



Année 2022

N° MS 45/22

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme national
de spécialité en
« **Dermatologie-Vénérologie** »

FACTEURS DE RECHUTE DU PEMPHIGUS

**(Etude uni centrique comparative de 219 cas
sur 30 ans)**

Présenté par :

Dr Farah El Hadadi

Sous la direction de :

Pr Karima SENOUCI

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صدق الله العظيم

سورة البقرة: الآية: 32

Remerciements

À tous mes Professeurs :

*Pr Senouci, Pr Boui, Pr Benzekri, Pr Ismaili, Pr Meziane, Pr Hjira ,
Pr Hassam, Dr Berbich.*

Je tiens à vous remercier pour l'aide et les conseils prodigués durant tout mon parcours, pour m'avoir appris le sens de la rigueur, du sérieux, de la persévérance et de la responsabilité. Vous m'avez assistée et encadrée avec bienveillance pendant toutes ces années d'études, avec le souci de m'inculquer le savoir-faire et le savoir-être de notre métier.

Veillez trouver, dans ce mémoire, l'expression de toute ma gratitude et de mon plus profond respect.

Tous mes remerciements vont également à tout le personnel infirmier, paramédical et administratif ainsi qu'à mes collègues résidents et internes qui m'ont accompagnée et soutenue durant ma formation.

De même, je remercie M. El Hattimy Faiçal pour sa contribution à l'étude statistique des données. Son expertise est le garant de la fiabilité des résultats.

Enfin, je suis redevable à tous les patients qui m'ont permis d'être confrontée à la réalité du terrain et d'acquérir une expérience appréciable durant ma spécialisation. Leurs encouragements et leurs invocations m'ont appris l'humilité et la patience.

PLAN

PLAN.....	4
LISTE DES TABLEAUX	6
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
I. INTRODUCTION	11
II. PATIENTS ET METHODES.....	14
A. Type, lieu et période de l'étude	15
B. Critères d'inclusion	15
C. Critères d'exclusion	15
D. Déroulement de l'étude	15
E. Définitions.....	16
F. Analyse des données	17
III. RESULTATS	18
1 ^{ERE} PARTIE : ETUDE COMPARATIVE ENTRE PATIENTS EN REMISSION (G1) VS PATIENTS EN RECHUTE (G2)	19
1. Facteurs socio-épidémiologiques	19
2. Facteurs cliniques.....	21
3. Facteurs immunologiques	24
4. Facteurs de sévérité	24
4. Facteurs thérapeutiques (traitements de 1 ^{ère} ligne)	27
2 ^{EME} PARTIE : CARACTERISTIQUES SPECIFIQUES DES PATIENTS EN RECHUTE G2 (N = 92) :....	30
1. Facteurs socio épidémiologiques	30
2. Facteurs environnementaux.....	31
3. Facteurs chronologiques et temporels.....	32
4. Facteurs cliniques.....	34
5. Facteurs immunologiques	38
6. Facteurs thérapeutiques.....	39
IV. ICONOGRAPHIE	43

V. DISCUSSION	47
A. EPIDEMIOLOGIE	48
1. Incidence–prévalence.....	48
2. Age et sexe.....	49
B. PHYSIOPATHOLOGIE	51
C. FACTEURS DE RECHUTE	56
1. Facteurs génétiques et environnementaux	56
2. Facteurs cliniques.....	60
3. Facteurs immunologiques	70
4. Biomarqueurs et facteurs hématologiques.....	76
5. Facteurs thérapeutiques	81
VI. CONCLUSION	89
VII. RECOMMANDATIONS	92
VIII. RESUME	94
IX. BIBLIOGRAPHIE	98
X. ANNEXES	109

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : répartition des groupes de pemphigus selon l'âge	19
Tableau 2 : durée moyenne de consultation chez les 2 groupes (G1 et G2)	20
Tableau 3 : localisation initiale des lésions	23
Tableau 4 : incidence du prurit dans les 2 groupes.....	23
Tableau 5 : répartition du nombre de cas selon le taux d'anticorps anti-substance intercellulaire (IFI initiale).....	24
Tableau 6 : PDAI initial dans les 2 groupes (rémission et rechute).....	25
Tableau 7 : comorbidités et complications survenant dans les 2 groupes	27
Tableau 8 : traitements de 1 ^{ère} ligne instaurés chez les 2 groupes.....	28
Tableau 9 : recours au bolus de corticothérapie dans les 2 groupes.....	28
Tableau 10 : agents d'épargne cortisonique employés chez nos patients	29
Tableau 11 : répartition des facteurs environnementaux chez les patients en rechute	31
Tableau 12 : nombre de ré hospitalisations chez les patients en rechute	32
Tableau 13 : corrélation entre le sous type clinique et la durée d'hospitalisation	33
Tableau 14 : délai entre la rémission et l'apparition de la 1 ^{ère} rechute.....	33
Tableau 15 : phénotype clinique et nombre de rechutes	34
Tableau 16 : corrélation entre le nombre de rechute et la localisation initiale des lésions	35
Tableau 17 : répartition des patients selon la survenue du prurit (début, rechute de la maladie)	35

Tableau 18 : répartition du nombre de cas selon la localisation des lésions au moment de la rechute	36
Tableau 19 : répartition du nombre de cas selon le type de « switch phénotypique »	37
Tableau 20 : causes de rechute par phénomène de Koebner	37
Tableau 21 : taux d'IFI au début et au moment de la rechute de la maladie	38
Tableau 22 : rechutes immunologiques selon le phénotype clinique	39
Tableau 23 : répartition du nombre de cas ayant rechuté selon les doses de corticothérapie	40
Tableau 24 : délai de rechute selon les traitements de 1ère ligne	41
Tableau 25 : conduite à tenir et traitements des rechutes.....	41
Tableau 26 : antigènes ciblés par les IgG du pemphigus	73
Tableau 27 : Recommandations proposées par le Protocole National Français de prise en charge des patients pemphigus [69]	88

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : rechute clinique d'un pemphigus séborrhéique : présence de cicatrices hyper pigmentées d'anciennes lésions et apparition de nouvelles érosions post bulleuses.	44
Figure 2 : rechute clinique sous forme de nouvelles érosions post bulleuses par phénomène de Koebner et stries de grattage témoignant de prurit chez une patiente de 40 ans.	45
Figure 3 : phénomène de transition phénotypique : rechute d'un pemphigus végétant (A) en pemphigus vulgaire (B).	46
Figure 4 : répartition géographique des patients pemphigus suivis au service de dermatologie CHU IBN SINA de Rabat.	49
Figure 5 : les différents types de cytokines impliqués dans la pathogénèse du pemphigus.	52
Figure 6 : schéma simplifié de la physiopathologie du pemphigus (rôle des lymphocytes B).....	53
Figure 7 : Mécanismes de rechute du pemphigus après un traitement par Rituximab induisant une déplétion en lymphocytes B [20].	55
Figure 8 : transition d'un PF ou PV mucocutané vers un PV cutané pur.	69
Figure 9 : Différentiation et marqueurs des LB [66].	78

LISTE DES ABREVIATIONS

- **Ac** : anticorps
- **Ag** : antigène
- **AVCI** : accident vasculaire cérébral ischémique
- **BAFF** : B cell activating factor
- **BCL** : b cell lymphocyte
- **BLIMP -1** : B lymphocyte-induced maturation protein-1
- **BPDAI** : bullous pemphigoid disease activity index
- **BSA** : body surface area
- **CD** : cluster of differentiation
- **CTC** : corticothérapie
- **CTLA 4** : cytotoxic T lymphocyte antigen
- **DSG** : desmoglein
- **DDS**: Diamino Diphénil Suflone
- **EBI3** : Epstein-Barr Virus Induced
- **EGFRK** : epidermal growth factor receptor kinase
- **EMA** : European Medicines Agency
- **FCGR3A** : Fc Gamma Receptor IIIa
- **FDA** : Food and Drug Administration
- **HLA** : Human Leucocyte Antigen
- **IFD** : immunofluorescence directe
- **IFI** : immunofluorescence indirecte
- **Ig** : immunoglobuline
- **IL** : interleukine
- **IS**: immunosuppresseur
- **IV** : intraveineux
- **LT h** : Lymphocyte T Helper
- **MAPK** : mitogen-activated protein kinases

- **MTor** : mammalian target of rapamycin
- **Nbr** : nombre
- **OSA**: oral surface area
- **PDAI** : pemphigus disease activity index
- **PDCD1** : Programmed cell death protein 1
- **PS** : pemphigus superficiel
- **PV** : pemphigus vulgaire
- **TNFSF 13 B**: Tumor necrosis factor Superfamily Member 13b
- **TVP**: thrombose veineuse profonde

I. INTRODUCTION

Le pemphigus est une maladie bulleuse auto-immune acquise de pronostic variable depuis l'avènement de la corticothérapie pouvant engager le pronostic vital. Il traduit une perte d'adhésion interkératinocytaire (acantholyse) au niveau cutané mais aussi muqueux secondaire à la production d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre diverses protéines desmosomales. En fonction du niveau de clivage (supra-basal ou sous cornée) et du profil des anticorps anti desmogléines impliquées (anti DSG 1 ou 3 ou les 2) différents types de pemphigus sont individualisés :

- Les pemphigus superficiels (foliacé et séborrhéique ou encore appelé érythémateux)
- Les pemphigus profonds (vulgaire et végétant)
- Le pemphigus paranéoplasique
- Le pemphigus herpétiforme
- Le pemphigus induit
- Le pemphigus à IgA

Le diagnostic est porté sur un faisceau d'arguments cliniques (bulles fragiles laissant rapidement place à des érosions sur une peau saine et la positivité du signe de Nikolsky), histologiques (cellules acantholytiques, bulle et clivage intraépidermique avec immunofluorescence directe positive (IFD)), immunologiques (présence d'anticorps anti-substance intercellulaire ou la positivité des anti DSG).

Le pemphigus est une dermatose grave pouvant engager le pronostic vital de par ses multiples complications liées à la maladie elle-même ou secondaire aux traitements utilisés (corticothérapie prolongée, immunosuppresseurs...). Il nécessite donc, une prise en charge en intra hospitalier parfois multidisciplinaire. Ces hospitalisations sont souvent longues, coûteuses et multiples, surtout en cas de rechute, ce qui nécessite une réadaptation de la posologie ou un changement

thérapeutique. Bien que, depuis l'avènement du Rituximab en 1^{ère} intention, les hospitalisations ont été écourtées permettant une rémission prolongée et moins de rechutes, certains patients peuvent présenter de nouvelles lésions après une rémission complète altérant ainsi leur qualité de vie et invitant à définir de nouvelles modalités thérapeutiques et de suivi.

Objectifs du travail :

1. Objectif principal :

Définir les facteurs de rechute du pemphigus dans notre contexte marocain

2. Objectifs spécifiques :

1. Préciser les facteurs socioéconomiques, cliniques et thérapeutiques prédictifs de rechute chez les patients pemphigus hospitalisés au service de dermatologie du CHU IBN SINA à Rabat.
2. Détecter précocement les patients susceptibles de rechuter.
3. Proposer des traitements et des modalités de suivi des patients ayant rechutés.
4. Participer à la création d'un registre national de prise en charge des pemphigus au Maroc.

II. PATIENTS ET METHODES

A. Type, lieu et période de l'étude

Il s'agit d'une étude rétro prospective uni-centrique réalisée au sein du service de dermatologie –vénérologie du CHU IBN SINA de Rabat.

Cette étude s'est déroulée sur une période de 30 ans : janvier 1991 à juin 2021.

Le recrutement des patients a été réalisé à travers la consultation de dermatologie et des malades ayant consultés aux urgences du CHU IBN SINA de Rabat. Ces malades ont bénéficié d'une hospitalisation et d'un suivi régulier au long cours grâce à la consultation des anciens malades réalisée de façon hebdomadaire dans notre service.

B. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude :

- Tous les patients ayant présenté au moins une rechute : qu'il s'agisse
 - ✓ d'une rechute clinique après rémission clinique complète ou
 - ✓ d'une rechute immunologique
 - ✓ les switches phénotypiques
- Tous les patients en rémission complète (blanchiment complet) au moment de l'étude

C. Critères d'exclusion

Nous avons exclu de notre étude :

- ✓ les patients avec échec thérapeutique
- ✓ les patients avec rémission partielle ou incomplète
- ✓ les patients décédés

D. Déroulement de l'étude

- 1- Examen clinique des patients lors de la consultation des « anciens malades ».

- 2- Interprétation et réalisation d'examens immunologiques et/ou histologiques en cas de doute diagnostique.
- 3- Recueil des données du dossier des patients hospitalisés afin de réaliser une fiche d'exploitation (voir annexe 1).
- 4- La première étape a consisté en une étude descriptive comparative entre les patients étant en rémission complète (Groupe 1) et ceux en rechute (Groupe 2), la deuxième étape a consisté en la description et l'analyse des caractéristiques spécifiques des rechutes chez les patients du groupe 2.

E. Définitions

Afin de mieux interpréter nos résultats, certaines entités sont à définir :

- **Le contrôle de la maladie** : est défini comme l'absence de nouvelles lésions après 3 semaines de traitement avec début de cicatrisation des anciennes lésions. Le délai moyen de cicatrisation complète varie de 3 à 6 mois.
- **Rémission complète** : est définie comme l'absence de nouvelles lésions que le patient soit toujours sous traitement (dose minimale) ou après arrêt du traitement pendant au moins 2 mois.
- **Rechute** : est définie comme l'apparition d'au moins 3 lésions n'ayant pas cicatrisé au bout d'une semaine chez un patient en rémission complète sous ou sans traitement. Elle peut être clinique (cutanée, muqueuse, unguéale, cuir chevelu...) ou immunologique (ascension des anticorps anti substance intercellulaire).
- **Corticodépendance** : se définit par la présence d'au moins une rechute sous dose minimale de corticothérapie (5-20mg/j).

F. Analyse des données

Les données recueillies ont été saisies sur un fichier Microsoft Office Excel®.

L'analyse statistique a consisté en une description de notre série par la détermination de moyennes et de proportions de différents paramètres.

L'étude analytique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 22.0. Le test t de Student a été utilisé pour comparer les variables continues, et le test du khi-deux a permis de comparer les proportions entre les groupes indépendants. Les différentes variables ont été calculées avec un intervalle de confiance (IC) de 95 %. Une valeur inférieure à 0,05 a été considérée comme significative ($P < 0.05$).

III. RESULTATS

1^{ERE} PARTIE : ETUDE COMPARATIVE ENTRE PATIENTS EN REMISSION (G1) VS PATIENTS EN RECHUTE (G2)

1. Facteurs socio-épidémiologiques

❖ Nombre de cas

Notre étude a colligé 219 cas de pemphigus répartis comme suit :

Patients en rémission complète (RC)(G1)	127 cas
Patients en rechute (G2)	92 cas

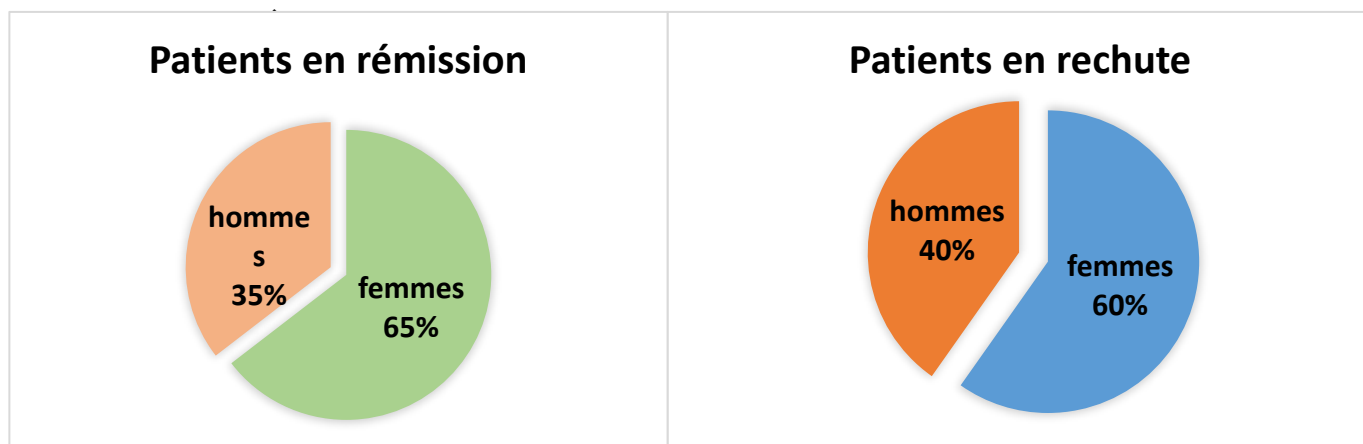
❖ Age

	Age moyen (ans)	Min	Max	Ecart type
Patients en rémission complète	54.48	24	95	15.504
Patients en rechute	50.23	20	80	12.858

Tableau 1 : répartition des groupes de pemphigus selon l'âge

L'âge moyen des patients du groupe RC était de 54.48 ans, et de 50.23 chez les patients en rechute. Il existe une relation significative entre le risque de rechute et l'âge jeune (50.23 ans) avec un $P = 0.032$ (< 0.05).

❖ Sexe



	Sexe		Total
	F	H	
RC	82	45	127
Rechute	55	37	92
Total	137	82	219

RC* : rémission complète, F : femme, H : homme

Le sex ratio F/H dans le G1 (rémission) était de 1.8, et de 1.4 dans le groupe G2 (en rechute).

Il n'y pas de différence significative en terme de sex ratio ($P > 0.05$), mais une prédominance féminine est retrouvée dans les 2 groupes.

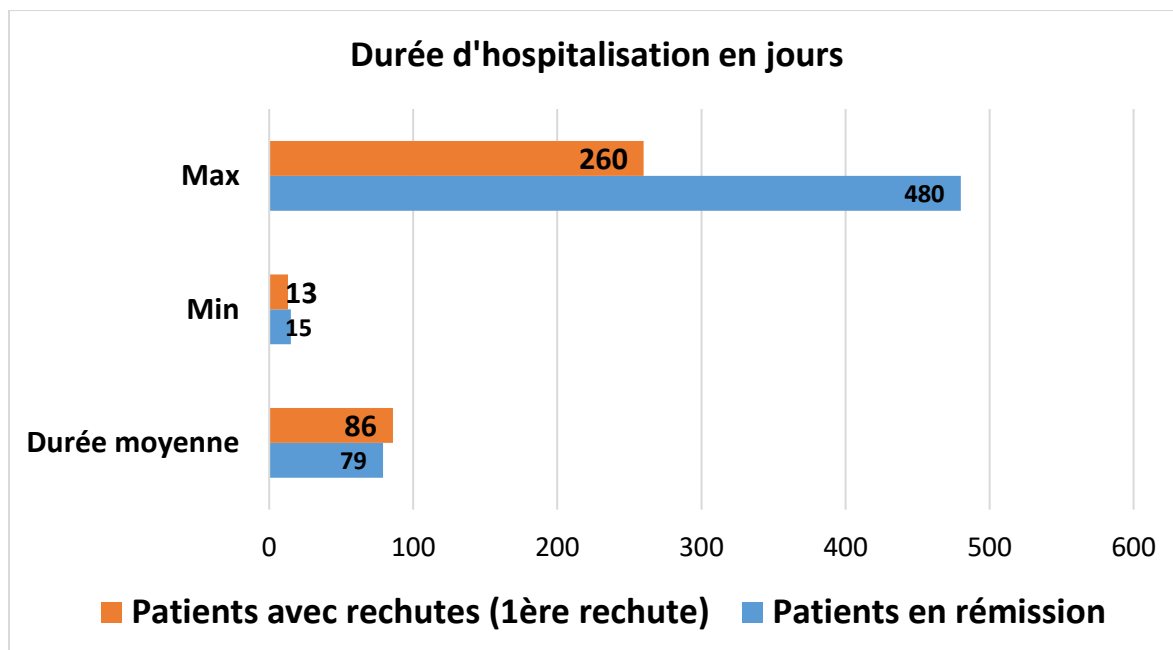
❖ Durée moyenne de consultation

	Patients en rémission (n=127)	Patients avec rechute (n=92)
Durée moyenne de consultations (mois)	13.13	15.23
Ecart type	15.52	16.97

Tableau 2 : durée moyenne de consultation chez les 2 groupes (G1 et G2)

Les patients avec rechute tardent à consulter par rapport aux patients en rémission (retard approximatif de 2 mois) ($P = 0.028 < 0.05$)

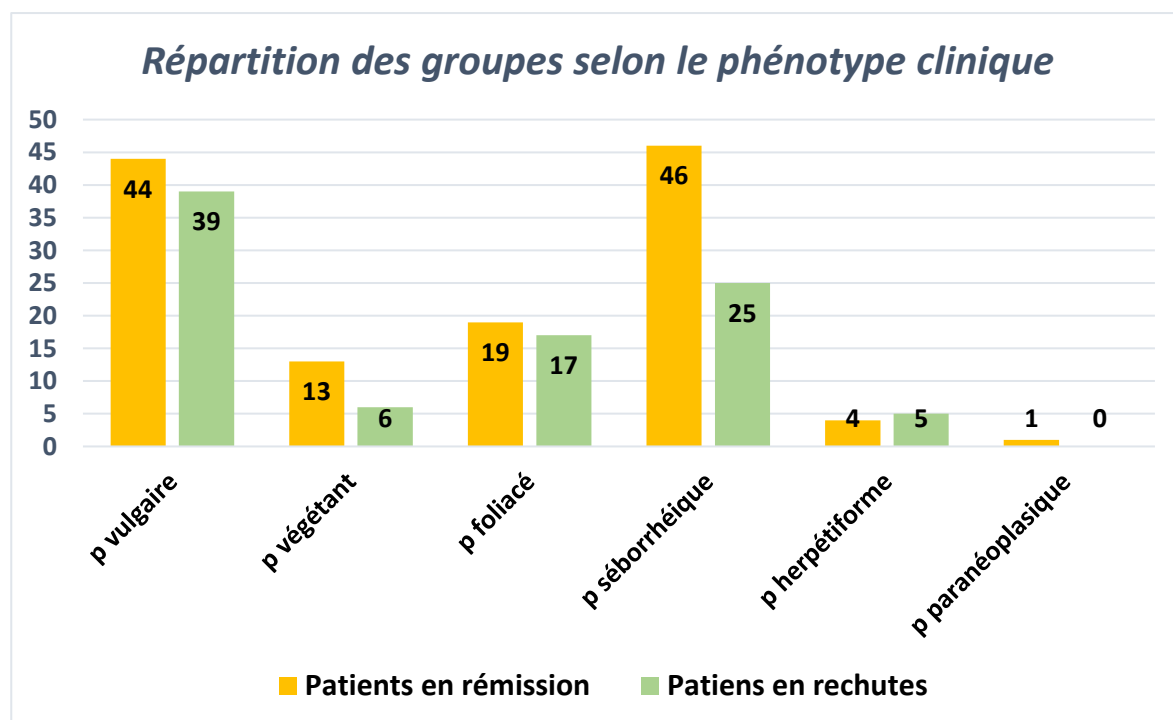
❖ Durée d'hospitalisation (en jours)



La durée moyenne d'hospitalisation était de 86 jours dans le groupe rechute et de 79 jours dans le groupe rémission. La durée maximale d'hospitalisation a été notée chez le groupe en rémission (480 jours). Cette différence était statistiquement non significative ($P > 0.05$).

