtenus (Annexe 2). L'analyse GRADE ne permettait cependant pas de distinguer la qualité des différents rapports/séries de cas entre eux.

L'échelle de Pierson, Bradford Hills et Ottawa Newcastle modifiée semblait plus adaptée afin d'évaluer la qualité des différents articles sélectionnés (76). Logiquement, les séries de cas présentaient une meilleure qualité que les rapports de cas avec un seul patient (33,59,64,65,78,79). Les séries de cas de l'équipe de Miguel Peñarrocha se sont révélées toutes de bonne qualité. Elles traitaient exclusivement de la réhabilitation implanto-prothétique de patients atteints d'EBH dystrophique. Les cas cliniques étaient détaillés, basés sur des données de la littérature et traduisaient de l'expérience acquise par cette équipe avec plus d'une dizaine de patients atteints d'EBH réhabilités entre les articles publiés en 2000 et en 2020. Au sein des cas cliniques avec un seul patient décrit, ceux jugés de mauvaise qualité étaient principalement les articles où les étapes cliniques n'étaient pas décrites et non soutenues par des données de la littérature. Par ailleurs, nous notons que la majorité de ces articles n'étaient pas indexés dans Pubmed mais issus de la sélection Web of Science et Google Scholar (50,73,74,85-87). À noter également que ces articles de faible qualité étaient quasiment tous antérieurs à 2012 et donc au premier guide de bonnes pratiques établi par Krämer (14) supposant un manque de données disponibles dans la littérature pour ces auteurs à l'époque (cf. tableau 7).

Tableau 7 : Analyse de la qualité des rapports/séries de cas grâce à l'échelle de Pierson, Bradford Hills et Ottawa Newcastle modifiée

ÉCHELLE DE PIERSON, BRADFORD HILLSET OTTAWA NEWCASTLE MODIFIÉE		Sélection	Vérification		Causalité			Rapport	Qualité	
ID	Le(s) patient(s) représenté(nt) l'ensemble de l'expérience de l'investigateur (du centre) ou la méthode de sélection n'est-elle pas claire au point que d'autres patients présentant une présentation similaire pourraient ne pas avoir été signalés ?	A	B	C	D	E	F	G	H	I
		L'exposition a-t-elle été correctement vérifiée ?	Le résultat a-t-il été adéquatement vérifié ?	D'autres causes alternatives pouvant expliquer l'observation ont-elles été écartées ?	Y a-t-il eu un phénomène de challenge/rechallenge ?	Y avait-il un effet dose-réponse ?	Le suivi a-t-il été suffisamment long pour que les résultats se produisent ?	Le(s) cas est-il(sont) décrit(s) avec suffisamment de détails pour permettre à d'autres chercheurs de reproduire la recherche ou pour permettre aux praticiens de faire des déductions liées à leur propre pratique ?	Bonne si 100% "oui" Moyenne si un "non" dans une section Mauvaise si plusieurs "non"	
		non	oui	oui	oui	non pertinent	non pertinent	oui	oui	moyenne
	<i>Agustin-Panadero R, and al. 2017</i>	non	oui	oui	oui	non pertinent	non pertinent	oui	oui	moyenne
	<i>Agustin-Panadero R, and al. 2015</i>	oui	oui	oui	oui	non pertinent	non pertinent	oui	oui	bonne
	<i>Agustin-Panadero R, and al. 2019</i>	non	oui	oui	oui	non pertinent	non pertinent	oui	oui	moyenne
	<i>Alikhasi M, and al. 2017</i>	non	oui	oui	non	non pertinent	non pertinent	non	non	mauvaise
	<i>Brooks JK, and al. 2008</i>	non	oui	non	non	non pertinent	non pertinent	oui	oui	mauvaise
	<i>Grundlingh, A.A, and al. 2012</i>	non	oui	non	non	non pertinent	non pertinent	non	oui	mauvaise
	<i>Sai Avula Jogendra, and al. 2014</i>	non	oui	oui	oui	non pertinent	non pertinent	oui	oui	moyenne
	<i>Lee H, and al. 2007</i>	non	oui	oui	oui	non pertinent	non pertinent	oui	oui	moyenne
	<i>Letelier MG, and al. 2016</i>	non	oui	oui	oui	non pertinent	non pertinent	non	oui	mauvaise
	<i>Farhang Mahboub, and al. 2011</i>	non	oui	oui	oui	non pertinent	non pertinent	non	oui	mauvaise
	<i>Oliveira MA, and al. 2010</i>	non	oui	non	non	non pertinent	non pertinent	oui	oui	mauvaise
	<i>Olsen CB, and al. 1997</i>	oui	oui	oui	non	non pertinent	non pertinent	oui	oui	moyenne
	<i>Peñarrocha-Diago M and al. 2000</i>	oui	oui	oui	oui	non pertinent	non pertinent	oui	oui	bonne
	<i>Peñarrocha-Oltra D, and al. 2012</i>	oui	oui	oui	oui	non pertinent	non pertinent	oui	oui	bonne
	<i>Peñarrocha M and al. 2007</i>	oui	oui	oui	oui	non pertinent	non pertinent	oui	oui	bonne
	<i>Peñarrocha-Oltra D and al. 2020</i>	oui	oui	oui	oui	non pertinent	non pertinent	oui	oui	bonne
	<i>Peñarrocha-Oltra D and al. 2011</i>	oui	oui	oui	oui	non pertinent	non pertinent	oui	oui	bonne
	<i>Siqueira MA, and al. 2008</i>	non	oui	non	oui	non pertinent	non pertinent	oui	oui	mauvaise
	<i>Wright JT. 1990</i>	oui	oui	oui	non	non pertinent	non pertinent	non	oui	moyenne

Source : Murad et al., « Methodological quality and synthesis of case series and case reports », 2018.

## 3.3 Discussion

### 3.3.1 Discussion des résultats

Cette revue systématique de la littérature est constituée à plus de 80 % d'articles traitant d'EBH dystrophique (n=16), 3 articles traitants d'EBH jonctionnelle et 1 seul d'EBH simplex. Si cette répartition n'est pas en accord avec les données épidémiologiques de l'EBH (1), cela peut être expliqué par le fait que les types dystrophiques et jonctionnels sont ceux possédant le plus de répercussions dans la sphère oro-faciale (14). L'absence de cas présentant des patients atteints d'EBH de Kindler peut être lié à la rareté de cette affection. Ainsi, nous pouvons supposer que les types d'EBH décrits dans cette revue sont caractéristiques de ceux les plus à même d'être rencontrés en médecine bucco-dentaire.

Nous notons également que l'âge maximal retrouvé pour la réhabilitation prothétique dans cette revue est de 55 ans, avec un âge moyen de 29,5 ans. Cet âge moyen est très jeune par rapport à la prévalence de l'édentement dans la population générale (88). Ces valeurs sont justifiées par, d'une part, une espérance de vie réduite chez les patients atteints d'EBH dystrophique et jonctionnelle (43) et d'autre part des manifestations oro-faciales entraînant des pertes dentaires prématurées (14,26).

