UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES

Année 2011 Thèse N° 097/11

# PEMPHIGUS : PRISE EN CHARGE
## (A propos de 68 cas)

THESE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/06/2011

PAR
Mme. BENCHAT LOUBNA
Née le 17 Janvier 1985 à Berkane

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :
Bulle - Dermatose bulleuse - Pemphigus - Corticothérapie
Immuno-suppresseur

JURY

Mme. AMARTI RIFFI AFAF..... PRESIDENT
Professeur d'Anatomie pathologique
Mme. MERNISSI FATIMA ZAHRA..... RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Dermatologie
Mme. BONO WAFAA..... JUGE
Professeur agrégé de Médecine interne
Mme. MEZIANE MARIAME..... MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Dermatologie

# PLAN

Introduction .....6

Objectifs du travail .....7

Patients et méthodes.....9

Résultats .....19

I). Etude descriptive : ..... 20

1. Répartition selon l'âge ..... 20

2. Répartition selon le sexe ..... 21

3. Répartition selon l'origine géographique..... 22

4. Répartition selon l'habitat..... 22

5. Répartition selon le niveau socio-économique ..... 23

6. La profession ..... 23

7. Répartition selon l'assurance maladie ..... 24

8. Répartition selon les habitudes toxiques..... 25

9. Répartition selon les ATCD personnels et comorbidités ..... 25

10. Répartition selon les ATCD familiaux ..... 26

11. Répartition selon la durée d'évolutivité de la maladie ..... 26

12. Répartition selon les signes fonctionnels : prurit ..... 27

13. Répartition en fonction de l'atteinte muqueuse ..... 28

14. Distribution des lésions au niveau du corps ..... 29

15. Signe de Nikolsky ..... 29

16. Répartition selon la sévérité..... 30

17. Aspects histologiques et type de pemphigus..... 31

18. Répartition de la sévérité en fonction du type de pemphigus..... 36

19. Prise en charge :..... 37

A. Hospitalisation ..... 37
B. Surinfection au moment de l'hospitalisation ..... 38
C. Retentissement de la maladie ..... 39
D Protocole thérapeutique ..... 39
E. Evolution ..... 41
F. Contrôle de la maladie après arrêt du traitement ..... 42
G. Les complications du traitement ..... 42
II. Etude analytique ..... 43
A. L'intervalle de contrôle de la maladie ..... 43
B. La rémission ..... 45
C. Les effets secondaires ..... 45
D. La sévérité de la maladie ..... 46
E. La durée d'évolution avant traitement ..... 47
F. L'observance thérapeutique ..... 48
Discussion ..... 49
I- Epidémiologie : ..... 50
1. Incidence et prévalence ..... 50
2. Répartition selon l'âge de survenue ..... 52
3. Répartition selon le sexe ..... 52
4. Les habitudes toxiques ..... 53
5. Antécédents personnels et comorbidité ..... 53
6. Facteurs exogènes ..... 54
7. ATCD familial de pemphigus ..... 55
II- Physiopathologie : ..... 56
1. Cohésion interkeratinocytaire ..... 56
2. Auto-antigène cible ..... 59

3. Auto-anticorps ..... 60
4. Génétique du pemphigus ..... 62
5. Réponse T au cours du pemphigus ..... 64
6. Mécanisme de formation de la bulle ..... 64
III-Aspect clinique, histologique et immunologique ..... 65
1. Le pemphigus profond ..... 66
A. Aspect clinique ..... 66
a. Le pemphigus vulgaire ..... 66
b. Le pemphigus végétant ..... 68
B. Aspect histologique ..... 69
2. Le pemphigus superficiel ..... 70
A. Aspect clinique ..... 70
a. le pemphigus séborrhéique ..... 70
b. le pemphigus endémique ..... 71
c. Le pemphigus foliacé ..... 71
d. Le pemphigus herpétiforme ..... 71
B. Aspect histologique ..... 72
3. Le pemphigus paranéoplasique ..... 73
4. Le pemphigus à Immunoglobuline(Ig) A ..... 75
5. Le pemphigus médicamenteux ..... 76
6. La sévérité du pemphigus ..... 77
IV-Prise en charge ..... 78
1. Mesures générales ..... 78
2. Traitements locaux ..... 80
3. Traitements systémiques ..... 84
A. La corticothérapie ..... 84

B. Le traitement immunosuppresseur ..... 94

C. Le traitement anti-inflammatoire ..... 106

D. Le traitement immuno-modulateur ..... 109

4. Stratégie thérapeutique ..... 113

5. Réponse au traitement..... 114

6. Le pemphigus est-il une maladie curable ?..... 115

Limites et perspectives..... 117

Conclusion ..... 119

Résumés ..... 121

Références ..... 127

# Liste des abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

ATCD : antécédent

C3 : fraction 3 du complément

IFD : immuno-fluorescence direct

IFI : immuno-fluorescence indirect

Ig : immuno-globuline

IV : intraveineuse

P : pemphigus

PEC : prise en charge

PP : pemphigus profond

PS : pemphigus superficiel

PV : pemphigus vulgaire

VO : voie orale

# INTRODUCTION

Les pemphigus constituent un groupe hétérogène de maladies à la fois diverses, peu fréquentes et de pronostics variables, parfois péjoratifs [1].

Le terme pemphigus provient du latin, pemphix ce qui correspond : «souffle» d'où «ce qui est gonflé; bulle» [2].

Ils se définissent comme des dermatoses bulleuses auto-immunes touchant la peau et les muqueuses, liées à la production d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre les différentes protéines desmosomales, responsable d'un clivage intraépidermique à l'origine de la lésion bulleuse. [3]

Le diagnostic repose sur des critères cliniques, histologiques et immunologiques et on distingue : les pemphigus profonds où le clivage est suprabasal, les pemphigus superficiels où le clivage est sous-corné et les autres formes de pemphigus : paranéoplasique, médicamenteux et pemphigus à immunoglobuline A. [3]

Le pemphigus est une urgence diagnostique et thérapeutique en dermatologie vue l'évolution spontanée mortelle.

Le traitement repose essentiellement sur la corticothérapie générale à forte dose associée ou non à un traitement immunosuppresseur au long court.

Cependant elle reste une maladie grave impliquant une prise en charge lourde en milieu hospitalier de manière multidisciplinaire.

Il s'agit souvent d'hospitalisations multiples, de longue durée, souvent compliquées d'effets secondaires iatrogènes et parfois d'une mortalité avoisinant les 5% [1,3].

En outre l'avènement de la biothérapie, notamment du Rituximab peut constituer un agent prometteur dans le pemphigus vulgaire. [4]

# OBJECTIF DU TRAVAIL

- Evaluer le profil épidemio-clinique des pemphigus de la région drainée par CHU de Fès.
- Préciser l'apport de l'anatomo-pathologie et de l'immunologie dans le diagnostic des pemphigus.
- Evaluer la sévérité du pemphigus de la région de FES.
- Evaluer l'efficacité de la corticothérapie dans le traitement des pemphigus ainsi que ses effets secondaires.
- Elucider les contraintes de la prise en charge
- Evaluer le contrôle de la maladie après arrêt du traitement.

# PATIENTS ET METHODES

# I- Type de l'étude

- Notre travail est une étude prospective uni-centrique au sein du service de dermatologie et de vénérologie du CHU HASSAN II de Fès.
- Notre travail a été présenté et approuvé par le Comité d'éthique.

# II- Lieu et date de l'étude

- Ce travail s'est étendu sur une période de 3ans : de Janvier 2008 à Décembre 2010.
- Le recrutement des malades a été réalisé à travers la consultation de dermatologie et des malades consultant aux urgences de CHU HASSAN II de Fès.
- Ces patients ont bénéficié d'une hospitalisation et d'un suivi par la suite à la consultation des anciens malades au sein du service de dermatologie du CHU Hassan II de Fès.

# III- Population étudiée

1- Patients présentant un Pemphigus diagnostiqué sur des critères cliniques histologiques et/ou immuno-histochimique (IFD)

2- Nouveaux cas jamais traités auparavant par la corticothérapie générale et / ou par un traitement immunosuppresseur.

3- Age $\geq$ 18 ans

# IV- Critères d'exclusion

- Cas de pemphigus déjà traités ayant récidivés
- Patient ne nécessitant pas un traitement par corticothérapie orale : Pemphigus de gravité minime (moins de 5% de la surface corporelle)
- Patient présentant des contre indications aux médicaments cytotoxiques.
- Femme enceinte ou allaitante.

# V- Déroulement de l'étude

## 1- Hospitalisation avant de commencer le traitement

## 2- Iconographie : photographies prise dès l'admission du patient.

## 3- Recueil des informations suivantes sur une fiche d'exploitation (Fig1)

Détails de l'histoire clinique

âge (nous avons réparti nos patients selon 3 tranches d'âge : la première où la survenue du pemphigus était la plus fréquente selon le littérature c'est-à-dire entre la quatrième et la cinquième décennie, tranche d'âge avant 40 ans et tranche d'âge après 60 ans), sexe, profession, origine géographique, habitat (urbain ou rural), niveau socio-économique ( bas, moyen, élevé), disponibilité ou non de l'assurance maladie, les habitudes toxiques ( alcoolisme, tabagisme), pathologies associées, prise médicamenteuse, les antécédents familiaux, la durée d'évolutivité de la maladie avant la première consultation, les signes fonctionnels notamment le prurit.

Examen clinique complet

Pour préciser l'existence ou non de l'atteinte muqueuse et sa localisation, la distribution des lésions au niveau du corps, la présence ou non du signe de Nikolsky en peau péri-lésionnelle.

Gravité de la forme

Selon le score de sévérité IKEDA [5]

Le score comprend plusieurs items à savoir la surface atteinte en pourcentage, le signe de Nikolsky, le nombre de bulles par jour et les lésions buccales en pourcentage. Ces items sont cotés de 0 à 3, 0 étant le score le plus bas et 3 étant le score le plus élevé. Puis le score est calculé à partir de la somme des points attribués aux différents items (tableau 1)

Anatomo-pathologie : Histologie standard et immunofluorescence directe (IFD).

Diagnostic retenu : Type du Pemphigus

Protocole thérapeutique choisi :

Nous avons choisi 4 protocoles thérapeutiques en se basant sur la littérature et sur la disponibilité des médicaments au Maroc :

- Protocole 1 : Corticoïdes (prédnisone) par voie orale seule (VO) 2mg/kg/j jusqu'à obtention de 0 bulles avec cicatrisation des anciennes érosions suivie d'une période de consolidation de 15jours, puis diminution de 15 % de la dose initiale (DI) tous les 15 jours jusqu'à 30mg/j puis diminution de 2,5mg/02 semaines pendant 02 mois puis 2,5mg/04 semaines pendant 02 mois puis 2,5mg/08 semaines, une fois arrivé jusqu'à la dose de 7,5 mg/j on maintenait cette dose pendant trois mois puis on faisait une IFD en tissu sain. Si elle était normale, on effectuait un test au synacthène, si ce dernier s'avère normal, on procédait à un sevrage cortisonique.

- Protocole 2 : corticoïdes 2mg/kg/j associé à l'Azathioprine (Imurel*) 2,5mg/kg/j pendant 02 mois puis dégression des corticoïdes selon le même mode du protocole 1 tout en maintenant l'Azathioprine 1 an après l'arrêt de la corticothérapie.
- Protocole 3 : Corticoïdes 2mg/kg/j associé 1g/m2 de cyclophosphamide (Endoxan*) en bolus de 1 jour par voie intraveineuse par mois pendant 06 mois puis bolus d'Endoxan/ les 02 mois pendant 06 mois.

  La dégression de corticoïdes s'effectuait selon le même mode du groupe A.
- Protocole 4 : Corticoïdes 2mg/kg/j + DDS: 4-4' diamino-diphényl sulfone (Disulone*) 2mg/kg/j, dégression de la corticothérapie s'effectuait selon le même mode du protocole 1en maintenant la dapsone.

En se basant sur le type du pemphigus (clinique et histologique) nous avons divisé nos patients en 2 groupes :

Groupes A : les patients présentant un pemphigus profond : dans ce groupe on distinguait :

- Groupe A1 : patients sous protocole 1.
- Groupe A2 : patients sous protocole 2.
- Groupe A3 : patients sous protocole 3.

Groupes B : Patients ayant un pemphigus superficiel : dans ce groupe on distinguait :

- Groupe B1 : patients sous protocole 1.
- Groupe B2 : patients sous protocole 4.

Le Traitement adjuvant (potassium par voie orale) était systématique pour les patients recevant plus de 120mg de prédnisone. Le traitement par les inhibiteurs de

la pompe à proton ou anti- histaminique H2 était entrepris en cas d'épigastralgie ou d'antécédents d'ulcère.

La prise de corticothérapie se faisait en prise unique le matin vers 8h.

Pour tous nos patients, on expliquait la nature de la maladie : maladie chronique, non contagieuse (il ne s'agissait ni de cancer, ni de VIH, ni encore de magie : TOUKAL), dont on dispose d'un arsenal thérapeutique varié permettant, avec la bonne observance, le contrôle de la maladie.

Les patients bénéficiaient d'un avis psychiatrique avant le début de la corticothérapie et d'un accompagnement par toute l'équipe y compris le psychiatre.

Tous nos patients ont bénéficiés au cours de leur hospitalisation d'un traitement symptomatique incluant :

- Prémédication antalgique avant les bains dans les cas très douloureux.
- Les bains quotidiens avec un antiseptique Chlorhexidine (Cytéal* lotion) avec une asepsie rigoureuse.
- Le port d'une casaque stérile.
- La rupture des nouvelles bulles et le contage de leur nombre.
- Application de la sulfadiazine argentique (Flammazine* crème) sur les érosions et de la vaseline blanche sur les croûtes, mèches au niveau des plis.
- Changement quotidien de la literie.
- Contrôle du régime alimentaire (hyperprotidique, hypoglycémique et hypolipidique) et de l'hygiène.

- En cas de suspicion d'une surinfection herpétique, on réalisait le cytodiagnostic de Tzanck à la recherche d'un effet cytopathogène du virus.

- En cas de suspicion d'une surinfection bactérienne, on réalisait un prélèvement de pus, avec éventuellement une antibiothérapie.

L'évolution :

Pour évaluer l'évolution de nos malades, nous avons adopté les nomenclatures du consensus multicentrique de 2008[6]:

Intervalle de contrôle de la maladie: la durée entre le jour du début du traitement et le jour où le patient n'a pas présenté de nouvelles bulles.

Consolidation : le patient ne présente plus de nouvelles lésions depuis au moins 02 semaines et que 80% approximativement des anciennes lésions ont cicatrisé.

Rémission partielle : Pas de nouvelles lésions avec formation des croûtes sur les anciennes érosions après dégression jusqu'à 2/3 de la dose initiale de la corticothérapie.

Rémission complète : Pas de nouvelles lésions avec formation des croûtes sur les anciennes érosions en arrivant à la dose minimale de la corticothérapie (7,5 mg/j).

Récurrence mineure : Apparition de <20 lésions dans 3 secteurs différents du corps.

Récurrence majeure : Apparition de >20 lésions en 3 secteurs différents du corps.

Les effets secondaires : cutanés et systémiques

## 4- Analyse des résultats

Nous avons réalisé une étude descriptive et analytique de nos résultats en utilisant le logiciel EPI INFO version3.4

Nous avons d'abord comparé la réponse thérapeutique chez les patients sous protocole 1 (corticothérapie seule) versus les patients sous les autres protocoles (protocole 2, 3 et 4 soit la corticothérapie associée aux autres traitements adjuvants). Ainsi, nous avons comparé chez ces patients les différentes données

épidémiologiques (âge, sexe, milieu de provenance, niveau socio-économique), et on a évalué en uni-varié l'intervalle de contrôle de la maladie, la rémission et les effets secondaires

Puis nous avons évalué ces mêmes dernier paramètres séparément entre les patients présentant un pemphigus profond (groupe A) et ceux présentant un pemphigus superficiel (groupes B).

Nous avons essayé également de rechercher d'éventuels facteurs conditionnant le pronostic de la maladie en analysant l'influence de la sévérité de la maladie, la durée de son évolution avant la prise en charge ainsi que l'observance thérapeutique par rapport à la réponse thérapeutique et la rechute.

Figure 1 : Fiche d'exploitation

FICHE D'EXPLOITATION N° :.....

**(Pemphigus)**

N° D'ENTREE :..... N° D'ORDRE :.....ANNEE :.....

N°TEL :..... N°PHOTO :.....

ADRESSE PAR :.....

NOM :.....

PRENOM :.....

AGE :.....

SEXE : □F □M

PROFESSION :.....

ORIGINE :.....LIEU DE RESIDENCE : □RURAL □URBAIN

NIVEAU SOCIOECONOMIQUE : □BAS □MOYEN □ELEVE

ATCD :.....

.....

.....

CLINIQUE :

DATE DE DEBUT DE LA MALADIE :.....

SIGNE DE NICOLSKY : Positif OUI □ NON □

ATTEINTE MUQUEUSE : OUI □ NON □

ATTEINTE UNGUEALE: OUI □ NON □

SITES ATTEINTS :.....

SURFACE ATTEINTE :.....

SEVERITE : LEGERE □ MODEREE □ SEVERE □

HISTOLOGIE :.....

TYPE DE PEMPHIGUS:.....

IFD :.....

EXAMEN PARACLINIQUE :.....

.....

.....

HOSPITALISATION ;

| NOMBRE | 1ere | 2éme | 3éme | 4éme | 5éme | 6éme | 7éme | 8éme |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DUREE (jours) | | | | | | | | |

TRAITEMENT :

PROTOCOLE :.....

DOSE CUMULLEE DES CORTICOIDES :.....

DUREE DU TRAITEMENT:.....

L'INTERVALLE DE CONTRÔLE DE L'ACTIVITE DE LA MALADIE :.....

EVOLUTION :

| | REMISSION COMPLETE | REMISSION PARTIELLE | RECHUTE | ECHEC | DECES |
|---|---|---|---|---|---|
| DUREE | | | | | |
| CAUSE | | | | | |

EFFETS SECONDAIRES THERAPEUTIQUES :

INFECTIEUSES :.....

METABOLIQUES :.....

CUTANES :.....

CORTICORESISTANCE □ CORTICODEPENDANCE □

AUTRES :

Tableau 1 : Score de sévérité : IKEDA index [5]

| Score | Surface atteinte[a] (%) | Signe de Nikolsky | Nb de bulles/j | Lésions buccales (%) |
|---|---|---|---|---|
| 3 | >15 | Présent partout | >5 | >30 |
| 2 | 5-15 | Positif | 1-5 | 5-30 |
| 1 | <5 | Focal | Occasionnel[c] | <5 |
| 0 | Aucune | Absent | Aucun | Aucune |

- Moins de 5 = Pemphigus de sévérité légère,
- Entre 5 à 7 = Pemphigus de sévérité modérée
- Plus de 7 = Pemphigus sévère

# Résultats

# I- Etude descriptive

Sur une période 3 ans, 68 patients ont répondu à nos critères (pemphigus modéré et sévère) parmi les cas de pemphigus recensés lors de cette période (74).

## 1- Répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos patients est de 47,8 ans avec des extrêmes entre 19 ans et 100 ans.

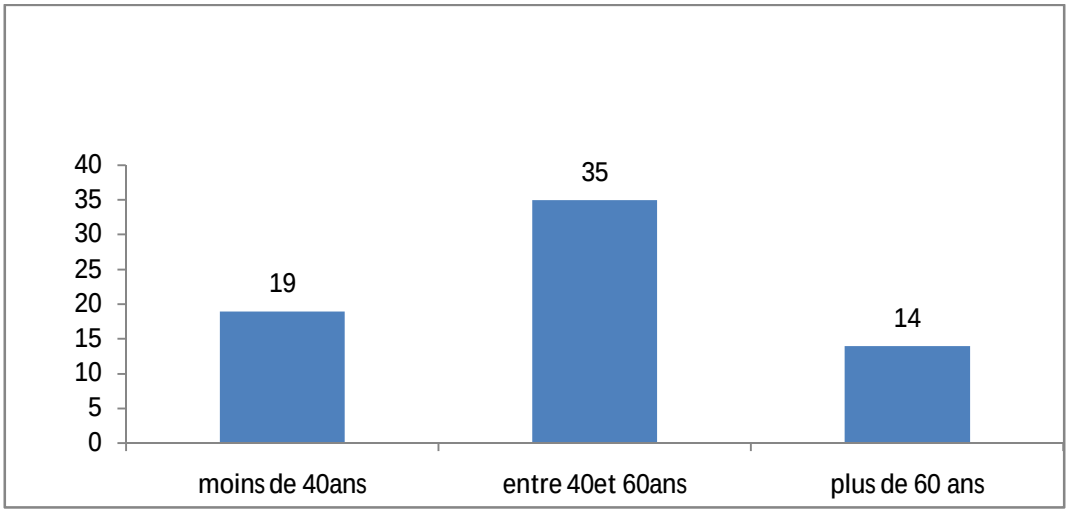


Figure 2 : Répartition en fonction des tranches d'âge

## 2- Répartition selon le sexe

Dans notre série, on a noté une légère prédominance féminine avec un sexe ratio F/H = 1,12.

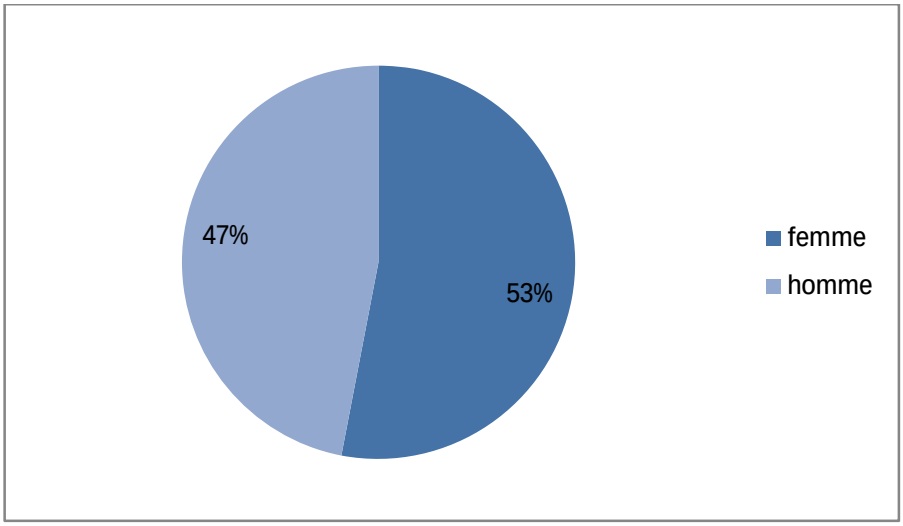


Figure 3 : Répartition selon le sexe

## 3- Répartition selon l'origine géographique

Dans notre échantillon, les patients provenaient de Fès dans la majorité des cas.

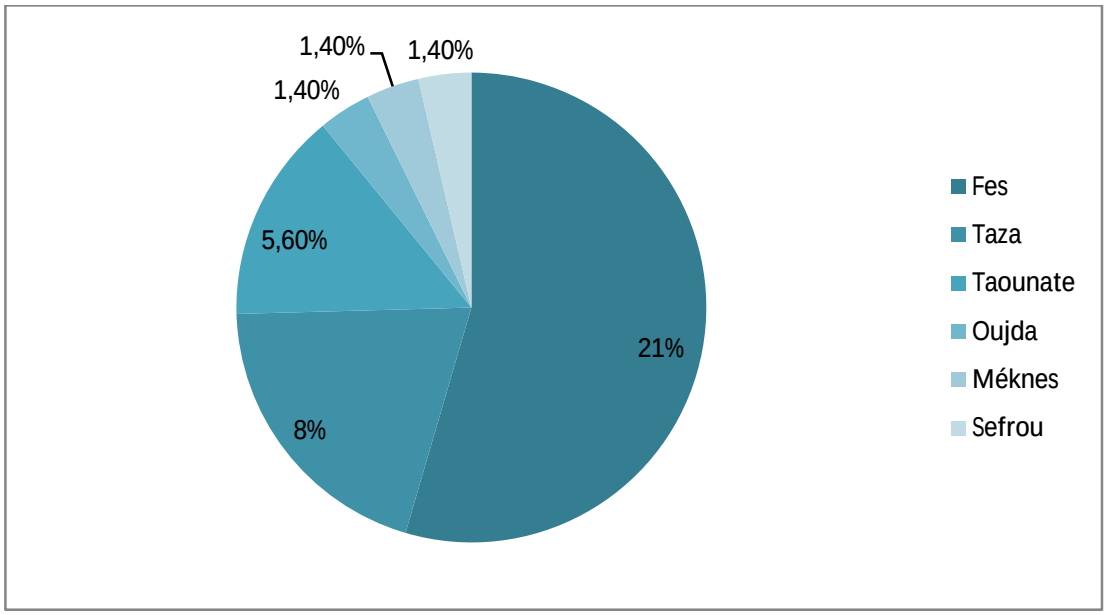


Figure 4 : Répartition en fonction de la région de provenance

## 4- Répartition selon l'habitat

La plupart de nos patients provenait du milieu urbain.

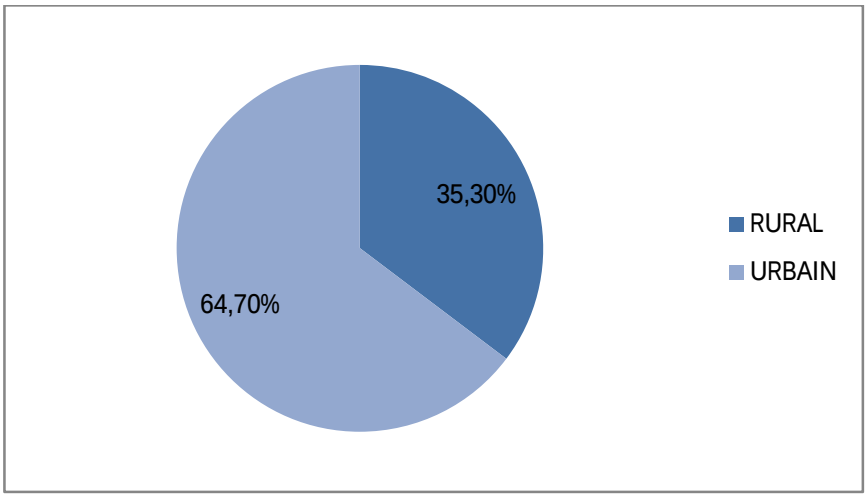


Figure 5 : Répartition selon l'habitat

## 5- Répartition selon le niveau socio-économique

Nos malades étaient de niveau socio-économique bas dans plus de la moitié des cas.

