



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+٠٢٤٤٠١٠١+ | +٠١٤٢٢٢٤+ A +٠٠٠٠٠٠+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2017

Thèse N° 264/17

# LE PEMPHIGUS DU CUIR CHEVELU: ÉTUDE PROSPECTIVE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/12/2017

PAR

Mlle. ABDELMOUTTALIB ASMAE

Née le 08 Avril 1990 à Sebaayoune

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Dermatose bulleuse - Pemphigus du cuir chevelu - Acantholyse - Dermoscopie  
Immunofluorescence

JURY

Mme. MERNISSI FATIMA ZAHRA.....  
Professeur de Dermatologie

PRÉSIDENT

Mme. MEZIANE MARIAME .....  
Professeur agrégé de Dermatologie

RAPPORTEUR

M. HARMOUCH TAOUFIQ.....  
Professeur agrégé d'Histologie Embryologie Cyto Génétique

JUGES

M. GALLOUJ SALIM.....  
Professeur agrégé de Dermatologie

# PLAN

INTRODUCTION .....	16
OBJECTIFS DU TRAVAIL .....	19
PATIENTS ET METHODES .....	20
I. Type d'étude .....	21
II. Lieu et date d'étude.....	21
III. Population étudiée.....	21
IV. Critères d'exclusion.....	22
V. Déroulement de l'étude .....	22
1. Hospitalisation .....	22
2. Iconographies.....	22
3. Recueil des informations sur fiche d'exploitation .....	22
4. Analyse des résultats.....	27
RESULTATS DE L'ETUDE DESCRIPTIVE .....	32
1) Données épidémiologiques : .....	33
A. Fréquence du pemphigus du cuir chevelu .....	33
B. Répartition selon l'âge .....	34
C. Répartition selon le sexe .....	34
D. Répartition selon l'origine géographique .....	35
E. Répartition selon le niveau socio-économique .....	36
2) Antécédents .....	37
A. Répartition selon les habitudes toxiques .....	37
B. Répartition selon les ATCD personnels et comorbidités .....	37
C. Répartition selon les ATCD familiaux.....	39
3) Données cliniques.....	39
A-générales.....	39
1. Durée d'évolutivité de la maladie .....	40
2. Signes fonctionnels .....	41

3. Atteinte cutanée .....	42
a-Surface cutanée atteinte et distribution des lésions .....	42
b- Le signe de Nikolsky.....	44
c- La surinfection des lésions cutanées .....	45
4. Atteinte muqueuse .....	45
5. Atteinte unguéale .....	48
8. Evaluation de la sévérité de la maladie .....	47
B- cuir chevelu.....	47
1. Signes fonctionnels au niveau du cc.....	47
2. Description de l'atteinte du cuir chevelu lors du pemphigus.....	48
a-Répartition selon le test de traction des cheveux.....	48
b-Types des lésions du cc et taux de surinfection .....	48
c-Types d'alopecie et son étendue .....	52
d- Surface atteinte du cuir chevelu.....	53
3. Description dermoscopique .....	54
4. Répartition de la gravité de PDAI selon le type du pemphigus.....	59
5. Répartition du PDAI selon le score IKEDA .....	59
5) Données paracliniques .....	60
1. Aspects histologiques et type de pemphigus .....	60
2. Résultats de l'immunofluorescence indirecte IFI .....	63
3. Résultats du cytodagnostic de Tzanck .....	64
4. Prélèvement bactériologique du cc .....	64
5. Facteurs de cicatrisation.....	65
6) Prise en charge :.....	65
1. Hospitalisation.....	65
2. Répartition selon le protocole thérapeutique.....	66
3-Répartition selon le traitement topique sur le cuir chevelu .....	67
7) Evolution .....	68
1. Intervalle de contrôle de l'activité de la maladie .....	68

2. Délai de cicatrisation du cuir chevelu par rapport à l'atteinte cutanée.....	69
3. Délai de cicatrisation du CC à partir de la date du début du traitement .....	70
4. Délai de repousse des cheveux par rapport au début du traitement .....	71
5. Répartition selon les complications.....	72
6. Evolution à moyen et à long cours .....	74
DISCUSSION .....	75
I- Epidémiologie : .....	76
1. Incidence et prévalence .....	76
2. Répartition selon l'âge de survenue .....	78
3. Répartition selon le sexe .....	79
4. Les habitudes toxiques.....	80
5. Antécédents personnels et comorbidités .....	80
6. Facteurs exogènes .....	85
7. ATCD familiaux de pemphigus .....	89
II- Physiopathologie :.....	90
A-Atteinte cutanéomuqueuse du pemphigus .....	90
1. Cohésion interkératinocytaire .....	90
2. Auto-antigènes cibles.....	96
3. Auto-anticorps.....	100
4. Génétique du pemphigus.....	103
5. Réponse T au cours du pemphigus .....	104
6. Mécanisme de formation de la bulle.....	104
B-Pemphigus du cuir chevelu .....	107
B-1-Rappels.....	107
B-1-1- Cuir chevelu.....	107
a.Les différentes couches du cuir chevelu .....	107
b. La vascularisation artérielle et veineuse.....	109
c. L'innervation.....	111
B-1-2- Cheveux .....	111

a-Embryologie.....	111
b-Eléments de biologie pileuse .....	112
c-histologie du follicule pileux sébacé.....	116
B-2- Physiopathologie du pemphigus du cc .....	121
B-2-1. Cohésion interkératinocytaire .....	121
B-2-2. Auto-antigènes cibles .....	123
a- les classes des autoantigènes .....	124
b-répartition des auto-antigènes au niveau du follicule pileux ..	127
c-Théorie de compensation folliculaire.....	129
B-2-3. Auto-anticorps.....	131
B-2-4. Physiopathologie de l'atteinte du follicule pileux .....	132
a- L'effluvium et Le modèle des souris « Dsg 3 knockout ».....	133
b-l'alopecie et le modèle des souris de phénotype alopecique avec des mutations bal .....	134
III-Données cliniques .....	136
A- Les pemphigus avec atteinte cutanée et/ou muqueuse .....	136
1. Les pemphigus profonds .....	136
a. Le pemphigus vulgaire.....	136
b. Le pemphigus végétant.....	137
2. Les pemphigus superficiels .....	138
a. le pemphigus séborrhéique.....	138
b. le pemphigus endémique.....	138
c. Le pemphigus foliacé .....	139
d. Le pemphigus herpétiforme .....	139
3. Le pemphigus à Immunoglobuline(Ig) A.....	140
4. Le pemphigus paranéoplasique .....	140
5. Le pemphigus médicamenteux .....	141
6. La sévérité du pemphigus.....	142
B-Pemphigus du CC .....	143

1-Signes fonctionnels .....	143
2-Caractéristiques évolutives .....	144
3-Caractéristiques cliniques.....	145
3-1-Au cours du pemphigus vulgaire : .....	146
a-Effluvium anagène avec ou sans alopecie .....	146
b-Effluvium télogène .....	147
c-Alopecie cicatricielle et folliculite en touffes :.....	148
3-2-Au cours du pemphigus végétant .....	149
3-3- Au cours du pemphigus Foliacé.....	149
a-Squames et croutes du cc .....	149
b-Alopecie non cicatricielle .....	150
4-Caractéristiques dermoscopiques .....	151
5-Sévérité de l'atteinte du cc.....	163
6- Diagnostics différentiels .....	163
6-1- sur le plan clinique.....	163
6-2-sur le plan dermoscopique .....	174
V- paraclinique.....	175
1-Cytodiagnostic de Tzanck.....	175
2-Histologie : .....	175
A-pemphigus cutanéomuqueux .....	175
B-Pemphigus du cc.....	181
B-1-Différence entre PV et PS.....	182
B-2-type de follicules atteints .....	185
B-3 Atteinte des glandes sudorales et sebacées dans le pemphigus.....	186
B-4-Troubles de kératinisation .....	168
B-5-Modifications vasculaires du CC.....	189
3-Immunofluorescence directe.....	190
A-pemphigus cutanéomuqueux .....	190
B-Particularités du pemphigus du CC .....	193

4-Immunofluorescence indirecte.....	200
5-Les techniques de caractérisation des cibles .....	203
6-Prélèvement bactériologique des lésions du cc.....	206
VI-Prise en charge .....	207
1. Mesures générales .....	207
2. Traitements locaux .....	209
2-1 Pemphigus cutanéomuqueux.....	209
2-2 Pemphigus du cuir chevelu :.....	213
3. Traitements systémiques.....	214
A. La corticothérapie .....	214
B. Les traitements immunosuppresseurs .....	221
C. Les traitements anti-inflammatoires .....	231
D. Les traitements immuno-modulateurs .....	235
E. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton .....	240
4. Stratégie thérapeutique .....	241
VII-Evolution et complications.....	244
A-pemphigus en général.....	244
B- pemphigus du cuir chevelu.....	246
LIMITES ET PERSPECTIVES .....	250
CONCLUSION .....	252
RESUMES .....	254
REFERENCES .....	263

## LISTE DES ABREVIATIONS

AAG	: alopecie androgenetique
AC	: alopecie cicatricielle
AMM	: autorisation de mise sur le marche
ANC	: alopecie non cicatricielle
ATCD	: antecedent
C3	: fraction 3 du complement
CC	: cuir chevelu
CTC	: corticotherapie
CTC	: corticotherapie
DBAI	: dermatoses bulleuses auto-immunes
DH	: dermatite herpetiforme
Dsg	: desmogleine
FP	: follicule pileux
GEE	: gaine epitheliale externe
GEI	: gaine epitheliale interne
IFD	: immuno-fluorescence directe
IFI	: immuno-fluorescence indirecte
Ig	: immuno-globuline
IV	: intraveineuse
MB	: membrane basale
P	: pemphigus
PB	: pemphigoide bulleuse
PEC	: prise en charge
PF	: pemphigus foliace
PP	: pemphigus profond
PS	: pemphigus superficiel



PV : pemphigus vulgaire

QV : qualité de vie

SAMS : staphylocoque auréus méthyline sensible

VO : voie orale

## LISTE DES FIGURES

Figure1 : fiche d'exploitation

Figure 2 : Schéma d'après Olsen/Canfield ,aide visuelle pour l'estimation du pourcentage de l'atteinte capillaire(12)

Figure 3 : Répartition selon le type de pemphigus

Figure 4 : Répartition en fonction des tranches d'âge

Figure 5 : Répartition selon le sexe

Figure 6 : Répartition en fonction des régions de provenance

Figure 7 : Répartition selon l'habitat

Figure 8: Répartition en fonction du niveau socio-économique

Figure 9: Répartition en fonction de la profession

Figure 10: Répartition en fonction des habitudes toxiques

Figure 11: Répartition en fonction des dermatoses du CC

Figure 12: image clinique montrant une association d'une AAG avec une atteinte du cc au cours d'un pemphigus seborrhéique

Figure 13: Répartition en fonction de la durée d'évolution

Figure 14: répartition selon le site de début de la maladie

Figure 15: Répartition en fonction du délai d'apparition de l'atteinte cutanéomuqueuse en cas d'atteinte du CC initiale

Figure 16: Répartition en fonction de la surface cutanée générale atteinte

Figure 17: Répartition en fonction des sites atteints par le pemphigus

Figure 18 :Erosions post-bulleuses chez un patient avec un pemphigus vulgaire

Figure 19 :Patiente avec un pemphigus foliacé se présentant sous forme d'une érythrodermie ichtyosiforme

Figure 20: Répartition du signe de Nikolsky en fonction du type du pemphigus

Figure 21 : Atteinte de la muqueuse buccale chez un patient avec pemphigus vulgaire

Figure 22 : bulle sous unguéale au cours d'un PV

Figure 23 : Répartition en fonction de la gravité évaluée par le score IKEDA

Figure 24: Répartition en fonction des signes locaux au niveau du cc

Figure 25: Répartition en fonction du type des lésions du cc

Figure 26: lésions érosives alopeciques du cuir chevelu chez un patient avec un PV

Figure 27: lésions squameuses kératosiques du cuir chevelu en carapace au cours d'un PF

Figure 28 : lésions érosives et croûteuses au cours d'un PV

Figure 29 : Lésions érosives et alopeciques du cc au cours d'un pemphigus séborrhéique

Figure 30: plaque alopecique dépassant 6 cm chez une patiente avec un pemphigus foliacé

Figure 31: Répartition en fonction de la surinfection des lésions du cc

Figure 32: Répartition en fonction du type d'alopecie

Figure 33: un cas d'alopecie cicatricielle chez une patiente avec un pemphigus vulgaire

Figure 34 : Répartition en fonction du score PDAI du cc

Figure 35 : Les caractéristiques trichoscopiques au cours du pemphigus

Figure 36 : Répartition de la gravité de PDAI du scalp selon le type du pemphigus

Figure 37 : Répartition des scores PDAI du scalp selon le score Ikeda

Figure 38: image histologique HES X 200 montrant un clivage haut située en sous cornée avec cellules acantholytiques en faveur d'un pemphigus superficiel

Figure 39: Exemple de dépôts d'IgG dans toutes les couches profondes et superficielles au cours d'un pemphigus foliacé chez un patient de l'étude

Figure 40: Image histologique HES X40 montrant des cellules acantholytiques à l'intérieur des follicules pileux au cours d'un pemphigus superficiel du cc.

Figure 41: Répartition en fonction des taux des AC anti espaces interkératinocytaires

- Figure 42 : Aggravation de la symptomatologie chez une patiente avec un pemphigus foliacé avec une kératite herpétique et des signes d'infection herpétique au cytodiagnostics de Tzanck
- Figure 43 : Répartition en fonction des facteurs de cicatrisation
- Figure 44 : Répartition en fonction de la durée d'hospitalisation
- Figure 45: Répartition en fonction du protocole thérapeutique
- Figure 46: Répartition en fonction de l'intervalle de contrôle de l'activité de la maladie
- Figure 47: Répartition selon le délai de cicatrisation du cuir chevelu par rapport à l'atteinte cutanée
- Figure 48: Répartition selon le délai de cicatrisation du cuir chevelu
- Figure 49: Répartition selon le délai de repousse des cheveux du cc
- Figure 50: répartition selon les complications générales
- Figure 51: lésions végétantes sur le cuir chevelu survenues au cours du traitement d'un PV
- Figure 52: Plaque d'alopecie cicatricielle chez une patiente suivie pour PV
- Figure 53: localisation du cc chez une patiente ayant un PS avec application régulière du Henné
- Figure 54 :Localisation des desmosomes et des hémidesmosomes dans l'épiderme.  
(32)
- Figure 55: Aspect ultrastructural d'un desmosome. (60)
- Figure 56 : organisation moléculaire du desmosome(59)
- Figure 57:Structure d'un desmosome.(60)
- Figure 58 :Représentation schématique de la distribution relative des desmogléines.(34)
- Figure 59: Pathogenèse du pemphigus (66)
- Figure 60: schéma montrant les différentes couches du cuir chevelu(76)
- Figure 61: Vascularisation artérielle du cuir chevelu (75)

- Figure 62: Vascularisation veineuse du cuir chevelu (77)
- Figure 63: Shéma des différentes phases du cycle pileux (58)
- Figure 64: Aspect des cheveux lors d'un trichogramme. (32)
- Figure 65 : Les différents types de follicules pilo-sébacés (58)
- Figure 66: Répartition des différents types de follicules pilo-sébacés chez l'homme (58)
- Figure 67: Shéma du follicule pilo-sébacé (58)
- Figure 68: Anticorps IgG anti Dsg1 au cours du pemphigus. (60)
- Figure 69: Acantholyse folliculaire au cours du PV (90)
- Figure 70: Acantholyse folliculaire au cours du PF (90)
- Figure 71: Lésions du cc au cours du pemphigus vulgaire (23)
- Figure 72: Atteinte du cc au cours d'un PF (23)
- Figure 73: Les caractéristiques trichoscopiques du pemphigus : extravasations (18)
- Figure 74 : Algorithme trichoscopique du diagnostic des DBAI (101)
- Figure 75: Psoriasis du cuir chevelu (scalp rasé). (32)
- Figure 76 : Dermate séborrhéique du cuir chevelu : « pityriasis capitis ». (32)
- Figure 77: Teigne microsporique (32)
- Figure 78 : Pustulose érosive du cc (32)
- Figure 79: Pelade en plaques ou en aires (*alopecia areata*). (32)
- Figure 80: Lichen plan au niveau du cc (32)
- Figure 81: Lupus érythémateux chronique (32)
- Figure 82: Folliculites décalvantes de Quinquaud. (32)
- Figure 83 cellulite disséquante du cc. (32)
- Figure 84 : Alopecie frontale fibrosante. (32)
- Figure 85 : image histologique HES montrant une bulle intraépidermique avec un clivage suprabasal au cours d'un PV (8)
- Figure 86 : examen histologique d'un pemphigus végétant (109)

Figure 87 : (A) clivage au niveau de la couche granuleuse au cours d'un pemphigus superficiel(60) (B) Image histologique d'un Pemphigus herpétiforme(108)

Figure 88: image histologique de pemphigus paraneoplasique(108)

Figure 89 : image histologique montrant un clivage suprabasal avec extension aux structures annexielles(follicule pileux)(flèche bleue) (8)

Figure 90 :image histologique HES x 100 montrant l'acantholyse au niveau infundibulaire d'un follicule terminal(flèche noire)(23)

Figure 91:caractéristiques histopathologiques de l'alopecie au cours du PV

Figure 92 : image histologique des lésions du cc d'un PV montrant une acantholyse folliculaire au niveau de la GEE d'un follicule terminal( flèche bleue), un follicule pileux plein( flèche noire)(23)

Figure 93: acantholyse au niveau du canal d'une glande eccrine(23)

Figure 94 : image histologique montrant une miniaturisation des glandes sébacées au cours d'un PV (23)

Figure 95 :image histologiqueHES x 100.Hyperkeratinisationau niveau des orifices des FP au cours d'un PF(flèche bleue)(23)

Figure 96 : image histologique montrant des vaisseaux dilatés au niveau du derme au cours d'un PF(23)

Figure 97 :image d'IFD montrant une immunofluorescence en mailles d'un filet au cours d'un PV(66)

Figure 98 : image d'IFD montrant une immunofluorescence en mailles d'un filet au cours d'un pemphigus foliacé(66)

Figure 99: IFD réalisée au cours d'un PPN montrant des depots de C3 au niveau de l'espace intercellulaire d'un canal de la sueur (114)

Figure 100: technique d'IFD réalisée sur peau lésionnelle du cc avec section verticale montrant des dépôts d'IgG au niveau des espaces intercellulaires des keratinocytes de la GEE d'un des follicules pileux anagènes (20)

Figure 101 : trichogramme et IFD de poils anagènes(20)

Figure 102: Immunofluorescence directe révélant des dépôts d'IgG en inter-keratinocytaire dans la GEE (20)

Figure 103: dépôts d'IgG à la surface des cellules de la (IFD, x20) (121)

Figure 104 :modèle d'immunofluorescence au niveau de la GEE d'un poil télogène (122)

Figure 105: Immunofluorescence indirecte dans le pemphigus(60).

Figure 106: Contribution de l'immunoblot dans l'identification de cibles antigéniques rares. (59)

Figure 107 : Stratégies thérapeutiques actuelles et futures pour le pemphigus(66)

Figure 108 : lésions du cc au cours d'un PV avec une AAG concomitante (23)

## LISTE DES TABLEAUX

- Tableau1 : Score de sévérité : Ikeda index (10)
- Tableau 2 : Pemphigus Disease Area Index scalp activity score(11)
- Tableau 3: caractéristiques trichoscopiques du pemphigus
- Tableau 4 : Incidence du pemphigus auto-immun dans le monde (17)
- Tableau 5: Incidence du pemphigus dans les études marocaines(14)
- Tableau 6: Prévalence, incidence et sex ratio du pemphigus pemphigus dans certains pays du monde(26)
- Tableau 7 : sex ratio du pemphigus dans les études marocaines
- Tableau 8: Auto-antigènes majeurs des pemphigus (158)
- Tableau 9 :CMH gènes identifiés en association avec le pemphigus vulgaire(72)
- Tableau 10: CMH gènes identifiés en association avec le pemphigus foliacé(72)
- Tableau 11: *les constituants des desmosomes dans l'épiderme humain*(32)
- Tableau 12: tableau comparant les caractéristiques dermoscopiques du PV
- Tableau 13: tableau comparant les caractéristiques dermoscopiques du PS
- Tableau 14: tableau comparant les caractéristiques dermoscopiques du total des pemphigus
- Tableau 15 : Résumé des aspects de perte de cheveux dans les maladies bulleuses auto-immunes(92)
- Tableau 16: principales causes des alopécies acquises(32)



# 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 interkératinocytaire à l'origine de la lésion bulleuse. (3)

La cible des auto-anticorps du pemphigus (les protéines desmosomales) est retrouvée aussi au niveau du follicule pileux, ce qui explique l'atteinte de ce dernier au cours de cette maladie.

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, herpétiforme, médicamenteux et pemphigus à immunoglobuline A. (3)

Le pemphigus du cc est peu étudié dans la littérature ; les données épidémiologiques sont de ce fait variables. Sur le plan physiopathologique, il existerait une implication de l'épithélium folliculaire au cours du pemphigus vulgaire et foliacé. (4)(5)(6)

Cliniquement, le cuir chevelu peut être le premier site de la maladie, comme il peut apparaître au cours de son évolution. L'aspect peut être très polymorphe, d'où l'intérêt de la dermoscopie pour le diagnostic présomptif de la maladie. D'ailleurs cette dermoscopie est de plus en plus étudiée dans la littérature.

La confirmation reste toujours basée sur les examens histopathologiques et immunologiques

Le pemphigus du CC serait généralement associé à une maladie récalcitrante et durable. Par conséquent la maîtrise des caractéristiques de son atteinte permettra un diagnostic et donc une prise en charge précoces évitant ainsi les complications surtout que cette atteinte peut constituer en elle-même un facteur de risque pour les complications pendant le traitement. (7)

Comme pour le pemphigus cutanéomuqueux, le traitement du pemphigus du CC repose essentiellement sur la corticothérapie générale à forte dose associée ou non à un traitement immunosuppresseur au long court, avec de plus en plus le recours à la biothérapie, notamment le Rituximab qui peut constituer un agent prometteur dans le pemphigus vulgaire.(8)

## OBJECTIFS DU TRAVAIL

Il existe quelques études occidentales concernant le pemphigus du cuir chevelu. Cependant aucune étude maghrébine ni marocaine n'est disponible sur ce sujet, d'où l'intérêt de notre étude.

A travers ce travail, nous voulons :

1. Etudier la fréquence de l'atteinte du CC au cours du pemphigus.
2. Chercher un éventuel lien entre l'atteinte du CC au cours du pemphigus et :
  - Les données épidémiologiques.
  - Le phénotype du pemphigus.
  - Les manifestations cliniques et leur gravité.
3. Analyser les caractéristiques dermoscopiques dans le pemphigus du cuir chevelu
4. Analyser l'intérêt des explorations paracliniques dans le pemphigus avec implication du cuir chevelu.
5. Préciser l'évolution et pronostic de la maladie.
6. Evaluer le degré de réponse aux différents traitements.

# **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 IBN SINA de Rabat.
- 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 2ans : de Octobre 2015 à Octobre 2017.
- Le recrutement des malades a été réalisé à travers la consultation de dermatologie et des malades consultant aux urgences de CHU IBN SINA de Rabat.
- 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 IBN SINA de Rabat.

## III- Population étudiée

- 1- Patients présentant un Pemphigus diagnostiqué sur des critères cliniques histologiques et/ou immuno-histochimique (IFD) avec atteinte du cuir chevelu
- 2- Nouveaux cas jamais traités auparavant par la corticothérapie générale et / ou par un traitement immunosuppresseur.

## IV- Critères d'exclusion

- Cas de pemphigus déjà traités ayant récidivés
- Cas de pemphigus sans atteinte du cuir chevelu
- Cas des autres dermatoses bulleuses

## V- Déroulement de l'étude

- 1- Hospitalisation avant de commencer le traitement
- 2- Iconographie : photographies prises et analyse dermoscopique des lésions du CC dès l'admission du patient.
- 3- Recueil des informations suivantes sur une fiche d'exploitation (Fig1)

### Détails de l'histoire clinique

Age (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 et les signes fonctionnels locaux et généraux.

Examen clinique complet avec examen dermoscopique des lésions du cuir chevelu

-Pour l'examen du cc, on a utilisé un dermoscope Dermalite III adaptable au téléphone portable permettant la prise des photos avec différents grossissements. Les aspects dermoscopiques recherchés étaient les extravasations, les croûtes hémorragiques jaunes, les points noirs et jaunes avec ou sans halo blanchâtre, les

structures polygonales blanches, les squames diffuses, les aires interfolliculaires en « laine blanche », les vaisseaux et leurs différents types et enfin les gaines coulissantes.

Nous avons également cherché l'existence d'une alopecie avec précision de son caractère cicatriciel ou non et avons précisé les différents types des lésions du CC à type d'érythème, squames, croutes, érosions, ulcérations et pustules. Le test de traction a été réalisé chez tous les patients pour vérifier la réalité de la chute de cheveux et d'apprécier son importance. Il est normalement pratiqué sur un cuir chevelu non lavé depuis trois jours et sur des touffes d'une dizaine de cheveux pincées entre le pouce et l'index en différents points. Normalement la chute est limitée à 1 à 2 cheveux après traction de 10 cheveux.

Pour l'examen cutanéomuqueux, on a cherché l'atteinte muqueuse et sa localisation, l'atteinte unguéale, la distribution des lésions au niveau du corps, la présence ou non du signe de Nikolsky en peau péri-lésionnelle.

#### Gravité de la forme

-Pour évaluer la gravité de l'atteinte cutanéomuqueuse, on a utilisé 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) :

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

-Pour évaluer la gravité des lésions du cuir chevelu, on a utilisé le score PDAI du scalp (Pemphigus Disease Area Index scalp activity score) qui étudie l'étendue des érosions, des bulles et des nouvelles plaques érythemateuses (tableau2) :



- PDAI à 1 : atteinte d'un seul quadrant
- PDAI à 2 : atteinte de 2 quadrants
- PDAI à 3 : atteinte de 3 quadrants
- PDAI à 4 : atteinte de tout le cc
- PDAI à 10 : présence au moins d'une lésion sup à 6 cm

-Pour évaluer l'étendue de l'alopecie du CC, on a utilisé le schéma d'après

Olsen/Canfield (figure2) :

- Chaque côté temporo-pariétal est coté à 18%
- La partie fronto-pariétale : 40%
- La partie occipito-pariétale :24%

#### Anatomo-pathologie :

On a réalisé chez tous les patients des biopsies au niveau des bulles cutanées mais aussi des biopsies au niveau du cuir chevelu chez 4 patients.

- La principale caractéristique histologique des pemphigus profonds est le clivage intraépidermique suprabasal
- La principale caractéristique histologique des pemphigus superficiels est le clivage haut situé dans l'épiderme, au niveau de la couche granuleuse et le haut de la couche épineuse

L'immunofluorescence directe (IFD) était réalisée sur peau saine périlesionnelle au niveau cutané. Aucune IFD n'a été réalisée au niveau du cuir chevelu.

Prélèvement des lésions du cc pour examen cytobactériologique était réalisé chez tous les patients avec ou sans alopecie avec examen direct et antibiogramme. Au niveau cutané, il a été réalisé en cas de suspicion de surinfection.

Diagnostic retenu : L'analyse des données cliniques et paracliniques nous ont permis de préciser le type du Pemphigus.

Protocole thérapeutique choisi :

Protocole du service : Corticoïdes (prédnisone) par voie orale seule (VO) 2mg/kg/j quelque soit le type du pemphigus 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 7 jours jusqu'à 50mg/j puis diminution de 5mg tous les 4 à 6 mois, une fois arrivé jusqu'à la dose de 7 mg/j on maintenait cette dose à vie.

Pour l'épargne cortisonique, on rajoute soit l'Azathioprine (Imurel\*) volontiers si pemphigus profond ou la DDS (4-4' diamino-diphényl sulfone)

(Disulone\*) si pemphigus superficiel. En cas d'échec, on utilise d'autres traitements immunosuppresseurs ( Mycophénolate Mofétil )(Cellcept\*) ou des biothérapies.

On administre l'Azathioprine (Imurel\*) à 2,5mg/kg/j pendant 02 mois puis dégression des corticoïdes selon le même mode ci-dessus tout en maintenant l'Azathioprine 1 an après l'arrêt de la corticothérapie.

Pour la DDS, on l'administre à 2mg/kg/j, avec dégression de la corticothérapie selon le même mode ci-dessus en maintenant la dapsonne.

Le Traitement adjuvant (potassium par voie orale) était systématique pour les patients recevant plus de 120mg de prédnisone avec du calcium et vitamine D. 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.

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 au savon avec une asepsie rigoureuse.
- Le port d'une casaque stérile.
- La rupture des nouvelles bulles et le comptage de leur nombre.
- Application de la sulfadiazine argentique (Flammazine\* crème), du Betasitostérol (Mébo\*) ou de l'éosine aqueuse à 2% 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 cytodiagnostics 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[9]:

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 :

Pendant toute la durée du traitement, une surveillance clinique et paraclinique était de mise pour guetter les complications cutanées et systémiques.

4- Analyse des résultats

Nous avons réalisé une étude descriptive de nos résultats

Nos données épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives ont été analysées sur le logiciel Excel

Nous avons d'abord analysé la fréquence de l'implication du cuir chevelu au cours du pemphigus. Puis nous avons comparé chez ces patients les différentes données épidémiologiques (âge, sexe, milieu de provenance, niveau socio-économique), cliniques et surtout dermoscopiques.

Nous avons essayé également de rechercher si l'atteinte du CC constituait un élément de maladie récalcitrante et un facteur conditionnant le pronostic de la maladie en comparant notre groupe d'étude avec les autres patients hospitalisés pour pemphigus au cours de la même période d'étude.

Figure1 : fiche d'exploitation

*Fiche d'exploitation n°*

## Identité

- Nom et prénom : -Age : - Num lél: -Ann et Num du dossier :
- Lieu de résidence :  Urbain  rural
- Sexe :  Masculin  féminin
- Statut matrimonial :  Célibataire  marié
- Profession :  Sans emploi  salarié  étudiant
- Mutuelle :  CNSS  CNOPS  RAMED  Assurance
- Lieu de résidence et région :
- Niveau socio-économique :  Bas  moyen  élevé

## ATCD

- Tabagisme :  oui  non -Diabète :  oui  non
- HTA :  oui  non -Pathologie thyroïdienne :  oui  non
- Pathologie auto-immune et autres :
- Dermatose du CC :

## HDM

- Date de début : -Délai de consultation :
- Site de début :  Atteinte cutanée  Atteinte muqueuse  Atteinte phanérienne
- Prurit : Douleur : Autres signes accompagnateurs :

## Examen physique

- Phototype : I II III IV V
- Etat général :  Conservé  altéré
- Surface cutanée :
- Type d'atteinte cutanée :
  - Bulles  Vésicules  Lésions érythémato-squameuses
  - Erosions  Croutes  Lésions végétantes
- Lésions surinfectées :  Oui  non
- Nickolsky :  Positif  négatif
- Siège : -Zones séborrhéiques :  Visage  tronc  dos
  - Plis :  Axillaires  inguinaux  sous mammaires
  - Membres :  Supérieurs  inférieurs
- Atteinte phanérienne :

## v Cuir chevelu :

- Surface atteinte : -Score PDAI scalp :
- Type des lésions :
- Alopécie :  Cicatricielle  non cicatricielle

-Délai d'apparition par rapport à l'atteinte cutanée :

-Dermoscopie :

- Extravasations
- Points jaunes avec un halo blanchâtres
- Vaisseaux serpentinaux linéaires
- Autres :
- Croûtes hémorragiques jaunes
- Structures polygonales blanches
- Moulages capillaires

✓ Atteinte unguéale :

- Type des lésions :  Bulle sous unguéale  Périonyxis  Onycho-madèse  Onycholyse

• Atteinte des muqueuses :  Oculaire  Buccale  Génitale  Anale

• Sévérité (IKEDA) :  sévère  modérée  légère

*Examens paracliniques :*

- Histologie :  cuir chevelu  bulle cutanée
- IFD :  positive  négative
- Type du pemphigus
- IFI : Taux=
- Signes de surinfection herpétique au Cytodiagnostic de Tzank :  oui  non
- Examen cyto-bactériologique des lésions du cc :
- Facteurs de cicatrisation biologiques : Hémoglobine= Ferritinémie=  
Albuminémie= TSH= HbA1C=

*Traitement*

- Protocole : -Dose cumulée des corticoïdes :
- Durée du traitement :

*Hospitalisation*

nombre	1	2	3	4	5
Durée en j					

*L'intervalle de contrôle de l'activité de la maladie :*

*Evolution :*

	Rémission complète	Rémission partielle	Rechute	Echec	décès
durée					
cause					

- Délai de cicatrisation du cuir chevelu par rapport à l'atteinte cutanée :
- Suivi à la consultation des anciens malades :

Date de consultation /évolution	Evolution clinique et dermoscopique	Evolution paraclinique

*Effets secondaires thérapeutiques:*

Tableau 1 : Score de sévérité : IKEDA index [10]

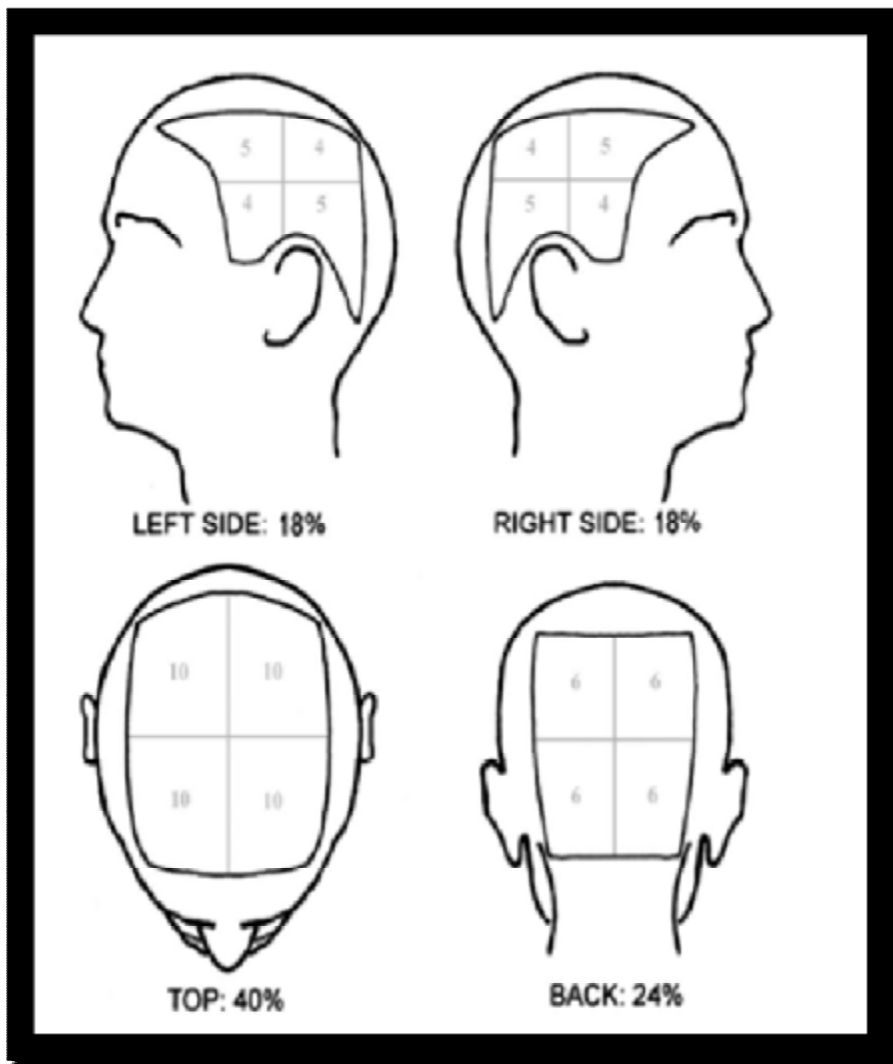
Score	Surface atteinte <sup>a</sup> (%)	Signe de Nikolsky	Nb de bulles/ j	Lésions buccales (%)
3	>15	Présent partout	>5	>30
2	5-15	Positif	1-5	5-30
1	<5	Focal	Occasion nel <sup>e</sup>	<5
0	Aucune	Absent	Aucun	Aucune

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

Tableau 2 : Pemphigus Disease Area Index scalp activity score(11):

Score	Erosions/bulles ou nouvel érythème
0	Absents
1	Atteinte d'un seul quadrant
2	Atteinte de 2 quadrants
3	Atteinte de 3 quadrants
4	Atteinte de tout le cuir chevelu
10	Présence au moins d'une lésion sup à 6 cm

Figure2 : Schéma d'après Olsen/Canfield , aide visuelle pour l'estimation du pourcentage de l'atteinte capillaire.(12)





# RESULTATS

Sur une période 2 ans, 20 patients ont répondu à nos critères (pemphigus de gravité minime, modérée et sévère avec atteinte du cuir chevelu) parmi les cas de pemphigus recensés lors de cette période (à partir de Octobre 2015 à Octobre 2017).

## 1)-épidémiologie

### A-Fréquence du pemphigus avec atteinte du cuir chevelu

Parmi 41 cas de pemphigus recueillis pendant 2 ans , au service de dermatologie de Rabat, on a colligé 20 cas de ceux associant la localisation du cuir chevelu, soit 48,7% des pemphigus.

Parmi 17 cas de pemphigus profond, on a eu 8cas de pemphigus associant l'atteinte du cuir chevelu soit 47% des PP, qui correspondent tous à un PV

Parmi 24 cas de pemphigus superficiel, on a eu 12cas de pemphigus associant l'atteinte du cuir chevelu soit 50% des PS, qui correspondent à 6 pemphigus séborrhéiques et 6 foliacés.

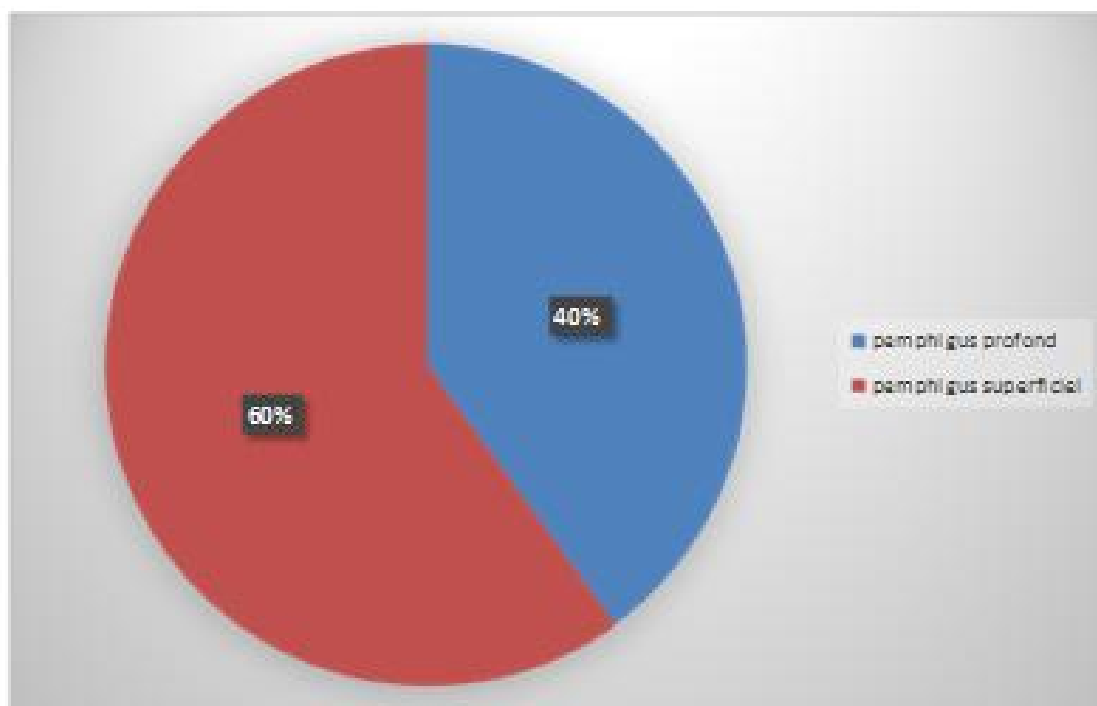


Figure3: Répartition selon le type de pemphigus

## B- Répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos patients est de 51,94 ans avec des extrêmes entre 24ans et 75 ans.

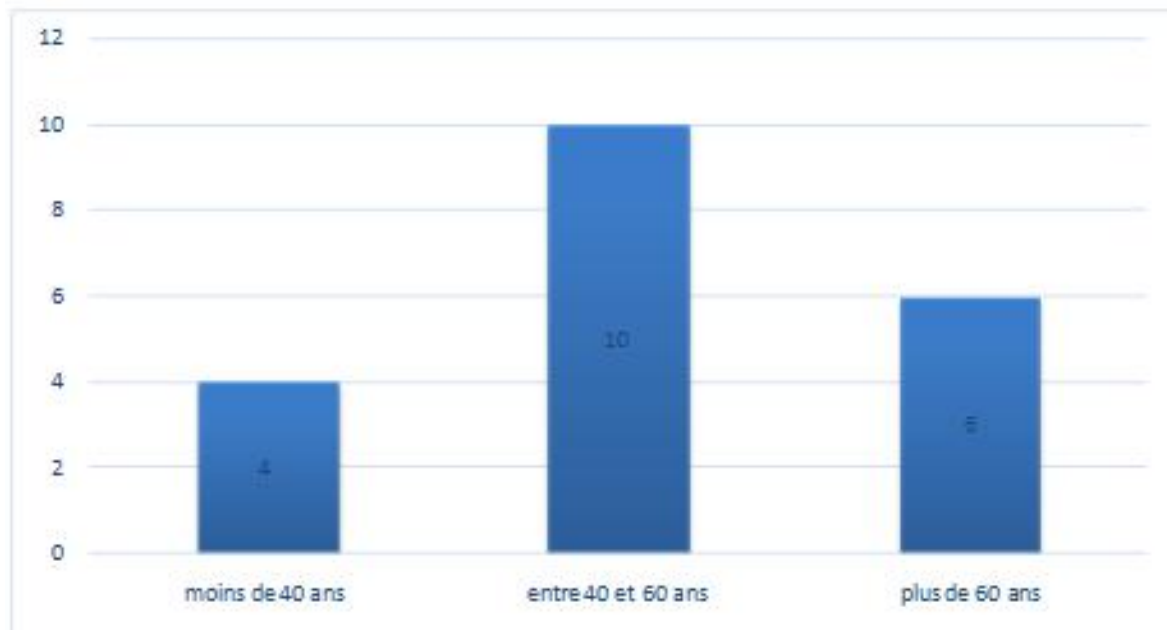


Figure 4 : Répartition en fonction des tranches d'âge

## C- Répartition selon le sexe

Dans notre série, on a noté une prédominance masculine avec un sex ratio F/H = 0,81.

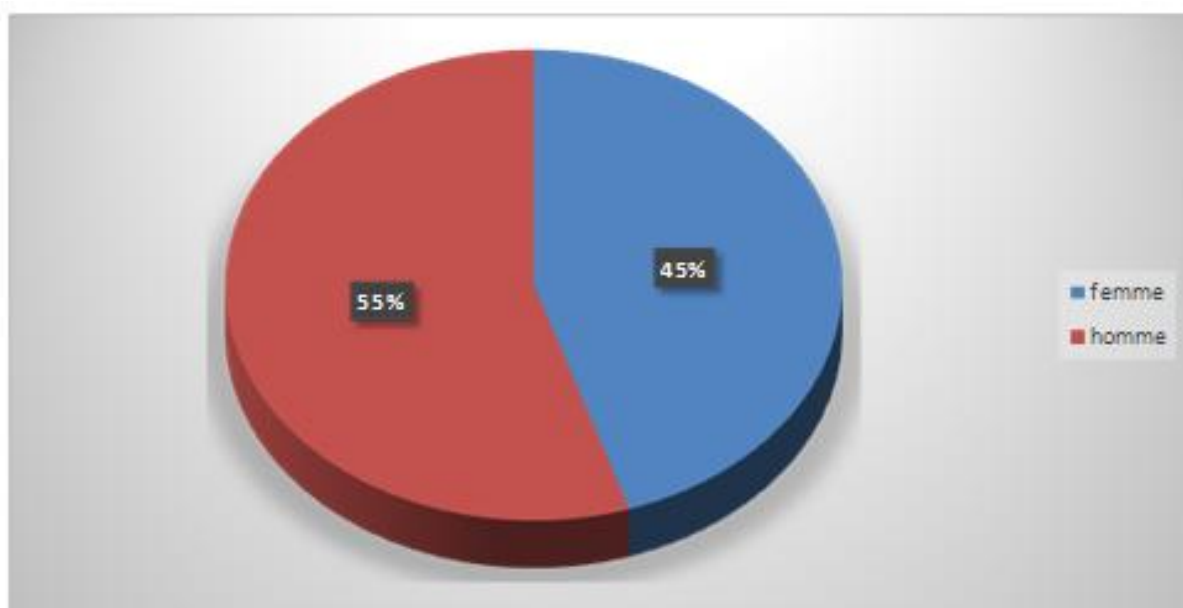


Figure 5 : Répartition selon le sexe

D- Répartition selon l'origine géographique

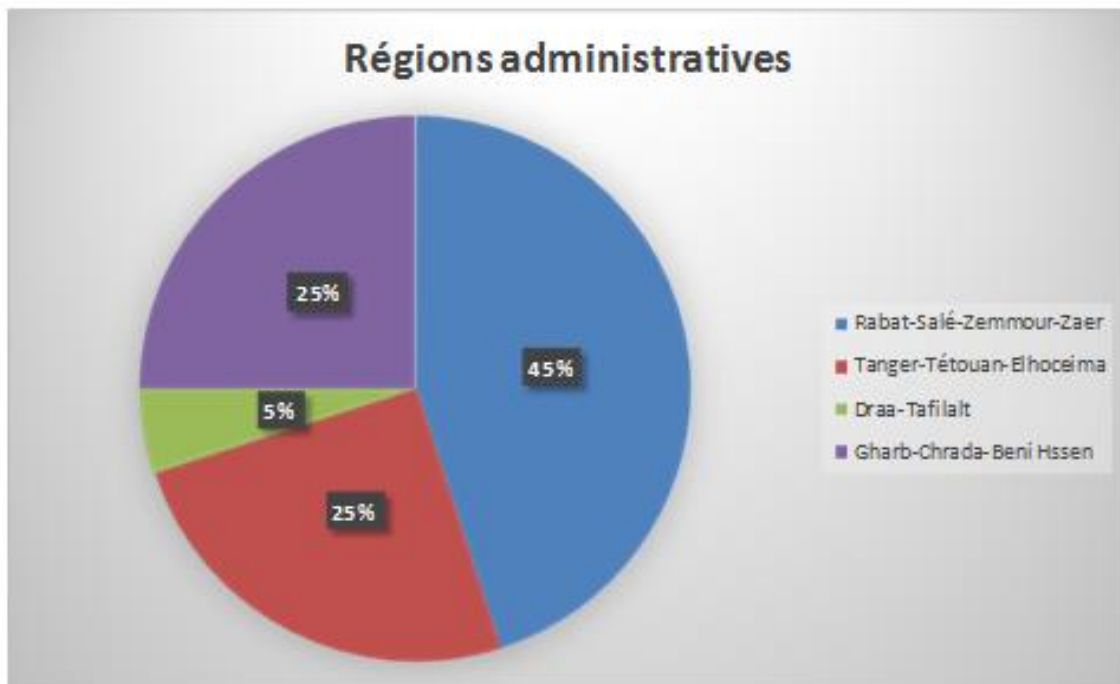


Figure 6 : Répartition en fonction des régions de provenance

-La plupart de nos patients provenait du milieu rural.