L'ensemble des difficultés rapportées par les auteurs sont la microstomie, la fragilité des muqueuses, l'ankyloglossie, l'oblitération du vestibule, l'atrophie osseuse, l'hypoplasie amélaire, les caries rampantes, la perte de dentition, la mobilité des tissus mous, les pathologies concomitantes, la non-compliance et anxiété liée aux soins et défaut d'hygiène bucco-dentaires. Si ces données possèdent un biais de mesure certain puisque tous les cas cliniques ont été analysés rétrospectivement, ces difficultés n'en demeurent pas moins représentatives des manifestations oro-faciales de l'EBH (3,26). Le recueil des données place toutes les difficultés rencontrées au même niveau mais cliniquement, il est plus juste de les pondérer. Par exemple, la complexité technique qu'engendrent la microstomie et la fragilité tissulaire est bien supérieure à celle des caries rampantes. De plus, ces difficultés n'impactent pas toutes de la même manière la réhabilitation prothétique. Ainsi, on distingue l'ankyloglossie, l'oblitération du vestibule et la mobilité des tissus mous qui compliquent la prise d'empreinte, la non-compliance qui dégrade la pérennité du traitement, la microstomie et la fragilité tissulaire les plus rencontrées qui impactent négativement chaque étape du traitement. Malgré ces difficultés, les articles relatent en grande majorité un succès de la réhabilitation prothétique. Cependant, un manque de compliance du patient a été rapporté dans le rapport de cas d'Olsen. L'auteur rapporte un manque d'intérêt et d'investissement dans sa réhabilitation prothétique pour un patient dépassé par son état de santé et désintéressé des soins dentaires, à l'exception des soins

symptomatiques pour la douleur ou l'esthétique du maintien des dents antérieures. Cela s'est traduit par un non respect des rendez-vous de suivi, non compliance à l'égard de l'hygiène bucco-dentaire et échec de la réhabilitation prothétique (83). Un autre échec de traitement prothétique a également été décrit, avec fractures répétées des restaurations, dans le cadre d'une réhabilitation prothétique en composite direct avec rétablissement de la dimension verticale d'occlusion par augmentation de la hauteur des couronnes postérieures maxillo-mandibulaires (50). À noter que cet article ne fait pas l'objet d'une indexation dans les bases de données scientifiques et qu'il a un risque de biais élevé avec imprécision et incohérence des résultats non soutenus par des données de la littérature. Enfin, après une impossibilité de réaliser une empreinte mandibulaire stable et précise, le rapport de Lee fait état d'une fracture de la prothèse mandibulaire -avec armature métallique et bridge en résine transvissé sur 4 implants- au niveau de l'amarture qu'il explique par un défaut de l'équilibration occlusale ayant créé une surcharge mécanique à la zone de fracture (48).

Cette revue systématique recueille également le décès d'un patient 2 ans après la réhabilitation prothétique des suites d'un carcinome épidermoïde à l'âge de 32 ans, il était atteint d'EBD sévère (73). Cette complication est la plus fréquente retrouvée chez les patients atteints d'EBH et le plus souvent responsable du décès des patients (26).

Sur l'ensemble des rapports/séries de cas, les 64 patients suivis décrivaient principalement des effets fonctionnels et esthétiques bénéfiques avec un impact positif sur qualité de vie et leur santé générale. Au niveau fonctionnel les études révélaient qu'après la réhabilitation prothétique les patients avaient pu adopter un régime alimentaire solide grâce à une fonction masticatoire retrouvée ou acquise (33,48,59,64,65,74,78-81). Un seul patient a déclaré ne pas pouvoir adopter un régime alimentaire solide après insertion de la prothèse (PAC bimaxillaire) en raison d'une dysphagie liée à une atrésie de l'œsophage (85). Ces éléments justifient l'importance d'une réhabilitation prothétique afin de permettre aux patients atteints d'EBH d'avoir un apport nutritionnel suffisant et limiter les blessures au niveau du TGI grâce à une bonne fonction masticatoire qui sont des éléments indispensables pour éviter une dénutrition qui est une complication majeure de cette pathologie (2,11). Au niveau esthétique, ces mêmes patients ont été satisfaits de l'apport esthétique que conférait la prothèse à leur visage avec une amélioration de l'estime de soi (33,48,59,64,65,74,78-81). Les scores de qualité de vie ont été augmentés chez tous les patients après réhabilitation prothétique dans les articles ayant évalué ce facteur (33,64,73,78,79). Dans l'article de Agustín-Panadero de 2019 les patients interrogés expliquaient même « ne plus s'être sentis honteux de leur bouche » depuis la pose de la prothèse. La réhabilitation prothétique a donc un impact psycho-social bénéfique pour le patient avec amélioration de l'image de soi et de la qualité de vie qui est un axe important de la prise en charge des patients atteints d'EBH (29,40,41).

L'analyse du niveau de preuve des revues systématiques et de la qualité de chaque rapport/série de cas nous a permis de constater que les articles de bonne qualité scientifique s'accordaient sur la réhabilitation prothétique assistée par implants des patients EBH (3,33,47,59,64,65,78,79). En effet, dans 85 % des articles étudiés, le choix thérapeutique se portait sur la réhabilitation implanto-prothétique avec un taux de survie implantaire élevé (100 % à 3 ans et 97,5 % à 7,5 ans) et un taux de succès de la réhabilitation implanto-prothétique de 98 % à 5 ans (sur 35 patients) (3). Ces excellents résultats restent à nuancer puisqu'ils se basent uniquement sur l'analyse de rapports de cas publiés dans la littérature, qui sont quasiment exclusivement des succès et en grande majorité réalisés par les mêmes équipes. Afin de mieux comprendre ces biais de publication, nous avons contacté ces principales équipes spécialisées dans la réhabilitation orale des patients atteints d'EBH afin d'évaluer si les cas publiés sont représentatifs de leur pratique ou s'ils rencontrent des échecs de traitement non publiés dans la littérature. Pour ce faire nous avons contacté par mail les Dr. Chrcanovic, Pr. Peñarrocha-Diago, Dr. Strietzel et Dr. Krämer et leur avons posé les questions suivantes :

- 1) Approximativement, combien de patients EBH réhabilitez-vous dans votre service par an ?*
- 2) Avez-vous remarqué une errance thérapeutique chez ces patients avant leur prise en charge par vos soins ?*
- 3) Le suivi de ces patients est-il facile ou rencontrez-vous de nombreux cas d'abandon de soins?*
- 4) Pensez-vous que les patients sont globalement satisfaits de la rééducation prothétique ou qu'elle ne répond pas à toutes leurs attentes ?*
- 5) Rencontrez-vous des échecs de la réhabilitation prothétique chez ces patients (évolution de la maladie ne permettant pas la mise en place de prothèses, douleurs et lésions muqueuses, problèmes d'hygiène buccale...) ?*

Le Pr. Peñarrocha-Diago (33,59,64,65,67,78-80) et le Dr. Strietzel (71,72) nous ont répondu (Annexe 3). Les équipes du Pr. Peñarrocha-Diago ont suivi approximativement 15 patients en 20 ans et ont publié dans la littérature toutes les réhabilitations prothétiques associées. Les patients leur étaient adressés par d'autres confrères/consoeurs moins expérimentés. Le suivi a pu se révéler compliqué lorsque les patients vivaient loin de l'hôpital universitaire de Valence. Le Professeur nous a expliqué que tous les patients suivis étaient satisfaits des soins et que l'évolution de la réhabilitation prothétique était très favorable avec de nombreuses années de recul. Le Dr. Strietzel est chirurgien oral à l'hôpital de la Charité à Berlin et travaille en collaboration avec le département de prothèse - notamment le Dr. Adali que nous avons contacté sur les conseils du Dr. Strietzel mais qui ne nous a malheureusement pas répondu-. Le Docteur reçoit en moyenne 1 à 2 patients par an, orienté par des chirurgien-dentistes car les modalités de traitement semblent trop compliquées pour un cabinet dentaire et l'effort de traitement n'est pas couvert par le remboursement des assurances sociales allemandes. Il constate que les patients atteints d'EBH ont une compliance augmentée lorsqu'une

réhabilitation prothétique est nécessaire en raison d'édentements. Pour lui l'une des choses les plus importantes est d'ajuster les attentes des patients en fonction d'objectifs de traitement réalistes avant le traitement, afin d'obtenir la satisfaction du patient.