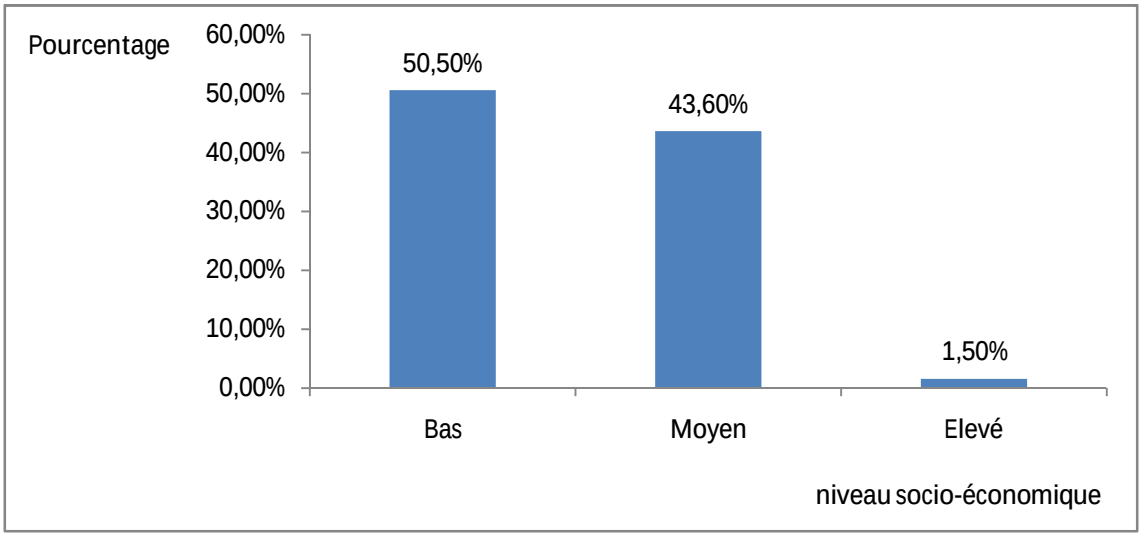


Figure 6 : Répartition en fonction du niveau socio-économique

## 6- Répartition selon l'assurance maladies

L'assurance maladie était non disponible chez 80,9% de nos patients.

## 7- La profession

Dans 60% des cas, nos patients étaient sans profession.

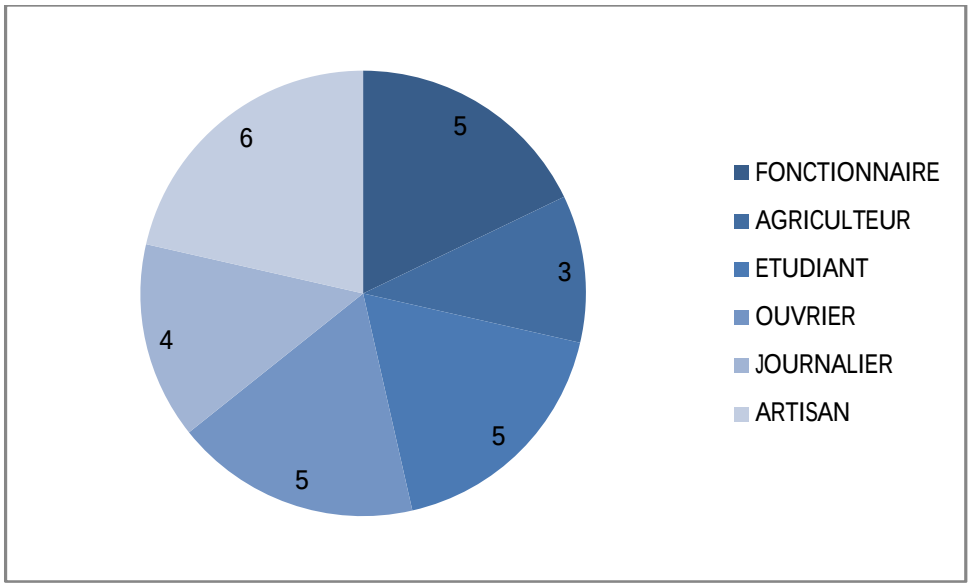


Figure 7 : répartition en fonction de la profession

Nous avons constaté que 8 de nos patients présentant un pemphigus vulgaire travaillaient comme des artisans à la Médina de Fès et manipulaient le Tannin.

## 8- Répartition selon les habitudes toxiques

Dans la majorité des cas, nos patients n'avaient pas d'habitude toxique.

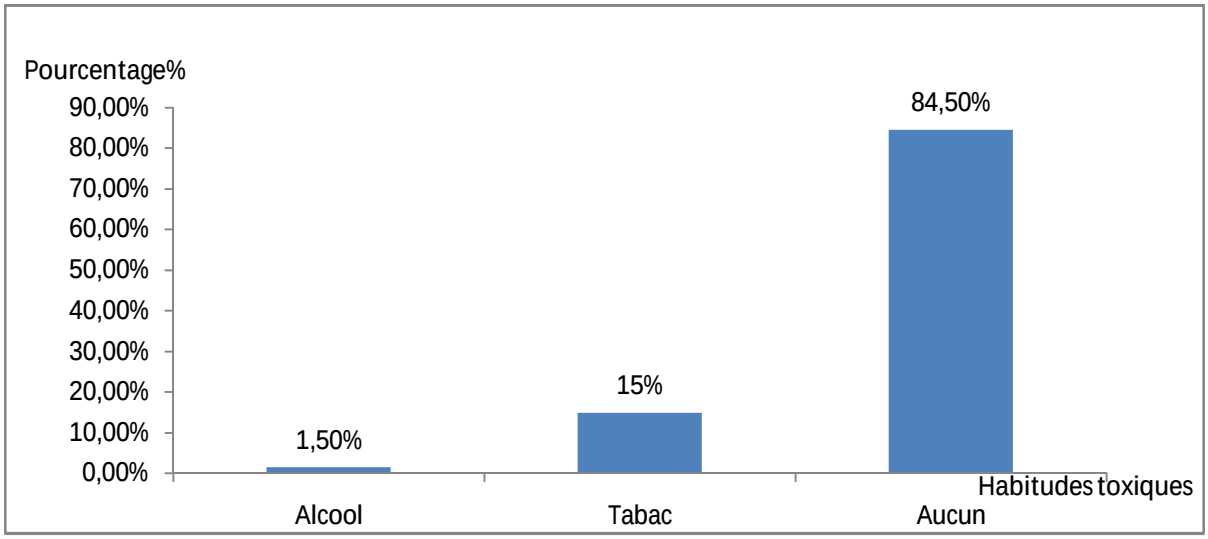


Figure 8 : Répartition en fonction des habitudes toxiques

## 9- Répartition selon les ATCD personnels et comorbidités

Des antécédents pathologiques ont été retrouvés chez 10 de nos patients, représentés par le diabète dans 3cas, la cirrhose biliaire primitive dans 2 cas, la maladie de Parkinson; une ostéomyélite chronique; une insuffisance rénale; une neuro-syphilis et une tuberculose pulmonaire dans un cas chacun.

La prise médicamenteuse était retrouvée chez 10 patients : le Tégrétol dans un cas, la contraception orale dans 4 cas et chez 5 patients on avait noté la notion de prise occasionnelle d'aspirine et de paracétamol.

## 10- Répartition selon les ATCD familiaux

Aucun cas de pemphigus familial n'a été retrouvé.

## 11- Répartition selon la durée d'évolutivité de la maladie

Nos patients ont consulté dans notre formation dans plus de la moitié des cas dans un délai de 3 mois.

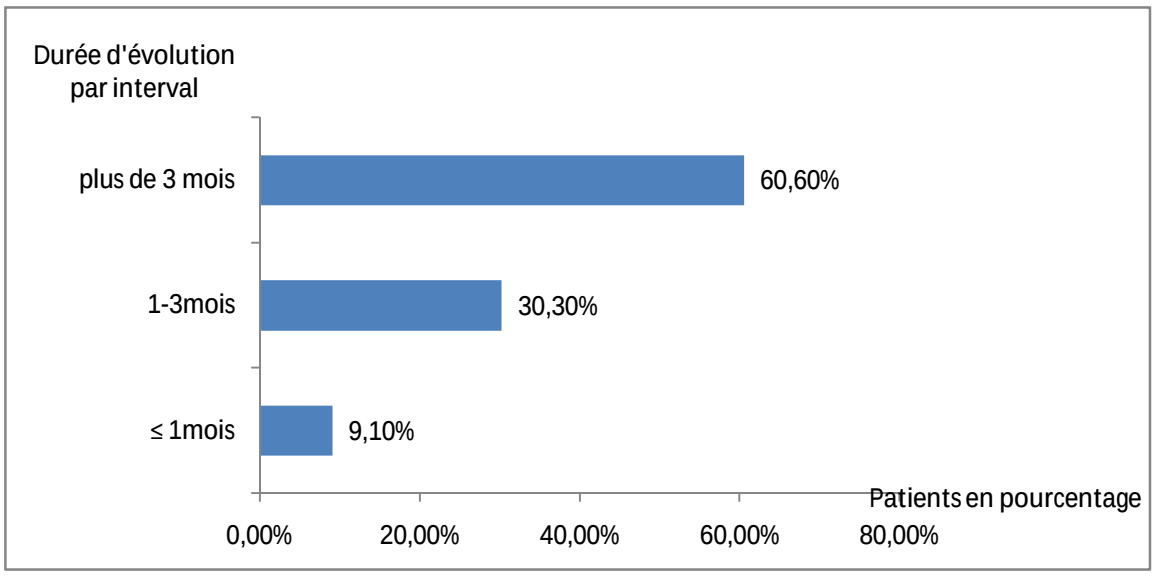


Figure 9 : Répartition en fonction de la durée d'évolution

## 12- Répartition selon les signes fonctionnels : prurit

Le prurit était absent dans environ 65% des cas

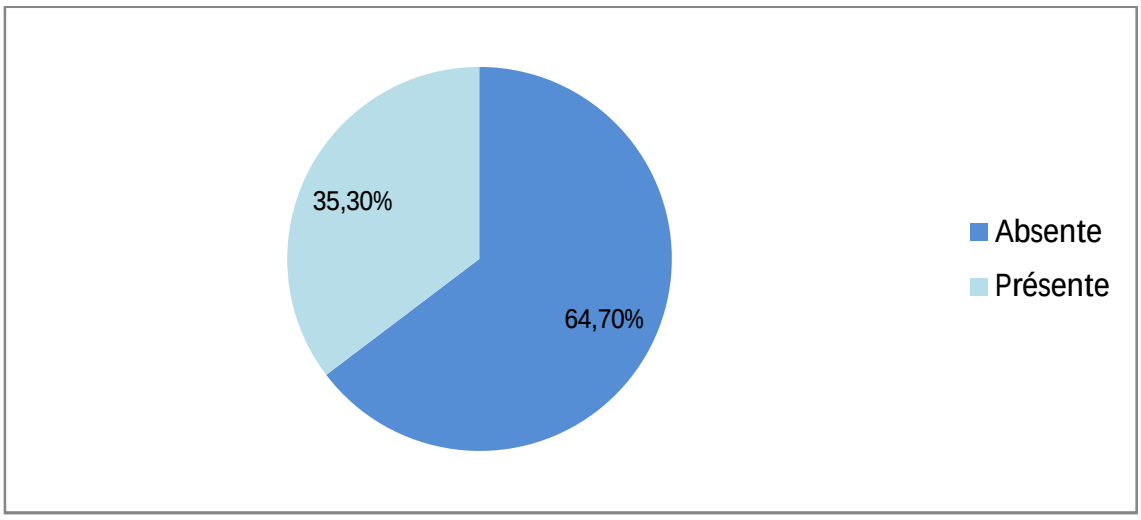


Figure 10 : Répartition en fonction du prurit

Le prurit était présent dans :

> Le pemphigus superficiel dans 7 cas, soit 36,2%.

> Le pemphigus vulgaire dans 16 cas, soit 32%.

## 13- Répartition en fonction de l'atteinte muqueuse

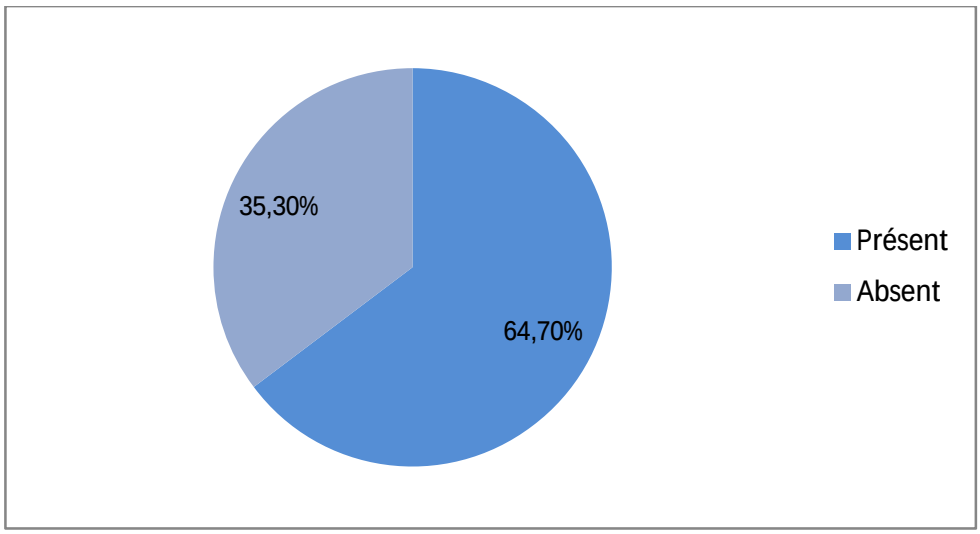


Figure 11 : Répartition en fonction de l'atteinte muqueuse

- L'atteinte muqueuse était présente dans 44 cas : il s'agissait d'un pemphigus profond dans 39 cas et d'un pemphigus superficiel dans 3 cas.
- Type d'atteinte muqueuse:

L'atteinte muqueuse était dominée par l'atteinte buccale

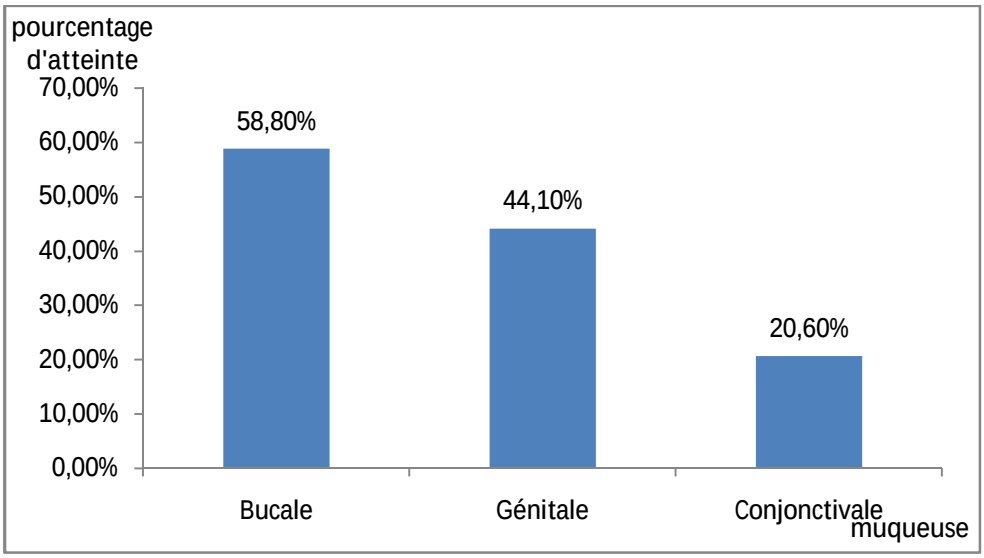


Figure12 : Type d'atteinte muqueuse

## 14- Distribution des lésions au niveau du corps

Plus de 70% de nos patients avaient une atteinte du tronc et des membres, alors que l'atteinte de visage était présente chez 45% des malades.

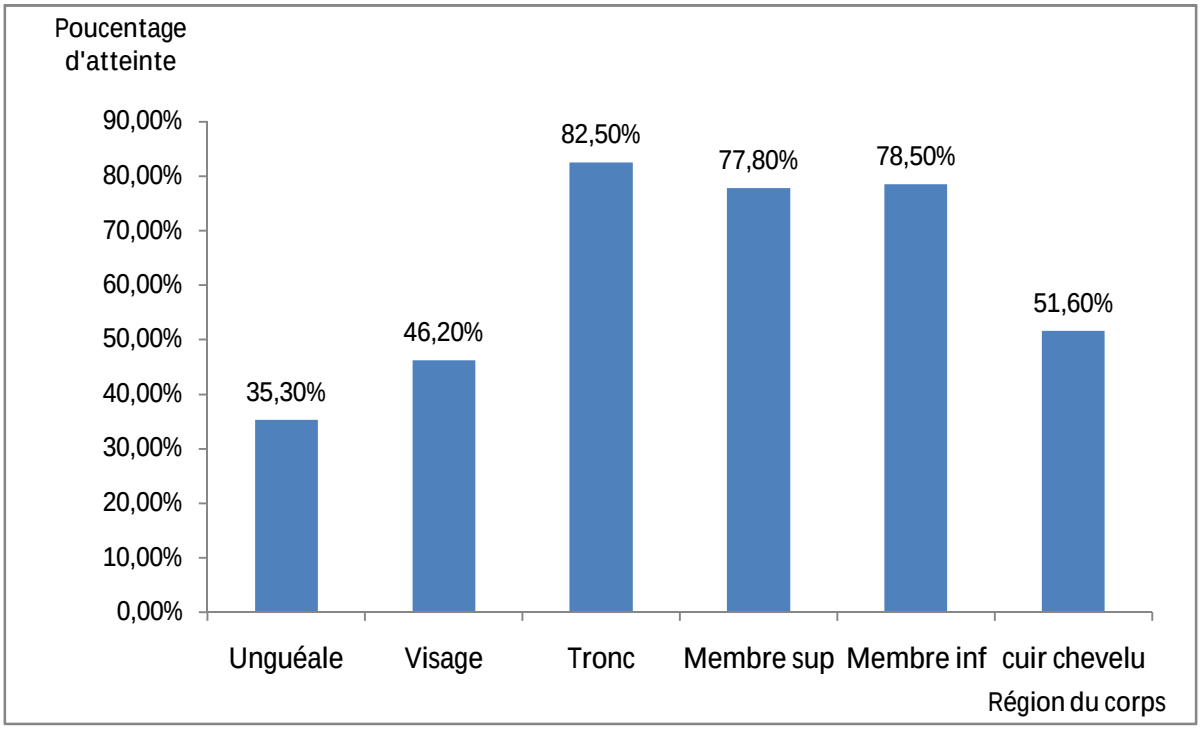


Figure 13 : Distribution des lésions au niveau du corps

## 15- Signe de NIKOLSKY

Le signe de Nikolsky en péri-lésionnel était présent dans 70% des cas.

## 16- Répartition selon la sévérité à l'admission du patient

Dans plus de la moitié des cas, les patients avaient une forme sévère définie par un score Ikeda supérieurs à 7.

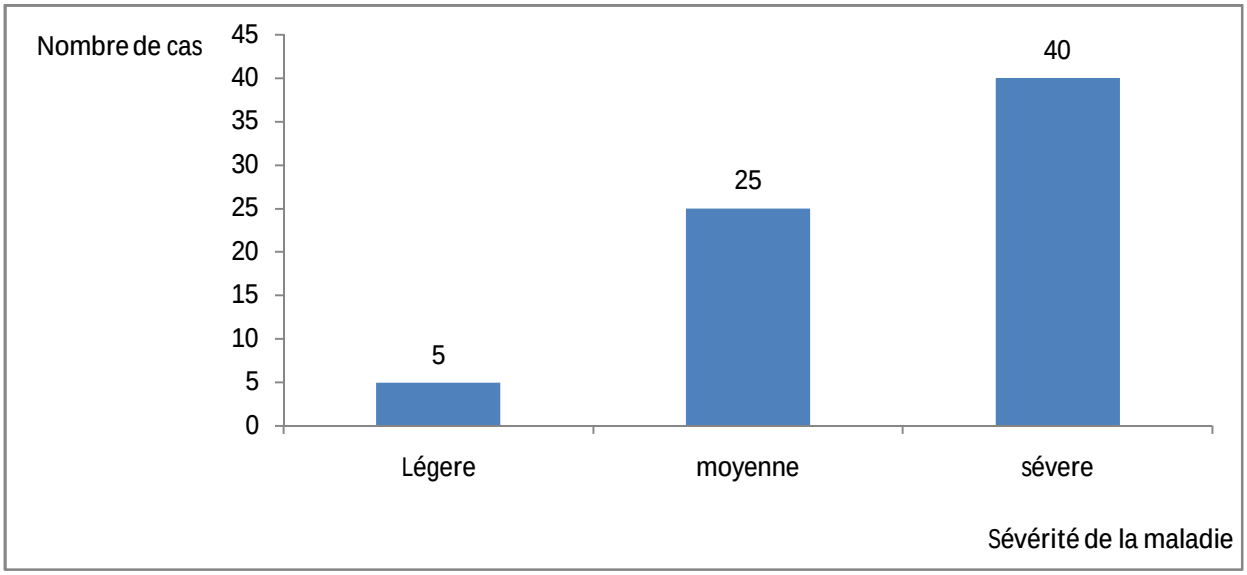


Figure 14 : Répartition selon la sévérité à l'admission du patient

## 17- Aspects histologiques et type de pemphigus

Tous nos patients ont bénéficié d'une biopsie cutanée, l'immunofluorescence directe (IFD) était réalisée chez 57 patients (84%).

Pour tous nos patients, il y avait une concordance anatomo-clinique, l'acantholyse a été objectivé dans 64% des cas :

L'anatomopathologie a objectivé :

> Un pemphigus profond dans 49 cas : avec présence d'un clivage intra-épidermique supra-basal ; l'acantholyse était présente dans 32 cas.

Dans les 5 cas de pemphigus végétant, l'histologie a montré une papillomatose.

L'IFD a permis de confirmer les résultats de l'histologie ont montrant un dépôt profond en mailles de filet de C3 et IgG.

> Un pemphigus superficiel dans 17 cas : avec présence d'un clivage intra-épidermique sous corné ; les cellules acantholytiques étaient retrouvées dans 14 cas.

L'IFD a permis de confirmer les résultats de l'histologie ont montrant un dépôt superficiel en mailles de filet de C3 et IgG.

> Une spongiose à éosinophiles avec présence d'acantholyse dans un cas orientant le diagnostic vers un pemphigus herpétiforme avec a l'IFD le dépôt de C3 et IgG en mailles de filet.

> Chez un patient, l'histologie était non spécifique en montrant un infiltrat de polynucléaires neutrophile, par ailleurs l'IFD a montré une fluorescence en résille avec dépôt d'IgA en faveur de pemphigus à IgA.

Tableau2 : données statistiques anatomopathologiques des pemphigus

| | P. vulgaire | P. végétant | P. érythémateux | P. foliacé | P. herpétiforme | P. à IgA | Total (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Acantholyse | 28 | 4 | 8 | 6 | _ | _ | 46(64%) |
| Clivage supra-basal | 44 | 5 | _ | _ | _ | _ | 49(72%) |
| Clivage sous-corné | _ | _ | 10 | 7 | 1 | _ | 18(27%) |
| IFD : dépôt d'IgG et C3 | 44 | 5 | 10 | 7 | 1 | _ | 56(83%) |
| IFD : dépôt d'IgA | _ | _ | _ | _ | _ | 1 | 1(1,4%) |

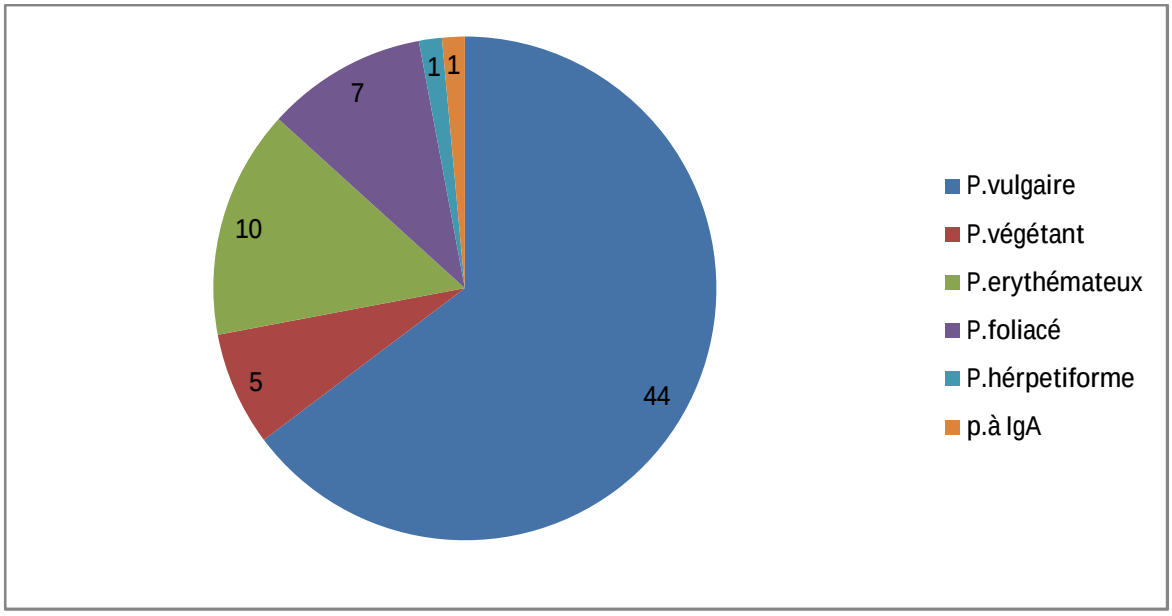


Figure 15 : Répartition en fonction du type de pemphigus

Figure 16 et 17 : montrant des érosions post bulleuses confluentes en large placards au niveau du tronc et membres chez un patient présentant un pemphigus vulgaire

Figure 18 : bulles flasques reposant sur peau saine a contenu jaunâtre chez une patiente présentant un pemphigus vulgaire

Figures 19: érythrodermie humide chez une patiente présentant un pemphigus foliacé

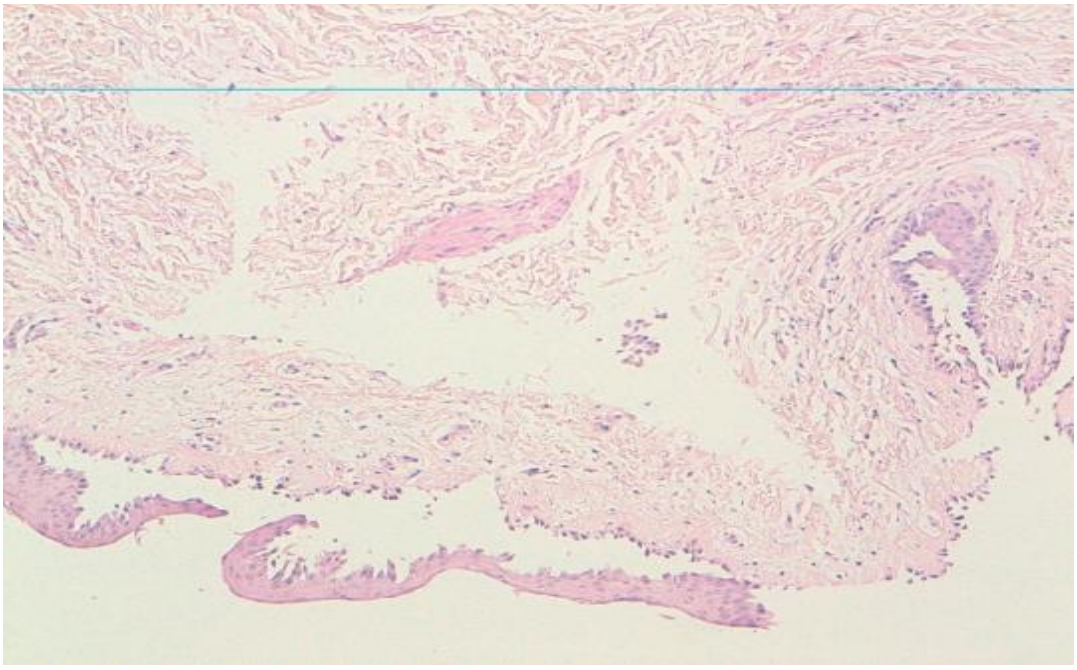

Figure 20: HES X 100 : tissu cutané siège d'un clivage intra-épidermique supra-basal creusant des cavités dont le plancher est formé par l'assise génératrice et le plafond par le reste de l'épiderme. Ces cavités sont remplies de sérosité et contiennent quelques cellules malpighiennes acantholytiques en faveur d'un pemphigus vulgaire.