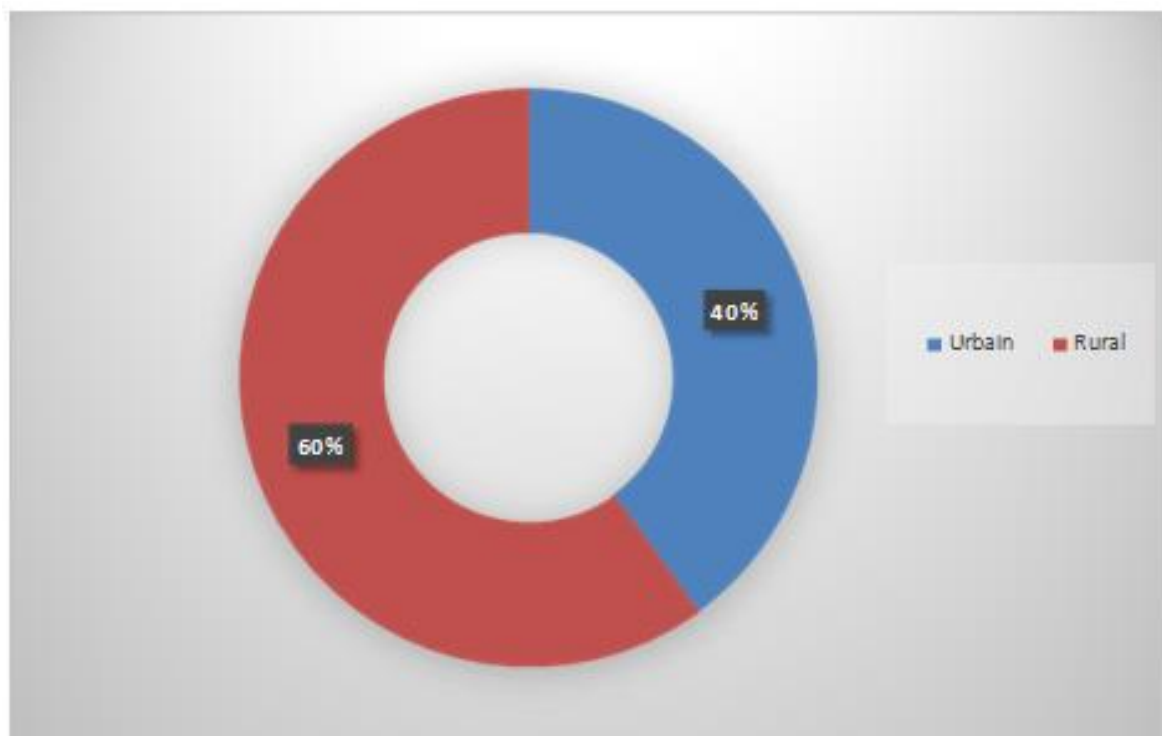


Figure 7: Répartition selon l'habitat

## E- Répartition selon le niveau socio-économique

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

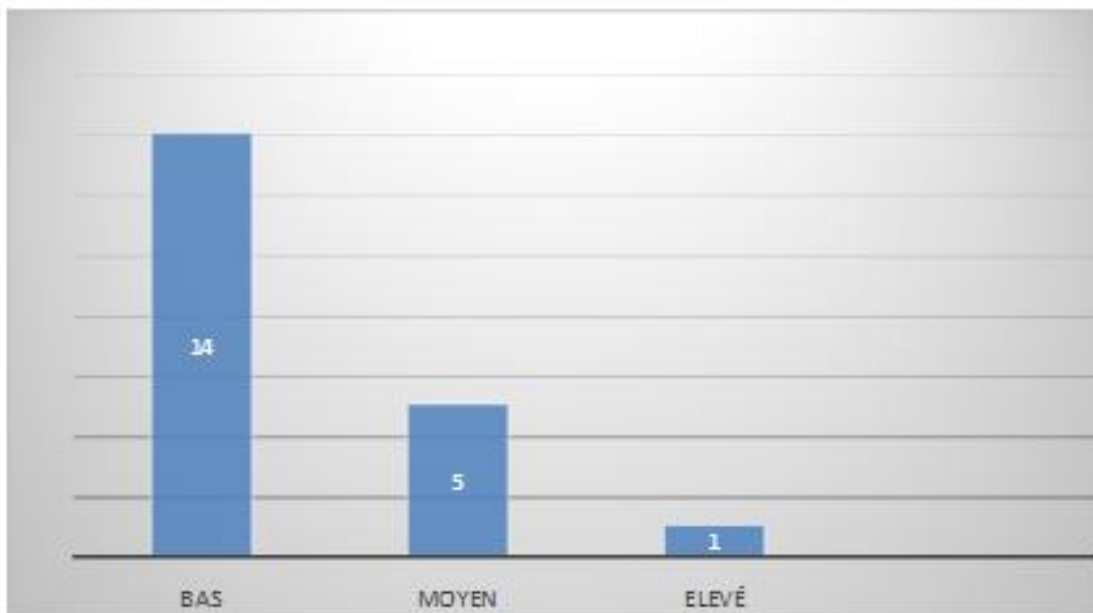


Figure 8 : Répartition en fonction du niveau socio-économique

- L'assurance maladie :
  - L'assurance maladie était disponible chez 4 patients soit 22,2% de nos patients.
  - 15 patients de notre étude étaient affiliés au RAMED, soit 75% des patients .
  - 1 seule patiente était payante
- La profession :
 

Dans 50% des cas, nos patients étaient sans profession

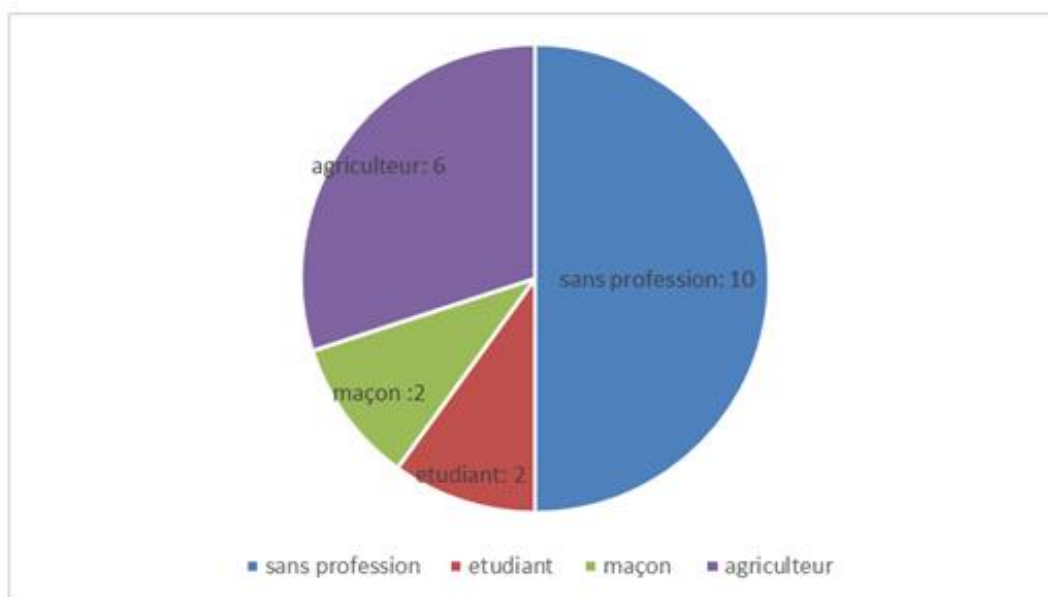


Figure 9 : Répartition en fonction de la profession

## 2)- Antécédents

### A- Répartition selon les habitudes toxiques

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

-Parmi les patients tabagiques, on a noté que 3 patients ont été sevrés dans les 3, 6 et 8 mois précédant la symptomatologie.

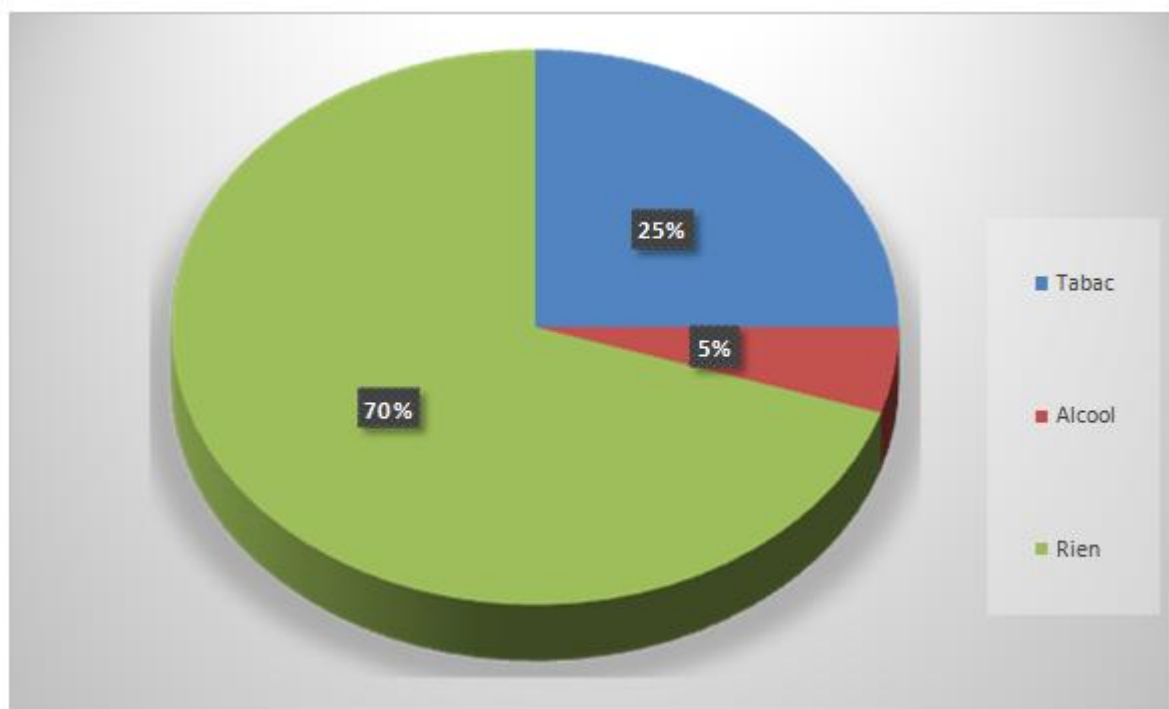


Figure 10 : Répartition en fonction des habitudes toxiques

### B- Répartition selon les ATCD personnels et comorbidités

-Des antécédents pathologiques ont été retrouvés chez 13 de nos patients, représentés par le diabète type 2 dans 3 cas, une dyslipidémie dans 2 cas, une hypertension artérielle dans 2 cas, une dermatite atopique, asthme, une hypertrophie de prostate, une thyroïdite auto-immune, une syphilis latente tardive, un vitiligo universalis, une polyarthrite rhumatoïde, un adénome tubéreux de haut grade et des bouffées délirantes aiguës dans un cas chacun.

-La prise médicamenteuse était retrouvée chez 9 patients : alpha bloquant, beta2 mimétique, Méthotrexate, Simvastatine dans un cas chacun, la metformine dans deux cas, Amlodipine dans 2 cas et la contraception orale dans 2 cas.

Chez tous les patients, on avait noté la notion de prise occasionnelle d'aspirine et de paracétamol.

-ATCD d'une dermatose du cuir chevelu :

40% des patients avaient une alopecie androgénétique

Parmi les patients ayant une AAG, on a noté 2 femmes et 6 hommes.

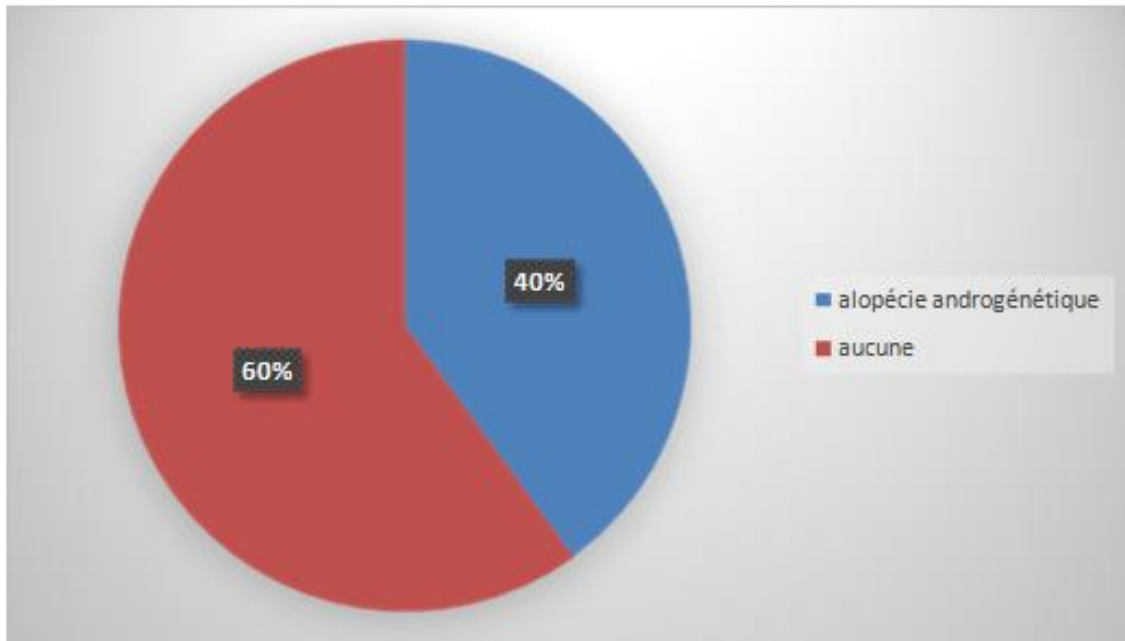


Figure 11: Répartition en fonction des dermatoses du CC



Figure12 : image clinique montrant une association d'une AAG avec une atteinte du cuir chevelu au cours d'un pemphigus séborrhéique

### C- Répartition selon les ATCD familiaux

-Aucun cas de pemphigus familial n'a été retrouvé.

-Les autres antécédents familiaux étaient représentés par 5cas de diabète familial, 4 cas d'hypertension artérielle et une thyroïdite auto-immune chez la mère dans un cas.

### 3)-données cliniques

#### A- Générales

70% des patients présentaient un état général altéré à l'admission.

1- Phototype cutané

-60% des patients avaient un phototype IV

-30% des patients avaient un phototype III

-10% des patients avaient un phototype V

2- Durée d'évolutivité de la maladie

-55% de nos patients ont consulté dans notre formation dans un délai sup ou égal à 3 mois.

- 35% des patients ont consulté avant 1 an

- 20% des patients ont consulté après 1 an du début de la symptomatologie

- 45% des patients ont consulté dans un délai ne dépassant pas 3 mois



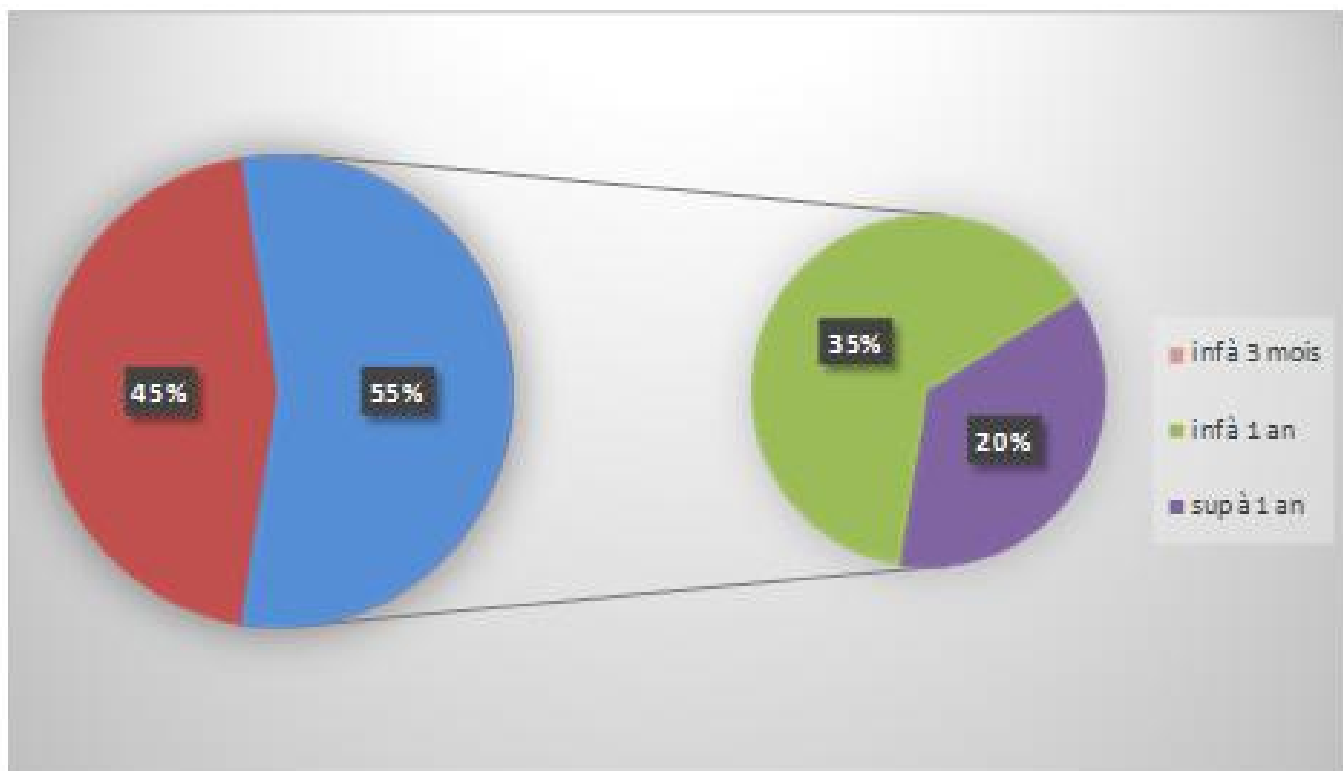


Figure 13 : Répartition en fonction de la durée d'évolution

1- Site de début de la maladie :

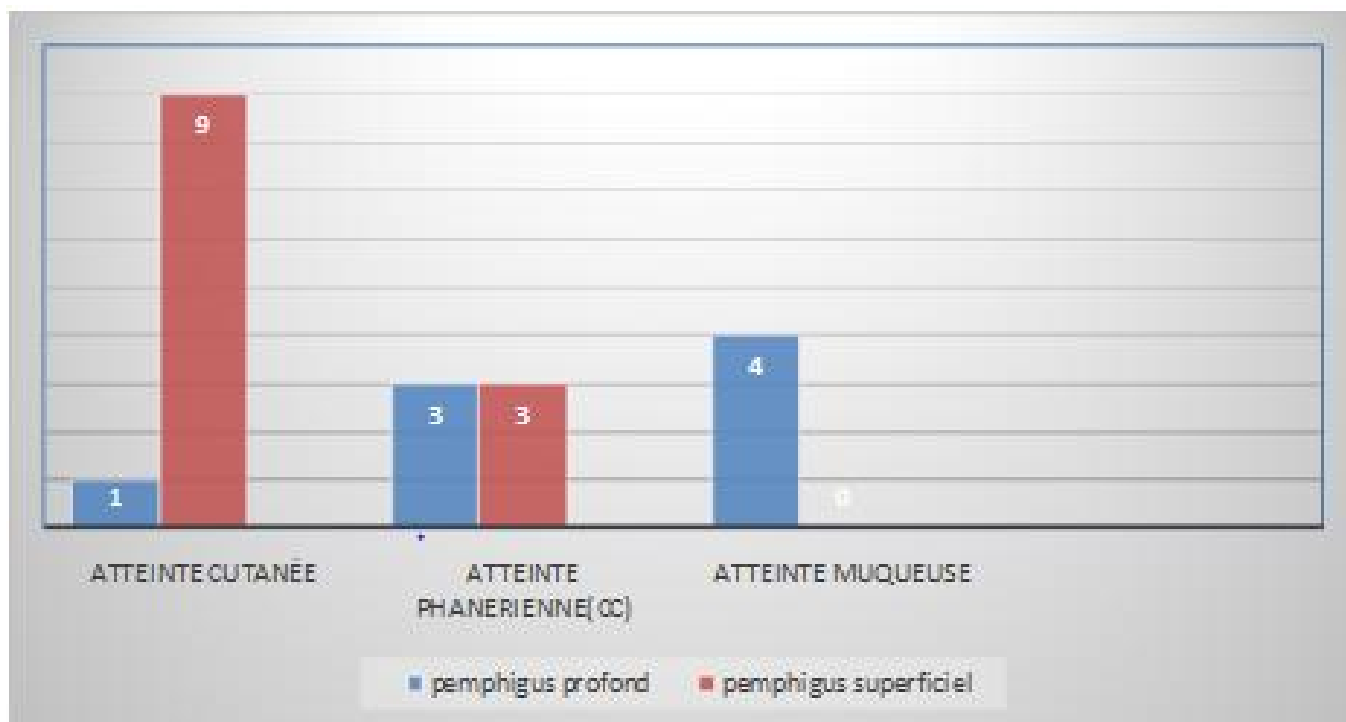


Figure 14 : répartition selon le site de début de la maladie

-Dans notre étude, on a trouvé que 50% des patients ont présenté une atteinte cutanée primaire, 30% une atteinte phanérienne (cuir chevelu) et 20% d'atteinte muqueuse primaire.

-Dans les 30% des cas (6/20), où l'atteinte phanérienne (CC) était inauguratrice :

- 5 patients avaient une alopecie associée (2PV et 3PS)
- Dans 50% des cas le tableau clinique se complétait par l'atteinte cutanéomuqueuse au bout de 4 semaines
- Dans 50% des cas, l'atteinte du cc restait la seule manifestation de la maladie sur une période de 1 à 6 mois

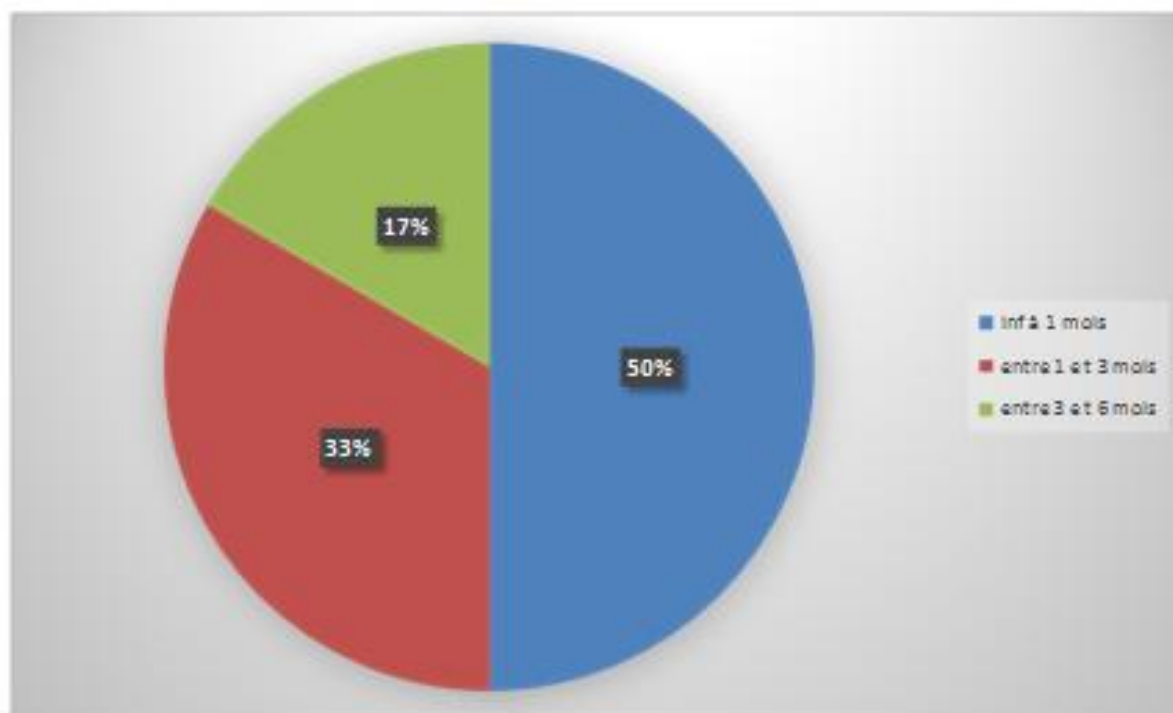


Figure 15 : Répartition en fonction du délai d'apparition de l'atteinte cutanéomuqueuse en cas d'atteinte du CC initiale

## 2- Signes fonctionnels généraux :

On notait une prédominance du prurit au cours des pemphigus superficiels et de la douleur au cours du pemphigus profond

Au cours du PP : 37% des patients souffraient d'un prurit alors que 87% souffrent de la douleur

Au cours du PS :90% des patients souffraient d'un prurit alors que 20% souffrent de la douleur

3- L'atteinte cutanée

a- Surface cutanée générale atteinte et distribution des lésions au niveau du tégument:

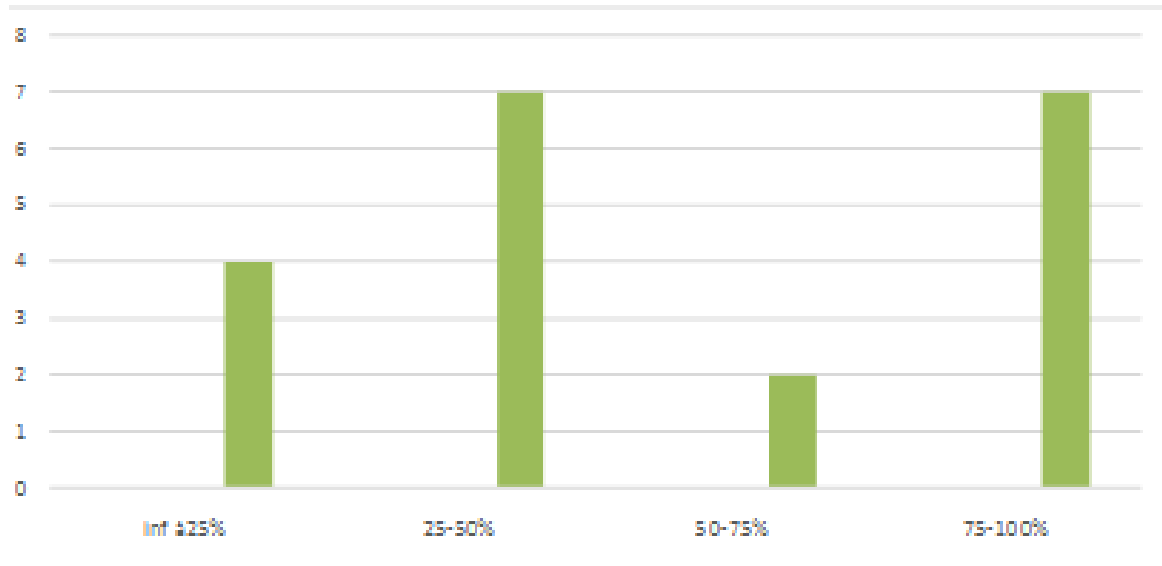


Figure 16 : Répartition en fonction de la surface cutanée générale atteinte

-55% des patients soit 11/20 avaient une surface cutanée atteinte inférieure à 50%

-45% des patients soit 9/20 avaient une surface cutanée atteinte supérieure à 50%

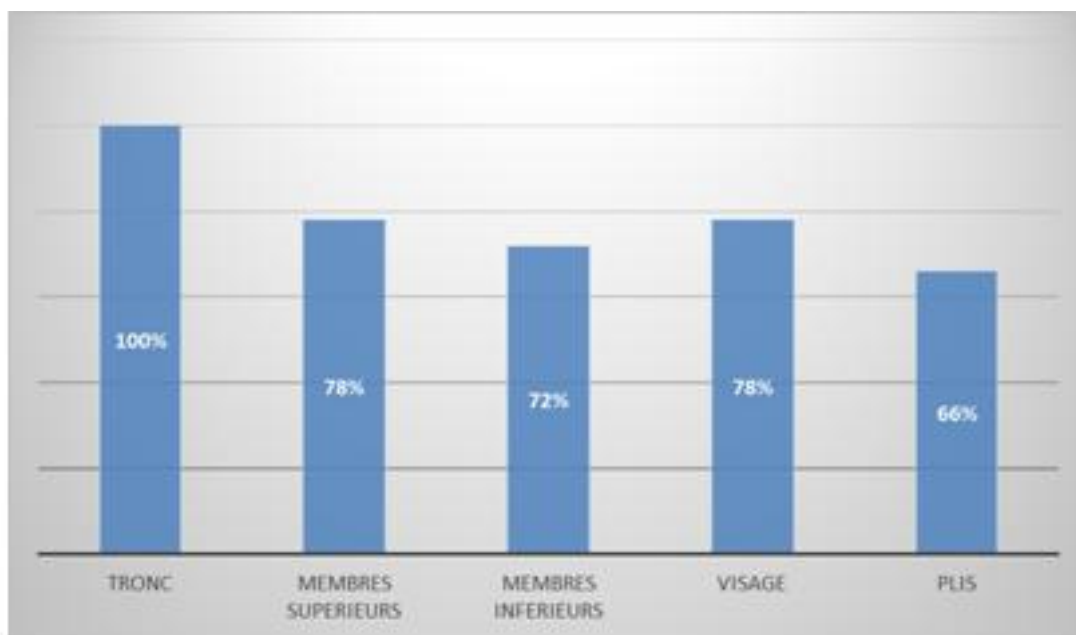


Figure 17 : Répartition en fonction des sites atteints par le pemphigus

Les sites du tégument atteints étaient différents d'un patient à l'autre avec un degré d'atteinte variable:

- L'atteinte du tronc était commune chez tous les patients
- Les membres supérieurs et le visage étaient atteints dans 78% des cas dans un cas chacun
- Les membres inférieurs étaient atteints dans 72% des cas
- Les plis étaient atteints dans 66% des cas



Figure18 : érosions post-bulleuses chez un patient avec un pemphigus vulgaire



Figure 19 : patiente avec un pemphigus foliacé se présentant sous forme d'une érythrodermie ichthyosiforme

b- Répartition selon le signe de Nikolsky

Le signe de Nikolsky était positif chez 75% des patients :

- Le signe de Nikolsky était positif chez tous les pemphigus vulgaires et foliacés.
- Le signe de Nikolsky était positif chez 1 pemphigus séborrhéique surinfecté

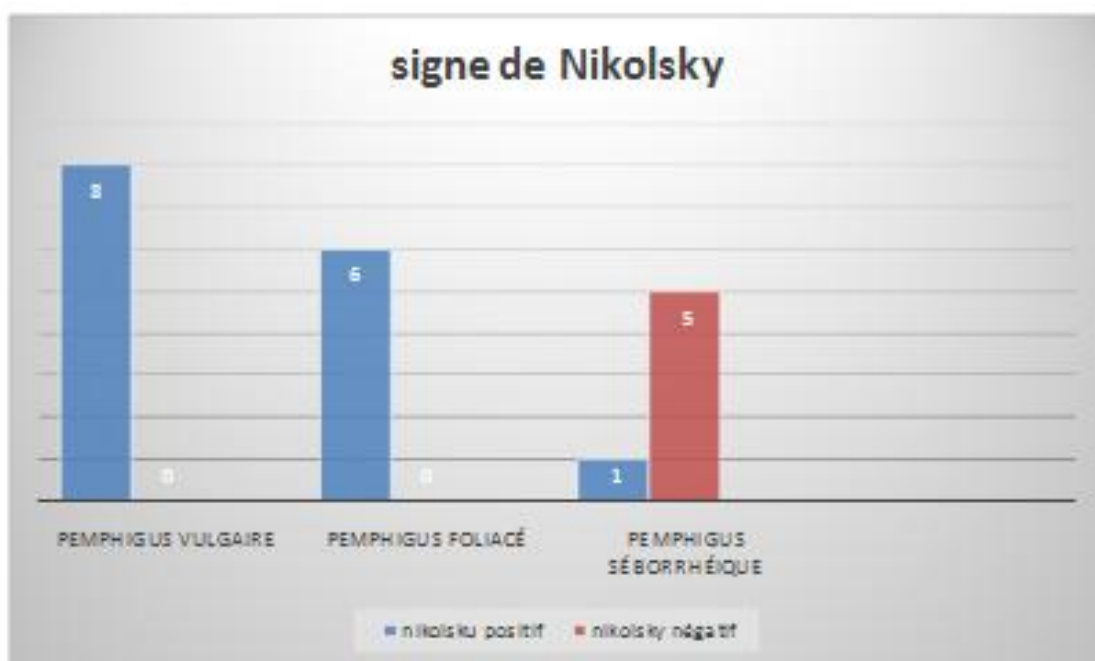


Figure 20 : Répartition du signe de Nikolsky en fonction du type du pemphigus

c- Surinfection des lésions cutanées :

55% des patients soit 11/20 présentaient des lésions cutanées surinfectées à l'admission

#### 4- Atteinte muqueuse

L'atteinte muqueuse était présente dans 10 cas soit 50% des cas : il s'agissait d'un pemphigus profond dans 8 cas et d'un pemphigus superficiel chez 2 patientes qui présentaient une chéillite.

□type d'atteinte muqueuse:

- L'atteinte de la muqueuse buccale était notée chez plus de 70% des cas ayant une atteinte muqueuse
- L'atteinte oculaire était présente dans 30% des cas, génitale et anale dans 20% des cas chacune.



Figure 21 : Atteinte de la muqueuse buccale chez un patient avec pemphigus vulgaire



### 5- Atteinte unguéale

- ✓ En cas de pemphigus superficiel, 30% des patients avaient une atteinte unguéale (tous des PF)
- ✓ en cas de pemphigus profond, 75% des patients avaient une atteinte unguéale
- ✓ Les types d'atteinte unguéale étaient à type de :
  - Périonyxis est trouvé chez 4 patients
  - Onychomadèse chez 2 patients
  - Bulle sous unguéale chez 3 patients
  - Onycholyse chez 1 patient



Figure 22 : bulle sous unguéale au cours d'un PV

6- Evaluation de la sévérité de la maladie :

Pour évaluer la sévérité du pemphigus, on a utilisé le score IKEDA :

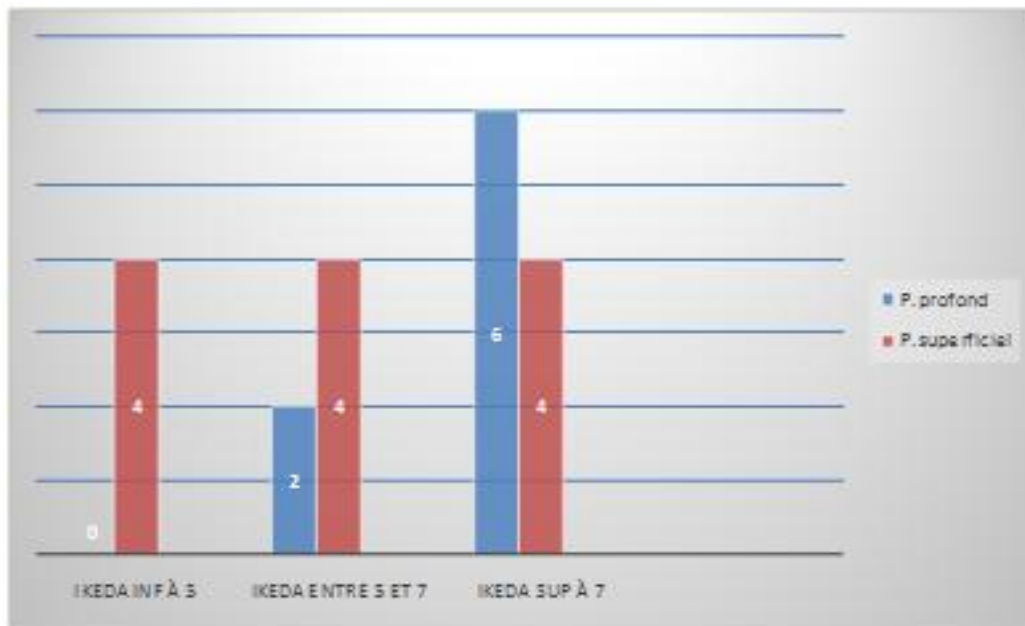


Figure 23 : Répartition en fonction de la gravité évaluée par le score IKEDA

- 50% des patients, tout type de pemphigus confondu, se présentaient au stade sévère de la maladie
- 30% des patients présentaient une sévérité modérée de la maladie
- 20% des patients présentaient une sévérité légère

B- Cuir chevelu

1-Signes fonctionnels du cuir chevelu :

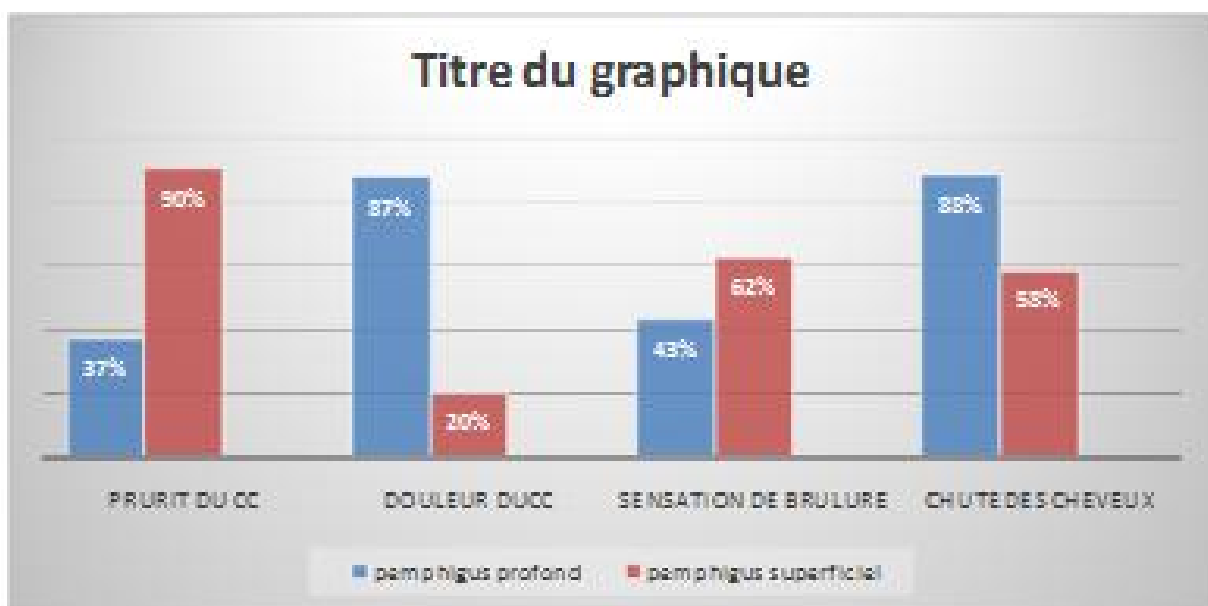


Figure 24 : Répartition en fonction des signes locaux au niveau du cc



-La répartition du prurit et de la douleur(trichodynies) au niveau du cc était la même qu'au niveau du reste du tégument comme on a déjà mentionné dans le chapitre des signes fonctionnels généraux.

-La chute des cheveux a été rapportée dans 88% des PP et 58% des PS

-Les sensations de brûlures ont été rapportées chez 43% des PP et 62% des PS

## 2-Description de l'atteinte du cuir chevelu lors du pemphigus :

### a-Répartition selon le test de traction des cheveux

-Le test de traction a été réalisé chez tous nos patients au sein et au pourtour des lésions du cc

-Il était positif chez 12/20 patients soit 60% des patients.

### b-Types des lésions du cc et taux de surinfection :

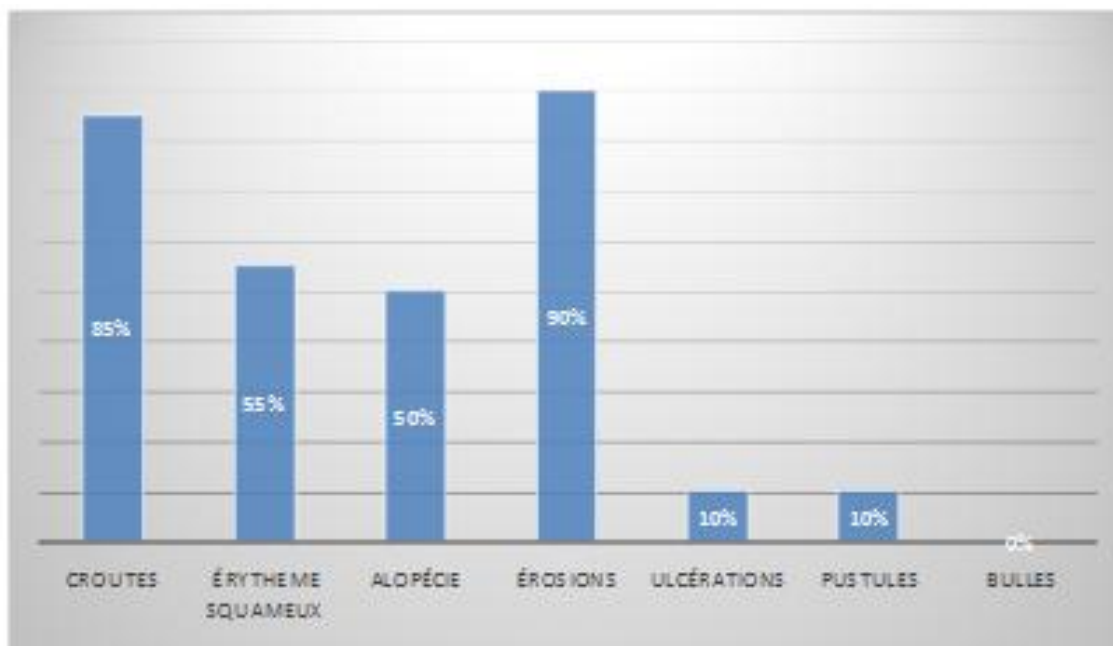


Figure25 : Répartition en fonction du type des lésions du cc

-on a noté chez nos patients une atteinte polymorphe des lésions du cc. Ces lésions sont réparties par ordre de fréquence dégressive comme suivant :

- Les érosions étaient présentes chez 90% des cas
- Les croûtes dans 85% des cas
- Les lésions érythémato-squameuses dans 55% des cas
- Les plaques alopéciques dans 50% des cas
- Les ulcérations et les pustules dans 10% des cas dans un cas chacune
- Par contre, ni les bulles du cc ni la folliculite en touffe n'ont été notées.