### **3.3.2 Limites et perspectives**

À l'issue de la revue systématique de la littérature -apportant une analyse sur une cohorte de 64 patients- et questionnaire aux auteurs, nous pouvons répondre à notre question de recherche initiale en disant qu'unitairement chaque rapport/séries de cas ne possède pas un niveau de preuve élevé mais qu'analysés ensemble cette revue systématique permet d'avoir un échantillon représentatif de la réhabilitation prothétique des patients atteints d'EBH, des difficultés de la prise en charge, des impacts à l'échelle du patient et des axes d'amélioration évoqués par les auteurs. Ainsi, nous proposons des solutions thérapeutiques permettant de guider les choix du praticien durant le plan de traitement, afin de pouvoir réaliser une réhabilitation prothétique pérenne malgré les complications liées à l'EBH. Pour le choix du plan de traitement prothétique, lorsque cela est possible, les réhabilitations conjointes conventionnelles ne présentent pas de contre-indications particulières. Cependant, nous constatons que les patients vus en consultation présentent souvent des édentements non compensés nécessitant une solution amovible ou assistée par implants. Cette constatation est soutenue par les données de cette revue avec un seul cas de prothèse conjointe pérenne (bridge antérieur céramo-métallique maxillaire de six unités retenu par les canines maxillaires) (73). Dans le cadre de réhabilitation prothétique amovible d'usage, les deux articles concernés exposaient soit le cas d'un patient souffrant d'EBJ avec hypoplasie amélaire sans microstomie ni bulles muqueuses sévères (74) -non représentatif des atteintes cliniques caractéristiques de l'EBH ; soit un patient souffrant d'EBD avec réhabilitation par une PAC bimaxillaire rebasée au silicone longue durée -plus souple pour les muqueuses- choisie pour des limites économiques du patient alors que pour les auteurs une réhabilitation prothétique assistée par implant aurait été préférable (85). En effet, du fait de la microstomie et de la fragilité muqueuse, l'insertion et l'appui d'une prothèse amovible semblent iatrogènes pour les tissus mous. Nous suggérons donc, dans la mesure du possible et en accord avec le patient, le recours à des solutions prothétiques assistées par implants pour compenser les édentements chez les patients atteints d'EBH. De plus, nous avons constaté dans notre étude que, parmi tous les articles traitants d'une réhabilitation implanto-prothétique (n=12 articles), 11 d'entre eux présentaient des cas cliniques d'édentements totaux avec réhabilitation de l'arcade complète (41 patients arcade complète et 2 patients en édentement partiel). La réhabilitation partielle a été dans les deux cas réalisée par le biais d'un bridge transvissé sur 2 implants en secteur antérieur (65,87).

Les choix pour la réhabilitation d'une arcade avec une solution implanto-prothétique sont multiples : bridge complet transvissé sur implant, bridge complet scellé sur piliers implantaires, prothèse

amovible complète supra-implantaire, prothèse complète amovo-inamovible avec barre de jonction transvissée et prothèse clipsée sur la barre (89–91). En 2007, Peñarrocha et son équipe ont évalué la satisfaction des patients en fonction de la réhabilitation fixée sur implants ou PACSI, en analysant plusieurs critères : confort, esthétique, fonction, goût, phonation, estime de soi. Le résultat moyen pour les patients porteurs de PACSI était de 8,8/10 tandis qu'il s'élevait à 9,6/10 pour les patients porteurs de bridges complets fixés sur implants (33). La PACSI présente un avantage économique indéniable et d'ordinaire l'hygiène bucco-dentaire peut s'avérer plus simple pour les patients (90). Seulement, la perte de la dextérité digitale dans certains cas d'EBH sévère peut rendre difficile l'insertion/désinsertion de la PACSI (26). De plus, la PACSI nécessite une certaine hauteur prothétique minimale qui peut ne pas être atteinte en raison de la microstomie du patient. Les solutions fixées sur implants (bridges implanto-portés) semblent plus adéquates puisque la surface d'appui muqueux est réduite, elles ne nécessitent pas d'être insérées et désinsérées quotidiennement et permettent un confort fonctionnel et esthétique. L'HBD doit être possible pour le patient notamment grâce à des embrasures permettant le passage de brossettes (ou brosse à dent souple à petite tête) avec un profil d'émergence des piliers prothétiques sans contre-dépouille *i.e.* une continuité implanto-prothétique avec un angle d'émergence entre l'axe de l'implant et le grand axe de la couronne sur implant permettant de nettoyer l'espace inter-proximal, d'apporter un soutien adapté des tissus environnants et une pérennité de la santé gingivale. De plus, sur les 52 réhabilitations fixées sur implants de cette revue, tous les bridges ont été réalisés avec une arcade courte (limite distale deuxième prémolaire) (33,48,64–66,78–80,82,85). Concernant le choix du type de bridge transvissé ou scellé, les études sont partagées avec des auteurs préférant le scellé en raison de la microstomie et du risque élevé d'aspiration d'éléments prothétiques et tournevis (64) quand d'autres choisissent le transvissé car la réintervention est plus facile. Dans les articles les plus récents, les solutions transvissées sont préférées car permettent le recours à des solutions implanto-prothétiques à rattrapage d'axe (79,80). En effet, ces dernières années les laboratoires impliqués dans la confection des implants et de l'acastillage implantaire ont développé de nouvelles solutions permettant de rattraper l'axe défavorable d'un implant ou palier à une microstomie avec notamment les piliers implantaires angulés (plusieurs degrés proposés jusqu'à 30° de rattrapage) et des puits d'accès angulé de la vis prothétique (jusqu'à 25°) qui ne démontrent pas plus de dévissage que les solutions droites (92–94). Ainsi dans le cadre d'une microstomie, un puits d'accès angulé en vestibulaire ou mésial (notamment dans les secteurs distaux) permet de faciliter l'accès à la vis prothétique mais peut demander une gestion esthétique au composite du puits d'accès après mise en charge de la prothèse. Le choix doit donc être fait au cas par cas en étudiant les bénéfices et limites de chaque solution implanto-prothétique en fonction de l'atteinte du patient et permettant une bonne maintenance et hygiène bucco-dentaire.



La limitation d'ouverture buccale rend également difficile l'étape d'empreinte, étape pour laquelle il n'y a pas de consensus clair tant pour la technique que pour le matériau utilisé. Chez les patients atteints d'EBH, les empreintes implantaires sont le plus souvent réalisées au polyéther (Impregum®) en raison de sa souplesse pour les muqueuses, avec solidarisation des transferts à la résine (48,66). L'insertion du porte-empreinte (PE) peut s'avérer très complexe en raison d'une distance inter-commissurale réduite, ainsi certains auteurs utilisent des PE sectoriels avec empreintes sectorielles assemblées lors de la coulée de l'empreinte (73,86), d'autres n'utilisent pas de PE avec insertion directe du matériau d'empreinte (silicone lourd pour empreinte d'étude ou polyéther directement sur les muqueuses et transferts implantaires) (48,80). Les PE rigides peuvent être traumatisants pour les tissus, aussi, une attention particulière doit être portée sur les rebords doux et lisses avec éventuellement lubrification ou adjonction de cire pour adoucir les bords. Enfin, plus récemment, les auteurs ont recours aux empreintes avec caméra optique qui ont prouvé leur intérêt dans les empreintes chez des patients avec une microstomie (notamment dans les cas de sclérodémie) (64,80,82,95,96). Cette technique permet à la fois d'éviter l'insertion de matériaux d'empreintes encombrants et d'obtenir des informations en format numérique utile pour la confection et la fabrication de PE individuels et de la prothèse sur ordinateur (95,96). La limite principale de l'empreinte optique implantaire est la nécessité d'avoir une ouverture buccale suffisamment grande pour le passage de la caméra optique au-dessus des scanbodies renseignant la position implantaire (80,82). Pour limiter les blessures muqueuses, le recours à des matériaux souples atraumatiques (polysulfures, polyéthers), la lubrification des surfaces muqueuses et des instruments, l'utilisation de l'aspiration avec parcimonie et le recours à des solutions prothétiques avec peu d'appuis muqueux (bridges fixés sur implants) sont recommandés (2,64,79). Pour éviter une aggravation de la microstomie, les patients doivent réaliser des exercices quotidiens pour maintenir une bonne ouverture buccale notamment à l'aide d'abaisse-langues ou pince à linge pour exercer l'ouverture en douceur (3). La réhabilitation prothétique permet également de maintenir une dimension verticale stable qui évite un affaissement des tissus. La CFAO semble être un outil d'avenir pour la réhabilitation prothétique assistée par implants pour les patients atteints d'EBH permettant de planifier la pose d'implants, éventuellement préparer des guides chirurgicaux, réaliser les empreintes grâce à des caméras intra-orales et réaliser des prothèses fixées sur implants avec puits d'accès angulés facilitant la mise en place -en communication étroite avec le prothésiste- (79,95). Toutefois, dans les cas de microstomie sévère, les caméras intra-orales demeurent encore trop volumineuses et ne lèvent pas la problématique de la limitation d'ouverture buccale. L'approche sectorielle (empreintes et prothèses) reste parfois la seule possible malgré son manque de précision (80,97).