2. Facteurs cliniques

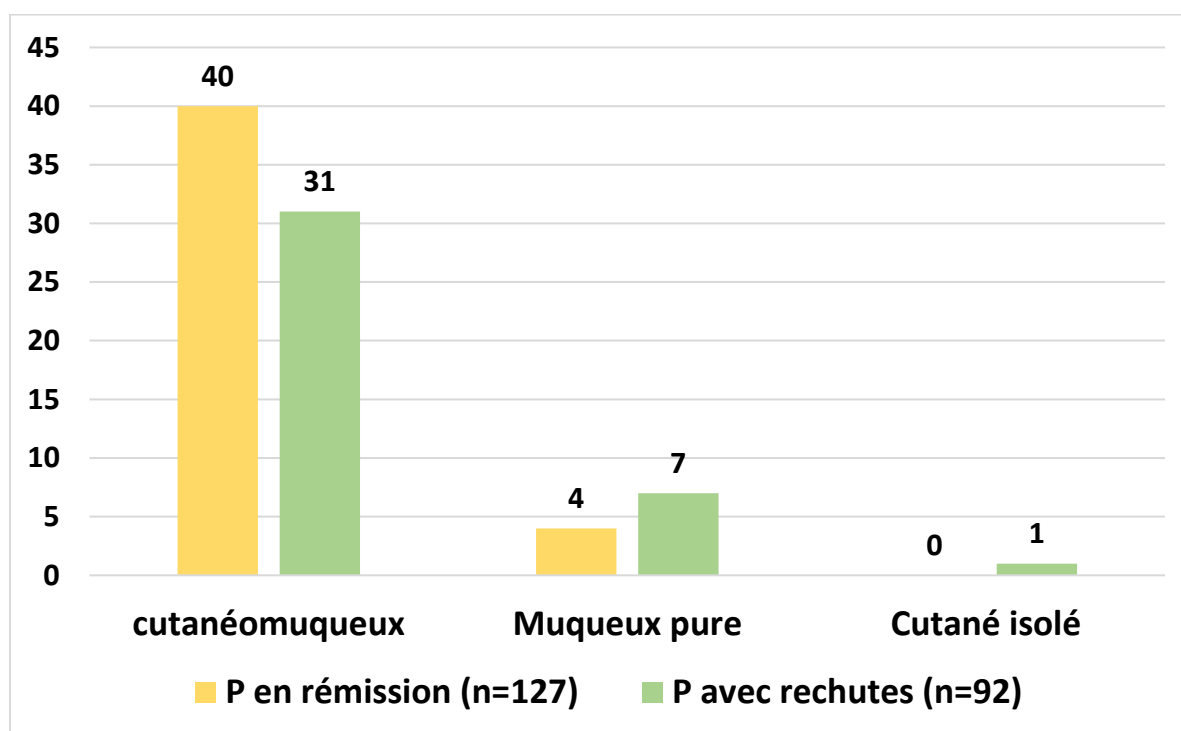
❖ Phénotype clinique



Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en terme de phénotype clinique et risque de rechute ($P>0.05$): le nombre de patients souffrant de pemphigus vulgaire et de pemphigus foliacé est quasi identique dans les deux groupes, le nombre de pemphigus herpétiforme est plus important dans le groupe avec rechute (5/92 versus 4/127).

Pour les patients ayant un pemphigus végétant, 6/92 ont rechuté, alors que 13/127 ont assuré une rémission complète ; les rechutes seraient moins fréquentes chez les patients ayant pemphigus séborrhéique.

❖ Pemphigus vulgaire : sous types



Différents sous types de pemphigus vulgaire selon les 2 groupes.

Les patients pemphigus vulgaire avec atteinte muqueuse pure rechutent plus fréquemment, il n'y pas de différence statistiquement significative entre les pemphigus vulgaires avec atteinte cutanéomuqueuse en rémission et ceux en rechutes ($P> 0.05$). 1 seul pemphigus vulgaire avec atteinte cutanée isolée a été recensé dans notre étude, le seul ayant rechuté.

❖ Localisation initiale des lésions

	P en Rémission (n=127)		P en rechute (n =92)	
	Nbr de cas	%	Nbr de cas	%
Peau	87	68.5 %	50	54.3 %
Muqueuse buccale	28	22 %	30	32.7%
Unguéale	2	1.5%	0	0%
Cuir chevelu	10	8 %	12	13%

Tableau 3 : localisation initiale des lésions

Les patients ayant une atteinte initiale de la muqueuse buccale rechutent plus fréquemment (32.7%) par rapport au groupe rémission (22%) avec un $P = 0.028 < 0.05$.

Il n'y a pas de différence entre les deux groupes concernant les autres sièges des lésions (peau et cuir chevelu) $P > 0.05$.

❖ Prurit au début de la maladie

	P en Rémission (n=127)		P en rechute (n =92)	
	Nbr de cas	%	Nbr de cas	%
Présent	20	16 %	45	49 %
Absent	28	21 %	40	43 %
Non précisé	80	63%	8	8%

Tableau 4 : incidence du prurit dans les 2 groupes

Près de la moitié des patients (49%) ayant rechuté avaient un prurit contre seulement 16% dans le groupe en rémission. Cependant vu le nombre important de cas non précisé, ces données restent non concluantes.

3. Facteurs immunologiques

Taux d'anticorps anti substance intercellulaire à l'IFI initiale

TAUX D'IFI	P en Rémission (n=127)		P en rechute (n =92)	
	Nbr de cas	%	Nbr de cas	%
Négative	25	19 %	17	18%
20-120	29	23 %	17	18 %
160-320	30	24%	31	34%
640-1280	37	29%	21	23%
Non faite	6	5 %	6	7 %

Tableau 5 : répartition du nombre de cas selon le taux d'anticorps anti-substance intercellulaire (IFI initiale)

Le taux d'anticorps anti substance intercellulaire à l'IFI est statistiquement équivalent dans les deux groupes, il n'y a donc pas de différence significative entre les deux groupes ($P>0.05$), les patients ayant rechuté avec un taux d'IFI élevé sont équivalents à ceux ayant assuré une rémission complète.

4. Facteurs de sévérité

❖ PDAI initial

	Nombre de cas	
	Patients en rémission (n=127)	Patients avec rechutes (n=92)
Sévère > 45	87	84
Modéré 15-45	30	8
Léger <15	10	0

		PDAI		Total
		modéré, léger	sévère	
	Rémission	40	87	127
	Rechute	8	84	92
Total		48	171	219

Tableau 6 : PDAI initial dans les 2 groupes (rémission et rechute)

Le PDAI était sévère dans les deux groupes, tous les patients ayant rechuté avaient un PDAI modéré à sévère. Il existe une corrélation nette et une liaison hautement significative entre la gravité de la maladie (PDAI sévère) et le risque de rechute ($P=0.001 < 0.05$)

❖ Comorbidités et complications

○ Endocrinologiques

	P en rémission (n=127)	P en rechute (n=92)
Diabète	27	22
Dysthyroïdie	3	6
Total	30	28

○ Infectieuses

	P en rémission (n=127)	P en rechute (n=92)
Infections cutanées ou systémiques bactériennes	10	19
Herpès	18	11
Zona	2	8
Varicelle	1	0
Syphilis	1	1
tuberculose	3	4
Covid 19	3	5
poliomyélite	0	1
Total	38	49

○ Cardiovasculaires

	P en rémission (n=127)	P en rechute (n=92)
--	------------------------	---------------------

Anévrisme artérielle	2	1
AVCI	2	1
Insuffisance cardiaque	3	3
Embolie pulmonaire	1	0
TVP	3	3
HTA	1	5
Total	12	13

○ Neuropsychiatriques

	P en rémission (n=127)	P en rechute (n=92)
Epilepsie	2	0
Alzheimer	2	1
Retard mental	1	0
Dépression	2	8
Total	7	9

○ Maladies auto-immunes et dermatoses inflammatoires

	P en rémission (n=127)	P en rechute (n=92)
Gougerot-Sjogren	1	0
Lupus systémique	1	0
Polyarthrite rhumatoïde	1	1
Hépatite auto-immune	1	0
Verneuil	1	0
Atopie	0	3
Sd Plummer- Vincent	1	0
Urticaire chronique	0	1
Cholangite sclérosante primitive	0	1
Vitiligo	0	2
Total	6	8

○ Néoplasiques

	P en rémission (n=127)	P en rechute (n=92)
Cancer de prostate	2	0
Cancer du côlon/intestin grêle	3	0
Cancer du sein	1	0

Carcinome médullaire de la thyroïde	2	0
Sarcome de Darier Ferrand	1	0
Myélodysplasie	1	0
Cancer de l'ovaire	0	1
Total	10	1

○ Autres

	P en rémission (n=127)	P en rechute (n=92)
Ostéoporose	61	58
Cataracte	10	11
Polyglobulie	0	1
Total	71	70

Tableau 7 : comorbidités et complications survenant dans les 2 groupes

Nous constatons que les comorbidités préexistantes ainsi que les complications sont plus fréquentes dans le groupe rechute. Il n'y a pas de différence en terme d'association à des maladies auto immunes ou à des dermatoses inflammatoires entre les deux groupes. La présence de néoplasies associées a été retrouvée surtout dans le groupe en rémission (10/127) soit 7.8 %

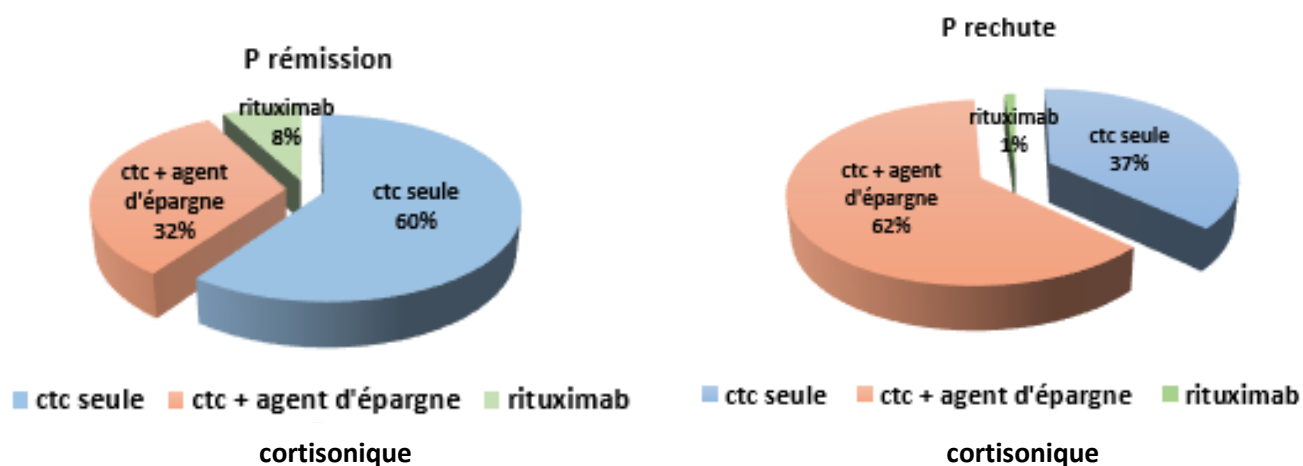
4. Facteurs thérapeutiques (traitements de 1^{ère} ligne)

Tous nos patients ont été mis sous 1.5- 2 mg kg/j de corticothérapie

	P en Rémission (n=127)		P en rechute (n =92)	
	Nbr de cas	%	Nbr de cas	%
Ctc seule	76	60%	34	62%
Ctc+ agent d'épargne cortisonique	41	32%	57	37 %
Rituximab + ctc	10	8%	1	1%

Ctc*= corticothérapie

Tableau 8 : traitements de 1^{ère} ligne instaurés chez les 2 groupes



Les patients ayant été mis sous Rituximab en 1^{ère} intention ont assuré une rémission complète (10 cas) VS 1 patient dans le groupe avec rechute. 60% des patients dans le groupe rémission ont été mis sous corticothérapie seule, et 62% ont été associés à un agent d'épargne cortisonique dans le groupe rechute.

○ **Recours au bolus de corticothérapie**

	P en rémission (n=127)	P en rechute (n =92)
	Nbr de cas	Nbr de cas
Bolus de corticothérapie	2	12

Tableau 9 : recours au bolus de corticothérapie dans les 2 groupes

12 patients dans le groupe rechute ont bénéficié du bolus de corticothérapie, ces données suggèrent que ces patients avaient une forme sévère étendue ayant nécessité le recours au bolus de solumédrol (P=0.001 <0.05)

○ **Agents d'épargne cortisonique**

	P en Rémission (n=41)	P en rechute (n =57)
--	-----------------------	----------------------

	Nbr de cas	
Azathioprine	32	47
Dapsone	10	5
Méthotrexate	1	4
Cyclophosphamide	0	1

Tableau 10 : agents d'épargne cortisonique employés chez nos patients

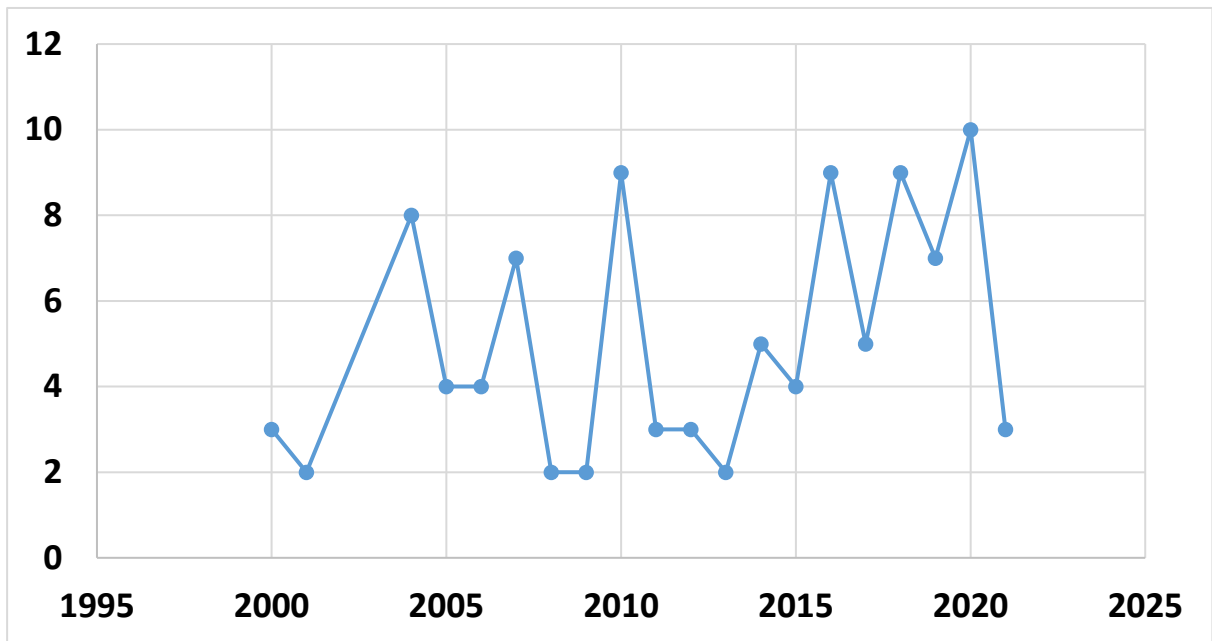
L'agent d'épargne le plus utilisé est l'azathioprine dans les deux groupes, suivi de la dapsone, 4 patients avec rechutes ont été mis initialement sous méthotrexate VS 1 seul patient dans le groupe rémission. Ces données suggèrent qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes en termes d'agent épargne cortisonique (azathioprine $p > 0.005$), l'usage du méthotrexate en 1^{ère} intention est associé à plus de rechute, son utilisation devrait être en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne.

Résumé des caractéristiques distinctives entre les deux groupes (G1) et (G2) en annexe.

2^{EME} PARTIE : CARACTERISTIQUES SPECIFIQUES DES PATIENTS EN RECHUTE G2 (N = 92) :

1. Facteurs socio épidémiologiques

- Nombre de cas ayant rechuté par année

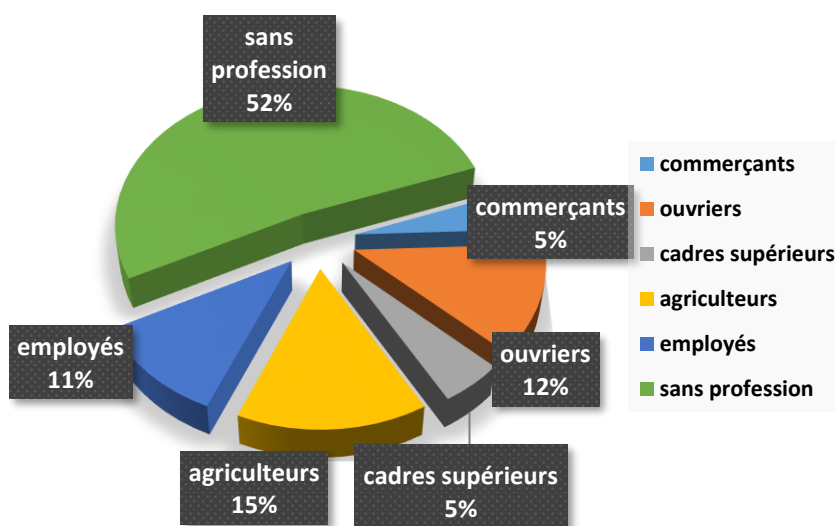


La plupart de nos patients ont rechuté en 2004, 2010, 2016, 2018 et 2020

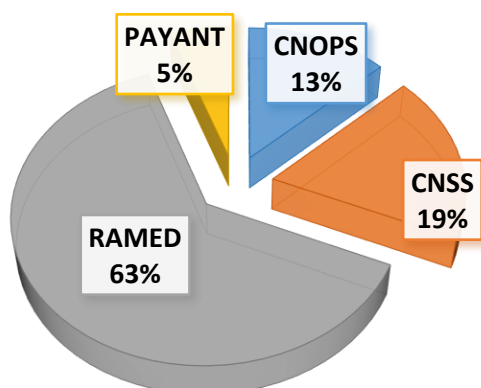
- Age –sexe

- Age moyen des patients était : 50.2 ans
- Sex ratio de F/H : 1.48 (55 femmes et 37 hommes)

- Profession



- **Couverture sociale**



63% soit plus de la moitié des patients ont le Ramed (couverture sociale fondée sur les principes de l'assistance sociale et de la solidarité nationale au profit des démunis), seuls 5% étaient payants soit sans aucune couverture sociale.