Figure26 :lésions érosives alopéciques du cuir chevelu chez un patient avec un PV



Figure27 : lésions squameuses kératosiques du cuir chevelu en carapace au cours d'un PF



Figure28 : lésions érosives et crouteuses au cours d'un PV



Figure29 : Lésions érosives et alopéciques du cc au cours d'un pemphigus séborrhéique





Figure30 : plaque alopécique dépassant 6 cm chez une patiente avec un pemphigus foliacé

- Répartition selon la surinfection des lésions du cc
- 40% des cas soit 8/20, présentaient une surinfection des lésions du cc

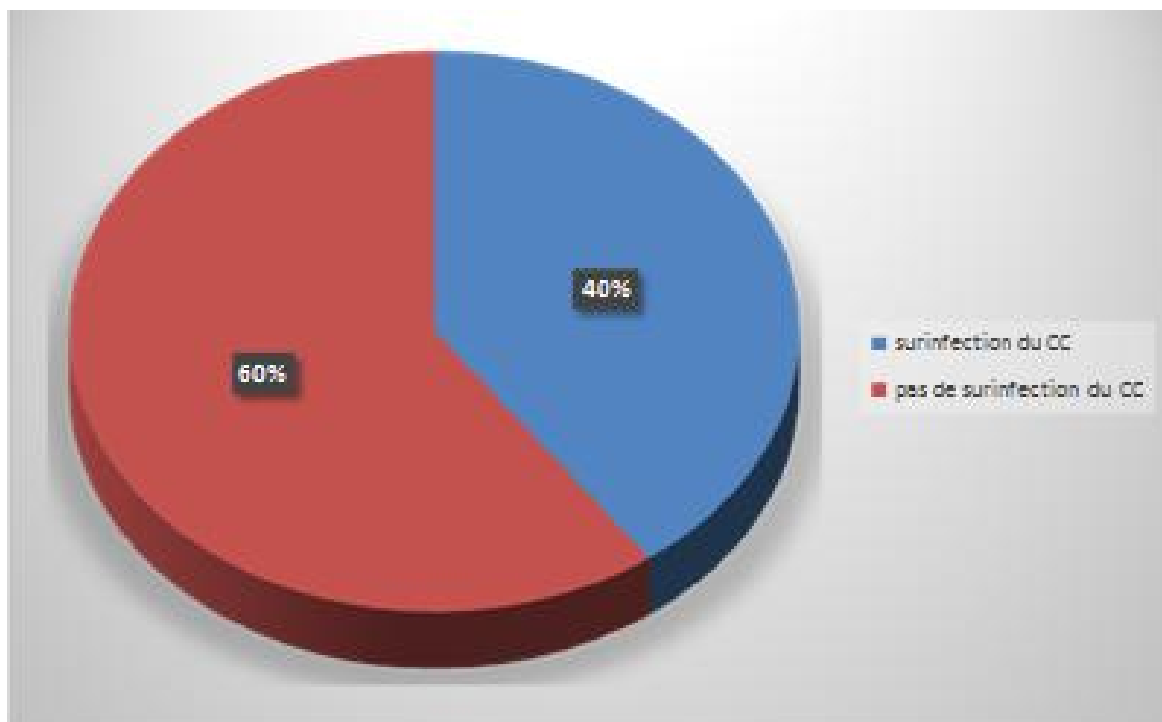


Figure 31 : Répartition en fonction de la surinfection des lésions du cc

## c-Types d'alopecie et son étendue

## •Type d'alopecie

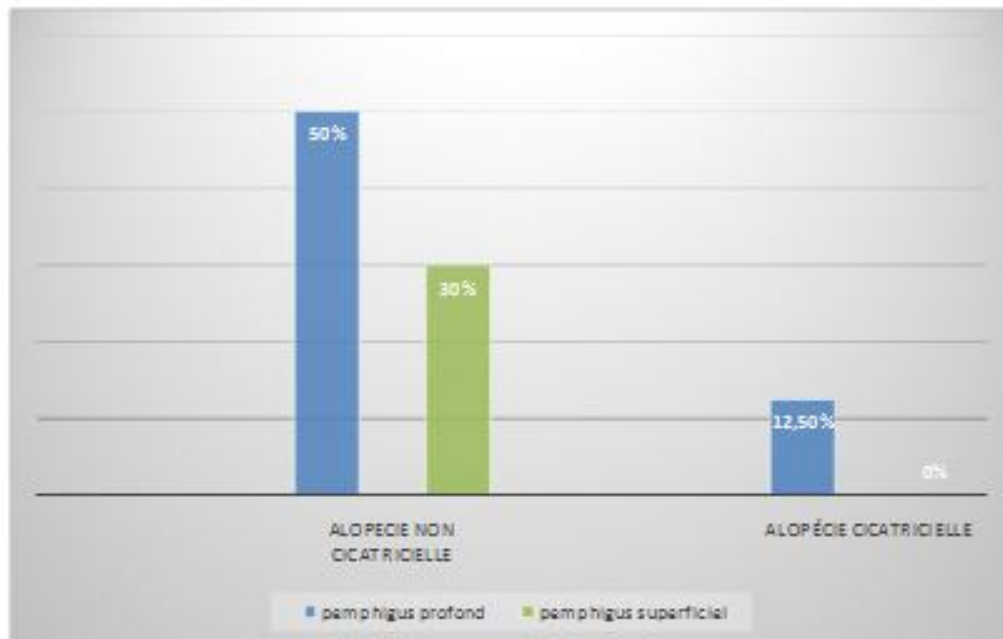


Figure 32 : Répartition en fonction du type d'alopecie

✓ En cas de pemphigus superficiel :

- 5 cas/12 soit 41,6% des patients présentaient une alopecie non cicatricielle

✓ en cas de pemphigus profond :

-4 cas/8 soit 50% des patients présentaient une alopecie non cicatricielle

-1cas/8 soit12,5% des cas d'alopecie cicatricielle circonscrite mesurant 1,5 cm de diamètre. Ceci concernait une patiente dont les lésions étaient ulcérées, surinfectées par un SAMS et dont la prise en charge était tardive.

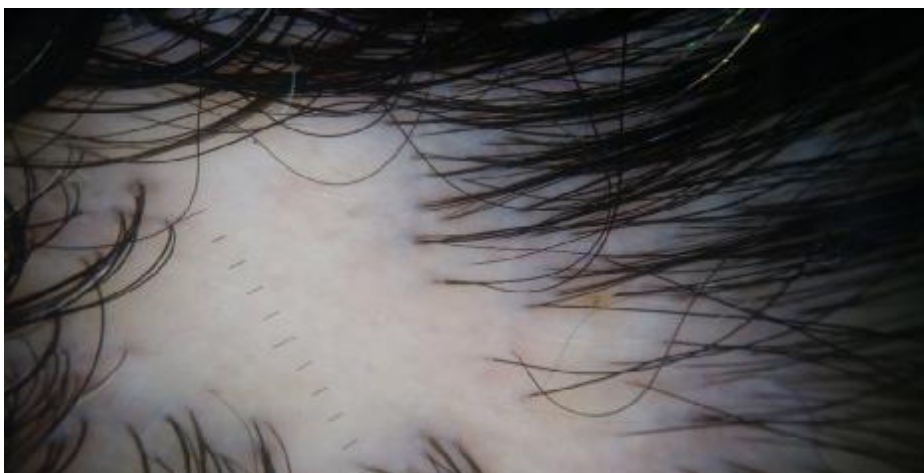


Figure33 : un cas d'alopecie cicatricielle chez une patiente avec un pemphigus vulgaire

- Etendue de l'alopecie du cc

Pour évaluer l'étendue de l'alopecie, on a utilisé une aide visuelle pour l'estimation du pourcentage de l'atteinte capillaire

-4/20 patients soit20% avaient une surface alopecique estimée à 40% en haut et en arriere du crane

-6/20 patients soit30% avaient une surface alopecique estimée entre 4 et 18%

d- Etendue de la surface atteinte du cc et gravité

Pour évaluer l'étendue de la surface cutanée, on a utilisé le score PDAI du scalp qui évalue l'étendue des lésions du cc incluant les érosions, les bulles et les nouvelles plaques érythémateuses

-2/20 patients soit10% avaient un PDAI à 1 : atteinte d'un seul quadrant

-7/20 patients soit35% avaient un PDAI à 2 : atteinte de 2 quadrants

-4/20 patients soit20% avaient un PDAI à 3 : atteinte de 3 quadrants

-7/20 patients soit35% avaient un PDAI à 4 ou à 10 : atteinte de tout le cc ou présence au moins d'une lésion sup à 6 cm

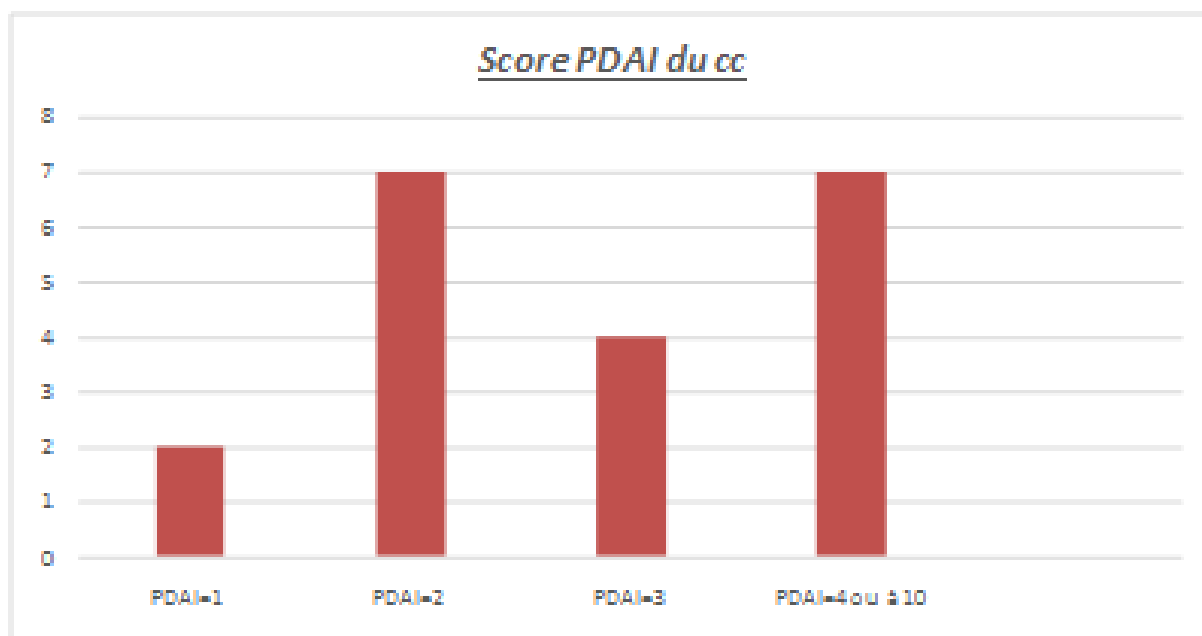


Figure 34 : Répartition en fonction du score PDAI du cc

## 3-Description dermoscopique :

-Un examen dermoscopique était réalisé systématiquement chez tous nos patients dès leur admission

Tableau 3 : caractéristiques trichoscopiques du pemphigus

variable	PV	PF	P sebor	TOTAL PS	TOTAL
PDAI scalp activity score, moyenne+/- écart type	4,5+/- 3.54 [1-10]	3,25+/- 0,95 [2-4]	1,83+/- 0,43 [1-2]	2,4+/- 0,62 [1-4]	3,33+/-2,31 [1-10]
extravasations	7/8(87,5%)	5/6	5/6	10/12(83,3%)	17/20(85%)
Croutes jaunes hémorragiques	5/8(62,5%)	4/6	5/6	9/12(75%)	14/20(70%)
Squames polygonales blanches	2/8(25%)	1/6	4/6	5/12(41,6%)	7/20(35%)
Squames périfolliculaires	2/8(25%)	2/6	2/6	4/12(33,3%)	6/20(30%)
Squames diffuses blanches	3/8(37,5%)	5/6	3/6	8/12(66,6%)	11/20(55%)
Squames diffuses jaunâtres	3/8(37,5%)	5/6	2/6	7/12(58,3%)	10/20(50%)
Gaines capillaires bien circonscrites	1/8(12,5%)	1/6	0/6	1/12(8,3%)	2/20(10%)
Gaines mal définies en « laine blanche »	2/8(25%)	0/6	0/6	0/12(0%)	2/20(10%)
Aires interfolliculaires en « laine blanche »	1/8(12,5%)	0/6	0/6	0/12(0%)	1/20(5%)
Vaisseaux en points	4/8(50%)	1/6	0/6	1/12(8,3%)	5/20(25%)
Vaisseaux en points entourés d'un halo blanchâtre	2/8(25%)	0/6	0/6	0/12(0%)	2/20(10%)
Vaisseaux en points en grappe	3/8(37,5%)	0/6	1/6	1/12(8,3%)	4/20(20%)
Vaisseaux en linéaires serpentins	2/8(25%)	0/6	1/6	1/12(8,3%)	3/20(15%)
Vaisseaux circulaires	1/8(12,5%)	0/6	0/6	0/12(0%)	1/20(5%)
Vaisseaux polymorphes	0/8(0%)	0/6	0/6	0/12(0%)	0/20(0%)
Points jaunes	3/8(37,5%)	4/6	3/6	7/12(58,3%)	10/20(50%)
Points jaunes avec halo blanchâtre en « œuf en plat »	0/8(0%)	0	0	0/12(0%)	0/20(0%)
Points noirs	1/8(12,5%)	0	0	0/12(0%)	1/20(5%)

Dans notre étude, on a constaté :

- Les extravasations chez 7/8(87,5%) des PV et 10/12(83,3%) des PS

-Les croûtes jaunes hémorragiques étaient la deuxième caractéristique trichoscopique commune observée dans notre groupe d'étude. On a constaté les croûtes jaunes hémorragiques chez 5/8(62,5%) des PV et 9/12(75%) des PS

-Les squames diffuses blanches chez 3/8(37,5%) des PV et 8/12(66,6%) des PS

-Les squames diffuses jaunes chez 3/8(37,5%) des PV et 7/12(58,3%) des PS

-Les squames polygonales chez 2/8(25%) des PV et 5/12(41,6%) des PS

-Les squames périfolliculaires tubulaires chez 2/8(25%) des PV et 4/12(33,3%)

des PS

-Les gaines capillaires chez 3/8(37,5%) des PV et 1/12(8,3%) des PS

-Les aires diffuses en laine de coton blanc chez 1/8(12,5%) des PV et 0/12(0%)

des PS

-Les vaisseaux en points chez 4/8(50%) des PV et 1/12(8,3%) des PS

-Les vaisseaux avec halo blanchâtre étaient détectés seulement en cas de PV, chez 2/8(25%) des PV

-Les vaisseaux en grappe par contre, étaient présents dans les deux types de pemphigus avec prédominance au cours du PV : 3/8(37,5%) des PV contre 1/12 (8,3%) au cours du PS

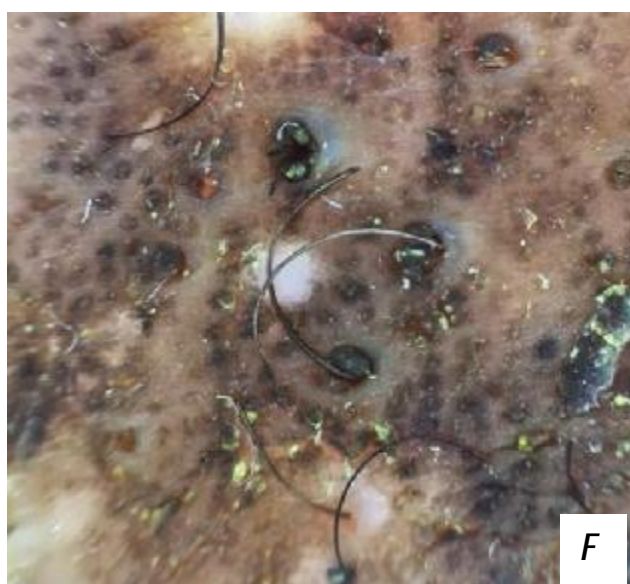
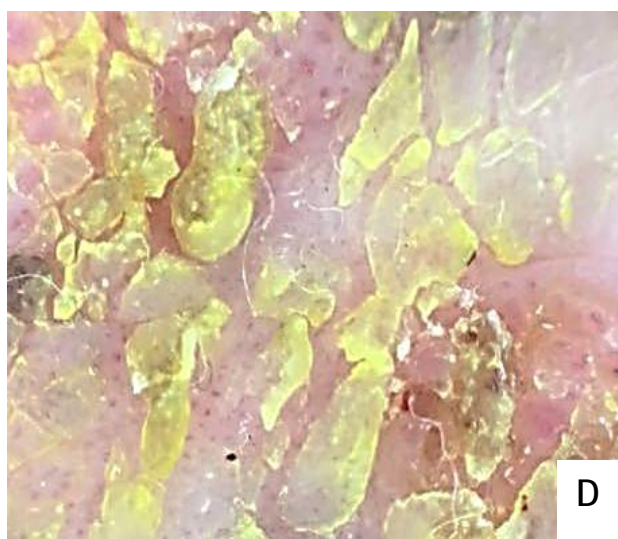
-Les vaisseaux linéaires serpentins étaient présents chez 2/8(25%) des PV et 1/12(8,3%) des PS

-Les vaisseaux circulaires dans un cas de PV avec PDAI=4

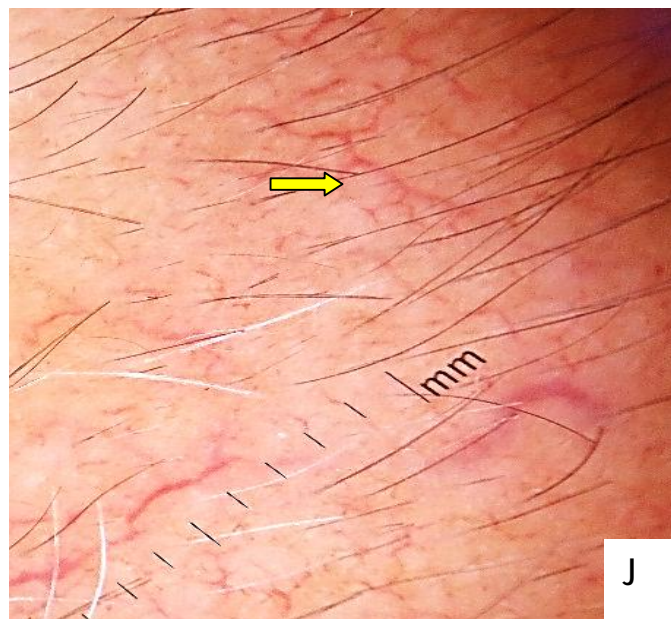
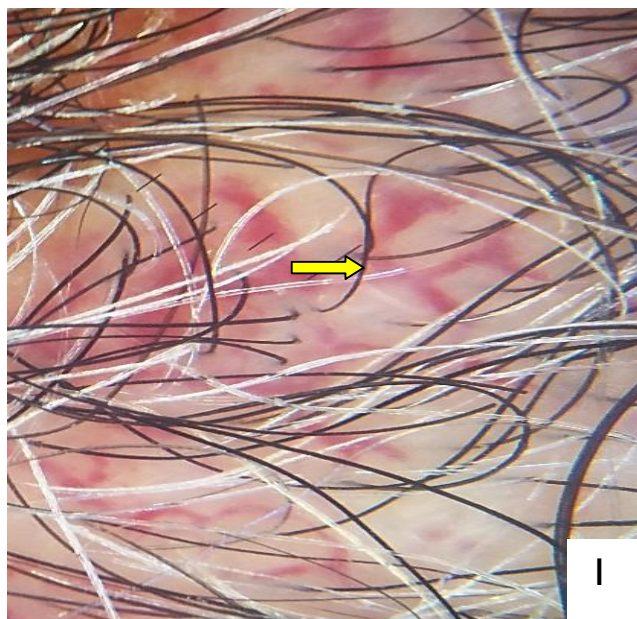
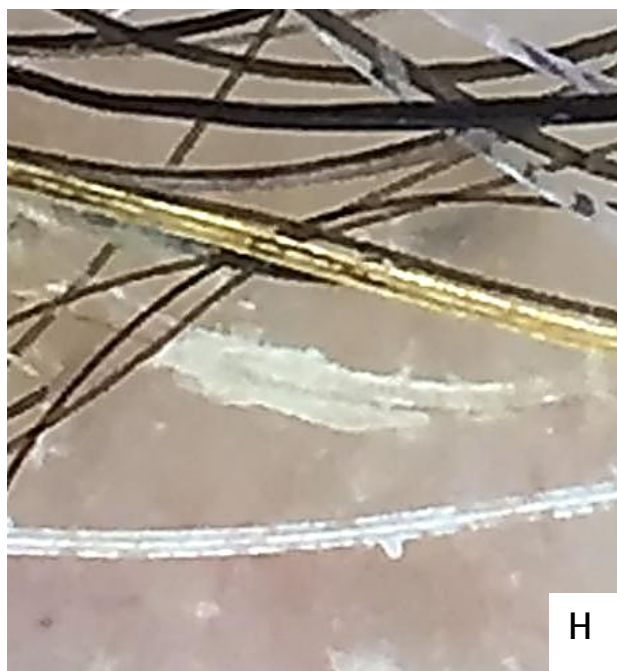
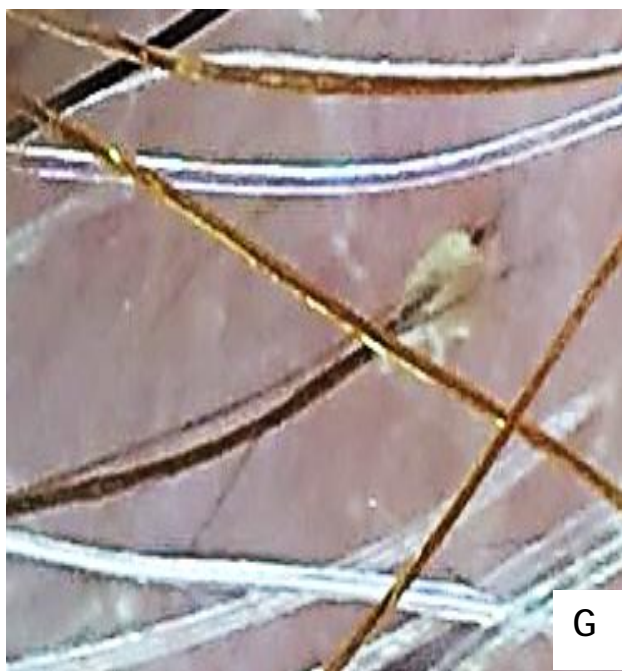
-Aucun aspect de vaisseaux polymorphes n'est constaté

-Les points jaunes chez 3/8(37,5%) des PV et 7/12(58,3%) des PS









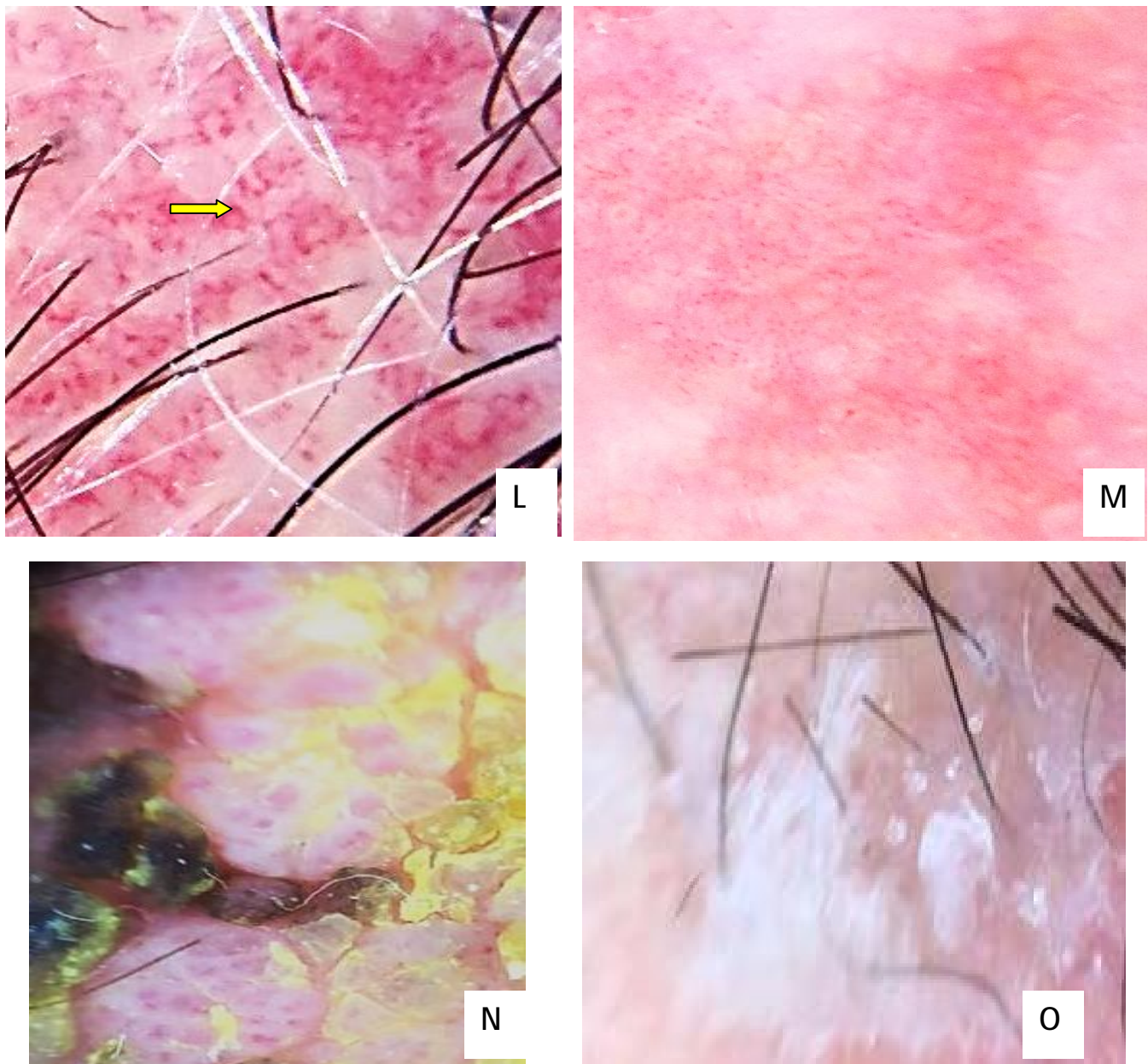


Figure 35 : Les caractéristiques trichoscopiques au cours du pemphigus

(A)Extravasations, (B)Squames polygonales, (C)Croutes jaunes hémorragiques, (D)Squames jaunes, (E)Squames périfolliculaires, (F)Point noirs, (G)Gaine coulissante en phase de début, (H)Squames tubulaires, (I)Vaisseaux arborisés épais, (J)Vaisseaux arborisés maigres, (K)Vaisseaux circulaires, (L)vaisseaux en points entourés d'un halo blanchâtre, (M)Vaisseaux glomérulaires, (N)Aires inter folliculaires en « laine blanche »

4-Répartition de la gravité de PDAI du scalp selon le type de pemphigus

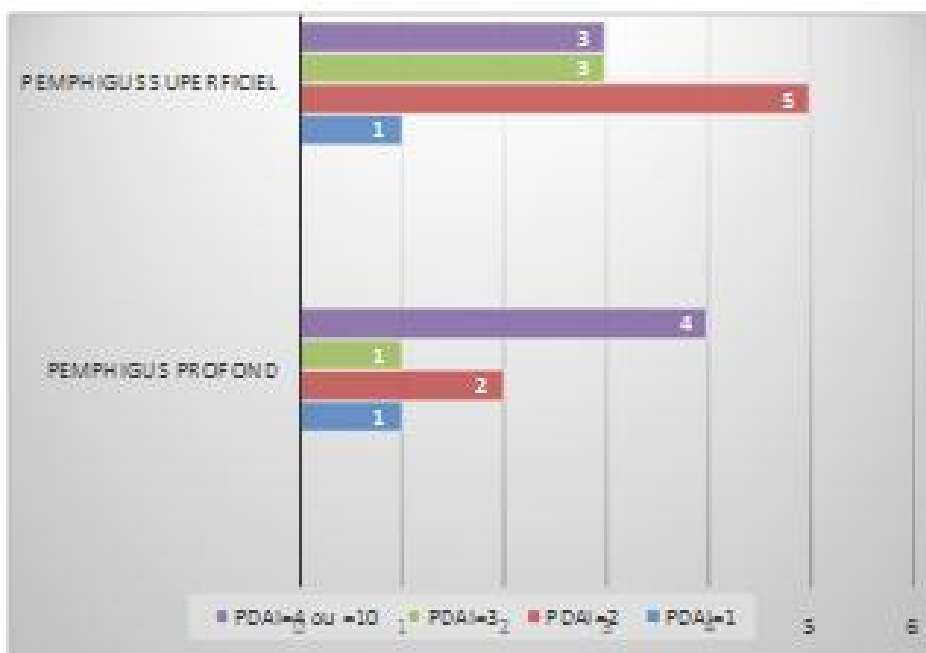


Figure 36 : Répartition de la gravité de PDAI du scalp selon le type de pemphigus

-5/8 des patients ayant un PP soit 62,5% ont un PDAI du scalp supérieur ou égal à 3.

-6/12 des patients ayant un PS soit 50% ont un PDAI du scalp supérieur ou égal à 3.

5-Répartition du PDAI selon le score IKEDA

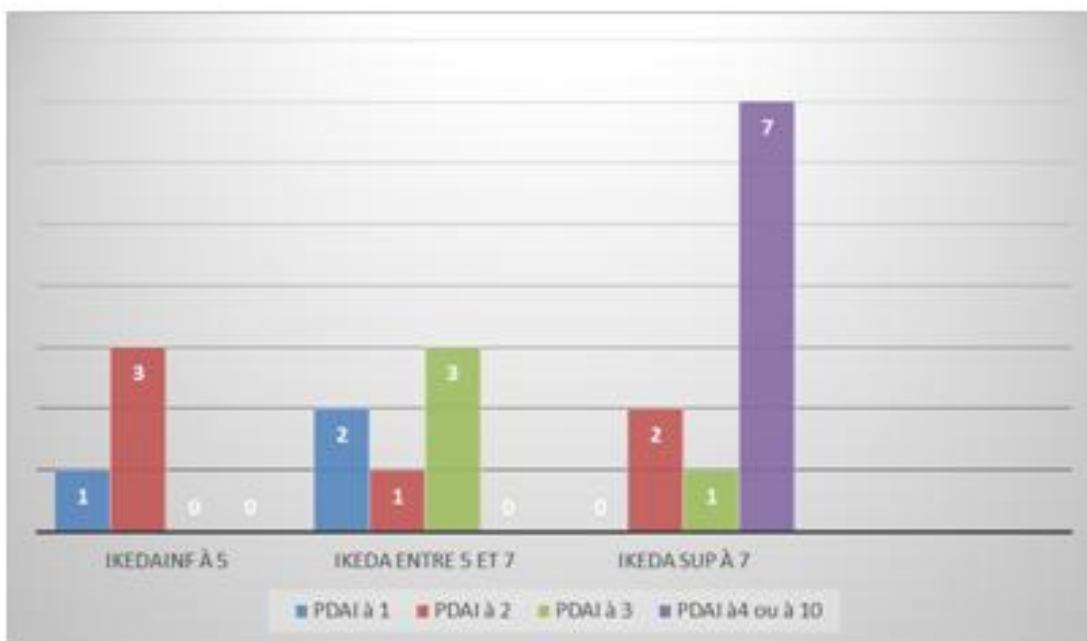


Figure 37 : Répartition des scores PDAI du scalp selon le score IKEDA

Les patients avec un pemphigus grave selon le score d'IKEDA avaient les scores de PDAI du scalp les plus élevés



## 5) Données paracliniques

### 1- Aspects histologiques et type de pemphigus

- Au niveau cutané :

-Tous nos patients ont bénéficié d'une biopsie cutanée, l'immunofluorescence directe (IFD) sur peau péri-lésionnelle était réalisée chez 18 patients (90%).

-L'IFD n'a pas été réalisée chez 2 patients, vue l'absence de surface de peau saine (érythrodermie)

-IFD négative chez 3 patients ayant déjà été traités par des dermocorticoïdes et une corticothérapie orale pendant quelques jours avant l'admission, contrastant avec une IFI positive, avec un taux d'AC anti-substance intercellulaire ne dépassant pas 320UI/ml.

-Pour tous nos patients, il y avait une concordance anatomo-clinique, l'acantholyse a été objectivée dans 75% des cas :

-L'anatomopathologie a objectivé :

> Un pemphigus profond dans 8 cas : avec présence d'un clivage intraépidermique supra-basal ; l'acantholyse était présente dans 6 cas.

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 12cas : avec présence d'un clivage intraépidermique sous corné ; les cellules acantholytiques étaient retrouvées dans 9 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.

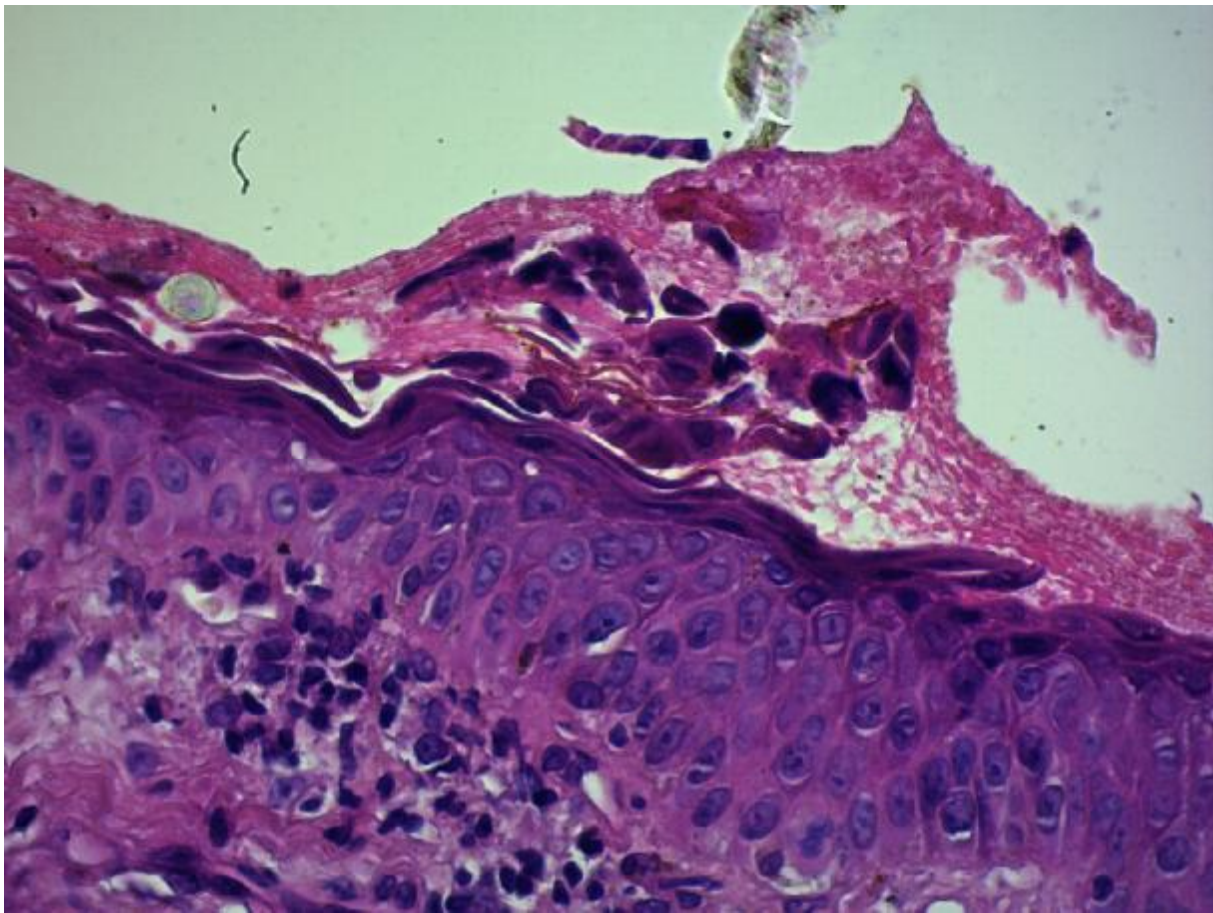


Figure 38: HES X 200 : l'épiderme est le siège d'un clivage haut située en sous cornée avec cellules acantholytiques en faveur d'un pemphigus superficiel

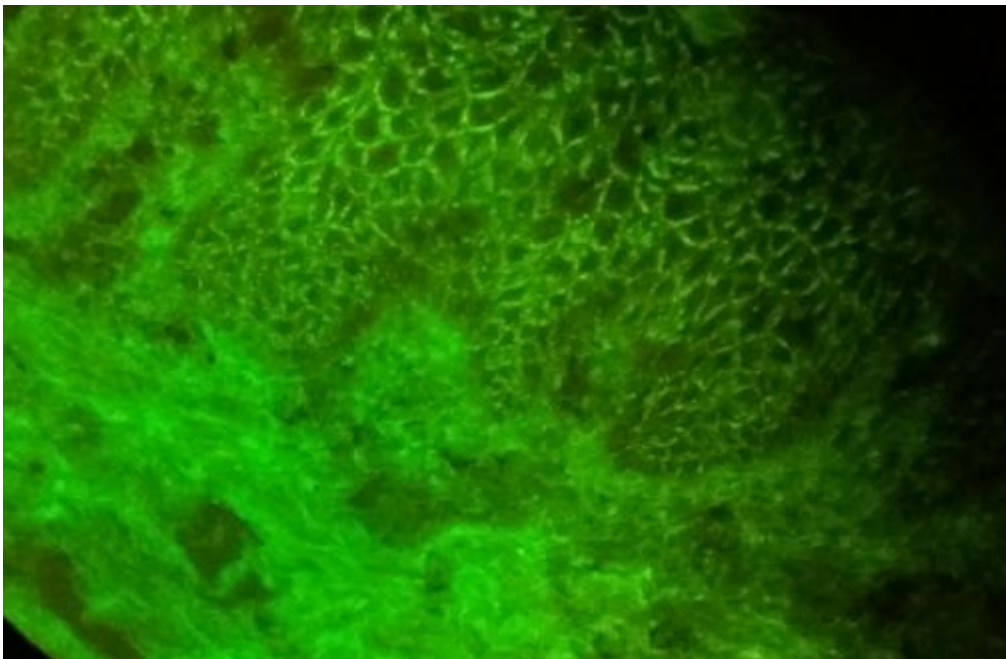


Figure 39 :Exemple de dépôts d'IgG dans toutes les couches profondes et superficielles au cours d'un pemphigus foliacé chez un patient de l'étude

•Au niveau du cuir chevelu :

Dans notre série, nous avons réalisé 4 biopsies du cc chez 2PV et 2 PF, essentiellement pour éliminer les autres diagnostics différentiels.

Nous avons observé sur ces biopsies du cc le même aspect histologique que celui objectivé sur les biopsies cutanées. En effet en cas de PV, on a trouvé un clivage horizontal intraépidermique suprabasal avec les cellules acantholytiques et en cas de PS un clivage haut situé dans l'épiderme, au niveau de la couche granuleuse et le haut de la couche épineuse avec présence toujours des cellules acantholytiques.

Au niveau des follicules pilo-sébacés, sur des coupes verticales des cellules acantholytiques étaient présentes sans avoir pu préciser le niveau du clivage par rapport à la membrane basale ni sa profondeur

On n'a réalisé aucune étude d'immuno-fluorescence directe sur le cuir chevelu de nos patients.

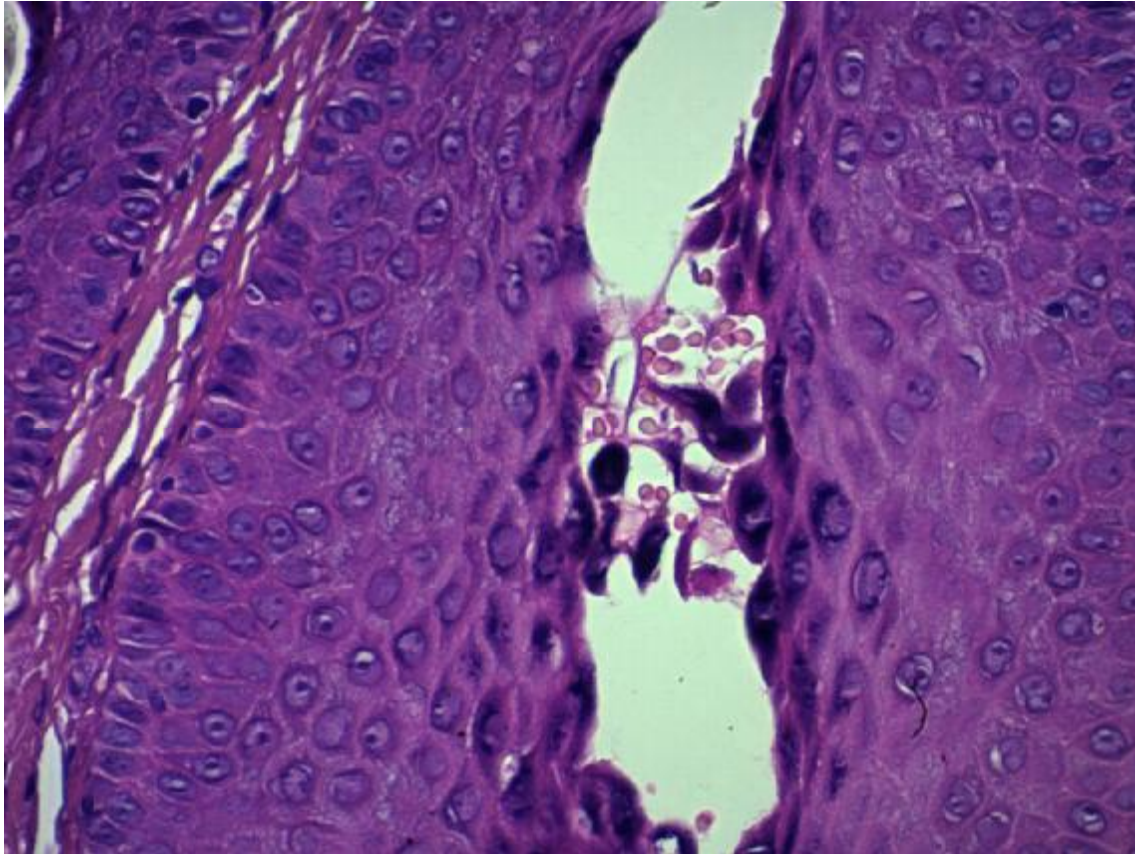


Figure 40 :image histologique HES X40 montrant des cellules acantholytiques à l'intérieur des follicules pileux au cours d'un pemphigus superficiel du cc.

## 2- Résultats de l'immunofluorescence indirecte IFI :

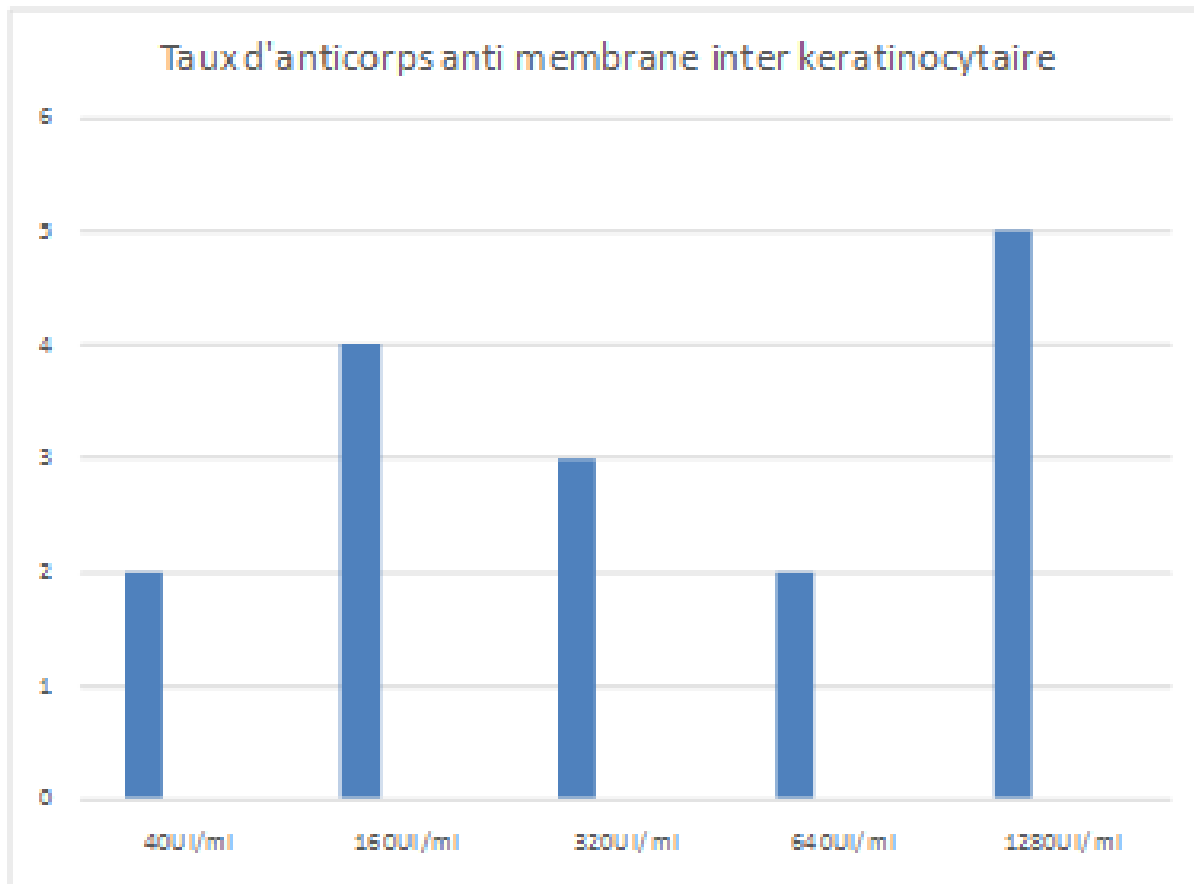


Figure 41 : Répartition en fonction des taux des AC anti espaces interkératinocytaires

L'IFI était positive chez 80% des patients. Elle n'était pas réalisée chez 4 patients par manque de moyens

10/20 patients soit 50% avaient une IFI supérieure ou égale à 320UI/ml à l'admission



### 3- Résultats du cytodiagnostics de Tzanck :

Cet examen a été demandé chez 9/20 soit 45% des patients soit au début soit au cours de l'hospitalisation après aggravation de la symptomatologie cutanée. Il n'a pas été réalisé sur le cuir chevelu.