## Conclusion

---

Grâce au réseau de prise en charge d'une maladie rare comme l'épidermolyse bulleuse héréditaire développé en France et en Europe, un enfant diagnostiqué dès l'apparition des premiers signes cliniques se verra orienté -et sa famille accompagnée- dans les structures adaptées en fonction de ses besoins. Un calendrier de suivi sera alors établi en fonction de la sévérité des atteintes avec notamment des séances de renouvellement des pansements pour protéger sa peau à vif. Le rôle du chirurgien-dentiste est d'effectuer un suivi bucco-dentaire régulier, dès l'éruption des premières dents, afin d'instaurer des thérapeutiques de prévention tournées vers le maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire. En denture temporaire, les coiffes pédiatriques préformées sont les solutions de choix si l'enfant nécessite une réhabilitation prothétique, afin de maintenir les espaces nécessaires à l'éruption des dents définitives. À mesure du vieillissement du patient, la maladie progresse et ses conséquences s'aggravent, notamment au niveau bucco-dentaire. Les patients atteints d'EBH sont sujets à des pertes dentaires prématurées nécessitant une réhabilitation prothétique qui doit être effectuée avant que la microstomie ne soit trop sévère. Ce travail de recherche exhaustive dans la littérature a permis d'analyser tous les articles relatifs à la réhabilitation prothétique des patients atteints d'EBH et d'évaluer leur qualité. Nos conclusions sont que chaque patient atteint d'EBH doit être étudié individuellement avec recours à des solutions les plus pérennes pour lui. Dans cette démarche d'individualisation de la prise en charge, nous pouvons dès lors recommander que dans le cadre d'édentements totaux chez les patients atteints d'EBH, les solutions prothétiques transvissées sur implants sont les plus adéquates notamment car elles permettent un travail de planification, de conception, de fabrication et d'adaptation de la prothèse assistées par ordinateur. Les progrès dans les domaines de la CFAO sont très encourageants pour permettre le développement de nouvelles techniques encore plus adaptées à nos patients, notamment avec le développement de caméras intra-orales plus petites et plus précises (TRIOS 4® de chez 3Shape ou encore Primescan™ de chez Dentsply Sirona). Dans le futur, les nouvelles technologies viseront à réaliser des prises en charge complexes avec des intrusions dans la sphère orale les plus minimales possibles, en concervant le patient au centre du traitement grâce à des thérapeutiques axées sur la planification, l'anticipation et la résolution des éventuelles difficultés sur ordinateur afin de faciliter les soins en bouche. Les patients atteints d'EBH sont les candidats idéaux de telles thérapeutiques « à distance » puisque la moindre intrusion en bouche peut provoquer des lésions. La rareté de cette pathologie rend cependant toute recherche clinique complexe puisqu'il est difficile de trouver des cohortes suffisantes, il convient donc de mettre en commun les connaissances afin d'améliorer la prise en charge de ces patients.

## Bibliographie

---

1. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1):1–17.
2. Filière FIMARAD : santé maladies rares dermatologiques. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) : épidermolyses bulleuses héréditaires. 2021. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/synthese\\_mg\\_epidermolyses\\_bulleuses\\_hereditaires.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/synthese_mg_epidermolyses_bulleuses_hereditaires.pdf)
3. Krämer S, Lucas J, Gamboa F, Peñarrocha Diago M, Peñarrocha Oltra D, Guzmán-Letelier M, et al. Clinical practice guidelines : oral health care for children and adults living with epidermolysis bullosa. *Spec Care Dent*. 2020;40(S1):3–81.
4. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare disease terminology and definitions-a systematic global review : report of the ISPOR rare disease special interest group. *Value Health*. 2015;18(6):906–14.
5. Ministère de la santé et de la prévention. Plan national maladies rares 2018-2022 [Internet]. 2018. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr\\_3\\_v25-09pdf.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr_3_v25-09pdf.pdf)
6. Friedlander L, Choquet R, Galliani E, De Chalendar M, Messiaen C, Ruel A, et al. Management of rare diseases of the head, neck and teeth : results of a french population-based prospective 8-year study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(94):1–13.
7. Friedlander L, Berdal A, Boizeau P, Licht BA, Manière M-C, Picard A, et al. Oral health related quality of life of children and adolescents affected by rare orofacial diseases : a questionnaire-based cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(124):1–13.
8. De La Dure-Molla M, Fournier BP, Manzanares MC, Acevedo AC, Hennekam RC, Friedlander L, et al. Elements of morphology : standard terminology for the teeth and classifying genetic dental disorders. *Am J Med Genet Part A*. 2019;179(10):1913–81.
9. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, Has C, et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1):78.
10. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RAJ, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa : updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1103–26.

11. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa : part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):367–84.
12. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol.* 2020;183(4):614–27.
13. Denyer J, Pillay E. Wound management in epidermolysis bullosa. *Eur Wound Manag Assoc J.* 2016;16(1):39–43.
14. Krämer SM, Serrano MC, Zillmann G, Gálvez P, Araya I, Yanine N, et al. Oral health care for patients with epidermolysis bullosa - best clinical practice guidelines. *Int J Paediatr Dent.* 2012;22:1–35.
15. Yalici-Armagan B, Kabacam S, Taskiran ZE, Gököz Ö, Utine GE, Ersoy-Evans S. A novel mutation of keratin 5 in epidermolysis bullosa simplex with migratory circinate erythema. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(2):358–61.
16. Logli E, Marzuolo E, D’Agostino M, Conti LA, Lena AM, Diociaiuti A, et al. Proteasome-mediated degradation of keratins 7, 8, 17 and 18 by mutant KLHL24 in a foetal keratinocyte model : novel insight in congenital skin defects and fragility of epidermolysis bullosa simplex with cardiomyopathy. *Hum Mol Genet.* 2022;31(8):1308–24.
17. Vishwanathan GB, Srinivasa M, Batrani M, Kubba A, Ghosh S, Gupta D, et al. Clinical heterogeneity in epidermolysis bullosa simplex with plectin (PLEC) mutations-a study of six unrelated families from India. *Am J Med Genet A.* 2022;188(8):2454–9.
18. El Darouti MA, El Hawary MS, Abdel Hay RM. Kallin syndrome associated with vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(1):35–8.
19. Kittridge A, Patel R, Novoa R, Tamburro J. Herlitz junctional epidermolysis bullosa with a novel mutation in LAMB3. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(4):530–2.
20. Yancey KB, Hintner H. Non-herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010;28(1):67–77.
21. Pfindner EG, Lucky AW. Dystrophic Epidermolysis Bullosa [Internet]. *GeneReviews.* 2006 [cité le 9 Jul 2022]. p. 1993–2022. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1304/>