2. Facteurs environnementaux

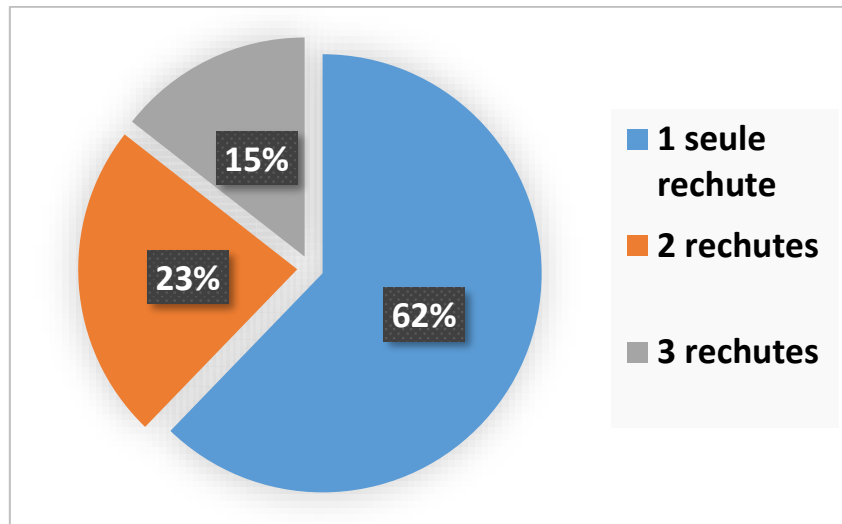
	Nombre de cas	Pourcentage %
Habitudes culinaires (alimentation riche en oignon, ail, thé, choux..)	29	31%
Tabagisme	12	13%
Pratique culturelle du hammam (gommage)	40	44%

Tableau 11 : répartition des facteurs environnementaux chez les patients en rechute

31% des patients soit plus que le quart affirment avoir une alimentation riche en groupement allium (oignon, ail, choux) et 44% des patients ont recours au gommage lors du hammam ce qui est responsable d'un décollement cutané superficiel et d'effraction de la barrière cutanée

3. Facteurs chronologiques et temporels

❖ Nombre de rechutes cliniques ou immunologiques



59 cas ont rechuté 1 seule fois, 20 cas ont rechuté 2 fois, 1 seul patient a rechuté 7 fois.

❖ Nombre de ré hospitalisation

	Nombre de cas	%
1 ré hospitalisation	51	61 %
2 ré hospitalisations	22	26%
3 ré hospitalisations	10	12%
> 3 ré hospitalisations	1	1%

Tableau 12 : nombre de ré hospitalisations chez les patients en rechute

Diagnostic	Durée moyenne d'hospitalisation (jrs)	Durée min d'hospitalisation	Durée max d'hospitalisation
p foliacé	75,8	20	150
p herpétiforme	90,0	30	250
p séborrhéique	72,8	20	210
p végétant	99,2	25	180
p vulgaire	98,0	13	260
Total général	86,7	13	260

Tableau 13 : corrélation entre le sous type clinique et la durée d'hospitalisation

Ces résultats objectivent que les pemphigus profonds (vulgaire et végétant) restent le plus longtemps hospitalisés (86 jours soit 3 mois en moyenne) du fait de la cicatrisation lente des lésions cutanées mais surtout des muqueuses et du risque plus élevé de complications. Des durées maximales d'hospitalisation ont été notées chez les patients avec pemphigus vulgaire suivi du pemphigus herpétiforme.

❖ **Délai moyen de rechute**

	Délai entre rémission et apparition de la 1 ^{ère} rechute (n=92)
Délai moyen	56.7 mois soit 4 ans et 7 mois
Min	1 mois
Max	348 mois soit 29 ans
Ecart type	61,647

Tableau 14 : délai entre la rémission et l'apparition de la 1^{ère} rechute

4. Facteurs cliniques

Diagnostic	Nbr de cas	Rechutes		
		Nbr de rechute (moy)	Nbr max de rechute	Nbr min de rechute
p foliacé	17	1,1	2	1
p herpétiforme	5	1,8	3	1
p séborrhéique	25	1,5	3	1
p végétant	6	2,0	3	1
p vulgaire	39	1,7	7	1
Total général	92	1,5	7	1

❖ Phénotype clinique et nombre de rechutes

Tableau 15 : phénotype clinique et nombre de rechutes

Les pemphigus profonds (vulgaire et végétant) et herpétiforme rechutent le plus souvent, avec un maximum de rechutes notées chez les p vulgaire (7 fois), le pemphigus végétant rechute en moyenne 2 fois.

❖ Localisation initiale des lésions et nombre de rechute

Localisation initiale	Nbr de rechute (moy)	Nbr max de rechute	Nbr min de rechute
cutanée	1,4	3	1
cuir chevelu	1,6	3	1
muqueuse buccale	1,8	7	1

Total général	1,5	7	1
---------------	-----	---	---

Tableau 16 : corrélation entre le nombre de rechute et la localisation initiale des lésions

Les patients chez qui la maladie se manifeste initialement par une atteinte de la muqueuse buccale rechutent plus fréquemment (1.8 fois) suivi des patients atteints de pemphigus superficiels (principalement P érythémateux) avec une atteinte descendante (cuir chevelu) : 1.6 fois. Ces patients doivent donc bénéficier d'un suivi rapproché vu qu'ils sont plus à risque de rechutes.

❖ Prurit

	Début de la maladie		Au moment de la rechute	
	Nbr de cas	%	Nbr de cas	%
Présent	45	49 %	28	30 %
Absent	40	43 %	64	70 %
Non précisé	8	8%	-	

Tableau 17 : répartition des patients selon la survenue du prurit (début, rechute de la maladie)

On note que seuls 30% des patients présentent un prurit au moment de la rechute et que presque la moitié des patients avaient un prurit au début de la maladie.

Le délai entre le prurit au moment de la rechute et l'apparition des lésions était de : **82.47 jours**.

❖ Localisation des lésions lors de la rechute clinique

Localisation	Nombre de cas	% pourcentage
Cuir chevelu	9	9 %
Ongle	4	4 %
visage	12	13 %
Membres	21	23 %
tronc	39	42 %
Plis	7	7 %
Muqueuse buccale	18	20 %

Tableau 18 : répartition du nombre de cas selon la localisation des lésions au moment de la rechute

Les rechutes peuvent intéresser un site ou plusieurs sites à la fois, chez nos patients les rechutes étaient surtout cutané-muqueuses. Au niveau cutané, le tronc est le plus souvent affecté (42%) suivi des membres (23%). La localisation au sein de la muqueuse buccale n'a pas été spécifiée, ces patients avaient souvent une atteinte multifocale (endojuguale et du palais).

❖ Switch phénotypique

Parmi les 92 rechutes, 17 patients ont rechuté sous formes de switch phénotypique avec des transitions d'une forme superficielle à profonde ou d'une forme profonde à superficielle ou entre les formes profondes ou superficielles entre elles.

- Foliacé → végétant (1 cas)
- Foliacé → vulgaire (1 cas)
- Séborrhéique → végétant (2 cas)
- Séborrhéique → foliacé (1 cas)
- Herpétiforme → séborrhéique (1 cas)
- Vulgaire → végétant (4 cas)
- Vulgaire → séborrhéique (5 cas)
- Végétant → vulgaire (1 cas)
- Vulgaire → foliacé (1 cas)

Switch phénotypique des formes :	Nbr de cas (n=17)	% pourcentage
Profondes à superficielles	10	58 %
Herpétiformes à superficielles	1	1 %
Superficielles à profondes	5	40%
Profondes à profondes	1	1%

Tableau 19 : répartition du nombre de cas selon le type de « switch phénotypique »

Ces résultats suggèrent que les « transitions phénotypiques » intéressent surtout les formes profondes qui rechutent en formes superficielles dans 58%, suivi des formes superficielles à profondes, il y a donc plus de rechute avec des niveaux de clivage différents ce qui peut être expliqué par la théorie de l'« épitope spreading » et le phénomène de compensation des desmogléines.

❖ Phénomène de Koebner

Le phénomène de Koebner a été retrouvé chez 18 cas soit dans 20% des cas

Type de Koebner	Nombre de cas
Traumatisme dentaire (dentier)	7
Soins dentaires	2
Brûlure	1
Fracture	1
Gommage (Hammam)	3
Piqûre d'insecte	1
Friction avec les sous-vêtements	3

Tableau 20 : causes de rechute par phénomène de Koebner

Les rechutes dues à un phénomène de Koebner intéressent surtout la muqueuse buccale, le port de dentier mal adapté et les soins dentaires peuvent agresser la muqueuse buccale et être responsables d'érosions et du déclenchement de la maladie.

5. Facteurs immunologiques

❖ Taux d'anticorps anti substance intercellulaire initial et au moment de la 1^{ère} rechute

TAUX D'IFI	IFI initiale	IFI rechute
	Nbr de cas	Nbr de cas
Négative	17	17
20-120	17	20
160-320	31	18
640-1280	21	12
Non faite	6	25

Tableau 21 : taux d'IFI au début et au moment de la rechute de la maladie

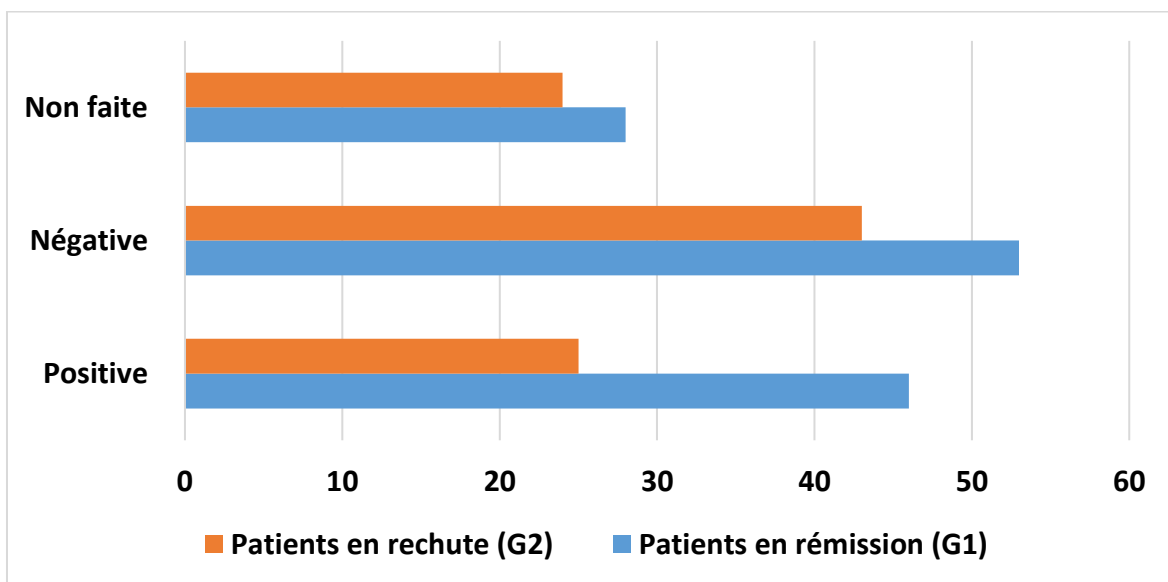
25 patients n'ont pas pu réaliser l'IFI souvent par faute de moyens, 50 patients avaient une IFI positive au moment de la rechute dont 17 avaient une IFI négative au moment du diagnostic, parmi lesquels 4 patients n'ont pas présenté de rechute clinique (absence de lésions), témoignant d'une rechute immunologique, tous étaient des pemphigus superficiels :

	Phénotype clinique	IFI rechute
Patient 1	P foliacé	160

Patient 2	P séborrhéique	40
Patient 3	P séborrhéique	640
Patient 4	P séborrhéique	40

Tableau 22 : rechutes immunologiques selon le phénotype clinique

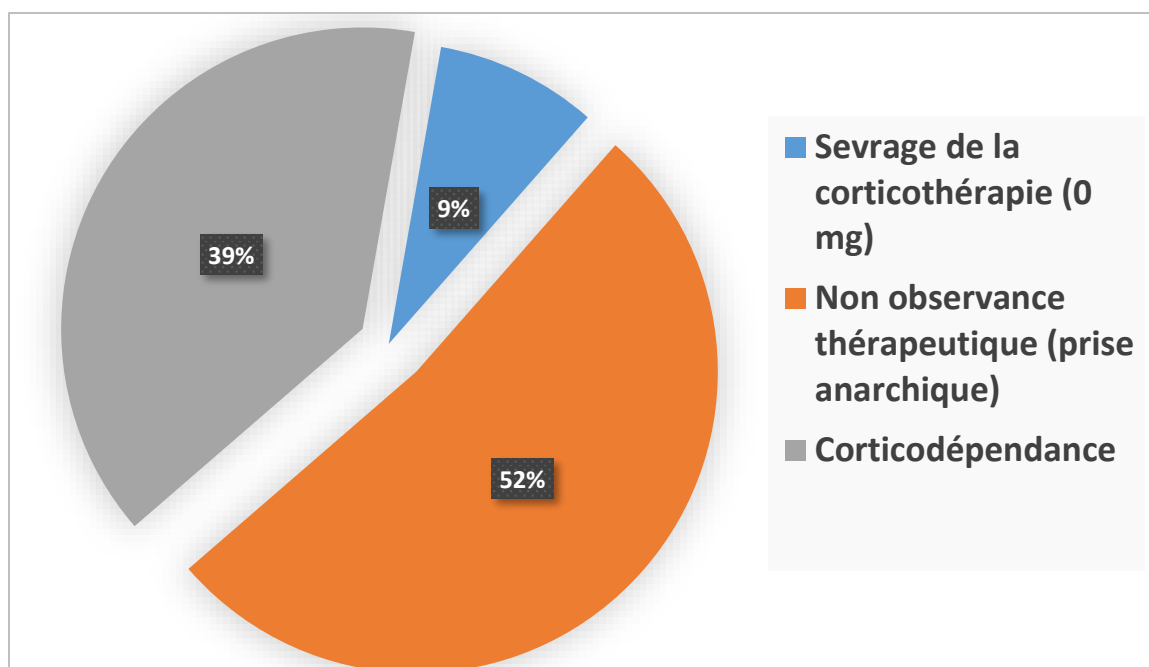
❖ IFD (immunofluorescence directe) au moment du diagnostic



L'IFD était positive chez 32% des malades (G1 et G2 confondues). Elle était positive chez 46 patients en rémission soit dans 36% des cas et chez 25 patients du groupe rechute soit dans 27% des cas.

6. Facteurs thérapeutiques

❖ Causes de rechutes thérapeutiques



Nos résultats suggèrent qu'une corticodépendance peut être responsable d'une rechute chez 39% des malades, la mauvaise observance thérapeutique dans 52% des cas. En effet, le mésusage de la corticothérapie et son achat sans ordonnance des pharmacies favorisent la prise anarchique par les patients (augmentation et diminution de la dose sans avis médical). 9% ont rechuté après arrêt total de la corticothérapie (sevrage).

❖ Dose de corticothérapie et rechute

Dose de ctc	Nombre de cas
0 mg (arrêt)	20
<20 mg	24
20 -60 mg	33
≥ 60 mg	13

Tableau 23 : répartition du nombre de cas ayant rechuté selon les doses de corticothérapie

Selon nos résultats, les rechutes surviennent à une dose variant de 0.3 mg/kg/j (<20 mg) à 0.7 mg/kg/j (20-60mg) mais aussi lors du sevrage de la corticothérapie

(0 mg) pour un poids moyen de 60 kg. La dégression de la corticothérapie doit être lente et progressive à partir de ces doses.

❖ **Délai de rechute après les traitements de 1^{ère} ligne**

Traitements	Délai 1ere rechute (moyenne en mois)
Ctc seule	69,2
Ctc+dds	34,2
ctc+dds+is	48,0
ctc+is	43,9
Total général	52,7

Tableau 24 : délai de rechute selon les traitements de 1^{ère} ligne

❖ **Conduite à tenir et traitement des rechutes**

	Nombre de cas	%
Augmentation de la dose de ctc seule	53	57%
Augmentation de la dose de ctc + ajout immunosuppresseur	7	7%
Augmentation de la dose de ctc + changement d'immunosuppresseur	5	5%
Changement de l'agent d'épargne seul	1	1%
Rajout d'un immunosuppresseur	6	6%
Rituximab	20	21%

Tableau 25 : conduite à tenir et traitements des rechutes

Depuis l'avènement du Rituximab et son usage à partir de 2019 dans notre centre, on note que 21 % de nos patients ont pu en bénéficier, ce qui explique qu'avant le traitement par Rituximab les patients bénéficiaient d'une augmentation de la dose de corticothérapie. Le changement et/ou l'ajout d'un nouveau médicament immunosuppresseur a été utilisé chez une minorité de patients.

IV. ICONOGRAPHIE



Figure 1 : rechute clinique d'un pemphigus séborrhéique : présence de cicatrices hyper pigmentées d'anciennes lésions et apparition de nouvelles érosions post bulleuses.



Figure 2 : rechute clinique sous forme de nouvelles érosions post bulleuses par phénomène de Koebner et stries de grattage témoignant de prurit chez une patiente de 40 ans.



Figure 3 : phénomène de transition phénotypique : rechute d'un pemphigus végétant (A) en pemphigus vulgaire (B).

V. DISCUSSION

A. EPIDEMIOLOGIE

1. Incidence–prévalence

Le pemphigus est une affection cosmopolite potentiellement mortelle qui affecte la peau et les muqueuses de l'épithélium pavimenteux stratifié. La répartition mondiale du pemphigus varie selon les origines génétiques, ethniques, socio-économiques et culturelles. En effet, l'incidence du pemphigus varie de 0,5 à 34 cas/million d'habitants/an, avec des taux d'incidence les plus élevés au Brésil [1]. En Tunisie, l'incidence est de 0,67/100 000 habitants [2], en Arabie Saoudite, elle est de 0,16/100 000 [3] et 0,18/100 000 en France [4]. En Amérique du Nord, en Europe et en Asie, la plupart des cas de pemphigus sont sporadiques, mais une incidence plus élevée a été observée à Jérusalem avec une estimation de 1,6 pour 100 000 habitants par an [5], ces données épidémiologiques suggèrent que l'incidence du pemphigus est élevée au niveau des latitudes basses et elle est basse au niveau des latitudes élevées (Europe) [6].

Au Maroc, l'incidence ainsi que la prévalence ne sont pas encore définies, par le manque d'études à l'échelle nationale. Cependant, des études ont été réalisées séparément dans divers centres hospitaliers du Royaume.

Dans notre service de dermatologie A du CHU IBN SINA de Rabat, 15 nouveaux cas de pemphigus sont diagnostiqués chaque année pour une population de +/- 577 827 habitants [7]. La plupart de ces patients sont originaires de Rabat-Salé-Kénitra en raison de la répartition et de la décentralisation des soins de santé au Maroc. La figure 4 montre la répartition géographique des différents patients ayant consulté dans notre service.

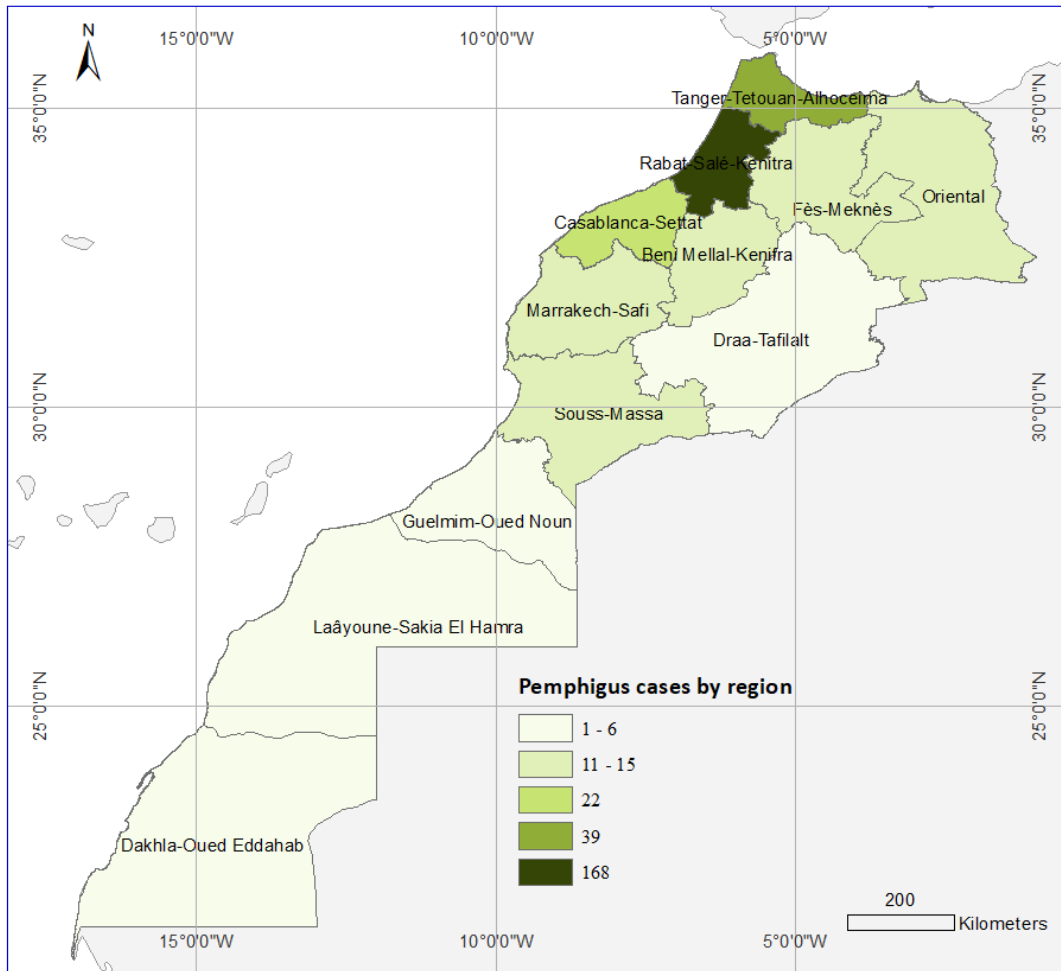


Figure 4 : répartition géographique des patients pemphigus suivis au service de dermatologie CHU IBN SINA de Rabat.