On a trouvé des signes d'infection herpétique chez seulement 4/20 soit 20% des cas, alors que les cellules acantolytiques étaient présentes sur tous les prélèvements.



Figure 42 : aggravation de la symptomatologie chez une patiente avec un pemphigus foliacé avec une kératite herpétique et des signes d'infection herpétique au cytodiagnostics de Tzanck

### 4- Prélèvement bactériologique du cc:

Un Prélèvement des lésions du cc pour examen cyto bactériologique était réalisé chez tous les patients avec ou sans alopécie avec examen direct et antibiogramme avec 40% des cas soit 8/20, présentaient une surinfection des lésions du cc à Staphylococcus aureus sensible à la métililline SAMS

Aucun cas de surinfection mycosique ni virale n'a été mentionné

## 5- Facteurs de cicatrisation :

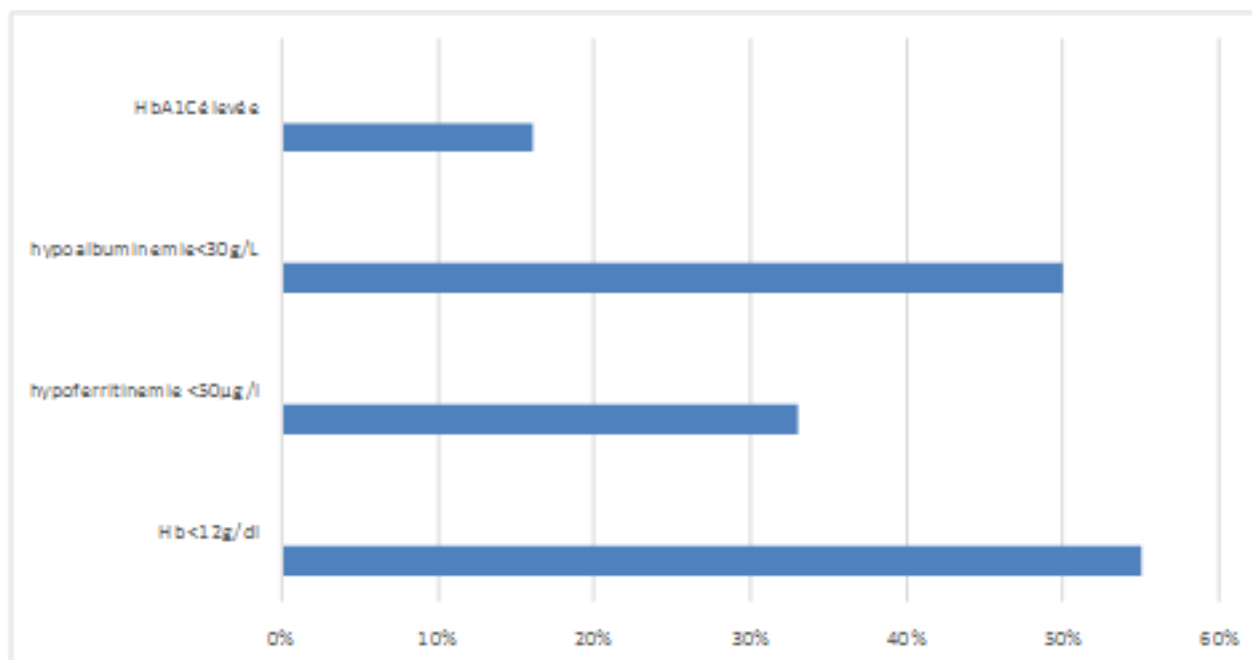


Figure 43 : Répartition en fonction des facteurs de cicatrisation

- Dans 55% des cas, on notait une anémie < 12g/dl
- Dans 33% des cas, on notait une hypoferritinémie < 50µg/l
- Dans 50% des cas, on notait une hypo albuminémie < 30g/L
- Dans 16% des cas, on notait une HbA1C élevée

## 6) La Prise en charge

### 1- L'hospitalisation

- Tous nos patients ont bénéficié de l'hospitalisation : 20 malades en hospitalisation classique.
- la durée moyenne de l'hospitalisation était de 3mois et 2 jours avec une répartition selon les intervalles suivants :

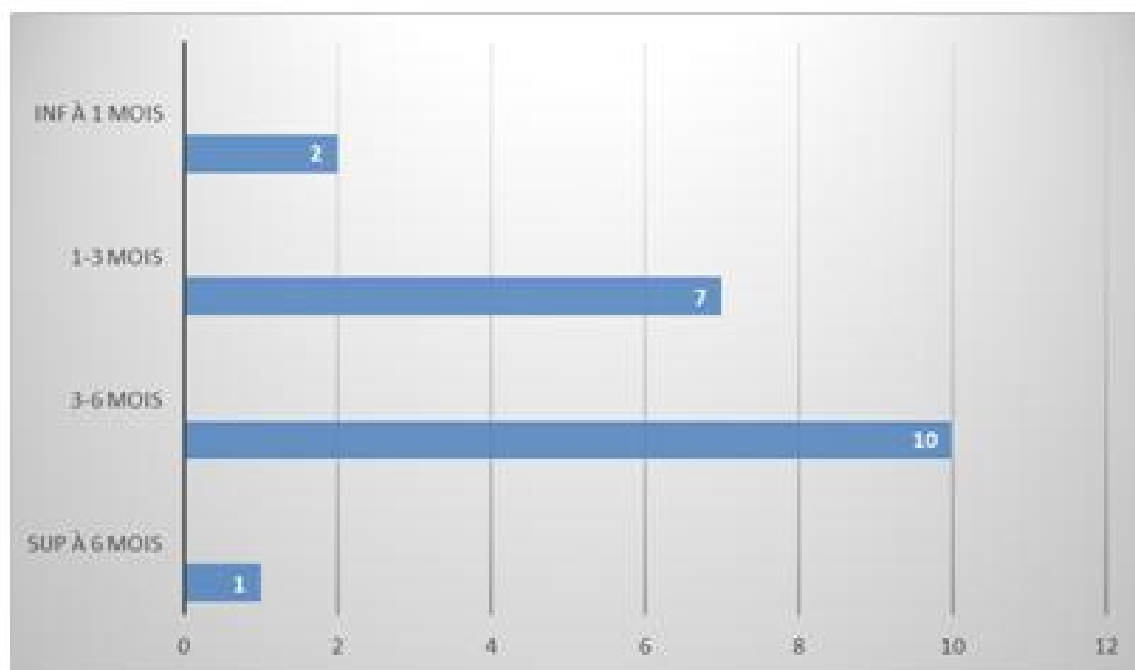


Figure 44 : Répartition en fonction de la durée d'hospitalisation

La moyenne de la durée d'hospitalisation des autres 21 pemphigus hospitalisés pendant la même période sans atteinte du cuir chevelu était de 2 mois et 21j.

## 2- Répartition selon le protocole thérapeutique

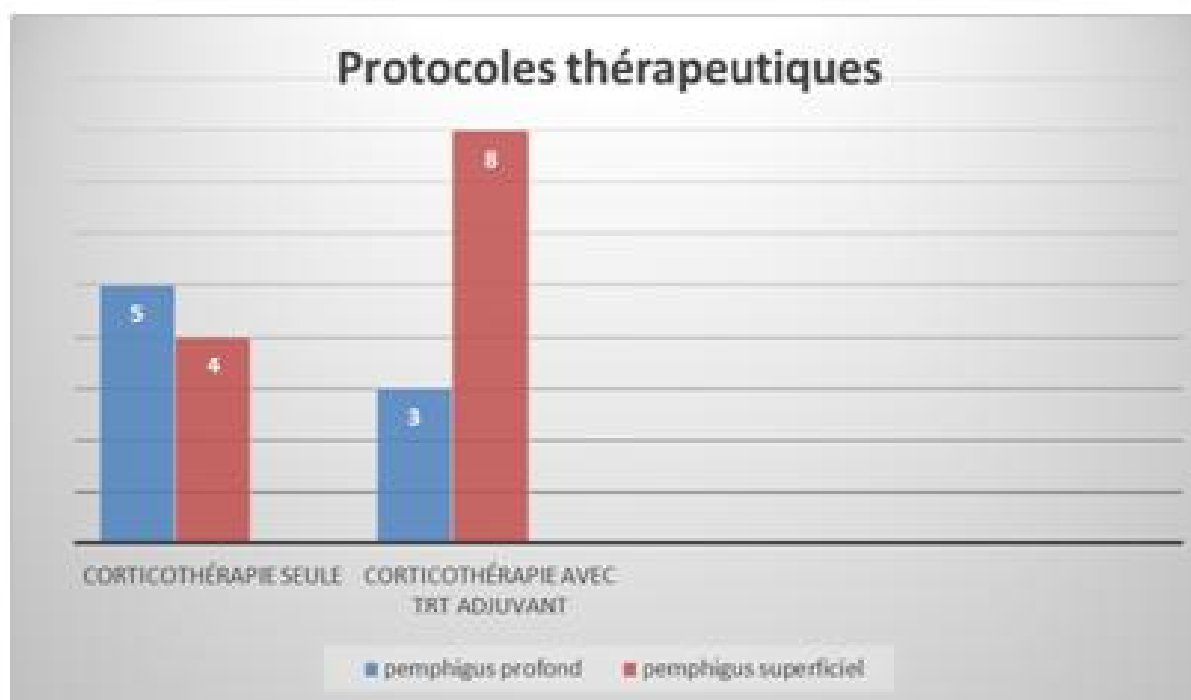


Figure 45 : Répartition en fonction du protocole thérapeutique

-9/20 des patients soit 45% ont reçu la corticothérapie seule

-11/20 des patients soit 55% ont reçu une corticothérapie associée à un traitement adjuvant :

- Chez un patient ayant un pemphigus vulgaire récalcitrant, on a utilisé l'Azathioprine(Imurel\*) associée à la corticothérapie puis la biothérapie avec le Rituximab sans amélioration puis on a débuté du Mycophénolate Mofétil(Cellcept\*).
- 3 pemphigus superficiels et 3 pemphigus profonds soit 30% des patients ont reçu : CTC+ Azathioprine
- 5 pemphigus superficiels soit 25% des patients ont reçu : CTC+ DDS

### 3-Répartition selon le traitement topique sur le cuir chevelu

En cas de lésions sèches crouteuses :

- En cas de lésions surinfectées : acide fucidique topique dans 40% des cas
- En cas de lésions propres : vaseline blanche dans 60% des cas

En cas de lésions érosives suintantes

- En cas de lésions surinfectées : sulfadiazine argentique (Flammazine\*) dans 35% des cas
- En cas de lésions propres : Betasitostérol (Mébo\*) dans 55% des cas et l'éosine aqueuse à 2% dans 10% des cas.

La corticothérapie locale(Clobetasol\*gel) sur le cuir chevelu était utilisée chez deux patients avec profil récalcitrant de la maladie pendant la dégression de la corticothérapie

## 7) Evolution :

### 1-Intervalle de contrôle de l'activité de la maladie

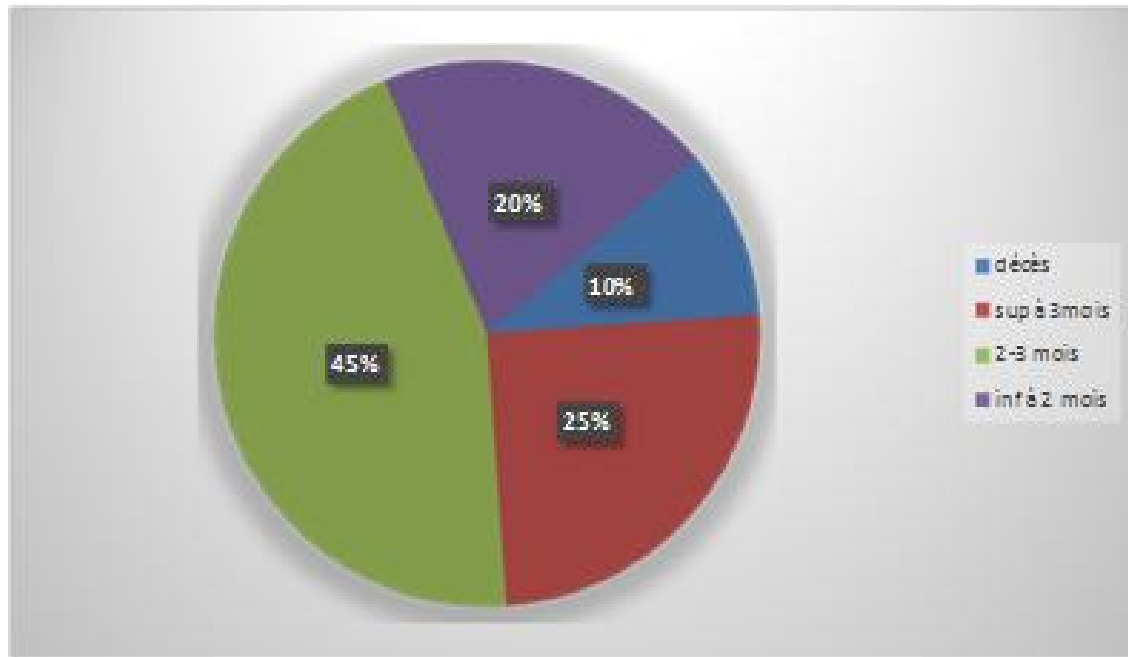


Figure 46 : Répartition en fonction de l'intervalle de contrôle de l'activité de la maladie

2/20 des patients soit 10% ont décédés au cours du premier mois de leur hospitalisation

5/20 des patients soit 25% dont la maladie a été contrôlée sur une période supérieure à 3 mois

9/20 des patients soit 45% dont la maladie a été contrôlée au bout de 2 à 3 mois

4/20 des patients soit 20% dont la maladie a été contrôlée sur une période inférieure à 2 mois

## 2-Délai de cicatrisation du cuir chevelu par rapport à l'atteinte cutanée



Figure 47: Répartition selon le délai de cicatrisation du cuir chevelu par rapport à l'atteinte cutanée

On n'a pas étudié ce délai chez 2 patients ayant décédé avant le contrôle de leur maladie

Chez plus que 80% des patients (15/18), la cicatrisation du cc était précoce par rapport à celle de l'atteinte cutanée du reste du corps

Chez 5/18 patients (27,7%), la cicatrisation du cc était concomitante avec celle de l'atteinte cutanée du reste du corps. Ces patients avaient tous des signes de surinfection au niveau du cc et une AAG dans 3 cas.

### 3-Délai de cicatrisation du CC après début du traitement

Le délai de cicatrisation du CC a été défini par l'arrêt d'apparition de nouvelles plaques alopéciques ou érosives ; ce délai est réparti comme suivant :

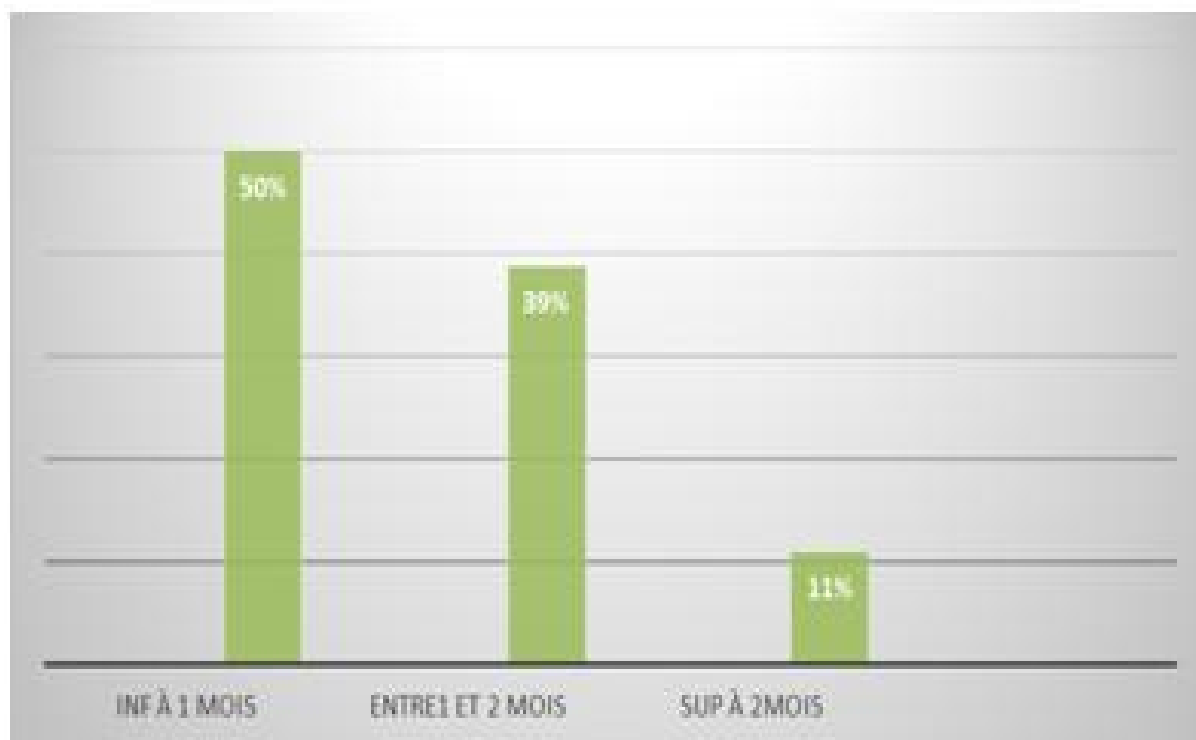


Figure 48 : Répartition selon le délai de cicatrisation du cuir chevelu

Le contrôle de la maladie au niveau du cc a été obtenu, dans 50% des cas, sur une période inférieure à 1 mois contrairement au délai de contrôle de la maladie en général qui était de 2 à 3 mois dans 45% des cas

Dans 39% des cas, la cicatrisation du cc a été obtenue au bout de 1 à 2 mois

Dans 11% des cas, la cicatrisation a été retardée sur une période supérieure à 2 mois

## 4-Délai de repousse des cheveux

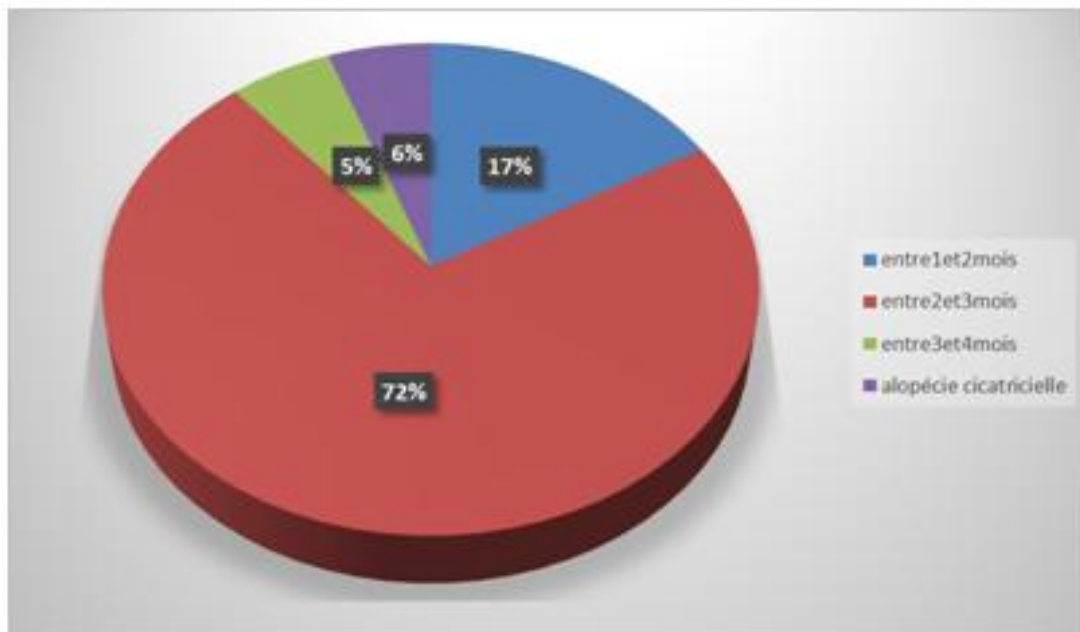


Figure 49 : Répartition selon le délai de repousse des cheveux du cc

L'aspect des cheveux après repousse était identique à celui des cheveux initiaux chez tous nos patients :

- 3 cas/18 soit 16% des cas ont présenté une repousse des cheveux au bout de 1 à 2 mois
- 13 cas/18 soit 72% des cas ont présenté une repousse des cheveux au bout de 2 à 3 mois
- 1 cas/18 soit 5,5% des cas, a présenté une repousse des cheveux au bout de 3 à 4 mois
- 1 seul cas a présenté une alopecie cicatricielle



5-Répartition selon les complications

-Complications générales :

-Les complications générales ont été observées chez 85%des patients soit17cas/20 pendant cette période d'étude.

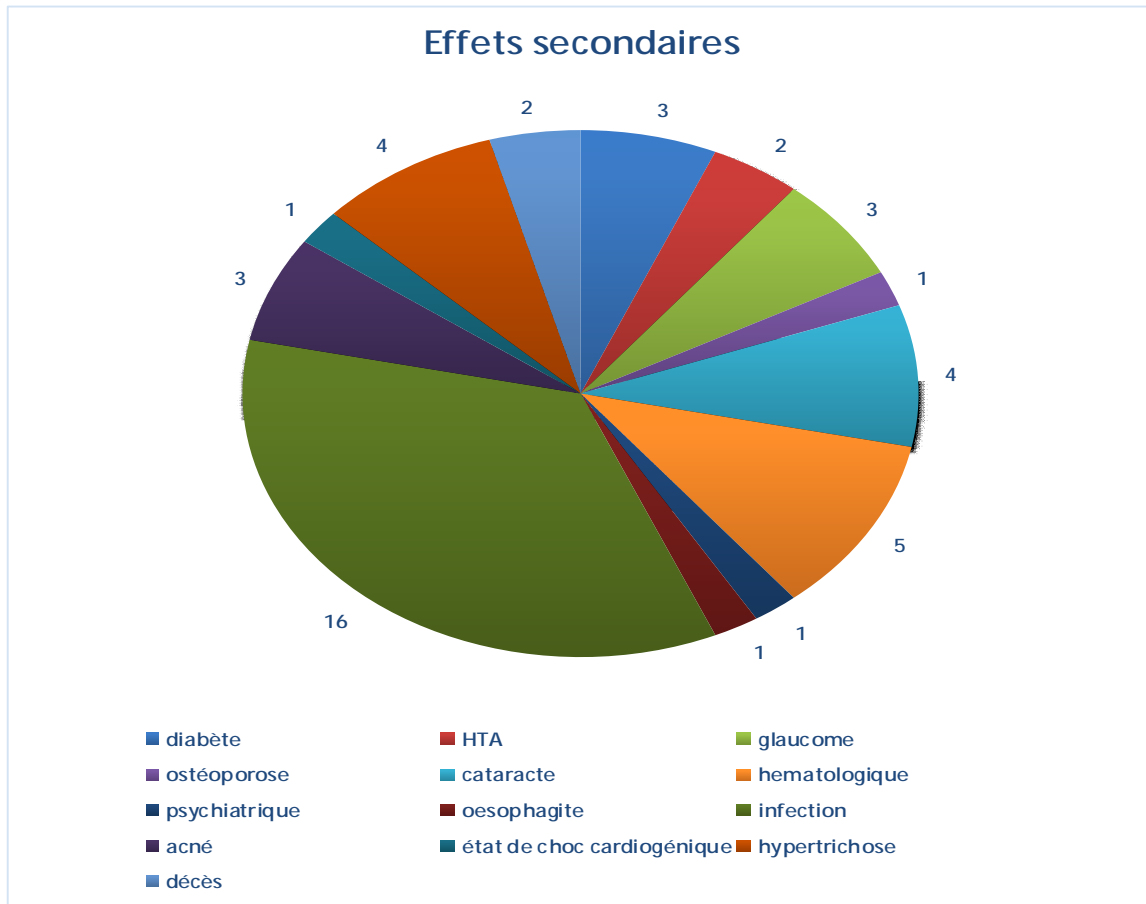


Figure 50 : répartition selon les complications générales

Les complications infectieuses comprennent :

Une otite bilatérale externe, un abcès dentaire, abcès sous mammaire, orchépididymite, tuberculose pulmonaire, 3 sepsis à point de départ cutané, pulmonaire, 3 états de choc septique dont 1 était refractaire conduisant au décès, un abcès de la fosse cérébrale postérieure, une kératite herpétique, 2 conjonctivites bactériennes et 2gales

-les complications chez les autres 21 patients ayant un pemphigus sans atteinte du cc pendant la même période, ont été observées chez 70% des cas

-Les complications au niveau du cc :

- Une cicatrisation sur le mode végétant du cc chez un patient suivi pour un pemphigus vulgaire



Figure51 : lésions végétantes sur le cuir chevelu survenues au cours du traitement d'un PV

- Une alopecie cicatricielle chez une patiente



Figure52 : Plaque d'alopecie cicatricielle chez une patiente suivie pour PV

## 6- Evolution à moyen et à long cours

Pendant cette période de suivi, on a détecté

- 1 cas de rechute au niveau du cc après 2mois du début de la dégression de la corticothérapie
- 1 cas de rechute au niveau cutané et du cc après 8 mois du début de la dégression de la corticothérapie
- Les autres patients sont en cours d'hospitalisation ou du suivi à la consultation des anciens malades

# DISCUSSION

Le pemphigus est une pathologie auto-immune rare. L'atteinte du cc a été rarement étudiée dans la littérature. Notre série est la première étude prospective réalisée au Maroc à propos des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, dermoscopiques, thérapeutiques et évolutives.

## I-Epidémiologie

### 1- Incidence et prévalence

#### A- Pemphigus en général

-Sur le plan international : (13,14)

L'incidence et prévalence du pemphigus dans le monde sont faibles.

Son incidence est variable selon les auteurs (de 1 à 16 nouveaux cas par million d'habitants et par an). (13)

- Répartition selon le type du pemphigus :

Il existe des formes sporadiques et endémiques de pemphigus foliacé.

Les incidences des diverses formes de pemphigus varient d'un pays à l'autre: le pemphigus vulgaire est le plus répandu en Europe et aux États-Unis, tandis que le pemphigus foliacé est plus répandu en Afrique du Nord, en Turquie et en Amérique du Sud. Le pemphigus foliacé endémique (également connu sous le nom de fogo selvagem ou pemphigus foliacé brésilien) est une variante de la maladie qui est fréquemment diagnostiquée dans certaines régions du Brésil et d'autres régions, y compris la Tunisie et Colombie.

- Répartition selon les groupes ethniques :

Plusieurs études ont calculé l'incidence dans des populations et des groupes ethniques différents. L'incidence du pemphigus auto-immun est plus élevée dans les populations juives, en particulier d'origine Ashkénaze, chez les japonais et les indiens par rapport à l'incidence observée en Amérique du Nord ou en Europe de l'Ouest.

- Répartition selon les pays et les latitudes :

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 élevées. L'incidence annuelle était de 0,76 cas par million d'habitants en Finlande, 1,7 cas en France, 3 en Italie, et 6,7 en Tunisie. La majorité des études concerne le bassin méditerranéen ou le Moyen-Orient: (Bulgarie, Macédoine, Turquie, Israël, Iran, Tunisie et Grèce ).

**Tableau 4 : Incidence du pemphigus auto-immun dans le monde (14)**

Country (from northern to southern locations)	Latitude	Mediterranean Basin	Incidence in total population / 10 <sup>6</sup>	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		Kyriakidis 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

-Sur le plan national :

Le pemphigus est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente au maroc

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 5 : Incidence du pemphigus dans les études marocaines**

	Série Casablanca (15) 1986-1996	Série Rabat (16) 1989-2004	Série Marrakech (15) 1990-2017	Série Fès (17) 2008-2010
Nombre de cas	96	141	282	74

## B- Pemphigus et atteinte du cuir chevelu (18, 19, 20, 21, 22, 23)

En cherchant dans la littérature, aucune étude sur l'épidémiologie du pemphigus du cuir chevelu n'a été réalisée sur le plan national ni international.

Le cuir chevelu peut être le site exclusif de la maladie (18), comme il peut faire partie d'une atteinte plus diffuse.

La fréquence de la participation du cuir chevelu dans le pemphigus varie entre 16% et 60% (19), quelque soit le type de pemphigus.

Dans notre étude, on a colligé 20 cas de pemphigus associant une atteinte du cuir chevelu parmi 41 cas de pemphigus soit 48,7% des pemphigus, ce qui rejoint les données de la littérature.

Parmi 17cas de pemphigus profond, on a eu 8 cas de pemphigus associant l'atteinte du cuir chevelu soit 47% des PP.

Parmi 24 cas de pemphigus superficiel, on a eu 12 cas de pemphigus associant l'atteinte du cuir chevelu soit 50% des PS.

Dans une thèse réalisée à la faculté de médecine de Fès intitulée « la prise en charge du pemphigus », la fréquence de l'atteinte du cuir chevelu était similaire à nos résultats puisqu'elle était observée chez 51,6% des patients (17) sans précision toutefois du type de pemphigus concerné.

## 2- Répartition en fonction de l'âge

L'âge moyen de nos patients est de 52,6 ans, ce qui rejoint les données de la Littérature à propos du pemphigus en général, en effet le pemphigus atteint avec prédilection les sujets d'âge moyen (50—60 ans ) ( 24,14).

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

Pour le pemphigus du cc, il n'y a pas d'études dans la littérature dans ce sens.

### 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. (25)

Dans une étude rétrospective réalisée en Espagne, le sex ratio F/H est de 1,55/1. (25)

Tableau 6 : Prévalence, incidence et sex ratio du pemphigus pemphigus dans certains pays du monde(26)

	Prevalence	Incidence	Dominant form	Mean age	Sex
Iran	30	1.0	PV	42	1.5/1
Brazil	3.4	—	PF*	—	—
Jerusalem	—	1.6	PV	—	—
Saudi Arabia	1.56	0.16	PV	40	2.2/1
Ile-de-France	—	0.1–0.7	PV	—	1.2/1
Tunisia	—	0.67	PF	39	4.1/1
Tunisia (Sausse)	—	0.4	PF	—	4.1/1
Bamako	—	0.29	PF	46.7	4.1/1
Connecticut (total)	—	0.42	—	—	—
Connecticut (Jewish, adult)	—	3.2	—	—	—
Bulgaria	0.36	0.47	PV	—	—
Finland	—	0.076	—	—	—
Kuwait	—	—	PV	36	2/1
Oxford, UK	—	—	PV = PF	—	1/1
Croatia	—	—	—	53	2/1
South Africa	—	—	—	49	1.4/1
Italy	—	—	—	54	1.43/1
Korea	—	—	PV	44.9	1.3/1

Tableau 7 : sex ratio du pemphigus pemphigus dans les études marocaines

	Série Casablanca (15)	Série Rabat (16)	Série Marrakech(15)	Série Fès(17)
Sexe ratio F/H	2,3	1,43	2,5	1,12

Pour le pemphigus du cc, on n'a trouvé aucune étude dans la littérature sur l'association de cette forme avec un sexe particulier.

Dans notre série, on a eu un sex ratio F/H=0,81, avec une légère prédominance masculine contrairement aux autres études des pemphigus montrant le plus souvent une nette fréquence féminine (27)



#### 4- Les habitudes toxiques

Dans notre série, 5/20 patients soit 25 % sont des tabagiques chroniques avec 3 patients ayant été sevrés dans les 2, 6 et 8 mois respectivement avant l'installation de la symptomatologie.

L'effet protecteur du tabagisme sur certains troubles cutanéomuqueux 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, fumer pourrait améliorer l'évolution clinique de la maladie et l'arrêt de fumer constitue un facteur de risque de PV(28) il n'existe pas d'études spécifiant le rôle du tabac sur le pemphigus du cc.

#### 5- Antécédents personnels et comorbidité :

Le pemphigus est une maladie chronique caractérisée par des poussées aiguës et des remissions. Des facteurs génétiques et exogènes influencent le développement du pemphigus.

En cherchant dans la littérature, on a trouvé des études sur les comorbidités associées au pemphigus, mais aucune étude n'a été réalisée concernant les comorbidités spécifiques au pemphigus du cc.

Une étude, publiée en 2016 aux États-Unis(29), a trouvé des risques significativement plus élevés de nombreuses comorbidités médicales et mentales chez des patients de l'étude hospitalisés avec pemphigus, y compris les infections, les maladies auto-immunes, cardiovasculaires, endocriniennes, les troubles hématologiques et neuropsychiatriques. En particulier, il y avait un certain nombre de nouvelles associations démontrées, y compris la myasthénie, la sclérodermie, l'embolie pulmonaire, l'insomnie, la maladie de Parkinson, la leucémie et les lymphomes non hodgkiniens, mais à l'inverse aucune association avec les autres types de cancers.

▼ L'association aux néoplasies :

Bien que le pemphigus paranéoplasique et la pemphigoïde avec l'antilaminine 332 aient été associés à diverses affections malignes, la malignité chez le pemphigus vulgaire et le pemphigus foliacé a été mal étudiée. Une série de cas de 496 patients avec pemphigus au Japon n'a observé aucune association entre pemphigus et malignités internes.(30)

Une enquête épidémiologique récente réalisée sur 8,3 millions de sujets en Allemagne, a observé que le pemphigus vulgaire a été associée à des hémopathies malignes, ainsi que le cancer de l'oropharynx, cancer gastro-intestinal et cancer du côlon.(31)

Les résultats de l'étude(29) ont corroboré les résultats des études sur les cancers hématologiques et leur lien au pemphigus, à savoir la leucémie et le lymphome non hodgkinien. Les patients atteints de pemphigus avaient plus de possibilités de leucémie et de lymphome non hodgkinien chez les adultes jeunes comme chez les plus âgés. Cependant, il n'y avait pas de relation avec d'autres cancers.

Dans notre étude, aucun cas de pemphigus paranéoplasique ni de cancer hématologique ou d'organe n'a été découvert au cours de l'étude.

▼ L'association à des maladies auto-immunes :

Des observations isolées d'association à des maladies auto-immunes ont été publiées (lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, pemphigoïde bulleuse..).(32)

Par rapport aux sujets témoins, les patients atteints de pemphigus étaient beaucoup plus susceptibles d'avoir le syndrome de Sjögren (odds ratio [OR]: 15,0; intervalle de confiance de 95% [CI]: 3,16-71,5), un psoriasis (OR: 7,18; IC à 95%: 5,55- 9.29), un lupus érythémateux systémique (OR: 4.46; IC 95%: 1.88-10.6) et une pelade (OR: 2.68; IC 95%: 1.26 5.67). Cependant, Selon les analyses stratifiées par sexe, l'association entre le pemphigus et le syndrome de Sjögren ou la pelade ne

s'est révélée significative que chez les patients de sexe féminin. En outre, ils ont découvert que les patients atteints de pemphigus ont un risque accru de psoriasis.  
(33)

Certains rapports de cas et études de cohorte ont lié le pemphigus à diverses conditions auto-immunes telles que la thyroïdite auto-immune, lupus érythémateux disséminé et myasthénie.(34,35). Il existe des études controversées concernant l'association du pemphigus avec la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type I et la thyroïdite auto-immune.(36) (29)

Plusieurs raisons peuvent expliquer les différences observées entre les résultats (différence de gravité des pemphigus inclus dans les études, les différences d'âge, de la race / l'ethnicité et le sexe)

Dans notre série nous rapportons l'association à une thyroïdite auto-immune, à un vitiligo universalis et à une polyarthrite rhumatoïde dans un cas chacun.

#### ▼ La maladie cardiovasculaire :

La maladie cardiovasculaire a été récemment montrée être associée avec le pemphigus. L'excès du risque cardiovasculaire peut être expliqué par l'inflammation chronique, la diminution de l'activité physique secondaire aux démangeaisons et à la douleur, comme dans d'autres dermatoses inflammatoires ou l'utilisation de corticostéroïdes systémiques. Tandis que l'étiologie exacte n'est pas claire, il est crucial d'évaluer soigneusement l'état cardiovasculaire des patients atteints de pemphigus. Pour exemple, l'insuffisance cardiaque congestive, infarctus sous-endocardique et la maladie coronarienne étaient les quatrième, dixième et onzième raisons les plus courantes d'admission à l'hôpital chez les patients avec un diagnostic secondaire de pemphigus.(37)

Les risques de diabète sucré étaient plus élevés dans tous les groupes d'âge, alors que l'hypertension artérielle était importante en particulier chez les enfants et les jeunes adultes. Bien que le diabète sucré soit probablement cortico-induit, ces

facteurs de risque cardiovasculaires doivent encore être strictement gérés dans le pemphigus. (38)

Dans notre étude, on a mentionné à l'admission 3 cas le diabète type 2, 2 cas avec une dyslipidémie et 2 cas d'hypertension artérielle initiale.

#### ▼ Psychiatriques

Le pemphigus nuit de manière significative à la QV des patients. La QV des patients atteints de pemphigus est significativement en corrélation avec la gravité clinique. Par conséquent, une attention particulière devrait être accordée à la QV et aux états psychologiques des patients comme celle accordée à l'état clinique.(39)

La dépression était le seul trouble psychiatrique considérablement augmenté chez les patients atteints de pemphigus par rapport aux témoins. L'abus d'alcool et le tabagisme ne diffèrent pas entre les groupes. La dépression était surreprésentée dans une grande population de patients atteints de pemphigus, indiquant le trouble comme une possible comorbidité significative. Après avoir contrôlé les facteurs de confusion, y compris l'âge, le sexe et la durée de la thérapie par corticothérapie, l'association avec la dépression a persisté (OR = 1,19, IC 95%: 1,12-1,27),  $p < 0,001$ ).

La prévalence accrue de la morbidité dépressive, surtout en présence d'un traitement de corticostéroïdes couramment prescrit, souligne la nécessité d'une évaluation et d'une intervention psychiatrique chez ces patients.(40)

Dans l'étude (29), ils ont trouvé que le pemphigus était associé à des taux plus élevés de dépression et de maladie de Parkinson. La dépression est survenue dans tous les groupes d'âge, y compris les enfants. Elle a démontré aussi une variété de comorbidités diverses qui ont été vues être associées au pemphigus. L'insomnie peut être due à une combinaison de lésions douloureuses du pemphigus empêchant les patients de s'endormir et les effets nocifs du pemphigus sur les comportements de sommeil des patients et la santé émotionnelle.

Une étude (41) a comparé la prévalence de schizophrénie chez 1985 patients ayant un pemphigus et 9874 témoins. La prévalence de la schizophrénie était plus élevée chez les patients atteints de pemphigus par rapport au groupe témoin (2,0% v. 1,3% respectivement  $p = 0,019$ ). Dans une analyse multi variée, le pemphigus était significativement associé à la schizophrénie (OR, 1,5; IC à 95%, 1,1-2,2). L'association était plus importante chez les femmes, les patients de plus de 60 ans et les juifs.

Dans notre étude, un patient a présenté un trouble psychotique au 6<sup>ème</sup> mois du début du traitement et un autre patient avait dans les antécédents une notion de bouffées délirantes aiguës 2 ans avant son hospitalisation.

#### ▼ Les infections

Les enfants et les adultes de tous les âges atteints de pemphigus avaient des risques plus importants d'un large éventail d'infections. L'utilisation chronique de médicaments systémiques immunosuppresseurs, le dérèglement immunitaire et la barrière cutanée compromise dans la peau dénudée peuvent tous contribuer à un risque infectieux accru au cours du pemphigus.

Une étude précédente de 155 patients atteints de pemphigus vulgaire a révélé que plus le pemphigus est jugé comme sévère par un «indice de sévérité du pemphigus», plus il est associé à des taux plus élevés d'infections, en particulier les infections pulmonaires, cutanées bactériennes et urinaires.(42)

Les patients avec pemphigus peuvent être prédisposés également aux infections opportunistes, surtout au cours de la première année du diagnostic.(43)

Dans l'étude(29), ils ont trouvé des associations significatives avec les infections bactériennes, virales et fongiques, les infections cutanées, cellulite, pneumonie, septicémie, les infections par le virus de l'herpès simplex et les infections urinaires. Beaucoup d'entre elles sont des maladies graves qui peuvent avoir été évitables avec l'amélioration des soins dermatologiques ambulatoires.

▼ Autres

-Le pemphigus était également associé à des taux plus élevés d'embolie pulmonaire, d'atélectasie et d'ulcères de pression. (29)

-Démminéralisation osseuse, cataracte, glaucome et insuffisance surrénalienne ont été tous associés au pemphigus. L'ostéoporose était significativement associée au pemphigus dans tous les groupes d'âge (29), indiquant que les cliniciens devraient examiner attentivement la santé des os chez les patients atteints de pemphigus. Les préoccupations des patients liées à l'acuité visuelle devraient susciter la suspicion de glaucome à tout âge et la cataracte chez les personnes âgées

De futures études sont nécessaires pour déterminer si ces comorbidités peuvent être atténuées par l'utilisation de traitements systémiques non stéroïdiens. Indépendamment, il est nécessaire de poursuivre le développement d'agents systémiques non stéroïdiens plus sûrs et plus efficaces pour le pemphigus.

## 6- Les Facteurs exogènes :

Les différents facteurs qui peuvent causer la maladie peuvent être décrits par l'acronyme PEMPHIGUS: PEsticides, Malignancy, Pharmaceuticals, Hormones, Infectious agents and Immunization, Gastronomy, Ultraviolet radiation, and Stress.(44)

▼ La prise médicamenteuse :

Il existe trois groupes de structures chimiques dans les médicaments qui peuvent provoquer un pemphigus:

- le radical Sulfhydryle (médicaments thiol ou médicaments SH) : Captopril, Pénicillamine et Sodium d'or thiomalate. Le premier rapport du pemphigus médicamenteux impliquait la pénicillamine. Environ 7% des patients prenant la pénicillamine pendant au moins 6 mois développent un pemphigus.

Les médicaments du groupe thiol sont capables d'activer des enzymes protéolytiques, d'interférer dans les activités enzymatiques des kératinocytes et de se lier aux Dsg1 et 3, incitant la réponse immunitaire ou empêchant le rôle de ces desmogleines dans l'adhésion cellulaire.

- Médicaments au phénol : L'Aspirine, la Rifampine, la Lévodopa et l'Héroïne  
Entrainant l'acantholyse en participant à la régulation et la synthèse des protéases et du complément.

- non thiol non phénol drugs : Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)  
Bloqueurs des canaux calciques, Glibenclamide et Dipyron (44), agissant par différents mécanismes.

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.(44)

En 2017, un cas a été rapporté de pemphigus vulgaire développé 6 mois après l'utilisation de la Gliptine (inhibiteurs de la Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4)) (45) et un autre de pemphigus induit initialement par le Secukinumab (Ac monoclonal anti IL-17) puis ayant récidivé après l'introduction du Tocilizumab (antagoniste du récepteur de IL6). Jusqu'à présent, c'est le seul cas de pemphigus à la suite de biothérapie qui a été signalé. D'où le rôle du dermatologue dans la déclaration à la pharmacovigilance des effets secondaires des nouveaux médicaments(46)

Dans notre série une prise médicamenteuse a été retrouvée chez 9 patients : Alpha bloquant, Beta2 mimétique, Méthotrexate, Simvastatine dans un cas chacun, la Metformine dans deux cas, la contraception orale à base d'oestroprogestatifs dans 2 cas.

Chez tous les patients, on avait noté la notion de prise occasionnelle d'aspirine et de paracétamol sans pouvoir les avoir incriminés.

□ Dermate de contact : De rares observations de pemphigus développés après une 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. (13)

Une étude réalisée à Fès sur le pemphigus (17), a incriminé le rôle du tannin chez 8 artisans à la Médina de Fès.

Dans notre étude, on a noté 6 agriculteurs qui ont un contact avec les pesticides et 2 patients ayant un contact avec les produits de maçonnerie.

☐ Les soins capillaires 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. (47)

Dans notre étude, on a noté 6/9 patientes utilisant le Henné régulièrement depuis plusieurs années pouvant entrainer ou faciliter l'apparition l'atteinte du cc au cours de la maladie.



Figure 53: localisation du cc chez une patiente ayant un PS avec application régulière du Henné



☐☒ soleil:

Le pemphigus vulgaire et foliacé sont classés parmi les dermatoses exacerbées par le soleil(48)

Dans notre étude, la plupart des patients ont été hospitalisés (aggravation de la symptomatologie) au cours de la période Juin-Septembre (fin du printemps et été).

☐☒ 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 (49). Ces même auteurs ont objectivé que trois composés dérivés de l'ail sont capables d'induire une acantholyse in vitro (50)

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.

☐☒ Infections virales : 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-immunes. (51)

Les infections virales, en particulier les infections à virus de l'herpès, ont été identifiées comme des déclencheurs potentiels du PV qui, en plus, entraînent de graves complications chez ces patients. HSV-1, HSV-2, CMV , HHV-6 et HHV-7 ont été aussi identifiés(52)

Des études ont montré que la survenue d'infection à HSV au cours des dernières semaines est un des facteurs de risque du PV. (28)

☐☒ *Mulium 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 des patients prédisposés (HLAII) ; ces Ac interagissent avec les Ag épidermiques avec un pouvoir acantholytique. Le composant Antigénique serait un composant de la salive de la mouche. (53)

□ 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 (54).