22. Rao R, Mellerio J, Bhogal BS, Groves R. Immunofluorescence antigen mapping for hereditary epidermolysis bullosa. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(6):692–7.
23. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa : cumulative experience of the national epidermolysis bullosa registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(2):147–58.
24. Fine JD, Eady RAJ, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB) : report of the third international consensus meeting on diagnosis and classification of EB. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(6):931–50.
25. Shackelford GD, Bauer EA, Graviss ER, McAlister WH. Upper airway and external genital involvement in epidermolysis bullosa dystrophica. *Radiology.* 1982;143(2):429–32.
26. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa : part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):387–402.
27. Fewtrell MS, Allgrove J, Gordon I, Brain C, Atherton D, Harper J, et al. Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2006;154(5):959–62.
28. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Impact of inherited epidermolysis bullosa on parental interpersonal relationships, marital status and family size. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):1009–14.
29. Frew JW, Martin LK, Nijsten T, Murrell DF. Quality of life evaluation in epidermolysis bullosa (EB) through the development of the QOLEB questionnaire : an EB-specific quality of life instrument. *Br J Dermatol.* 2009;161(6):1323–30.
30. De Benedittis M, Petruzzi M, Favia G, Serpico R. Oro-dental manifestations in Hallopeau-Siemens-type recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(2):128–32.
31. Wiebe CB, Silver JG, Larjava HS. Early-Onset Periodontitis Associated With Weary-Kindler Syndrome: A Case Report. *J Periodontol.* 1996;67(10):1004–10.
32. Wright J, Fine J, Johnson L. Hereditary epidermolysis bullosa : oral manifestations and dental management. *Pediatr Dent .* 1993;15(4):242–8.

33. Peñarrocha-Diago M, Larrazábal C, Balaguer J, Serrano C, Silvestre J, Bagán JV. Restoration with implants in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa and patient satisfaction with the implant-supported superstructure. *Int J Oral Maxillofac Implant* . 2007;22(4):651–5.
34. Polizzi A, Santonocito S, Patini R, Quinzi V, Mummolo S, Leonardi R, et al. Oral alterations in heritable epidermolysis bullosa : a clinical study and literature review. *Biomed Res Int*. 2022;2022:1–8.
35. Mehren CR, Gniadecki R. Epidermolysis bullosa acquisita: current diagnosis and therapy. *Dermatology Reports*. 2011;3(3):e38.
36. Miyamoto D, Gordilho JO, Santi CG, Porro AM. Epidermolysis bullosa acquisita. *An Bras Dermatol*. 2022;97(4):409–23.
37. Montaudié H, Chiaverini C, Sbidian E, Charlesworth A, Lacour JP. Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma : a systematic review of 117 cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):117.
38. Souldi H, Bajja MY, Mahtar M. Kindler syndrome complicated by invasive squamous cell carcinoma of the palate. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018;135(1):59–61.
39. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, DeLeoz J, et al. Inherited epidermolysis bullosa and the risk of death from renal disease : experience of the national epidermolysis bullosa registry. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(4):651–60.
40. Horn HM, Tidman MJ. Quality of life in epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(8):707–10.
41. Pagliarello C, Tabolli S. Factors affecting quality of life in epidermolysis bullosa. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010;10(3):329–38.
42. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(2):122–7.
43. Torres CP, Gomes-Silva JM, Mellara TS, Carvalho LP, Borsatto MC. Dental care management in a child with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Braz Dent J*. 2011;22(6):511–6.
44. Lopes S, Tavares V, Mascarenhas P, Lopes M, Cardote C, Godinho C, et al. Oral health status of adult dysphagic patients that undergo endoscopic gastrostomy for long term enteral feeding. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(8):1–13.

45. Oliveira TM, Sakai VT, Candido LA, Silva SMB, Machado MAAM. Clinical management for epidermolysis bullosa dystrophica. *J Appl Oral Sci.* 2008;16(1):81.
46. Mello BZF, Neto NL, Kobayashi TY, Mello MBA, Ambrosio ECP, Yaedú RYF, et al. General anesthesia for dental care management of a patient with epidermolysis bullosa : 24-month follow-up. *Spec Care Dent.* 2016;36(4):237–40.
47. Chrcanovic BR, Gomez RS. Dental implants in patients with epidermolysis bullosa : a systematic review. *Oral Maxillofac Surg.* 2019;23(4):389–94.
48. Lee H, Al Mardini M, Ercoli C, Smith MN. Oral rehabilitation of a completely edentulous epidermolysis bullosa patient with an implant-supported prosthesis : a clinical report. *J Prosthet Dent.* 2007;97(2):65–9.
49. Muller F, Bergendal B, Wahlmann U, Wagner W. Implant-supported fixed dental prostheses in an edentulous patient with dystrophic epidermolysis bullosa. *Int J Prosthodont.* 2010;23(1):42–8.
50. Grundlingh AA, Patel N. Direct composite full mouth rehabilitation in a patient with junctional epidermolysis bullosa : a case report. *Int Dent - African Ed.* 2012;2(4):20–31.
51. Wiegand A, Buchalla W, Attin T. Review on fluoride-releasing restorative materials-fluoride release and uptake characteristics, antibacterial activity and influence on caries formation. *Dent Mater.* 2007;23(3):343–62.
52. Mickenautsch S. High-viscosity glass-ionomer cements for direct posterior tooth restorations in permanent teeth : the evidence in brief. *J Dent.* 2016;55:121–3.
53. Leal S, Raggio D, Bonifacio C, Frencken J. Atraumatic restorative treatment : restorative component. *Monogr Oral Sci.* 2018;27:92–102.
54. Wiebe CB, Petricca G, Häkkinen L, Jiang G, Wu C, Larjava HS. Kindler syndrome and periodontal disease : review of the literature and a 12-year follow-up case. *J Periodontol.* 2008;79(5):961–6.
55. Hakki SS, Çelenligil-Nazliel H, Karaduman A, Usubütün A, Ertoy D, Ayhan A, et al. Epidermolysis bullosa acquisita : clinical manifestations, microscopic findings and surgical periodontal therapy. A case report. *J Periodontol.* 2001;72(4):550–8.
56. Nowak AJ. Oropharyngeal lesions and their management in epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol.* 1988;124(5):742–5.