2. Age et sexe

Au Maroc, l'âge moyen d'apparition est de 48 +/- 3 ans, avec une variabilité entre les universités (Casablanca 47 ans [8], Fès 50 ans [9], Marrakech 44,4 ans [10]). Le tableau de l'annexe 3 résume les différentes études réalisées au Maroc. Au Maghreb, la maladie touche la cinquième décennie en Tunisie et en Egypte par exemple. Un âge d'apparition plus jeune a été signalé au Koweït (36.5 ans) ; en Iran (âge moyen de 38 ans dans une étude et 43 ans dans une autre). Étonnamment, dans d'autres pays, le pemphigus vulgaire se développe généralement à un âge plus avancé, comme le montrent des études menées en Sicile, en Italie (56 ans) [11], au Royaume-Uni (âge médian de 71 ans) [12]. Dans

une étude japonaise, l'âge moyen était de 53.3+/-13.1 avec des extrêmes de 14 à 76 ans [13], il était de 45.1 dans l'étude de Kiliç et al. [14].

Dans notre étude l'âge moyen de nos patients (G1 et G2) était de 52.34 ans, il était de 54.48 dans le groupe rémission et de 50.23 dans le groupe rechute ($p=0.032<0.05$), l'âge constitue donc un facteur de rechute du pemphigus.

En ce qui concerne le sexe ratio, dans la plupart des séries publiées, le pemphigus est plus fréquent chez le sexe féminin comme c'est le cas de nombreuses maladies auto-immunes. Cette prédominance féminine n'est pas bien comprise et la corrélation avec l'activité de la maladie est inconnue. Au Maroc, le sex ratio femme/homme est de 1,8:1, comme en témoignent les différentes études publiées dans le pays : 1,8 à Casablanca ; 3,6 à Marrakech et 1,12 à Fès. Dans notre série, il n'y avait pas de différence significative en terme de sex ratio F/H : 1.8, dans le G1 (en rémission) et 1.4 dans le groupe G2 (en rechute), mais on note une prédominance féminine dans les 2 groupes.

Dans une récente étude réalisée par Mohammed AF et al. l'âge moyen était de 45.7+/-14.5, il n'y avait pas de différence significative ni entre les femmes et les hommes, ni en terme d'âge chez les patients ayant rechuté et ceux en rémission [15]. Dans l'étude de Genovese et al., l'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 55 ans avec une prédominance féminine (58%) VS 42% d'hommes [16].

Ces données rejoignent les études épidémiologiques menées en Iran, Turquie [17] et en Afrique du Sud [18]. Elles suggèrent qu'il n'y a pas de différence statistique en terme de sexe chez les patients ayant rechuté et ceux en rémission. Cependant, contrairement aux études de Genovese et Mohammed AF et al., notre étude a objectivé un lien entre l'âge et la survenue de rechutes. En effet, les patients qui rechutent le plus sont plus jeunes que ceux qui assurent une rémission.

B. PHYSIOPATHOLOGIE

Le pemphigus est une maladie auto-immune caractérisée par la présence d'auto anticorps de type IgG (IgG 1 ou 4), IgM, IgA dirigés contre des antigènes cibles. Ces derniers peuvent être soit des cadhérines desmosomales (desmogléine 1 ou 3 ou les 2), soit des desmocollin (desmocollin 3) ou des récepteurs d'acétylcholine des kératinocytes ou encore des mitochondries. La liaison anticorps-antigène cible est responsable d'acantholyse (séparation de kératinocytes) avec formation de bulles intra épidermiques, plus spécifiquement de bulles intracornées si le niveau de clivage est sous la couche cornée déterminant ainsi les pemphigus superficiels (séborrhéique ou foliacé) ou supra basale définissant les pemphigus profonds (vulgaire et végétant). De nombreuses avancées physiopathologiques ont été effectuées ces dernières années expliquant les différents mécanismes d'acantholyse, les 3 principaux retenus sont :

- (1) L'inhibition directe de la fonction adhésive des DSG1 /DSG3,
- (2) La fixation des Ig antiDsg ce qui entraîne diverses cascades moléculaires impliquant l'activation de molécules de signalisation type : mTor, EGFRK, p38MAPK responsables d'apoptose kératinocytaire ou encore,
- (3) La sécrétion d'activateurs enzymatiques protéiques par les kératinocytes (urokinase, complexe plasminogène-plasmine...) altérant la fonction adhésive des jonctions interkératinocytaires.

Les cascades immunologiques aboutissant au clivage, et donc à la formation de bulles et d'érosions, font intervenir de nombreuses cellules inflammatoires et immunitaires mais aussi des cytokines pro-inflammatoires, tel l'a objectivé une récente étude de Tavakolpour et al. où ils ont pu mettre en évidence les

différentes cytokines responsables des phénomènes inflammatoires du pemphigus (figure 5) [19] .

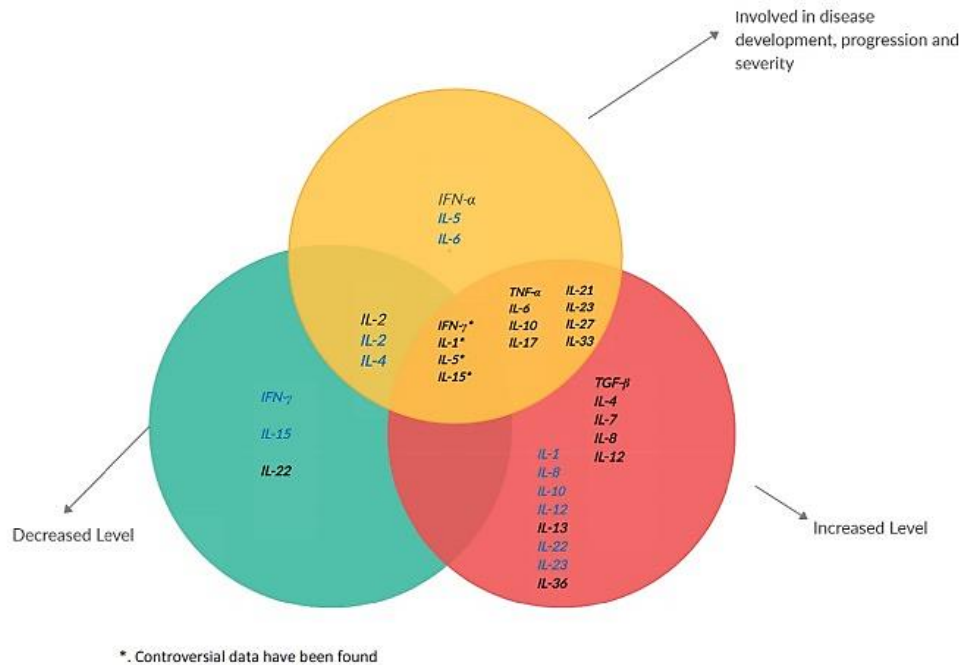


Figure 5 : les différents types de cytokines impliqués dans la pathogénèse du pemphigus

En effet, les cytokines jouent un rôle primordial dans le pemphigus. Leur connaissance représente une avancée majeure dans l’histoire du pemphigus dans la mesure où elles constituent de nouvelles cibles thérapeutiques surtout pour les patients ayant rechuté ou chez qui un échec thérapeutique a été noté suite aux thérapies standards. Les principales cytokines responsable du développement et de la pérennisation des lésions de pemphigus sont : IL 6, IL 5 , IL 2, IL 4, IL 15 , TNF alpha, INF alpha.

Quant aux acteurs cellulaires, ils font intervenir les cellules présentatrices d’antigènes (lymphocytes, macrophages) qui présentent les antigènes de desmogléine au clone de lymphocytes T CD4 th2 circulants. Ces derniers (les lymphocytes) reconnaissent les auto Ag du pemphigus : antigènes de DSG 3 et 1

et les présentent aux lymphocytes B (LB) qu'ils activent en sécrétant des cytokines type : IL 4, IL 10, BAFF, TNF alpha... le LB une fois activé se transforme en plasmocyte sécréteurs d'anticorps anti DSG 1 et/ ou 3 (figure 6)

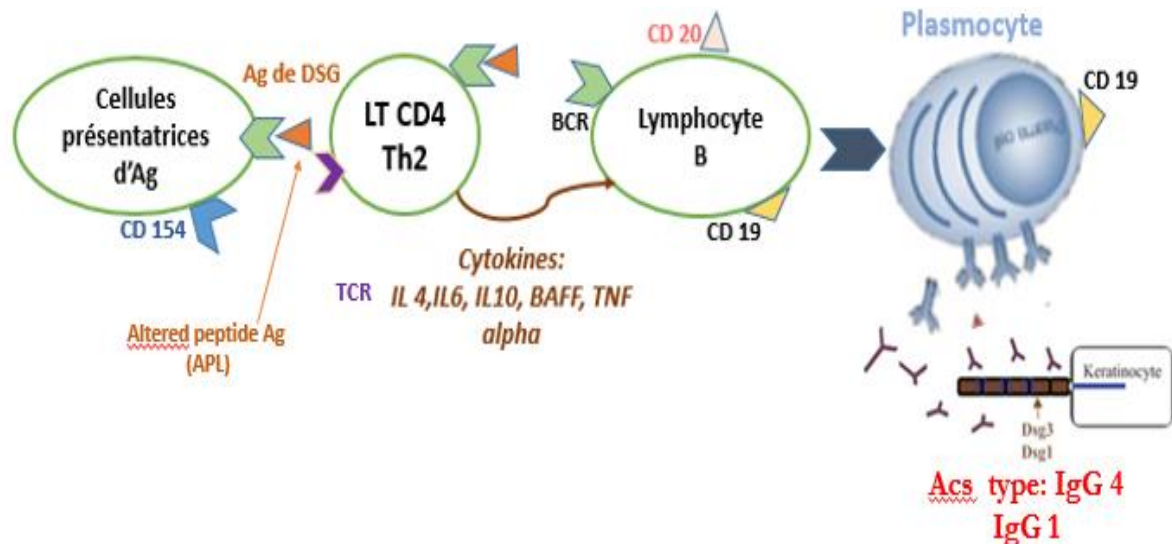


Figure 6 : schéma simplifié de la physiopathologie du pemphigus (rôle des lymphocytes B)

L'un des intérêts majeurs de la physiopathologie est non seulement le développement de thérapies ciblées et efficaces avec le moins d'effets secondaires possibles mais aussi la possibilité de déterminer les causes de rechute chez certains patients malgré un traitement bien conduit. Certes, quelques études ont été réalisées dans ce sens ; notamment chez des patients ayant rechuté sous Rituximab (anti-CD20), il s'agit de l'étude de Ellebrechet et al. qui a objectivé que les rechutes après traitement par Rituximab peuvent s'expliquer par [20] :

- une déplétion incomplète en lymphocytes B dans la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires, ou par

- l'émergence de clones de cellules B autoréactives DSG3 nouvellement formés au cours de la repopulation par les lymphocytes B,
- la production d'auto-anticorps par des plasmocytes à longue durée de vie qui sont CD20 négatifs et donc non affectés par la déplétion lymphocytaire B CD20 positive.

Dans le cas où la rechute de la maladie est causée par la persistance et la réexpansion des cellules B autoréactives -qui ne sont pas efficacement éliminées par le Rituximab- alors les stratégies visant à éliminer complètement ces cellules B réactives au DSG3 sont susceptibles d'induire une rémission à long terme chez les patients car de nouvelles cellules B anti-DSG3 ne se formeraient généralement pas. Dans le cas contraire, si les patients ont un défaut de tolérance à la DSG3, de nouveaux clones de cellules B anti-DSG3 devraient se développer lors de chaque rechute après le traitement par Rituximab. Dans ce dernier cas (beaucoup plus difficile et rare), le traitement devrait être changé ou adapté afin de contrôler le développement des cellules B autoréactives (**figure 7**).

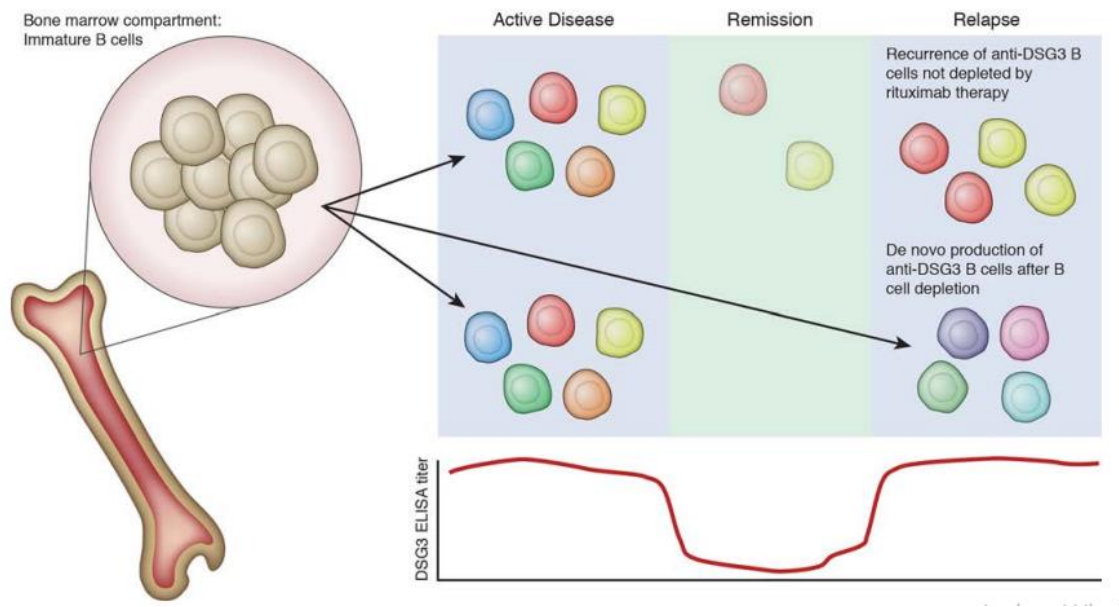


Figure 7 : Mécanismes de rechute du pemphigus après un traitement par Rituximab induisant une déplétion en lymphocytes B [20].

Dans le cas où les plasmocytes contribuent à la formation d'anticorps anti-DSG, alors les rémissions sérologiques après le traitement par le Rituximab ne seraient pas observées, car cette population survivrait au traitement par le Rituximab, provoquant des clones persistants avec élévation des titres d'auto-anticorps sériques.

C. FACTEURS DE RECHUTE

1. Facteurs génétiques et environnementaux

Il est bien établi que les patients pemphigus présentent une susceptibilité génétique vu l'augmentation de son incidence chez les patients originaires de méditerranée ou ceux d'origine juive ashkénaze. Au Maroc, le pemphigus est associé à deux haplotypes HLA (DR4–DQ3, DR14–DQ5), cette prédisposition génétique a été bien démontrée dans l'étude de C. Brick et al. où un typage génétique a mis en évidence une augmentation significative de DRB1*04, DRB1*14 et des fréquences alléliques DQB1*03 avec diminution significative des fréquences alléliques DRB1*15 et DQB1*06. Ils ont conclu que l'haplotype HLA-DRB1*15–DQB1*06 semble conférer un effet protecteur dans la population marocaine tandis que les haplotypes DRB1*04–DQB1*03 et DRB1*14–DQB1*05 induisaient une susceptibilité à la maladie [21]. Des fréquences plus élevées de HLA-DR4-HLA-DQw8 ont été observées chez les patients juifs ashkénazes atteints de PV [10]. En ce qui concerne « l'haplotype–risque de développer le pemphigus », les résultats d'études cas-témoins de populations européennes, asiatiques occidentales et méridionales, d'Amérique du Nord et du Sud d'ascendance européenne et asiatique occidentale ont montré que DRB1*04:02-DQA1*03:01-DQB1*03 :02 et DRB1*14:54(14:01)-DQA1*01:04-DQB1*05:03 (ou DQB1*05:02 en Iran et au Japon) sont généralement associés à une augmentation du PV [22].

Toutes ces études ont démontré qu'il existe une prédisposition génétique inductrice de la maladie mais aucune n'a été réalisée afin de déterminer le profil génétique HLA susceptible d'entraîner des rechutes. Une récente étude comparative de huit gènes (IL22, IL9, IL21, EBI3, TNFSF13B, FCGR3A,CTLA4 et PDCD1) liés au système immunitaire des patients de pemphigus *versus* des témoins sains après traitement par Rituximab a été réalisée [23], les auteurs ont

objectivé que, chez les patients pemphigus, ces gènes étaient diminués, et que 3 mois post Rituximab il n'y avait une élévation de EB13, PDCD1, IL22. En effet, l'EB13 ou *Epstein Barr Virus Induced 3* aurait un effet protecteur car il entraîne non seulement la baisse d'expression des lymphocytes T régulateurs T reg CD4+ CD25+ mais aussi une promotion de l'activité des LTh1 et LTh17 *via* la stimulation de l'IL 27. Le Rituximab permettrait donc de réguler la réponse immunitaire cellulaire *par le biais du* développement de l'IL35 (cytokine composée de 2 sous-unités EB1 3 et IL 27p28). D'une autre part, les auteurs ont trouvé que le TNFSF13B (gène qui code pour les B cell activating factors appelé aussi BAFF) entraîne une baisse de son expression lors de la phase active du pemphigus avec une élévation des BAFF lors du traitement par Rituximab.

Outre la susceptibilité génétique, d'autres facteurs environnementaux bien documentés peuvent déclencher la maladie tels que : les agents physiques (rayons ultraviolets ou ionisants, brûlures thermiques ou électriques), des interventions chirurgicales et esthétiques, des allergènes de contact (par exemple : pesticides organophosphorés), des facteurs alimentaires (ail, poireau, oignon, poivre noir, piment rouge, vin rouge, thé) et le stress émotionnel [24].

Au Maroc, l'exposition chronique au soleil peut déclencher la maladie ; en effet nous remarquons que la plupart de nos patients vivent en milieu rural, ils travaillent comme agriculteurs ou artisans. De plus l'alimentation marocaine est connue pour être riche en produits du groupe allium (ail, oignon, thé...), de même nos habitudes culturelles de « gommage au hammam » à l'aide d'un gant exfoliant traditionnel pourraient expliquer la fréquence de cette pathologie dans notre pays mais aussi les rechutes. Dans notre étude, 31% des patients, soit plus que le quart affirment avoir une alimentation riche en groupement allium (oignon, ail, choux) ; 44% des patients ont recours au gommage lors du hammam ce qui est responsable d'un décollement cutané superficiel et d'effraction de la

barrière cutanée avec mise à nu des structures desmosomiales. Néanmoins, d'autres études sur de larges populations sont nécessaires afin de préciser l'implication de ces 2 facteurs (alimentaire et culturel) dans le déclenchement des lésions de pemphigus.

Il est à noter que le tabagisme n'entraîne pas de lésions de pemphigus ce qui pourrait être expliqué par son effet anti-œstrogénique, tandis que les pesticides déclenchent la maladie vu leur effet œstrogénique [25].

Au Brésil, les caractéristiques épidémiologiques du pemphigus foliacé indiquent une exposition continue à certaines piqûres d'insectes hématophages comme facteur déclenchant possible de la maladie [26].

Aux USA, une étude récente a corrélé les facteurs climatiques dynamiques tels que les ultraviolets (UV), le rayonnement, l'humidité, la température et les particules de pollution au nombre d'hospitalisation des cas de pemphigus, les auteurs de l'article ont trouvé que l'humidité, une température élevée, la pollution auraient un impact sur le PDAI avec une augmentation franche du nombre de cas hospitalisés en automne et en été [27].

La récurrence d'un pemphigus foliacé en post chirurgie a également été décrite chez un patient de 70 ans qui a présenté 98 jours après une arthroplastie (prothèse totale du genou) des bulles et érosions post bulleuses d'abord localisées au site opératoire puis à généralisation progressive [28]. Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer le développement du pemphigus sur les sites postopératoires, notamment [29,30] :

- La perturbation de la différenciation normale des kératinocytes et les remaniements vasculaires et conjonctifs des tissus en post opératoire,
- Les traumatismes de la jonction dermo-épidermique qui peuvent entraîner une exposition accrue aux antigènes épidermiques et être

responsable d'une propagation des épitopes et une présentation accrue des antigènes anti DSG,

- La perturbation de la différenciation normale des kératinocytes dans les régions de traumatisme antérieur (par altération des cadhérines).

Malheureusement, il n'existe actuellement aucun consensus pour prévenir les rechutes du pemphigus en postopératoire. Certains auteurs préconisent d'administrer 20 mg de prednisone pendant deux semaines après une intervention chirurgicale afin de prévenir les rechutes tout en pesant le rapport bénéfice/risque vu le risque infectieux et le retard de cicatrisation sous corticothérapie.