- Les facteurs hormonaux

L'augmentation de la parité (un plus grand nombre de naissances) a été rapportée comme facteur protecteur contre le PV. (55)

## 7- Antécédents familiaux de pemphigus

Quelques cas familiaux ont été rapportés, cependant le pemphigus vulgaire reste sporadique et de rares cas impliquant principalement des parents de premier degré ont été notés. (56)

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 détectée avec une fréquence élevée chez les proches des patients. (53)

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 interkératinocytaire : le desmosome. La fixation des anticorps a pour conséquence la perte d'adhésion entre les kératinocytes appelée «acantholyse», et la formation de bulles intraépidermiques .(57)

L'acantholyse peut également être observée dans les follicules pileux. L'atteinte du cuir chevelu peut être un facteur de risque de complications et de résistance au traitement.

Bien que le cuir chevelu soit communément impliqué au cours du pemphigus, l'histopathologie des lésions du cuir chevelu n'a pas été largement discutée dans la littérature à ce jour. Les données de la littérature sont limitées à quelques cas rapportés, décrivant l'implication de l'épithélium folliculaire au cours du pemphigus vulgaire et foliacé(23)(5)(6)

### A-Atteinte cutané-muqueuse du pemphigus

#### 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. (58, 32,59)

Dans l'épiderme ainsi que dans les autres épithéliums, différents types de *jonctions d'adhérence (adherens junctions)* ont été identifiés et caractérisés sur le plan moléculaire. Elles correspondent à des zones d'étroit rapprochement entre les membranes cytoplasmiques de deux cellules adjacentes, liées à des plaques sous-

membranaires d'environ 10-30 nm d'épaisseur. Ces complexes constituent un lien entre la surface de la cellule et le cytosquelette ; ils peuvent aussi être impliqués dans la transmission de signaux d'activation intracellulaire. Ils sont ainsi essentiels au maintien de l'intégrité de l'épithélium et à la régulation de nombreux phénomènes biologiques tels que la croissance et la différenciation cellulaire. Ces complexes ne sont pas des structures figées, leur état d'assemblage pouvant être modulé au cours de la différenciation épidermique et des mouvements cellulaires, ou par des signaux intra- ou extracellulaires.

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: les desmosomes pour les premières et les jonctions adhérentes (*zonula adherens*) pour les secondes(58)

□ Les desmosomes :(maculae adherens)

Sont les complexes majeurs de l'adhésion entre les kératinocytes dans l'épiderme. Ils sont également trouvés dans la plupart des tissus de l'organisme (vessie, épithélium intestinal ou pulmonaire, myocarde. . .) (60)

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. (58)

Ce sont des structures symétriques avec de part et d'autre d'une ligne dense extracellulaire, et de chaque côté de cette ligne dense, on distingue: une zone claire aux électrons dénommée desmoglémie, la membrane cytoplasmique des kératinocytes

et une plaque accolée à la face interne de cette membrane sur laquelle s'accrochent des filaments intermédiaires (61,62).

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

- Les principales molécules transmembranaires sont :

□ Les desmoglénines 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.

Dans l'épiderme, la distribution des cadhérines desmosomales n'est pas homogène

La Dsg3 et la Dsc3 sont présentes dans les kératinocytes basaux et immédiatement suprabasaux de l'épiderme et sont fortement exprimés dans l'épithélium muqueux. Elles disparaissent ensuite progressivement alors qu'apparaissent les Dsg1 et Dsc1 dont l'expression devient maximale au niveau de la couche granuleuse de l'épiderme mais minimale au niveau des muqueuses(32)(60)

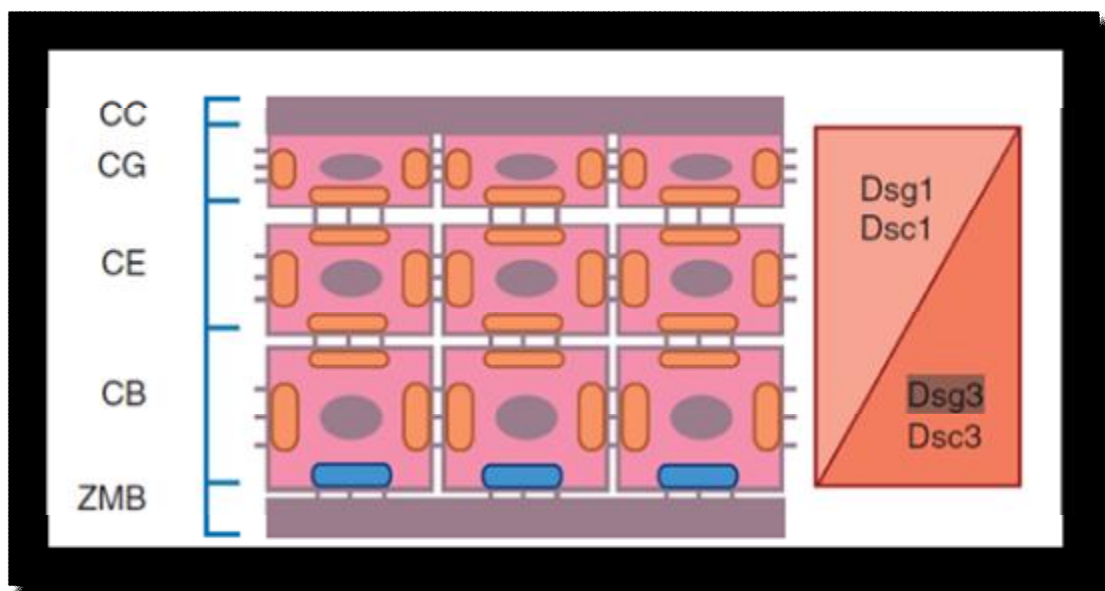


Figure 54 : Localisation des desmosomes (rouge) et des hémidesmosomes (bleu) dans l'épiderme. La distribution des différentes desmoglénines (Dsg) et des desmocollines (Dsc) est variable au sein de l'épithélium malpighien.(32)

Les principales molécules des plaques sont les desmoplakines DP1 et DP2, l'envoplakine, la périplakine, la plakoglobine et les plakophilines PP1 et PP2.(58)

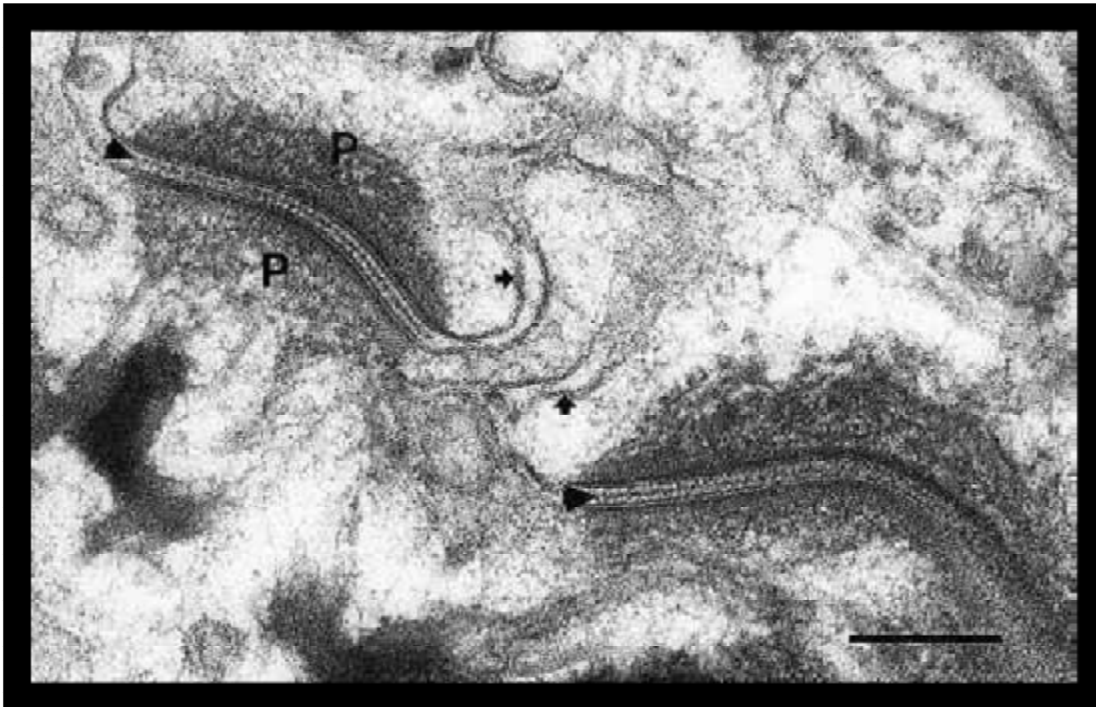


Figure55 : Aspect ultrastructural d'un desmosome. (34)

On reconnaît la membrane cytoplasmique de deux kératinocytes (petites flèches), les plaques desmosomales (P), l'ancrage cellule-cellule est montré par les grosses flèches

☐ 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, Ecadhérine et P-cadhérine, et de molécules cytoplasmiques, telles que la plakoglobine, l' $\alpha$ - et la  $\beta$ -caténine et la vinculine, qui sont reliées au cytosquelette d'actine.

Lors du développement embryonnaire, les jonctions adhérentes jouent un rôle essentiel dans la morphogenèse cutanée où elles assurent le maintien de la stratification épidermique. Une perturbation de ces jonctions entraîne une perte de la polarisation des kératinocytes, ce qui pourrait les rendre aptes à disséminer ou à métastaser. Les cadhérines classiques sont par ailleurs impliquées dans l'adhésion des cellules de Langerhans et des mélanocytes aux kératinocytes

□ 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.

□ Les jonctions communicantes, aussi appelées jonctions *gap* ou jonctions *lacunaires* ou encore jonctions perméables ou macula communicans

Rôle dans les échanges intercellulaires d'ions et de molécules hydrophiliques de faible poids moléculaires. Les composés majeurs de ces jonctions sont les connexines. (59, 58,32)

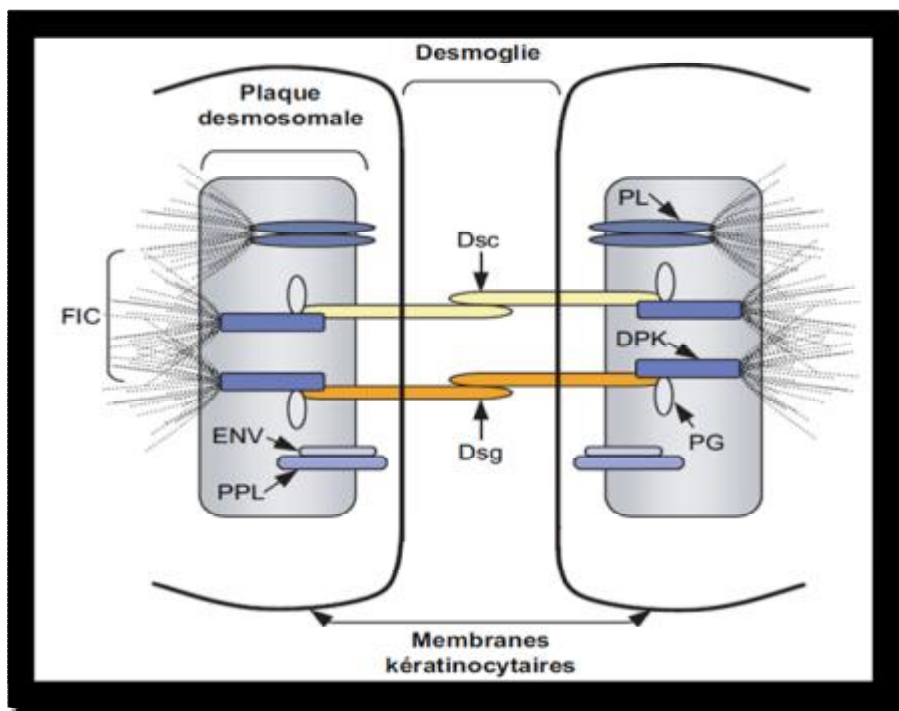


Figure 56: organisation moléculaire du desmosome (59)

(Les desmoglérines (Dsg) et les desmocollines (Dsc)) qui forment la desmoglie et, d'autre part, de protéines cytosoliques, les plakines (les desmoplakines (DP), la plectine (PL), l'envoplakine (ENV) et la périplakine (PPL)) et la plakoglobine (PG) qui forment la plaque desmosomale. Les cadhérines desmosomales interagissent : (i) entre-elles par leur extrémité N-terminale, (ii) avec la PG et les DP par leur domaine cytosolique. Les filaments intermédiaires de cytokératine (FIC) sont fixés à la plaque desmosomale via des interactions avec les DP et la PL.

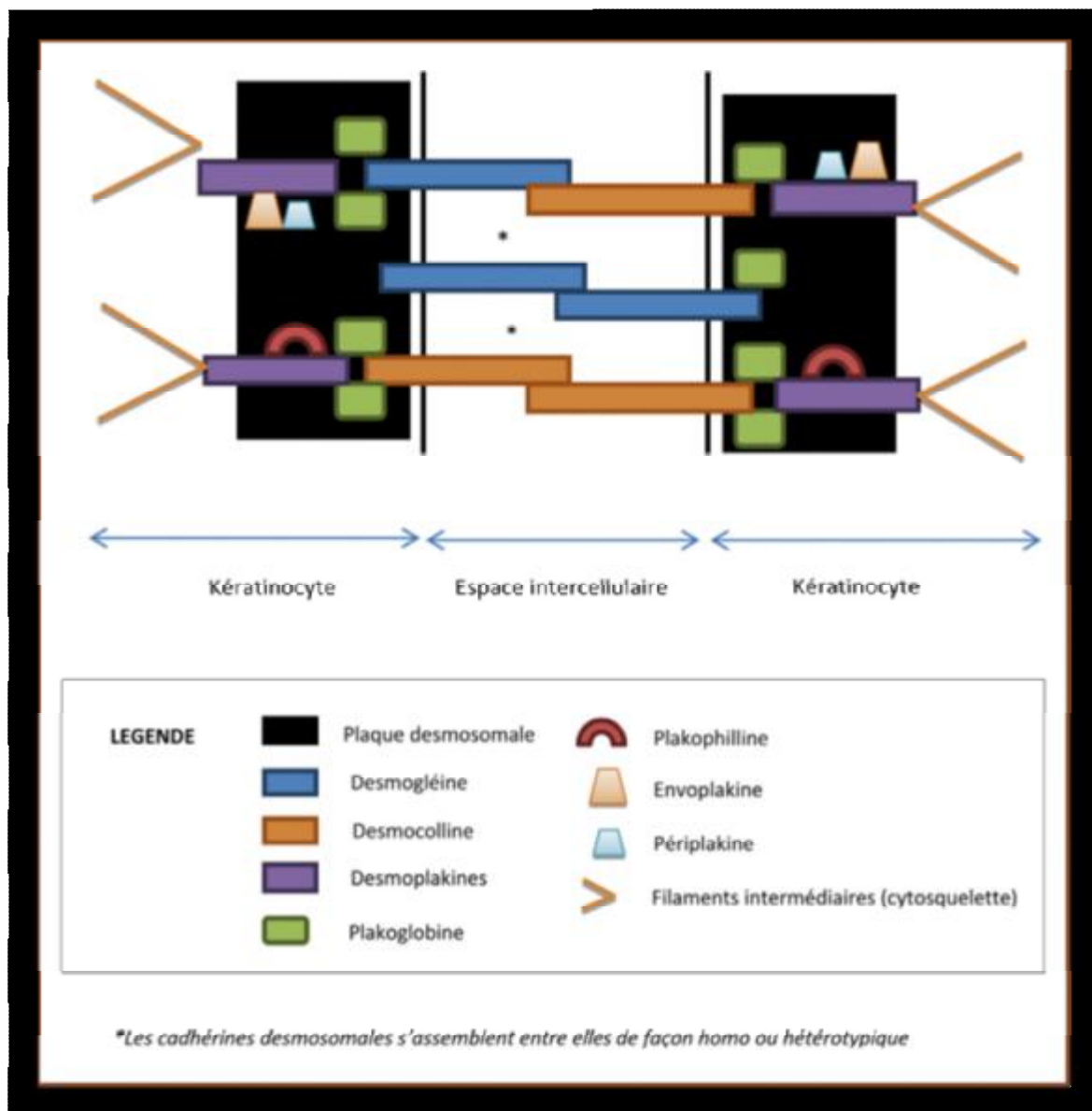


Figure57 :Structure d'un desmosome.(60)



## 2-Les auto-antigènes cibles (59, 63, 64)

### 2-1-Les classes des antigènes :

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 8.

Tableau 8: Auto-antigènes majeurs des pemphigus (158)

Type de pemphigus	Autoantigène (poids moléculaire)
<i>Pemphigus superficiel</i> Pemphigus foliacé Pemphigus séborrhéique Pemphigus érythémateux Pemphigus endémique ( <i>fogo selvagem</i> )	Desmogléine 1 (160 kDa)
<i>Pemphigus vulgaire (et végétant)</i> Atteinte muqueuse Atteinte cutanéomuqueuse	Desmogléine 3 (130 kDa) Desmogléine 3 et desmogléine 1
<i>Pemphigus paranéoplasique</i>	Complexe paranéoplasique : HD1-plectine (500 kDa) Desmoplakine I (250 kDa) Antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse BPAG1 (230 kDa) Desmoplakine II (210 kDa) Envoplakine (210 kDa) Périplakine (190 kDa) Non déterminé (170 kDa) Desmogléine 1 (160 kDa) Desmogléine 3 (130 kDa)
<i>Pemphigus hérpétiforme</i>	Desmogléine 1 (le plus souvent) (160 kDa) Desmogléine 3 (130 kDa)
<i>Pemphigus à IgA</i> Type SPD Type IEN (type I) Pemphigus vulgaire à IgA (IEN type II) Pemphigus foliacé à IgA (IEN type III)	Desmocolline 1 (105-115 kDa) Inconnu Desmogléine 3 (130 kDa) Desmogléine 1 (160 kDa)

## 2-2-répartition des antigènes : Théorie de compensation (65)

La localisation de l'acantholyse dans le pemphigus vulgaire et foliacé, s'explique par la théorie de la compensation de la desmogleine. Cette théorie a été introduite par Stanley en 2000 et était basée sur l'observation que l'expression de desmogleine 1 et 3 dans l'épiderme et la muqueuse diffèrent sensiblement (63). L'expression de la desmogleine 1 est significativement plus élevée dans l'épiderme par rapport à la muqueuse. L'expression la plus élevée de la desmogleine 1 est observée dans les couches superficielles de l'épiderme. La desmogleine 3 est exprimée dans toute la muqueuse et l'épiderme, avec l'expression la plus élevée observée dans la couche basale. Selon la théorie de la compensation, l'acantholyse sur les muqueuses dans le pemphigus vulgaire résulte d'une forte expression de la desmogleine 3 qui réagit avec les anticorps anti-desmogleine 3 et de l'incapacité de

la desmogleine 1 à compenser cette réaction en raison de son expression insuffisante. Les anticorps anti-desmogleine 1 sont incapables de provoquer de l'acantholyse dans les muqueuses, car la perte de fonction de la desmogleine 1 est compensée par une forte expression de la desmogleine 3.

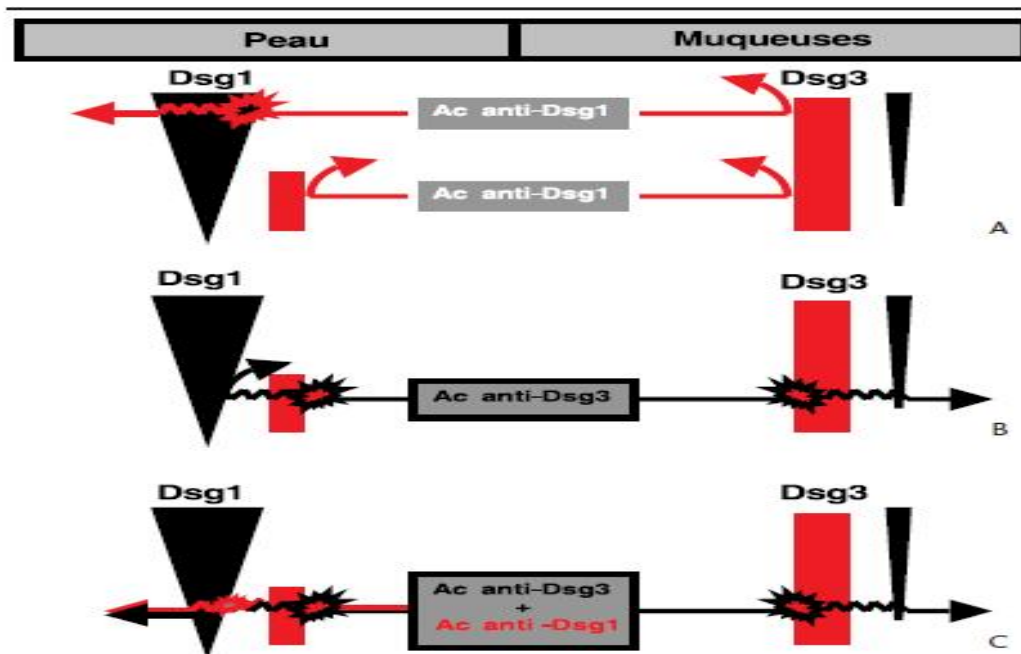


Figure 58 : Représentation schématique de la distribution relative de la desmogleine (Dsg)1 et de la Dsg3 dans la peau et la muqueuse buccale. Illustration schématique du déterminisme du niveau de clivage dans les différentes formes de pemphigus.(34)

A. Les anticorps (Ac) anti-Dsg1 seuls ne peuvent entraîner l'acantholyse au niveau de la muqueuse buccale et des couches profondes de l'épiderme car la Dsg3 est significativement exprimée et assure à elle seule l'adhésion. À l'inverse, ils sont responsables d'un clivage superficiel au niveau de la peau car la Dsg3 n'est pas exprimée dans les couches superficielles de l'épiderme et ne compense donc pas les fonctions d'adhésion de la Dsg1.

B. Les anticorps anti-Dsg3 seuls sont responsables du décollement muqueux puisque la Dsg1 est peu exprimée au niveau de la muqueuse buccale et ne peut à elle seule assurer l'adhésion. Dans la peau, ils sont responsables de lésions limitées au niveau des couches profondes du fait de la persistance de la Dsg1 à ce niveau.

C. Lorsque les anticorps anti-Dsg1 et anti-Dsg3 sont présents simultanément, Dsg1 et Dsg3 ne peuvent plus compenser leur activité d'adhésion à aucun niveau et le décollement survient à la fois sur la peau et les muqueuses.

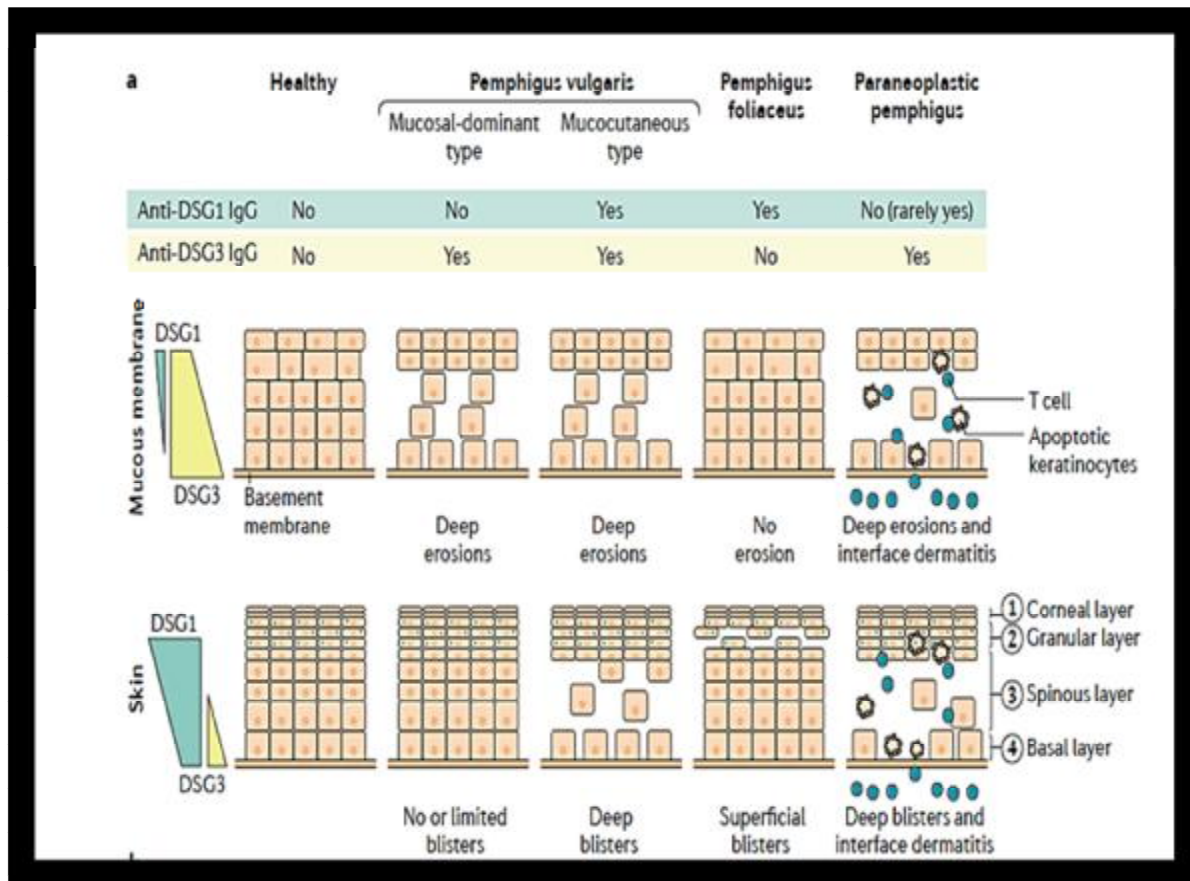


Figure 59 : Pathogenèse du pemphigus (66) :

Les niveaux de distribution et d'expression de la desmogléine 1 et de DSG3 varient dans la peau et les muqueuses. La théorie de la compensation indique que le développement de bulles dans la peau ou la muqueuse ou les deux dépend du type de DSG ciblé par les auto-anticorps. Dans le type de pemphigus vulgaire dominant les muqueuses, les anticorps IgG anti DSG3 induisent des érosions dans la muqueuse buccale, où DSG3 est le type de DSG le plus abondant, mais ne provoquent pas de bulles cutanées, car il y a compensation de DSG1. De même, les anticorps anti-DSG1 du pemphigus foliacé induisent des cloques superficielles dans la peau mais pas dans la muqueuse buccale. Dans le type muco-cutané de pemphigus vulgaire, des anticorps IgG anti-DSG3 et anti-DSG1 sont présents, ce qui entraîne des bulles et des érosions étendues de la peau et des muqueuses. Dans le pemphigus paranéoplasique, en plus de l'acantholyse induite par les réactions auto-immunes humérales, on observe également une réponse cellulaire auto-immune à

l'épiderme entraînant une apoptose kératinocytaire avec infiltration de cellules T dans l'épiderme, obscurcissement de la frontière dermo-épidermique, et une infiltration lymphocytaire dense de type bande dans le derme supérieur indiquant une dermatite d'interface.

### 3-Les auto-anticorps (32,59, 64,67)

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:

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 récurrence 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 (68)

Ø 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.

Ø 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 à 40% des cas. Les dépôts d'IgA individualisent le pemphigus à IgA.

Des dépôts de C3 sont mis en évidence dans 50% des cas. (64)

▼ Les mécanismes de l'acantholyse

Les mécanismes par lesquels les autoanticorps perturbent la fonction d'adhésion des desmogléines restent controversés. Certaines théories font intervenir un blocage direct de la fonction adhésive des desmogléines par les anticorps. D'autres suggèrent que l'acantholyse résulterait de l'activation de systèmes protéasiques par les autoanticorps.

▼ Mécanismes d'acantholyse non spécifiques de l'antigène

Une des hypothèses permettant d'expliquer l'acantholyse induite par les autoanticorps au cours du pemphigus repose sur la sécrétion par les kératinocytes d'activateurs de protéases responsables de la dégradation des glycoprotéines de la desmogleine.

L'activation du plasminogène entraîne la production de plasmine, enzyme protéolytique capable de digérer les protéines de la desmogleine

Enfin, il a également été montré que les kératinocytes sont capables de sécréter deux inhibiteurs de l'activateur du plasminogène (dont l'un peut prévenir l'acantholyse induite par les IgG de pemphigus) et qui interviendraient donc dans la régulation de l'activité protéasique induite par le kératinocyte.

le système plasminogène-plasmine pourrait n'intervenir que secondairement dans l'acantholyse et jouer un rôle uniquement dans l'extension des lésions.

Le rôle du complément dans l'acantholyse reste controversé. Des données concordantes indiquent que le système complémentaire n'est pas nécessaire à

l'induction de l'acantholyse. Il pourrait cependant jouer un rôle en amplifiant les lésions générées par d'autres mécanismes pathogènes.

le complément semble agir plus via le recrutement de cellules inflammatoires et par la libération de facteurs chimiotactiques que par l'action directe du complexe d'attaque. Le relargage par ces cellules d'enzymes protéolytiques pourrait faciliter l'acantholyse.

#### ▼ Mécanismes spécifiques de l'antigène

Des données récentes apportent des arguments convaincants en faveur d'une altération spécifique des fonctions adhésives de la Dsg1 et de la Dsg3 par les anticorps correspondants dans les différentes formes de pemphigus. En effet, une stricte corrélation entre la spécificité des anticorps transférés au souriceau nouveau-né (anticorps anti-Dsg3 et/ou anti-Dsg1) et le phénotype clinique et histologique de la maladie développée par l'animal a pu être montrée. Chez les patients atteints de pemphigus vulgaire, il a été montré que la présence d'anticorps anti-Dsg1 en plus des anticorps anti-Dsg3 est corrélée à l'extension des lésions cutanées. Au contraire, les patients n'ayant que des anticorps anti-Dsg3 ont une atteinte muqueuse pure. La topographie des lésions est en accord avec la distribution relative de la Dsg1, fortement exprimée au niveau de la peau, et celle de la Dsg3 fortement exprimée sur toute l'épaisseur de la muqueuse orale et sur les couches les plus basales de l'épiderme. Ainsi, l'acantholyse ne peut être obtenue au niveau de la peau que par l'action combinée d'anticorps dirigés contre la Dsg1 et contre la Dsg3 (acantholyse profonde du pemphigus vulgaire) ou l'action d'anticorps anti-Dsg1 seuls (acantholyse superficielle du pemphigus foliacé) tandis que les anticorps anti-Dsg3 seuls peuvent entraîner une perte d'adhésion au niveau muqueux du fait de l'expression prépondérante de la Dsg3 à ce niveau.

#### 4- 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. (34)

La cartographie épitopique T des desmogléines a pu être réalisée grâce à l'utilisation de peptides synthétiques et de protéines recombinantes tronquées. Les études ont permis de localiser de multiples épitopes T répartis sur les segments EC1 à EC5 du domaine extracellulaire des Dsg. Une hypothèse avancée est que la réponse T pourrait être initiée contre un épitope immunodominant et que des phénomènes d'expansion épitopique viendraient secondairement diversifier cette réponse.

L'évolution d'une réponse initialement dirigée contre la Dsg3 vers une réponse dirigée à la fois contre la Dsg3 et la Dsg1 au cours du pemphigus vulgaire en est la probable illustration. (34)

Une étude publiée en 2017 (69) a suggéré l'implication probable des cellules  $\gamma\delta$ -T avec les récepteurs Scavenger dans la pathogenèse du PV. Une augmentation du nombre de cellules  $\gamma\delta$ -T circulantes qui produisent IFN- $\gamma$  montre le type de polarisation Th1 prédominant dans cette maladie auto-immune.

Une expression plus élevée du récepteur Scavenger pourrait contribuer à l'inflammation de l'environnement et le déséquilibre immunitaire dans cette maladie. Ces observations pourraient être considérées comme indicateur de l'échec de la capacité de surveillance immunitaire des cellules  $\gamma\delta$ -T. Ces découvertes aideront à une meilleure compréhension de l'immunopathogenèse du PV et ouvriront les portes pour de nouveaux médicaments, visant ces cellules  $\gamma\delta$ -T et les récepteurs Scavenger à l'avenir.



## 5- Mécanisme de formation de la bulle

Différentes hypothèses ont été avancées pour expliquer la lyse des desmosomes induite par la fixation des auto-anticorps (70):

- 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 protéinekinase.

## 6- La génétique du pemphigus

Comme précisé dans le chapitre d'épidémiologie, en plus des facteurs exogènes existent aussi des facteurs génétiques qui influencent le développement du pemphigus.

Plusieurs types d'arguments ont fait suspecter une susceptibilité génétique à la maladie. Des cas de pemphigus familiaux ont été décrits , de même que la présence fréquente d'anticorps pathogènes dans le sérum des collatéraux de patients atteints de pemphigus . Par ailleurs, le pemphigus vulgaire est plus fréquent dans certains groupes ethniques, en particulier chez les Juifs ashkénazes . La maladie est au contraire rare dans la race noire.

Le pemphigus endémique brésilien, qui sévit avec une fréquence très augmentée dans certaines régions d'Amérique centrale, même s'il fait probablement intervenir des facteurs environnementaux, en est une autre illustration (71). Enfin, l'argument déterminant repose sur la forte association entre le pemphigus et certains antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) essentiellement de classe II (34)

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. (68)

L'association du Pemphigus vulgaire avec Allèles HLA de classe II, a été révélé dès 1980 et a été démontré à maintes reprises par différentes études, en particulier DR4 et DR14 ; Une compilation de diverses études effectuées dans différents groupes ethniques sont présentés au tableau ci-dessous : (72)

Tableau: CMH gènes identifiés en association avec le pemphigus vulgaire(72)

Populations	n		Alleles
	Controls	Patients	
<b>Caucasians</b>			
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
<b>Mongoloids</b>			
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). (72)

Tableau 10 : CMH gènes identifiés en association avec le pemphigus foliacé(72)

Populations	n		Alleles
	Controls	Patients	
<b>Sporadic PF</b>			
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
<b>Endemic PF</b>			
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. (73)

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 atteints 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.(73)

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.

## B-Pemphigus du cuir chevelu :

### B-1-Rappels

#### B-1-1- Cuir chevelu

Comme la peau, le cuir chevelu est composé en surface de trois couches: l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

Les follicules pileux sont nombreux sur le cuir chevelu. Ils sont annexés à un appareil pilo-sébacé: une glande sébacée associée au muscle pilo-arrecteur,

Grâce aux réseaux nerveux ramifiés entourant les follicules, les poils participent aux sensations tactiles. L'épiderme a un pH de 5,6 et est recouvert de sébum et de sueur, permettant la lubrification et la protection des cheveux.

Le cuir chevelu apporte donc les éléments nécessaires à la croissance, la santé et la beauté des cheveux.(74)

#### a.Les différentes couches du cuir chevelu

Le cuir chevelu a une épaisseur moyenne de 6 mm. (74)

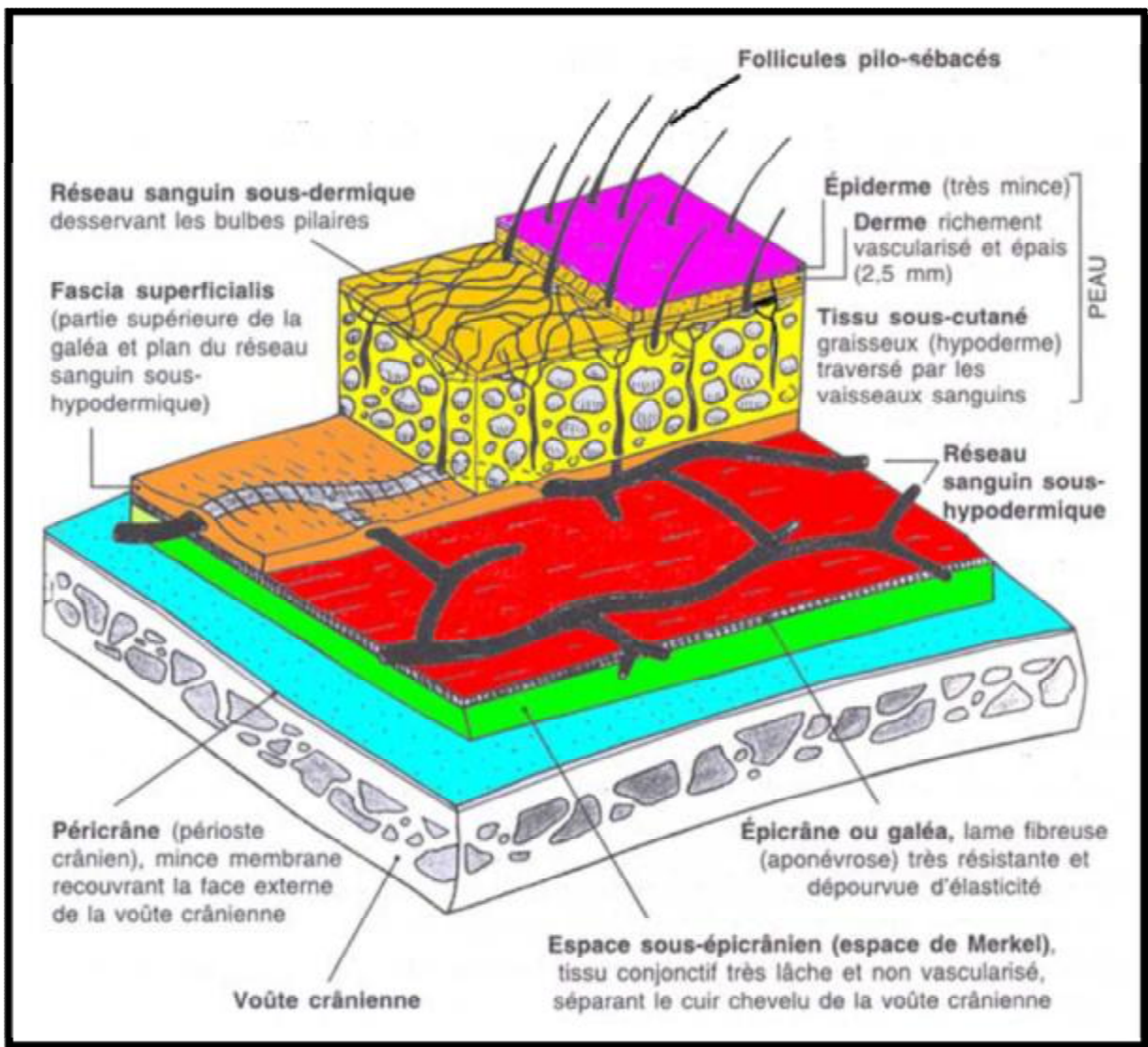


Figure60 : schéma montrant les différentes couches du cuir chevelu(76)

De la superficie à la profondeur, on peut observer:

- La peau, avec une vascularisation et une épaisseur importante du derme.
- Le tissu sous-cutané avec un tissu graisseux et des travées fibreuses conjonctivo- élastiques.
- La galéa ou épicrâne, est une aponévrose tendue entre le muscle frontal, le muscle occipital, et les muscles auriculaires. (74)

## b. La vascularisation artérielle et veineuse

La vascularisation artérielle est assurée par:

- L'artère temporale superficielle
- L'artère auriculaire postérieure
- L'artère occipitale
- L'artère frontale interne et l'artère sus-orbitaire (issues de l'artère ophtalmique).

Sur le schéma suivant, on peut voir :

- L'artère carotide externe
- La branche temporo---frontale
- La branche temporo---pariétale

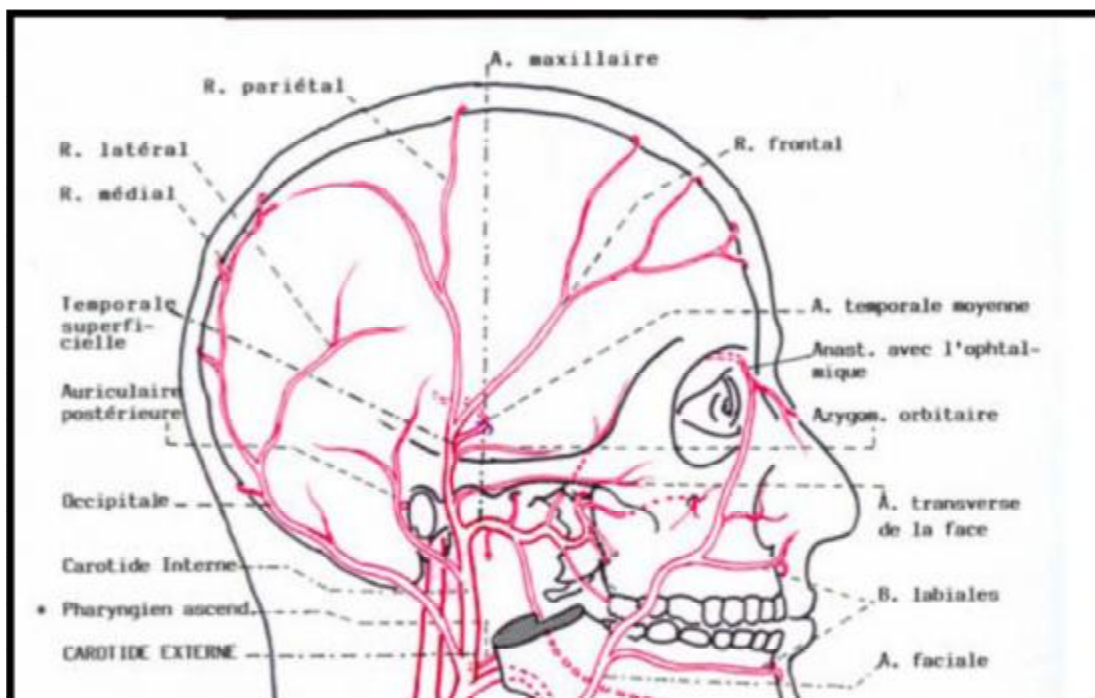


Figure61 : Vascularisation artérielle du cuir chevelu (75)

La vascularisation du cuir chevelu est donc assurée par le réseau sous-dermique des vaisseaux portés par la galéa et formant de nombreuses anastomoses.(74)



Le système veineux est assez grêle, le drainage s'effectue grâce à :

- La veine médiale frontale allant vers la veine angulaire
- La veine temporale superficielle et la veine auriculaire postérieure s'anastomosant vers la veine jugulaire externe
- Les veines occipitales allant vers la veine vertébrale.(74)

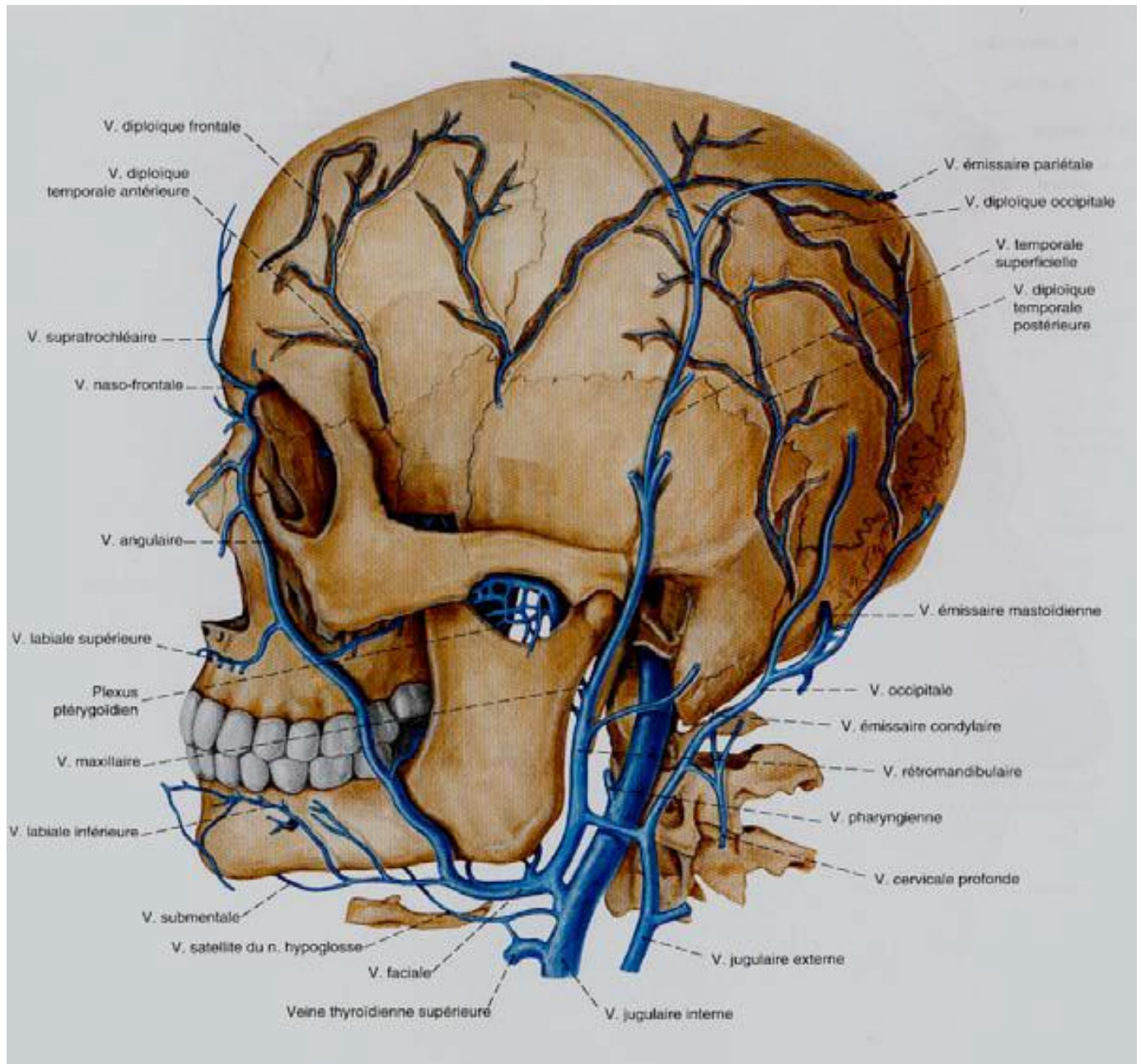


Figure62 : Vascularisation veineuse du cuir chevelu (77)

c. L'innervation

Les nerfs permettant l'innervation du cuir chevelu sont :

- Le nerf frontal interne
- Le nerf auriculo-temporal
- Le plexus cervical superficiel
- Le grand nerf occipital d'Arnold
- La branche postérieure du troisième nerf cervical.(74)

B-1-2- Cheveux

a-Embryologie

Les poils, les cils et les cheveux se constituent à partir d'épaississements de la couche germinative de l'ectoderme qui bourgeonnent au cours du 3° mois du développement pour donner les bourgeons pileux.