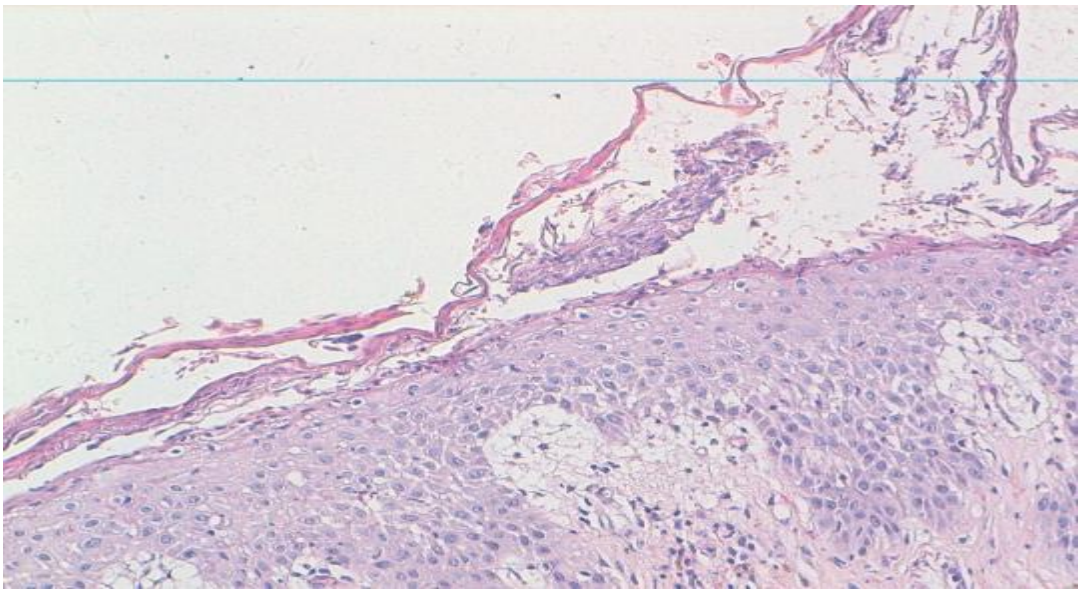

Figure 21: HES X 200 : l'épiderme est le siège d'un clivage haut située en sous cornée. La cavité bulleuse est remplie de sérosités et contient quelques cellules malpighiennes acantholytiques et des cellules inflammatoires en faveur d'un pemphigus foliacé.

## 18- Répartition de la sévérité en fonction du type de pemphigus

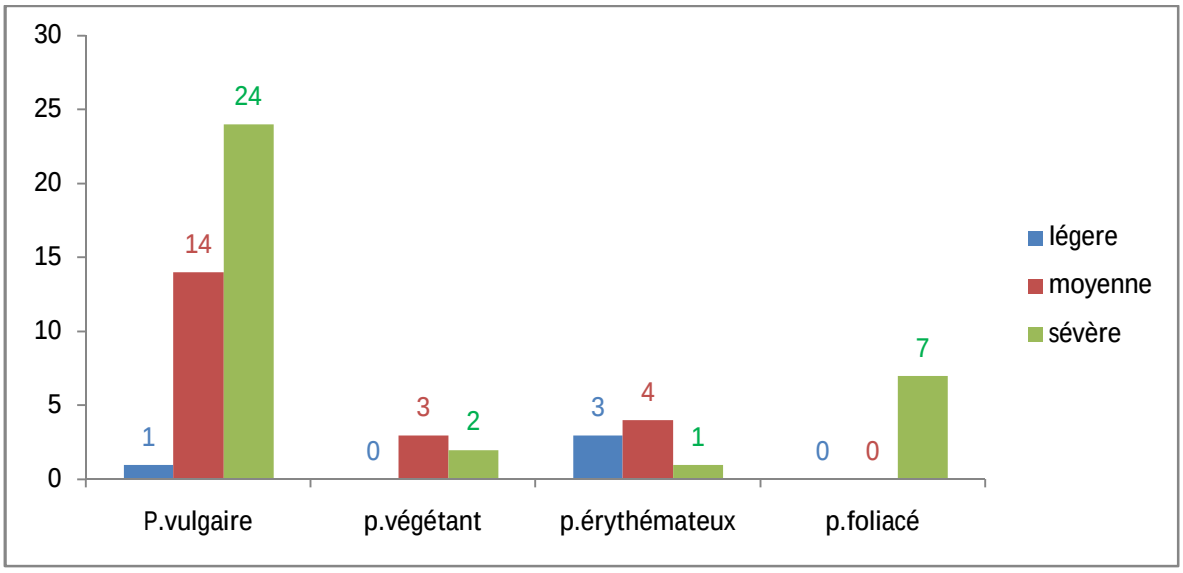


Figure 22: Répartition de la sévérité en fonction du type de pemphigus

# 19- La Prise en charge

## A. L'hospitalisation

- Tous nos patients ont bénéficié de l'hospitalisation : 66 malades en hospitalisation classique et 2 en hôpital de jour (patients ont refusé l'hospitalisation classique).

- la durée moyenne de l'hospitalisation était de 1mois et demi avec une répartition selon les intervalles suivants :

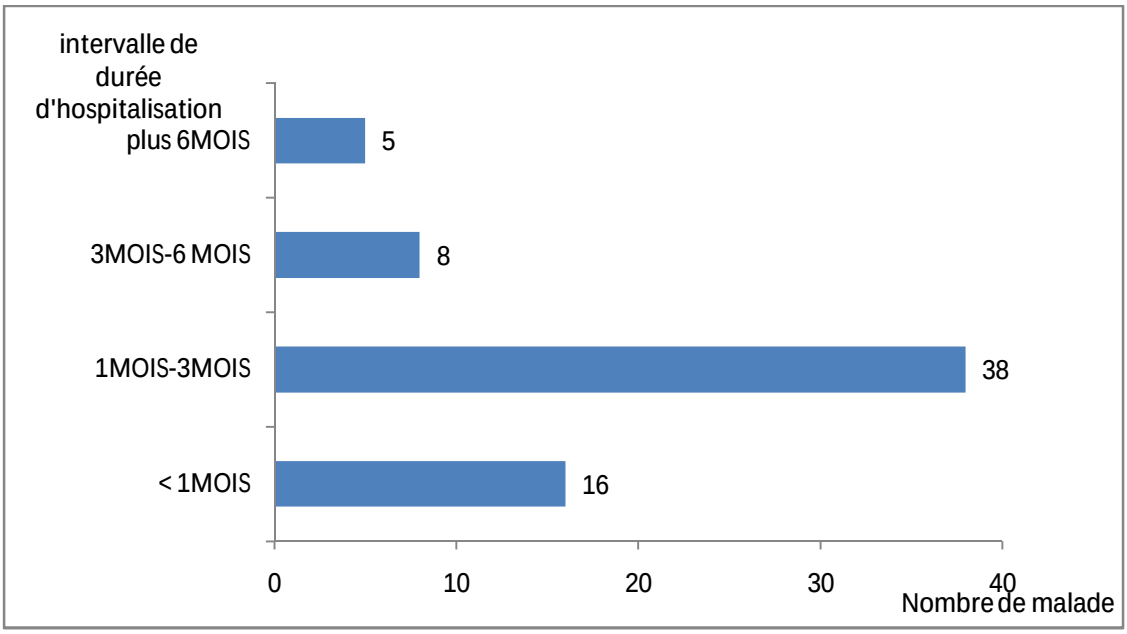


Figure 23: Répartition en fonction de la durée d'hospitalisation

- Le coût moyen de chaque hospitalisation était de 25.000 Dh avec des extrêmes allant jusqu'à 60000 DH.

- Le nombre total d'hospitalisation pour chaque patient était :

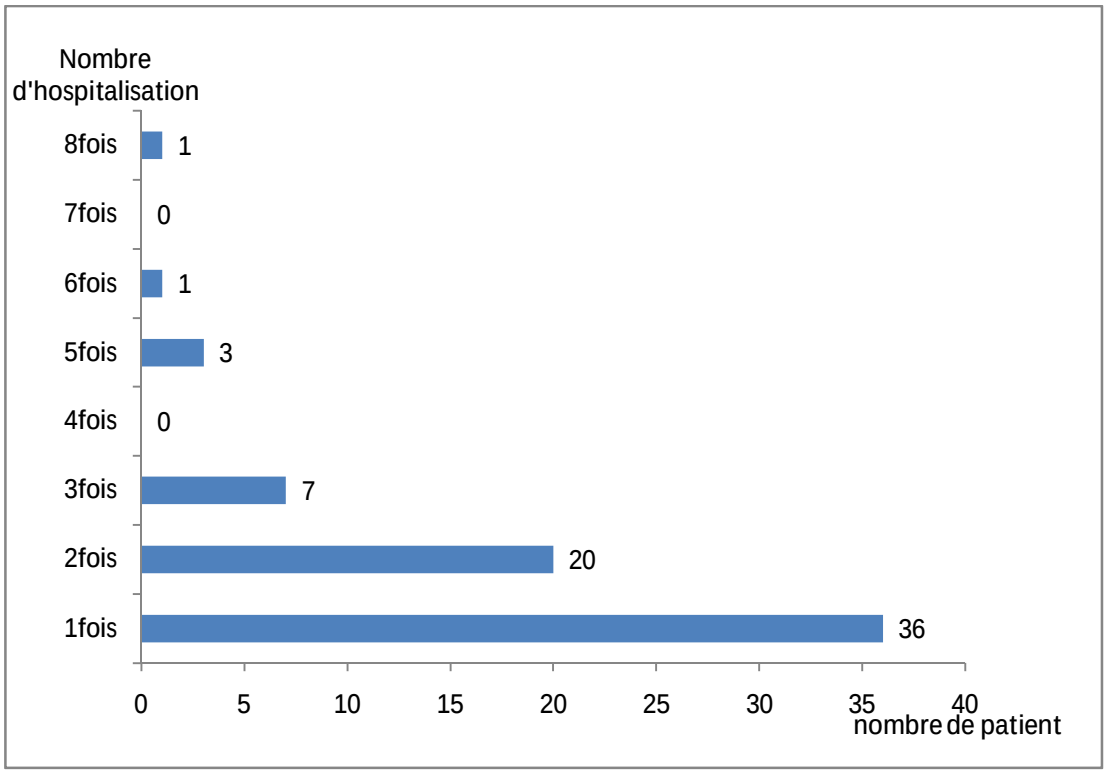


Figure 24: Répartition en fonction du nombre d'hospitalisation

Les hospitalisations multiples étaient surtout réservées pour les patients sous le protocole 3, nécessitant une réhospitalisation à chaque bolus d'Endoxan.

Les patients étaient également réhospitaisés pour le bilan de retentissement de corticothérapie, en cas de rechute et pour test de synachène pour éventuelle arrêt de la corticothérapie.

## B. La surinfection à l'admission

- Une surinfection mycosique de la cavité buccale était retrouvée dans 40 cas.
- Une surinfection bactérienne dans 62 cas
- Une surinfection herpétique dans 30 cas

## C. Le retentissement de la maladie

- Un retentissement social de la maladie a été constaté chez 10 malades : divorces, patients délaissés par leurs familles, perte du travail.

- L'avis psychiatrique spécialisé avant début de traitement : avait objectivé une dépression réactionnelle dans 4 cas.

## D. Le protocole thérapeutique

- Tous nos patients ont bénéficié d'une corticothérapie à forte dose à raison de 2 mg/kg/jr associée ou non à un traitement immunosuppresseur ou anti-inflammatoire.

- La répartition en fonction du protocole thérapeutique établi était :

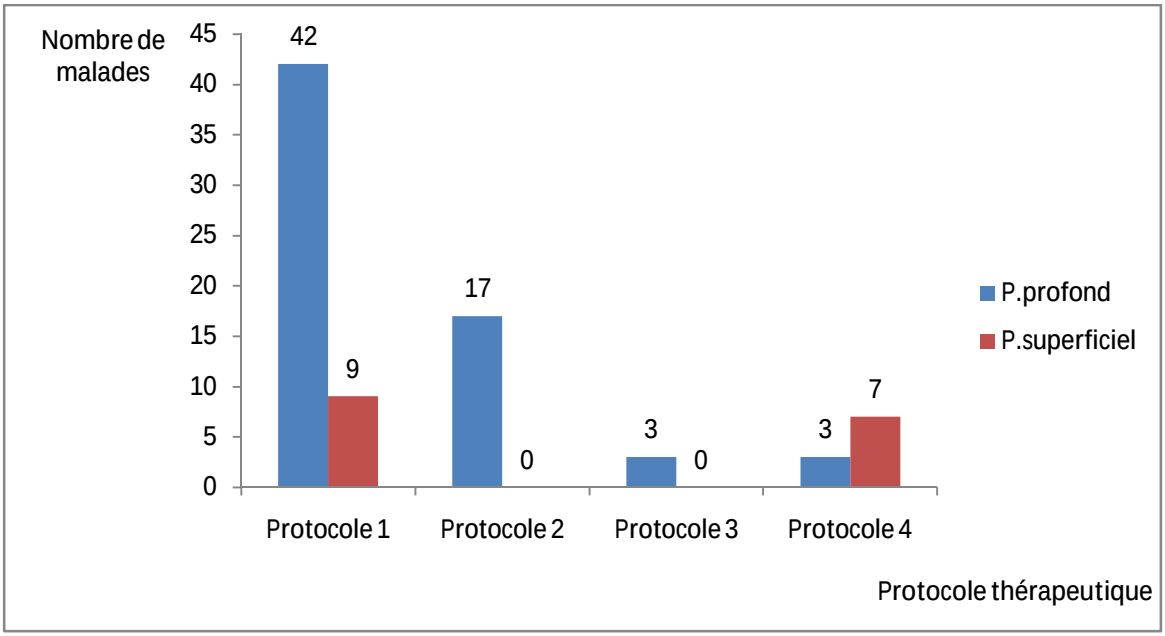


Figure 25: Répartition en fonction du protocole thérapeutique

- L'intervalle de contrôle de l'activité de la maladie était :

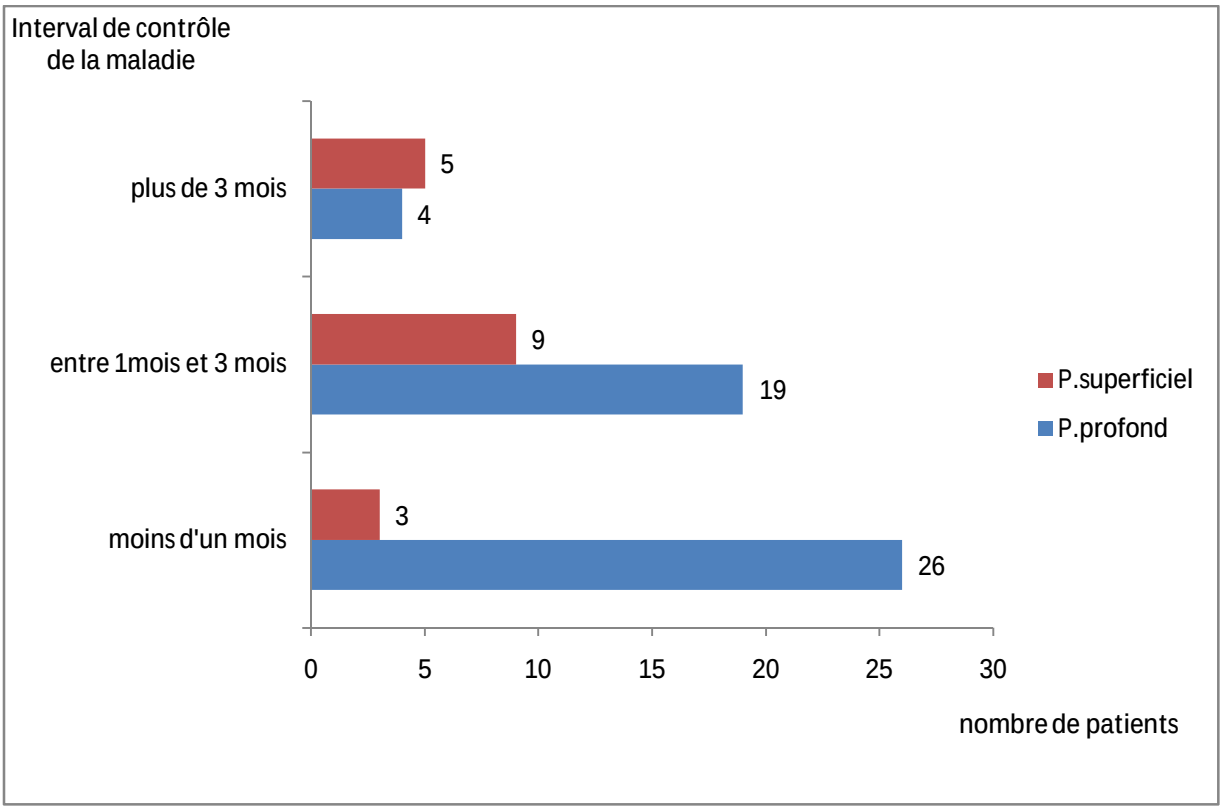


Figure 26: Répartition en fonction de l'intervalle de contrôle de la maladie

## E. L'évolution

- Une rémission partielle était notée chez 98,5% des malades.

- Une rémission complète était notée chez 36,8% des patients.

- La mauvaise observance thérapeutique était notée chez 90% de nos cas avec 16 patients (soit 24% de nos malades) était perdus de vue.

- le décès était noté chez 4 patients, la cause de la mort était dans tous les cas due à un choc septique.

- Une rechute était notée chez 20 patients, la cause de la rechute était due à :

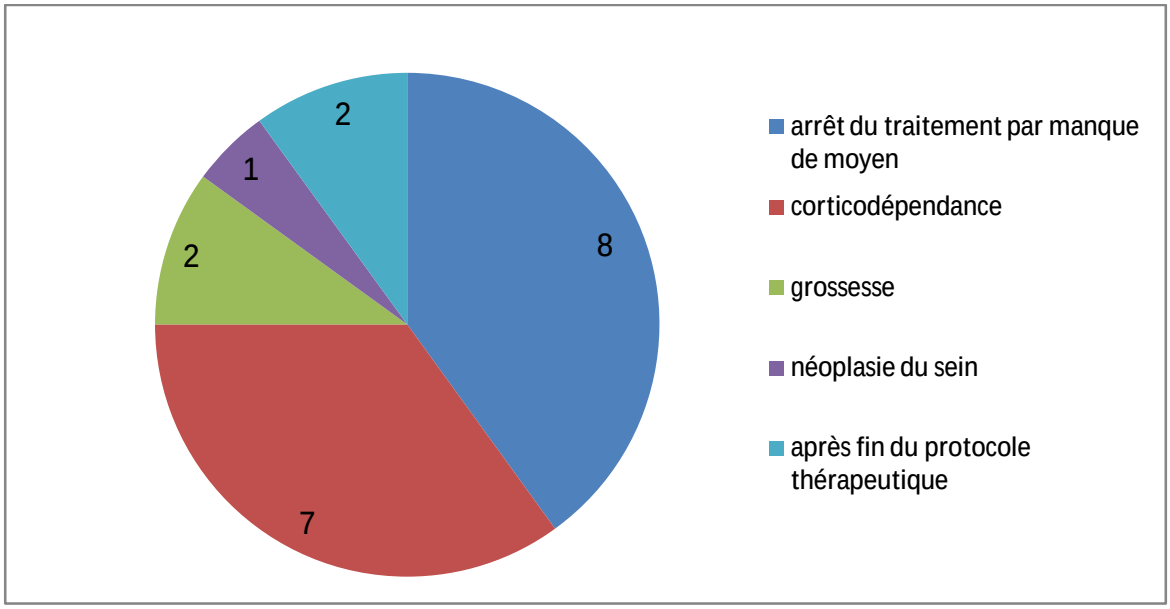


Figure 27: Causes des rechutes

- La récurrence était mineure dans tout les cas, à l'exception d'une patiente où elle était majeure.
- La cortico-dépendance était observée à partir des doses minimales de corticothérapie aux alentours de 10 mg/jr.

## F. Le contrôle de la maladie après arrêt du traitement

Le protocole thérapeutique était achevé pour 9 cas :

- 6 patients n'ont pas présenté de récidive après l'arrêt de traitement avec un recul de 2ans en moyenne.
- Chez une patiente, on note la présence de quelques nouvelles lésions depuis 2ans, traitées par dermocorticoïde avec bonne évolution.
- Par contre 2 patientes ont présenté une rechute après l'arrêt du traitement :

  >Une semaine après arrêt chez une patiente sous protocole A

  >4mois après arrêt de l'Azathioprine chez une patiente sous le protocole B.

## G. Les complications du traitement

Des effets secondaires ont été objectivés dans 56% des cas, il s'agit de :

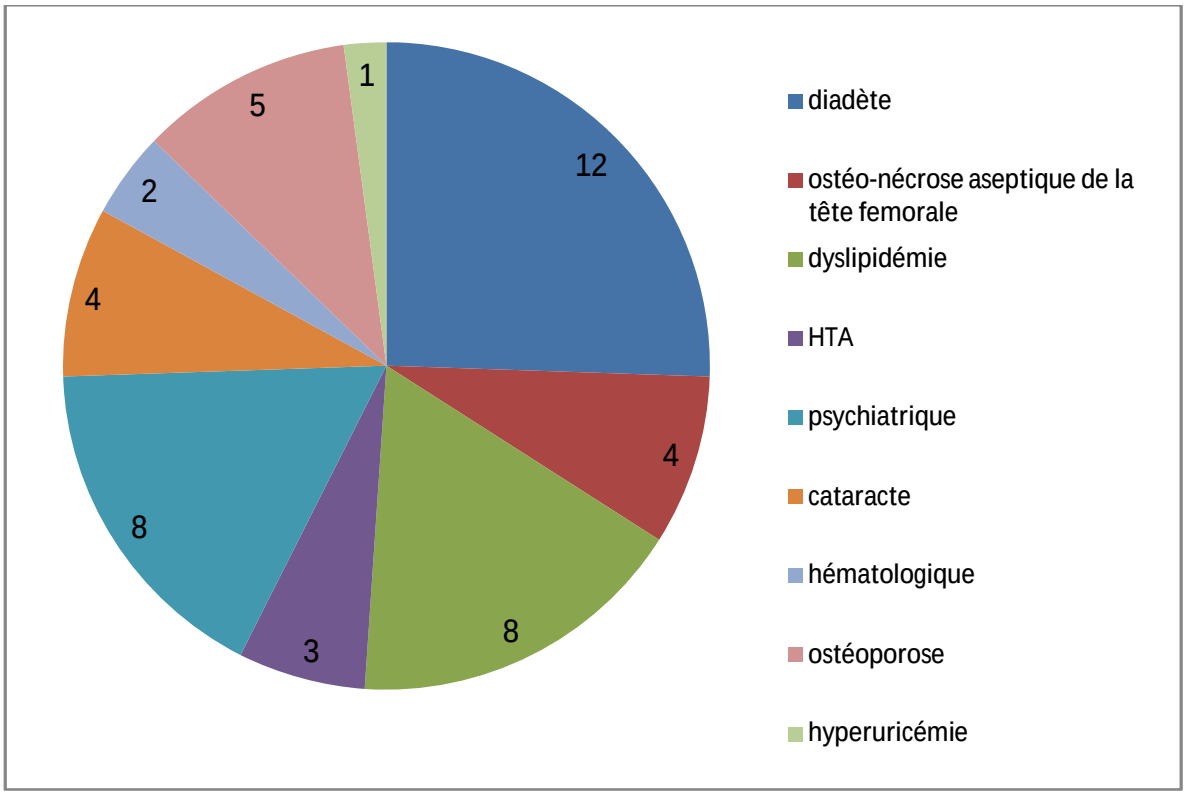


Figure 28: les effets secondaires

# II- Résultats analytiques

Nous avons inclus 34 patients mis sous corticothérapie seule versus 34 patients mis sous corticothérapie associée à un traitement adjuvant (immunosuppresseur ou anti-inflammatoire)

Tableau 3 : Comparaison des données épidémiologiques entre les deux groupes

| | Moyenne d'âge | Sexe | NSE bas | Mutualiste | Milieu rural | Atteinte sévère à l'admission | Type de pemphigus |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 50 | 18 F<br>16 H | 17 | 28 | 13 | 12 | PP: 26<br>PS: 8 |
| 2 | 44 | 17 F<br>16 H | 18 | 28 | 10 | 22 | PP: 23<br>PS : 11 |

NSE : niveau socio-économique; 1 : patients sous corticothérapie seule; 2: patients sous corticothérapie associée à un traitement adjuvant

## A. Intervalle de contrôle de la maladie :

Nous avons pu constater que l'intervalle de contrôle de la maladie était de moins d'un mois dans 54,8% des patients sous corticothérapie associé à un traitement adjuvent versus 35,8% des patients sous protocole 1. (Tableau 4)

Tableau4 : Evaluation du contrôle de la maladie en fonction du protocole thérapeutique

| Intervalle de Contrôle de la maladie | Moins de 1 mois | Entre 1 et 3 mois | Plus de 3 mois |
|---|---|---|---|
| Corticothérapie seule | 35,3% | 47,1% | 17,6% |
| Corticothérapie plus traitement adjuvant | 54,8% | 38,7% | 6,5% |

P=0,1

En évaluant le contrôle de la maladie en fonction du protocole thérapeutique et du type du pemphigus, nous avons objectivé:

- Ø Dans le pemphigus profond :

Tableau5 : Evaluation du contrôle de la maladie en fonction du protocole thérapeutique dans le pemphigus profond

| Intervalle de Contrôle de la maladie | Moins de 1 mois | Entre 1 et 3 mois | Plus de 3 mois |
|---|---|---|---|
| Corticothérapie seule | 48,0% | 44,0% | 8,0% |
| Corticothérapie plus immunosuppresseurs | 60,9% | 34,8% | 4,3% |

- Ø Dans Le Pemphigus Superficiel :

Tableau6 : évaluation du contrôle de la maladie en fonction du protocole thérapeutique dans le pemphigus superficiel

| Intervalle de Contrôle de la maladie | Moins de 1 mois | Entre 1 et 3 mois | Plus de 3 mois |
|---|---|---|---|
| Corticothérapie seule | 0,0% | 55,6% | 44,4% |
| Corticothérapie plus DDS | 44,4% | 44,5% | 11,1% |

## B. La rémission :

Une rémission partielle était noté chez tous nos patients mis à part le seul cas d'échec thérapeutique que nous avons rapporté, cependant nous avons objectivé que la rémission complète de nos patients prédominait chez les patients sous corticothérapie plus un traitement adjuvent. (Tableau 7)

Tableau7 : Evaluation de la rémission en fonction du protocole thérapeutique

| | Rémission complète |
|---|---|
| Corticothérapie seule | 27,3% |
| Corticothérapie plus immunosuppresseurs | 51 ,6% |

P=0,072

Chez les patients présentant un pemphigus vulgaire :

La rémission complète a été notée chez 18 patients dont 61,1% étaient sous corticothérapie associée à un traitement immunosuppresseur.