2. Facteurs cliniques

a) Phénotype clinique

Les trois grands types de pemphigus les plus fréquemment décrits sont: les pemphigus profonds où le clivage est profond supra basal, les pemphigus superficiels (PS) où le clivage est superficiel sous corné et le pemphigus paranéoplasique (PPN).

Dans notre étude, le nombre de patients avec pemphigus vulgaire et pemphigus foliacé est quasi identique dans les 2 groupes ; cependant le nombre de pemphigus herpétiforme est légèrement plus important dans le groupe avec rechute (5/92 *versus* 4/127). Pour les patients avec pemphigus végétant, 6/92 ont rechuté *versus* 13/127 ont assuré une rémission complète, les rechutes seraient moins fréquentes chez les patients avec pemphigus séborrhéique.

En ce qui concerne le nombre de rechute, les PV sont ceux qui ont rechuté le plus (7 fois), la moyenne de rechute était de 2 pour le pemphigus végétant *versus* 1.8 pour le pemphigus herpétiforme et vulgaire.

Concernant le délai moyen de rechute, il est défini comme la période entre le début de la maladie et l'apparition de rechute. Il est de 2 ans en moyenne pour un suivi régulier de 74 mois [16], et de 29 mois dans l'étude de Tosca et al. [31]

Dans notre série, la durée moyenne de rechute est de 56.7 mois soit 4 ans et 7 mois pour une durée de suivi de 30 ans, la corrélation entre le risque de rechute et la durée d'hospitalisation n'a jamais été étudiée.

Dans notre série, on remarque que la durée d'hospitalisation était légèrement plus élevée dans le groupe avec rechutes (86.79 mois) *versus* 79.25 mois dans le groupe rémission, cette différence est statistiquement non significative ($P > 0.05$) : la durée d'hospitalisation est non corrélée au rechutes.

Nous remarquons aussi que le pemphigus vulgaire rechute le plus : ce fait a été rapporté dans diverses études (vu qu'il s'agit de la forme la plus fréquente mais aussi la plus grave). La corrélation entre le phénotype clinique et le risque de rechute est un sujet débattu. En effet, selon l'équipe japonaise [13] il n'existe pas de phénotype clinique susceptible de rechuter le plus tout comme notre étude.

Cet avis n'est pas partagé par l'équipe de Cho et al. [32], selon ces auteurs, le pemphigus vulgaire serait plus susceptible de rechuter que le pemphigus foliacé et ce risque est d'autant plus élevé que la maladie commence par une atteinte muqueuse. En effet, le pemphigus vulgaire commence de façon insidieuse par des lésions muqueuses, qui intéressent :

- La muqueuse buccale : sous forme d'érosions douloureuses, traînantes pouvant gêner l'alimentation et être responsables de dénutrition et déshydratation avec amaigrissement important. Ce type d'atteinte peut s'étendre au niveau du pharynx, de l'œsophage jusqu'au rectum [33].
- Les muqueuses génitale et oculaire : ce type d'atteinte est rare ; les lésions peuvent être responsables de synéchies, de dyspareunie, et constituer une porte d'entrée infectieuse.

La méconnaissance de l'atteinte muqueuse du pemphigus et la confusion avec des aphtes ou des érosions post traumatiques est à l'origine d'un retard diagnostic avec le développement de formes sévères de pemphigus (PDAI >45)[34]. Dans notre étude le délai moyen de consultation (1ère consultation) était de 15.23 mois dans le groupe rechute *versus* 13.13 mois dans le groupe rémission., nos résultats suggère qu'un retard de diagnostic peut être une cause de rechute ($p < 0.05$). Dans l'étude de Ujiie et al., il était de 4.5 +/-7.7 mois alors que dans l'étude de Mohammed AF, il était de 1.7 +/-2.7 mois.

Dans l'étude de Cho et al., le risque de rechute était de 4,626 fois plus élevé chez les patients avec atteinte de la muqueuse buccale. De plus, ces patients ont moins répondu au traitement par Rituximab et ont récidivé plus fréquemment. Par ailleurs, le risque de rechute chez ces patients (avec atteinte muqueuse) était équivoque chez les 2 sexes.

Dans notre série, les patients, chez qui la maladie débute par une atteinte de la muqueuse buccale rechutent plus fréquemment 32.7% VS 22% chez le groupe en rémission ($P=0,028 < 0.05$) ; il n'y a pas de différence entre les deux groupes concernant les autres sièges des lésions (peau et cuir chevelu). Par ailleurs, les rechutes peuvent intéresser un ou plusieurs sites à la fois : chez nos patients, les rechutes étaient surtout cutanéomuqueuses. Au niveau cutané, le tronc est le plus souvent affecté (42%) suivi des membres (23%). La localisation au sein de la muqueuse buccale n'a pas été spécifiée, ces patients avaient souvent une atteinte multifocale (endojuguale et du palais (20%).

Le nombre de rechutes chez les patients pemphigus a été étudié par une minorité d'auteurs dans l'étude de Mohammed AF : 42 patients ont rechuté au moins 1 fois et 29 patients ont rechuté plusieurs fois (2 rechutes chez 11 patients et 3 ou plus chez 18 autres malades) [15]. Dans notre série, 59 cas ont rechuté 1 seule fois, 20 cas ont rechuté 2 fois, 1 seul patient a rechuté 7 fois.

b) PDAI ET BSA

En ce qui concerne le PDAI (pemphigus disease activity index) aucune étude à notre connaissance, n'a étudié l'impact du PDAI sur les rechutes. Dans notre série, le PDAI était sévère dans les deux cas ; tous les patients ayant rechuté avaient un PDAI modéré à sévère. Dans l'étude Indienne, l'atteinte de la surface cutanée a été comparée chez les patients en rémission complète et ceux ayant rechuté, les auteurs ont conclu que les patients, ayant un score $>$ ou égale à 3

de BSA (body surface area) ou un BSA > 15% ainsi qu'une atteinte cutanée extensive étendue lors du diagnostic, étaient plus à risque de rechuter mais aussi avaient un mauvais pronostic avec des taux de mortalité plus importants. De plus les auteurs ont trouvé une corrélation entre le taux anticorps anti DSG1 et la BSA au moment du diagnostic et de rechute mais aussi entre les anticorps anti DSG3 et l'OSA (oral surface area) [15] [35]. Dans notre étude, nous avons retrouvé une nette relation entre le PDAI et le risque de rechute ($p < 0.001$) de même que les patients avec des comorbidités préexistantes ou des complications sont plus à risque de rechute. Il est important de mentionner qu'il n'y avait pas de différence en terme d'association à des maladies auto immunes ou à des dermatoses inflammatoires entre nos deux groupes. La présence de néoplasies associées a été retrouvée surtout dans le groupe en rémission (10/127) soit 7.8 %.

c) Prurit

Dans certaines dermatoses, le prurit est considéré comme un signe d'activité voire de gravité de la maladie, tel est le cas du lichen ou de la dermatomyosite [36].

En ce qui concerne les maladies bulleuses, des données récentes suggèrent que le prurit de la pemphigoïde bulleuse, par exemple, pourrait être lié à des niveaux élevés d'IL31 au niveau cutané [37], ce qui correspondrait histologiquement à la présence d'un infiltrat dense d'éosinophiles qui produisent et libèrent de l'IL31 [38]. Cette cytokine est bien connue pour l'induction du prurit via des mécanismes inflammatoires et neuronaux complexes [39]. De plus, l'histamine libérée par les basophiles semble jouer un rôle surajouté. En matière de pemphigus les symptômes subjectifs les plus fréquemment rapportés par les patients sont les brûlures (83,1%), la douleur (68,4%) et le prurit (47,5%) [40].

Sur le plan histologique, les facteurs cellulaires responsables de l'inflammation dermique sont : les neutrophiles, les mastocytes et les plasmocytes. Bien qu'il

existe peu de données systématiques sur le prurit dans le pemphigus ; Rencz, Brodzky et al. considèrent ce signe fonctionnel comme paramètre pour évaluer si la maladie est contrôlée ou non [41].

En effet, une étude a apprécié le prurit chez les patients pemphigus en utilisant le BPDAl pruritis score (Bullous Pemphigoid Disease Area Index) utilisé dans la pemphigoïde bulleuse, les résultats de cette étude étaient les suivants [42] :

- Le pemphigus foliacé est plus prurigineux que le pemphigus vulgaire ;
- L'atteinte cutanée isolée était plus prurigineuse que l'atteinte cutanéomuqueuse ;
- Le taux d'anticorps anti DGS1 ainsi que le PDAI étaient corrélés au BDPAl pruritis score,
- L'absence de corrélation entre le taux IgE, éosinophilie sanguine et prurit chez les pemphigus (contrairement à la pemphigoïde bulleuse)
- Le pemphigus pourrait être aussi prurigineux que la pemphigoïde bulleuse avec un retentissement sur la qualité de vie.

Dans l'étude de Kanwar et al., le prurit était un signe d'activité de la maladie [43], ce qui a été confirmé par l'étude de Guliani, pour ces auteurs, l'installation d'un prurit pour la première fois chez un patient en rémission complète est non seulement un signe d'évolutivité mais aussi un signe de rechute. De plus, ces auteurs ont noté que le prurit quel que soit son apparition (début, pendant la maladie ou chez un patient en rémission complète), est indicateur de rechute.

Dans notre étude, la moitié des patients ayant rechuté avaient un prurit, seuls 16% dans le groupe avec rémission se plaignaient d'un prurit. Cependant, vu le nombre important de cas non précisé (présence ou absence de prurit), ces données restent non concluantes. Parmi les patients ayant rechuté, seuls 30% ont présenté un prurit au moment de la rechute.

L'intervalle entre l'apparition du prurit et la rechute était de 13.5 jours dans l'étude de Guliani, il était plus élevé (82.47 jours) dans notre étude.

d) Phénomène de Koebner

Le phénomène de Koebner a été décrit pour la première fois en 1877 par Heinrich Koebner chez les patients psoriasiques. Il est défini comme l'apparition de nouvelles lésions sur une peau saine après traumatisme de celle-ci. Ce phénomène a depuis été noté dans diverses pathologies dermatologiques tel : le lichen, la maladie de Kaposi, le molluscum contagiosum....[44]. Dans le cadre des dermatoses bulleuses auto-immunes, il est important de le différencier du signe de Nikolsky (apparition de lésions bulleuses sur une peau d'apparence normale immédiatement après une pression appliquée par le pouce sur la peau).

Dans le pemphigus, rares sont les cas rapportés induit par Koebnerisation, peut-être en raison de sa faible incidence au cours de la maladie : il peut survenir soit chez un patient avec des lésions préinstallées ou les déclencher chez un patient naïf ou en rémission clinique.

Le mécanisme exact par lequel ce phénomène se produit est encore inconnu, il peut être multifactoriel impliquant une susceptibilité génétique individuelle, des facteurs environnementaux, des facteurs immunologiques mais aussi des paramètres de cicatrises. En effet, le traumatisme entraîne une perturbation de la jonction dermo-épidermique, ce qui est responsable d'une surexpression et donc présentation d'antigènes épidermiques (DSG 1 et DSG3...) et conduire au phénomène de « propagation de l'épitope » ou le « spreading epitope phenomenon » [29]. Une autre théorie, proposée par Ruocco et Pisani [45] est la modification des groupes sulfhydryle des antigènes-desmogléines entraînant une acantholyse. Mis à part la surexpression antigénique, une autre théorie

stipule qu'un épithélium traumatisé avec la réaction inflammatoire engendrée met à nu les antigènes DSG -bien qu'elles soient en très petites quantité- ce qui les exposeront d'avantage aux anticorps circulants. C'est ce qui explique :

- e) d'une part, que le phénomène de Koebner entraîne des lésions de pemphigus sur le site où a eu lieu le traumatisme mais aussi sur la peau saine adjacente ou à distance ;
- f) d'autre part, le faible taux d'anticorps anti substance intercellulaire à l'IFI.

De plus, le processus de cicatrisation lui-même constitue un obstacle quant à la différenciation normale des kératinocytes, les rendant plus vulnérables.

L'induction des bulles et des érosions post Koebner peuvent être dues : à des rayonnements ionisants, une intervention chirurgicale, des brûlures ou encore à des peelings chimiques. Mehregan et al [46] ont rapporté un cas de PV de localisation nasale après rhinoplastie, il a également été rapporté chez un patient ayant bénéficié d'une greffe capillaire [47], mais aussi en post cupping therapy (hijama)[48]. Dans notre étude le phénomène de Koebner était retrouvé chez 18 cas, soit dans 20% des cas, principalement au niveau de la muqueuse buccale chez des patients atteints de pemphigus vulgaire. En effet, le port de dentier, ainsi que les soins dentaires agressifs peuvent perturber la cohésion des couches épidermiques et être responsables d'un clivage avec acantholyse. De plus, nos habitudes culturelles (tel que le gommage, Hijama) sont d'importants facteurs déclencheurs de rechute. Dans notre étude, la rechute cutanée secondaire à la friction (gommage, vêtements serrés) a été notée chez 6 cas.

L'intervalle entre l'exposition à un traumatisme donné et la koebnérisation est généralement entre 10 et 20 jours. Des durées plus courtes (3 jours) ou plus longues (2 mois voire quelques années) ont également été rapportées.

Il est donc recommandé chez les patients pemphigus d'éviter toute sorte de traumatisme en aménageant le mobilier par exemple ; le brossage des dents doit se faire en utilisant une brosse à dent souple, les soins dentaires doivent être doux tout en avisant le dentiste des risques de rechutes, les vêtements doivent être amples, les habitudes cosmétiques, tels : le gommage, peelings, frottements lors du démaquillage, doivent être proscrits.

a) Switch phénotypique

Le phénomène de « transition » ou de « switch » phénotypique a été décrit pour la première fois en 1991 [49] et seuls une vingtaine de cas sont rapportés dans la littérature. La transition de pemphigus vulgaire en forme superficielle (pemphigus séborrhéique) est plus fréquente qu'un switch d'un PS en vulgaire. La durée moyenne de ce switch est très variable : de 3.8 ans en moyenne avec des extrêmes de 6 mois à 20 ans [50].

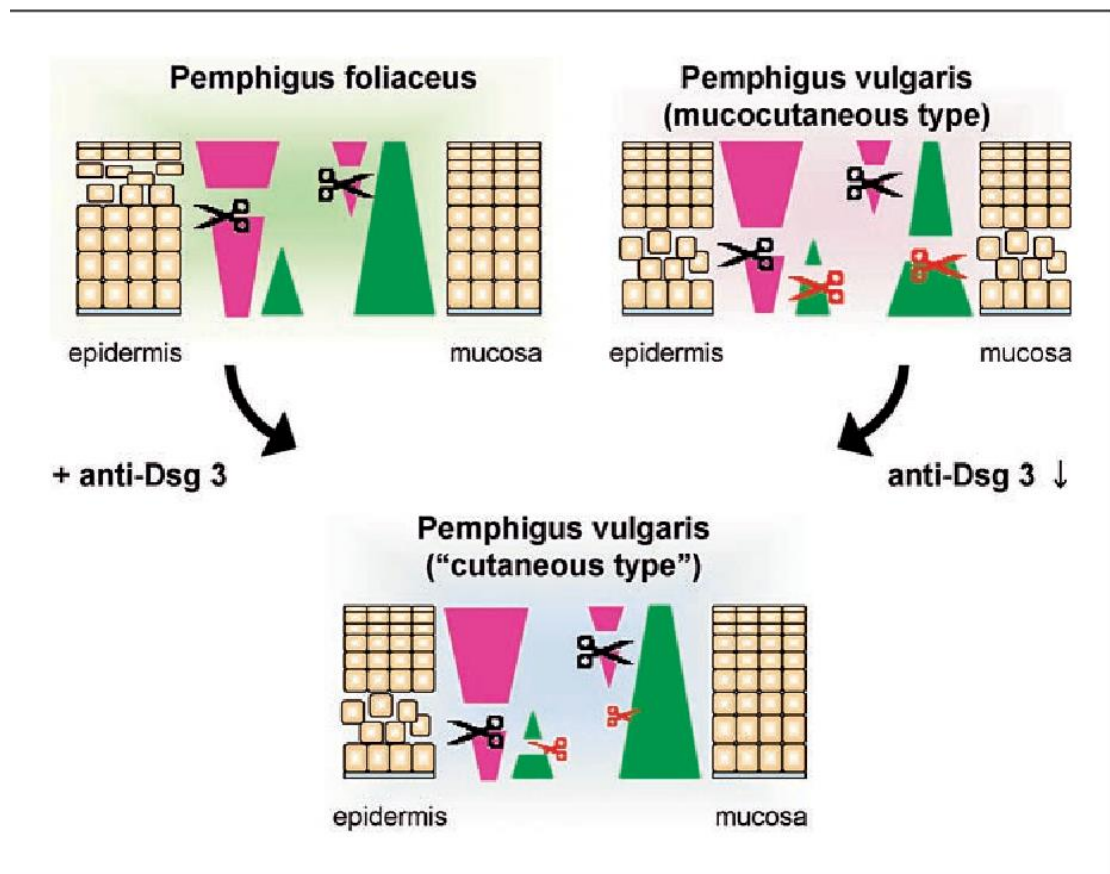
Dans notre étude, parmi les 92 rechutes, 17 patients ont rechuté sous formes de switch phénotypique avec des transitions d'une forme superficielle à profonde ou de profonde à superficielle ou entre les formes profondes ou superficielles entre elles. Dans notre série, les « transitions phénotypiques » intéressent surtout les formes profondes qui rechutent en formes superficielles dans 58% (5 cas de pemphigus vulgaire en pemphigus séborrhéique), suivi des formes superficielles en profondes.

Par ailleurs, de très rares cas de coexistence de PV et PS ont été rapportés et un seul cas de transformation de PV en PS, puis de nouveau en PV. La transition

phénotypique peut se faire entre les formes superficielles et profondes mais aussi au sein du même groupe (pemphigus vulgaire en végétant par exemple).

Le mécanisme de transition reste aussi un mystère. Cependant, la « transition immunologique » suit la « transition clinique », par exemple : un passage d'anti DSG 1 à DSG3 [51].

Il a été proposé par Nagasaka et al. que le pemphigus foliacé (PF) serait une forme de transition vers le pemphigus vulgaire purement cutané. En effet, il existerait 2 types de pemphigus vulgaire : cutané pur et mucocutané. Ces 3 types de pemphigus (foliacé, vulgaire cutané pur et mucocutané) sont distincts par leurs profils d'auto-anticorps : les patients PF ont uniquement des IgG anti-Dsg1, les patients pemphigus vulgaire muqueux ont uniquement des IgG anti-Dsg3 et les PV avec atteinte cutanéomuqueuse ont les deux anticorps même si, sur le plan clinique le pemphigus foliacé peut être similaire au PV cutanée pure. La théorie de la compensation des Dsg explique cette possible transition. En effet, la distribution des Dsg1 et Dsg3 est variable au niveau cutané et muqueux. La DSG1 s'exprime tout au long de l'épiderme avec une élévation de leur nombre au niveau des couches superficielles (PF), tandis que la Dsg3 est exprimée dans la partie inférieure de l'épiderme mais aussi au niveau des membranes muqueuses. Le schéma proposé par Nagasaka et al. explique la possibilité du passage d'un PF ou d'un PV mucocutané vers un PV purement cutané via la théorie de compensation des desmogléines (figure 8) [52].



2

Figure 8 : transition d'un PF ou PV mucocutané vers un PV cutané pur.

Dans notre série, 7/39 cas en rechute avaient une atteinte stricte de la muqueuse buccale *versus* 4/44 dans le groupe rémission, 31/39 avaient une atteinte cutanéomuqueuse dans le groupe rechute *versus* 40/44 dans le groupe rémission.

Nous remarquons que les patients pemphigus vulgaire avec atteinte muqueuse pure rechutent plus fréquemment, il n y a pas de différence statistiquement significative entre les pemphigus vulgaires avec atteinte cutanéomuqueuse en rémission et ceux en rechutes : 1 seul pemphigus vulgaire avec atteinte cutanée isolée a été recensé dans notre étude, le seul ayant rechuté.

3. Facteurs immunologiques

a) Immunofluorescence direct (IFD)

L'IFD est une technique simple qui consiste à la réalisation d'une biopsie cutanée en péri lésionnel et fixation du fragment avec du sérum salé. Son but est de mettre en évidence la présence d'anticorps anti substance intercellulaire circulants réalisant un aspect en « maille de filet ». Il s'agit d'un examen avec une sensibilité de 90%, très spécifique, mais avec de nombreux faux positifs (toxidermie, brûlure...) par production d'ac pemphigus like.

Des études antérieures ont démontré qu'une IFD négative réalisée pendant les périodes de rémission clinique était le reflet d'une rémission immunologique [53] et que les rechutes survenaient dans les 3 mois après arrêt du traitement immunosuppresseur chez des patients ayant re-positivé leurs IFD alors qu'elle était négative au moment d'une rémission clinique [54].

Dans l'étude de Guliani et al., la positivité de IFD (dépôt d'IgG et de C3) au début de la maladie était un facteur de rechute. En effet, dans cette étude, les rechutes cliniques sont survenues dans les 9 mois qui suivent le diagnostic.

Dans notre étude, l'IFD était positive chez 32% des malades (G1 et G2 confondues). Elle était positive chez 46 patients en rémission soit dans 36% des cas et chez 25 patients du groupe rechute soit dans 27% des cas. Nous n'avons pas réalisé d'IFD au moment de la rechute. Nos résultats suggèrent qu'il n'existe pas de corrélation entre la positivité de l'IFD au moment du diagnostic et du risque de rechute.