57. Boyer HE, Owens RH. Epidermolysis bullosa : a rare disease of dental interest. Review of the literature and report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1961;14(10):1170–7.
58. Album MM, Gaisin A, Lee KWT, Buck BE, Sharrar WG, Gill FMN. Epidermolysis bullosa dystrophica polydysplastica. A case of anesthetic management in oral surgery. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1977;43(6):859–72.
59. Peñarrocha-Diago M, Serrano C, Sanchis JM, Silvestre FJ, Bagán J V. Placement of endosseous implants in patients with oral epidermolysis bullosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90(5):587–90.
60. Haas C. Epidermolysis bullosa dystrophica. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1968;26(3):24.
61. Stavropoulos F, Abramowicz S. Management of the oral surgery patient diagnosed with epidermolysis bullosa : report of 3 cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(3):554–9.
62. Buduneli E, Ilgenli T, Buduneli N, Özdemir F. Acellular dermal matrix allograft used to gain attached gingiva in a case of epidermolysis bullosa. *J Clin Periodontol.* 2003;30(11):1011–5.
63. Brain JH, Paul BF, Assad DA. Periodontal plastic surgery in a dystrophic epidermolysis bullosa patient : review and case report. *J Periodontol.* 1999;70(11):1392–6.
64. Peñarrocha-Oltra D, Agustín-Panadero R, Serra-Pastor B, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Diago M. Oral rehabilitation with dental implants in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa : a retrospective study with 2-15 years of follow-up. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal.* 2020;25(2):262–7.
65. Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Oltra D, Aloy-Prósper A, Ata-Ali J, Peñarrocha-Diago M. Implants placed simultaneously with particulated bone graft in patients diagnosed with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(1):51–7.
66. Agustín-Panadero R, Gomar-Vercher S, Peñarrocha-Oltra D, Guzmán-Letelier M, Peñarrocha-Diago M. Fixed full-arch implant-supported prostheses in a patient with epidermolysis bullosa : a clinical case history report. *Int J Prosthodont.* 2015;28(1):33–6.
67. Peñarrocha-Diago M, Rambla J, Balaguer J, Serrano C, Silvestre J, Bagán JV. Complete fixed prostheses over implants in patients with oral epidermolysis bullosa. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:103–6.



68. Lindemeyer R, Wadenya R, Maxwell L. Dental and anaesthetic management of children with dystrophic epidermolysis bullosa. *Int J Paediatr Dent.* 2009;19(2):127–34.
69. Block MS, Gross BD. Epidermolysis bullosa dystrophica recessive : oral surgery and anesthetic considerations. *J Oral Maxillofac Surg.* 1982;40(11):753–8.
70. Krämer SM. Oral care and dental management for patients with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010;28(2):303–9.
71. Reichart PA, Schmidt-Westhausen AM, Khongkhunthian P, Strietzel FP. Dental implants in patients with oral mucosal diseases - a systematic review. *J Oral Rehabil.* 2016;43(5):388–99.
72. Strietzel FP, Schmidt-Westhausen AM, Neumann K, Reichart PA, Jackowski J. Implants in patients with oral manifestations of autoimmune or muco-cutaneous diseases – a systematic review. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal.* 2019;24(2):217–30.
73. Siqueira MA, De Souza Silva J, De Paula E Silva FWG, Díaz-Serrano KV, De Freitas AC, De Queiroz AM. Dental treatment in a patient with epidermolysis bullosa. *Spec Care Dent.* 2008;28(3):92–5.
74. Brooks JK, Bare LC, Davidson J, Taylor LS, Wright JT. Junctional epidermolysis bullosa associated with hypoplastic enamel and pervasive failure of tooth eruption : oral rehabilitation with use of an overdenture. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2008;105(4):24–8.
75. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines : Introduction GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:383–94.
76. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *Evid Based Med.* 2018;23(2):60–3.
77. SIGN. Fiftieth guideline developer’s handbook, NHS scottish intercollegiate guidelines network SIGN [Internet]. 2011 [cité le 18 Jul 2022 ]. Disponible sur : [https://www.sign.ac.uk/assets/sign50\\_2011.pdf](https://www.sign.ac.uk/assets/sign50_2011.pdf)
78. Peñarrocha-Oltra D, Peñocho-Diago M, Balaguer-Martínez J, Ata-Ali J, Peñocho-Diago M. Full-arch fixed prosthesis supported by four implants in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2011;112(2):4–10.

79. Agustín-Panadero R, Serra-Pastor B, Peñarrocha-Oltra D, Ferreiroa A, Peñarrocha-Diago M. Digital scanning for implant-supported fixed complete-arch dental prostheses for patients with epidermolysis bullosa : a case series evaluation. *J Prosthet Dent.* 2019;122(4):364–70.
80. Agustín-Panadero R, Serra-Pastor B, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M. Maxillary implant prosthodontic treatment using digital laboratory protocol for a patient with epidermolysis bullosa : a case history report. *Int J Prosthodont.* 2017;30(4):390–3.
81. Letelier MG, Jara CC, Peñarrocha-Oltra S, Gomar-Vercher S, Diago MP. Fixed implant-supported full-arch prosthesis in epidermolysis bullosa with severe symptoms. *J Oral Implantol.* 2016;42(6):499–504.
82. Alikhasi M, Sharifi R, Falahchai SM. Combined digital/conventional technique for rehabilitation of a patient with epidermolysis bullosa : a case letter. *J Oral Implantol.* 2017;43(5):387–91.
83. Olsen CB, Bourke LR. Recessive dystrophic Epidermolysis bullosa. Two case reports with 20-year follow-up. *Aust Dent J.* 1997;42(1):1–7.
84. Wright JT. Comprehensive dental care and general anesthetic management of hereditary epidermolysis bullosa. A review of fourteen cases. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1990;70(5):573–8.
85. Mahboub F, Sadr K, Heidary F, Hosseini E. A simple method for prosthodontic rehabilitation of edentulous patient with epidermolysis bullosa : a clinical case report. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2011;5(2):71–5.
86. Jogendra SSA, Akurati RA, Shankar PGMJ, Kopuri RKC. Comprehensive and novel dental management of a child with epidermolysis bullosa. *Indian J Paediatr Dermatology.* 2014;15(1):30–3.
87. Oliveira MA, Ortega KL, Martins FM, Maluf PSZ, Magalhães MG. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa-oral rehabilitation using stereolithography and immediate endosseous implants. *Spec Care Dent.* 2010;30(1):23–6.
88. Petersen PE, Organisation Mondiale de la Santé. Rapport sur la santé bucco-dentaire dans le monde [Internet]. 2003 [cité le 22 mai 2021 ]. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68507>
89. Mertens C, Steveling HG. Implant-supported fixed prostheses in the edentulous maxilla : 8-year prospective results. *Clin Oral Implants Res.* 2011;22(5):464–72.

90. Martínez-Lage-Azorín J, Segura-Andrés G, Faus-López J, Agustín-Panadero R. Rehabilitation with implant-supported overdentures in total edentulous patients : a review. *J Clin Exp Dent.* 2013;5(5):267–72.
91. Cakarer S, Can T, Yaltirik M, Keskin C. Complications associated with the ball, bar and Locator attachments for implant-supported overdentures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(7):953–9.
92. Hsu M-L, Chen F-C, Kao H-C, Cheng C-K. Influence of off-axis loading of an anterior maxillary implant : a 3-dimensional finite element analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007;22(2):301–9.
93. Lee D-H, Li L-J, Mai H, Kim K-R, Lee K-W. The effect of a CAD/CAM-guided template on formation of the screw-access channel for fixed prostheses supported by lingually placed implants. *Int J Prosthodont.* 2017;30(2):113–5.
94. Hussien ANM, Rayyan MM, Sayed NM, Segaan LG, Goodacre CJ, Kattadiyil MT. Effect of screw-access channels on the fracture resistance of 3 types of ceramic implant-supported crowns. *J Prosthet Dent.* 2016;116(2):214–20.
95. Zhang N, Mao B, Yu P, Chen S, Chen X, Yu H. Digital workflow for a scleroderma patient with microstomia : a clinical report. *J Prosthodont.* 2021;30(5):376–83.
96. Saygılı S, Geckili O, Sulun T. Prosthetic rehabilitation of an edentulous patient with microstomia using both digital and conventional techniques : a clinical report. *J Prosthodont.* 2019;28(5):488–92.
97. Rathi N, Heshmati R, Yilmaz B, Wilson W. A technique for fabricating a hinged mandibular complete dental prosthesis with swing lock for a patient with microstomia. *J Prosthet Dent.* 2013;110(6):540–3.