Chez les patients présentant un pemphigus superficiel :

La rémission complète a été notée chez 8 patients dont 75% étaient sous corticothérapie associée à la DDS.

## C. Les effets secondaires :

Une légère prédominance des effets secondaires dans le groupe sous corticothérapie seule a été constatée. (Tableau 8)

Tableau 8 : Evaluation des effets secondaires en fonction du protocole thérapeutique.

| | Effets secondaires |
|---|---|
| Corticothérapie seule | 57,6% |
| Corticothérapie plus traitement adjuvant | 52,9% |

P=0,802

Tableau 9 : Evaluation des effets secondaires en fonction du type de pemphigus.

| | Effets secondaires |
|---|---|
| Pemphigus profond | 60% des cas |
| Pemphigus superficiel | 42% des cas |

## D. La sévérité à l'admission :

Nous n'avons pas trouvé de relation significative entre la sévérité de la maladie à l'admission et la réponse thérapeutique (l'intervalle de contrôle de la maladie)

Cependant nous avons constaté que dans plus de la moitié des cas de rechutes rapportées avaient une forme sévère à l'admission selon le score IKEDA. (Tableau 10).

Tableau 10 : Evaluation de la rechute en fonction de la sévérité de la maladie

| | | SEVERITE DU SCORE | | |
|---|---|---|---|---|
| | | léger | moyen | sévère |
| Rechute | Effectif | 2 | 7 | 10 |
| | % compris dans Rechute | 10,5% | 36,8% | 52,6% |

## E. La durée d'évolution de la maladie :

Nous avons évalué la réponse thérapeutique en fonction de la durée d'évolution de la maladie avant le début du traitement, et nous avons constaté que le contrôle de la maladie était plus rapide lorsque le traitement était débuté précocement. (Tableau 11)

Tableau 11 : Evaluation du contrôle de la maladie en fonction de la durée d'évolution de la maladie

| | | | Durée d'évolution de la maladie | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Moins d'un mois | Entre 1et 3mois | Plus de 3 mois |
| Contrôle de maladie | Moins de 1mois | Effectif | 5 | 5 | 18 |
| | | % | 83,3% | 26,3% | 45,0% |
| | Entre 1et 3mois | Effectif | 1 | 11 | 16 |
| | | % | 16,7% | 57,9% | 40,0% |
| | Plus de 3 mois | Effectif | 0 | 3 | 6 |
| | | % | 0,0% | 15,8% | 15,0% |

Dans environ 63% des cas de rechute rapportée, la maladie évoluait au moins 3 mois avant d'être prise en charge dans notre formation. (tabeau12)

Tabeau12 : Evaluation de la rechute en fonction de la durée d'évolution de la maladie.

| | | Durée | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Moins d'un mois | Entre 1et 3mois | Plus de 3mois |
| Rechute | Effectif | 1 | 6 | 12 |
| | % | 5,3% | 31,6% | 63,2% |

## F. L'observance thérapeutique :

Tableau13 : Evaluation de la rémission en fonction de l'observance thérapeutique.

| | Rémission complète |
|---|---|
| Mauvaise observance | 37% |
| Bonne observance | 50% |

# Discussion

Le pemphigus est une pathologie auto-immune, rare, sévère de la peau et de la muqueuse, notre série est la première étude prospective réalisée au Maroc.

# I- Epidémiologie

## 1- Incidence et prévalence

L'incidence et la prévalence sont faibles, plusieurs études ont calculé l'incidence dans des populations et des groupes ethniques différents.

L'évaluation de ces études épidémiologiques suggère que l'incidence est élevée au niveau des latitudes basses et elle est basse au niveau des latitudes élevée, ainsi l'incidence annuelle en Finlande est de 0,076cas/million d'hab, 1,55en France, 3 en Italie et 0,25 en Tunisie. [7]

Cependant, l'incidence annuelle la plus élevé se voit en suisse avec 0,06cas/million d'hab et l'incidence la plus élevé a été rapporté en Angleterre.

Dans les pays du bassin méditerranéen, l'incidence est de 0 ,24 cas/million d'hab en Turquie; 0,25 en Tunisie; 0,93 en Grèce et 1,61 cas/million chez la population juive.

Tableau 14 : Incidence du pemphigus auto-immuns dans le monde [7]

| Country (from northern to southern locations) | Latitude | Mediterranean Basin | Incidence in total population / $10^6$ | 95% IC | Author | Year of publication |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Finland | 64° 0′ 0″ North | No | 0.076 | | Hietanen and Salo [13] | 1982 |
| United Kingdom | 54°0′ 0″ North | No | 7 | | Langan et al. [30] | 2008 |
| France (Paris) | 48° 51′ 44″ North | No | 1.7 | [1.4–2.1] | Bastuji-Garin et al. [15] | 1995 |
| France (Toulouse) | 43° 36′ 19″ North | Yes | 1.55 | [0.99–2.11] | Thomas et al. [14] | 2009 |
| Switzerland | 46° 02′ 17″ North | No | 0.06 | [0.015–0.1] | Marazza et al. [31] | 2009 |
| Bulgaria | 43° 0′ 0″ North | Yes | 0.47 | | Tsankov et al. [32] | 2000 |
| Macedonia | 41° 50′ 0″ North | Yes | 0.44 | | V'locka-Laskoska et al. [33] | 2007 |
| Turkey | 39° 0′ 0″ North | Yes | 0.24 | | Uzun et al. [34] | 2006 |
| Greece | 39° 0′ 0″ North | Yes | 0.93 | | Kyriakis et al. [35] | 1995 |
| Tunisia | 34° 0′ 0″ North | Yes | 0.25 | [5.8–7.7] | Bastuji-Garin et al. [15] | 1995 |
| Iran | 32° 0′ 0″ North | No | 0.67 | | Salmanpour et al. [36] | 2006 |
| Israel | 31° 30′ 0″ North | Yes | 1.61 | | Pisanti et al. [10] | 1974 |
| Saudi Arabia | 25° 0′ 0″ North | No | 0.16 | [0.08–0.33]; [0.15–0.45] | Tallab et al. [37] | 2001 |
| Mali | 12° 39′ 0″ North | No | 0.29 | | Mahé et al. [38] | 1996 |
| Malaysia | 4° 0′ 0″ North | No | 0.2 | | Adam [39] | 1992 |

Au Maroc l'incidence ainsi que la prévalence restent encore mal définies par le manque d'étude à l'échelle nationale, cependant des études ont été réalisées séparément dans les différents CHU du royaume, leurs données sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 15 : Incidence du pemphigus dans les études marocaines

| | Série Casablanca [8] 1986-1996 | Série Rabat [9] 1989-2004 | Série Marrakech [10] 1990-2003 | Notre série 2008-2010 |
|---|---|---|---|---|
| Nombre de cas | 96 | 141 | 134 | 74 |

## 2- Répartition en fonction de l'âge

L'âge moyen de nos patients est de 47,8 ans, ce qui rejoint les données de la littérature, en effet le pemphigus débute souvent pendant les quatrièmes et cinquièmes décennies [7,10].

Cependant il peut survenir à tout âge et atteindre le nourrisson, le jeune enfant et le sujet âgé.

Tableau 16: Comparaison de l'âge survenue entre les différentes séries

| | Série Française [11] | Série Tunisienne [11] | Série Casablanca [9] | Série Rabat [8] | Série Marrakech [9] | Notre série |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Age moyen | 52 | 36,6 | 44 | 46 | 38 | 47,8 |

## 3- Répartition en fonction du sexe

Dans la plupart des séries publiées, le pemphigus est plus fréquent chez le sexe féminin avec un sex ratio F/H de 2/1. [10]

Dans une étude rétrospective réalisée en Espagne, le sex ratio F/H est de 1,55/1. [10]

Dans notre série, on constate une très légère prédominance féminine, alors que les autres séries marocaines rejoignent les données de la littérature notamment tunisienne et française avec une nette fréquence féminine [5]

Tableau 17: comparaison des sexes Ratio entre les séries marocaines

| | Série Casablanca [9] | Série Rabat [8] | Série Marrakech [9] | Notre série |
|---|---|---|---|---|
| Sexe ratio F/H | 2,3 | 1,43 | 3,27 | 1,12 |

La distribution en fonction du sexe est similaire (par rapport au 2 sexe) dans les séries de l'Amérique du nord, le royaume uni, la Finlande et en Inde. [10]

## 4- Les habitudes toxiques

Dans notre série, 10 patients soit 14,2% sont des tabagiques chroniques.

L'effet protecteur du tabagisme sur certains troubles cutanéo-muqueux a été démontré, sans doute, ceci est dû en partie aux propriétés anti-inflammatoires de la nicotine.

En effet, certaines études ont objectivé chez des patients présentant un pemphigus vulgaire moins d'ATCD de tabagisme par rapport au groupe témoin, et fumer pourrait améliorer l'évolution clinique de la maladie. [12]

## 5- Antécédents personnels et comorbidité :

### La prise médicamenteuse :

Certains médicament telle la D-penicillinamie mais également d'autres à usage fréquent tels les bêtabloquants, le Captopril, la pénicilline, l'ampicilline et certains anti-inflammatoires non stéroïdiens sont incriminés dans la survenue de pemphigus iatrogène, le mécanisme reste discuté mais mettrait en jeu des altérations de conformation des cibles reconnues au cours de la maladie et/ou une modulation directe de la réponse immunitaire chez les sujets génétiquement prédisposés.[13]

Dans notre série une prise médicamenteuse a été retrouvée dans 5 cas : le TEGRETOL pour un patient et la contraception orale dans 4 cas.

### L'association à des maladies auto-immunes :

Des observations isolées d'association à des maladies auto-immunes ont été publiée (lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, pemphigoide bulleuse..).[14]

Dans notre série nous rapportons l'association à une cirrhose biliaire primitive dans 2cas et à la maladie de Parkinson dans un cas.

## 6- Les Facteurs exogènes :

- dermatite de contact : De rares observations de pemphigus développés après dermatite de contact à différents produits (teinture de benjoin, solvants industriels, produits de jardinage, de nettoyage à sec, de développement photographique, pesticides) ont été rapportées. [15]
- le tannin: représente une véritable particularité de notre série, le pouvoir acantholytique du tannin a été mis en évidence in vitro. [16]

Dans notre série, 8 patients dont 7 sont de sexe masculin ; étaient des artisans à la médina de Fès ayant un contact avec le tanin au cours de leurs professions.

- les cosmétiques traditionnels: Une étude tunisienne a objectivé une relation dose-effet pour les cosmétiques traditionnelles (Henné, souak), qui pourrait expliquer, en moins en partie, l'excès du pemphigus chez les femmes. [17]
- le soleil: Quelques observations pourraient indiquer un rôle possible des ultras violets dans l'induction d'un pemphigus surtout superficiel. [15]
- Les traumatismes faisant parler de phénomène de Köbner ont été également rapportés.
- Le rôle de l'alimentation : Il a été rapporté par Brenner et Wolf sur les plantes du groupe allium (oignon, ail, poireaux) contenant de nombreux constituants possédant des groupes thiols et disulfides qui pourraient induire ou aggraver un pemphigus au même titre que les médicaments thiolés [18]. Ces même auteurs ont objectivé que trois composés dérivés de l'ail sont capables d'induire une acantholyse in vitro [16]

L'alimentation marocaine est connue d'être riche en produits du groupe allium (ail et oignon), ce qui pourrait expliquer la fréquence de cette pathologie dans notre contexte.

- Virale : Certains auteurs évoquent un rôle potentiel inducteur des virus, une étude a mis en évidence une réplication active du HHV6 chez des malades atteints de dermatoses bulleuses auto-immune. [20]
- Simulium pruinosum : « mouche noire » : impliquée dans l'induction et le maintien du Pemphigus en zone endémique au Brésil. L'exposition chronique aux Ag du Simulium peut être responsable de la formation d'Ac type IgG4 chez patients prédisposés (HLAII) ; ces Ac interagiront avec les Ag épidermiques avec un pouvoir acantholytique. Le composant Antigénique serait un composant de la salive de la mouche. [21]
- Les facteurs psychologiques, stress : Le rôle est bien connu dans l'induction et les rechutes de nombreuses maladies auto-immunes, mais peu de cas sont en fait rapportés. Une psychothérapie de soutien peut être utile dans cette maladie chronique et récidivante ayant fréquemment un retentissement sur la vie quotidienne des patients [22].

## 7- Antécédents familiaux de pemphigus

Quelques cas familiaux ont été rapportés, cependant le pemphigus vulgaire reste sporadique et de rare cas impliquant principalement des parents de premier degré ont été noté. [23]

Pour le pemphigus foliacé, en particulier la forme endémique observée au Brésil, de multiples cas familiaux ont été signalés et la présence d'anticorps anti-Dsg1 a pu être détecté avec une fréquence élevée chez les proches des patients. [24]

Dans notre série, ainsi que dans les autres séries marocaines, aucun cas de pemphigus familial n'a été observé.

# II- physiopathologie :

Le pemphigus est une maladie auto-immune spécifique d'organe touchant la peau et les muqueuses. Il se caractérise par la production d'autoanticorps pathogènes dirigés contre des constituants du principal système de jonction inter-kératinocytaire : le desmosome.

La fixation des anticorps a pour conséquence la perte d'adhésion entre les kératinocytes appelée « acantholyse », et la formation de bulles intraépidermiques.

## 1- Cohésion inter-kératinocytaire :

La cohésion interkératinocytaire est fondamentale pour l'organisation et le maintien de l'architecture tissulaire, et donc pour la fonction de l'épiderme. Cette cohésion est assurée de façon prédominante par des complexes multiprotéiques contenant des *protéines d'adhésion* de surface (*Cell Adhesion Molecules,* CAM). Ces protéines sont des molécules transmembranaires, souvent glycosylées, capables d'interagir avec les molécules d'adhésion présentes à la surface des cellules voisines. [14, 25,26]

Les principales molécules d'adhésion des kératinocytes appartiennent à la famille des cadhérines. Ce sont des protéines transmembranaires, dont la fonction d'adhérence est calcium-dépendante. En se basant sur les homologies entre leurs séquences protéiques, on en distingue deux classes : les cadhérines desmosomales et les cadhérines classiques. Elles sont concentrées dans des jonctions d'adhérence distinctes [25]:

- *Les desmosomes* :(*maculae adherens*)

  Sont les complexes majeurs de l'adhésion entre les kératinocytes.

En microscopie optique, ils correspondent aux ponts interkératinocytaires particulièrement visibles dans les couches épineuses de l'épiderme.

En microscopie électronique, ils forment des structures en forme de disque de 0,1 à 2 µm de diamètre, qui sont présents uniquement sur la membrane des kératinocytes, mais pas sur celles des mélanocytes ou des cellules de Langerhans. [25]

Ce sont des structures symétriques avec de part et d'autre d'une ligne dense extracellulaire, et de chaque coté de cette ligne dense, on distingue: une zone claire aux électrons dénommée desmogléie, la membrane cytoplasmique des kératinocytes et une plaque accolée à la face interne de cette membrane sur laquelle s'accrochent des filaments intermédiaires [25,26] (fig 22).

En immunohistochimie, les molécules des desmosomes se répartissent principalement en molécules transmembranaires et en molécules des plaques.

– Les principales molécules transmembranaires sont :

- Les desmogléines Dsg1, Dsg2, Dsg3 et Dsg4 qui appartiennent à la famille des cadhérines desmosomales, établissant entre elles des liaisons homophiliques.
- Les desmocollines Dsc1, Dsc2 et Dsc3 font aussi partie de la famille des cadhérines desmosomales.

La Dsg3 et la Dsc3 sont présentes dans les kératinocytes basaux et immédiatement suprabasaux de l'épiderme, elles disparaissent ensuite progressivement alors qu'apparaissent les Dsg1 et Dsc1 dont l'expression devient maximum au niveau de la couche granuleuse de l'épiderme

– Les principales molécules des plaques sont les desmoplakines DP1 et DP2, l'envoplakine, la périplakine, la plakoglobine et les plakophillines PP1 et PP2. . [25]

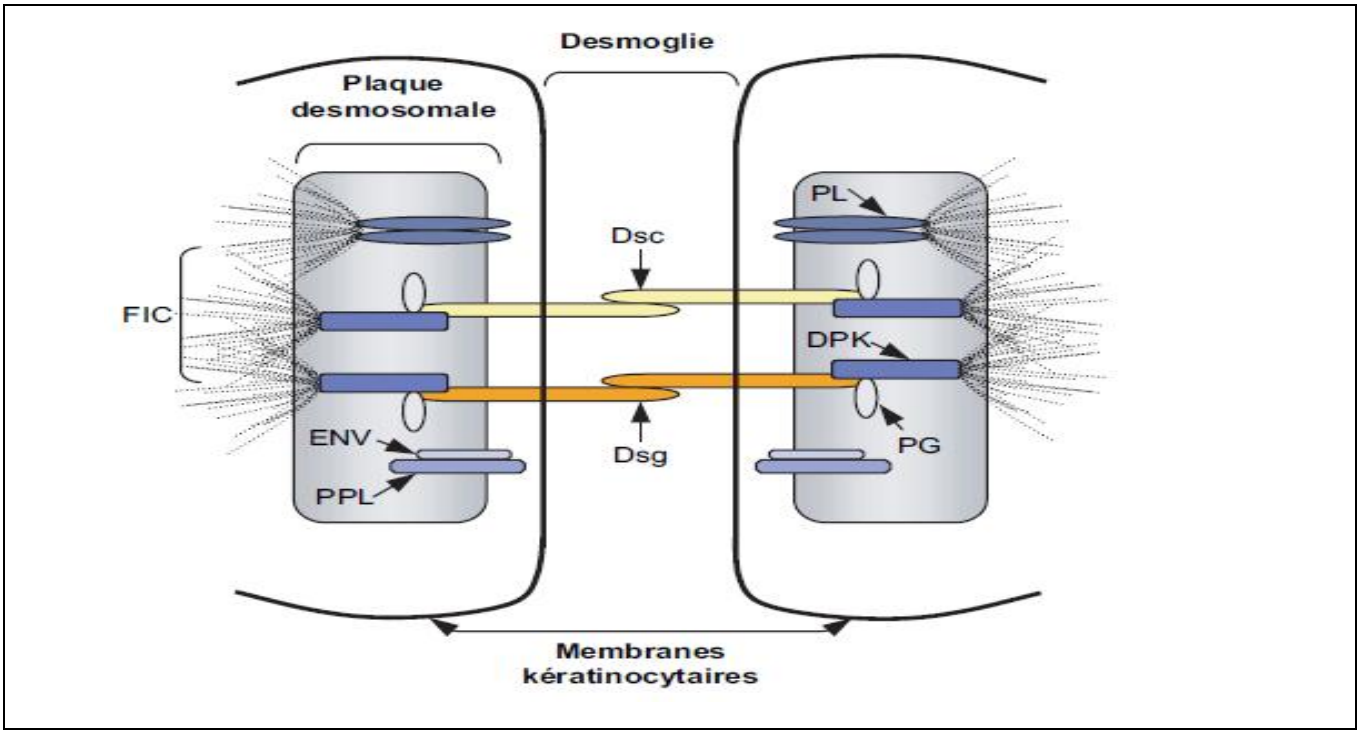


Figure 29 [26] : organisation moléculaire du desmosome

Ø Les jonctions adhérentes: *zonulae adherens*

Constituent l'autre système majeur d'adhésion. Ces complexes sont formés de protéines transmembranaires appartenant à la classe des cadhérines classiques, E-cadhérine et P-cadhérine, et de molécules cytoplasmiques, telles que la plakoglobine, l'α- et la β-caténine et la vinculine, qui sont reliées au cytosquelette d'actine.

Ø Les jonctions serrées: *zonula occludens,*

Contribuant à la formation de barrière de perméabilité sélective ; Un composant majeur des jonctions serrées dans l'épiderme est la claudine-1.

Ø Les jonctions lacunaires (*gap junctions*)

Rôle dans les échanges intercellulaires d'ions et de molécules hydrophiliques de faible poids moléculaires. Les composés majeurs de ces jonctions sont les connexines. [14, 25,26]

## 2- Les auto-antigènes cibles [21, 26,27]

On distingue deux grandes formes de pemphigus auto-immuns selon le siège préférentiel du clivage intraépidermique :

D'une part les pemphigus profonds: le clivage se situe au niveau de la couche suprabasale de l'épiderme et dans ce cas les anticorps reconnaissent des protéines exprimées préférentiellement dans les couches basales de l'épiderme.

D'autre part les pemphigus superficiels: la séparation est localisée plus haut dans l'épiderme, sous la couche granuleuse ainsi les antigènes cibles sont exprimés de façon prédominante dans les couches superficielles.

Ces antigènes sont localisés par des techniques d'immuno-fluorescence et d'immuno-marquage. Les techniques d'immunoblot et d'immunoprécipitation ont permis de déterminer leur poids moléculaire. Le clonage des gènes codant pour les antigènes-cibles a permis de caractériser précisément les antigènes reconnus dans les différentes formes de pemphigus. La production d'antigène sous forme recombinante permet actuellement une étude fine de la réponse auto-immune, aussi bien humorale que cellulaire.

Les différentes formes cliniques du pemphigus correspondent à la reconnaissance par les autoanticorps pathogènes de plusieurs antigènes qui ont en commun d'être des constituants du desmosome. Il existe en outre un chevauchement de la réponse immune entre les différentes formes, ne permettant pas d'associer de façon stricte un type de pemphigus à un antigène donné, mais plutôt à un profil de reconnaissance antigénique, les principaux auto-antigènes cibles dans les différentes formes de pemphigus sont illustrés dans le tableau 18.

Tableau 18 : Auto-antigènes majeurs des pemphigus [27]

| Maladies bulleuses | Autoantigène (poids moléculaire) |
|---|---|
| Pemphigus : | |
| Pemphigus superficiel | Desmogléine 1 (160 kDa) |
| Pemphigus vulgaire | Desmogléine 3 (130 kDa) |
| | Desmogléine 1 |
| Pemphigus herpétiforme | Desmogléine 1 |
| | Desmogléine 3 (occasionnellement) |
| Pemphigus à IgA | Desmocolline 1 (105-115 kDa) |
| | Desmogléine 1 |
| | Desmogléine 3 (occasionnellement) |
| Pemphigus paranéoplasique | *Complexe paranéoplasique* : |
| | HD1-Plectine (500 kDa) |
| | Desmoplakine I (250 kDa) |
| | BPAG1 (230 kDa) |
| | Desmoplakine II (210 kDa) |
| | Envoplakine (210 kDa) |
| | Périplakine (190 kDa) |
| | Inconnu (170 kDa) |
| | Desmogléine 1 |
| | Desmogléine 3 |

## 3- Les auto-anticorps [26, 27,28]

Le pemphigus est une maladie spécifique d'organe, il touche exclusivement la peau et les muqueuses, il est caractérisé par la production d'anticorps pathogènes dirigés contre des protéines du desmosome.

### Pathogénicité des auto-anticorps :

Le rôle pathogène de ces auto-anticorps a pu être bien démontré sur trois types d'arguments:[3]

Ø Existence d'un parallélisme entre le taux d'anticorps circulants et l'activité de la maladie : Plusieurs études ont permis de montrer une corrélation entre le titre des

anticorps anti-substance inter-cellulaire et l'activité de la maladie. Cette corrélation semble plus forte pour les pemphigus graves.

Après rémission, le risque de récidive est plus élevé chez les patients chez lesquels persistent des anticorps circulants détectables et la présence d'anticorps fixés in vivo constituerait également un facteur prédictif de rechute.

Le titre de ces anticorps, reflétant l'activité de la maladie, constitue donc un élément de surveillance intéressant chez les patients traités ou en rémission [30]

- Existence de cas néonataux chez des enfants nés de mères ayant un pemphigus actif au moment de l'accouchement ; la plupart des nouveau-nés présentaient également des anticorps circulants qui disparaissaient parallèlement aux signes cliniques en 2 semaines à 2 mois correspondant à la disparition des anticorps maternels.
- Existence de modèles d'acantholyse in vitro et surtout in-vivo.

### Les classes d'auto-anticorps

Les anticorps circulants et les anticorps déposés à la surfaces des kératinocytes sont essentiellement d'isotype immuno-globuline (Ig) G, en particulier de sous-classe IgG1 et IgG4 (80 à 100% des cas) plus rarement de sous- classe IgG2 et IgG3, les dépôts d'IgM sont associés dans 30 à40% des cas. Les dépôts d'IgA individualisent le pemphigus à IgA.

Des dépôts de C3 sont mis en évidence dans 50% des cas. [27]

## 4- La génétique du pemphigus

Les études génétiques réalisées dans les modèles animaux de maladies auto-immunes ont montré qu'il existait au moins 25 gènes qui peuvent contribuer à une susceptibilité particulière aux maladies auto-immunes. Ces gènes codent principalement pour les protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et de classe II, les cytokines, les récepteurs des cytokines, les protéines impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire dans l'apoptose. [30]

L'association du Pemphigus vulgaire avec Allèles HLA de classe II, a été révélé dès 1980 et a été démontré à maintes reprise par différentes études, en particulier DR4 et DR14 ; Une compilation de diverses études effectuées dans différents groupes ethniques sont présentés au tableau ci-dessous : [23]

Tableau 20: CMH gènes identifiés en association avec le pemphigus vulgaire

| Populations | *n* | | Alleles |
|---|---|---|---|
| | Controls | Patients | |
| Caucasians | | | |
| Ashkenazi Jews | | 26 | DR4, DQw8 |
| French | 106 | 37 | DRB1*0402, 1401; DQB1*0302; 0503 |
| Indians | 89 | 37 | DRB1*1404; DRB1*0202; DQA1*0101; DQB1*0503 |
| Italians | 128 | 61 | DRB1*0402, DRB1*1401; DQB1*0503 |
| Sardinians | – | 16 | DRB1*0402; DQA1*0301; DQB1*0302 |
| Pakistani | – | 19 | DRB1*1404; DQA1*0101; DQB1*0503 |
| Spanish | 200 | 26 | DRB1*0402, 1401; DQB1*0503, 0302 |
| US | 44 | 38 | DR4 |
| Mongoloids | | | |
| Japanese | 525 | 55 | DRB1*0403, 0406; DRB1*1401, 1405, 1406 |

L'association du Pemphigus foliacé avec les Allèles HLA de classe II a été fournie, plus récemment, et implique les formes endémiques et non-endémiques de la maladie (tableau 20). [23]

Tableau 21 : CMH gènes identifiés en association avec le pemphigus foliacé

| Populations | *n* | | Alleles |
|---|---|---|---|
| | Controls | Patients | |
| Sporadic PF | | | |
| French | 106 | 20 | DRB1*0404 ; DRB1*0102 |
| Italians | 128 | 26 | DRB1*04 ; DRB1*1404 ; DQB1*0503 |
| Japanese | 525 | 7 | DRB1*04 ; DRB1*0403, *0406; DRB1*14; DRB1*1401, *1405, *1406 |
| Endemic PF | | | |
| Brazilians | 182 | 147 | DRB1*0102, *0404, *0406 ; DRB1*1406, *1602 |
| | 50 | 38 | DRB1*0102 |
| Tunisians | 100 | 28 | DR4 |

Il existe une seule étude marocaine comparant l'association des gènes HLA avec différents sous-types de pemphigus ; elle comprend 52 patients qui ont été comparés avec 178 témoins sains, il n'y avait pas d'association significative entre HLA-A ou -B chez les patients. Cependant, le pemphigus quelque soit le sous type était associé significativement avec DRB1*04, DRB1*14 et DQB1*03.