Ainsi, les résultats de l'IFD peuvent indiquer soit une rémission, soit une exacerbation de la maladie. Le traitement doit donc être poursuivi chez les patients ayant des résultats d'IFD positifs car ils ont un risque élevé de rechute [55]. Tandis que les patients chez qui la répétition de l'IFD s'avère négative au moment de la rémission clinique pourrait être considérée comme un marqueur

possible d'une guérison apparente de la maladie, et le traitement peut être arrêté chez ce groupe de patients.

Chez Les patients en rémission qui refusent de subir des biopsies cutanées répétées, les auteurs Rao R, Dasari K et al. ont proposé comme alternative de réaliser les IFD au niveau du cuir chevelu. En effet, l'IFD dans cette localisation constitue un substrat idéal car il s'agit d'un test simple et non invasif avec un degré élevé de sensibilité et de spécificité ; les auteurs de cette étude ont comparé les résultats d'IFD réalisés à deux sites différents : (1) au niveau du cuir chevelu et (2) au niveau cutanée en péri lésionnel. Ils ont trouvé que les patients avec persistance des lésions cutanées pouvaient avoir une IFD négative alors qu'elle restait positive au niveau du cuir chevelu, et que l'IFD réalisée au niveau du cuir chevelu renseignerait de manière plus précise sur le risque de rechute et/ou de rémission. L'explication probable d'une telle découverte est que le follicule pileux avec sa gaine épithéliale externe constitue un réservoir plus important d'antigènes. En conséquence, les anticorps peuvent avoir une plus grande affinité pour ces structures et peuvent y rester pendant une période relativement plus longue, pour pouvoir être détectés par l'IFD par rapport à la peau. De plus, l'application de topique à base de dermocorticoïdes au niveau cutanée entraîne une négativité de l'IFD [56].

b) Dosage des anti DSG1 et DSG 3 par ELISA

Le pemphigus est une maladie bulleuse auto-immune caractérisé par la présence d'anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques. Le tableau suivant résume les différents antigènes cible en fonction du type de pemphigus [57]:

Antigènes cibles des IgG du pemphigus

1. Adhesion molecules

- Collagen XVII (a.k.a. BPAG2)
- Desmocollin 1
- Desmocollin 2
- Desmocollin 3
- Desmoglein 1
- Desmoglein 2
- Desmoglein 3
- Desmoglein 4
- Desmoplakin 1
- Desmoplakin 2
- E-cadherin
- Intercellular adhesion molecule 1
- Plakoglobin (a.k.a. γ -catenin)
- Plakophilin-3
- Platelet/endothelial cell adhesion molecule

2. Cell membrane receptors

- Acetylcholine receptor
- Acetylcholine receptor, Mj muscarinic
- Acetylcholine receptor, M2 muscarinic
- Acetylcholine receptor, M4 muscarinic
- Acetylcholine receptor, M5 muscarinic
- Acetylcholine receptor, α 3 nicotinic
- Acetylcholine receptor, α 9 nicotinic
- Acetylcholine receptor, α 10 nicotinic
- Acetylcholine receptor, ϵ nicotinic

3. Annexins

- Fc ϵ R1a
- Neuronal voltage-gated K⁺ channel
- Pemphaxin [a.k.a. annexin 9]
- Taurine transporter-like molecule
- Thrombospondin receptor
- TNF receptor superfamily member 5
- Transmembrane 4 superfamily (a.k.a. tetraspanin family; CD37)
- PERP
- Parathyroid hormone 1 receptor
- TGF- β 3 receptor-associated protein
- Insulin-like growth factor 1 receptor

4. Immunologic/hematologic antigens

- Hemoglobin ε 1
- Immunoglobulin heavy-chain constant region 72 (Fc-IgG2)
- Interferon regulatory factor 8
- Interleukin 1 receptor accessory protein-like 2
- Sialic acid binding Ig-like lectin 3 (CD33)
- Signaling lymphocytic activation molecule 5 (CD84)
- T-cell surface antigen (CD2)

5. Neuronal/oncologic antigens

- Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6
- NADH dehydrogenase-like protein
- Neuronal cytoplasmic collapsin response mediator protein 5
- Nicotinamide/nicotinic acid mononucleotide adenylyltransferase 2
- Unclassified neuronal antigen
- Peripheral myelin protein 22

6. Thyrogastric cluster antigens

- Gastric parietal cell antigen
- Glutamic acid decarboxylase (GAD65)
- Proline dehydrogenase 1
- Microsomal antigen
- Thyroperoxidase

Tableau 26 : antigènes ciblés par les IgG du pemphigus

Actuellement de nouvelles cibles antigéniques ont été décrites ; elles concernent non seulement les desmosomes (desmogleine et desmocolline) mais aussi les constituants même des kératinocytes (mitochondries, acétylcholine...).

Les anticorps quant à eux sont de 4 types : IgG1, IgG4, IgM et IgA., leur taux est corrélé à l'activité de la maladie, et ont un intérêt dans le suivi, car ils constitueraient un facteur prédictif de rechute. Ainsi, un taux élevé d'IgG 4 témoignerait d'une forme aiguë alors qu'un taux élevé d'IgG 1 témoigne d'une rémission [58].

De nombreuses études, ont démontré que les anticorps anti-Dsg3 persistent plus longtemps dans le PV, y compris lorsque celui-ci est en rémission clinique prolongée. Une étude récente [59], confirmant celle de Kwon et al. [60], montre

qu'à long terme, la moitié des malades en rémission complète après traitement par Rituximab présentaient une persistance des anticorps anti-Desmogélines 3 avec disparition des anti-Dsg 1 sériques. Cependant, la persistance des Ac anti-Dsg3 n'était pas associée à taux plus élevé de rechute chez les patients avec PV, contrairement aux Ac anti-Dsg1. La corrélation entre anticorps anti-DSG 3 est donc moins bonne et il semble donc difficile de pouvoir proposer à titre systématique un traitement par Rituximab en cas de clones non pathogènes des anti-DSG3 même en cas de rémission complète prolongée.

Par ailleurs l'étude de Saleh et al. a noté que les patients avec rechute précoce post Rituximab avaient un taux élevée anti DSG1 par rapport aux patients ayant rechuté tardivement [61].

Une autre étude s'est intéressée à la corrélation et l'interprétation des taux des anticorps anti DGS1 et DSG3 en fonction du type d'atteinte clinique (cutané ou muqueuse), ils ont conclu les anti DSG1 étaient plus corrélés à une rechute muqueuse que les anti DSG 3. Contrairement à ces données, Daneshpazhooh et al. ont démontré qu'un taux >20 Ui/ml d'anticorps anti DSG3 était associé à des rechutes précoces chez les patients atteints de pemphigus [62]

Dans l'étude de Uijie et al., le taux initial d'anti DSG1 et DSG3 n'était pas corrélé au risque de rechute [13]

Selon les résultats de l'étude de Genovese et al. [16], l'interprétation des taux anti DSG1 et anti DSG3 doit prendre en considération le taux initial d'anticorps et le BSA et OSA ; ils ont déduit que :

- i. La persistance de la positivité des anti DSG1 prédisait une rechute chez les patients ayant un taux initial : anti DGS1 – et anti DSG3 +

- ii. L'absence de la négativité des anti DSG 3 chez des patients en rémission clinique est un facteur prédictif de rechute chez les patients ayant un taux initial anti DSG3+ uniquement.
- iii. Anti DSG 1 n'est pas un bon marqueur de rechute chez les patients ayant un taux initial d'anti DSG 1 + et anti DSG3 -,
- iv. Les patients avec un taux anti DSG 1 uniquement n'est pas un bon marqueur de suivi à cause du nombre élevé de clones anti DSG 1 non pathogènes au moment de la rémission comme il a été suggéré par Kamiya et al. [63].

c) Immunofluorescence indirecte (IFI)

L'IFI sur peau humaine normale ou sur œsophage ou langue de rat ou œsophage de singe, permet la recherche d'anticorps anti-épiderme/anticorps anti-substance intercellulaire. Le taux de ces anticorps est parallèle à l'étendue des lésions et a une certaine valeur pronostique, une absence d'Ac ou des taux très faibles sont en principe garants d'une évolution favorable sous traitement). La recherche d'anticorps par la technique IFI est positive dans 80 % des cas environ.

En ce qui concerne le taux initial d'anticorps anti substance intercellulaire, beaucoup d'auteurs considèrent qu'il est corrélé à la gravité et à la sévérité de la maladie et donc au PDAI mais qu'il ne serait pas corrélé au risque de rechute. Une seule étude a par contre objectivé que les patients avec un titre d'anticorps IgG plus élevé étaient plus susceptibles de présenter une récurrence. Par conséquent, ils ont conclu que le titre d'IgG et son augmentation peuvent fournir des informations concernant la progression du pemphigus et le risque de sa récurrence [64].

Dans notre étude, vu le manque du dosage des 2 principaux anticorps anti DSG1 et DSG3, le taux d'IFI a été interprété et comparé chez les groupes avec et sans

rechute. On remarque que le taux d'anticorps anti substance intercellulaire à l'IFI était équivalent dans les deux groupes, il n'y a donc pas de différence significative entre les deux groupes ($P>0.05$) ; les patients ayant rechuté avec un taux d'IFI élevé sont équivalents à ceux ayant assuré une rémission complète.

4. Biomarqueurs et facteurs hématologiques

a) Biomarqueurs CD19+ et CD4 +

Les acteurs cellulaires et leurs interactions dans le pemphigus jouent un rôle très important dans le maintien de la réaction inflammatoire et dans l'entretien de l'immunité humorale avec production d'anticorps anti DSG par les plasmocytes.

Les connaissances sur les populations de lymphocytes B (LB) responsables de l'activité du pemphigus ont beaucoup évolué. Chez les patients atteints de pemphigus, il a été démontré que la population de LB comprend des lymphocytes B auto-réactifs produisant des anticorps ciblant les desmoglénines, directement responsables de l'activité de la maladie, et des lymphocytes B régulateurs (LB reg). Après traitement par Rituximab, l'activité de la maladie s'est avérée être associée à des titres élevés d'auto-anticorps circulants et à une augmentation des LB auto-réactives, alors que la rémission clinique a été associée à un changement dans les populations de cellules B, car le répertoire des LB est passé d'oligoclonal à polyclonal lors de la reconstitution après traitement, avec une augmentation des cellules B immatures et transitionnelles produisant de l'IL-10. Les mécanismes conduisant à l'apparition de cellules B auto réactives, le rôle précis de LB-reg dans la tolérance immunitaire et les facteurs déclenchant le déséquilibre entre pro auto-immun et les cellules B immunitaires régulatrices conduisant à l'activité du pemphigus restent à découvrir.

Mise à part la présence de LB auto réactifs circulants, l'étude de Zhou et al. [65] a objectivé la présence de structures « de type lymphoïdes ectopiques diffuses (ELS)» dans les lésions du PV et du pemphigus foliacé. En effet, ces lésions (érosions et bulles) contenaient des centroblastes, des plasmoblastes et des plasmocytes, qui récapitulaient les différentes étapes de la différenciation des cellules B (figure 9) [66]. Des niveaux élevés d'expression d'ARNm des facteurs de transcription liés à la différenciation BLIMP-1, IRF4 et BCL-6 ont été observés dans les lésions de pemphigus. De plus, l'analyse du répertoire des récepteurs des cellules B a révélé l'expansion clonale des cellules B lésionnelles. Ces dernières pourraient recirculer parmi les lésions, les ganglions lymphatiques et le sang périphérique. Des niveaux d'expression accrus d'ARNm de plusieurs chimiokines dans les lésions de pemphigus et des niveaux d'expression élevés de récepteurs de chimiokines sur les cellules B lésionnelles ont également été observés. Collectivement, ces résultats montrent que les ELS dans les lésions de pemphigus pourraient agir comme une niche, soutenant la différenciation des cellules B in situ et l'expansion clonale, c'est ce qui expliquerait le traitement par Rituximab en intralésionnel par certains auteurs.

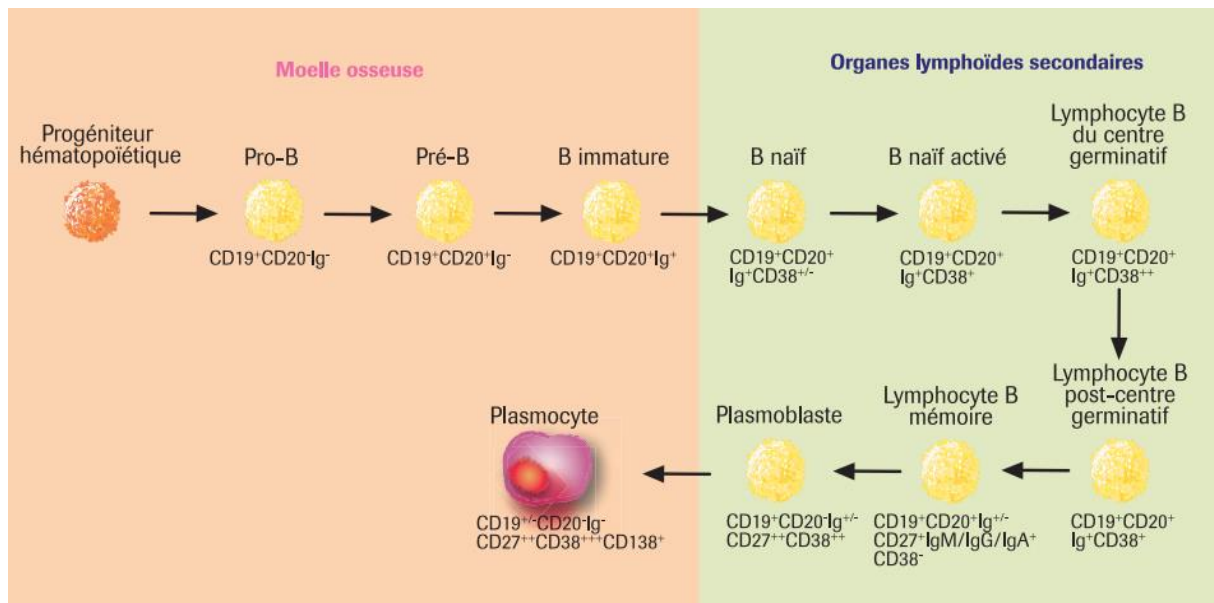


Figure 9 : Différentiation et marqueurs des LB [66]

Afin de mieux identifier les facteurs de rechutes et vu que le lymphocyte B constitue une cible majeure par les thérapies anti CD20, plusieurs chercheurs se sont intéressés aux marqueurs de ces cellules (CD19 et CD20) mais aussi aux lymphocytes T CD4, afin de comparer leurs taux en pré traitement par Rituximab et en post traitement.

Dans l'étude de Guliani et al., l'augmentation du taux des CD19+ au moment du diagnostic était corrélé à un risque plus élevé de rechute clinique à 33.3% à 3 mois et de 58.3% entre 6 et 9 mois [35].

Selon Albers et coll., les rechutes clinico-immunologiques des patients pemphigus seraient liées à une repopulation par les CD19+, cette repopulation après traitement par Rituximab serait de 8.58 mois et la durée entre la repopulation et la rechute est de 7.99 mois après une rémission clinique de 14.66 mois [67]. Par ailleurs, il existerait une relation inverse entre une diminution du taux de CD4 périphérique et la rechute. En effet, le risque de rechute diminue avec une augmentation du taux de CD4+ > 200cells/ul. Il a été également

rapporté que le taux de CD4 diminue après plusieurs cures de Rituximab, ce mécanisme de déplétion n'est pas clair, mais pourrait être expliqué par le fait qu'une faible population de LTCD4+ exprime le CD20 et est donc la cible des thérapies anti CD20. Une diminution du taux de LT CD4+ circulants régulateurs a été décrites chez les patients chez qui la maladie était active. Ces cellules (LT CD4+ régulateurs) seraient donc nécessaires pour prévenir les rechutes. Les auteurs de cette étude ont conclu qu'un taux de CD4+ <400 cells/ul ainsi qu'un taux de CD19> 5cells/ul était considéré comme risque de rechute. En outre, les patients ayant obtenu une rémission à long terme après Rituximab se sont avérés avoir des niveaux accrus de lymphocytes B régulateurs circulantes contrairement aux patients dont la rémission n'était pas obtenue (persistance de la maladie active). Il est donc possible qu'après traitement par Rituximab, le rétablissement des fonctions des lymphocytes B nécessite une interaction avec les lymphocytes CD4 T-régulateurs, dont l'absence entraîne une expansion des cellules B autoréactives et une rechute.

Dans notre étude, une minorité de patients n'ont pu réaliser cet examen (cytométrie en flux) que depuis 2020. En effet, cet examen non seulement coûteux, n'est disponible que dans certains laboratoires spécialisés. Par conséquent, vu le faible échantillonnage, ces patients ont été exclus de l'étude.

b) Facteurs hématologiques

Une récente étude de 2021 de Lyakhovitsky A et al. [68] a axé ses recherches sur la possibilité d'éventuels facteurs hématologiques de rechute, les résultats de cette étude ont objectivé que le rapport neutrophiles/lymphocytes et le rapport plaquettes/lymphocytes étaient corrélé à l'activité de la maladie, tandis que le rapport plaquettes/neutrophiles et le volume plaquettaire moyen n'était pas significatif. En effet, le rapport neutrophiles/lymphocytes diminuait significativement en rémission ($p < 0,001$) et augmentait significativement en rechute ($p < 0,01$). Le rapport plaquettes/lymphocytes a significativement diminué en rémission ($p < 0,001$) et n'a montré aucun changement significatif pendant la rechute. Par contre, le rapport plaquettes/neutrophiles augmente significativement en rémission ($p < 0,001$) et diminue significativement en cas de rechute ($p < 0,001$). Le volume plaquettaire moyen a augmenté de manière significative en rémission ($p < 0,001$) et a diminué de manière non significative lors de la rechute. Ces données suggèrent l'importance de la réalisation des 2 rapports : neutrophiles/lymphocytes et plaquettes/lymphocytes au moment du diagnostic et au moment de la rechute. D'autres études restent nécessaires sur de larges populations afin de pouvoir expliquer ces variations sur le plan physiopathologique et comprendre leurs impacts thérapeutiques.

5. Facteurs thérapeutiques

L'objectif principal du traitement du pemphigus est l'obtention d'une rémission complète et surtout le maintien de cette rémission. Cela implique l'arrêt de formation des bulles, la cicatrisation des érosions cutanées et/ou muqueuses et le sevrage du traitement. Les objectifs secondaires du traitement restent le contrôle de la maladie, le maintien de la négativité des taux d'anticorps, la dégression plus rapide de la corticothérapie en limitant ses effets secondaires et l'amélioration de la qualité de vie [69].

Le traitement du pemphigus passe par deux étapes essentielles :

- La première est le traitement d'attaque, qui vise à contrôler la maladie ; il dépend de la sévérité de la maladie.
- La deuxième est le traitement d'entretien, celui-ci a pour but de maintenir une rémission complète (l'objectif de cette phase est aussi le sevrage thérapeutique). Cette étape comprend deux phases essentielles :
 - La 1^{ère} consiste en la phase de consolidation : le traitement par corticothérapie est maintenu à forte dose (pleine dose) jusqu'à la guérison des lésions ;
 - La phase d'entretien où le traitement va être progressivement diminué. Si plusieurs médicaments immunosuppresseurs ont été administrés, ils seront progressivement diminués jusqu'à leurs posologies minimales afin d'éviter une réapparition des lésions. Le schéma de dégression n'est pas codifié : il se fait au cas par cas en fonction de la réponse clinique, car une décroissance trop rapide est un des facteurs de rechute et, à l'inverse, une dégression trop lente est inutile et augmente non seulement le risque d'effets secondaires des traitements, mais également la durée d'hospitalisation et le risque d'infections nosocomiales...

Le choix donc du traitement est basé sur plusieurs paramètres : l'âge, les comorbidités, le type de pemphigus, la sévérité de la maladie (PDAI). La corticothérapie à des doses de 1-2mg/kg/j reste le gold standard depuis les années 1950 ; elle est utilisée pour ses propriétés anti inflammatoires et immunosuppressives et est souvent associée à des agents d'épargne :

- Dapsone (disulone) : est un dérivé sulfoné qui a des propriétés anti inflammatoires en agissant sur le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles. Dans notre contexte, cette molécule est délivrée en intra hospitalier et est réservée aux formes superficielles et chez les patients avec pemphigus herpétiforme.
- L'Azathioprine est un agent cytolytique de la famille des analogues des bases puriques, il a une action sur lymphocytes T et les autres cellules hématopoïétiques et possède par ailleurs un effet antiprolifératif. La dose recommandée dans le pemphigus est de 1 à 3 mg/kg/j.
- Le Mycofénoate mofétil (MMF) est une prodrogue de l'acide mycophénolique. Ce dernier représente un inhibiteur spécifique, non compétitif de l'enzyme inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) avec laquelle il se lie de manière réversible. Le rôle principal du MMF est sa capacité à empêcher la multiplication et la prolifération des lymphocytes B et T. Il aurait aussi la capacité d'inhiber la sécrétion d'anticorps et la glycosylation des molécules d'adhésion ainsi que la multiplication des myocytes (cellules du muscle lisse des parois vasculaires).
- Les immunoglobulines IV constituent aussi une bonne alternative à la dose de 2g/kg/j pendant 2 à 5 jours, elles permettent d'induire une apoptose des lymphocytes T, de neutraliser les auto-anticorps pathogènes et d'agir

contre les BAFF (facteur activateur des lymphocytes B qui appartient à la famille des TNF).