A\* - Formation des bulbes pileux

Chaque bourgeon s'enfonce obliquement dans le derme sous-jacent sous la forme d'un cordon cellulaire plein dont l'extrémité est renflée constituant le bulbe pileux. Le derme situé à son contact présente une zone de prolifération, la papille, qui rapidement se développe et s'invagine à l'intérieur du bulbe pileux.

B\* - Formation de la matrice

Au contact de la papille, les cellules ectodermiques voisines, dérivées du bulbe, réagissent et vont constituer la matrice du poil, zone de prolifération située au centre de l'ébauche, qui se développe en direction de la surface de l'épiderme en transformant les cellules dérivées du cordon initial en gaine épithéliale externe. Les cellules dérivées de la matrice sont le siège d'une kératinisation particulière et constituent la gaine épithéliale interne.

C\* - Formation du poil et de ses annexes

A partir du 4° mois,

- l'extrémité de l'ébauche du poil fait saillie à l'extérieur. Dès lors, la zone intra-épidermique devient la racine du poil tandis que le segment externe forme la tige du poil.



- la gaine épithéliale externe est à l'origine d'un bourgeon secondaire qui s'enfonce dans le derme pour constituer une glande sébacée dont la sécrétion (débris cellulaires) participe pendant la vie fœtale à la formation du vernix caseosa.
- une zone de différenciation apparaît au niveau du derme sous-jacent à cette ébauche glandulaire où les cellules mésenchymateuses se transforment en myoblastes pour constituer le muscle arrecteur du poil.

#### D\*- Développement des poils

Les premières poussées pileuses sont faites de poils très fins, le lanugo, remplacés à la naissance par des poils plus épais mais très souples et peu colorés, le duvet. Ce n'est qu'à l'âge de la puberté qu'apparaîtront les poils définitifs plus durs (riche en kératine) et colorés (riche en mélanine). Leur pousse et leur renouvellement sont conditionnées par une réactivation de la matrice et varient selon la localisation (cuir chevelu, face, aisselles, pubis) et l'imprégnation hormonale.

#### b- Eléments de biologie pileuse :(32)(58)

Le corps humain comporte environ 5 millions de follicules, dont 100 000-150 000 sur le cuir chevelu. C'est une caractéristique humaine que le même follicule produise à différents stades de la vie des cheveux ou poils fins presque invisibles (lanugo prénatal ou duvet postnatal) ou des cheveux terminaux grossiers, sous contrôle génétique et hormonal complexe.

Les follicules passent de façon cyclique par des phases de croissance (anagène), d'involution (catagène), et de repos et chute (télogène).

La formation des poils n'est pas continue dans le temps. Périodiquement, les follicules terminaux passent par une période de repos pendant laquelle la vieille tige pileuse s'élimine pour laisser place au poil qui repousse. Ce cycle évolutif comporte 3 phases de durée très inégales

- À la phase anagène (de croissance), le follicule est profond et a une activité kératogène permanente qui dure 2 à 3 ans chez l'homme et 6 à 8 ans chez la

femme. Pendant cette phase, le follicule pileux volumineux est profondément ancré dans le derme profond et l'hypoderme superficiel. Le bulbe est large et les mitoses sont nombreuses. Le cheveu pousse à la vitesse de 0,3 à 0,4 mm/j, soit 1 cm/mois. Cette phase anagène dure en moyenne 3 ans chez l'homme et 6 ans chez la femme.

- La phase catagène est courte, de 3 semaines en moyenne ; l'activité mitotique de la matrice cesse et la partie profonde du follicule semble se résorber jusqu'à la hauteur du bulbe, laissant derrière une petite traînée de cellules matricielles et de fibroblastes de la papille. le follicule diminue de volume en s'ascensionnant dans le derme moyen. Le bulbe involue, les gaines épithéliales aussi.

- La phase télogène : (phase de repos puis de chute) dure de 3 à 6 mois. Le poil n'a plus aucune zone kératogène et il est resté collé par son extrémité massuée dans le sac folliculaire atrophié, réduit au reste de sa gaine externe. Le bulbe poursuit son involution et prend une forme de massue ou de coton-tige, les gaines épithéliales disparaissent totalement et le cheveu tombe en 3 mois. Il est expulsé en fin de phase télogène et cette période d'expulsion est appelée phase exogène. Puis un nouveau follicule anagène va se reformer et le poil télogène tombe définitivement.

Une nouvelle phase a été décrite par le phototrichogramme: la phase kénogène, du mot grec «vide». Elle traduit la vacuité du follicule après téloptose. Nous avons appelé ce phénomène kénogène, du grec «vide». Conclusion: Au cours du kénogène, le follicule pileux repose physiologiquement, mais la durée et la fréquence sont plus importantes dans l'alopecie androgénétique, ce qui peut expliquer la calvitie. En plus du cycle classique, le follicule pileux peut suivre une voie alternative au cours de laquelle la phase télogène, non accompagnée d'un nouvel anagène précoce coïncident, se termine par une téloptose laissant le follicule vide.(78)

Le cycle pilaire est étudié par l'examen des cheveux prélevés par arrachement; c'est le trichogramme.

Normalement, 85 à 90 p. 100 des cheveux sont en phase anagène, 0 à 10 p. 100 en phase télogène.

Le trichogramme permet d'établir la distinction entre l'effluvium telogène (cheveux telogènes : > 20 à 60 % ; dystrophiques : < 4%), l'effluvium dystrophique précoce (> 4 % de cheveux dystrophiques) et l'effluvium dystrophique tardif (> 80 % de cheveux telogènes, tous les cheveux anagènes étant tombés).(79)

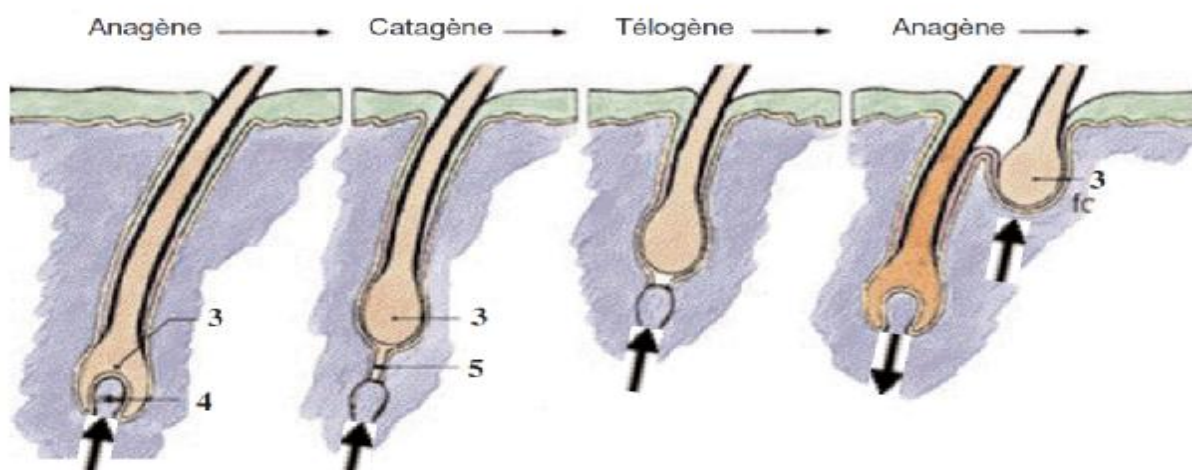


Figure63 : Schéma des différentes phases du cycle pilaire (58) :

- 1 = isthme      2 = glande sébacée      3 = bulbe pileaire      4 = papille dermique  
 5 = colonne épithéliale résiduelle  
 6 = sac fibreux



Figure 64 : Aspect des cheveux lors d'un trichogramme. (32)

- a. Cheveu anagène avec ses gaines épithéliales.
- b. Cheveu dit « dysplasique » (cheveu anagène épilé sans ses gaines épithéliales).
- c. Cheveu dystrophique (cheveu anagène avec bulbe aminci qui se casse à l'épilation en s'effilant, dû à l'arrêt abrupt des mitoses par un endommagement exogène au follicule).
- d. Cheveu télogène : bulbe non pigmenté en forme de pilon, entouré d'un sac épithélial.

Chez l'homme, après la naissance, ces phases ne sont pas synchronisées entre les follicules. Il existe donc une chute constante de cheveux et poils avec un renouvellement continu ; la perte physiologique journalière de cheveux a été estimée de 30 à 100, bien que certaines personnes perdent plus de cheveux sans développer une calvitie ; du fait cette variabilité, il n'y a pas d'intérêt à compter les cheveux lors d'une plainte d'alopecie.

La longueur d'un cheveu ou d'un poil est déterminée par la durée de la phase anagène (cuir chevelu : 3-10 ans ; moustache : 4-14 semaines), ce qui explique les différents intervalles optimaux entre séances de laser pour épilation, selon la région à traiter ; la vitesse de croissance est pour tous environ de 0,35 mm/j.

Bien que la majorité des pathologies du cheveu soient dues à une perturbation de ce cycle, il nous manque à ce jour une connaissance suffisamment approfondie des facteurs qui le déterminent pour un traitement cible (145). L'association fréquente de syndromes poly malformatifs et d'anomalies de la pilosité indique que les molécules impliquées dans le contrôle des follicules pourraient avoir des fonctions embryogénétiques. Les androgènes agissent seulement sur une partie de ceux-ci, et de façon paradoxale : les follicules du cuir chevelu, par exemple, ne nécessitent pas d'androgènes pour leur développement, contrairement à la barbe, mais involent sous leur influence.

c- Histologie du follicule pilosébacé(58)

c-1.ARCHITECTURE ET DÉFINITIONS(32) (58)

Les follicules pilo-sébacés sont des structures cylindriques composées de plusieurs couches concentriques de cellules épithéliales.

Ils comportent : le poil et ses gaines, le muscle arrecteur du poil et la glande sébacée. Par définition :

- l'isthme d'un follicule pileux est la zone où s'abouchent la ou les glandes sébacées,
- le "buldge", zone particulièrement importante où sont situées les cellules souches du poil, est un renflement situé juste sous l'insertion du muscle arrecteur,
- la région sus-isthmique comprend la tige pileuse telle qu'elle émerge à la surface de la peau et l'infundibulum, cavité en communication avec la surface de la peau, bordé par un épithélium en continuité avec l'épiderme de surface,
- la région sous-isthmique comprend la racine du poil entourée de ses gaines : la gaine épithéliale externe qui est en continuité avec l'épiderme et la gaine épithéliale interne dont les cellules dérivent des cellules du bulbe du follicule pileux et subissent une différenciation verticale au fur et à mesure de leur progression le long du canal pileux vers la surface de la peau. Comme les

kératinocytes des couches granuleuse et cornée de l'épiderme, les kératinocytes de la GEI et ceux de la partie haute de la GEE (au niveau de l'infundibulum et de l'isthme) subissent un phénomène de cornification. Ils constituent vraisemblablement ainsi une barrière entre le milieu extérieur et les couches cellulaires sous-jacentes, et contribuent probablement à la rigidité de la structure.(65)

### c-2.LES DIFFÉRENTES VARIÉTÉS DE FOLLICULES PILO-SÉBACÉS(58)

Les follicules pileux sont distribués sur toute la surface de la peau en nombre variable, à l'exception de *certaines régions qui en sont totalement dépourvues* : paumes des mains, plantes des pieds, faces latérales des doigts et des orteils, gland et prépuce, petites lèvres et face interne des grandes lèvres.

Selon l'importance relative des poils et des glandes sébacées et la zone où s'abouchent ces dernières, on distingue trois types de follicules :

(1- les follicules dits "terminaux" qui sont les follicules des régions pubiennes et axillaires, des cheveux et chez l'homme de la barbe,

(2- les follicules dits "lanugineux" ou "velus" les plus nombreux et les principaux producteurs de sébum,

(3- les follicules dits "sébacés", 5 fois moins abondants que les précédents, présents sur le visage et le haut du tronc et impliqués dans la pathogénie de l'acné

*Au niveau du cuir chevelu ,on distingue les follicules dits "terminaux"*

Ils ont :

- des poils raides, épais et longs occupant toute la largeur de l'infundibulum,
- une glande sébacée toujours rudimentaire.

Ils sont profondément implantés dans la peau, jusqu'à l'hypoderme.

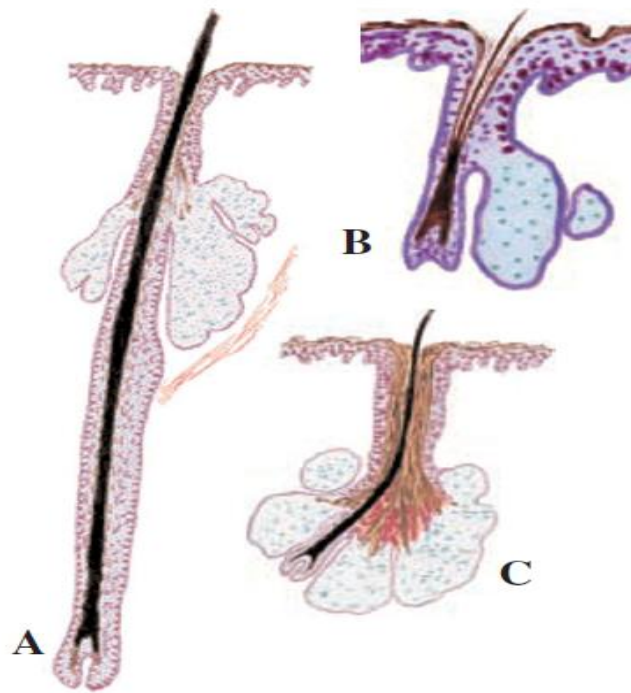


Figure65 : Les différents types de follicules pilo-sébacés(58)

A = follicules terminaux

B = follicules velus

C = follicules sébacés

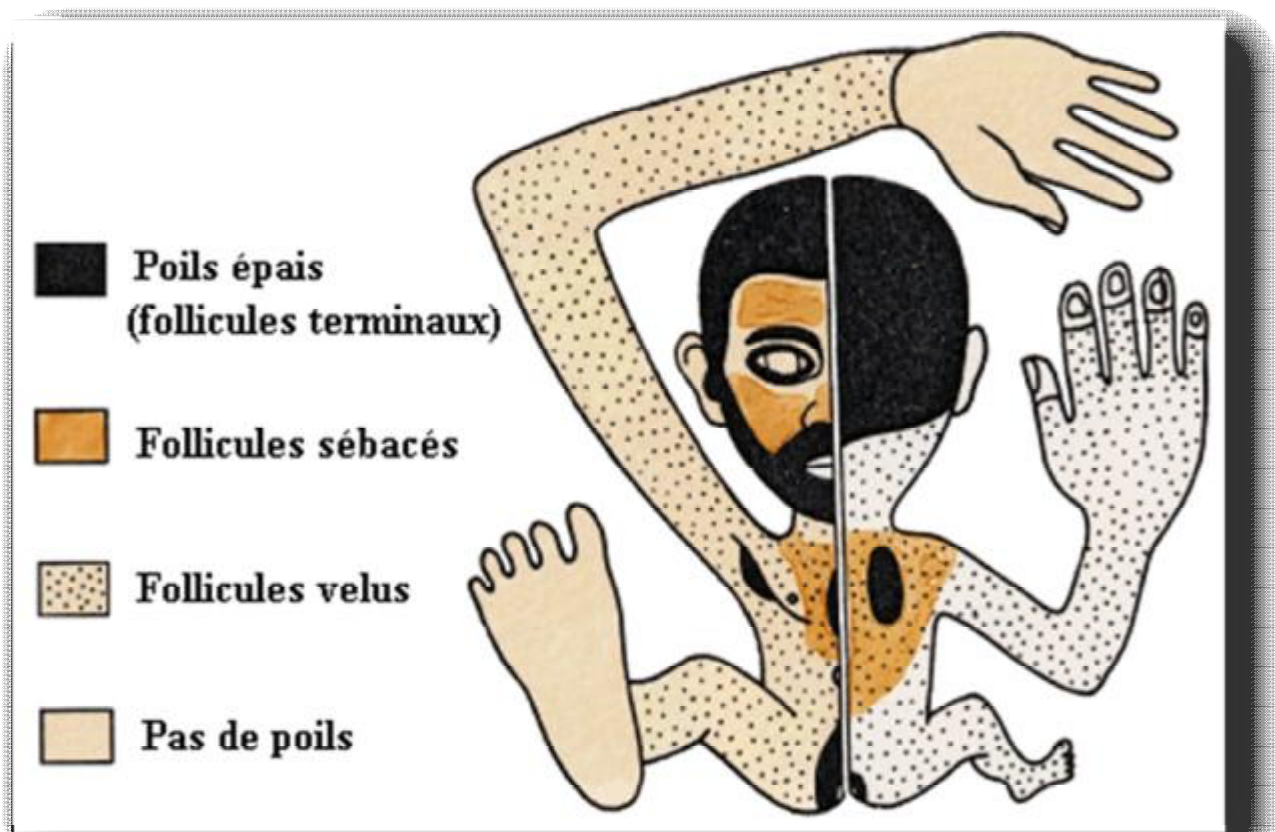


Figure66 : Repartition des différents types de follicules pilo-sébacés chez l'homme(58)

## c-3.LE POIL ET SES GAINES(58)

*Paroi de l'infundibulum et gaine épithéliale externe*

Chaque poil dérive d'une invagination tubulaire de l'épiderme qui s'étend profondément dans le derme. Cette invagination constitue la paroi de l'infundibulum, puis la gaine épithéliale externe du poil. Au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la surface cutanée, dans la région sus-isthmique la paroi de l'infundibulum s'amincit progressivement du fait de la disparition de la couche cornée, puis de la couche granuleuse.

La paroi de l'infundibulum se prolonge dans la région sous isthmique par la gaine épithéliale externe qui elle aussi s'amincit progressivement. La couche spinieuse finit par disparaître et la gaine épithéliale externe est alors réduite à une seule assise cellulaire. Ces cellules sont volumineuses et riches en glycogène, ce qui leur donne un aspect vacuolaire.

*Bulbe pileux*

À son extrémité profonde, l'invagination épidermique se renfle et forme le bulbe pileux. Celui-ci est constitué de cellules matricielles, différentes des cellules de la gaine épithéliale externe.

Les cellules matricielles ont un cytoplasme basophiles, sombres et un noyau vésiculé et présentent entre elles de nombreux mélanocytes ; après immunomarquage, elles n'expriment pas les mêmes molécules que les cellules de la gaine épithéliale externe. Le bulbe est creusé d'une cavité, occupée par du tissu conjonctif très vascularisé : la papille folliculaire.

*La racine du poil et la tige pileuse*

Les cellules matricielles médianes, en proliférant, puis en progressant vers la surface de la peau, donnent les kératinocytes de la racine du poil dans la région sous-isthmique, puis ceux de la tige pileuse dans la région sus-isthmique. Les kératinocytes de la racine des poils de gros calibre se disposent en 3 couches concentriques qui sont du centre vers la périphérie : la médullaire, le cortex ou



écorce du poil et la cuticule du poil. Dans la racine des poils fins, il n'y a pas de médullaire. Les tiges pilaires ne comprennent qu'une écorce et une cuticule, la médullaire quand elle existe, ayant disparu.

*La gaine épithéliale interne*

Entre la racine du poil proprement dit et la gaine épithéliale externe se trouve la gaine épithéliale interne. Elle se termine au niveau de l'isthme du follicule pileux. Elle résulte de la multiplication et différenciation des cellules matricielles latérales.

*Lame basale et sac fibreux*

Le follicule pileux est séparé du tissu conjonctif par une lame basale analogue à celle de l'épiderme, avec une *lamina lucida* et une *lamina densa*. Des hémidesmosomes sont présents au pôle basal des kératinocytes basaux de la gaine épithéliale externe, mais ils sont moins longs et moins nombreux qu'au niveau de l'épiderme interfolliculaire. Les fibrilles d'ancrage sont aussi plus rudimentaires que dans l'épiderme interfolliculaire. Cette lame basale contient les antigènes impliqués dans les maladies bulleuses héréditaires et auto-immunes, ce qui permet parfois de faire un diagnostic sur un follicule pileux quand l'épiderme interfolliculaire qui forme le toit de la bulle a disparu.

La partie la plus superficielle du derme environnant constitue une gaine fibreuse ou "sac fibreux". Il est constituée de trousseaux denses de fibres de collagène venant presque au contact de la *lamina densa*, de très nombreux fibroblastes CD34+, organisés de façon concentrique, de capillaires CD34+ et de terminaisons nerveuses.

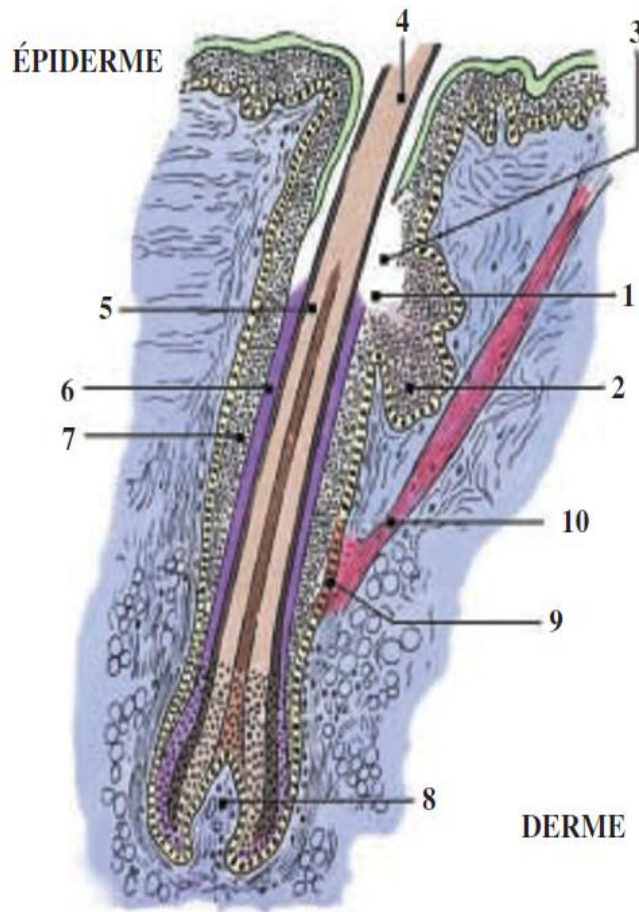


Figure67 :shéma du follicule pilo-sébacé(58)

1 = isthme, 2 = glandes sébacée, 3 = infundibulum, 4 = tige pileaire, 5 = racine du poil, 6 = GEI, 7 = GEE, 8 = papille folliculaire, 9 = buldge, 10 = muscle arrecteur du poil, 11= épiderme

## B-2- Physiopathologie du pemphigus du cc

### B-2-1. Cohésion interkeratinocytaire

L'expression des composants de la membrane basale dans les follicules pileux anagènes humains est semblable à celle de l'épiderme interfolliculaire. Cependant, l'expression des composants de cette membrane basale varie selon les différentes parties folliculaires. En général, dans des conditions normales, on trouve une expression normale dans les parties supérieures du follicule pileux et une diminution progressive dans les régions transitoires des follicules pileux (c'est-à-dire au niveau du bulbe pileux).

Cette membrane basale a plusieurs rôles, parmi eux le maintien de la cohésion entre derme et les follicules pileux.(80)

Ce qui nous intéresse dans notre étude n'est pas la membrane basale mais la couche supra basale qui est constituée principalement de la GEE qui constitue un épithélium pavimenteux stratifié structurellement analogue à l'épithélium épidermique, contenant les mêmes complexes multiprotéiques avec des protéines d'adhésion de surface (Cell Adhesion Molecules, CAM) ayant un rôle dans la cohésion inter-kératinocytaire (81)

Parmi les principaux systèmes de jonction cellulaire, on trouve les desmosomes, compositionnellement différents dans les différents compartiments du FP (18).

Ces desmosomes sont importants dans la structure des cheveux et leur fonction. Leurs composants comprennent les desmogleines 1 et 3 (Dsg 1 et Dsg 3), les desmocollines, desmoplakines, la plakophiline et la plakoglobine.

Chez les humains, il y a sept cadhérines desmosomales – trois desmocollines (Dsc1-3) et quatre desmogleines (Dsg1-4) - qui sont exprimés sur un modèle dépendant de la stratification dans l'épiderme et la GEE . La GEE du follicule pileux est structurellement analogue aux kératinocytes épidermiques (82)(83)(84)(85).

## B-2-2. Auto-antigènes cibles

Tableau11 : les constituants des desmosomes dans l'épiderme humain(32)

Appellation	Poids moléculaire (kDa)	Profil de distribution	Implication
<b>Protéines de la plaque desmosomale</b>			
Desmoplakine 1 (DP1) et desmoplakine 2 (DP2)	250 et 215	Épiderme, follicule pileux	Pemphigus paranéoplasique Érythème polymorphe Kératodermie palmoplantaire Maladie de Carvajal (cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène, kératodermie palmoplantaire, cheveux crépus) Épidermolyse bulleuse simple suprabasale
Plakoglobine	85	Épiderme, follicule pileux	Maladie de Naxos (cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène, kératodermie palmoplantaire, cheveux crépus) Épidermolyse bulleuse simple suprabasale
Plakophiline 1 ( <i>band 6 protein</i> )	75	Couches suprabasales	Dysplasie ectodermique-syndrome de fragilité cutanée
Erwoplakine <sup>2</sup>	210	Couches suprabasales	Pemphigus paranéoplasique
Périplakine <sup>2</sup>	190	Couches suprabasales	Pemphigus paranéoplasique
<b>Protéines transmembranaires</b>			
Desmogléine 1 (Dsg 1)	165	Couches suprabasales	Pemphigus foliacé, pemphigus vulgaire IgA pemphigus Pemphigus paranéoplasique Kératodermie palmoplantaire Syndrome SAM ( <i>Severe dermatitis, multiple Allergies and Metabolic wasting</i> )
Desmogléine 2 (Dsg 2)	160	Couches basales	Cardiomyopathie
Desmogléine 3 (Dsg 3)	130	Couches basales	Pemphigus vulgaire IgA pemphigus Pemphigus paranéoplasique
<b>Protéines extracellulaires</b>			
Desmogléine 4 (Dsg 4)	110	Couches suprabasales Follicules pileux	Hypotrichose héréditaire localisée type 6 Monilethrix Pemphigus vulgaire <sup>2</sup>
Desmocolline 1a, 1b (Dsc 1a, 1b) <sup>4</sup>	110 et 100	Couches suprabasales	Dermatoses avec anticorps IgA antimembrane cytoplasmique kératinocytaire Groupe des pemphigus
Desmocolline 2a, 2b (Dsc 2a, 2b)	105 et 100	Couches basales	Dermatoses avec anticorps IgA antimembrane cytoplasmique kératinocytaire Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène, kératodermie palmoplantaire, cheveux crépus; groupe des pemphigus
Desmocolline 3a, 3b (Dsc 3a, 3b)	110 et 100	Couches basales	Hypotrichose héréditaire avec vésicules récidivantes Dermatoses avec anticorps IgA antimembrane cytoplasmique kératinocytaire Groupe des pemphigus
<b>Protéines extracellulaires</b>			
Coméodesmosine	52 et 56	Couches cornées	Hypotrichose simple, <i>Peeling skin disease type B</i>

La fréquence de l'atteinte du cuir chevelu au cours du pemphigus vulgaire peut être due à une charge élevée de son autoantigène dans le cuir chevelu.

Les principaux auto-antigènes du pemphigus, sont les desmogleines, exprimées aussi dans les structures des follicules pileux.

a- les classes des autoantigènes

Depuis l'identification des ADNc de la desmogléine au début des années 1990, 3 isoformes de desmogléine, à savoir, Dsg1, Dsg2 et Dsg3, ont été décrits. La Dsg4, une nouvelle isoforme, a été étudiée récemment dans les maladies bulleuses comme le pemphigus et le syndrome staphylococcique des enfants ébouillantés (SSSS).

-La Dsg2 est exprimée dans tous les tissus possédant le desmosome, qui comprennent des épithéliums simples et le myocarde, tandis que l'expression de Dsg1 et Dsg3 est limitée à l'épithélium squameux stratifié (32). Récemment, un quatrième membre de la famille des desmogleines, la Dsg4, a été identifié sur la base d'une analyse de la structure génomique du groupe génétique de la cadhérine desmosomale sur le chromosome humain 18q12. (86)

-Les deux desmogleines 1 et 3 apparaissent avoir un rôle dans l'ancrage des cheveux à l'épithélium du follicule capillaire qui est ancré à son tour au derme grâce à la MB. Des preuves circonstanciées supplémentaires pour le rôle des desmogleines dans la stabilité capillaire était l'observation de la perte de cheveux telogènes en conjonction avec des bulles mucocutanées chez les souris « desmoglein 3 knockouts ». (13)

La Dsg 3 a été identifiée comme un composant majeur du follicule pileux humain et chez les murinés.

Chez la souris, Dsg3 joue un rôle important dans l'ancrage des cheveux telogènes, car l'inhibition de Dsg3, soit par l'abrasion génétique, soit par des autoanticorps IgG, conduit à une perte de cheveux télogènes (13)

-La Dsg4 semble être la principale cadhérine desmosomale dans le follicule capillaire anagène, et la rupture génétique de Dsg4 entraîne un défaut transitoire et

intermittent dans le développement du follicule pileux et la kératinisation, avec des nodules périodiques résultant le long de la tige capillaire et une augmentation de la fragilité des cheveux (7)

L'immunoréactivité à la Dsg4 des sérums de pemphigus a été supprimée par élimination des IgG anti-Dsg1. À l'inverse, l'élimination des IgG anti-Dsg4 de ces sérums a réduit l'immunoréactivité à la Dsg1 seulement et n'a pas affecté sa capacité à induire des bulles chez des souris néonatales. L'IgG purifiée par affinité contre la Dsg4 a reconnu la Dsg1 mais n'a pas réussi à induire des bulles, tandis que l'IgG purifié contre la Dsg1 des mêmes pemphigus foliacés a induit des bulles. Ainsi, les sérums de pemphigus montrent une réactivité contre la Dsg4 due à la réactivité croisée avec un sous type d'IgG anti-Dsg1 et la réaction croisée Dsg4 / Dsg1 n'a aucun effet pathogène démontrable. Ces résultats suggèrent que la Dsg4 peut jouer un rôle autre que l'adhésion et que la réactivité croisée des autoanticorps anti desmogleine devrait être prise en compte dans le cadre d'études futures sur les mécanismes auto-immuns du pemphigus. (86)

Bien que un bon nombre des sérums du PV mucocutané et du PF réagissent avec la Dsg4, la réactivité à la Dsg4 reste le résultat de la réactivité croisée d'un petit sous - ensemble des autoanticorps anti Dsg1 . Il n'y avait pratiquement pas d'autoanticorps IgG qui réagissaient exclusivement avec la Dsg4 dans le pemphigus, et toutes les fractions d'IgG anti-Dsg4 trouvées dans les sérums de pemphigus ont réagi de manière croisée avec Dsg1 et Dsg4. Les réactivités des sérums du PV mucocutané contre la Dsg4 peuvent également résulter de la réactivité croisée des autoanticorps IgG anti-Dsg1. En outre, l'élimination des l' IgG anti-Dsg4 à partir des sérums de PF n'a pas bloqué l'induction de bulles, tandis que l'élimination des IgG anti-Dsg1 a bloqué la formation de bulles dans le modèle de transfert passif en utilisant des souris néonatales .

Par conséquent, les autoanticorps IgG anti-Dsg1 seuls sont nécessaires et suffisants pour la formation des bulles dans le PF, et les autoanticorps IgG à réaction

croisée Dsg4 / Dsg1 ne jouent qu'un rôle pathogène mineur dans la formation des bulles dans le pemphigus.

Lorsque les séquences d'acides aminés des isoformes de la desmogleine ont été comparées, l'identité protéique globale de la Dsg4 était plus élevée avec la Dsg3 (50%) qu'avec Dsg1 (41%). Cependant, les comparaisons des domaines EC1 extracellulaires N-terminales, dans lesquels résident les épitopes dominants ont révélé que l'identité de Dsg4 était plus élevée avec la Dsg1 (82%) qu'avec la Dsg3 (70%).

Aucun autoanticorps IgG contre la Dsg2 n'a été détecté dans le pemphigus . Les isoformes de la Dsg sont inégalement impliqués dans la production d'autoanticorps dans le pemphigus. Étant donné qu'il n'y a pas d'autoanticorps IgG qui réagissent exclusivement avec Dsg4, il ne s'agit peut-être pas d'une cible autoimmune primaire dans le pemphigus; un sous-ensemble d'autoanticorps IgG élevés contre la Dsg1 peut réagir de manière croisée avec Dsg4.

Cela soulève la question de savoir pourquoi la Dsg4 ne peut pas compenser la fonction adhésive altérée de la Dsg1 dans l'épiderme humain. Les patients présentant des mutations dans le gène *DSG4* présentent une hypotrichose, mais ne manifestent pas de bulles ou d'érosions dans la peau . En outre, les souris qui n'ont pas d'expression de Dsg4 montrent un développement de cheveux anormaux, mais elles n'ont pas de bulles ou d'érosions dans la peau interfolliculaire non plus . Ces résultats suggèrent que la Dsg4 peut ne pas jouer un rôle important dans l'adhésion cellule-cellule des kératinocytes dans l'épiderme interfolliculaire et que la Dsg4 peut remplir un rôle autre que l'adhésion cellulaire dans l'épiderme.

L'étude de l'expression par le follicule capillaire des auto-antigènes modifiés ou cachés conduisant à une persistance la réponse auto-immune doit encore être déterminée. (86) (65,86)

La réaction croisée entre la Dsg1 et la Dsg4 pourrait expliquer la fréquence de l'atteinte du cc au cours du pemphigus superficiel dans notre étude (12 PS contre 8 PV)

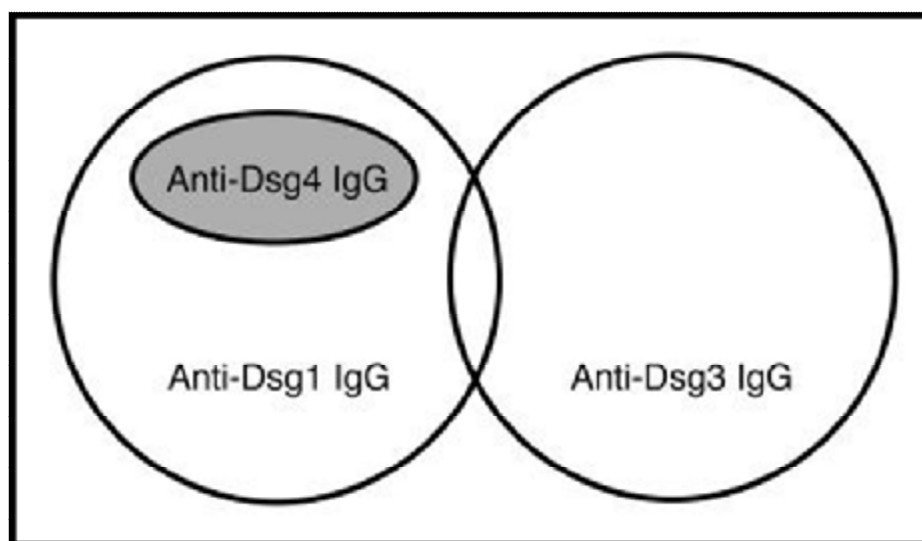


Figure68: Anticorps IgG anti Dsg1 au cours du pemphigus. (86)

Deux types d'IgG ont été caractérisés dans le pemphigus : les IgG anti-Dsg1 et anti-Dsg3. La réaction croisée est trouvée seulement occasionnellement dans les séries du pemphigus. L'identification de l'isoforme Dsg4 et la caractérisation de son rôle dans le pemphigus ont révélé que les IgG anti-Dsg4 sont un sous-ensemble d'IgG anti-Dsg1

#### b-répartition des auto-antigènes au niveau du follicule pileux

On trouve une distribution anatomique bien précise des protéines desmosomales et hemidesmosomales dans les follicules pileux, dont certaines fonctionnent comme antigènes cibles dans le pemphigus(13)

L'atteinte du cuir chevelu dans le pemphigus est fréquente et est probablement due à des différences dans l'expression antigénique dans l'épithélium folliculaire.

L'épithélium folliculaire ressemble à la structure de l'épiderme interfolliculaire et se caractérise par la présence des desmogleines 1 et 3 au sein de la Structure des gaines épithéliales externes et / ou internes des follicules pileux. (14,87,88)



Dans le FP, la Dsg1 est exprimée dans l'intérieur de la GEI et Des couches les plus internes de la GEE, alors que la Dsg3 est exprimée toutes les extensions c-à-d l'ensemble des GEE sauf dans la couche la plus interne. Dans les zones d'épiderme kératinisé, comme dans l'infundibulum, l'expression de Dsg3 se limite principalement la couche basale (89) (26).

-L'expression de desmogleine 1 dans le la gaine épithéliale externe de l'infundibulum est semblable à celle de l'épiderme et est faible dans les cellules basales. Dans les parties plus profondes de la gaine épithéliale externe, l'expression de la desmogleine 1 est restreinte aux couches les plus superficielles.

La Dsg1 est exprimée dans la gaine interne de la racine et les couches les plus internes de la GEE.(46)

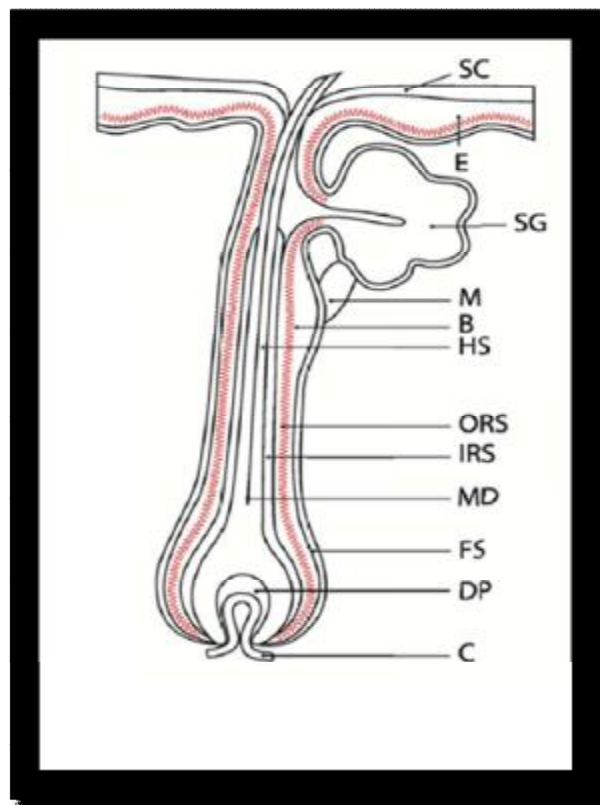
-L'expression de la Desmogleine 3 est en corrélation avec les zones de kératinisation du follicule capillaire. Dans l'infundibulum, zone de keratinisation épidermique, la desmogleine 3 est présente (l'immunopositivité de la Dsg 3) principalement dans les cellules basales, de manière similaire à l'épiderme adjacent. . Dans l'isthme, l'immunopositivité de la Dsg3 dans les cellules suprabasales de la GEE est progressivement perdue vers l'infundibulum.

Au-dessous de l'isthme, dans les domaines de la kératinisation trichilemale, la desmogleine 3 est présente uniformément dans toutes les cellules suprabasales de la gaine épithéliale externe, à l'exception de la couche complémentaire de la GEE (2). Cela est corrélé avec l'apparition histologique brusque de la kératinisation trichilemale, qui se caractérise par une kératinisation brusque dépourvue de couche granulaire et de surface luminale ondulée.

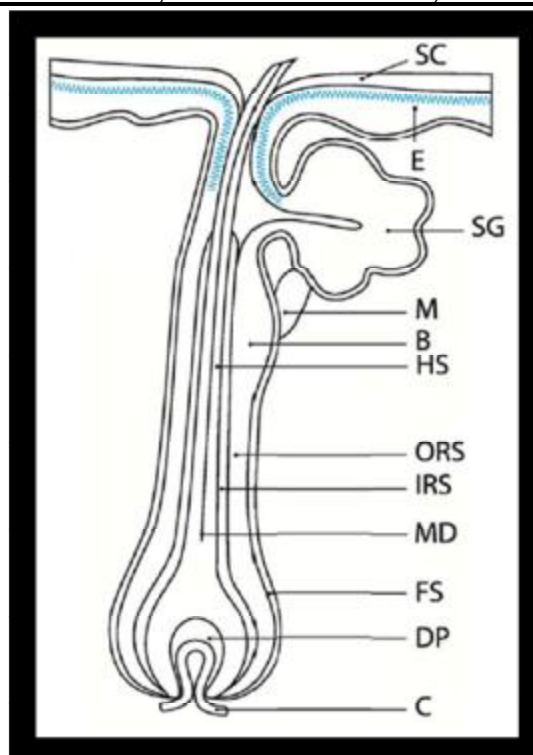
Cette répartition de la Dsg3 peut expliquer pourquoi les lésions du cuir chevelu chez les patients atteints de pemphigus ont tendance à être résistantes au traitement. (46)

c-Théorie de compensation folliculaire(90)

L'acantholyse folliculaire est une caractéristique histopathologique commune du pemphigus. Le pemphigus vulgaire et foliacé peuvent être distingués par la profondeur de l'acantholyse folliculaire, qui est située le long de la gaine épithéliale externe dans le pemphigus vulgaire et restreinte à l'infundibulum dans le pemphigus foliacé. La différence de localisation de l'acantholyse folliculaire entre les sous-types du pemphigus peut s'expliquer par la distribution des desmogleines dans les structures de la Follicule pileux (8). En extrapolant la théorie de la compensation sur le follicule capillaire, il peut être l'hypothèse que la fonction normale de la desmogleine 3 ou de la desmogleine 1 est suffisante pour le maintien de l'intégrité de la gaine épithéliale externe. L'acantholyse est restreinte seulement au niveau de l'infundibulum dans le pemphigus foliacé, car la desmogleine 3 fournit l'intégrité de la gaine épithéliale externe. On peut aussi émettre l'hypothèse que les deux anticorps anti-desmogleine 1 et anti-desmogleine 3 sont nécessaires pour l'acantholyse dans la gaine épithéliale externe dans le pemphigus vulgaire. L'acantholyse folliculaire n'était pas seulement limitée aux follicules pileux terminaux, mais aussi se produisait habituellement dans les follicules capillaires vellus.



**Figure69 : Acantholyse folliculaire au cours du PV (90) (la ligne dentelée rouge montre la profondeur de l'acantholyse). SC - *stratum corneum*, E - epidermis, SG - sebaceous gland, M - arrector pili muscle, B - bulge, HS - hair shaft, ORS - outer root sheath, IRS - inner root sheath, MD - medulla, FS - fibrous sheath, DP – dermal papilla, C – capillaries**



**Figure70 : Acantholyse folliculaire au cours du PF (90) (la ligne dentelée bleue montre la profondeur de l'acantholyse folliculaire). SC - *stratum corneum*, E - epidermis, SG - sebaceous gland, M - arrector pili muscle, B - bulge, HS - hair shaft, ORS - outer root sheath, IRS - inner root sheath, MD - medulla, FS - fibrous sheath, DP – dermal papilla, C – capillaries**

### B-2-3. Auto-anticorps

Le profil humoral et in situ des autoanticorps au cours du pemphigus avec implication du cuir chevelu a été rarement étudié dans la littérature avec des résultats controverses concernant l'association entre le type des IgG à ce niveau ou de leur titre et l'activité de la maladie.

-Une étude publiée en 2015(7) a étudié le profil humoral et in situ des autoanticorps au cours du pemphigus avec implication du cuir chevelu. C'était le premier rapport à décrire la distribution in situ des sous-classes d'IgG au niveau des lésions du cuir chevelu au cours du pemphigus, avec les résultats suivants :

\*Au cours du PF(20 patients), l'IgG4 était l'isotype prédominant observé soit exprimé ou non en combinaison avec IgG1 et / ou IgG2. Le profil d'anticorps anti-Dsg chez les PF a été déterminé par ELISA qui a montré des anticorps anti-Dsg1 chez 18/20 des patients, et des anticorps anti-Dsg1 et anti-Dsg3 chez 1/20 patients (probablement en raison de la diffusion de l'épitope).