DRB1*15 et DQB1*06 avaient un effet protecteur sur les patients marocains. Des observations similaires ont été rapportées pour DRB1*13 en Espagne et DRB1*07 en Italie. [31]

D'autres gènes ont été étudiés dans le pemphigus tel le Facteur de nécrose tumorale (TNF) et la lymphotoxine alpha (LTA) dont les gènes sont situés dans la région de classe III du CMH. Dans une étude effectuée dans une grande série de patients atteint de pemphigus endémique Brésilien et des contrôles, aucune association n'a été trouvée entre LTA ou TNF et PF. Toutefois, une association sporadique du gène TNFa et PF a été observée. [31]

Enfin, tous ces travaux confirment l'existence d'une prédisposition génétique du pemphigus. Cependant, les facteurs génétiques ne suffisent pas pour le développement de la maladie et il est très probable, que le pemphigus, comme d'autres maladies auto-immunes, impliquent des troubles complexes et polygéniques dans lequel de nombreux gènes interagissent pour contrôler le processus de la maladie.

## 5- Réponse T au cours du pemphigus

Certains auteurs ont montré la présence chez des patients atteints de pemphigus, de clones T circulants capables de reconnaître l'autoantigène sous forme de protéine recombinante ou de peptides de synthèse, c'est-à-dire la Dsg3 et la Dsg1. Ces clones correspondent à des lymphocytes T-CD4+ mémoires sécrétant des cytokines de type Th2 (interleukine (IL) 4, IL6 et IL10) qui sont impliquées dans la commutation de classe vers les IgG4, principaux anticorps pathogènes dans le pemphigus. [15]

## 6- Mécanisme de formation de la bulle

Différentes hypothèses ont été avancées pour expliquer la lyse des demosomes induite par la fixation des auto-anticorps [32]:

- le rôle du complément dans ce processus est improbable, en effet la majorité des auto-anticorps sont de type IgG4.
- le rôle « desmolytique » de l'activateur du plasminogène et/ou d'autres protéases
- l'induction d'un flux de calcium intra-cellulaire et l'activation de la protéine-kinase.

# III- les aspects cliniques et histologiques

L'interrogatoire ainsi que l'examen clinique permettent, dans la plupart des cas, une bonne orientation clinique. Cependant, le diagnostic de certitude nécessite le recours à des examens complémentaires :

- Examen cytologique (cyto-diagnostic de tzanck) : Consiste à :

Nettoyer délicatement la lésion puis à l'aide d'une lame de bistouri ou d'une lamelle, décoller le toit de la bulle et gratter le plancher de la lésion, puis étaler sur une lame de verre.

Permet d'orienter le diagnostic en mettant en évidence des cellules acanthlytiques, mais aussi d'observer au microscope des cellules ballonisantes et/ou multinuclées, après une coloration au May-Grunwald-Giemsa, témoignant de l'effet cytopathogène du groupe des Herpes virus.

-Une biopsie d'une bulle intacte et récente pour un examen histologique standard, constitue l'examen de première intention.

- Une biopsie sur une peau saine en péri-lésionnelle et transporté dans du sérum physiologique, dans un milieu spécial (milieu de Michel) ou encore congelé dans l'azote liquide pour une immuno-fluoresence direct (IFD), cet examen est disponible au sein du laboratoire du CHU Hassan II de Fès.

- Un prélèvement sanguin à la recherche d'anticorps anti-substance inter-cellulaire par immuno-fuorescence indirecte (IFI) ; non disponible dans notre CHU.

- des examens complémentaires de réalisation non courante : immunomarquage enzymatique (IME) et immunotransfert (immuoblot) ; non disponible dans notre CHU.

Dans notre série, le diagnostic de pemphigus était retenu sur la présence de critères clinques et histologiques dans tous les cas, nous avions eu recours à l'IFD dans 57 cas.

La répartition des formes cliniques dans notre étude rejoint celle de la série française et de la série de Rabat avec nette prédominance du pemphigus profond et notamment vulgaire, par contre dans les études tunisienne, brésilienne, Casablancaise et Marrakechi on constate la prédominance des formes superficielles.

Tableau 21: Comparaison entre différentes séries en fonction des formes cliniques

| | Série française [10] | Série tunisienne [10] | Série Rabat [8] | Série Casablanca [9] | Série Marrakech [9] | Notre série |
|---|---|---|---|---|---|---|
| P .profond% | 73 | 39 | 64 | 46 | 17 | 49 |
| P. superficiel% | 27 | 61 | 34 | 48 | 63 | 18 |

Nous décrivons ici les aspects cliniques et histologiques des différentes formes cliniques des pemphigus :

## 1- Pemphigus profond [14, 15, 33,34]

### A. Les aspects cliniques

#### a) Le pemphigus vulgaire

Le pemphigus vulgaire constitue la forme la plus fréquente de pemphigus avec plus de 70 % des cas. Sa fréquence est nettement plus élevée chez les Juifs ashkénazes

Le début est souvent localisé et insidieux. La maladie commence par une atteinte muqueuse. L'atteinte buccale est la plus fréquente qui peut rester volontiers isolée pendant plusieurs mois avant que n'apparaissent les signes cutanés (dans certains cas, cependant, la maladie peut rester exclusivement buccale)

Il s'agit dans plus de la moitié des cas d'érosions buccales, faisant suite à des bulles fugaces qui sont rarement observées, elles sont traînantes et douloureuses gênant l'alimentation, sans enduit fibrineux, bordée d'une collerette épithéliale. Malgré l'aspect caractéristique, ces lésions sont souvent considérées comme une banale aphtose buccale ou une infection herpétique. L'atteinte œsophagienne, même asymptomatique, semble assez fréquente Des érosions des muqueuses génitales, parfois conjonctivales, nasales, ou encore des lésions suintantes et croûteuses du cuir chevelu, de l'ombilic, de la région axillaire, sont aussi des modes de début trompeurs du pemphigus vulgaire.

L'éruption bulleuse se produit parfois brutalement, plusieurs semaines ou mois après le début localisé. La bulle est claire, flasque, repose sur une peau non érythémateuse. Elle se rompt rapidement pour laisser place à une érosion bordée d'une collerette épidermique, Les bulles peuvent confluer pour donner naissance à de vastes décollements à contour polycyclique et dont la cicatrisation peut être très lente en laissant parfois une macule pigmentée. Les lésions peuvent être localisées ou généralisées et prédominent aux points de pression, dans les grands plis, sur le visage et le cuir chevelu ainsi qu'au niveau des extrémités (atteinte périunguéale fréquente). L'éruption est habituellement peu ou pas prurigineuse, le signe de Nikolsky est en général positif (Ce signe consiste en un détachement des couches superficielles de l'épiderme provoqué par le frottement appuyé de la peau péri-lésionnelle).

L'évolution spontanée est habituellement sévère du fait de la survenue de complications liées à la dénutrition, la déshydratation et la surinfection.

Dans notre série nous rapportons 44 cas de pemphigus vulgaire avec une atteinte muqueuse présente dans 33 cas.

b) Le pemphigus végétant :

C'est une variante de pemphigus vulgaire caractérisée par des placards hypertrophiques, végétant, croûteux et humides siègent le plus souvent dans les grands plis. Il ne représente que 1 à 2 % des cas de pemphigus. On distingue deux types :

-La forme de *Neumann* débute par une éruption bulleuse comparable à celle du pemphigus vulgaire. Cependant, sur les érosions postbulleuses se développent secondairement des végétations mamelonnées, rouges, molles, suintantes et croûteuses, dont la confluence donne naissance à de vastes placards végétants cernés de lambeaux de décollement épidermiques. Les lésions peuvent être d'emblée végétantes si la phase bulleuse manque. Le signe de Nikolsky est souvent présent. L'évolution se fait vers l'affaissement des lésions qui laissent une plage pigmentée. Les lésions prédominent au niveau des plis.

- La forme de *Hallopeau* (ou pyodermite végetante) : forme bénigne et pustuleuse. Les lésions initiales sont constituées par des pustules reposant sur une base inflammatoire. Les lésions s'étendent de façon centrifuge et peuvent prendre un aspect polycyclique. L'évolution se fait vers des érosions bourgeonnantes et des végétations cernées rapidement par de nouvelles pustules. La régression des lésions laisse une pigmentation brunâtre séquellaire. Les lésions siègent électivement aux plis génitocruraux, au pubis, aux plis sous-mammaires et autour de l'ombilic, mais aussi sur la nuque et dans le cuir chevelu. Un périonyxis est fréquemment rencontré.

Dans notre série nous rapportons 5 cas de pemphigus végétant.

## B. Les aspects histologiques :

La recherche de cellules acantholytiques sur le cytodiagnostic de Tzanck constitue un élement d'orientation mais ne permet en aucun cas de remplacer l'histologie.

L'histologie d'une bulle, dans le pemphigus vulgaire, montre un aspect pathognomonique associant un clivage horizontal intraépidermique suprabasal et des cellules épidermiques en formes arrondie et leur cytoplasme à tendance à se densifier, ce qui donne l'aspect classique du « cerne de deuil », ces cellules sont isolées ou regroupées en lambeaux, flottant librement dans la cavité : c'est le phénomène d'acantholyse.

Le toit de la bulle est plus épais, fait d'une grande partie de l'épiderme, alors que les cellules du plancher sont souvent comparées à des « pierres tombales », en raison de leur succession régulière en couche unique reposant sur la membrane basale.

Un infiltrat dermique mixte, le plus souvent modéré et composé de polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles, est souvent présent. Un infiltrat mastocytaire périvasculaire et péripilaire du derme superficiel est retrouvé lorsqu'il est recherché à l'aide de colorations spéciales.

Dans le pemphigus végétant, le même aspect histologique est retrouvé, associé à une papillomatose avec un renflement en « massue » des bourgeons interpapillaires qui s'enfoncent dans le derme superficiel et formation de grandes pustules intra-épidermiques contenant des polynucléaires éosinophiles. Dans les lésions anciennes, une hyperkératose peut se former avec de véritables végétations et des abcès dermo-épidermiques.

L'examen en immunofluorescence directe : Objective des dépôts d'Ig G et/ou C3 au niveau des membranes cytoplasmiques des kératinocytes donnant un aspect

caractéristique en « mailles d'un filet ». Bien que la desmogléine 3 (Dsg3) prédomine au niveau des couches basale et suprabasale de l'épiderme, le marquage est retrouvé plus souvent sur toute l'épaisseur de l'épiderme.

Cette constatation a une valeur diagnostique presque formelle, même en l'absence d'acantholyse histologiquement décelable.

Dans notre étude, l'histologie ainsi que l'IFD étaient concordantes avec nos données cliniques dans les cas de pemphigus profond, l'acantholyse était mise en évidence dans 65% des cas.

L'immunofluorescence indirecte : Met en évidence des anticorps circulants IgG réagissant avec les membranes cytoplasmiques kératinocytaires dans environ 80 % des cas. Leur taux est corrélé à la sévérité de la maladie et constitue un moyen de suivre son évolutivité. La présence de ces anticorps n'est cependant ni constante, ni spécifique de la maladie.

## 2- Pemphigus superficiel [14,15, 33, 34, 35]

### A. Aspects cliniques

#### a) Le pemphigus érythémateux (P. séborrhéique)

La maladie survient à tout âge et touche un peu plus fréquemment les femmes que les hommes. Le pemphigus érythémateux représenterait environ 8 % des cas de pemphigus.

Il forme des plaques érythémato-squamo-croûteuses bien limitées, parfois prurigineuses Ces lésions sont secondaires à des bulles superficielles et éphémères, siégeant dans les zones séborrhéiques du visage et du tronc [1, 3]. Sur le visage, les lésions peuvent prendre une disposition caractéristique du lupus. Le prurit est fréquent. Une atteinte muqueuse est parfois retrouvée sous forme d'une stomatite érosive, mais elle est très rare. Le signe de Nikolsky est habituellement présent. Les

lésions sont classiquement photosensibles. En résumé, les aspects rencontrés correspondent à une transition entre des lésions postbulleuses, des lésions de dermite séborrhéique et des lésions lupiques.

Dans notre série, nous rapportons 10 cas de pemphigus érythémateux.

b) Le pemphigus foliacé

Il est considéré comme la forme généralisée du pemphigus séborrhéique. Les bulles initiales, flasques, font rapidement place à des plaques érythémateuses suintantes squamo-croûteuses qui confluent pour réaliser un tableau d'érythrodermie exfoliative suintante. Le signe de Nikolsky est très positif. L'atteinte muqueuse est très inhabituelle et, lorsqu'elle est présente, se traduit par des érosions buccales très superficielles moins sévères que dans le pemphigus vulgaire. Une atteinte phanérienne est en revanche habituelle avec dans certains cas, une alopécie.

Il s'agit d'une maladie sévère. L'évolution est chronique.

Dans notre série, nous rapportons 7 cas de pemphigus foliacé.

c) Le pemphigus endémique « fogo selvagem » :

Le pemphigus endémique se rapproche du pemphigus foliacé par sa présentation clinique et paraclinique. Décrit initialement dans certaines régions du Brésil. Il sévit avec une prévalence très augmentée dans certaines régions du monde et présente des caractéristiques épidémiologiques très particulières, en touchant en particulier des adultes jeunes et des enfants.

d) Le pemphigus herpétiforme:

Décrit pour la première fois en 1975 par Jablonska et al, Il s'agit d'une variété non exceptionnelle de pemphigus dont la clinique est atypique et se présente comme une dermatite herpétiforme avec souvent des lésions vésiculo-bulleuses à distribution annulaire, mais des lésions de pemphigoide bulleuse ou de dermatose à

IgA linéaire peuvent se voir. Les lésions initiales sont souvent constituées de plaques urticariennes ou de lésions érythémateuses, voire érythémato-squameuses, souvent circinées, associées à des vésicules ou des bulles et prenant volontiers une disposition herpétiforme. Les lésions siègent essentiellement sur le tronc mais peuvent également atteindre les membres, de façon symétrique. Un prurit, souvent intense, est fréquemment retrouvé. Une atteinte muqueuse, essentiellement buccale, n'a été rapportée que dans quatre cas. Le signe de Nikolsky est inconstant.

L'évolution de la maladie est lente et ce n'est que secondairement qu'apparaissent des signes cliniques typiques de pemphigus superficiel ou vulgaire.

Dans notre série nous rapportons 1 cas de pemphigus herpétiforme.

B. Les aspects histologiques :

L'histologie montre un clivage haut situé dans l'épiderme, au niveau de la couche granuleuse, avec formation d'une bulle sous-cornée. L'acantholyse est constante mais discrète, associée à un infiltrat inflammatoire modéré du derme superficiel. Cet infiltrat est le plus souvent polymorphe et contient volontiers des polynucléaires éosinophiles.

Dans notre série, dans tous les cas de pemphigus érythémateux et foliacé, l'histologie a permis de confirmer le diagnostic évoqué cliniquement en objectivant le clivage superficiel, l'acantholyse était présente dans 78% des cas des pemphigus superficiels

Dans le pemphigus herpétiforme, La caractéristique principale est la présence d'une spongiose à éosinophiles, ce qui était le cas de notre patient. Cet aspect, correspond à l'exocytose de polynucléaires éosinophiles dans l'épiderme, associée à une spongiose pouvant former des vésicules. Mais peut révéler un aspect de pemphigus (superficiel ou profond).

L'immunofluorescence directe objective des dépôts d'IgG et/ou C3 « en maille de filet », comme dans le pemphigus vulgaire. Rarement, ces dépôts épargnent les couches profondes de l'épiderme et se localisent au niveau superficiel. Des dépôts granuleux d'IgG et de C3 sur la jonction dermoépidermique (bande lupique) sont retrouvés sur 80 % des biopsies de peau saine réalisées en zone photoexposée et dans 20 à 40 % des cas en zone non photoexposée.

Dans le pemphigus herpétiforme, l'IFD permet de rattacher l'affection au groupe des pemphigus auto-immuns en montrant des dépôts d'IgG et/ou C3 au niveau des membranes cytoplasmiques kératinocytaires.

Dans notre série, l'IFD a permis de confirmer le diagnostic évoqué sur le plan clinique et histologique dans nos cas de pemphigus séborrhéique et foliacé, elle était également d'un intérêt capital dans le cas de pemphigus herpétiforme en posant le diagnostic, élucidant ainsi sa place primordiale dans le diagnostic des pemphiqus.

L'immunofluorescence indirecte décèle des autoanticorps IgG circulants réagissant avec la membrane cytoplasmique des kératinocytes et reconnaissant la desmogléine 1.

## 3- Le pemphigus paranéoplasique : [15, 33, 34, 35, 36]

Décrit pour la première fois par Anhalt et al en 1990 comme une maladie mucocutanée distincte caractérisée pas son association à une néoplasie. Il s'agit habituellement de prolifération lymphoïdes, de type lymphomes, leucémies lymphoïdes chroniques, thymome, maladie de Castelman et plus rarement de tumeurs solides.

Les lésions cutanéomuqueuses observées sont très polymorphes: elles associent de façon variable et inconstante des signes de pemphigus (Elles débutent

généralement par des érosions buccales traînantes, douloureuses, entraînant une dysphagie. Une atteinte conjonctivale, à type de conjonctivite pseudomembraneuse, est fréquemment associée, ainsi que des lésions érosives génitales), d'érythème polymorphe (lésions en cocarde et siégeant souvent sur la plante des pieds. Un érythème confluant avec signe de Nikolsky peut également être observé), de pemphigoïde bulleuse (lésions urticariennes, prurigineuses, à contours circinés, accompagnées de grosses bulles tendues), d'éruption médicamenteuse ou encore de lichen.

L'histologie montre en plus de l'acantholyse, une vacuolisation des kératinocytes basaux, une nécrose monocellulaire d'un kératinocyte, voire la nécrose totale de l'épiderme. Un décollement dermo-épidermique est parfois trouvé. Le derme est le siège d'un infiltrat lymphocytaire lichénoïde.

L'immunofluorescence directe montre des dépôts d'IgG et de C3 au niveau de la membrane cytoplasmique des kératinocytes. Un marquage intracytoplasmique peut être observé. Il existe typiquement (mais non constamment) des dépôts linéaires ou granuleux, discontinus d'IgG et plus souvent de C3 le long de la jonction dermo-épidermique.

L'immunofluorescence indirecte détecte des anticorps de type intercellulaire et/ou intracytoplasmique souvent associés à des anticorps antimembrane basale.

Les critères diagnostiques de pemphigus paranéoplasique d'après Camisa et al sont: [35]

- Critère majeurs

-Éruption cutanéo-muqueuse polymorphe

-Néoplasie associée

-Complexe paranéoplasique en immunoblot

o Critères mineurs

- Présence d'une acantholyse

-Marquage de la substance inter-cellulaire et de la jonction dermo-épidermique en IFD

-IFI positive sur vessie de rat

Nécessité de trois critères majeurs ou deux critères majeurs et un critère mineur.

Dans notre série nous rapportant un cas de pemphigus d'allure vulgaire sur le plan clinique, histologique et IFD, associé à un adénocarcinome du sein, cependant chez cette patiente nous n'avions pas les critères pour retenir le diagnostic de pemphigus paranéoplasique, s'agit-il d'une association fortuite ?

## 4- Le pemphigus à IgA [36, 15]

La présentation clinique est variable, à type de pemphigus foliacé ou de pemphigus vulgaire, de pustulose sous-cornée, comprenant des lésions vésiculo-pustuleuses, parfois groupées en figures annulaires, atteignant préférentiellement les grands plis et le tronc, ou encore rappelant la dermatite herpétiforme. Les muqueuses sont fréquemment respectées, bien que l'atteinte isolée des muqueuses ait été décrite.

L'histologie montre un infiltrat riche en polynucléaires neutrophiles pouvant se grouper en abcès intra-épidermiques ou sous-corné. Le clivage intra-épidermique avec des cellules acantholytiques n'est pas constant.

En immunofluorescence directe, il est caractérisée par la présence de dépôts d'IgA « en maille de filet » (avec ou sans C3), ou encore sous-cornés, au niveau des membranes kératinocytaires.

Dans notre série, nous rapportons un cas de pemphigus à IgA dont l'histologie n'a pas permis d'établir le diagnostic en montrant un infiltrat non spécifique et dont l'IFD a objectivé le dépôt d'IgA en résille et a permis ainsi de redresser le diagnostic en rattachant notre cas au groupe des pemphigus .

## 5- Le pemphigus médicamenteux [15,36]

L'induction de pemphigus par la D-pénicillamine est maintenant bien documentée

L'aspect clinique est le plus souvent celui d'un pemphigus superficiel et moins fréquemment celui d'un pemphigus vulgaire ou herpétiforme. L'atteinte des muqueuses est rare. En raison de ce polymorphisme clinique, une étiologie médicamenteuse doit être évoquée devant tout cas de pemphigus.

La recherche d'autoanticorps, par immunofluorescence directe ou par immunofluorescence indirecte et/ou ELISA, est cependant, moins souvent positive que lors des pemphigus idiopathiques.

Le pemphigus induit disparaît spontanément en quelques mois dans la majorité des cas après l'arrêt du médicament et une corticothérapie générale à doses modérées. En revanche, les formes idiopathiques révélées par un médicament peuvent persister, et nécessitent les traitements immunosuppresseurs conventionnels.

Dans notre série nous avons noté la prise du Tégretol chez un patient, nous avons préconisé en plus de la corticothérapie, l'arrêt du traitement avec bonne évolution du patient.

## 6- La sévérité du pemphigus

Le pemphigus est une pathologie auto-immune sévère engendrant parfois le pronostic vital, il existe plusieurs score évaluant la sévérité de la maladie, parmi eux le Ikeda index incluant 4 items reposant sur la clinique (tableau 1) ; également le Physicien Global Assessment (PGA) index qui prend en compte les informations personnels du paient, les comorbidités (terrain), l'aspect clinique et le traitement. [5]

Dans notre série nous avons choisi d'évaluer la sévérité de la maladie selon le score Ikeda vu la facilité de sa réalisation car il ne dépend que sur des critères cliniques.

Dans 57 % de nos cas, la maladie était sévère avec 35 patients ayant un pemphigus vulgaire et 8 patients ayant un pemphigus superficiel (dont 7 présentaient la forme foliacée).

Dans l'étude de Paradisi et al incluant 139 patients, le pemphigus était d'une sévérité légère, selon le même score de sévérité IKEDA, dans 75,8% des cas. [5]

L'atteinte sévère dans notre contexte pourrait être expliqué du fait que nos patients consultaient dans notre formation après un délai d'évolution plus long (dans 60% des cas, plus de 3 mois) ; souvent après avoir bénéficié d'un traitement traditionnel ou mis sous une corticothérapie de courte durée prescrites par des médecins généralistes ou dermatologues ayant méconnus la maladie.

# IV- Prise en charge (PEC)

L'arsenal thérapeutique des pemphigus se base essentiellement sur la corticothérapie associée ou non au traitement immunosuppresseur, cependant il n'existe toujours pas de protocole standardisé vu qu'elle reste une pathologie rare, et la conduite thérapeutique se base sur les expériences de différentes équipes.

## 1- Les mesures générales

L'hospitalisation est toujours de mise pour lutter contre le risque infectieux, avec :

- bains quotidiens, précédé d'une prémédication antalgique, on dispose dans notre service de bain doté d'eau chaude, on insiste sur l'asepsie rigoureuse du bain avec désinfection avant et après chaque malade, ceci est effectué grâce à la collaboration du personnel du service incluant les infirmiers, assisté par le médecin traitant avec une durée moyenne de 30 min pour chaque malade au bain, ainsi que le travail des femmes de ménages.

- la rupture des nouvelles bulles et le contage de leurs nombres (au cours des bains) avec des soins adéquats des érosions post-bulleuses.

-application de la vaseline blanche sur les croûtes et de la sulfadiazine argentique (Flammazine*crème) sur les érosions. Utilisation de mèches au niveau des plis tout en expliquant au malades de bannir les mauvaises habitudes telles l'utilisation de l'éosine (retarde la cicatrisation, camoufle la sémiologie).

- le changement quotidien de la literie, chambres chauffées, avec le choix des chambres de malades, souvent isolées pour éviter un risque de surinfection, mais aussi vu qu'il s'agit d'une maladie déprimante pour les autres patients et les regards des visiteurs.

-le maintien d'un équilibre nutritionnel hyper-protidique et hydro-électrolytique avec la réalisation d'un bilan de retentissement de la maladie et pré-thérapeutique.

Dans notre étude la durée moyenne de l'hospitalisation était de 1 mois et demi.

Dans la série de Davatchi et al, la durée d'hospitalisation était de 1 à 4 semaines [37].

Nous expliquons cette durée relativement plus prolongée dans notre série, du fait que la plupart de nos patients consultait après un délai plus long, souvent avec des complications infectieuses, en effet dans notre contexte marocain, nos patients avaient une phobie d'eau (les lésions érosives ne doivent pas être touchées par de l'eau) nécessitant une prise en charge plus prolongée et retardant le début de la corticothérapie.

En effet, dans les 4 cas de décès rapportés, ces patients étaient admis dans un tableau de sepsis avec un mauvais état général se compliquant de choc septique.

La surinfection était traitée par une antibiothérapie probabiliste anti-staphylococcique, adapté par la suite en fonction des résultats de l'antibiogramme réalisé sur un prélèvement de pus.

Tout cela élucide la lourdeur de la prise en charge mobilisant tout le personnel soignant et nécessitant un travail d'équipe; mais également son coût important pour notre institution (25000 DH en moyenne pour chaque hospitalisation).

La qualité de vie n'a pas été évalué dans notre série, cependant tous nos patients bénéficiaient d'un avis psychiatrique spécialisé et d'un accompagnement par toute notre équipe ; une étude réalisait par Paradisi et al [5], a objectivé un

retentissement psychosocial et physique surtout chez les femmes atteintes de pemphigus par rapport au groupe témoin.

En plus du caractère chronique de la pathologie, et de cette invalidité psychosociale engendrée, ainsi que d'autres contraintes notamment les difficultés financières, tout cela peut conduire à une mauvaise observance du patient (constaté chez la plupart de nos malades), voire à être perdu de vue par lassitude ce qui constituait une véritable contrainte dans la prise en charge de nos malades (24% de malades perdus de vue dans notre série), d'où l'intérêt d'une bonne approche entre médecin et patient et de bien expliquer l'importance de son implication dans le traitement pour une meilleure prise en charge.