- D'autres traitements immunosuppresseurs ont été utilisés tels : le cyclophosphamide, la ciclosporine et le méthotrexate.

Ces dernières années, les anti CD 20 ont été utilisés en 1^{ère} intention dans le pemphigus modéré à sévère : le Rituximab (mabthera®) a été approuvé par la FDA en 2018 et l'EMA en 2019 [70], il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. La protéine CD20 est un antigène transmembranaire très spécifique des LB. Il s'agit d'une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures. Il n'est pas exprimé par les cellules souches hématopoïétiques ni par les précurseurs les plus précoces ni encore par les plasmocytes normaux. Le rôle du Rituximab est toujours sujet de recherche, en effet tous ses mécanismes d'action ne sont pas encore élucidés mais son action la plus connue réside dans sa capacité à réguler le taux de calcium à travers les membranes cellulaires. Il intervient dans la transduction d'un signal au cours de l'activation et de la différenciation du LB.

Le Rituximab induit la déplétion lymphocytaire B par trois mécanismes principaux : apoptose par la voie mitochondriale (cytochrome C) en utilisant l'activation de la Caspase 3, cytotoxicité dépendante du complément, cytotoxicité médiée par l'anticorps [71], il exercerait également une action de rétrocontrôle négatif sur les LT auxiliaires qui interagissent spécifiquement avec les desmoglénines 1 ou 3 [72].

L'usage croissant du Rituximab dans les pathologies auto-immunes et inflammatoires réside dans sa capacité à induire une déplétion centrale du LB et donc la réduction de la production d'auto-anticorps. Le Rituximab induit une déplétion lymphocytaire B profonde et durable (6 à 12 mois) avec une modification du répertoire des LB c'est-à-dire une disparition des cellules auto-

réactives et reconstitution d'un répertoire normal B ce qui expliquerait la rémission prolongée (disparition totale des lésions) voire même la guérison.

La plupart des études ayant analysé les rechutes sous traitement concernent les patients ayant été traités par Rituximab, vu qu'il n'y a pas à ce jour de consensus international de traitement des rechutes mais seulement des propositions.

Les principaux facteurs thérapeutiques ayant été rattachés aux rechutes sont : la dose initiale de corticothérapie, la dose de corticothérapie au moment de la rechute, la non adhérence au traitement par les patients ainsi qu'une dégression trop rapide de la corticothérapie.

Dans l'étude de Kiliç et al. [14], la dose de corticothérapie sous laquelle les patients avaient rechuté était de 8.65 +/- 10.55 mg soit entre 4-30 mg, la plupart des patients étaient sous 4 mg, cette dose était de 0.1mg/kg/j dans l'étude de Ujie et al. [13] et de 0.12 mg/kg/j dans l'étude de Genovese [16]. Dans notre étude, les rechutes surviennent à une dose variant de 0.3 mg/kg/j (<20 mg) à 0.7 mg/kg/j (20-60mg) mais aussi lors du sevrage de la corticothérapie (0 mg).

L'étude japonaise de Ujie a objectivé que les rechutes étaient plus importantes lorsque la dose initiale de corticothérapie était inférieure à 1mg/kg/j surtout chez les pemphigus avec atteinte cutanéomuqueuse : les patients ayant rechuté avaient bénéficié d'une dose de 0.78+/- 0.24mg/kg/j *versus* 1.01+/-0.01mg/kg chez les patients ayant accompli une rémission complète. Dans notre étude, tous nos patients ont bénéficié d'une dose initiale de 1.5 à 2 mg/kg/j.

Dans une récente étude danoise [15], les auteurs n'ont pas trouvé de corrélation entre la dose de prednisone et les rechute. Cependant, ils ont remarqué que les rechutes étaient beaucoup plus fréquentes chez les patients chez qui la dégression de la corticothérapie s'est faite trop rapidement et avant que le patient n'atteigne le maximum d'effet thérapeutique du Rituximab (le maximum d'effet étant atteint 8 à 12 semaines après l'infusion) [73].

Dans notre étude, 1 seul malade a bénéficié d'un traitement par Rituximab, la rechute a été notée après la 2ème infusion (J15 de la première cure) soit 5 mois après la cure. Cette durée est inférieure par rapport à la durée de repopulation par les lymphocytes B (8.58 mois).

On conclut de ces études que les facteurs de rechutes liées au traitements restent :

- une dose initiale <1mg/kg/j surtout si le patient présente un pemphigus vulgaire avec atteinte cutanéomuqueuse ;
- dose de corticothérapie à laquelle rechute les patients est de 0.1mg/kg/j invitant donc à réexaminer les patients qui ont atteint cette dose et à les contrôler par le taux anticorps anti DSG ;
- une prise anarchique de corticothérapie ;
- une dégression trop rapide de la corticothérapie.

Dans notre étude, 62% patients ont été traités par corticothérapie seule, 37% en association avec des agents d'épargne (azathioprine 78 cas, dapsons 7 cas, méthotrexate 4 cas, et cyclophosphamide 1). 1 seul patient ayant rechuté a été traité par la combinaison Rituximab et corticothérapie et azathioprine. Les causes de rechute sur le plan thérapeutique étaient les suivantes :

- une prise anarchique de la corticothérapie dans 52 % ;
- une corticodépendance dans 39 % ;
- un sevrage de la corticothérapie (0 mg) chez 9 % des patients.

Nos résultats suggèrent qu'une corticodépendance peut être responsable d'une rechute, le mésusage de la corticothérapie et son achat sans ordonnance des pharmacies favorisent la prise anarchique par les patients (augmentation et diminution de la dose sans avis médical).

En ce qui concerne le traitement des rechutes, il se fait au cas par cas vu l'absence de guidelines internationaux jusqu'à ce jour, certains proposent deux

types de protocoles qui varient en fonction de la rechute clinique, du PDAI de la rechute et du taux anticorps anti DSG:

- traiter par un nouveau cycle complet de Rituximab (J1-J15 puis M12 ou M18) ou
- un traitement “allégé” par une perfusion unique de 500mg ou de 1g.

Il est important de noter qu’à ce jour, aucune publication ne proposait un traitement par Rituximab en cas de rechute immunologique (élévation isolée des autoanticorps sans rechute clinique). Toutefois, dans notre contexte, selon notre expérience, il est préférable de traiter lorsque le patient présente une rechute immunologique. En effet, 17 patients avec IFI positive au moment de la rechute avaient une IFI négative au moment du diagnostic, parmi lesquels 4 patients n’ont pas présenté de rechute clinique (absence de lésions), témoignant d’une rechute immunologique, tous étaient des pemphigus superficiels.

Les recommandations proposées par le Protocole National Français de prise en charge des patients pemphigus ayant rechuté sont les suivants [69] :

Définition de la rechute : apparition d'au moins 3 nouvelles lésions en 1 mois ne guérissant pas spontanément en 1 semaine.

Traitement de la 1ère rechute chez des patients initialement traités par Rituximab

- Rechute survenant pendant la phase de décroissance de la corticothérapie générale (entre M0 et M6) :
 - ⇒ Augmentation de la posologie de prednisone (selon la sévérité de la rechute) et à partir de M4, réalisation d’une cure de 2g de Rituximab (1g à J0 et J14). Dans ce cas de figure, il ne sera pas réalisé de perfusion à M6.

Le maintien d’une faible dose de corticothérapie générale peut être nécessaire en particulier chez les patients gardant des taux élevés d’Ac sériques anti-Dsg.

- Rechute survenant après le sevrage de la corticothérapie générale (à priori après M6) :

- ⇒ Augmentation de la posologie de prednisone (selon la sévérité de la rechute) et à partir de M4, réalisation d'une cure de 2g de Rituximab (1g à J0 et J14). Dans ce cas de figure, il ne sera pas réalisé de perfusion à M6.

Le maintien d'une faible dose de corticothérapie générale peut être nécessaire en particulier chez les patients gardant des taux élevés d'Ac sériques anti-Dsg.

- Rechute survenant après le sevrage de la corticothérapie générale (à priori après M6) :
 - ⇒ Un avis spécialisé en centre expert/réunion de concertation pluridisciplinaire est souhaitable.

Traitement de la 1ère rechute chez des patients n'ayant pas reçu initialement du Rituximab

- Si rechute en phase de décroissance chez un patient initialement traité par corticothérapie seule :
 - ⇒ Considérer la possibilité de réaliser du Rituximab (1g J0 et J14) en l'absence de contre-indication et/ou ré-augmenter la corticothérapie si possible de façon modérée jusqu'à l'obtention du contrôle des lésions puis reprendre la décroissance progressive.
 - ⇒ Si le patient présente une contre-indication au Rituximab : considérer l'ajout d'un immunosuppresseur conventionnel (surtout en cas de rechute précoce survenant malgré une dose encore élevée de corticothérapie), en particulier si rechute malgré une dose de corticoïdes encore relativement forte. Une première rechute non sévère survenant en fin de traitement à une dose faible à très faible de corticothérapie n'implique pas nécessairement le recours à un immunosuppresseur.

- Si corticothérapie déjà associée à un immunosuppresseur :
 - ⇒ Arrêt de l'immunosuppresseur et considérer la réalisation de Rituximab (1g J0 et J14) en l'absence de contre-indication plutôt que de changer d'immunosuppresseur conventionnel.

(!) Erreurs à éviter

1. Exiger un contrôle et une cicatrisation rapide des lésions (risque d'escalade thérapeutique indue) ;
2. Exiger une cicatrisation complète des lésions (notamment buccales) avant de débiter la décroissance de la corticothérapie ;
3. Diminuer ou sevrer trop rapidement la corticothérapie : rechutes fréquentes en dessous de 15-20 mg/jour), pas de sevrage habituellement avant 18 mois de traitement en cas de corticothérapie seule

Tableau 27 : Recommandations proposées par le Protocole National Français de prise en charge des patients pemphigus [69]

Concernant l'attitude de notre service (notre étude), les principales recommandations en terme de traitement des rechutes, restent :

- l'augmentation de la dose de ctc seule (et ceci avant l'avènement du Rituximab) ;
- l'augmentation de la dose de ctc et l'ajout immunosuppresseur ;
- l'augmentation de la dose de ctc et le changement d'immunosuppresseur ;
- Changement de l'agent d'épargne ;
- Rajout d'un immunosuppresseur.

Depuis l'avènement du Rituximab, on note que 20% de nos patients ont pu en bénéficier dans notre formation à savoir depuis 2019. Le suivi de ces patients est toujours en cours afin de déterminer les doses de Rituximab optimales en traitement de maintenance pour les patients en rémission complète ou partielle mais aussi pour les patients en rechute. Les données et caractéristiques de ces patients sont actuellement collectées et feront l'objet d'une étude ultérieure.

VI. CONCLUSION

Les paramètres prédictifs de rechute chez les patients pemphigus sont divers. Ils sont soit en rapport avec la maladie bulleuse elle-même (atteinte muqueuse initiale sévère d'un pemphigus vulgaire, PDAI > 45, une BSA >15 % , un prurit au début ou pendant la maladie ou pendant la rechute clinique, induction des lésions par phénomène de Koebner) soit liés directement au patient (âge, mauvaise adhérence au traitement avec écart thérapeutique, retard de consultation, stress...) ou liés à des facteurs thérapeutiques relevant du praticien (dose initiale insuffisante de corticothérapie, absence d'un traitement de maintenance ou cure incomplète de Rituximab, dégression trop rapide de la corticothérapie). Il est cependant important de mentionner que le sexe, la durée de la 1ère hospitalisation, le phénotype clinique, les comorbidités, les antécédents et l'association ou non à des agents d'épargne dans le traitement de 1ère ligne ne sont pas liés à un risque plus élevé de rechutes par rapport aux patients ayant assuré une rémission complète. Quant aux traitements des rechutes, chez les patients traités par corticothérapie orale en monothérapie, les recommandations européennes préconisent l'ajout d'un agent immunosuppresseur. Si les corticoïdes oraux sont déjà associés à un immunosuppresseur lors de la rechute, un changement d'immunosuppresseur de première intention ou l'utilisation d'un immunosuppresseur de deuxième intention (p. ex. IgIV ou Rituximab) peuvent être discutés.

Les principaux points forts de notre étude sont : le large échantillon de patients, la plus longue période d'étude et donc de suivi, la corrélation entre la rechute et nouveaux paramètres (âge, durée hospitalisation, durée de consultation, nombre de rechute, phénomène de Koebner et les facteurs environnementaux et thérapeutiques). Les limites de notre recherche restent : l'absence de réalisation d'IFD chez les patients en RC , de cytométrie en flux (CD4, CD19) au

moment des rechutes et l'absence du dosage des anti DSG1 et DSG3 dans notre pays.

Notre étude constitue néanmoins, une base de données exploitables permettant de participer, dans l'avenir, à la création d'un protocole national de prise en charge des pemphigus grâce à la réalisation d'études multicentriques.

**VII. RECOMMANDATIONS
DU SERVICE DE DERMATOLOGIE
CHU IBN SINA**

RECOMMANDATIONS

- **Aux patients :**

1. Consulter le dermatologue dès la réapparition d'une bulle ou d'une érosion ou d'un prurit persistant.
2. Eviter l'automédication et l'arrêt brusque de la corticothérapie.
3. Maintenir les mesures hygiéno-diététiques.
4. Eviter le gommage, l'exposition solaire prolongée et tout traumatisme de la peau.
5. Réaliser les bilans sanguins régulièrement selon les recommandations du médecin traitant.

- **Aux dermatologues :**

1. Examen clinique complet des patients pemphigus.
2. Assurer un suivi régulier à vie.
3. Réaliser une IFI et dosage des anti DSG 1 et DSG 3 à 3 mois ou à 6 mois post Rituximab et à chaque rechute clinique.
4. Réaliser une cytométrie en flux : taux CD4 et CD19 afin d'évaluer la repopulation par les LB et envisager une cure de Rituximab
5. Traiter les rechutes en fonction de la clinique actuelle et des résultats immunologiques selon les protocoles proposés.
6. Guetter les effets secondaires des traitements.
7. Ne pas initier une dose faible de corticothérapie chez les patients pemphigus n'ayant jamais été traité auparavant.
8. Ne pas dégresser trop rapidement la corticothérapie.
9. Education thérapeutique des patients.

VIII. RESUME

Titre : Facteurs de rechute du pemphigus (Etude uni centrique comparative de 219 cas sur 30 ans)

Auteur : Farah El Hadadi

Mots clés : pemphigus ; rechute ; rémission.

Introduction : Le pemphigus est une maladie bulleuse auto-immune rare chronique responsable de formation de bulles avec décollement cutané altérant la qualité de vie des patients. Malgré l'avènement de nombreuses thérapies, les rechutes ne sont pas rares. Le but de notre travail est de pouvoir identifier les principaux facteurs de rechute dans notre contexte.

Matériels et Méthodes : il s'agit d'une étude rétro prospective uni centrique réalisée au sein du service de dermatologie-vénérologie du CHU IBN SINA de Rabat sur une période de 30 ans de janvier 1991 à juin 2021.

Résultats : nous avons colligé 219 cas de pemphigus : 127 rémissions (G1) et 92 rechutes (G2). L'âge moyen était de 54.48 ans G1 vs 50.23 G2 ($P < 0.05$), le sex ratio F/M était de 1.8, délai moyen de consultation était de (G1 : 13.13 mois et G2 : 15.23 mois). La localisation initiale des lésions était de (G1 : 22% muqueuse buccale vs G2 : 32.7%) ($p = 0.028 < 0.05$). Le prurit a été retrouvé chez 16% du G1 et 49% du G2, Dans le groupe rechute, le phénomène de Koebner a été retrouvé dans 20% des cas. Le PDAI était sévère (> 45) et fortement corrélé au risque de rechute ($p < 0.001$). Les principales causes de rechute thérapeutique étaient : 39% une corticodépendance, 52% une prise anarchique du traitement par le malade et 9% de rechute lors du sevrage (0 mg). Les rechutes sont survenues à des doses de 0.3 mg/kg/j - 0.7 mg/kg/j et lors du sevrage de la corticothérapie.

Conclusion : les causes de rechute du pemphigus sont multifactorielles. Elles imposent un suivi rigoureux trimestriel ou tous les 6 mois à 1 an comportant : un interrogatoire, un examen clinique, des bilans immunologiques et le dosage des biomarqueurs sanguins à vie.

العنوان: عوامل انتكاس الفقاع (دراسة مقارنة أحادية المركز لـ 219 حالة على مدى 30 عامًا)

المؤلف: فرح الحدادي

الكلمات الرئيسية: الفقاع؛ الانتكاس؛ مغفرة

مقدمة: الفقاع هو مرض فقاعي مناعي ذاتي مزمن نادر مسؤول عن تكوين فقاعات مع انفصال جلدي يغير نوعية حياة المرضى. على الرغم من ظهور العديد من العلاجات، فإن الانتكاسات ليست شائعة.

الهدف من عملنا هو أن نكون قادرين على تحديد عوامل الانتكاس الرئيسية في سياقنا

المواد والطرق: هذه دراسة استعدادية أحادية المركز تم إجراؤها داخل قسم الأمراض الجلدية

والتناسلية في مركز مستشفى جامعة ابن سينا بالرباط على مدى 30 عامًا من يناير 1991 إلى يونيو 2021.

النتائج: جمعنا 219 حالة من حالات الفقاع: 127 حالة هدوء (المجموعة 1) و 92 حالة انتكاسة

(المجموعة 2). كان متوسط العمر 54.48 سنة المجموعة 1 مقابل 50.23 المجموعة 2، كانت نسبة

الجنس 1.8 ، متوسط وقت الاستشارة كان (المجموعة 1: 13.13 شهرًا والمجموعة 2: 15.23 شهرًا).

كان الموقع الأولي للآفات (المجموعة 1: 22٪ الغشاء المخاطي للفم، المجموعة 2: 32.7٪). تم

العثور على الحكمة في 16٪ من المجموعة 1 و 49٪ من المجموعة 2. في مجموعة الانتكاس، تم العثور

على ظاهرة كوبنر في 20٪ من الحالات. كانت درجة الشدة شديدة (< 45) وترتبط ارتباطًا وثيقًا بخطر

الانتكاس. الأسباب الرئيسية للانتكاس العلاجي هي: 39٪ اعتماد قشري، 52٪ علاج فوضوي من قبل

المريض و 9٪ انتكاس أثناء الانسحاب (0 مجم). حدثت الانتكاسات عند جرعات 0.3 مجم / كجم /

يوم -0.7 مجم / كجم / يوم وأثناء الانسحاب من العلاج بالكورتيكوستيرويد

الخلاصة: أسباب انتكاس الفقاع متعددة العوامل. تتطلب متابعة صارمة كل ثلاثة أشهر أو كل ستة

أشهر إلى سنة واحدة بما في ذلك: الاستجواب والفحص السريري والاختبارات المناعية وجرعة

المؤشرات الحيوية في الدم مدى الحياة

Title: relapse factors of pemphigus (one center study of 219 cases over 30 years)

Author: Farah El Hadadi

Keywords: pemphigus; relapse; remission.

Introduction: Pemphigus is a rare chronic autoimmune bullous disease characterized by bullae and skin detachment altering the quality of life of patients. Despite the advent of many therapies, relapses are not uncommon. The aim of our work is to be able to identify the main relapse factors in Morocco.

Materials and Methods: we performed a retrospective study carried out within the dermatology-venerology department of the CHU IBN SINA in Rabat over a period of 30 years from January 1991 to June 2021.

Results: we collected 219 cases of pemphigus: 127 remissions (G1) and 92 relapses (G2). The mean age was 54.48 years G1 vs 50.23 G2 ($P < 0.05$), the sex ratio F/M was 1.8, mean time for consultation was (G1: 13.13 months and G2: 15.23 months). The initial location of the lesions was (G1: 22% oral mucosa vs G2: 32.7%) ($p = 0.028 < 0.05$). Pruritus was found in 16% of G1 and 49% of G2. In the relapse group, Koebner's phenomenon was found in 20% of cases. The PDAI was severe (> 45) and strongly correlated with the risk of relapse ($p < 0.001$). The main causes of therapeutic relapse were: 39% corticoddependency, 52% anarchic treatment intake by the patient and 9% relapse during withdrawal (0 mg). Relapses occurred at doses of 0.3 mg/kg/d -0.7 mg/kg/d and off therapy.

Conclusion: causes of relapse in pemphigus patients are multifactorial. They require rigorous follow-up every 3 or 6 months to 1 year including: an anamnesis, a clinical examination, immunological tests and the dosage of blood biomarkers for life.