## Table des figures

---

Figure 1 : Cartographie des CRMR et CCMR du réseau O-RARES en France .....	11
Figure 2 : Schéma du niveau de clivage survenant dans les différents types d'EBH par rapport à un état sain de la peau.....	15
Figure 3 : Manifestations cutanées de l'EBH (a)Bulle cutanée ; (b)Lésions cutanées liées à l'érosion de bulles ; (c)Cicatrices atrophiques avec fibrose cutanée .....	16
Figure 4 : Manifestations cutanées non systématiques de l'EBH (a)Milia ; (b)Kératodermie plantaire ; (c)Dyspigmentation en réseau ; (d)Tissu de granulation exubérant.....	17
Figure 5 : Manifestations au niveau des phanères (a)Absence d'ongles au niveau des mains ; (b)Alopécie des cheveux.....	17
Figure 6 : Symlépharon (flèche) chez un patient atteint d'EBDR .....	18
Figure 7 : Déformations caractéristiques « en moufle » de patients atteints d'EBD récessive (a)Nouveau-né ; (b)Jeune adulte.....	19
Figure 8 : Lésions orales de patients atteints d'EBH (a)Ulcération localisée sur la face latérale de la langue ; (b)Ulcérations étendues de la langue et des lèvres ; (c)Tissu de granulation exubérant péri oral .....	20
Figure 9 : (a)Microstomie et (b)Oblitération du vestibule labial supérieur d'un patient atteint d'EBH ; (c)Inflammation gingivale et mobilités des molaires chez une patiente atteinte d'EBH de Kindler.....	21
Figure 10 : Atteintes dentaires de patients atteints d'EBJ (a)Hypplasie amélaire ; (b)Caries multiples .	22
Figure 11 : (a)Syndactylie rendant difficile la manipulation de la brosse à dent manuelle ; (b)Attelle avec adaptation du manche de brosse à dent .....	26
Figure 12 : Papille gingivale hyperplasique chez une patiente atteinte d'EBH de Kindler.....	31
Figure 13 : Diagramme de flux .....	40

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Mutations génétiques impliquées dans les différentes formes d'EBH.....	8
Tableau 2 : Recommandations de posologie pour les douleurs d'intensité modérée.....	28
Tableau 3 Recommandations de posologie pour les douleurs très intenses.....	29
Tableau 4 : Revues systématiques (haut)Caractéristiques générales ; (bas)Analyse du niveau de preuves en suivant les recommandations GRADE .....	41
Tableau 5 : Caractéristiques générales des articles sélectionnés or revues systématiques .....	42
Tableau 6 : Analyse des données sur la réhabilitation prothétique de patients atteints d'EBH .....	45
Tableau 7 : Analyse de la qualité des rapports/séries de cas grâce à l'échelle de Pierson, Bradford Hills et Ottawa Newcastle modifiée.....	47

# Annexes

## Annexe 1 : Grille de validation PRISMA pour la réalisation de revues systématiques

Section/sujet	Critères de contrôle	Page N°
<b>MÉTHODE</b>		
Protocole et enregistrement	✓ Indiquer si un protocole de revue de la littérature existe, s'il peut être consulté et où (par exemple, l'adresse web), et, le cas échéant, fournir des informations d'identification, y compris le numéro d'enregistrement.	35
Critères d'éligibilité	✓ Spécifier les caractéristiques de l'étude (par exemple, PICOS, durée de suivi) et les caractéristiques du rapport (par exemple, années considérées, langues, statuts de publication) utilisées comme critères d'éligibilité, et justifier ce choix.	34
Sources d'information	✓ Décrire toutes les sources d'information (par exemple : bases de données avec la période couverte, échange avec les auteurs pour identifier des études complémentaires) de recherche et la date de la dernière recherche.	35
Recherche	✓ Présenter la stratégie complète de recherche automatisée d'au moins une base de données, y compris les limites décidées, de sorte qu'elle puisse être reproduite.	35
Sélection des études	✓ Indiquer le processus de sélection des études (c.-à-d. : triage, éligibilité, inclusion dans la revue systématique, et, le cas échéant, inclusion dans la méta-analyse).	35
Extraction des données	✓ Décrire la méthode d'extraction de données contenues dans les rapports (par exemple : formulaires pré-établis, librement, en double lecture) et tous les processus d'obtention et de vérification des données auprès des investigateurs.	36
Données	✓ Lister et définir toutes les variables pour lesquelles des données ont été recherchées (par exemple : PICOS, sources de financement) et les suppositions et simplifications réalisées.	36
Risque de biais inhérent à chacune des études	✓ Décrire les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude (en spécifiant si celui-ci se situe au niveau de l'étude ou du résultat), et comment cette information est utilisée dans la synthèse des données.	37
Quantification des résultats	✓ Indiquer les principales métriques de quantification des résultats (par exemple : <i>risk ratio</i> , différence entre les moyennes).	37
Synthèse des résultats	✓ Décrire les méthodes de traitement des données et de combinaison des résultats des études, si effectué, y compris les tests d'hétérogénéité (par exemple : $I^2$ ) pour chaque méta-analyse.	37
Risque de biais transversal aux études	✓ Spécifier toute quantification du risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global (par exemple : biais de publication, rapport sélectif au sein des études).	37
Analyses complémentaires	✓ Décrire les méthodes des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression), si effectuées, en indiquant celles qui étaient prévues <i>a priori</i> .	37
<b>RÉSULTATS</b>		
Sélection des études	✓ Indiquer le nombre d'études triées, examinées en vue de l'éligibilité, et incluses dans la revue, avec les raisons d'exclusion à chaque étape, de préférence sous forme d'un diagramme de flux.	39
Caractéristiques des études sélectionnées	✓ Pour chaque étude, présenter les caractéristiques pour lesquelles des données ont été extraites (par exemple : taille de l'étude, PICOS, période de suivi) et fournir les références.	41
Risque de biais relatif aux études	✓ Présenter les éléments sur le risque de biais de chaque étude et, si possible, toute évaluation des conséquences sur les résultats (voir item 12).	46
Résultats de chaque étude	✓ Pour tous les résultats considérés (positifs ou négatifs), présenter, pour chaque étude : (a) une brève synthèse des données pour chaque groupe d'intervention ; (b) les ampleurs d'effets estimés et leurs intervalles de confiance, idéalement avec un graphique en forêt ( <i>forest plot</i> ).	43
Synthèse des résultats	✓ Présenter les principaux résultats de chaque méta-analyse réalisée, incluant les intervalles de confiance et les tests d'hétérogénéité.	43
Risque de biais transversal aux études	✓ Présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais transversal aux études (voir item 15).	46
Analyse complémentaire	✓ Le cas échéant, donner les résultats des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression [voir item 16]).	50
<b>DISCUSSION</b>		
Synthèse des niveaux de preuve	✓ Résumer les principaux résultats, ainsi que leur niveau de preuve pour chacun des principaux critères de résultat ; examiner leur pertinence selon les publics concernés (par exemple : établissements ou professionnels de santé, usagers et décideurs).	50
Limites	✓ Discuter des limites au niveau des études et de leurs résultats (par exemple : risque de biais), ainsi qu'au niveau de la revue (par exemple : récupération incomplète de travaux identifiés, biais de notification).	51
Conclusions	✓ Fournir une interprétation générale des résultats dans le contexte des autres connaissances établies, et les impacts pour de futures études.	54

Annexe 2 : Analyse du niveau de preuves des rapports/séries de cas en suivant les recommandations  
GRADE