## 2- Le traitement local

### A. Les corticoïdes topiques

Disponible au Maroc

-Classe I, très forte

>Clobétasol proprionate: Dermoval* crème: 25,60dH, gel capillaire : 40 Dh

>Bétaméthasone diproprionate: Diprolène* crème, pommade : 23,90Dh

-Classe II, forte :

>Betaméthasone diproprionate, Diprosone* Crème, pommade, tube de 15g :18,85 Dh

L'utilisation topique cutanée de corticostéroïdes a commencé au début des années 50 avec Sulzberger qui découvrit l'efficacité de l'hydrocortisone en application locale dans certaines pathologies cutanées inflammatoires ou prolifératives.

a) Mode d'action [38]

Ø ACTIVITÉ ANTI-INFLAMMATOIRE : les corticoïdes cutanés agissent via des récepteurs intra-cytosoliques. En effets, des récepteurs aux glucocorticoïdes ont été mis en évidence dans les cellules épidermiques (kératinocytes) et dans les cellules dermiques (fibroblastes). L'activité anti-inflammatoire est liée aux effets des glucocorticoïdes sur les médiateurs de l'inflammation

L'*effet vasoconstricteur* dermique fait partie de l'activité anti-inflammatoire. Il permet localement de diminuer les manifestations cliniques de l'inflammation.

Ø ACTIVITÉ ANTIMITOTIQUE (OU ANTIPROLIFÉRATIVE): Les dermocorticoïdes inhibent la multiplication cellulaire et la synthèse du ADN de tous les composants cellulaires de la peau. Les kératinocytes subissent une diminution de taille et d'index mitotique conduisant à une atrophie épidermique. Les mélanocytes se raréfient provoquant un effet dépigmentant à long terme. La synthèse de collagène et de protéoglycanes par les fibroblastes du derme est diminuée et la structure des fibres élastiques est altérée par les corticoïdes.

Ø ACTIVITÉ IMMUNOSUPPRESSIVE : En diminuant le nombre de cellules de Langerhans, en altérant la fonction de présentation de l'antigène de ces cellules aux lymphocytes T, ainsi que la prolifération des lymphocytes T et l'activité cytotoxique des lymphocytes.

b) Pharmacocinétique [38]

Après application cutanée, le dermocorticoïde doit être relargué à partir de la préparation. La pénétration se fait ensuite par voie trans-épidermique (trans et inter-kératinocytaire) et transfolliculaire. Elle dépend des caractéristiques intrinsèques de la molécule (polarité, liposolubilité, taille...), mais de nombreux autres facteurs influencent la pénétration cutanée (l'âge, la forme galénique, l'hydratation cutané...).

c) Contre-indications [38]

Ils sont contre-indiqués dans toutes les dermatoses infectieuses, sur des lésions d'acné, de rosacée et d'érythème fessier.

d) Choix De L'excipient [38]

Les pommades sont adaptées aux lésions très sèches, non suintantes et propres ainsi qu'aux dermatoses kératosiques mais sont contre-indiquées dans les plis ou sur les lésions suintantes (risque de macération).

Les lotions et gels alcooliques sont adaptés aux zones pileuses et en particulier au cuir chevelu et sont contre-indiquées en cas de lésions suintantes.

Les gels, très cosmétiques, ne sont pas toujours bien tolérés avec possibilité d'irritation locale.

Les crèmes sont utilisées pour les lésions suintantes.

Les lésions buccales peuvent être traitées par des tablettes adaptées, par des aérosols ou par des bases fluides.

Les préparations magistrales de dermocorticoïdes possèdent de nombreux inconvénients car elles entraînent des modifications de l'excipient initial qui risquent d'altérer sa stabilité et de réduire l'efficacité du principe actif.

e) Rythme et technique d'application

La posologie rationnelle est de 1 application quotidienne, l'arrêt doit être lentement progressif en espaçant les applications pour éviter un rebond de la dermatose, une application 1 jour sur 2 puis 1 jour sur 3 avant l'arrêt.

f) Surveillance du traitement

La surveillance doit être guidée par le risque d'apparition d'effets secondaires locaux ou généraux. La quantification du nombre de tubes utilisés sur une période donnée est un moyen simple de rechercher une sous ou une surconsommation de dermocorticoïde.

La corticothérapie locale, de classe forte ou très forte, a été proposée dans les formes modérées de pemphigus, mais également dans des formes étendues en particulier dans le pemphigus superficiel.

Une étude rapporte l'efficacité du Propionate de Clobétasol (Dermoval* crème) sur les lésions cutanées et muqueuses dans trois cas de pemphigus vulgaire et quatre cas de pemphigus superficiel avec cicatrisation des lésions cutanées et muqueuses en, respectivement, 2 et 4 semaines. Une rémission prolongée n'a pu être maintenue que pour quatre des sept patients [39].

Des bains de bouche avec une solution contenant un comprimé effervescent à 20 mg de prednisolone Solupred* dilué dans de l'eau à gargariser sont parfois proposés.

Les corticoïdes locaux ne sont que peu efficaces sur les lésions oculaires. En cas d'atteinte nasale, pharyngée ou œsophagienne, la prescription de corticoïdes inhalés est souvent utile mais son association à un traitement systémique est le plus souvent nécessaire.

Dans notre série, les bains de bouche à base de corticothérapie étaient préconisés chez tous les malades avec atteinte de la muqueuse buccale, et nous avions eu recours aux corticoïdes topiques chez des patients ayant présenté quelques nouvelles lésions lors de la dégression de la corticothérapie orale avec cicatrisation des lésions.

## B. Autres traitements locaux

### a) La ciclosporine

Elle a été utilisée, sous forme de solution à 100 mg/ml, en bains de bouche de 5 minutes, répétés trois fois par jour, cependant peu de cas ont cependant été rapportés et l'intérêt de ce type de traitement n'est actuellement pas établi [40].

b) La prostaglandine E2

Elle a également été utilisée dans quelque cas anecdotiques avec succès dans une forme sévère de pemphigus.

Dans notre série, aucun cas n'a bénéficié de ces traitements

c) Préparation locale

Tous nos patient présentant une atteinte muqueuse, ont bénéficié d'une préparation locale à base de d'un antiseptique Eludril*, d'un sérum bicarbonaté 14°/°°, de la Fungisone*pour évité la surinfection mycosique et d'un anesthésique locale Lidocaine *2% pour la douleur.

## 3- Le traitement systémique

### A La corticothérapie

Disponible au Maroc

+Prédnisone :

CORTANCYL* cp 5mg, 10mg et 20 mg. Boite de 20cp de 20mg : 64,70DH, boite de 30cp de 5mg : 22,80DH

ISONE* cp 5mg, 10mg, 20mg et 50mg. Boite de 20cp de 20 mg : 57,10DH, boite de 30 cp de 5mg : 19,05DH, boite de 20cp de 50mg : 85,80DH

+Prédnisolone :

ISOLONE* cp 5mg, 20mg et 50mg. Boite de 30cp de 20 mg : 57,10DH, boite de 30 cp de 5mg : 22DH, boite de 20cp de 50mg : 85,80DH

L'introduction des corticoïdes dans les années 1950 a révolutionné le pronostic du pemphigus en faisant chuter la mortalité de 75 à30 %. Ils constituent toujours le traitement le plus efficace et le seul capable d'induire, chez la plupart des patients, une rémission. [41]

a) Mécanisme d'action [38, 42]

Synthétisés à partir du cortisol, d'activité anti-inflammatoire plus importante et de propriétés minéralocorticoïdes moindres que la molécule mère, cependant il est difficile de dissocier l'effet anti-inflammatoire, principalement recherché en thérapeutique, des autres effets glucocorticoïdes (effets métaboliques et freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien) responsables en général de leurs effets indésirables.

Les glucocorticoïdes sont essentiellement utilisés pour leurs propriétés :

> Anti-inflammatoire : inhibent fortement la transcription de nombreuses cytokines intervenant dans la réaction inflammatoire chronique : (IL-1, TNF-a, INF-g, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 et IL-8) ainsi que l'expression des molécules d'adhésion.

>Immunosuppressive : liée à l'immunophiline p59

b) Pharmacocinétique : [38, 42]

Après absorption, la prednisone est transformée en prednisolone, métabolite biologiquement actif. La prednisolone est directement active une fois absorbée. Cependant elle est moins bien absorbé que la prednisone, ce qui lui confère une moins bonne biodisponibilité. Le pic plasmatique de prednisolone est à la fois plus élevé et plus précoce après prise de la prednisone.

Les glucocorticoïdes circulent en majorité sous forme liée à deux protéines de transport : l'albumine, et la transcortine ou *cortisol-binding globulin* (CBG). Seule la fraction libre est biologiquement active.

Les molécules de référence en thérapeutique étant la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone. La demi-vie plasmatique de ces trois corticoïdes est superposable, de l'ordre de 1,5 à 3,5 heures.

c) La posologie

La dose initiale de corticothérapie varie considérablement. Dans les pathologies inflammatoires de l'adulte, toutes indications confondues, elle est habituellement de 1 mg/kg/j.[38]

Dans l'étude de Mimouni et al sur les protocoles thérapeutiques des pemphigus vulgaires établis par de différents experts dans le monde: 50% des praticiens questionnés prescrivaient la prédnisone à la dose de 1mg/kg/jr, 31% à la dose de 1 à 1,5mg/kg/jr et 19% à la dose de 1,5à 3mg/kg/jr.[43]

Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été proposées. Lever a proposé un protocole adaptant le traitement à la sévérité de la maladie [44]. Les formes modérées (Lever faible) doivent être traitées par 40 mg de prednisone un jour sur deux, en association avec un traitement immunosuppresseur. Le traitement est inchangé pendant 1 an, puis la corticothérapie est progressivement diminuée et interrompue à la fin de la deuxième année. Les patients présentant une forme étendue ou rapidement progressive de la maladie ( Lever fort) doivent être traités par prednisone à forte dose (200-400 mg) pour une durée de 5 à 10 semaines, la dose étant ensuite rapidement diminuée à 40 mg/j pendant 1 semaine, puis 30 mg/j pendant une autre semaine, puis 25 mg/j pendant encore 1semaine. Le traitement rejoint ensuite celui des formes modérées.

Bystryn a proposé un protocole thérapeutique plus souple tenant compte à la fois de la sévérité de la maladie et de la réponse au traitement [45, 46]. Dans les formes modérées, le traitement est essayé à raison de 20 mg/j de prednisone pendant 2 semaines. En l'absence de réponse ou d'emblée pour les formes sévères, la prednisone est prescrite à la dose de 80-90 mg/j. En l'absence de contrôle de la maladie, la posologie est augmentée de 50 % tous les 4 à 7 jours en passant à deux prises par jour au-dessus de 120 mg/j. La dose nécessaire au contrôle de la maladie

est maintenue jusqu'à cicatrisation de 80 à 90 % des lésions, puis diminuée de 50 % tous les 15 jours. Bystryn ne recommande pas l'utilisation systématique d'un traitement adjuvant et réserve sa prescription aux cas de contre-indication ou d'effets secondaires des corticoïdes, ainsi qu'aux cas de corticorésistance ou de corticodépendance.

Dans l'étude Davatchi et al, les patients était mis sous 2 mg/kg/jr.[37]

Dans notre série, la plupart de nos cas consultaient tardivement avec des formes d'emblé sévères, nécessitant des doses élevées pour interrompre le cercle évolutif et assurer un contrôle de la maladie dans les plus brefs délais ainsi tous nos patients ont été mis sous 2mg/kg/jr pour l'ensemble des types de pemphigus.

- Le rythme de prise [38, 42]

En théorie, la dose quotidienne est prescrite, de préférence le matin en une seule prise, à 8 h pour mimer au mieux la sécrétion surrénalienne et limiter la durée du freinage hypothalamo-hypophysaire.

- La voie intraveineuse

La corticothérapie à forte dose administrée en bolus par voie intraveineuse peut être proposée pour le traitement des formes sévères et/ou résistantes à la corticothérapie orale.

La méthylprednisolone (Solumédrol*) est utilisée à la dose de 1 g/j en perfusion intraveineuse sur 2 à 3 heures pendant 3 à 5 jours avec un contrôle rapide de la maladie a été rapporté. De plus, une étude rétrospective, portant sur 15 cas de pemphigus vulgaire, montre une augmentation du taux de rémission à 2 ans chez les patients recevant à la fois un traitement oral (prednisone 40 mg) et des bolus de SoluMédrol*, par rapport aux patients traités uniquement par voie orale [47].

Dans notre série nos patients étaient souvent infectées, ce qui ne nous permettez pas d'envisager les bolus de corticothérapie.

d) Les contre-indications [42]

Tout état infectieux, certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona), états psychotiques encore non contrôlés par un traitement, les vaccins vivants et en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

e) Les effets secondaires [38, 42]

Ø l'hypercorticisme iatrogène

>Obésité facio-tronculaire, syndrome de Cushing, lipomatose de l'espace épidural.

>Troubles endocriniens : diabète, inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire, aménorrhée, altération des fonctions sexuelles.

>Hyperlipidémie

>Hypercatabolisme protidique

>Troubles hydro-électrolytiques : rétention hydrosodée avec hypertension artérielle, hyper-natrémie, hypokaliémie.

>Pathologies rhumatologiques : ostéoporose, ostéonécrose aseptique, retard de croissance.

>Myopathie cortisonique, ruptures tendineuses

>Effets cutanés : acné, folliculites bactériennes et autres pathologies infectieuses cutanéo-muqueuses, vergetures, érythrose, purpura, ecchymoses, télangiectasies, atrophie épidermique, dermique et hypodermique, troubles de la pilosité, retard de cicatrisation, troubles de la pigmentation.

Ø Accidents de sevrage et hypocortisolisme endogène

>Insuffisance surrénale aigue

>Reprise évolutive de l'affection initiale

>Syndrome de sevrage

>Hypertension intracrânienne bénigne de l'enfant

Ø Accidents digestifs

>Ulcères gastro-duodénaux, ulcérations de l'œsophage, de l'intestin grêle, du côlon, du rectum

>Perforations

>Pancréatite aiguë, pancréatite chronique

Ø Immunosuppression

>Risque infectieux : bactéries de type pyogène ou à croissance lente, tuberculose ou mycobactéries atypiques, herpès, varicelle-zona, anguillulose, pneumocystose, toxoplasmose, gale...

>Maladie de Kaposi

Ø Troubles neuro-psychiques : effets stimulants, insomnie, troubles psychotiques.

Ø Effets hématologiques: hyperleucocytose, lymphopénie.

Ø Réaction d'hypersensibilité : urticaire, choc anaphylactique

Ø Effets oculaires : cataracte postérieure sous-capsulaire, glaucome à angle ouvert, kératite herpétique, endophtalmie purulente.

Dans notre série, vu que nos patients consultaient un stade tardif et sévère de la maladie impliquant une période à pleine dose de corticothérapie plus prolongée, mais également leurs mauvaises observances, expliquerait en parti l'apparition d'effets secondaires dans 56% cas de nos malades.

Il s'agissait de diabète dans 12 cas, de trouble psychiatrique dans 8 cas, d'une dyslipidémie dans 8 cas, d'une ostéoporose dans 5 cas, d'une ostéo-nécrose aseptique de la tête fémorale, d'une cataracte dans 4 cas chacun, d'une hypertension artérielle dans 3 cas, et d'une complication hématologique dans 2 cas.

Dans une étude réalisée dans notre service sur Les Troubles psychiatriques iatrogènes aux corticoïdes chez les patients traités pour dermatoses chroniques incluant 56 patients, Les facteurs de risque statistiquement significatifs étaient: la dose d'attaque, les antécédents personnels psychiatriques et le pemphigus. La dépression est le trouble le plus fréquent

f) Mesures Adjuvantes [38, 42]

Ces mesures sont destinées à prévenir certaines complications prévisibles

- Régime désodé, pauvre en sucres rapide et hypercaloriques
- Supplémentation potassique : Les spécialités à libération intestinale prolongée Diffu-K® sont à privilégier.
- Traitement préventif de l'ostéoporose :

L'ostéoporose cortisonique est quasi constante pour une corticothérapie au long cours dépassant 10 mg/j. Il est impératif d'évaluer les facteurs de risque pour chaque patient et d'utiliser les doses les plus faibles possibles de corticoïdes. Des mesures telles que le maintien d'une activité physique régulière et la prescription d'un traitement substitutif de la ménopause en l'absence de contre-indication doivent être systématiques. La réalisation d'une densitomètrie osseuse avant, si les résultats sont dans les normes, une prise quotidienne de 1 g de calcium associée à 800 UI /j de 25-OH-vitamine D (exemple : CacitD3* : 1sachet/jour) est suffisante.

En cas d'ostéopénie à l'ostéodensitomètrie, un traitement hebdomadaire par alendronate 70 mg (Fosamax* 70 mg, boite de 4cp : 570,00DH) ou risédronate 35 mg (Actonel* 35 mg, boite de 4cp : 569,00DH.) associé au calcium – Vit D3 quotidien est à prescrire et à maintenir au moins 24 mois après arrêt de la corticothérapie.

- Traitement anti-ulcéreux :

Il n'est pas systématique d'autant plus qu'il diminue l'absorption de la corticothérapie, mais un pansement gastrique peut être prescrit (à prendre au moins une heure après la prise du corticoïde) en cas d'épigastralgies.

Une fibroscopie doit être pratiquée en cas de manifestation clinique évocatrice. L'existence d'un ulcère ne contre-indique pas la corticothérapie générale, mais doit faire prescrire un traitement de type anti-H2 ou inhibiteur de la pompe à protons.

g) Les interactions médicamenteuses [38, 42]

>Anti-arythmiques donnant des torsades de pointe et les médicaments hypokaliémiants :

>Phénobarbital, Primidone, Carbamazépine, Rifampicine, Phénytoïne: Diminution efficacité des corticoïdes

>Anti-acides : diminution biodisponibilité des corticoïdes.

h) La surveillance : [42]

>Bilan pré-thérapeutique : clinique (état psychique, signes d'appel infectieux)

Biologique : ionogramme sanguin pour vérifier notamment la kaliémie; électrocardiogramme (ECG), bilan infectieux : NFS avec formule blanche, VS, CRP, radiographie de thorax, ECBU, sérologies (HVC, HVB, VIH, TPHA, VDRL), et dans notre contexte marocain: les 3 BK crachats et une IDR à la tuberculine pour éliminer une éventuelle tuberculose.

>La surveillance d'une corticothérapie générale prolongée à forte dose est dictée par le risque d'effets secondaires et par le risque de rechute de la maladie. Il est donc impératif de suivre régulièrement le malade par un interrogatoire, un examen clinique et des examens complémentaires. Il est également souhaitable de

d'encourager l'auto-surveillance des malades. Les principaux éléments de surveillance sont :

>Interrogatoire : Appétit, observance du traitement et du régime, troubles du sommeil, état psychique, signes digestifs, musculaires, ostéo-articulaires.

>Clinique : Prise de pression artérielle, Surveillance du poids, Température, examen cutané : atrophie dermo-épidermique, acné, infection cutanée.

>Examen ophtalmologique avec mesure de la tension oculaire en cas de signes d'appel.

>Examens complémentaire : Ionogramme sanguin, Glycémie à jeun, Protidémie, Cholestérolémie, Triglycéridémie, Numération-formule sanguine,

Réalisé dans notre série de façon hebdomadaire au cours de l'hospitalisation puis en fonction des signes d'appel au cours du suivi.

>Ostéodensitométrie (début et à six mois)

i) La dégression et le sevrage cortisonique :

Dans l'étude de Davatchi et al, une fois que de nouvelles bulles n'apparaissaient plus et que les anciennes lésions ont cicatrisé, la corticothérapie est réduite au 2/3 de la dose initiale ; en l'absence de nouvelles lésions la dose est diminué de 5mg tous les 3 jours, jusqu'à 30 mg/jr ensuite de 1,25 mg toutes les semaines pendant 2 mois puis de 1,25mg/ 15 jours pendant 2 mois et finalement de 1,25mg/2 mois jusqu'à la dose de7,5 mg.[37]

Dans notre série, on procédait à la dégression une fois l'obtention de 0 nouvelles bulles avec cicatrisation des anciennes érosions suivie d'une période de consolidation de 15jours, puis diminution de 15 % de la dose initiale tous les 15 jours jusqu'à 30mg/j puis diminution de 2,5mg/02 semaines pendant 02 mois puis 2,5mg/04 semaines pendant 02 mois puis 2,5mg/08 semaines, une fois arrivé jusqu'à la dose de 7,5 mg/j on maintenait cette dose pendant un mois puis on

faisait une IFD en tissu sain. Si elle était normale, on effectuait un test au synacthène, si ce dernier s'avère normal, on procédait à un sevrage cortisonique.

L'objectif est d'obtenir une dégression d'abord rapide jusqu'à 30 mg/jr puis lente avec les dose plus faibles de corticothérapie permettant un équilibre entre l'efficacité de la corticothérapie en évitant les rechutes et surtout la corticodépendance d'un côté et de minimiser l'apparition des effets secondaires d'un autre côté.

Lorsqu'il est envisagé d'arrêter le traitement par corticoïdes, il est possible de réaliser auparavant, alors que la dose quotidienne est de 5 à 7,5 mg d'équivalent prednisone, un test à la b-1-24-corticotropine (Synacthène®).

Le traitement peut être arrêté sans risque d'insuffisance surrénale aiguë si l'axe hypothalamo-hypophysaire répond normalement lors du test. Dans le cas contraire, un traitement substitutif par hydrocortisone (20 à 30 mg/j) doit être instauré ; Dans notre série, vu qu'on ne disposait pas de test au synacthéne* immediat qui consiste à : [42]

-A 5mg/j, substituer la prédnisone par l'hydrocortisone 20 mg/jr

– Ne pas prendre les 20 mg d'hydrocortisone ou les 5 mg de prednisone le matin du test.

– Prescrire un dosage de la cortisolémie à T0 puis 30 et 60 minutes après l'administration IV de 250 µg de Synacthène® immédiat

Interprétation du test :

– Cortisolémie à T0 > 100 mcg/l (> 280 mmol/l) et/ou pic après stimulation > 220 mcg/l (> 600 mmol/l) : arrêt hydrocortisone possible, risque d'insuffisance surrénalienne écarté.

– Cortisolémie à T0 > 100 mcg/l (> 280 mmol/l) et pic après stimulation < 220 mcg/l (< 600 mmol/l) : arrêt hydrocortisone possible, risque d'insuffisance

surrénalienne très modéré. Réintroduire hydrocortisone 20 mg/j uniquement si stress important (fièvre, sepsis, chirurgie...).

– Cortisolémie à T0 < 100 mcg/l (< 280 mmol/l) : réponse insuffisante et non restauration de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Poursuivre la substitution par hydrocortisone et réévaluer la fonction corticotrope après 3 mois supplémentaires de substitution. Si la fonction corticotrope est toujours déficiente après 3 mois supplémentaires, refaire un test après 6 mois supplémentaires de substitution.

Nous avons réalisé un test de synacthène retard qui consiste à : substituer la prédnisone, une fois arrivé à la dose de 7,5 mg/jr, par l'hydrocortisone 20 mg/jr ( 15mg à 8heure et 5 mg à 16heures) pendant 2 jours puis sauter la prise de 16h le troisième jours avec arrêt de l'hydrocortisone.

Le quatrième jour : on dosait la cortisolémie de base à 8 heures, une heure après on procédait à l'injection de synacthéne.

Le cinquième jour : on dosait la cortisolémie de 8h ; si son taux double par rapport à la cortisolémie de base, ce qui témoigne de l'intégrité de l'axe hypothlamo-hypophysaire, on procédait à l'arrêt de la corticothérapie.

## B. les traitements immunosuppresseurs

Sont utilisés par certains en première intention dans un but d'épargne cortisonique, en effet l'étude de Davatchi et al a montré que leur utilisation systématique permet de réduire les doses cumulées de corticoïdes, mais également pour augmenter l'efficacité thérapeutique et en cas de cortico-dépendance ou de cortico-résistance. [37]

- Azathioprine : Disponible au Maroc

Imurel* comprimé sécable de 50mg, boite de 60 cp, prix : 500 DH

a) Mode d'action : [38,49]

L'azathioprine agit par effet immunosuppresseur. C'est un antimétabolite qui intervient dans le métabolisme des purines. Il agit sur la division cellulaire en inhibant la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques (ARN, ADN).

Son action est plus importante sur les cellules en division rapide comme les cellules médullaires. Il agit à la fois sur l'immunité à médiation cellulaire et sur la production des anticorps.

In vitro, les lymphocytes B sont très sensibles à l'action de l'azathioprine, alors que les cellules T le sont moins et que les lymphocytes T auxiliaires sont résistants.

L'azathioprine inhibe également certaines fonctions des polynucléaires et des cellules monocytaires et la production de nombreuses prostaglandines par son action sur les enzymes de la cyclo-oxygénase.

b) Pharmacocinétique : [38, 49]

L'azathioprine est rapidement convertie in vivo en 6-mercaptopurine qui est métabolisée par trois voies enzymatiques compétitives: La S-méthylation catalysée par la thiopurine méthyltransférase et l'oxydation catalysée par la xanthine oxydase, conduisent à des métabolites biologiquement inactifs.

La troisième voie catalysée par l'hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase catabolise la 6-mercaptopurine en métabolites actifs, qui sont les principaux responsables de la cytotoxicité de l'azathioprine.

Le métabolisme est hépatique et l'élimination est rénale.

Les effets de l'Imurel* apparaissent après un délai de 6 semaines.

c) Modalités D'utilisation : [38, 49]

Il est conseillé de prendre le médicament au cours des repas pour éviter les troubles gastro-intestinaux, en prise unique.

d) La posologie :

La posologie est de 2 à 3 mg/kg/j, mais habituellement débutée à la dose de 100 mg/j.

La posologie doit être adapté chez les insuffisants rénaux et hépatiques.

e) Les effets secondaires : [38, 49]

La dépression médullaire est le principal effet indésirable, avec principalement une leucopénie et plus rarement une thrombopénie ou une pancytopénie. Ces effets sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement.

Les troubles gastro-intestinaux : Plus fréquents mais moins graves: nausées, vomissements, diarrhée. Ces effets peuvent être atténués par l'administration lors des repas et une diminution des doses.

Les manifestations d'hypersensibilité sont rares. Elles se traduisent habituellement par de la fièvre, des frissons, des myalgies, associés de façon variable à une atteinte cutanée, hépatique, rénale, pancréatique ou pulmonaire avec, au maximum, un état de choc et un décès. Elles imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement.

Le risque carcinogène : le risque augmente avec la durée du traitement: lymphome, kaposi, carcinome rénaux…

Ont également été décrits de rares cas de maladie hépatique veino-occlusive fatale chez les transplantés, des cholestases et des altérations des fonctions hépatiques habituellement réversibles à l'arrêt du traitement, des alopécies réversibles dans la majorité des cas.

f) Surveillance : [38, 49]

Bilan initial: numération formule sanguine, fonction rénale et fonction hépatique.

Ce bilan est refait de façon hebdomadaire durant les 8 premières semaines, puis tous des 3 mois durant le traitement.

Les conseils de photo-protection doivent être donnés du fait du risque des cancers cutanés.

Les modalités d'arrêt du traitement sont mal codifiées, mais il ne semble pas nécessaire de procéder à une dégression en cas d'arrêt.