\*Au cours du PV, les dépôts simultanés d'IgG1 et d'IgG4 ont été détectés chez 13/18 patients avec le PV , et des dépôts isolés intra épidermiques et folliculaires d'IgG4 ont été observés dans 5/18 PV. Le test ELISA a révélé des anticorps anti-Dsg1 et anti-Dsg3 chez 12/18 patients (11/12 PV mucocutanés), des anticorps anti-Dsg1 seuls chez 4/18 patients et des anticorps anti-Dsg3 seuls chez 2/18 patients. Fait intéressant, trois patients des 18 PV sont passés de PV à PF pendant la période d'étude.

L'étude de la distribution in situ des sous-classes d'IgG (IgG1 et IgG4) au niveau des lésions du cuir chevelu au cours du pemphigus n'a trouvé aucune association entre le type des IgG à ce niveau et l'activité de la maladie. Par ailleurs, une corrélation claire a été rapportée entre les titres d'anticorps IgG et l'activité du pemphigus avec motif hétérogène (IgG4, maladie active; IgG1, rémission). (7)

-Une étude publiée en 2011 sur l'alopecie au cours du PV(20) n'a pas trouvé de corrélation entre la sévérité de l'alopecie et le titre des AC anti Dsg1 et Dsg3.

En conclusion, les isotypes IgG1 et IgG4 ont montré une prédominance dans les lésions du cc. La caractérisation des sous-classes d'IgG au niveau du follicule pileux a amélioré la sensibilité de l'IFD et a révélé que les IgG1 et IgG4 constituent les principaux dépôts d'IgG in situ; cependant, jusqu'à présent, aucune association de ces dépôts d'IgG avec l'activité de la maladie n'a été trouvée.

Dans notre étude, nous n'avons pas pu réaliser d'études par immunoblot chez les patients pour identifier le type d'anticorps par manque des moyens

#### B-2-4. Physiopathologie de l'atteinte du follicule pileux

La chute des cheveux en tant que caractéristique du pemphigus a été rapportée chez plusieurs espèces animales telles que les chiens, les chats, les chèvres et les chevaux. D'un autre côté, bien que l'atteinte du cuir chevelu soit fréquente dans le pemphigus vulgaire (PV) et le pemphigus foliacé (PF), la perte de cheveux est rarement rapportée. De plus, la littérature n'est pas précise sur la présentation et la pathogenèse de la chute de cheveux dans les cas rapportés.

Comme au niveau cutanéomuqueux, l'acantholyse touche aussi le cc mais avec une limitation au niveau suprabulbaire. Cela pourrait être expliqué par le blocage insuffisant des autoanticorps anti-Dsg, une compensation des desmogleines au niveau de cette zone ou l'existence de machines d'ancrage supplémentaires. Toutes ces propositions représentent des questions importantes sur l'ancrage du follicule pileux.

Si l'acantholyse médiée par un anticorps anti-Dsg était entièrement responsable de la chute de cheveux et des plaques alopeciques chez les patients avec un pemphigus, alors on doit s'attendre à ce phénomène de façon beaucoup plus fréquente que d'habitude chez les pemphigus. Cela nous amène à considérer d'autres facteurs secondaires qui contribuent à l'affaiblissement de l'ancrage des follicules pilaires au cours du pemphigus.

Des micro-organismes pourraient exister en surface du cuir chevelu normal non infecté, cependant, l'infiltration cellulaire contenant des proportions variables

de neutrophiles observés autour de l'infundibulum des follicules pileux dans les sites touchés suggère une infection superficielle en cours.

D'autres facteurs, tels que la perte de la fonction de barrière de l'épiderme ou la destruction des kératinocytes pourrait également déclencher l'infiltration lymphocytaire. Il a été rapporté que des cytokines pro inflammatoires et l'Interféron gamma régularisent l'expression des composants desmosomiques.(91)

L'affaiblissement de l'adhésion inter-kératinocytaire secondaire à des changements inflammatoires, y compris la production locale de cytokines, en combinaison avec l'acantholyse dans les kératinocytes de la GEE, pourrait agir en synergie chez les patients pour surmonter les mécanismes d'ancrage du follicule pileux, entraînant de la chute de cheveux et les plaques alopéciques. Le mécanisme sous-jacent exact reste à être entièrement élucidé.(20)

La physiopathologie des différents aspects cliniques de la chute des cheveux sera expliquée selon les modèles suivants :

a- L'effluvium et Le modèle des souris « Dsg 3 knockout »(92)

Les souris génétiquement modifiées qui n'ont pas les protéines desmosomales Dsg 3 ou desmocolline 3 ont été utilisées pour étudier les mécanismes pathologiques des troubles acantholytiques sous-jacents.

Koch et collègues ont montré que les souris sans Dsg 3 ont développé non seulement les lésions cutanéomuqueuses comme celles des patients ayant un pemphigus, mais aussi une chute de cheveux.

Les cheveux étaient normaux pendant la première phase de croissance autour de j20; cependant, lorsque les follicules pileux sont entrés dans la phase télogène, les souris ayant la rupture du gène de Dsg 3 ont perdu les cheveux d'une manière synchrone et répétitive de la tête à la queue. Les cheveux ayant poussés ont été perdus à nouveau dans le même modèle avec le prochain cycle des cheveux. Une traction douce des cheveux avec un ruban adhésif a montré que les poils anagènes étaient fermement ancrés alors que les télogènes sont récupérés en touffes. Chez

les souris normales, les poils télogènes sont conservés jusqu'à ce que les poils anagènes les remplacent en dessous en prévenant la formation de zones chauves et en établissant la nature cyclique et synchrone des cheveux. L'histologie des zones de la peau chauve chez les souris dépourvues de Dsg3 a montré des follicules pileux télogènes kystiques sans cheveu. L'histologie des follicules pileux en phase télogène précoce, juste avant la symptomatologie de la perte des cheveux, a montré l'acantholyse inter-cellulaire entre le poil télogène et la couche basale de l'épithélium de la GEE.

Ils ont remarqué une repousse totale des cheveux, indiquant que les cellules souches dans le renflement et la papille dermique n'ont pas été affectés. Cela explique aussi la rareté de l'alopecie cicatricielle lors des pemphigus.

Les enquêteurs ont conclu que la Dsg 3 est nécessaire pour ancrer le cheveu télogène à la GEE et que les souris dépourvues de Dsg 3 vont développer l'acantholyse dans les cheveux télogènes sans défaut dans ceux anagènes.

L'effluvium telogène n'est pas généralement une caractéristique de pemphigus chez l'homme. Chez ce dernier, de par le caractère non synchrone du cycle pileux, seuls 5% à 20% des cheveux qui sont en phase télogène sont affectés ; ce qui explique le caractère subtil de ce type d'atteinte.

L'étude de Milner et al(93) a démontré un marquage intense de surface pour la desmogleine 3 entre le sommet des cellules de la couche basale de la GEE et les cellules entourant la racine dans le FP de souris normales, dans la même position où la scission se produit dans les FP des poils télogènes de souris knock-out desmoglein 3.

b-l'alopecie et le modèle des souris de phénotype alopecique avec des mutations bal (92):

les souris avec des mutations spontanées du gène de la Dsg3 (souris de phénotype alopecique avec mutations homozygotes balJ et balPas ) développent des lésions alopeciques accompagnées de vésicules sur la langue ventrale, la jonction cutané-muqueuse de la paupière, la plante des pieds et rarement la peau.

La Dsg 3 est située sur le chromosome 18 de la souris dans la région du locus de l'alopecie.

Dans les follicules pileux, l'acantholyse s'est produite entre les couches externes de la GEE alors que la séparation dans l'épiderme cutané était clairement formée par le clivage entre la couche basale et suprabasale.

Par opposition à la constatation du développement de l'acantholyse entre le poil télogène et sa GEE chez les souris « Dsg 3 KO balJ », chez les souris chauves, la séparation des couches internes et externes de la GEE était plus importante dans les follicules pileux anagènes, ce qui entraîne un mauvais ancrage de la fibre capillaire dans le follicule anagène. Cette découverte explique pourquoi les cheveux sont sortis facilement en touffes en les tirant doucement.

« Les souris bal » montrent rarement des bulles cutanées et ne possèdent pas des anticorps circulants du pemphigus contre les desmosomes. Cette caractéristique est retenue en raison de la densité des cheveux plus épais et de l'épiderme plus mince que chez l'être humain; les vésicules étaient inductibles par un traumatisme mineur. Les modèles murinés ont fourni des preuves convaincantes que les anomalies de l'expression du gène de la Dsg 3 ou des protéines d'adhésion entraînent un ancrage défectueux des tiges de cheveux dans les follicules et l'alopecie. Ce qui reste inexplicable est pourquoi la phase du cycle pileux affectée par l'acantholyse est différente dans le modèle de souris knockout Dsg 3 (télogène) et le modèle de mutation bal, qui est le résultat d'un codon d'arrêt prématuré (insertion d'une thymidine dans le gène Dsg 3) (anagène) .



## IV-Données cliniques

### A- Les pemphigus

#### 1- Pemphigus profonds (21,32,94)

Ce sont des pemphigus dont la caractéristique commune est le clivage suprabasal

##### 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).

Peu de cas de pemphigus vulgaire purement cutané ont été publiés dans la littérature(94).

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 périlésionnelle).

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 8 cas de pemphigus vulgaire avec une atteinte muqueuse présente dans tous les 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 végétante) : 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 ne rapportons aucun cas de pemphigus végétant.

## 2- Pemphigus superficiels (21,32,95,96)

### 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. 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 6 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 6 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 pemphigoïde 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 circonscrites, 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 ne rapportons aucun cas de pemphigus herpétiforme ni endémique.

### 3- Le pemphigus à IgA (48, 14)

La présentation clinique est variable, à type de pemphigus foliacé ou de pemphigus vulgaire, de pustulose sous-cornée, comprenant des lésions vésiculopustuleuses, 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.

Dans notre série, nous ne rapportons aucun cas de pemphigus à IgA

### 4- Le pemphigus paranéoplasique : (21, 57, 96 ,97)

Décrit pour la première fois par Anhalt et al en 1990 comme une maladie mucocutanée distincte caractérisée par son association à une néoplasie. Il s'agit habituellement de proliférations 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.

Les critères diagnostiques de pemphigus paranéoplasique d'après Camisa et al sont: (96)

#### ✓ Critère majeurs

-Éruption cutanéomuqueuse polymorphe

- Néoplasie associée
- Complexe paranéoplasique en immunoblot

✓ Critères mineurs

- Présence d'une acantholyse
- Marquage de la substance inter-cellulaire et de la jonction dermoépidermique 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 ne rapportons aucun cas de pemphigus paranéoplasique

#### 5- Le pemphigus médicamenteux (21,97)

L'induction de pemphigus par la D-pénicillamine est maintenant bien documentée, mais plusieurs médicaments peuvent induire ce type de pemphigus tels l'Aspirine, la Rifampine, les AINS, les IEC et les inhibiteurs calciques.

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.

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.

Les drogues sont une des principales causes du pemphigus. Il faut un examen complet de l'histoire afin de trouver le médicament coupable, même les médicaments abandonnés par le patient. Le diagnostic de pemphigus médicamenteux est un défi car les patients ont souvent été exposés à de multiples

médicaments, et certains médicaments peuvent avoir une période de latence prolongée entre l'exposition et l'apparition de la maladie. Une histoire de la drogue répétée devrait être prise dans les cas où il n'y a pas de réponse thérapeutique. Le test in vitro de l'interféron-gamma (IFN-gamma) à partir du test des lymphocytes a été démontré comme outil adjuvant utile pour détecter le médicament responsable. La cessation du médicament offensant peut atténuer les manifestations cliniques et réduire le besoin de traitement médical.(44)

Dans notre série nous n'avons noté aucun cas de pemphigus médicamenteux

#### 6- La sévérité du pemphigus(11)

En raison des grandes variations dans la présentation de la maladie, des diverses options thérapeutiques émergentes offertes pour son traitement et de la large gamme de réactivité, ce spectre de maladies a été largement décrit par divers travailleurs en termes subjectifs variés. Il y avait un besoin ressenti de concevoir des paramètres objectifs pour évaluer le progrès de la maladie ou sa réponse à la thérapie afin de comparer les résultats des paramètres rapportés dans différentes études sur une plate-forme commune éliminant toute variabilité inter-observateur possible. Une revue des essais cliniques sur le pemphigus a révélé un nombre stupéfiant de 116 mesures de résultats décrites dans 96 articles au cours des 25 dernières années.

En dépit d'un large éventail de systèmes de notation donnés par divers travailleurs, la recherche du «parfait» est toujours en cours.(98)

Parmi les scores évaluant la sévérité de la maladie :

- Le PDAI( Pemphigus disease activity index) : indice intégrant l'atteinte cutanée, du CC et muqueuse dans des emplacements anatomiques bien définis, évaluant le nombre et la taille des lésions et également les scores d'hyperpigmentation post-inflammatoire des lésions de résolution
- Le IKEDA index incluant 4 items reposant sur la clinique (tableau 1) ;

- Le Physicien Global Assessment (PGA) index qui prend en compte les informations personnelles du patient, les comorbidités (terrain), l'aspect clinique et le traitement. (49)

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 50 % de nos cas, la maladie était sévère avec 6 patients ayant un pemphigus vulgaire et 3 patients ayant un pemphigus superficiel (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. (99)

L'atteinte sévère dans notre contexte pourrait être expliquée par un biais de sélection puisque nous hospitalisons dans le service les malades ayant des formes sévères de la maladie et par un délai de consultation dans notre formation 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 prescrite par d'autres confrères.

## B- Pemphigus du cc

Le CC est un site favori au cours du PV après l'atteinte muqueuse vu la grande expression des antigènes cibles au niveau de l'épithélium folliculaire dans la GEE(100).

Les patients atteints de Pemphigus vulgaire (PV), ayant des formes localisées ou généralisées, peuvent développer des érosions du cuir chevelu. Par ailleurs, le développement de l'alopecie a été signalé comme étant extrêmement rare, même chez ceux présentant des érosions du cuir chevelu.

### 1-Signes fonctionnels

En cherchant dans la littérature, on n'a trouvé aucun article étudiant les signes fonctionnels au niveau du cc



Dans notre étude, on note une prédominance du prurit du cc au cours des pemphigus superficiels (90%) et de la douleur au cours du pemphigus profond (87%)

La chute des cheveux n'était pas très rapportée vu que les patients ne lui apportent pas beaucoup d'importance devant les autres signes cliniques ; elle a été rapportée dans 50% des PP et 25% des PS. Les sensations de brûlures ont été rapportées chez 43% des PP et 62% des PS.

## 2- Caractéristiques évolutives

- le site de début

Le cuir chevelu peut être le premier site des manifestations cliniques de la maladie et il existe des rapports dans la littérature sur des lésions du cuir chevelu isolées du pemphigus.(18)

Dans notre étude, 6 patients soit 30% des cas ont présenté une atteinte du cc isolée au début de la maladie, dont 5/6 avaient un phénotype alopecique associé (2PV et 3PS)

Dans une étude japonaise, étudiant 5 cas d'alopecie du cc au cours du PV, l'atteinte alopeciante du cc a précédé l'atteinte muqueuse chez 3/5 patients et elle était la seule manifestation isolée de la maladie chez ces 3 patients. L'absence de cheveux d'exclamation, de poils brisés et des points noirs leur ont permis d'exclure une pelade ou une trichotillomanie.(20)

Dans la même étude, il était intéressant de noter que les patients présentant une alopecie seule comme signe isolé inaugurateur semblaient plus susceptibles de présenter des rechutes de la maladie que ceux ayant un PV alopecique avec atteinte simultanée cutanéomuqueuse. (20). D'autres études sont nécessaires pour confirmer la relation entre le phénotype alopecique précoce et la sévérité de la maladie.

Dans notre étude, 1 seul présentait une atteinte du cc alopeciante et précoce faisant partie des deux patients qui ont rechuté au cours de notre étude.

- la durée d'évolutivité de la maladie

Le pemphigus est une maladie chronique qui peut évoluer lentement ou au contraire se manifester par un tableau bruyant.

-55% de nos patients ont consulté dans notre formation dans un délai sup ou égal à 3 mois avec (35% entre 3 et 12 mois et 20% après 1 an du début de la symptomatologie)

- Délai d'apparition de l'atteinte cutanéomuqueuse en cas d'atteinte initiale du CC

Des cas de pemphigus isolé au niveau du cc ont été rapportés dans la littérature. Le délai de généralisation des lésions n'a jamais été étudié.

-Dans les 30% de nos cas, où l'atteinte phanérienne (CC) était inauguratrice :

- ü Dans 50% des cas le tableau clinique se complète par l'atteinte cutanéomuqueuse au bout de 4 semaines
- ü Dans 50% des cas, l'atteinte du cc reste la seule manifestation de la maladie sur une période de 1 à 6 mois

### 3- Caractéristiques cliniques

L'atteinte du cc peut se manifester par des bulles et des érosions similaires à celles au niveau du reste du corps(101). Cependant, d'autres lésions élémentaires peuvent se voir comme les squames, les croûtes, l'alopecie ou encore les ulcérations ; ceci est variable en fonction du type du pemphigus, du retard de la prise en charge ou de la présence ou non d'une surinfection des lésions.

Dans notre étude, on a noté :

- Plus de 80% des patients présentaient des érosions du cc avec des croûtes
- 55% des patients présentaient des plaques érythémato-squameuses
- 10% des patients seulement présentaient des pustules
- 10% des patients seulement présentaient des ulcérations
- 50% des patients présentaient une alopecie tout type confondu, avec 5/8 cas soit 62% des PV et 5/12 cas soit 42% des PS, sans prédominance d'un sexe particulier.

La particularité de notre travail était la fréquence élevée de l'alopecie chez nos patients, puisque nous avons noté une alopecie chez 50% des patients (10/20) avec 9 cas d'ANC et 1 seul cas d'AC, contrairement à la littérature où des cas rares étaient rapportés. Cette fréquence des plaques alopeciques pourrait être expliquée en partie par le taux élevé des surinfections du cc chez nos patients (7/20 soit 35% des cas).

Il faut par contre, avant de recourir à la biopsie du cuir chevelu, faire systématiquement un test de traction, pour évaluer la sévérité de l'alopecie et pour préciser le type d'effluvium anagène ou télogène chez le patient.

Le test de traction était positif chez 12/20 patients soit 60% des patients sans toutefois avoir précisé le caractère anagène ou télogène des poils prélevés.

L'alopecie au cours du pemphigus peut être non cicatricielle mais aussi cicatricielle. (18)

Les manifestations cliniques au niveau du cc selon le type du pemphigus sont décrites ci-dessous (92) :

### 3-1 Au cours du pemphigus vulgaire :

L'implication du cuir chevelu est fréquente dans le PV car les follicules pileux contiennent de nombreux antigènes du PV. Cependant, l'effluvium ou l'alopecie ne sont pas communément rapportés. Différents types d'atteinte du cuir chevelu ont été signalés dans le PV : effluvium anagène (EA), effluvium télogène (ET), l'alopecie, et la folliculite en touffe.

#### a-Effluvium anagène avec ou sans alopecie :

-En cherchant dans la littérature, l'effluvium anagène sans alopecie a été rapporté (102) chez 3 patients avec un PV et il serait une caractéristique du PV. Dans les 3 cas, la chute de cheveux était évidente avec un recueil facile au sein et autour des lésions érosives du cuir chevelu. Chez tous les patients, la repousse était complète avec le contrôle de la maladie. Les poils qui ont subi la traction sont apparus en tant que poils anagènes à pigmentation normale avec les gaines des

racines intactes. L'immunofluorescence directe a révélé des dépôts d'IgG et de C3 dans la GEE où des fentes étaient présentes. Selon l'auteur, l'EA n'était pas lié aux érosions et aux croûtes vu que des cheveux anagènes normaux ont également été obtenus à partir de la zone périlésionnelle. Les cheveux anagènes sont recueillis facilement avec leur GEE en raison du clivage au niveau de celle-ci, où des anticorps anti-pemphigus sont liés aux protéines desmosomales surexprimées.

L'effluvium anagène dans le PV a été référé comme un signe de Nikolsky du cuir chevelu et est considéré comme une implication subclinique du follicule pileux. Il peut annoncer le pemphigus et éventuellement être utilisé pour évaluer l'activité de la maladie. Bien que ce phénomène ait été décrit comme « effluvium anagène », certains auteurs croient que « l'élimination des follicules anagènes » est le meilleur terme pour décrire la perte de cheveux anagènes dans le pemphigus ; en effet, le terme d'effluvium anagène se réfère généralement à un arrêt aigu du cycle à la phase anagène avec surtout une excrétion de cheveux cassés ou dystrophiques, comme dans le cas de traitement par antimétabolites et de chimiothérapie. (102)

-L'effluvium anagène associé à des plaques alopeciques a été rapporté selon une étude japonaise publiée en 2011, où 5 patients ont été inclus avec plaques d'alopecie et dont le test de traction permettait le recueil facile de poils anagènes avec une racine bien distincte chez tous les malades. A l'IFD sur cheveux, des dépôts d'IgG en inter-keratinocytaire dans la GEE ont été individualisés.(20)

Dans notre étude, l'alopecie non cicatricielle ANC était rapportée chez 4/8 cas de PV soit 50% des PV sur une période de deux ans, contrairement à l'étude(20) où seulement 5,4% (5/92) des PV ont développé une ANC sur une durée de huit ans.

#### b-Effluvium télogène(92)

L'effluvium télogène n'est pas couramment rapporté par les patients avec PV et n'est pas une caractéristique de la maladie. D'après Koch et ses collègues, cette découverte peut être expliquée parce que les follicules humains ne sont pas synchronisés et que la perte télogène devient évidente seulement quand la maladie

est sévère. Par conséquent, les patients peuvent avoir un ET modéré qui passe inaperçu. Cependant, ces chercheurs ont trouvé des preuves pathologiques de l'ET dans une biopsie du cuir chevelu d'un patient.

c-Alopécie cicatricielle et folliculite en touffes :

-Deux cas d'alopecie cicatricielle persistante au niveau du CC après un PV ont été rapportés. (92)(103).

-La folliculite en touffe est caractérisée par l'émergence de plusieurs tiges de cheveux d'un seul ostium folliculaire. C'est une complication à long terme du PV affectant le cuir chevelu et est probablement liée à une infection avec cicatrisation ultérieure.

Elle a été signalée pour la première fois par Saijyo et al(104) qui ont suggéré que la combinaison de l'acantholyse et d'infection bactérienne secondaire pourrait causer la destruction locale du cuir chevelu.

Jappe et al (105) ont suggéré que dans le PV, les AC anti-Dsg 3 participent à la pathogenèse de la folliculite en touffe en formant un terrain favorable pour d'autres processus inflammatoires, comme la surinfection bactérienne. Ils ont aussi trouvé sur le plan histologique une acantholyse suprabasale dans les follicules pileux, une fibrose périfolliculaire autour des follicules groupés en touffe mais avec des papilles folliculaires normales.

Petronic-Rosic et al (103) ont décrit un cas de folliculite en touffe apparue après plusieurs années sur une alopecie cicatricielle chez un patient avec PV du cc. A l'histologie, il existait une fibrose dermique englobant plusieurs follicules enracinés et ayant un infundibulum dilaté sans toutefois la présence de signes histologiques de pemphigus. Les auteurs pensent que le développement de cette folliculite serait secondaire à une destruction des parois des follicules adjacents sans atteinte du bulbe folliculaire et des papilles.

La folliculite en touffe est exceptionnelle et ne peut pas être considérée comme une caractéristique de la maladie

Dans notre étude, on a eu un seul cas de PV avec alopecie cicatricielle, dont les lésions étaient ulcérées, très surinfectées et la prise en charge était tardive.

Au cours du suivi, aucun cas de folliculite touffue n'est apparu chez nos patients



Figure71 : lésions du cc au cours du pemphigus vulgaire(4)

### 3-2-Au cours du pemphigus végétant(92)

Le pemphigus végétant affecte rarement le cuir chevelu. La présentation clinique comprend des plaques verruqueuses et végétantes associées à une alopecie non cicatricielle.

### 3-3- Au cours du pemphigus Foliacé

#### a-Squames et croutes du cc

Le PF du cuir chevelu provoque des plaques érythémato-squameuses qui peuvent être considérées à tort comme une dermatite séborrhéique ou un psoriasis.

b-Alopécie non cicatricielle

Une alopecie severe n'a pas été signalée chez l'homme, alors qu'elle est commune chez les chats, les chiens et chevaux. Lorsque l'alopecie est présente, elle est habituellement sous forme de plaques associées à des squames avec croûtes.

Un cas de PF juvénile associé à une alopecie non cicatricielle severe a été récemment rapporté : il s'agissait de plaques alopeciques irrégulières érythémato-squameuses et érosives avec des mèches de cheveux résiduels. Après 5 mois de traitement, les érosions ont guéri sans cicatrice avec repousse presque complète de cheveux sombres et légèrement crépus. (92). Ce patient présentait par ailleurs des taux sériques extrêmement élevés des AC anti-Dsg 1 circulants, et comme la Dsg 1 n'est pas exprimée dans la région du renflement folliculaire, la régénération de l'épithélium folliculaire et la repousse rapide des cheveux a été obtenue et ceci a confirmé l'hypothèse des auteurs concernant les relations possibles entre cette découverte et l'alopecie.

Dans notre étude, 5/12 cas soit 42% des pemphigus superficiels ont développé une alopecie non cicatricielle. L'aspect des cheveux après repousse était identique à celui des cheveux initiaux chez tous nos patients



Figure72 : atteinte du cc au cours d'un PF (4)

#### 4- Caractéristiques dermoscopiques:

La trichoscopie est une méthode non invasive initialement utilisée pour les lésions pigmentées mais ses champs d'application sont devenus de plus en plus larges. Au niveau du cc, elle est utilisée pour confirmer le diagnostic, assurer le suivi, évaluer le pronostic et orienter les biopsies comme c'est le cas de la pelade, l'alopecie androgénétique, l'alopecie frontale fibrosante, la teigne, le lichen plan, lupus érythémateux chronique, la teigne, le psoriasis, la dermatite séborrhéique et d'autres anomalies des cheveux.

Les données trichoscopiques dans les maladies bulleuses auto-immunes sont limitées y compris celles sur le pemphigus.

Selon notre recherche de la littérature, jusqu'à présent il y a un rapport de cas(90) et 2 papiers originaux concernant les caractéristiques trichoscopiques du pemphigus.(101)(18)

Une série initiale a été étudiée en 2014 par Marta Sar-Pomian et équipe incluant 19 pemphigus du cc scalp (9 PV et 10 PF)(18).L'étude a été complétée en 2017 par la même équipe incluant cette fois 68 patients (26 PV, 17 PF, 17 pemphigoides bulleuses et 8 dermatites herpétiformes)(101)

Les aspects dermoscopiques du pemphigus les plus décrits dans la littérature sont les extravasations, les croûtes hémorragiques jaunes, les points noirs et jaunes avec ou sans halo blanchâtre, les structures polygonales blanches, les squames diffuses, les zones interfolliculaires en « laine blanche », les vaisseaux et leurs différents types et enfin les gaines coulissantes. Ces caractéristiques seront détaillées ci-dessous.



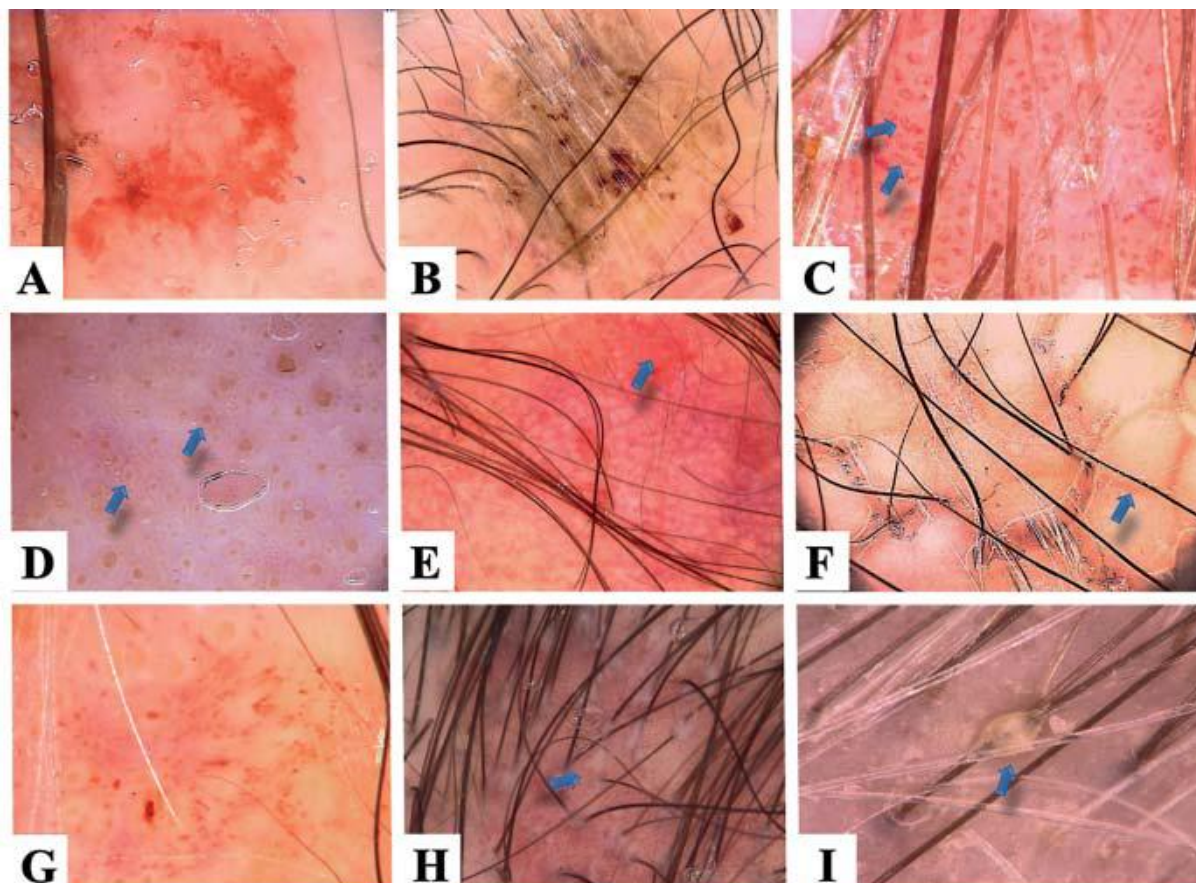


Figure 73: les caractéristiques trichoscopiques du pemphigus :extravasations(18) : (A),croutes jaunes hémorragiques (B), vaisseaux serpentine (C), points jaunes avec halo blanchâtre-« aspect en œuf au plat » (D), vaisseaux circulaires (E), squames polygonales blanches (F), vaisseaux avec distribution irrégulière (G), squames tubulaires (H) gaine coulissante (I)

Dans notre étude, nous avons recherché tous ces aspects dermoscopiques dès l'admission chez tous nos patients. Nos résultats sont résumés dans les tableaux suivants en les comparant avec ceux des deux autres études :

Tableau12: tableau comparant les caractéristiques dermoscopiques du PV

Pemphigus vulgaire	Notre étude	Marta Sar-Pomian 2017(101)	Marta Sar-Pomian 2014(18)
PDAI scalp activity score, moyenne+/- écart type mean _ S	4,5+/- 3.54 [1-10]	3.7 _ 3.9 [1-10]	4.2+/-4.4
extravasations	7/8(87,5%)	20/26 (76.9%)	9/9 (100%)
Croutes jaunes hémorragiques	5/8(62,5%)	19/26 (73.1%)	5/9 (55.6%)
Squames polygonales blanches	2/8(25%)	5/26 (19.2%)	0
Squames périfolliculaires	2/8(25%)	2/26 (7.7%)	0
Squames diffuses blanches	3/8(37,5%)	9/26 (34.6%)	4/9 (44.4%)
Squames diffuses jaunâtres	3/8(37,5%)	9/26 (34.6%)	2/9 (22.2%)
Gaines capillaires bien circonscrites	1/8(12,5%)	1/26 (3.8%)	1/9 (11.1%)
Gaines mal définies en « laine blanche »	2/8(25%)	4/26 (15.4%)	-
Aires interfolliculaires en « laine blanche »	1/8(12,5%)	3/26 (11.5%)	-
Vaisseaux en points	4/8(50%)	13/26 (50.0%)	1/9 (11.1%)
Vaisseaux en points entourés d'un halo blanchâtre	2/8(25%)	6/26 (23.1%)	2/9 (22.2%)
Vaisseaux en points en grappe	3/8(37,5%)	7/26 (26.9%)	2/9 (22.2%)
Vaisseaux linéaires serpentins	2/8(25%)	7/26 (26.9%)	7/9 (77.8%)
Vaisseaux circulaires	1/8(12,5%)	6/26 (23.1%)	-
Vaisseaux polymorphes	0/8(0%)	6/26 (23.1%)	-
Points jaunes	3/8(37,5%)	8/26 (30.8%)	7/8 (77.8%)
Points jaunes sans halo blanchâtre en « œuf en plat »	0/8(0%)	10/26 (38.5%)	4/9 (44.4%)
Points noirs	1/8(12,5%)	-	1/9 (11.1%)

Tableau13 : tableau comparant les caractéristiques dermoscopiques du PS

Pemphigus superficiel	Notre étude	Marta Sar-Pomian,2017(101)	Marta sar pomian 2014(18)
PDAI scalp activity score, moyenne+/- écart type mean _ S	2,4+/- 0,62 [1-4]	3.5 _ 3.8 [1-10]	3.4 +/- 3.6
extravasations	10/12(83,3%)	12/17 (70.6%)	9/10 (90%)
Croutes jaunes hémorragiques	9/12(75%)	12/17 (70.6%)	6/10 (60%)
Squames polygonales blanches	5/12(41,6%)	5/17 (29.4%)	6/10 (60%)
Squames périfolliculaires	4/12(33,3%)	7/17 (41.2%)	2/10 (20%)
Squames diffuses blanches	8/12(66,6%)	11/17 (64.7%)	10/10 (100%)
Squames diffuses jaunâtres	7/12(58,3%)	9/17 (52.9%)	3/10 (30%)
Gaines capillaires bien circonscrites	1/12(8,3%)	1/17 (5.9%)	2/10 (20%)
Gaines mal définies en « laine blanche »	0/12(0%)	0/17 (0%)	-
Aires interfolliculaires en « laine blanche »	0/12(0%)	0/17 (0%)	-
Vaisseaux en points	1/12(8,3%)	2/17 (11.8%)	0
Vaisseaux en points entourés d'un halo blanchâtre	0/12(0%)	0/17 (0%)	0
Vaisseaux en points en grappe	1/12(8,3%)	1/17 (5.9%)	1/10 (10%)
Vaisseaux linéaires serpentins	1/12(8,3%)	3/17 (17.7%)	3/10 (30%)
Vaisseaux circulaires	0/12(0%)	0/17 (0%)	-
Vaisseaux polymorphes	0/12(0%)	0/17 (0%)	-
Points jaunes	7/12(58,3%)	4/17 (23.5%)	3/30 (30%)
Points jaunes avec halo blanchâtre en « œuf en plat »	0/12(0%)	1/17 (5.9%)	2/10 (20%)
Points noirs	0/12(0%)	-	0/10(0%)

Tableau14 : tableau comparant les caractéristiques dermoscopiques du total des pemphigus

Total des pemphigus	Notre étude	Marta Sar-Pomian,2017(101)
PDAI scalp activity score, moyenne +/- écart type mean _ S	3,33+/- 2,31 [1-10]	3.7 _ 3.8 [1-10]
extravasations	17/20(85%)	32/43 (74.4%)
Croutes jaunes hémorragiques	14/20(70%)	31/43 (72.1%)
Squames polygonales blanches	7/20(35%)	10/43 (23.3%)
Squames périfolliculaires	6/20(30%)	9/43 (20.9%)
Squames diffuses blanches	11/20(55%)	20/43 (46.5%)
Squames diffuses jaunâtres	10/20(50%)	18/43 (41.9%)
Gaines capillaires bien circonscrites	2/20(10%)	2/43 (4.65%)
Gaines mal définies en « laine blanche »	2/20(10%)	4/43 (9.3%)
Aires interfolliculaires en « laine blanche »	1/20(5%)	3/43 (7.0%)
Vaisseaux en points	5/20(25%)	15/43 (34.9%)
Vaisseaux en points entourés d'un halo blanchâtre	2/20(10%)	6/43 (14.0%)
Vaisseaux en points en grappe	4/20(20%)	8/43 (18.6%)
Vaisseaux linéaires serpentins	3/20(15%)	10/43 (23.3%)
Vaisseaux circulaires	1/20(5%)	6/43 (14.0%)
Vaisseaux polymorphes	0/20(0%)	6/43 (14.0%)
Points jaunes	10/20(50%)	12/43 (27.9%)
Points jaunes +halo blanchâtre en « œuf en plat »	0/20(0%)	11/43 (25.6%)
Points noires	1/20(5%)	-

#### 4-1. Les extravasations

La caractéristique trichoscopique la plus commune de toutes les maladies auto-immunes bulleuses observées dans l'étude 2017 (101) était les extravasations. Les extravasations sont définies comme des structures polygonales hémorragiques rouges.

Elles ont été observées dans 76,9% des patients atteints de PV, 70,6% des patients atteints de PF, 76,5% des patients atteints de BP, et 100% de patients atteints de DH. (101). Dans l'étude 2014 sur la trichoscopie du pemphigus(18), des extravasations ont été observées chez 100% des patients avec PV et 90% des patients atteints de PF.

La variabilité des résultats peut être due à des différences dans le nombre de patients inclus dans Les deux études (19 cas en 2014 contre 43 en 2017).

Dans notre étude, on a constaté les extravasations chez 7/8(87,5%) des PV et 10/12(83,3%) des PS

Les extravasations ne sont pas spécifiques pour les maladies bulleuses auto-immunes, car elles peuvent également être observées dans le psoriasis et les tumeurs cutanées du cuir chevelu

#### 4-2. Les croûtes jaunes hémorragiques

Les croûtes hémorragiques jaunes étaient la deuxième caractéristique trichoscopique commune observée dans notre groupe d'étude. On a constaté les croûtes hémorragiques jaunes chez 5/8(62,5%) des PV et 9/12(75%) des PS

Dans l'étude(101), elles se sont produites dans 73,1% des patients atteints de PV, 70,6% des patients atteints de PF, 64,7% de patients atteints de BP et 37,5% des patients atteints de DH. Ces structures ont également été signalés dans des maladies telles que la folliculite décalvante, la cellulite dissecante et la pustulose érosive du cuir chevelu. La couleur jaune des lésions est probablement associée avec la présence d'une exsudation ou d'une surinfection bactérienne justifiant le recours

à un traitement antibiotique topique en cas de croûtes jaunes hémorragiques multiples.

Dans notre étude, seulement 40% des cas soit 8/20 qui présentaient une surinfection du cc à SAMS ont bénéficié d'une antibiothérapie.

A noter que l'association de multiples croûtes jaunes hémorragiques avec des extravasations doit faire penser au diagnostic d'une maladie bulleuse auto-immune.

#### 4-3. Les squames diffuses

Une caractéristique commune des maladies bulleuses auto-immunes était la présence des squames. Selon leur distribution, deux types de squames pourraient être distingués: celles diffuses et celles périfolliculaires. Deux couleurs ont été observées: blanche et jaune.

- Les squames diffuses blanches :

Elles ont déjà été rapportées dans 74% des patients atteints de pemphigus, chez 44% des patients atteints de PV et 100% patients atteints de PF(18). Dans l'étude(101), cette caractéristique était a observé chez 34,6% des patients atteints de VP et 64,7% avec PF. Elles étaient également une caractéristique commune de BP et DH se produisant dans 52,9% et 50,0% des cas, respectivement. Elles sont aussi observées dans le psoriasis, le lupus érythémateux discoïde, dermatite atopique et la xérose cutanée

Dans notre étude, on a constaté les squames diffuses blanches chez 3/8(37,5%) des PV et 8/12(66,6%) des PS

- les squames diffuses jaunes :

Dans l'étude de (101), elles étaient présentes dans 27,9% de tous les patients examinés. Surtout en PF (52,9%, P = 0,004), suivi de PV (34,6%) et PB (5,9%). Elles n'ont pas été observées dans les DH. Elles ont été signalées dans la dermatite séborrhéique, le lupus discoïde érythémateux et ichtyose.

Dans notre étude, on a constaté les squames diffuses jaunes chez 3/8(37,5%) des PV et 7/12(58,3%) des PS

#### 4-4.les squames polygonales

Chez 14,7% des patients examinés pendant l'étude(101), les squames polygonales étaient plus fréquemment observées en PF (29,4%), suivi de PV (19,2%). Dans l'étude précédente 2014 sur la trichoscopie du pemphigus(18), Les structures polygonales n'ont été observées que chez 60% des patients atteints de PF et corrélées positivement avec le score d'activité PDAI scalp.

Sur la base de cette étude, ils ont rapporté que les structures polygonales ne sont pas spécifiques du PF; cependant, elles sont beaucoup plus fréquentes dans le pemphigus (vulgaire et foliacé) en comparaison avec la BP et la DH.

Dans notre étude, on a constaté les squames polygonales chez 2/8(25%) des PV et 5/12(41,6%) des PS

#### 4-5. Les squames périfolliculaires tubulaires

Les squames périfolliculaires tubulaires blanches sont une caractéristique trichoscopique bien connue du lichen plan pilaire.

Les squames périfolliculaires tubulaires jaunes sont observées dans la folliculite décalvante.

Dans l'étude(101), les squames tubulaires se sont produites chez 2/26 (7,7%) des patients avec PV, 7/17 (41,2%) patients atteints de PF et chez aucun des patients avec BP et DH. Les différences étaient statistiquement significatives.

Ces résultats étaient cohérents avec les données publiées précédemment en 2014(18), où ce signe était présent chez 0% des PV et 20% des PF.

Dans notre étude, on a constaté les squames périfolliculaires tubulaires chez 2/8(25%) des PV et 4/12(33,3%) des PS. Cette fréquence élevée chez les PV pourrait être expliquée par le retard de la PEC et la gravité de la maladie.

#### 4-6. Gaines capillaires et aires inter-folliculaires

Une desquamation excessive peut entraîner la formation de gaines coulissantes, définies comme des masses de kératine mobiles blanchâtres ou jaunâtres péripilaires. Elles ont été décrites dans le psoriasis, la dermatite

séborrhéique et la folliculite décalvante. Ces gaines ont été observées chez un seul patient avec PV et un autre avec PF dans l'étude(101)

Dans notre étude, on les a constatés chez 2/8(25%) des PV et 1/12(8,3%) des PS.

Outre les gaines capillaires bien définies, des structures périfolliculaires en « coton blanc » mal définies ont été observées chez quatre patients avec le PV(101).

Cette caractéristique a d'abord été rapportée par Pirmez et al. qui a suggéré que la présence des gaines en PV résulte d'une acantholyse dans les structures de la tige pileaire. En outre, dans l'étude (101), ils ont observé des structures similaires également dans les zones interfolliculaires appelées des zones diffuses en laine de coton blanc. Elles étaient observées chez trois patients atteints de PV avec atteinte sévère du CC. Les auteurs pensent qu'elles correspondent à l'épiderme détaché, cependant, d'autres recherches sont nécessaires.

Dans notre étude, on a constaté ces zones diffuses en laine de coton blanc chez 1/8(12,5%) des PV et 0/12(0%) des PS

#### 4-7. Anomalies vasculaires

Dans l'étude(101), l'anomalie vasculaire la plus fréquente observée chez tous les patients examinés étaient des vaisseaux en points (23/68, 33,8%), suivis par les vaisseaux serpentins linéaires (16/68, 23,5%).

Les vaisseaux en points ont déjà été décrits dans le psoriasis, le nævus de Spitz et le mélanome.

Dans l'étude(101), ils se sont produits chez 13/26 (50,0%) patients avec PV, 2/17 (11,8%) patients atteints de PF, 3/17 (33,8%) patients avec PB et 5/8 (62,5%) patients atteints de DH (test de Kruskal-Wallis, P = 0,01).

La caractéristique de la DH était les vaisseaux en points disposés en grappes, contrairement au PV qui s'est caractérisé par les vaisseaux en points avec halo blanchâtre.



Ils ont été observés dans six cas dans l'étude(101) et étaient corrélés positivement avec le score d'activité PDAI scalp.

Dans notre étude, on a constaté les vaisseaux en points seulement au cours du PV 4/8(50%)

Les vaisseaux avec halo blanchâtre étaient présents chez 2/8(25%) des PV

Les vaisseaux en grappe par contre, étaient présents dans les deux types de pemphigus avec prédominance au cours du PV : 3/8(37,5%) des PV contre 1/12(8,3%) au cours du PS

Les vaisseaux linéaires serpentins étaient présents chez 2/8(25%) des PV et 1/12(8,3%) des PS

De nouvelles anomalies vasculaires de PV ont été signalées dans l'étude(101) : vaisseaux circulaires et polymorphes, tous les deux corrélés positivement avec le score d'activité PDAI du CC.

Les corrélations trichoscopiques et pathologiques de ces résultats nécessitent d'autres études pour confirmer ces résultats.