IX. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Hans-Filho G, dos Santos V, Katayama JH et al.. An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Invest Dermatol.* **1996**;107:68–75.2
- [2] Zaraa I, Kerkeni N, Ishak f et al.. Spectrum of autoimmune blistering dermatoses in Tunisia: an 11-year study and a review of the literature. *International Journal of Dermatology* **2011**, 50, 939–944.
- [3] Tallab T, Joharji H, Bahamdan K et al.. The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia. *Int J Dermatol.* **2001** ;40(9):570-2
- [4] Jelti L, Cordel N, Gillibert A et al.. Incidence and Mortality of Pemphigus in France. *J Invest Dermatol.* **2019**;139(2):469-473.
- [5] Femiano F. Pemphigus vulgaris: recent advances in our understanding of its pathogenesis. *Minerva Stomatol.* **2007** ;56(4):215-23.
- [6] Meyer N, Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus ; autoiimunity reviews. **2010**; 379-A382
- [7] El Hadadi F, Mezni L, Senouci K, Benzekri L, Ismaili N, Meziane M. Epidemiology of Pemphigus: A Single Center Experience in Morocco. *Int J of Dermatol Venerol*; (2022) 5:1. doi: 10.1097/JD9.0000000000000190
- [8] Benchikhi H, Ghafour S, Disky A et al.. Pemphigus: analysis of 262 cases. *Int J Dermatol.* **2008** ;47(9):973-5.
- [9] Senhaji G, Bay HB, Jouari OE et al.. Epidemiology of Pemphigus in Fez, Morocco: A 10 year Prospective Across Study. *J Clin Case Rep Trials.* **2019**. Vol: 2, Issu: 1 (08-14).
- [10] Alami J E, Belarbi F, Akhdari N et al. “Profil épidémiologique des pemphigus au service de dermatologie du CHU Mohamed VI de Marrakech: à propos de 282 cas”.*Ann derm,* **2017** ; 144(12), S154–.

- [11] Micali G, Musumeci ML, Nasca MR. Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol.* **1998** ;37(3):197-200.
- [12] Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ.* **2008** 9;337(7662):a180
- [13] Ujiie I, Ujiie H, Iwata H et al. Clinical and immunological features of pemphigus relapse. *The British journal of dermatology*, **2019**;180(6), 1498–1505.
- [14] Kılıç S, Küçükoğlu R. *Evaluation of non-endemic pemphigus foliaceus in a large series of patients: a single-center retrospective study from Turkey focuses on the relapses.* *Anais Brasileiros de Dermatologia*, **2021**, 96(4), 422–428.
- [15] Mohamad AF, Iversen L, Bech R. Pemphigus Vulgaris: Short Time to Relapse in Patients Treated in a Danish Tertiary Referral Center. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:259
- [16] Genovese G, Maronese C A et al. Clinical and serological predictors of relapse in pemphigus: a study of 143 patients. *CED*, **2021**. 10.1111/ced.14854.
- [17] Uzun S, Durdu M, Akman A et al. *Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases.* *Int J Dermatol.* **2006**;45(5):523-8.
- [18] Aboobaker J, Morar N, Ramdial PK et al. *Pemphigus in South Africa.* *Int J Dermatol.* **2001** ;40(2):115-9.
- [19] Tavakolpour S, Mahmoudi H, Mirzazadeh et al. *Pathogenic and protective roles of cytokines in pemphigus: A systematic review.* **2020**. *Cytokine*, 129, 155026.

- [20] Ellebrecht C T, Payne A S. *Setting the target for pemphigus vulgaris therapy. 2017. JCI insight, 2(5), e92021*
- [21] Brick C, Belgnaoui FZ, Atouf O et al. *Pemphigus and HLA in Morocco. Transfus Clin Biol. 2007 ;14(4):402-6.*
- [22] Petzl-Erler, Maria L. *Beyond the HLA polymorphism: A complex pattern of genetic susceptibility to pemphigus. Genet. Mol. Biol. 2020, vol.43, n.3*
- [23] Tavakolpour S, Mahmoudi H, Karami F et al. *Investigating expression pattern of eight immune-related genes in pemphigus patients compared to the healthy controls and after Rituximab therapy: Potential roles of CTLA4 and FCGR3A genes expression in outcomes of Rituximab therapy. 2020. Dermatologic Therapy.*
- [24] Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A et al. *Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. Clin Dermatol. 2013 ;31(4):374-381.*
- [25] Lai O, Recke A, Zillikens D et al. *Influence of cigarette smoking on pemphigus - a systematic review and pooled analysis of the literature. 2018; JEADV, 32(8), 1256–1262.*
- [26] Gonçalves GA, Brito MMC, Salathiel AM et al. *Incidence of pemphigus vulgaris exceeds that of pemphigus foliaceus in a region where pemphigus foliaceus is endemic: Analysis of a 21-year historical series. An Bras Dermatol. 2011;86(6):1109-12*
- [27] Ren Z, Hsu D, Brieva J et al. *Association between climate, pollution and hospitalization for pemphigus in the USA. Clinical and Experimental Dermatology. 2019; 44, pp135–143*

- [28] Patel PM, Gibson FT, Amber KT. *Reccurent pemphigus foliaceuous at the site of a surgical scar following total knee arthroplasty*. J Clin Aesthet Dermatol. **2020**;13(9):12.
- [29] Tolkachjov SN, Frith M, Cooper LD, Harmon CB. *Pemphigus Foliaceus Demonstrating Pathergy After Mohs Micrographic Surgery*. Dermatol Surg. **2018** ; 44(10):1352-1353
- [30] Rotunda AM, Bhupathy AR, Dye R et al. Pemphigus foliaceus masquerading as postoperative wound infection: report of a case and review of the Koebner and related phenomenon following surgical procedures. *Dermatol Surg*. **2005**;31(2):226–231
- [31] Lavie CJ, Thomas MA, Fondak et al. The perioperative management of the patient with pemphigus vulgaris and villous adenoma. **1984**; 34(2):180-2.
- [32] Kyriakis KP, Tosca AD. *Epidemiologic observations on the natural course of pemphigus vulgaris*. Int J Dermatol**1998**; 37: 215–19
- [33] Cho S I, Kim J W, Lim J S et al. *Mucosal involvement is a risk factor for poor clinical outcomes and relapse in patients with pemphigus treated with Rituximab*. Dermatologic therapy, **2019**. 32(2), e12814.
- [34] Mimouni D, Bar H, Gdalevich M et al. *Pemphigus, analysis of 155 patients*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology,**2010**. 24(8), 947–952.,
- [35] Kneiber D, Kowalski E H, Kridin K et al. *Pemphigus subtype: a confounder in determining the association of oral involvement with post-Rituximab relapses*. Dermatologic therapy, **2019**. 32(3), e12918.
- [36] Guliani A, De D, Handa S et al. *Identification of clinical and immunological factors associated with clinical relapse of pemphigus*

- vulgaris in remission*. Indian journal of dermatology, venereology and leprology. **2020**; 86(3), 233–239.
- [37] Zeidler, Claudia et al. “Pruritus in Autoimmune and Inflammatory Dermatoses.” *Frontiers in immunology* vol. 10 1303. 21 Jun. **2019**, doi:10.3389/fimmu.2019.01303
- [38] Amber KT, Valdebran M, Kridin K, Grando SA. *The role of eosinophils in bullous pemphigoid: a developing model of eosinophil pathogenicity in mucocutaneous disease*. *Front Med*; **2018**, 5:201. doi: 10.3389/fmed.2018.00201
- [39] Udrich U, Gehring M, Papakonstantinou E et al. *Eosinophils are a major source of interleukin-31 in bullous pemphigoid*. *Acta Derm Venereol*. **2018**; 98:766–71. doi: 10.2340/00015555-2951
- [40] Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, Katayama S, Lewis K, Muirhead G, et al. *The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves*. *J Allergy Clin Immunol*. **2016**; 138:500–508.e24. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.020).
- [41] Ghodsi SZ, Chams-Davatchi C, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Esmaili N. *Quality of life and psychological status of patients with pemphigus vulgaris using Dermatology Life Quality Index and General Health Questionnaires*. *J Dermatol*. **2012**; 39:141–4. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01382.
- [42] Rencz F, Brodsky V, Stalmeier PF, Tamasi B, Karpati S, Pentek M, et al. *Valuation of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus health states: a convenience sample experiment*. *Br J Dermatol*. **2016**; 175:593–9. doi: 10.1111/bjd.14647
- [43] Rolader R, Daugherty L, Liu Y et al. *Prevalence and Predictors of Pruritus in Pemphigus as Compared to Bullous Pemphigoid: A Cross-*

sectional Study. Journal of the American Academy of Dermatology. **2020**.
doi:10.1016/j.jaad.2020.01.025 :

- [44] Kanwar AJ, Gupta R, Kaur S. *Pruritus – A clinical sign of activity of pemphigus*. Indian J Dermatol Venereol Leprol **1989**; 55:396
- [45] Weiss G, Shemer A, Trau H. *The Koebner phenomenon: review of the literature*. J Eur Acad Dermatol Venereol. **2002**;16: 241-248.
- [46] Ruocco V, Pisani M. *Induced pemphigus*. Arch Dermatol Res. **1982**; 274:123-140.
- [47] Mehregan DR, Roenigk RK, Gibson LE. *Postsurgical pemphigus*. Arch Dermatol. **1992**; 128:414-415.
- [48] Kaplan RP, Detwiler SP, Saperstein HW. *Physically induced pemphigus after cosmetic procedures*. Int J Dermatol. **1993**;32: 100-103.,
- [49] Balighi et al.. *Koebner phenomenon in pemphigus vulgaris patients*, jaad **2016**.
- [50] Hashimoto T, Konohana A, Nishikawa T. *Immunoblot assay as an aid to the diagnoses of unclassified cases of pemphigus*. Arch Dermatol **1991**;127:843—7
- [51] Lévy-Sitbo C, Reguia Z, Durlach A, Goeldel A.-L Grange. *Transition phénotypique d'un pemphigus vulgaire en pemphigus superficiel*. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, **2013**. 140(12), 788–792.
- [52] Komai A, Amagai M, Ishii K, Nishikawa T et al. *The clinical transition between pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris correlates well with the changes in autoantibody profile assessed by an enzyme-linked immunosorbent assay*. British Journal of Dermatology, **2001**. 144(6), 1177–1182.
- [53] Nagasaka A, Matsue H, Miyahara A et al. *Pemphigus Vulgaris with No Mucosal Lesions Showing Pemphigus-Foliaceus-Like Skin*

- Manifestations: Is There a “Cutaneous Type” of Pemphigus Vulgaris?* *Dermatology*, **2005**. 211(4), 372–374. doi:10.1159/000088513
- [54] David M, Weissman-Katzenelson V, Ben-Chetrit A et al. *The usefulness of immunofluorescent tests in pemphigus patients in clinical remission*. *Br J Dermatol*. **1989**; 120(3):391-5
- [55] Ratnam KV, Pang BK. *Pemphigus in remission: value of negative direct immunofluorescence in management*. *J Am Acad Dermatol*. **1994**; 30(4):547-50
- [56] Balighi K, Taheri A, Mansoori P et al. *Value of direct immunofluorescence in predicting remission in pemphigus vulgaris*. *Int J Dermatol*. **2006**; 45(11):1308-11.
- [57] Rao R, Dasari K, Shenoi SD et al. *Monitoring the disease activity in pemphigus by direct immunofluorescence of plucked hair: a pilot study*. *Indian J Dermatol*. **2013**;58(2):164. doi:10.4103/0019-5154.108111
- [58] Grando SA. *Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities*. *Autoimmunity*. **2012**;45(1):7-35. doi:10.3109/08916934.2011.606444
- [59] Delgado García J, Robles C et al.. *Level of IgG4 Anti-Desmoglein 3 Antibodies Correlates with Disease Activity in Patients with Pemphigus Vulgaris*. **2015** *Autoimmun Infec Dis*-1025.101
- [60]] Reguiat Z, Tabary T, Maizières M. *Rituximab treatment of severe pemphigus: long-term results including immunologic follow-up*. *J Am Acad Dermatol* **2012**; 67:623—9.
- [61]] Kwon EJ, Yamagami J, Nishikawa T, Amagai M. *Anti-desmoglein IgG autoantibodies in patients with pemphigus in remission*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **2008**; 22:1070—5

- [62] Saleh M. A. *A prospective study comparing patients with early and late relapsing pemphigus treated with Rituximab*. Journal of the American Academy of Dermatology, **2018**. 79(1), 97–103.
- [63] Daneshpazhooh M, Zafarmand Sedigh V, Balighi K, et al. *Immunologic prediction of relapse in patients with pemphigus vulgaris (PV) in clinical remission*. Journal of the American Academy of Dermatology, **2016**; 74(6), 1160–1165.
- [64] Kamiya K, Aoyama Y, Shirafuji Y, Hamada T, Morizane. *Detection of antibodies against the non-calcium-dependent epitopes of desmoglein 3 in pemphigus vulgaris and their pathogenic significance*. The British journal of dermatology, **2012**; 167(2), 252–261.
- [65] Saki Malehi A, Hajizadeh E, Ahmadi K, Mansouri P. *Assessing the Autoantibody levels in Relation to Recurrence of Pemphigus: Joint Modeling of Longitudinal Measurements and Recurrent Event Times*. Iran Red Crescent Med J. **2014**;16(2):e13812. doi:10.5812/ircmj.13812
- [66] Zhou S, Liu Z, Yuan H, Zhao X. *Autoreactive B Cell Differentiation in Diffuse Ectopic Lymphoid-Like Structures of Inflamed Pemphigus Lesions*. The Journal of investigative dermatology, **2020**. 140(2), 309–318.e8.
- [67] LE LYMPHOCYTE B : DE LA THÉORIE À LA PRATIQUE- Jacques-Eric Gottenberg
- [68] Albers LN, Liu Y, Bo N et al. *Developing biomarkers for predicting clinical relapse in pemphigus patients treated with Rituximab*. Journal of the American Academy of Dermatology, **2017**. 77(6), 1074–1082.
- [69] Lyakhovitsky A, Dascalu J, Drousiotis T, Barzilai et al. *Hematological Inflammatory Markers in Patients with Pemphigus Vulgaris*. Dermatology (Basel, Switzerland), **2021**. 237(6), 912–920.

- [70] Protocole National de Diagnostic et de soins (PNDS) Pemphigus. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. **2018**. <http://www.chu-rouen.fr/crnmba/>
- [71] Thomas R M, Colon A, Motaparathi K et al.. *Rituximab in autoimmune pemphigoid diseases: Indications, optimized regimens, and practice gaps*. Clinics in dermatology, **2020**. 38(3), 384–396.
- [72] Bosly A. *Anticorps monoclonal anti-CD20 (Rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes*. Réanimation, **2006**. 15(4), 270–277.
- [73] Eming R, Nagel A, Wolff-Franke S, Podstawa E et al. *Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris*. The Journal of investigative dermatology, **2018**; 128(12), 2850–2858.
- [74] Lahlou F, Hali F, Chiheb S. *Profil épidémio-clinique des pemphigus au service de dermatologie et vénéréologie*. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. **2018**.145(4), A69.
- [75] Belgnaoui F Z, Senouci K, Chraïbi H et al. 2007. *Prédisposition aux infections des malades ayant un pemphigus Etude rétrospective de 141 cas*. Presse medicale .**1983**, 36(11 Pt 1), 1563–1569.

X. ANNEXES

• **Annexe 1 : Fiche d'exploitation**

I. IDENTITE

Nom et prénom

Num Tél :

Ipp :

N dossier (archive) :

Age :

Sexe : Masculin féminin

Lieu de résidence : Urbain rural

II. FACTEURS DE RECHUTE ENVIRONNEMENTAUX :

1/ FAC SOCIAUX

PEC : CNOPS CNSS RAMED autre:.....

Profession : Sans emploi salarié étudiant

Origine (région) :

RSK CASA settat Tanger tétouan autre :

Niveau socio-économique : Bas moyen élevé

2/ ATCD ET MODE DE VIE

Mode de vie :

Alimentation (choux, grpt thiol) oui non

Fréquentation hammam : oui non

Tabagisme : oui non

Atcd et MAI associées :

ATCD familiaux : oui non

Diabète : oui non

Hypertension et ou pathologie cardiaque oui non

Prise de médicaments inducteurs de pemphigus : oui non

Lequel :

Pathologie thyroïdienne : oui non

Pathologies auto-immune :

III. FACTEURS CLINIQUES

Délai de consultation (intervalle entre la symptomatologie et date de consultation) :

Site de début :

Att cutanée Att muqueuse Ongle Cuir chevelu

Prurit : oui non

Douleur : oui non

Etat général : Conservé altéré

Type de pemphigus :

Profond :

Vulgaire : cutanéomuqueux muqueux

Végétant :

Superficiel

Séborrhéique foliacé

herpétiforme

IgA

Paranéoplasique

IV. FACTEURS DE SEVERITE :

PDAI :

Léger 0-14 Modéré 15-45 Sévère >45

Surface cutanée :

< 5% 5-20 % 20-50 % > 50 %

V. RECHUTES :

Durée 1ere hospitalisation ;.....

Nombre d'hospitalisation : 1 2 3 >3

Nombres de rechutes : : 1 2 3 >3

Délai rechute (intervalle entre hospit et 1ère rechute) :.....

Type de rechute :

Cutanée muqueuse cuir chevelu ongle

Switch phénotypique oui non

• Type de switch phénotypique :.....

• Causes de rechute :

- Corticodépendance
- Arrêt de la ctc (sevrage)
- Non observance thérapeutique ;

VI. FACTEURS IMMUNOLOGIQUES :

IFD faite non faite

IFI :

Initiale :

Négative 20 40 80 140 160 320 640 1280

IFI après Rechute :

Négative 20 40 80 140 160 320 640 1280

VII. FACTEURS THERAPEUTIQUES :

Types de traitement initial (1ère ligne)

Ctc seule

CTC + IS :

Bolus de ctc

Ritux

Types is/agent d'épargne : Dapsone AZA MTX MMF
 Cycloph

Dose initiale de ctc :mg/kg/j

Durée du traitement :mois

Survenue de la rechute/ évolution :

Lors de la dégression de la ctc (ctc dépendance): oui non

Dose de la rechute :

Intervalle traitement_ survenue de la rechute (en mois) :....

VIII. CAT :

Augmentation dose ctc : oui non

Changement de IS : oui non

Nouvelle molécule : AZA MMF DAPSONE cycloph MTX DCTC

Introduction d'un nouveau IS : oui non

Rituximab aza mmf cyclo mtx dapsone

- **Annexe 2 : résumé des caractéristiques distinctives entre les deux groupes.**

Total de cas	219	
	Rechute	rémission
Nbr cas selon la rechute/rémission	92	127
Age moyen (an)	50,2	54,48
sexe	40% H, 60% F	35% H 65 % F
Délai moyen de consultation (mois)	15,23	13,13
Durée d'hospitalisation (1^{ère} hospitalisation jours)	86.79	79.25
Nombre de rechutes	<ul style="list-style-type: none"> • 59 patients = 1 rechute • 20 patients =2 rechutes • 1 patient= 7 rechutes 	
Phénotype clinique	17 PF 7 M PV 31 Mc PV	19 PF 4 M PV 40 Mc PV
Localisation initiale des l* (nbr de cas)	30 Muq 50 Cut 12 Cuir chevelu	28 Muq 87 Cut 10 Cuir chevelu
PDAI	Sévère 84 Modéré 8 Léger 0	Sévère 87 Modéré 30 Léger 10

IFI initial	Nbr de cas	
20-120	17	29
160-320	31	30
640-1280	21	37
Non faite	6	3
Dose initiale de corticothérapie	1.5 -2 mg/kg/j	
Dose de corticothérapie au moment de la rechute	0.3-0.7 mg/kg/j	
Bolus de corticothérapie	12	2
Complications /associations		
Infectieuses	49	38
Cardiovasculaires	13	12
Neuropsychiatriques	9	7
Mie auto-immunes	8	6
Néoplasiques	1	10

PF : pemphigus foliacé, M PV : pemphigus vulgaire muqueux, Mc PV : pemphigus vulgaire mucocutané.

- **Annexes 3 : Données épidémiologiques des diverses études de Pemphigus réalisées au Maroc.**

Etudes marocaines	Années	Nombre de cas	Nouveaux cas/an	Sex ratio	Age moyen	Durée moyenne de consultation (mois)	Phénotype clinique
<i>Casablanca (H.Benchikhi, S. Ghafour et al.)</i>	1985-2004	262	-	1,8 :1	47 ±18,3	11,4±18,5	PE=116 PF= 15 PV= 111 P Veg=20
<i>Marrakech (J.El Alami, F. Belarbi et al.)</i>	1990-2017	282	10.4/year	0,4	44,4	-	PE=81 PF= 69 PV= 51 P Veg=14 PH=5 PI=1
<i>Casablanca (F.Lahlou, F.Hali)[74]</i>	2006-2016	141	-	1,52	53,8	-	PE= 39 PF= 27 PV= 58 P Veg=9 PP=5 PH=2 IP=1

<i>Fès</i> <i>(G.Sanhaji,</i> <i>H.Baybay</i>	2008- 2018	150	-	1,77	50±14, 7	8	PE=23 PF= 7 PV= 104 P Veg=10 PH, PP,PI=6
<i>Rabat</i> <i>Belgnaoui</i> <i>FZ, Senouci</i> <i>K) [75]</i>	1989- 2004	141	-	1.6	46.3±1 7	15±33	PE=31 PF= 24 PV= 68 P Veg=15 3 unknown subtypes