Deux études réalisées chez des patients atteints de pemphigus vulgaire permettent d'envisager sérieusement un effet bénéfique de l'Imurel par rapport à la corticothérapie seule, pour l'obtention de rémission prolongée, la diminution des doses et la survenue d'effets secondaires des corticoïdes. [50]

Dans l'étude de Davachi et Al, la maladie était contrôlée dans 80% des patients sous association versus 76,6% chez les malades sous corticothérapie seule. [37]

Dans notre série 18 patients ont été mis sous corticothérapie associée à l'azathioprine, il s'agissait dans tous les cas de pemphigus profond

Des cas de succès thérapeutiques ont également été rapportés dans le pemphigus érythémateux et le pemphigus herpétiforme [51]. En revanche, le seul essai rapporté dans le pemphigus à IgA s'est soldé par un échec [52].

De même, l'efficacité du médicament dans le pemphigus paranéoplasique semble limitée [53].

- La cyclo-phosphamide :

Disponible au Maroc sous la forme injectable

Endoxan*, Poudre pour solution injectable à 500 mg et 1g, usage uniquement hospitalier

Hors AMM dans le Pemphigus

a) Mode d'action [38,49]

Le cyclophosphamide appartient à la famille des agents alkylants. Après administration orale, la molécule est transformée dans les hépatocytes par les enzymes microsomiales et, en particulier par le cytochrome P450 en ses métabolites actifs, la phosphoramide et l'acroléine.

La phosphoramide est l'agent le plus actif, il induit une alkylation de l'ADN avec inhibition de sa réplication et donc de l'entrée en mitose. Son action s'exerce particulièrement sur le lymphocyte B avec une suppression prédominante de l'immunité humorale. L'activité immunosuppressive vis-à-vis de l'immunité cellulaire médiée par les lymphocytes T est plus variable et nécessite en général des doses supérieures. Le cyclosphosphamide agit également sur les macrophages et les polynucléaires neutrophiles, mais l'importance de ces autres points d'impact est plus incertaine.

b) Pharmacocinétique : [38,49]

Après administration orale, un pic plasmatique est obtenu en général dans un délai de 3 heures, et la demi-vie plasmatique est de l'ordre de 5 à 6 heures. Le métabolisme des dérivés actifs du cyclosphosphamide peut être réalisé indépendamment du métabolisme hépatique et de l'élimination rénale, et il n'a donc pas été rapporté d'association significative entre l'insuffisance rénale ou hépatique et la toxicité du cyclophosphamide

Après administration injectable, l'endoxan* a un effet immédiat.

c) La posologie : [38,49]

La voie orale : 1 à 3 mg/kg/jr

La voie intraveineuse : 500 à 4000 mg/m2 en IV courte (30 minute 2 heures), en général toutes les 3 à 4 semaines; ces bolus sont accompagnées d'une hydratation intraveineuse voire de l'administration IV d'un protecteur vésical de type mesna*

d) Les effets secondaires : [38,49]

La myélosuppression est habituelle, surtout de type leucopénie, accompagnée d'un risque d'infection opportuniste. Une thrombopénie et une anémie sont moins fréquentes.

Les effets secondaires gastro-intestinaux consistent essentiellement en une anorexie, des nausées, des vomissements, plus habituels après les bolus intraveineux qu'après l'administration orale

La toxicité urologique du cyclophosphamide est importante et inclut une dysurie, les urgences mictionnelles, mais surtout une hématurie, une fibrose de la paroi vésicale, voire une nécrose. La cystite hémorragique apparaît plus facilement en cas de bolus intraveineux. C'est l'acroléine qui est responsable de cette urotoxicité, favorisée par l'hypohydratation.

L'altération des fonctions de reproduction est également assez fréquente, avec une azoospermie, une aménorrhée, surtout lors des utilisations prolongées

D'autres effets secondaires, tels que une hyperpigmentation, une alopécie, des érosions muqueuses, ont parfois été rapportés, de même qu'une cardiomyopathie, une fibrose pulmonaire, une hépatotoxicité ou encore un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique.

À long terme, le potentiel oncogénique est certain avec, en particulier, une augmentation importante de l'incidence des cancers vésicaux, mais aussi des leucémies après utilisation prolongée. Ce potentiel transformant est lié à l'action mutagène associée à la liaison des alkylants à l'ADN.

e) La surveillance : [38,49]

Le traitement doit être surveillé avec la réalisation d'une numération-formule sanguine hebdomadaire pendant 4 à 8 semaines, puis mensuelle, l'étude de la fonction rénale et de la biologie hépatique mensuelle, la recherche d'une protéinurie et d'une hématurie toutes les 2 semaines

Dans le cas de bolus, une surveillance stricte d'éventuelle symptomatologie urinaire est nécessaire, le traitement doit être interrompu en cas d'hématurie et une cystoscopie est conseillée afin d'évaluer l'intensité de l'atteinte vésicale.

Le cyclophosphamide par voie orale ne semble pas pouvoir induire de rémission en monothérapie dans le pemphigus vulgaire et le pemphigus superficiel. En revanche, son efficacité semble réelle dans le maintien des rémissions à l'arrêt des corticoïdes [54] et comme traitement adjuvant, y compris dans des cas ayant résisté à l'azathioprine. Son efficacité est également rapportée au cours du pemphigus herpétiforme [51]. Il est utilisé à la dose de 50 à 150 mg/j (1-3 mg/kg/j) en traitement d'attaque.

Des études encourageantes semblent indiquer l'intérêt du cyclophosphamide utilisé par voie parentérale en bolus .elle peut être administré seule comme nous avons préconisé chez 3 de nos patients, ou associé à la dexamethasone comme a été préconisé dans le protocole proposé par Pasricha et al mais aussi dans la série de Ramji Gupta, avec succès dans des cas de pemphigus vulgaire, foliacé et érythémateux [55, 56].

Dans l'étude de Davatchi et Al, l'utilisation des bolus d'Endoxan a induit une rémission chez 73,3% des patients après un an de traitement, et la dose totale de corticoïdes était inferieur à celle du groupe sous corticothérapie seule et celle du groupe sous corticothérapie associé au Mycophénolate de mofétil. [37]

Cependant, cet effet bénéfique potentiel est à mettre en balance avec le risque plus élevé d'effets secondaires.

Dans notre série, 3 patients présentant un pemphigus profond ont bénéficié de l'Endoxan* sous le protocole 3, dans 2 cas on est arrivé à arrêter la corticothérapie sans récidive avec un recul de 2 ans, dans le troisième cas nous rapportons une rechute suite à l'arrêt de la corticothérapie par le patient par manque de moyen.

Aucun de nos patients n'a pas présenté d'effets secondaires grave au ciclo-phosphamide, ceci peut-être expliqué du fait qu'on utilisait de doses peu élevées et également du protocole de réhydratation qu'on préconisait chez nos patient : réhydratation intraveineuse avant et après le bolus, par 1 litre de sérum salé à 0,9% avec boisson alcalinisée (exemple : Oulmas) au cours du bolus.

- Mycophénolate de mofétil : [49]

  Disponible au Maroc

  Cellcept* gellules 250 mg en boite de 100; prix: 4000DH

  Hors AMM dans la Pemphigus

Le mycophénolate mofétil (MMF) est une prodrogue de l'acide mycophénolique (MPA) puisque son activité immunosuppressive est liée à sa transformation en acide mycophénolique qui est un inhibiteur non compétitif de l'inosine monophosphate déshydrogénase. Il interfère avec la biosynthèse de novo des purines et bloque ainsi

la production des précurseurs de la synthèse des acides nucléiques (ARN et ADN). Le mécanisme précis est un blocage de la transformation de l'inosine 5-phosphate et de la xanthine 5-phosphate en guanosine 5-phosphate. Ainsi il diminue de la capacité prolifération des lymphocytes B et T avec inhibition de la formation d'anticorps et de la production de cellules T cytotoxiques. Le mécanisme d'action est retardé et le mycophénolate mofétil nécessite 6 à 8 semaines de traitement pour être pleinement efficace.

L'intérêt de cette molécule repose d'une part sur la relative bénignité des effets secondaires, ainsi que sur l'espoir de pouvoir l'employer en monothérapie dans des formes ayant résisté aux autres traitements.

Les principaux effets secondaires rapportés sont une intolérance digestive ainsi qu'une toxicité hématologique (lymphopénie) le plus souvent modérée, réversible et dose dépendante et comme pour tout traitement immunosuppresseur, il semble exister un risque de lymphome à long terme.

Le traitement est habituellement prescrit à la dose de 1,5 à 2 g/j, même si des doses plus élevées semblent parfois nécessaires (2,5-3 g/j).

Dans l'étude ouverte de Chams-Davatchi et al sur 10 patients traités par l'association de la corticothérapie au mycophénolate, 9 malades étaient en rémission complète, par contre, 5 cas ont récidivé après l'arrêt de la molécule au 6éme mois. [57]

Dans une étude rétrospective incluant 18 malades traités par l'association corticothérapie et mycofénolate de mophétil, 3 de ces patients ont présentés une rémission complète 1an après arrêt de traitement. [58]

En l'absence d'étude contrôlée, l'efficacité du mycophénolate dans le traitement du pemphigus reste à affirmer.

Dans notre série, vu son cout élevé, ce traitement n'a été prescrit dans aucun cas.

- Le Méthotrexate :

Disponible au Maroc sous la voie injectable

Methtrexate* poudre pour usage parentéral; 5mg: 21Dh; 20mg: 33,60Dh ; 25mg: 36,30Dh

Hors AMM dans le Pemphigus

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique qui inhibe de manière compétitive la dihydrofolate réductase (DHFR) intracellulaire. Il en résulte une inhibition de la synthèse des purines, des acides nucléiques et de certains acides aminés. Il agit, comme antiprolifératif (lors de la phase de synthèse de l'ADN dans la cellule, préférentiellement sur les cellules et tissus en renouvellement rapide), mais également comme anti-inflammatoire (inhibition de chimiotactisme des polynucléaire) et immunosuppresseur (effet cytotoxique sur les lymphocytes T et diminution de la densité des cellules de Langherans épidermiques). [59]

Le methotrexate agit après un délai de 4 semaines.

Il est utilisé à des doses plus élevé 20 à 30 mg par semaine ;

les effets secondaires sont d'ordres hématologiques : thrombopénie, la plus précoce, est suivie d'une leucopénie; une stomatite ulcéreuse précoce, des nausées, une diarrhée avec, possiblement, une entérite hémorragique et une perforation. Peuvent également survenir une alopécie, une pneumopathie interstitielle, une neurotoxicité, une néphrotoxicité, des anomalies de la fonction gonadique, des avortements et une tératogenèse, un dysfonctionnement hépatique, le plus souvent

réversible mais se compliquant parfois de cirrhose; L'hépatotoxicité cumulative est le facteur limitant du traitement. [59]

La surveillance du traitement se fait par la réalisation d'une NFS et des transaminases toutes les semaines le premier mois, puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3mois. [59]

Il a été proposé dans le traitement du pemphigus vulgaire, mais le recours à des doses élevées est le plus souvent nécessaire et s'accompagne fréquemment de complications infectieuses sévères et d'un retard de la cicatrisation. Cependant, une étude rapporte une efficacité du méthotrexate utilisé à la dose moyenne de 12,2 mg/semaine dans six cas sur neuf de pemphigus vulgaires corticorésistants [60].Dans le pemphigus superficiel, son efficacité comme traitement adjuvant a été rapportée dans sept cas sur une série de huit pemphigus érythémateux [61], mais au prix de complications sévères dans cinq cas.

Le retard de cicatrisation qu'il induit pourrait expliquer son efficacité dans le P. superficiel par rapport au P. profond ; D'autres études sont donc nécessaires pour établir un rapport bénéfice/risque intéressant dans le traitement du pemphigus.

Dans notre série aucun patient n'a été traité par le Méthotrexate.

- La ciclosporine :

  Disponible au Maroc

  Néoral* capsules molles à 25 mg en boite de 50 capsule: 656,55Dh

  capsules molles à 50 mg en boite de 50 capsules: 1281,74Dh

  capsules molles à 100 mg en boite de 50 capsules: 2500,97Dh

  Hors AMM dans le pemphigus

La ciclosporine inhibe de façon réversible la phase initiale de l'activation des lymphocytes T CD4+ par un antigène; cette immunosuppression provient d'un blocage de la transcription des gènes de plusieurs cytokines en particulier les interleukines2. [38,62]

Elle inhibe également la dé granulation des mastocytes et des basophiles et la synthése de IL3 et IL5 par ces cellules. [38,62]

Elle est débutée habituellement à la dose de 5 mg/kg/j et ajusté en fonction de la ciclosporinémie, le but étant d'atteindre un taux plasmatique compris entre 100 et 150 µg/L.

Son action est plus rapide que celle de l'azathioprine. En tenant compte d'une expérience encore limitée, elle semble efficace en cas de corticorésistance ou de corticodépendance [63]. Particulièrement indiquée en cas d'anomalies hématologiques contre-indiquant les autres immunosuppresseurs. En revanche, elle s'accompagne fréquemment d'effets secondaires : hypertension artérielle, toxicité rénale sont les deux effets secondaires prédominants, paresthésies, hypertrichose, gingivite hypertrophique, douleurs musculaires.

Son efficacité au cours du pemphigus paranéoplasique semble limitée [53].

Dans notre série aucun patient n'a été traité par la ciclsoporine, vu les doses élevées de corticothérapie chez nos patients majorant le risques d'hypertension artérielle mais surtout vu son coût très élevé.

- Chlorambucil :

Quelques cas sont rapportés dans la littérature. Utilisé à la dose de 6 mg/j per os, le traitement a été efficace en association aux corticoïdes, chez des patients ayant présenté des effets secondaires hépatiques sous cyclophosphamide [64].

## C). Les traitements anti-inflammatoires

- La dapsone : 4-4'diaminodiphénylsulfone : DDS

Non disponible au Maroc; ce traitement est réservé uniquement pour les malades du centre de léprologie de Casablanca.

La Disulone*(Comprimés sécables de 100mg).

a) Mécanismes D'action : [38, 65]

# Action anti-inflammatoire et immuno-modulatrice :

Les polynucléaires, surtout les neutrophiles, mais également les éosinophiles, constituent la cible principale de l'effet immunomodulateur de la dapsone :

>inhibition de l'afflux et de l'adhérence des polynucléaires neutrophiles

>Inhibition des fonctions cytotoxiques des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles par inhibition de la production des dérivés intermédiaires de l'oxygène

>Inhibition de la synthèse des phospholipides membranaires et de la production des prostaglandines.

# Action antibactérienne

Appartenant à la classe des sulfones La DDS est le traitement de référence de la lèpre.

# Méthémoglobinémie et hémolyse :

En présence de DDS, les mécanismes de réduction de la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP) en NADPH par le cycle des pentoses sont rapidement saturés. D'autre part, la DDS provoque une fragilisation de la membrane du globule rouge. Il en résulte une élévation de la méthémoglobinémie et une hémolyse

b) Pharmacocinétiques : [38, 65]

La concentration plasmatique est maximale de la 2e à la 6e heure. La demi-vie de la DDS et de ses principaux métabolites actifs est en moyenne de 30 heures (14 à 83 heures) et leur élimination surtout rénale est totale au neuvième jour

c) Les contre-indications: [38, 65]

Absolue : anémie (Hb < 9 g/100 ml); déficit en G-6-PD; méthémoglobinémie; affection cardio-pulmonaire hypoxémiante, coronaropathie, infarctus du myocarde récent ; accident ischémique cérébral récent.

Relatives : insuffisance hépatique et rénale ; grossesse ; affection psychiatrique grave, personnelle ou familiale.

d) La posologie : [38, 65]

La posologie se situe entre 50 et 400 mg/j (en général 2 à 3 mg/kg/jr. Une dose égale ou inférieure à 100 mg/j peut être prescrite d'emblée ; une dose supérieure sera atteinte progressivement.

e) Les effets secondaires : [38, 65]

> La méthémoglobinémie : est toujours élevée. Les manifestations cliniques surviennent habituellement lorsqu'elle dépasse 15 p. 100 : cyanose grisâtre, dyspnée, céphalée, vertige, voire confusion sans corrélation franche cependant avec l'intensité de cette méthémoglobinémie.

>L'hémolyse est constante mais habituellement infraclinique. Sur le plan pratique, le premier paramètre à être modifié est l'haptoglobine : chute constante et rapide. L'anémie débute dans la deuxième semaine du traitement, devient maximale entre le 25$^{e}$ et le 40$^{e}$ jour (chute de l'hémoglobine de 2 à 4 g), puis s'atténue à long terme liée à une réticulocytose. Parallèlement, le volume globulaire moyen augmente. Il existe également une augmentation de la bilirubine. Ce processus est aggravé chez les patients porteurs d'un déficit en G-6-PD.

>La neuropathie est rare : il s'agit de neuropathie de type axonal, caractérisée par une atteinte motrice. Les troubles sensitifs à type de paresthésies.

>Syndrome d'hypersensibilité au sulfone ou dapsone-syndrome.

>complications hépatiques, agranulocytoses.

f) La surveillance : [38]

Bilan pré-thérapeutique : dosage de la G6PD, NFS

Surveillance clinique attentive avec recherche de signes fonctionnels d'hypoxie, de cyanose, de prurit ou d'éruption cutanée, examen neurologique.

Surveillance biologique avec :

– numération-formule sanguine et réticulocytes chaque semaine durant au moins un mois jusqu'à la stabilisation du taux d'hémoglobine, puis tous les 15 jours pendant deux mois, puis tous les trois mois. Toute augmentation de dose justifie une reprise de contrôles rapprochés

– méthémoglobinémie à J7 et J15 et en présence de signes d'appel.

– fonctions hépatiques, méthémoglobinémie tous les trois à quatre mois.

La dapsone a montré son efficacité dans les pemphigus superficiels, en particulier dans les formes avec un titre faible d'autoanticorps ou celles caractérisées histologiquement par une spongiose à éosinophiles. Elle peut être essayée dans un premier temps en monothérapie, puis en association aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs [38,65, 66]

Dans le pemphigus herpétiforme et le pemphigus à IgA, la Disulone doit toujours être utilisée en première intention car elle est fréquemment efficaces [65].

À l'inverse, ces molécules sont rarement actives dans le pemphigus vulgaire, et son intérêt en tant qu'agent d'épargne cortisonique pour le traitement des pemphigus vulgaire n'a pas été démontré [67].

Dans notre série, 10 malades ont bénéficié de la corticothérapie associée à la dapsone, il s'agissait d'un pemphigus superficiel dans tout le cas.

- Autres :

Bien qu'aucune étude contrôlée n'en apporte la preuve, quelques publications ont rapportées l'efficacité de certaines molécules à vertu anti-inflammatoire, il s'agit de :

- Ø Les sels d'or dans le traitement des pemphigus vulgaires et superficiels [68]
- Ø Les tétracyclines seules ou en association au nicotinamide dans le pemphigus vulgaire et superficiel [69]
- Ø Les antipaludéens de synthèse dans le pemphigus superficiel cortico-résistants [70]
- Ø La colchicine à la dose de 1,5mg/j en monothérape dans 3 cas de pemphigus à IgA. [71]
- Ø Les rétinoïdes dans le pemphigus végétant et le pemphigus à IgA [72,73]

## D). le traitement immunomodulateur :

- Le rituxmab :

Disponible au Maroc

Mabthéra*: 100mg, solution pour perfusion, 1boite (2 flacons) : 6176,10 Dh

500mg, solution pour perfusion, 1boite (2 flacons) : 15444,0 Dh

Hors AMM au Maroc, mais l'AFSSAPS a récemment reconnu son indication dans le pemphigus comme acceptable [74].

1. Mécanisme d'action : [74]

C'est un anticorps monoclonal chimérique associant les régions constantes d'une IgG1 humaine et les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine dirigé contre l'antigène CD20 des lymphocytes pré-B et B matures entraînant leur lyse par des mécanismes de cytotoxicité dépendante du complément (CDC), de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) ou d'apoptose.

Il induit une déplétion, profonde et durable des lymphocytes B sanguins suivie d'une réapparition tardive de lymphocytes B ayant un phénotype naïf similaire à ceux retrouvés dans le sang du cordon de nouveau-nés. Le rituximab semble capable d'induire une modification du répertoire des cellules B avec la disparition des populations auto-réactives et la reconstitution d'un répertoire B normal.

2. Les effets secondaires : [74]

> Des événements infectieux de grade modéré (pneumonies, infections urinaires) à sévères (septicémies parfois mortelles) ont été rapportés. De très rares cas de réactivation d'hépatite B ont été rapportés.

>Effets secondaires hématologiques: Des cas de leucopénie, de thrombopénie, et plus rarement d'anémie sont décrits. Bien que le rituximab ne soit pas myélosuppressif.

> Réactions aiguës liées à la perfusion: à type de fièvre, frissons, nausées, hypotension, voire de rash cutané.

>L'évaluation de la toxicité à long terme du Rituximab est encore en cours. Les données cliniques sont limitées pour évaluer l'incidence de tumeurs malignes après exposition au Rituximab, bien que les données disponibles ne semblent suggérer aucun risque accru.

3. La posologie

Il est utilisée dans les différentes études est de 375mg/m2 à une semaine d'intervalle, cependant la posologie actuellement recommandée est de 1gramme suivie à deux semaines d'intervalle. [33]

Il Constitue une véritable alternative thérapeutique, en effet, plusieurs cas de pemphigus corticorésistants, cortico-dépendants ou ayant une contre-indication à la corticothérapie générale, traités par le Rituximab seul ou associé à des Ig intraveineuses ont été décrits dans la littérature, le contrôle des lésions 3 mois après le traitement était obtenu dans 80% des cas avec nette diminution des doses de corticoïdes, des rechutes peuvent cependant survenir dans 30 à 40% des cas. [33]

Une étude du groupe pemphigus français pour obtenir l'AMM pour le traitement des pemphigus en première intention est en cours. [67]

- Les Immunoglobulines intraveineuses :

Disponible au Maroc

Tegeline*, 5 g/100m, poudre pour solution pour perfusion: 1150 Dh

Actuellement reconnues par l'Afssaps comme indication temporairement acceptable pour le traitement en troisième ligne des pemphigus. [33]

Des études ouvertes principalement de deux équipes Ahmed et al [75] et Green et Bystryn [76] suggèrent leurs intérêts dans le traitement des pemphigus corticorésistants, certains échecs thérapeutiques ont également été rapportés. [77]

Les Ig en intraveineuse sont utilisées à la dose de 250à 400 mg/kg/jr, répartis sur 2 jours ou 5 jours. Il s'agit d'un traitement relativement sûr mais coûteux et qui nécessite certaines précautions (contrôle de la fonction rénale et hépatique, de la numération formule sanguine, recherche de déficit en IgA, d'un facteur rhumatoïde et d'une cryoglobulinémie).

Les effets secondaires ne sont pas rares, notamment des méningites aseptiques, mais sont le plus souvent bénins.

- Plasmaphérèses :

Non disponible au Maroc

la plasmaphérèse couplée à un traitement immunosuppresseur, pour prévenir l'effet rebond, apparaît comme un moyen efficace pour le contrôle de pemphigus résistant aux traitements conventionnels.

Une étude contrôlée a montré qu'un traitement par plasmaphérèse (trois séances par semaine), corticoïdes et azathioprine ou cyclophosphamide, augmentait significativement la décroissance du titre des anticorps anti-SIC et permettait un contrôle plus rapide de la maladie [78].

Cependant, la lourdeur de la méthode, son coût et ses complications limitent ses indications qui restent en pratique exceptionnelles.

Les complications sont les troubles hémodynamiques avec œdème pulmonaire, choc, thrombopénie ou déplétion en facteurs de la coagulation avec complications hémorragiques, et surtout risque infectieux à l'origine de trois décès sur la série de 22 patients rapportées par Guillaume et al. [79]

- Photochimiothérapie extracorporelle :

non disponible au Maroc

Son efficacité a été rapportée dans des cas résistants aux thérapeutiques classiques [80], sans qu'il soit pour l'instant possible de définir la place de ce traitement dans la prise en charge du pemphigus.

## 4- La stratégie thérapeutique :

Tous les moyens sus décrits ont été essayés dans le traitement des pemphigus, après revue de la littérature, plusieurs auteurs ont proposé des protocoles en se basant sur leurs impressions subjectives et en prenant en compte le rapport bénéfice /risques.

Le choix du traitement se fait en fonction : du type de pemphigus, de la sévérité de l'atteinte, du terrain et des éventuelles contre-indications.

Dans le pemphigus vulgaire et végétant, une hospitalisation est le plus souvent souhaitable afin d'instaurer une corticothérapie générale à forte dose seule ou associé à un traitement immunosuppresseur, l'azathioprine peut être proposée en première intention car elle présente probablement le meilleur rapport bénéfice potentiel/risque. L'utilisation de ciclosporine ou de la ciclophosphamide peut constituer une alternative. Dans les formes sévères peuvent également se discuter des bolus de SoluMédrol*.

Dans Pemphigus superficiel, les formes localisées ou peu étendues peuvent être traitées par dermocorticoïdes associés à la Disulone*. Pour les formes étendues, la corticothérapie doit être instaurée éventuellement associée à un traitement adjuvant par la dapsone.

Le pemphigus herpétiforme répond habituellement bien à la dapsone.

Dans le Pemphigus médicamenteux, le traitement repose sur l'arrêt du médicament causal ainsi que sur une corticothérapie locale et éventuellement générale, habituellement utilisée à plus faible dose que dans les formes idiopathiques.

Dans le Pemphigus à IgA, le médicament le plus constamment efficace est la dapsone, habituellement associée aux dermocorticoïdes, avec cependant des cas de

résistance, en particulier en cas d'association à une gammapathie. Les rétinoïdes, la colchicine, la photothérapie ou les corticoïdes per os peuvent alors être proposés.

Dans le pemphigus paranéoplasique Le traitement de la néoplasie sous jacente constitue le premier traitement mais est rarement suffisant. Un traitement spécifique du pemphigus est toujours associé. Les corticoïdes apportent souvent une amélioration partielle, l'azathioprine n'est pas contre-indiqué dans le pemphigus paranéoplasique.

Au cours des hémopathies tel le lymphome malin non hodgkinien, le rituximab semble un bon parti vu qu'il agit sur les deux.

## 5- La réponse thérapeutique

La corticothérapie est le traitement de référence, son efficacité est prouvée en diminuant significativement la mortalité liée aux pemphigus, notre étude ne vient que confirmer cela avec une rémission partielle notée chez 98,5% de nos patients.

Les traitements immunosuppresseurs associés à la corticothérapie sont parfois proposés avec un double but de diminuer les doses cumulées de corticoïdes et d'augmenté l'efficacité thérapeutique, notre étude apporte des arguments en faveur de l'intérêt de cette association en constatant un contrôle de la maladie dans un délai de moins d'un mois chez 54,8% des patients sous traitement adjuvant versus 35,8% des patients sous corticothérapie seule, avec une rémission complète obtenue chez 51,6% des patients du premier groupe versus seulement 27,3% des patients du second groupe.( tab 4-7)

A noter également une légère diminution des effets secondaires chez les patients sous traitement adjuvent associé à la corticothérapie.

La réponse thérapeutique dépendrait également de la durée d'évolution de la maladie, en effet, nous avons constaté chez nos malades dont la PEC a été instauré

rapidement, un contrôle de la maladie dans un délai plus court avec un moins risque de rechute (11-12).

La sévérité du pemphigus à l'admission du malade ne semble pas modifier l'intervalle de contrôle de la maladie, cependant 52,6% des rechutes avaient une forme sévère.