GRADE									
ID	Risque biases	Imprécision	Incohérence	Preuves insuffisantes	Effet plan de ttt	Amélioration liée au plan de ttt	Score GRADE	Qualité preuve	
<i>Agustin-Panadero R, and al. 2017</i>	Très sérieux	Très sérieuse	Très sérieuse	Très sérieux	Non identifié	Large	-7	Très faible	
<i>Agustin-Panadero R, and al. 2015</i>	Très sérieux	Très sérieuse	Très sérieuse	Très sérieux	Très large	Large	-5	Très faible	
<i>Agustin-Panadero R, and al. 2019</i>	Très sérieux	Très sérieuse	Très sérieuse	Très sérieux	Très large	Large	-5	Très faible	
<i>Alkhasi M, and al. 2017</i>	Très sérieux	Très sérieuse	Très sérieuse	Très sérieux	Large	Large	-6	Très faible	
<i>Brooks JK, and al. 2008</i>	Très sérieux	Très sérieuse	Très sérieuse	Très sérieux	Non identifié	Non identifiée	-8	Très faible	
<i>Grundlingh, A.A, and al. 2012</i>	Très sérieux	Très sérieuse	Très sérieuse	Très sérieux	Non identifié	Non identifiée	-8	Très faible	
<i>Sai Sankar Avula-Jogendra, and al. 2014</i>	Très sérieux	Très sérieuse	Très sérieuse	Très sérieux	Non identifié	Non identifiée	-8	Très faible	
<i>Lee H, and al. 2007</i>	Très sérieux	Très sérieuse	Très sérieuse	Très sérieux	Très large	Large	-5	Très faible	
<i>Letelier MG, and al. 2016</i>	Très sérieux	Très sérieuse	Très sérieuse	Très sérieux	Très large	Large	-5	Très faible	
<i>Farhang Mahboub, and al. 2011</i>	Très sérieux	Très sérieuse	Très sérieuse	Très sérieux	Large	Large	-6	Très faible	
<i>Oliveira MA, and al. 2010</i>	Très sérieux	Très sérieuse	Très sérieuse	Très sérieux	Non identifié	Non identifiée	-8	Très faible	
<i>Olsen CB, and al. 1997</i>	Très sérieux	Très sérieuse	Très sérieuse	Très sérieux	Non identifié	Non identifiée	-8	Très faible	
<i>Peñarrocha-Diego M and al. 2000</i>	Très sérieux	Très sérieuse	Très sérieuse	Très sérieux	Très large	Large	-5	Très faible	
<i>Peñarrocha-Oltra D, and al. 2012</i>	Très sérieux	Très sérieuse	Très sérieuse	Très sérieux	Très large	Large	-5	Très faible	
<i>Peñarrocha M and al. 2007</i>	Sérieux	Très sérieuse	Très sérieuse	Très sérieux	Très large	Large	-4	Très faible	
<i>Peñarrocha-Oltra D and al. 2020</i>	Sérieux	Très sérieuse	Très sérieuse	Très sérieux	Très large	Large	-3	Très faible	
<i>Peñarrocha-Oltra D and al. 2011</i>	Très sérieux	Sérieuses	Sérieuses	Très sérieux	Très large	Large	-3	Très faible	
<i>Siqueira MA, and al. 2008</i>	Très sérieux	Très sérieuse	Très sérieuse	Très sérieux	Large	Large	-6	Très faible	
<i>Wright JT, 1990</i>	Très sérieux	Très sérieuse	Très sérieuse	Très sérieux	Non identifié	Non identifiée	-8	Très faible	

Source : Auteur, 2022.

## Annexe 3 : Réponses au questionnaire aux auteurs

Dear Dra. Salomé Mascarell,

I received your letter and I respond your questions:

**1) Approximately, how many EBH patients do you rehabilitate in your department per year?**

Not the same, in total approximately 15 patients in 20 years.

**2) Have you noticed any therapeutic wandering in these patients before they are treated by you?**

They are patients who are referred because other dentists know that we have experience in treating these patients.

**3) Is the follow-up of these patients easy or do you encounter many cases of abandonment of care?**

The patients are from cities far from Valencia, and if they have problems getting around for the check-ups sometimes

**4) Do you think the patients are generally satisfied with prosthetic rehabilitation or that it does not meet all their expectations?**

Patients are very satisfied with the treatment, it changes their lives. They can chew and eat protein; it improves their nutrition and their physical and mental state.

**5) Do you encounter failures of prosthetic rehabilitation in these patients (evolution of the disease not allowing the insertion of prostheses, pain and mucosal lesions, oral hygiene problems...)?**

The evolution of the patients is very good, we have many years of follow-up, with hardly any implant failures. It's all published.

I also sent my son David the email, he is interested and has also participated in the treatment of these patients

Kind regards,

Miguel Peñarocha Diago, DDS, PhD, MD.  
Professor and Chairman of Oral Surgery  
Faculty of Medicine and Dentistry. University of Valencia. Gascó Oliag, 1. Valencia. Spain  
<http://orcid.org/0000-0002-8407-7982>  
[miguel.penarocha@uv.es](mailto:miguel.penarocha@uv.es)

Dear Dr Mascarell,

thank you so much indeed for your interest in our scientific work. I can answer your questions only from the oral surgeon's view, since I am not performing any prosthetic treatment at all, but doing implant surgery in cooperation with our prosthetic department (which will provide the prosthesis on implants). Perhaps you might contact Dr. Adali, who is one of the seniors of the Department of Prosthodontics ([ufuk.adali@charite.de](mailto:ufuk.adali@charite.de)) for more comments, especially regarding question 5.

Actually, we do not observe an increasing number of patients suffering from EBH. Since this is a rare disease, we annually have maximum 1-2 new patients per year in average. The delay of prosthetic treatment is rather short, since these patients were referred from dentists' practices quite early (since the treatment modalities seem to be too complicated for dental practice setting to them and the treatment effort is not covered by reimbursement of social insurances) or are seeking specialized treatment by themselves.

EBH patients' compliance seems to be (more or less) good, depending on age (younger patients are more hesitating visiting dental care providers compared to elder patients), depending on psychological or somatic strain, especially if teeth are missing and prosthetic treatment becomes necessary.

It is one of most important things to adjust patients' expectations according to realistic treatment goals prior to treatment in order to achieve patient satisfaction.

Best regards

Frank Strietzel

**PD Dr. Frank Peter Strietzel**  
*Facharzt für Oralchirurgie*  
Oberarzt

Abteilung für Parodontologie, Oralmedizin und Oralchirurgie  
Department of Periodontology, Oral Medicine, and Oral Surgery

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Henrik Dommisch

Ltg. Oralchirurgie: Prof. Dr. Andrea-Maria Schmidt-Westhausen

CharitéCentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Almannshausenstraße 4-6

14197 Berlin

Tel. : +49-(0)-30-450-562322 (Sekretariat)

E-Mail : [frank.strietzel@charite.de](mailto:frank.strietzel@charite.de)

Web : [paromoc.charite.de](http://paromoc.charite.de)



Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie

Docteur Lisa FRIEDLANDER

Professeur Vianney DESCROIX

Vu, le Directeur de thèse

Docteur Hélène CITTERIO

Vu, le Président de Université Paris Cité

Professeur Christine CIERICI

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Vianney DESCROIX



**Épidermolyse bulleuse héréditaire en médecine bucco-dentaire :  
démarche thérapeutique et revue systématique sur la réhabilitation  
prothétique**

Salomé Mascarell. Épidermolyse bulleuse héréditaire en médecine bucco-dentaire :  
démarche thérapeutique et revue systématique de la littérature sur la réhabilitation  
prothétique. 2022. 68 p. : ill., tabl. Réf. bibliographiques p. 55-64.

Sous la direction de Mme le Docteur Lisa Friedlander et Mme le Docteur Hélène Citterio

Université Paris Cité  
UFR d'Odontologie  
1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge  
5, rue Garancière - 75006 Paris