Dans presque la moitié des rechutes observées, la cause était un arrêt brutal du traitement par le malade, souvent ce sont des patients de bas niveau socio-économique et culturel avec une mauvaise observance thérapeutique. Le manque de moyen financier constitue une véritable contrainte dans notre série, entravant la prise en charge et ainsi la réponse thérapeutique.

## 6- Le pemphigus est-il une maladie curable ?

Le traitement n'a pu être abouti que chez 9 malades, pour six d'entre eux le traitement a été arrêté sans rechute avec un recul de 2 ans, pourrions-nous parler de « guérison » ?

L'arrêt du traitement chez les malades reste encore un sujet de débat, dans l'étude de Mimouni et al, 37% des experts préconisaient l'arrêt de la corticothérapie, 11% l'utilisaient la dose de 5 mg en alternance un jour sur deux, 26% gardaient les patients sous la dose de 5mg/j et 26% était satisfais avec une dose de 10 mg/jr.

Dans notre protocole, vu la lourdeur des effets secondaires, on préconise l'arrêt de la corticothérapie.

Le recul relativement court de nos observations ainsi que la variabilité des formes cliniques ne nous permet pas de tirer des conclusions définitives. Cependant, au vu de nos résultats, l'association d'un traitement immunosuppresseur à la corticothérapie à forte doses avec un protocole de

dégression dés le contrôle de la maladie semble une option thérapeutique intéressante pour obtenir une rémission complète dans les plus brefs délais et ainsi diminuer la dose cumulée de stéroïdes avec le minimum d'effets secondaires et surtout la corticodépendance.

En plus, les patients semblent d'autant plus répondeurs que le traitement est instauré précocement après le début de la maladie, que la forme de la maladie n'est pas sévère et que l'observance est bonne.

# Limites et perspectives

## Limite:

Au cours de notre étude prospective, nous avons été limités par le faible nombre de malade, l'hétérogénéité des formes cliniques et par le faible recul de nos observations.

La plupart de nos patients étaient de bas niveau socio-économique et culturel ce qui nous a limité en thérapeutique, vu le coût du traitement mais également dans l'observance thérapeutique, en plus 79% de ces patients n'étaient pas originaire de Fès, ce qui a entravé le suivi (24% de nos malades sont perdus de vue).

L'absence de couverture sociale dans 80,9% des cas ainsi que l'absence de prise en charge par les assurances maladies pour certains traitements, limitaient notre arsenal thérapeutique pour certaines thérapeutiques notamment la biothérapie.

Le manque d'étude à l'échelle nationale.

## Perspectives :

Vu ces limites mais vu également le caractère encourageant de nos résultats, notre travail constitue un résultat préliminaire nécessitant d'être étayé par de larges études permettant d'établir un protocole adapté et efficace avec le moins d'effet secondaire.

Ceci nécessite un échantillonnage plus important, avec une disponibilité et l'accessibilité aux traitements. Ainsi, que la généralisation de l'assurance maladie et la perception du pemphigus comme une maladie reconnue et prise en charge pour les thérapeutiques ciblées (biothérapie)

# Conclusion

Les pemphigus constituent un groupe hétérogène de maladie, dont le diagnostic repose sur des critères cliniques, histologiques et immunologiques.

Dans notre contexte, elle reste une pathologie relativement fréquente avec une légère prédominance féminine.

Leur prise en charge est lourde, chronique et multidisciplinaire, souvent couteuse constituant une véritable contrainte.

La corticothérapie est le traitement de référence, son efficacité est prouvée en diminuant significativement la mortalité liée aux pemphigus.

Son association à un traitement immunosuppresseur a un double but de diminuer les doses cumulées des corticoïdes et d'augmenter l'efficacité thérapeutique, notre étude apporte des arguments en faveur de l'intérêt de cette association.

Certains facteurs comme la prise en charge thérapeutique précoce après le début de la maladie, la forme clinique moins sévère et l'observance semblent être des facteurs de bon pronostic.

Cependant notre arsenal thérapeutique était limité par le manque de moyen de nos patients notamment pour les traitements immunosuppresseur.

# Résumé

Les pemphigus constituent un groupe hétérogène de maladies à la fois diverses, peu fréquentes et de pronostics variables, parfois vital.

La prise en charge est multidisciplinaire et repose essentiellement sur la corticothérapie générale à forte dose associée ou non à un traitement immunosuppresseur au long court.

Le but de notre travail est de déterminer le profil épidemio-clinique des pemphigus de la région drainée par CHU de Fès, d'évaluer l'efficacité de la corticothérapie dans le traitement des pemphigus ainsi que ses effets secondaires et d'elucider les contraintes de la prise en charge, ceci à travers une étude prospective uni-centrique sur 3 ans de Janvier 2008 à Décembre 2010, au sein du service de dermatologie et de vénérologie du CHU HASSAN II de Fès.

Parmi les cas de pemphigus recensés lors de cette période, 68 patients ont répondu à nos critères, d'âge moyen de 47,8 ans avec une légère prédominance féminine, il y avait une corrélation anatomo-clinique dans tous les cas ; l'IFD était réalisée chez 84% des malades ; il s'agissait d'un pemphigus profond dans 71% des cas, avec une forme sévère dans 58% des cas,

L'hospitalisation était de mise chez tous nos patients avec une durée moyenne de 1mois et demi et un coût moyen de 25.000DH.

Tous nos patients étaient mis sous corticothérapie à forte dose associé à un traitement adjuvant immunosuppresseur ou anti-inflammatoire dans la moitié des cas.

Dans notre étude une rémission partielle notée chez 98,5% de nos patients, avec une rémission complète dans 36.8% des cas, cependant des effets secondaires ont été constatés dans 56% des cas et la rechute dans 30% des cas.

L'association d'un traitement immunosuppresseur à la corticothérapie à forte doses avec un protocole de dégression dés le contrôle de la maladie semble une option thérapeutique intéressante pour obtenir une rémission complète dans les plus brefs délais et ainsi diminuer la dose cumulée de stéroïdes avec le minimum d'effets secondaires avec une rémission complète obtenue chez 51,6% des patients sous corticothérapie associé à un traitement adjuvent versus seulement 27,3% des patients sous corticothérapie seule. En plus, les patients semblent d'autant plus répondeurs que le traitement est instauré précocement après le début de la maladie et que la forme de la maladie n'est pas sévère.

Dans notre étude nous étions confronté aux contraintes socio-économiques et culturelles de nos patients ce qui nous a limité en thérapeutique, vu le coût du traitement et le manque de moyens financiés da nos malades mais également dans l'observance thérapeutique, 24% de nos patients étaient perdus de vue.

Ces constatations illustrent que le pemphigus est une pathologie dont la prise en charge est lourde, coûteuse et de longue durée nécessitant une collaboration multidisciplinaire et une adhérence du patient au traitement.

# Summary

The pemphigus are an heterogeneous group of diseases, infrequent of variable prognoses which maybe vital.

The management is multidisciplinary and relies heavily on high-dose with long term therapy of corticosteroids with or without immunosuppressers. The aim of our study is to determine there epidemiological and clinical profile in our reference center: the University Hospital of Fez, to evaluate the effectiveness of corticosteroids in the treatment of pemphigus and there side effects and to elucidate the constraint's management, especially through a uni-centric prospective study over 3 years from January 2008 to December 2010, within the Department of Dermatology and Venereology University Hospital Hassan II of Fez.

Among cases of pemphigus identified during this period, 68 patients were included, the mean age was 47.8 years with a slight female predominance, there was an anatomical and clinical correlation in all cases, and the IFD was achieved in 84% of patients mainly represented by a deep pemphigus in 71% of cases with a severe form in 58% of cases.

All our patients were hospitalized an average duration of 1 month and a half and an average cost of 25.000DH.

All patients were put under high-dose corticosteroids combined with adjuvant immunosuppressors or anti-inflammatory in 50% of cases.
In our study, we noted a partial remission in 98.5% of our patients with complete remission in 36.8% of cases; however, side effects were noted in 56% and relapse in 30% of cases.

The combination of immunosuppressors treatment with high doses of corticosteroids with a digression's protocol since the control of the disease seems a

useful therapeutic option to achieve a rapid and complete remission and thus to reduce the cumulative dose of steroids with minimal side effects. The complete remission was achieved in 51.6% in the arm of corticosteroid therapy combined with adjuvant therapy and of 27.3% in the arm of corticosteroid therapy alone. The response to treatment was better if the treatment was initiated early and if the disease was not severe.

In our study we were confronted with the socio-economic and cultural constraint's that we have limited therapeutic, given the cost of treatment, the lack of financial means of our patients and the worst adherence, 24% of our patients were lost to view.

These findings illustrate that pemphigus is a disease whose treatment is heavy, expensive and requiring long-term multidisciplinary collaboration and good adherence to treatment.

# ملخص

يشكل داء الفقاع مجموعة غير متجانسة من الأمراض قليلة الانتشار و ذات تكهنات متغيرة ، حيوية في بعض الأحيان. علاج هده الأمراض متعدد التخصصات و يعتمد اعتمادا كبيرا على جرعات عالية من الستيروئيدات مع أو بدون علاج مناعتي طويل الأمد. تهدف دراستنا إلى تحديد المظاهر الوبائية والسريرية لداء الفقاع في المنطقة التابعة للمستشفى الجامعي بفاس ، تقييم فعالية الستيرويدات وآثارها الجانبية ، واستجلاء مشاكل العلاج ، و دلك من خلال دراسة مستقبلية أحادية المركز امتدت لأكثر من 3 سنوات من يناير 2008 إلى دجنبر 2010 ، في قسم الأمراض الجلدية والتناسلية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس.

خلال هذه الفترة، استجابت 68 حالة لمعايير الدراسة. السن المتوسط كان 47.8 سنة مع غالبية طفيفة للنساء ، في جميع الحالات كان هناك توافق تشريحي والسريري ، 84 ٪ من المرضى استفادوا من الإشعاع المناعتي المباشر و كانت 71 ٪ من الحالات من الفقاع العميق مع شكل حاد في 58 ٪ من الحالات. تم استشفاء جميع مرضانا مع متوسط مدة 1 شهر ونصف الشهر وبمتوسط تكلفة DH25.000.

وضعت جميع الحالات تحت جرعات عالية من الستيروييدات مصحوبة بعلاج مناعتي أو مضادة للالتهابات في نصف الحالات.

لاحظنا في دراستنا شفاء جزئيا لدى 5،98 ٪ من مرضانا مع شفاء كلي لدى 8،36 ٪ من الحالات ، في المقابل ، لوحظت 56 ٪ من الآثار الجانبية و 30 ٪ من حالات الانتكاس .

يبدو إن الجمع بين الجرعات العالية من الستيروئيدات و العلاج ضد مناعتي مع تخفيض الجرعات لدى السيطرة على المرض هو الخيار الأفضل لتحقيق شفاء كامل في أقرب وقت ممكن ، وبالتالي تقليل الجرعة التراكمية لستيروييدات مع الحد الأدنى من الآثار الجانبية و 6،51 ٪ من حالات الشفاء الكامل بهده الطريقة مقابل 3،27 ٪ بالكورتيكوستيرويد وحدها. بالإضافة إلى

ذلك، يبدو أن المرضى يستجيبون اكتر في حالة بدأ العلاج في مرحلة مبكرة بعد ظهور المرض و في الحالات غير الحادة من المرض.

واجهتنا في دراستنا مجموعة من الخصائص الاجتماعية والاقتصادية والثقافية لمرضانا أدت إلى محدودية العلاج نظرا لتكاليف العلاج ونقص الموارد المالية للمرضى بالإضافة إلى الامتثال المحدود بالعلاج بحيث إن 24 ٪ من الحالات فقدت خلال المراقبة.

هذه النتائج تبين أن الفقاع هو مرض دو علاج مرهق ومكلف ويتطلب تعاونا طويل الأمد ومتعدد التخصصات مع التزام المريض بالعلاج.

# Références

[1]:Item n°116: Dermatoses bulleuses auto-immunes. Ann Dermatol Venereol 2005 ;132;91-97.

[2] : ALIBERT, Précis sur les maladies de la peau, I, Avant-propos, XV dans Fonds BARBIER; 1814.

[3] : P.Joly; Maladies bulleuses auto-immunes ;Rev Med Interne 1999 ;20 ;26-38.

[4] : El Tal AK, Posner MR, Spigelman Z, Ahmed AR ;Rituximab: a monoclonal antibody to CD20 used in the treatment of pemphigus vulgaris; J Am Acad Dermatol. 2006 Sep;55(3):449-59.

[5]: Paradisi A, Sampogna F, Di Pietro C, Cianchini G, Didona B, Ferri R, Abeni D, Tabolli S ;Quality-of-life assessment in patients with pemphigus using a minimum set of evaluation tools.J Am Acad Dermatol. 2009 Feb;60(2):261-9. Epub 2008 Nov 11.

[6]: Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, Bystryn JC, Cianchini G, Diaz L, Fivenson D, Hall R, Harman KE, Hashimoto T, Hertl M, Hunzelmann N, Iranzo P, Joly P, Jonkman MF, Kitajima Y, Korman NJ, Martin LK, Mimouni D, Pandya AG, Payne AS, Rubenstein D, Shimizu H, Sinha AA, Sirois D, Zillikens D, Werth VP. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. J Am Acad Dermatol. 2008; 58(6):1043-6. Epub 2008 Mar 14.

[7] : N. Meyer, L. Misery; Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus Autoimmunity Reviews 9 (2010) A379–A382.

[8] : Belgnaoui FZ, Senouci K, Chraibi H, Aoussar A, Mansouri F, Benzekri L, Ourhroui MA, Abouqal R, Heid E, Hassam B ; Predisposition to infection in patients with pemphigus. Retrospective study of 141 cases Presse Med. 2007 ;36(11 Pt 1):1563-9.

[9] :S.Amal, O.Hocar, W.Zidane, K.Laissaoui, D.H.Squalli ; Etude épidemiologique du pemphigus dans la region de Marrakech : 134 cas ; AnnDermatolVenereol2005 ;132 ;1008-9.

[10]: I.M. Coronel-Pérez, E.M. Rodríguez-Rey, A.M. Pérez-Bernal, and F.M. Camacho; Epidemiology of Pemphigus in Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain, 2005-2006; *Actas Dermosifiliogr. 2009;100:121-5.*

[11]: Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, Nouira R, Jomaa B, Zahaf A, Ben Osman A, Mokhtar I, Fazaa B, Revuz J, Roujeau JC, Kamoun MR; Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France. Ann Dermatol Venereol. 1996;123(5):337-42.

[12] Valikhani M, Kavusi S, Chams-Davatchi C, et al. Pemphigus and associated environmental factors: a case-control study. Clin Exp Dermatol 2007;32(3):256-60.

[13]: Question du praticien ; Pemphigus et médicament inducteurs du pemphigus ;Ann Dermatol Venereol *2005 ;132;595.*

[14]: Saurat.JH, Grosshans.E, Laugier.P, Lachapelle.JM, Lipsker.D, Thmas.l, Lacour.JP, Naeyaert.JM, Salomon.D, Braun.R ;Dermatologie et infections sexuellement transmissible ; 5éme édition ;2006.

[15]: P Martel, P Joly. Pemphigus. Encycl Méd Chir 2001 ; 98-250-A-10.

[16]: Flavia Fedeles, Michael Murphy, Marti J. Rothe, Jane M. Grant-Kels Nutrition and bullous skin diseases Clinics in Dermatology 2010;28*(6);627-643*.

[17]: Bastuji-Garin S, Turki H, Mokhtar I, Nouira R, Fazaa B, Jomaa B, Zahaf A, Osman AB, Souissi R, Hémon D, Roujeau JC, Kamoun MR; Possible relation of Tunisian pemphigus with traditional cosmetics: a multicenter case-control study; Am J Epidemiol. 2002; 1;155(3):249-56.

[18]: Brenner S, Wolf R. Possible nutritional factors in induced pemphigus. *Dermatolog* 1994 ; 189 : 337-339.

[19]: Brenner S, Ruocco V, Wolf R, De Angelis E, Lombardi ML. Pemphigus and dietary factors. In vitro acantholysis by allyl compounds of the genus Allium. *Dermatology* 1995 ; 190 : 197-202.

[20]: V. Cannieux, N. Meyer, S. Minjolle, R. Colimon, J. Chevrant-Breton ; Dermatoses bulleuses auto-immunes et HHV6 : évaluation rétrospective de la réplication virale active ; Ann Dermatol Venereol *2006*;133*(10)* ; *804-805.*

[21]: Lombardi C, Borges PC, Chaul A et al. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliceus (fogo selvage). J InvestDermatol 1992; 98:847-50.

[22]: Cremniter D, Baudin M, Roujeau JC, Prost C, Consoli SG, Frances C et al. Stressfull life events as potential triggers of pemphigus [letter]. Arch Dermatol 1998 ; 134 : 1486-1487.

[23]: Tron F, Gilbert D, Mouquet H, Joly P, Drouot L, Makni S, Masmoudi H, Charron D, Zitouni M, Loiseau P, Ben Ayed M; Genetic factors in pemphigus. ;J Autoimmun. 2005;;24(4):319-28.

[24]: Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem): II. Current and historic epidemiologic studies. J Invest Dermatol 1989;92:4e12.

[25]: Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes ;Ann Dermatol Venereol 2005;132:8S5-48.

[26]: H. Mouquet, D. Gilbert, P. Musette, F. Tron, P. Joly ; Avancées moléculaires dans la physipathologiques des maladies bulleuses autoimmunes ;Ann Dermatol Venereol 2005 ;132(3), 231-242.

[27]: H.mouquet, D.Gilbert,P.Joly, F.Tron; Aspect moléculaire des maladies auto-immune cutanées bulleuses ; immuno-analyse et biologie spécialisée 2004 ;19 ;31-41.

[28]: Philippe Martel, Md Pascal Joly, Md, Phd Pemphigus: Autoimmune Diseases of Keratinocyte's Adhesion MoleculesClinics in Dermatology Y 2001;19:662–674.

[29]: David M, Weissman-Katzenelson V, Ben-Chetrit A, Hazaz B, Ingber A, Sandbank M. The usefulness of immunofluorescen tests in pemphigus patients in clinical remission. Br J Dermatol 1989 ; 120 : 391-395.

[30]: B. Bonnotte ;Physiopathologie des maladies auto-immunes ; la revue de médecine interne2004 ;25 :648–658.

[31] : C. Brick, F.Z. Belgnaoui, O. Atouf a, A. Aoussar , N. Bennani , K. Senouci , B. Hassam b, M. Essakalli ; Pemphigus and HLA in Morocco Transfusion Clinique et Biologique 2007 ; 14 ; 402–406.

[32] : D.Salmon ; Pourquoi un pemphigus débute-t-il par des lésions muqueuse 1997 ;124(11) ; 777-777.

[33]: H.Lapeyre-Liénard, P.Joly; Pemphigus; Presse Med 2010; 39; 1066-1070

[34]: B.Cribier; Histologie cutanée: Pemphigus; AnnDermatol Venereol 2003;130:227-9.

[35]: P.Martel, P.Joly; Pemphigus paranéoplasique2001;128:1256-9.

[36]: Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS ; The new pemphigus variants; J Am Acad Dermatol. 1999 May; 40(5 Pt 1):649-71; quiz 672-3.

[37]: Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, Barzegari M, Akhyani M, Ghodsi SZ, Seirafi H, Nazemi MJ, Mortazavi H, Mirshams-Shahshahani M ;Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris.J Am Acad Dermatol. 2007;57(4):622-8.

[38]: L.Dubertret, S.Aractingi, C.Bodemer, B.Cribier, H.Bachelez, O.Chosidow, P.Joly,; thérapeutique dermatologique;2001.

[39]: Dumas V, Roujeau JC, Wolkenstein P, Revuz J, Cosnes A. The treatment of mild pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with a topical corticosteroid. Br J Dermatol 1999.

[40]: Thivolet J, Barthelemy H, Rigot-Muller G, Bendelac A. Effects of cyclosporin on bullous pemphigoid and pemphigus [letter]. Lancet 1985 ; 1 : 334-335.

[41]: Lever WF. Pemphigus. Medecine 1953 ; 32 : 1-123.

[42]: O. CHOSIDOW , B. LEBRUN-VIGNES. Traitement lourd : Corticothérapie par voie générale.Ann Dermatol Venereol 2007 ; 134 :942-8.

[43]: Mimouni D, Nousari C, Cummins D, Kouba D, David M, Anhalt G. Differences and similarities among expert opinions in the diagnosis and treatment of pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 2003 ; 49 : 1059-62.

[44]: Lever WF, Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. Results obtained in 84 patients between 1961 and 1982. Arch Dermatol 1984 ; 120 : 44-47.

[45]: Bystryn JC. Adjuvant therapy of pemphigus. Arch Dermatol 1984 ; 120 : 941-951.

[46]: Bystryn JC. Therapy of pemphigus. Semin Dermatol 1988 ; 7 : 186-194

[47] : Werth VP. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids. Arch Dermatol 1996 ; 132 : 1435-1439.

[48]: Hanane Baybay*, Meriem Soughi*, Ouafae Mikou*, Mohamed Barrimi**, Hicham Hafidi**, Chadia Aarab**, Aalouane Rachid**, Ismail Ramouz**,Karima Dahhou***, Chakib Najjari***, Mariame Meziane*, Fatim.Zahra Mernissi* ; Les Troubles psychiatriques iatrogènes aux corticoïdes chez les patients traités pour dermatoses chroniques. Ann Dermatol Vénéréol (2011). annder.Ref: 920.

[49] : C. Gaudy-Marqueste. Autres immunosuppresseurs : azathioprine (Imurel®), mycophénolate de mofétil (Cellcept®), cyclophosphamide (Endoxan®). Ann dermatol Venereol 2007 ;134 (12) : 949-956

[50] : Smolle J. Therapy of pemphigus. Critical remarks based on 44 clinical cases. Hautarzt 1985 ; 36 : 96-102.

[51]: Maciejowska E, Jablonska S, Chorzelski T. Is pemphigus herpetiformis an entity? Int J Dermatol 1987 ; 26 : 571-577.

[52]: Zillikens D, Miller K, Hartmann AA, Burg G. IgA pemphigus foliaceus: a case report. Dermatologica 1990 ; 181 : 304-307.

[53]: Camisa C,HelmTN. Paraneoplastic pemphigusis a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 883-886.

[54]: Pasricha JS, Sood VD, Minocha Y. Treatment of pemphigus with cyclophosphamide. Br J Dermatol 1975 ; 93 : 573-576.

[55]: Pasricha JS, Khaitan BK. Curative treatment for pemphigus. Arch Dermatol 1996 ; 132 : 1518-1519.

[56]: Ramji gupta. Prolonged remission of pemphigus induced by dexamethasone-cycophosphamide pulse therapy, letter to the editor; Indian J Dermatol Venereol Leprol 2007;73(2).

[57] C.Chams-Davatchi, R.Nonahal Azar, M.Daneshpazooh, M.Valikhani, Z.Hallaji, M.Barzegari, A-R.Firouz, M.Zakeri. Etude ouverte du mycophénolate mofetil dans le traitement du pemphigus resistant. Ann Dermatl Venereol 2002;129:23-5.

[58]: Lindsay C. Strowd, MD, Sarah L. Taylor, MD, MPH, Joseph L. Jorizzo, MD, and Mohammad R. Namazi, MD, Winston-Salem, North Carolina Therapeutic ladder for pemphigus vulgaris: Emphasis on achieving complete remission

j.jaad.2010; 02.052

[59]: M.-A. RICHARD, J.-C. GUILLAUME. Traitement lourd : Méthotrexate ; Ann Dermatol Venereol 2007;134:923-6.

[60] : Smith TJ, Bystryn JC. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris [letter].Arch Dermatol 1999 ; 135 : 1275-1276.

[61]: Amerian ML, Ahmed AR. Pemphigus erythematosus. Senear-Usher syndrome. Int J Dermatol 1985 ; 24 : 16-25.

[62]: M.-S. DOUTRE. Ciclosporine : Néoral®, Sandimmun® Ann Dermatol Venereol 2007;134:929-33.

[63] : Lapidoth M, David M, Ben-Amitai D, Katzenelson V, Lustig S, Sandbank M. The efficacy of combined treatment with prednisone and cyclosporine in patients with pemphigus: preliminary study. J Am Acad Dermatol 1994 ; 30 (5 Pt 1) : 752-757.

[64] : Piamphongsant T, Ophaswongse S. Treatment of pemphigus. Int J Dermatol 1991; 30 : 139-146.

[65] : D. Farhi, E. Bégon, P. Wolkenstein, O. Chosidow. Dapsone (Disulone®) en dermatologie EMC - Dermatologie-Cosmétologie2005, 2(2) : 103-117.

[66]: Basset N, Guillot B, Michel B, Meynadier J, Guilhou JJ. Dapsone as initial treatment in superficial pemphigus. Report of nine cases. Arch Dermatol 1987 ; 123 : 783-785.

[67]: Ph.Bernard, P.Joly, C.Bedane, C.Prost-Squarcioni, S.Oro; Diagnostic et traitement des dermatoses bulleuses auto-immunes: quelles recommandations en 2010 ; formation médicale continue ; journée de dermatologie de Paris 2010.

[68] Bonnetblanc JM. Cutaneous reactions to gold salts. Presse Méd 1996 ; 25: 1555-1558.

[69] : Chaffins ML, Collison D, Fivenson DP. Treatment of pemphigus and linear IgA dermatosis with nicotinamide and tetracycline: a review of 13 cases. J Am Acad Dermatol 1993 ; 28 : 998-1000.

[70]: Hymes SR, Jordon RE. Pemphigus foliaceus. Use of antimalarial agents as adjuvant therapy. Arch Dermatol 1992 ; 128 : 1462-1464.

[71] : Martel P, Joly P. Pustulose sous-cornée et pemphigus à immunoglobuline A. Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-540-C-10, 2000 : 1-8.

[72]: Ichimiya M, Yamamoto K, Muto M. Successful treatment of pemphigus vegetans by addition of etretinate to systemic steroids. Clin Exp Dermatol 1998 ; 23 : 178-180.

[73]: Wallach D. Intraepidermal IgA pustulosis. J Am Acad Dermatol 1992 ; 27 (6 Pt 1) : 993-1000.

[74]: H.Lapeyre, P.Joly. les traitements lourds: Rituximab( Mabthéra*). Ann Dermatol Vénereol 2007 ;134 :968-71.

[75] : Ahmed AR, Spigr ImanZ, Cavacini LA, Posner M. Treatement of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. N Engl J Med 2006;355:1772-9.

[76]: Green MG, Bystryn JC. Effect of intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of IgG1 and IGG4 antidesmoglein 1 and Antidesmoglein 3 antibodies in pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 2008;144:1621-4.

[77]: Jolles S, Hughes J, Rustin M. Therapeutic failure of highdose intravenous immunoglobulin in pemphigus vulgaris [letter]. J Am Acad Dermatol 1999 ; 40 : 499-500.

[78]: Tan-Lim R, Bystryn JC. Effect of plasmapheresis therapy on circulating levels of pemphigus antibodies. J Am Acad Dermatol 1990 ; 22 : 35-40.

[79] : Guillaume JC, Roujeau JC, Morel P, Doutre MS, Guillot B, Lambert D et al. Controlled study of plasma exchange in pemphigus. Arch Dermatol 1988 ; 124 : 1659-1663.

[80]: Wollina U, Lange D, Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology* 1999 ; 198 : 140-144.