Dans notre étude, on a constaté les vaisseaux circulaires dans un cas de PV avec PDAI=4

Aucun aspect de vaisseaux polymorphiques n'est constaté

En microscopie confocale, plusieurs vaisseaux dilatés dans la partie supérieure du derme ont été décrits dans 86% des lésions de PF et 61% de lésions de PV.(106)

Les vaisseaux serpentins linéaires étaient plus fréquents au cours de la PB et le PF. Ils se produisent également dans le lupus érythémateux discoïde.

4-8. les points jaunes

Une autre caractéristique trichoscopique est les points jaunes.

Les points jaunes correspondent à des infundibulums folliculaires remplis de matériel kératosique et / ou du sébum. Ils sont présents au cours de la pelade, le lupus érythémateux discoïde, l'alopecie androgénétique, et la syphilis.

Dans l'étude(101), ils se sont produits dans 30,8% de patients atteints de PV, 23,5% avec PF, 35,3% avec BP et 12,5% de patients atteints de DH.

Dans notre étude, on a constaté des points jaunes chez 3/8(37,5%) des PV et 7/12(58,3%) des PS

De plus, dans l'étude(101), des points jaunes avec une auréole blanchâtre (également appelé « signe d'œuf en plat » ont été rapportés. Ils ont été précédemment signalés comme spécifiques pour PV.(18)

Cependant, Dans l'étude(101), ils étaient également présents chez un patient avec

PF et cinq patients atteints de pemphigoïde bulleuse.

L'origine histopathologique de ces résultats trichoscopiques n'est pas élucidée à ce jour. L'étude de Ohata et al.25 a montré trois cas de pemphigus vulgaire et un cas de PF avec unités folliculo-sébacées dilatées ou déformées avec acantholyse.

Les points jaunes avec une auréole blanchâtre correspondent probablement à des orifices folliculaires couverts par les résidus de l'épiderme détaché.

#### 4-9. Conclusion pratique

Les pemphigus présentent des aspects trichoscopiques orientateurs. Ainsi devant :

- La présence d'extravasations, croûtes hémorragiques jaunes, vaisseaux ponctués à halo blanchâtre, circulaires ou polymorphes peuvent suggérer un diagnostic de PV.
- Une combinaison d'extravasations, de croûtes hémorragiques jaunes, de squames jaunes diffuses et aussi tubulaires devraient susciter la suspicion de pemphigus foliacé.

Cependant en cas de doute avec les autres DBAI, la dermoscopie peut montrer les aspects suivants :

- la combinaison d'extravasations, croûtes jaunes hémorragiques, structures crémeuses jaune clair bien délimitées circulaires ou ovalaires et les vaisseaux serpentins : suggère le diagnostic de la pemphigoïde bulleuse.

- Les extravasations et les vaisseaux en points en grappe sont indicatifs de la DH.

On peut conclure que la trichoscopie peut servir comme méthode rapide de dépistage utile dans le diagnostic différentiel des maladies bulleuses auto-immunes y compris le pemphigus. Cependant, comme sa sensibilité et sa spécificité dans le diagnostic des DBA/maladies n'ont pas été déjà établies, la trichoscopie reste un outil de diagnostic supplémentaire, permettant de faire un diagnostic présomptif de ce groupe de maladies.

Le diagnostic définitif des DBA doit être confirmé par les méthodes standards telles que l'immunofluorescence directe et l'histopathologie.

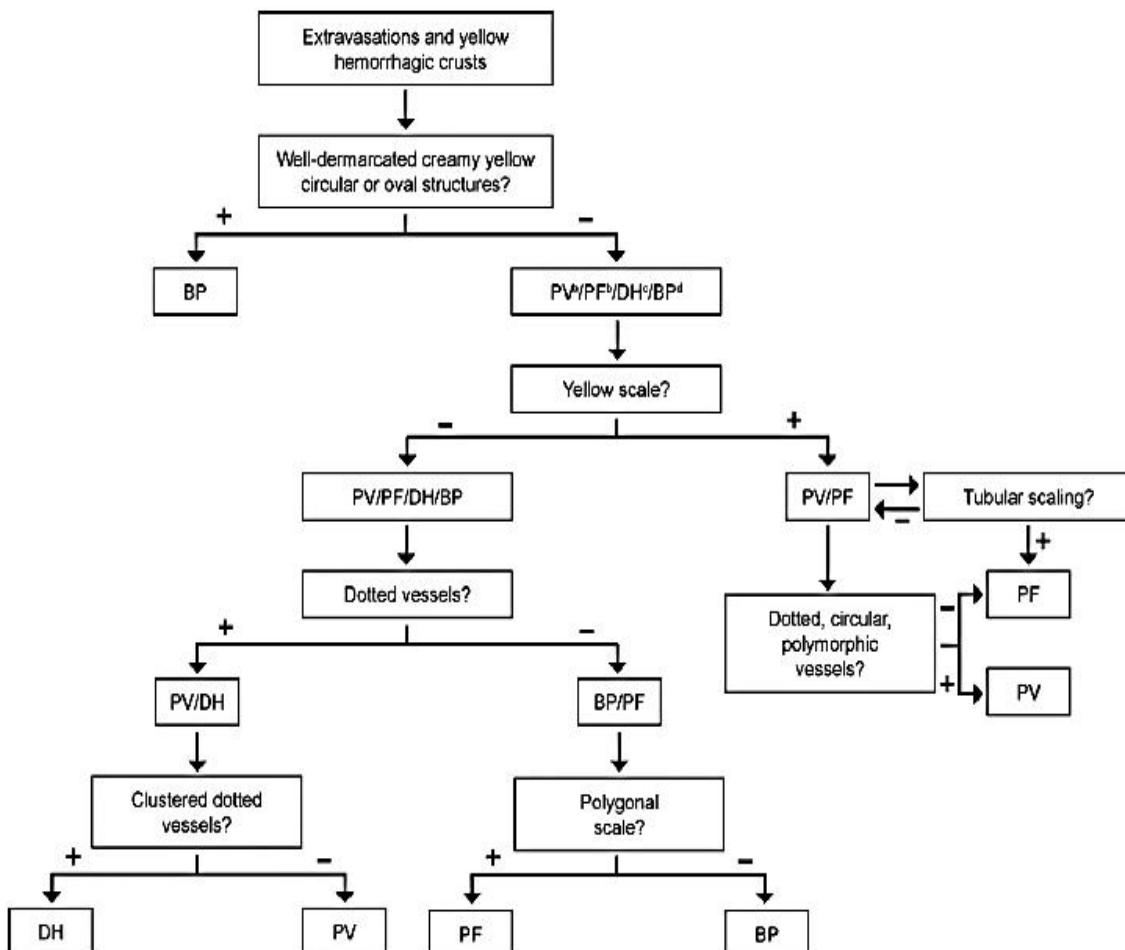


Figure 74 :Algorithme trichoscopique du diagnostic des DBA(101) :PV-pemphigus vulgaire, PF-pemphigus foliacé, BP-pemphigoïde bulleuse, DH-dermatite herpétiforme

### 5-Sévérité de l'atteinte du cuir chevelu(11)

L'étude de la gravité de l'atteinte du cuir chevelu a été évaluée par le score PDAI du scalp (the Pemphigus Disease Area Index)

L'activité du cuir chevelu dépend du nombre de quadrants affectés, avec un score maximum de 10 (voir tableau2)

Au cours de notre étude :

-2/20 patients soit10% avaient un PDAI à1 : atteinte d'un seul quadrant

-7/20 patients soit35% avaient un PDAI à 2 : atteinte de 2 quadrants

-4/20 patients soit20% avaient un PDAI à 3 : atteinte de 3 quadrants

-7/20 patients soit35% avaient un PDAI à 4 ou à 10 : atteinte de tout le cc ou présence au moins d'une lésion sup à 6 cm

On a remarqué que 35% des patients avaient un PDAI à 4 ou à 10.Cela peut être expliqué par la gravité de la maladie à l'admission (50% des patients, tout type de pemphigus confondu, se présentaient au stade sévère de la maladie).

On a remarqué aussi une concordance entre la gravité des lésions du cc et la gravité de la maladie selon le score IKEDA

### 6-Diagnostics différentiels (32,92,107)

Le diagnostic différentiel des lésions érosives, croûteuses et alopeciques du pemphigus du cuir chevelu peut être difficile, surtout lorsque la maladie est limitée au cuir chevelu.

#### 6-1-Sur le plan clinique :

Le diagnostic différentiel du pemphigus du cuir chevelu peut être difficile, surtout lorsque la maladie est limitée au cuir chevelu. Et comme la présentation clinique de ce pemphigus peut être variable, à type de lésions érythémato-squameuses, érosives, croûteuses, alopeciques ou rarement pustuleuses, le diagnostic différentiel sera donc évoqué selon l'aspect clinique des lésions :

▼ En cas de lésions érythémato-squameuses :

Le psoriasis du cc: il peut être suspecté cliniquement sur des lésions distribuées essentiellement au niveau occipital et rétro-auriculaire. Ces lésions érythémato-squameuses permanentes confluent en plaques à bords parfaitement bien limités pour réaliser parfois un casque psoriasique. Elles ne s'étendent jamais à plus de 2 cm de la lisière du cuir chevelu. Les squames sont micacées blanchâtres et épaisses avec le grattage méthodique de Brocq positif à leur niveau et mettant en évidence des plaques érythémateuses.

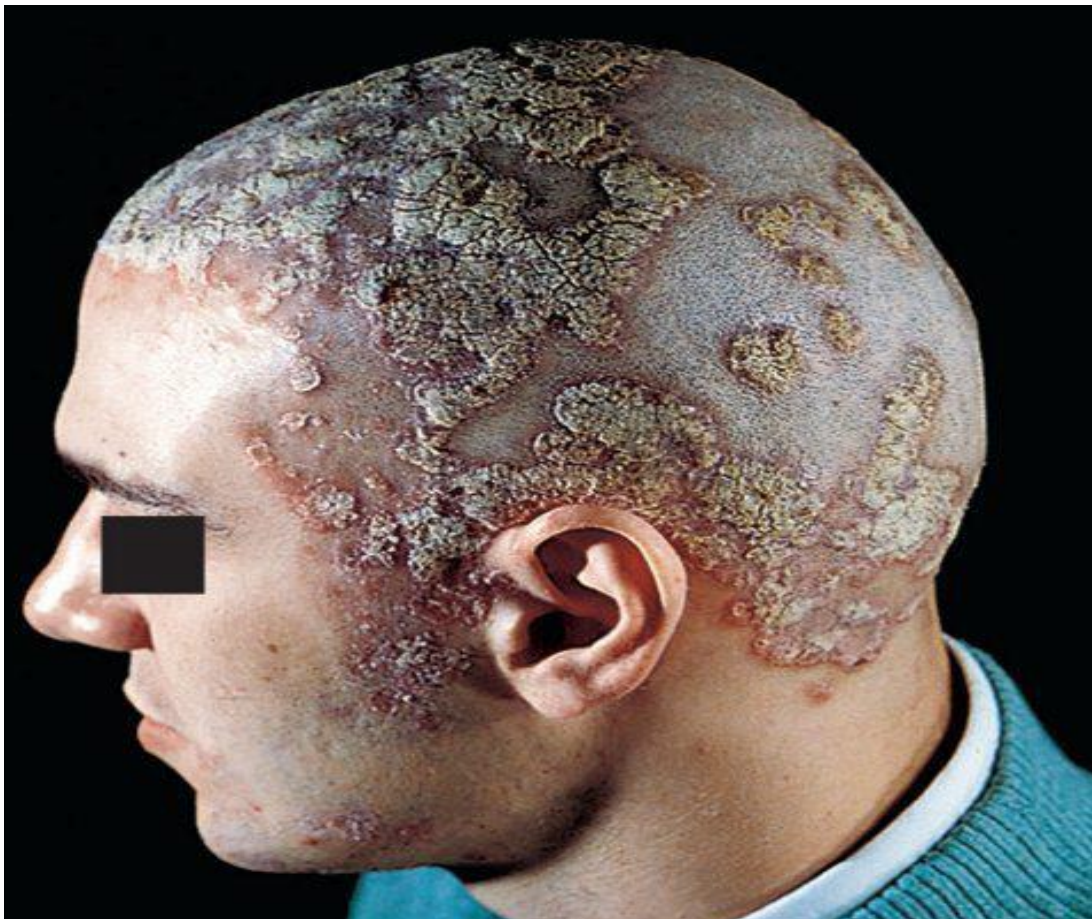


Figure 75: Psoriasis du cuir chevelu (scalp rasé).(32)

-La dermatite séborrhéique : la distribution des lésions est plus antérieure au niveau de la région frontale. L'érythème est plus discret par rapport au psoriasis et les squames sont plus grasses et jaunâtres.



Figure 76 :Dermatite séborrhéique du cuir chevelu : « pityriasis capitis ».(32)

En cas d'association de psoriasis et de dermatite séborrhéique, on parle de sébopsoriasis.

-La teigne tondante :

Tout état pelliculaire circonscrit, surtout chez l'enfant, doit faire éliminer une teigne par l'examen mycologique.

- Dans sa forme microsporique, elle se présente sous forme d'aires érythémato-squameuses uniques ou en petit nombre, pouvant atteindre quelques centimètres de diamètre, sur lesquels tous les cheveux sont cassés à 2 ou 3 mm de leur émergence. La hampe pileuse résiduelle est entourée d'une gaine pulvérulente blanchâtre, correspondant à des amas compacts de spores. L'examen en lumière de Wood, montre une fluorescence verdâtre.

- Dans sa forme trichophytique, elle se présente sous la forme de petites zones grisâtres, de 1 à 2 cm de diamètre, de forme irrégulière, renfermant des cheveux fragiles, se cassant à leur émergence. Ils peuvent ainsi apparaître sous



l'aspect d'un point noir implanté dans l'orifice folliculaire. Quelques cheveux non parasités persistent au sein des plages alopeciques. L'examen sous la lumière de Wood est négatif



Figure77 :Teigne microsporique(32)

- D'autres états squameux peuvent être discutés :

- Pityriasis simple : il s'agit de squames fines, sèches, grisâtres, sur un cuir chevelu non enflammé.
- Pityriasis amiantacé (fausse teigne amiantacée) : se manifeste par des agglutinations compactes de squames à la base du scalp qui engainent des touffes de cheveux ; il survient dans le cadre d'une dermatose parakératosique ; si le psoriasis doit être évoqué, la dermatite séborrhéique prédomine.

✓ Devant des lésions érosives et croûteuses:

-la pustulose érosive du scalp qui peut se manifester par des lésions pustuleuses chroniques qui évoluent en plaques érosives et croûteuses et une alopecie cicatricielle. Elle survient surtout chez des sujets âgés. Des zones d'érosions voire d'ulcération et de nombreuses pustules surviennent souvent après un traumatisme. Les pustules ne sont apparentes qu'au début de la maladie, ou visibles seulement après décapage d'épaisses croûtes qui dominant en général l'aspect clinique.



Figure 78 :Pustulose érosive du cc (32)

✓ Devant des plaques alopéciques :

On évoquera plusieurs diagnostics en fonction du caractère cicatriciel (orifices pilaires non individualisés) ou non cicatriciel (orifices pilaires bien visibles avec possibilité de repousse des cheveux)

Devant une alopecie de type non cicatriciel

-L'alopecie androgénétique : elle consiste en une miniaturisation des poils avec un effluvium telogène, mais à topographie élective. Elle témoigne de l'existence d'un facteur génétique associé à un facteur hormonal. Elle prend un patron variable en fonction du sexe du patient avec différents stades évolutifs. Dans ce cas il n'y a pas de lésions squameuses ni érosives associées.

-La pelade : c'est une pathologie auto-immune avec un tropisme pour les follicules pileux ; L'atteinte peut intéresser le cuir chevelu, les cils, les sourcils et même les poils du corps. En général, la peau alopecique semble normale, et la taille des plaques est variable. Le signe de traction en périphérie des plaques est positif.



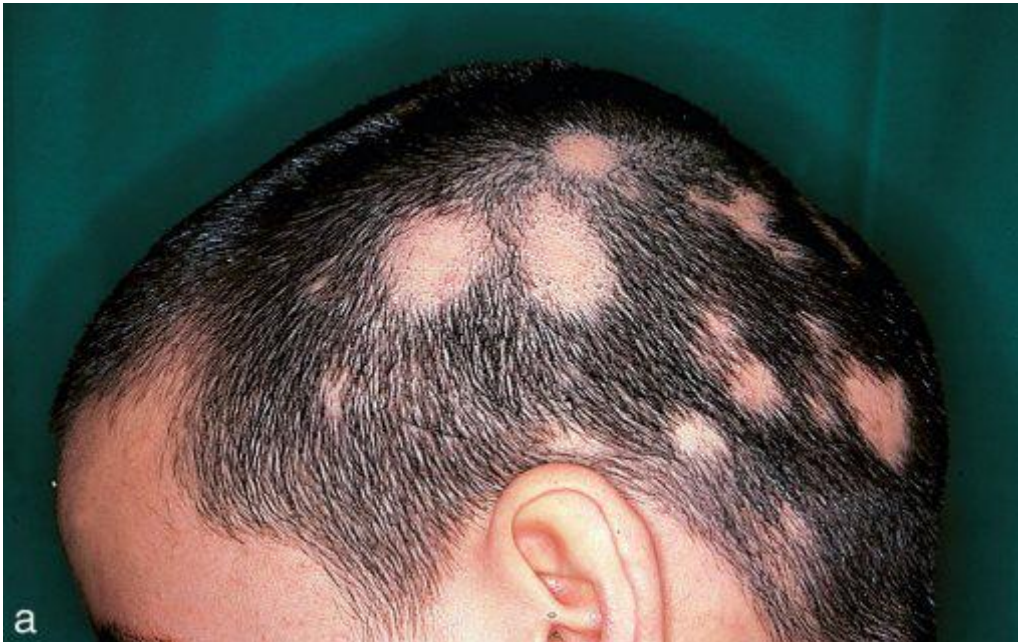


Figure 79: Pelade en plaques ou en aires (alopecia areata). (32)

- La trichotillomanie : est secondaire au fait d'arracher les cheveux par le patient lui-même
- Trichotemnomanie : est caractérisée par un geste compulsif de couper ou raser les cheveux.
- La syphilis : est caractérisée par des zone alopéciques en clairières, prédominant au niveau temporo-occipito-pariétal. S'observe essentiellement lors de la syphilis secondaire.
- L'effluvium télogène : fait essentiellement suite à un stress, une fièvre prolongée ou une connectivite. Il est caractérisé par une chute de cheveux brutale et importante, faite de cheveux télogènes
- L'effluvium anagène : se voit essentiellement après la prise de médicaments cytotoxiques comme la chimiothérapie. La chute de cheveux est impressionnante et peu intéresser la totalité des poils.
- Autres causes : sont plus rares comme le zona, l'impétigo, la dermatite séborrhéique sévère (forme liée au VIH: *dermatite séborrhéique cicatrisante de Laymon*)

Devant une alopecie de type cicatriciel

- Inflammatoires :

-Le lichen plan : Il ressemble alors au lupus érythémateux discoïde, mais se manifeste souvent par un érythème violacé en bordure des plaques et une hyperkératose folliculaire. Dans la plupart des cas, il s'étend de façon irrégulière et centrifuge, les bords étant moins nets qu'en cas de lupus.

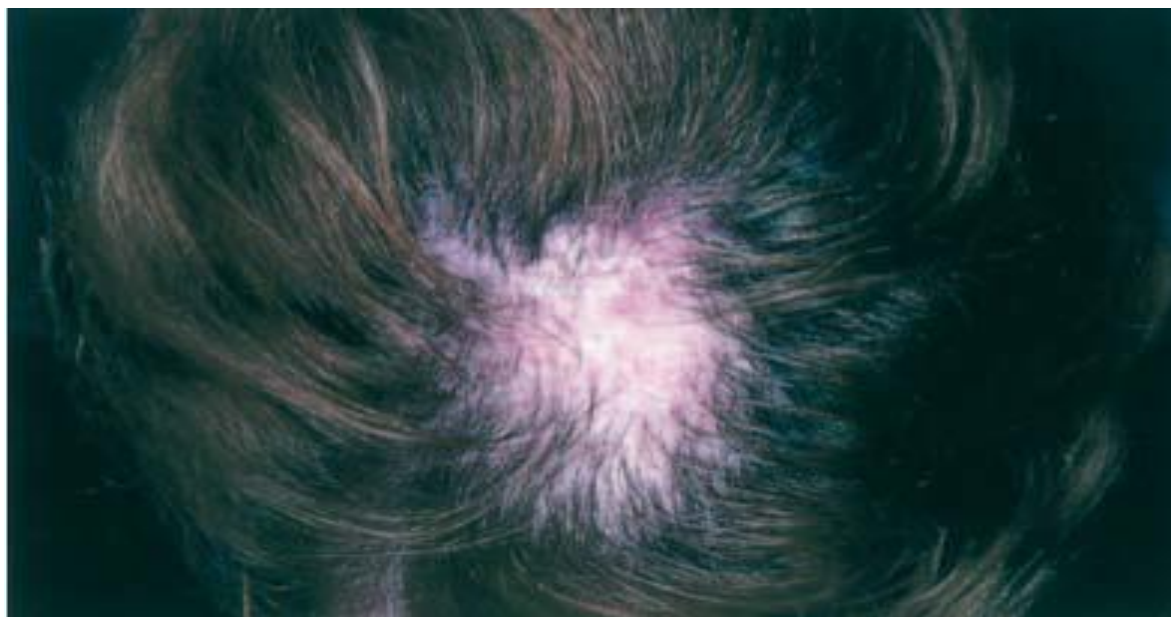


Figure 80:Lichen plan au niveau du cc (32)

-Le lupus érythémateux chronique : Il s'agit de plaques alopeciques érythémateuses ou fortement hyperpigmentées au bord, cicatricielles au centre avec hyperkératose folliculaire, parfois importante s'enfonçant en clou de tapissier, et desquamation variable ; l'extension est centrifuge. Cause fréquente d'alopecie cicatricielle, elle est souvent associée à des lésions du visage et du corps, mais peut aussi se manifester exclusivement sur le cuir chevelu.



Figure 81: Lupus érythémateux chronique (32)

-Autres causes inflammatoires :

- La sarcoidose, la morphee
- Les genodermatoses bulleuses, les porphyries, certaines ichtyoses (ichtyose lamellaire, syndromes de Conradi-Hunermann, CHILD, Vohwinkel et autres)
- Maladies bulleuses auto-immunes (en particulier pemphigoïde cicatricielle de type Brunsting-Perry qui peut toucher électivement le cuir chevelu)

Tableau 15 : Résumé des aspects de perte de cheveux dans les maladies bulleuses auto-immunes(92)

Table 1 Summary of the hair loss patterns in autoimmune bullous diseases		
Feature	Disease	Significance
Easily extractable anagen hairs	Pemphigus vulgaris Pemphigus foliaceus	Disease activity
Nonscarring alopecia	Pemphigus vulgaris Pemphigus vegetans Pemphigus foliaceus	—
Scarring alopecia	Mucous membrane pemphigoid Epidermolysis bullosa acquisita Bullous lupus erythematosus	—
Erosive cicatricial alopecia	Brunsting-Perry cicatricial pemphigoid	—
Tufted folliculitis	Pemphigus vulgaris	Scarring
Scalp scaling and crusting without alopecia	Pemphigus foliaceus	—
Scalp scaling and crusting with alopecia	Pemphigus foliaceus	—
Pruritic papules	Dermatitis herpetiformis	—
Alopecia areata	Pemphigus foliaceus Dermatitis herpetiformis	Coincidental



•Pustuleuses :

-Folliculite décalvante de Quinquaud : il s'agit d'une folliculite chronique progressive caractérisée par de nombreuses pustules folliculaires et une hyperkératose engainant les cheveux sur fond érythémateux mal délimité. Elle peut toucher toutes les zones pileuses.



figure82 :Folliculites décalvantes de Quinquaud.(32)

-Cellulite disséquante du cuir chevelu (perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens Hoffmann). Dans sa forme classique, il s'agit d'abcès douloureux intercommunicants, touchant surtout des hommes jeunes entre 20 et 40 ans. L'association non systématique a une *acné conglobata* et une hidrosadenite suppurative forment la triade ou la tétrade acnéique quand s'y ajoutent des sinus pilonidaux.

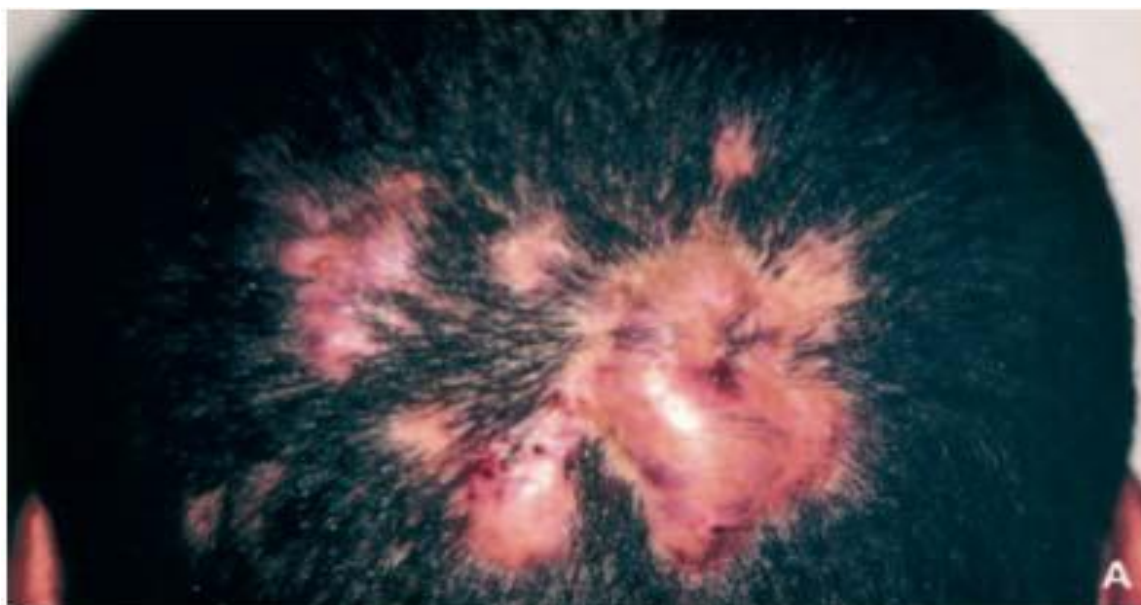


Figure 83 cellulite disséquante du cc.(32)

-Les folliculites en touffe

Caractérisées par la présence de plusieurs cheveux qui sortent par le même orifice. Ce même orifice élargi sert de porte d'entrée à des infections staphylococciques, entretenant le processus inflammatoire.

Une forme secondaire particulière est la *folliculite fibrosante de la nuque*, nommée autrefois « acné chéloïdienne ». Elle affecte essentiellement les sujets de phototype foncé. Après une première phase transitoire pustuleuse et papuleuse, la région occipitale est boursouflée par une multitude de lésions pseudo-chéloïdiennes qui engainent des touffes de cheveux.

- Non inflammatoires :

-L'alopecie fibrosante frontale est la récession frontale symétrique et progressive, formant une bande fibrotique nacré, qui contraste avec le reste de la peau du visage. Elle peut également toucher les poils des cils, des sourcils et même des poils duvetoux du visage donnant à ce moment un aspect de papules folliculaires.

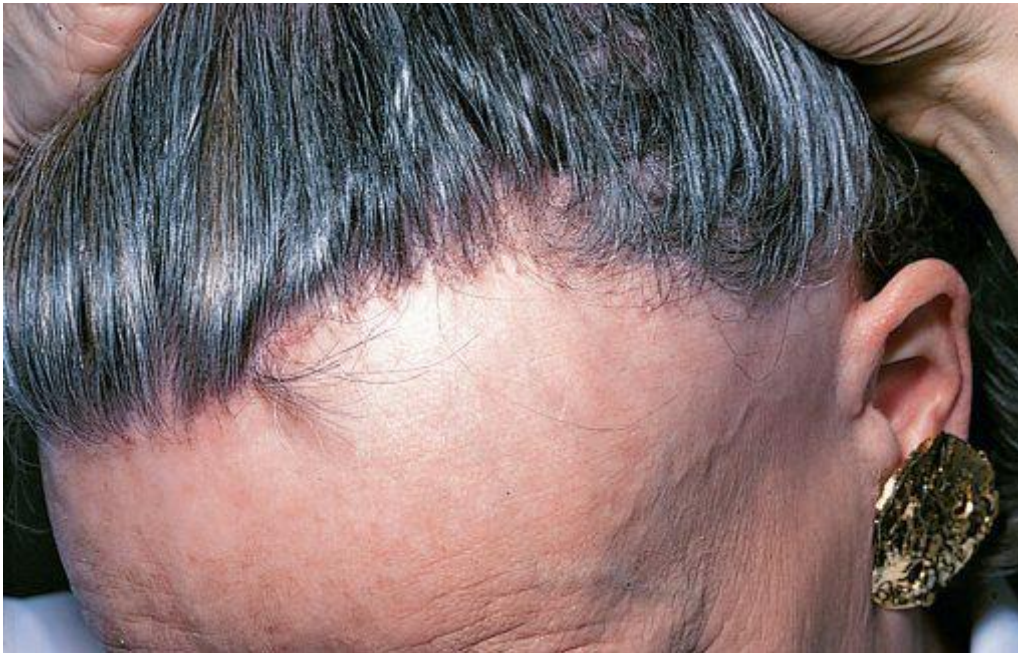


Figure 84 : Alopecie frontale fibrosante.(32)

- L'alopecie de traction : se voit essentiellement au niveau frontal et occipital. Elle est secondaire à des habitudes de coiffage qui exercent une traction importante sur les cheveux entrainant une alopecie biphasique
- Pseudo-pelade de Brocq :se caractérise par de petites plaques incomplètement dénudées, nacrées, disséminées comme « des pas dans la neige », touchant surtout des femmes entre 25 et 45 ans. Elle est de progression lente, en général limitée. Il s'agit d'une entité controversée, et il pourrait ne s'agir que de la suite d'alopecies multifocales inflammatoires qui seraient passées inaperçues (lichen plan, lupus érythémateux discoïde). Si une telle étiologie est suspectée, le terme d' « état pseudo-peladique » est préférable.
- Alopecie mucineuse : Elle réalise des placards plus ou moins infiltrés alopeciques avec des orifices folliculaires dilatés parfois pseudo-comédoniens (peau rafeuse au toucher), des papules folliculaires groupées ou des plaques eczématiformes. Elle peut accompagner ou précéder des lymphomes, mais aussi une sarcoïdose, un lupus érythémateux, une pelade, ou même être idiopathique.

-Autres étiologies :

- ✓ La sclérodermie en plaques (morphée) ou en coup de sabre et le lichen scléreux se manifestent par des plaques peu ou non inflammatoires, fibrotiques.
- ✓ Les radiodermites se manifestent par des plaques alopéciques poikilodermiques.
- ✓ Les amyloses systémiques sont suspectées lorsqu'on constate la présence de papules jaunâtres sur plaques alopéciques.
- ✓ Par refoulement, toute prolifération néoplasique ou hyperplasique (alopécie lipoedemateuse) peut induire une plaque circonscrite alopécique non inflammatoire avant de se manifester par la masse tumorale.

Tableau 16: principales causes des alopecies acquises(32)

<b>Non cicatricielles</b>	<p>Circonscrites :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– pelade</li> <li>– trichotillomanie et trichotemnomanie</li> <li>– alopecies par traumatismes et tractions</li> <li>– alopecies infectieuses et inflammatoires</li> <li>– alopecie en clairière</li> <li>– alopecie androgénétique</li> </ul> <p>Diffuses (cf. tableau 15.9) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– effluvium télogène</li> <li>– effluvium anagène (dystrophique)</li> <li>– « alopecies » non alopeciantes</li> </ul>
<b>Cicatricielles</b>	<p>Alopecies cicatricielles inflammatoires</p> <p>Alopecies cicatricielles pustuleuses</p> <p>Alopecies cicatricielles non inflammatoires</p>

6-2-Sur le plan dermoscopique :

Les principaux diagnostics différentiels dermoscopiques ont été détaillés dans le chapitre de données dermoscopiques.



## V-Paraclinique

Les pemphigus auto-immuns sont classés en fonction de la clinique, de la microscopie, des données de l'immunofluorescence directe (IFD), et des explorations biologiques (immunofluorescence indirecte, Elisa, ou immunoblot /immunofixation). (108)

### 1-Cytodiagnostic de Tzank(52)

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

Les lésions du PV qui ne montrent pas d'amélioration suite à une administration d'une thérapie immunosuppressive adéquate devraient faire l'objet d'un dépistage de la présence d'infections à virus herpétique.(52)

Dans notre étude, cet examen a été demandé chez 45% des patients soit au début soit au cours de l'hospitalisation après aggravation de la symptomatologie.

-on a trouvé des signes d'infection herpétique chez seulement 20% des cas, alors que les cellules acantholytiques étaient présentes sur tous les prélèvements.

### 2-Histologie :

A-pemphigus cutanéomuqueux(108,21,32,94)

A-1-Les pemphigus profonds

- Le pemphigus vulgaire

En étudiant l'histologie d'une bulle, on trouve un aspect pathognomonique associant un clivage horizontal intraépidermique suprabasal et des cellules épidermiques en forme 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 péri-pilaire du derme superficiel est retrouvé lorsqu'il est recherché à l'aide de colorations spéciales.

L'acantholyse est rarement absente sur les biopsies de pemphigus. C'est parfois le cas dans les pemphigus végétant avec hyperplasie épidermique, ou dans certaines lésions débutantes avec image histologique de spongiose à neutrophiles ou éosinophiles.

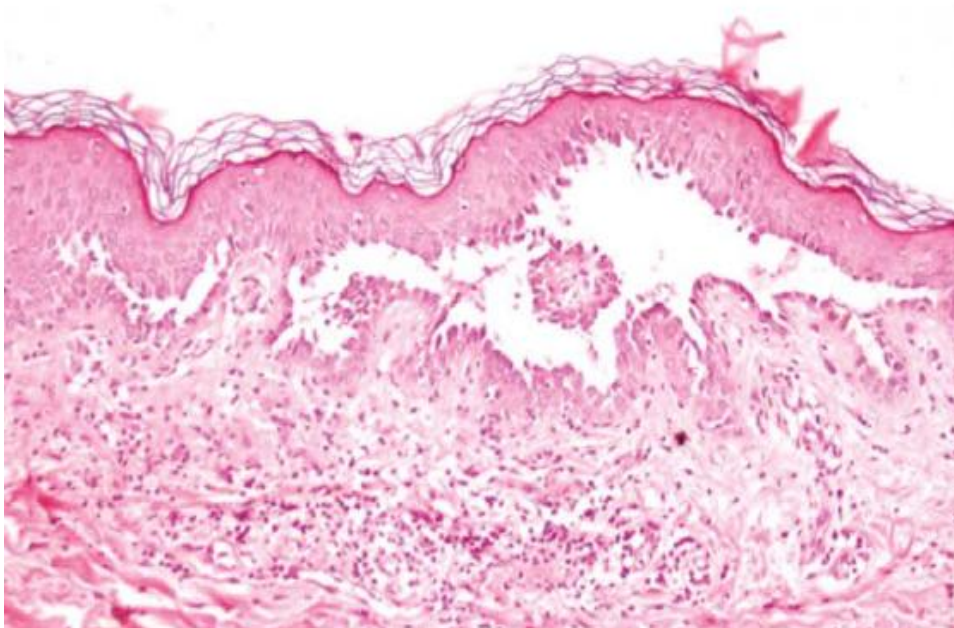


Figure85 :image histologique HES montrant une bulle intraépidermique avec un clivage suprabasal au cours d'un PV (8)

- o 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.

Dans notre étude, l'histologie était concordante avec nos données cliniques dans les cas de pemphigus profond, l'acantholyse était mise en évidence dans 100% des cas des PV(pas de pemphigus végétant dans l'étude).

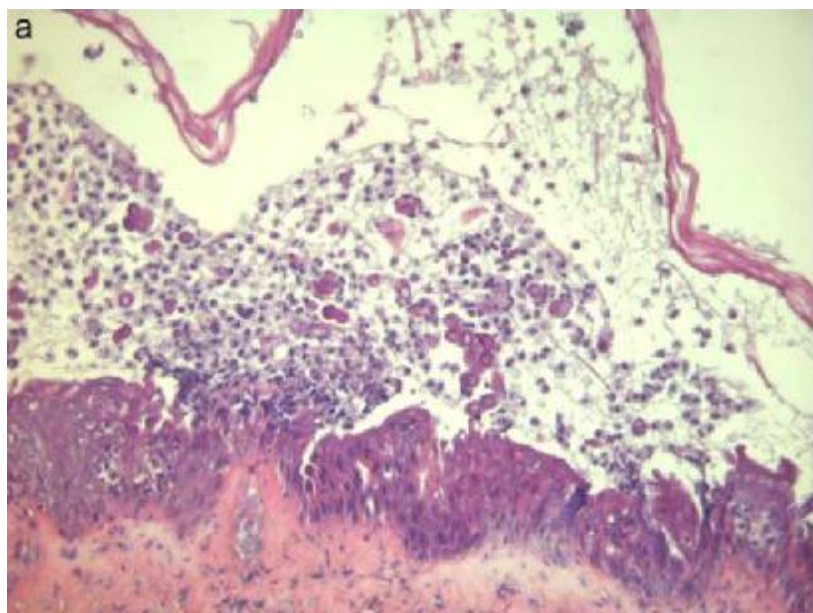


Figure86 : examen histologique d'un pemphigus végétant : pustule sous-cornée comportant de nombreux polynucléaires neutrophiles, lésions d'acantholyse(109)

#### A-2-pemphigus superficiels

-Les deux types cliniques (foliacé, séborrhéique) sont indistinguables sur le plan histologique.

L'histologie montre un clivage haut situé dans l'épiderme, au niveau de la couche granuleuse et le haut de la couche épineuse, avec formation d'une bulle sous-cornée qui contient de la fibrine, quelques neutrophiles parfois, et des kératinocytes acantholytiques. L'acantholyse est constante mais discrète, avec des

cellules acantholytiques qui ont des noyaux hyperchromatiques, un cytoplasme hyperbasophile, ressemblant parfois aux « grains » dyskératosiques de la maladie de Darier.

Un infiltrat inflammatoire modéré du derme superficiel est associé, souvent polymorphe et contenant volontiers des polynucléaires éosinophiles. Là encore, les lésions précoces peuvent consister en une spongiose à éosinophiles sans acantholyse.

-Pemphigus herpétiforme

La caractéristique principale est la présence d'une spongiose à éosinophiles. 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).

Dans notre série, dans tous les cas de pemphigus séborrhéique et foliacé, l'histologie a permis de confirmer le diagnostic évoqué cliniquement en objectivant le clivage superficiel, l'acantholyse était présente dans 90% des cas des pemphigus superficiels

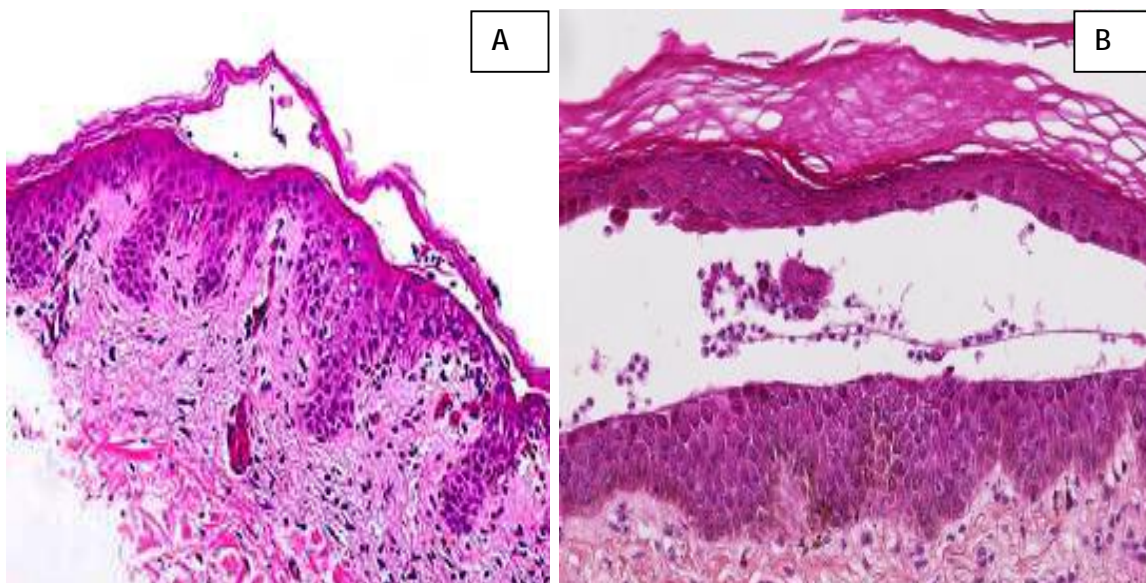


Figure 87 : (A) clivage au niveau de la couche granuleuse au cours d'un pemphigus superficiel(60) (B) Image histologique d'un Pemphigus herpétiforme(108)

### A-3- Pemphigus a IgA

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

Le pemphigus à IgA a une histologie de spongiose à neutrophiles avec acantholyse au sein du corps muqueux, et au maximum un aspect de pustule neutrophilique intra-épidermique. Le diagnostic différentiel est difficile avec la pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson et leur indépendance est discutée.

### A-4-Pemphigus médicamenteux

Il peut prendre l'aspect d'un pemphigus superficiel et moins fréquemment celui d'un pemphigus vulgaire ou herpétiforme. La recherche d'autoanticorps, par immunofluorescence directe ou par immunofluorescence indirecte et/ou ELISA, est cependant, moins souvent positive que lors des pemphigus idiopathiques.



A-5- Le pemphigus paranéoplasique

Le pemphigus paranéoplasique a des aspects histologiques polymorphes. L'histologie montre en plus de l'acantholyse typiquement suprabasale pas toujours présente, 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.

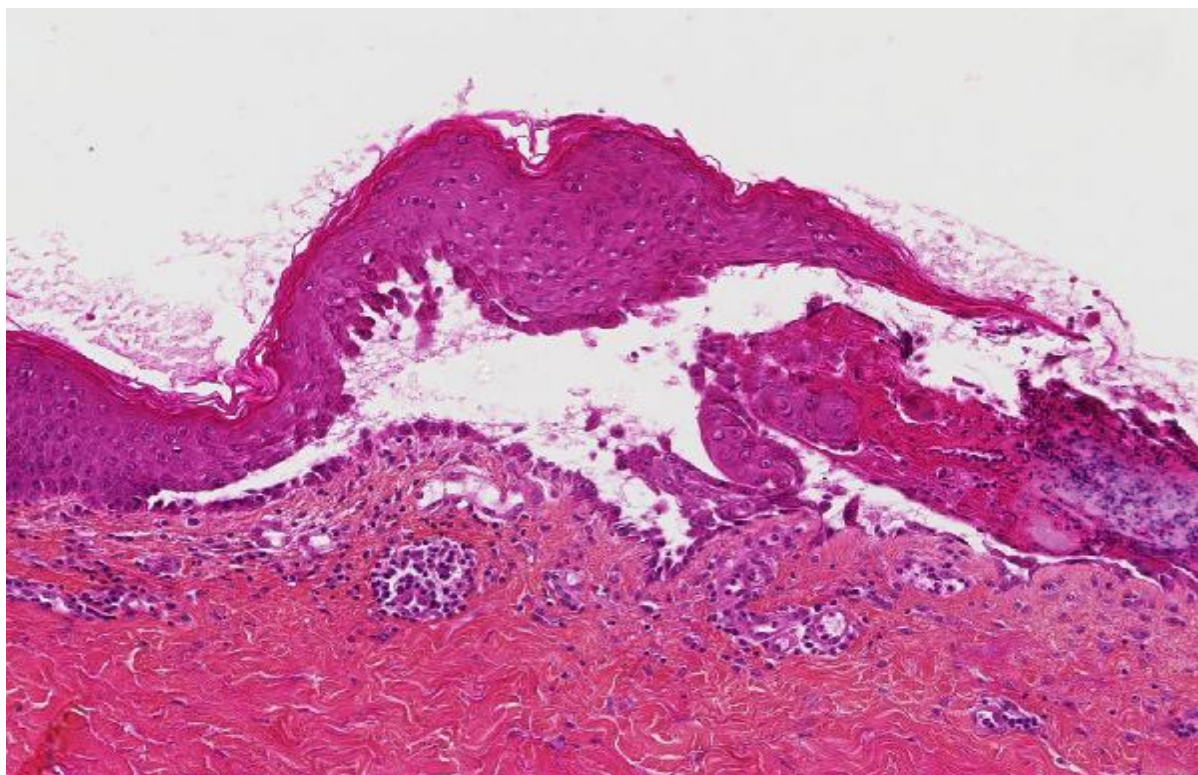


Figure 89 : image histologique de pemphigus paraneoplasique(108)

## B-Pemphigus du cc (90, 18, 22)

L'histopathologie des lésions du cuir chevelu dans le pemphigus n'a pas été largement discutée dans la littérature, même si le cuir chevelu est un lieu commun de cette maladie. Comme l'acantholyse intra-épidermique, l'acantholyse folliculaire est une caractéristique histopathologique du pemphigus, se produisant à la fois dans les cheveux terminaux et vellus. (90)

L'extension de l'acantholyse aux structures annexes (follicule pileux++) est soulignée dans le PV et moins fréquemment dans le PF. Bien que moins fréquente dans le PF, l'implication annexielle était vue dans le PV et le PF dans certaines études avec des cellules acantholytiques et dyskératosiques dans les structures annexes.

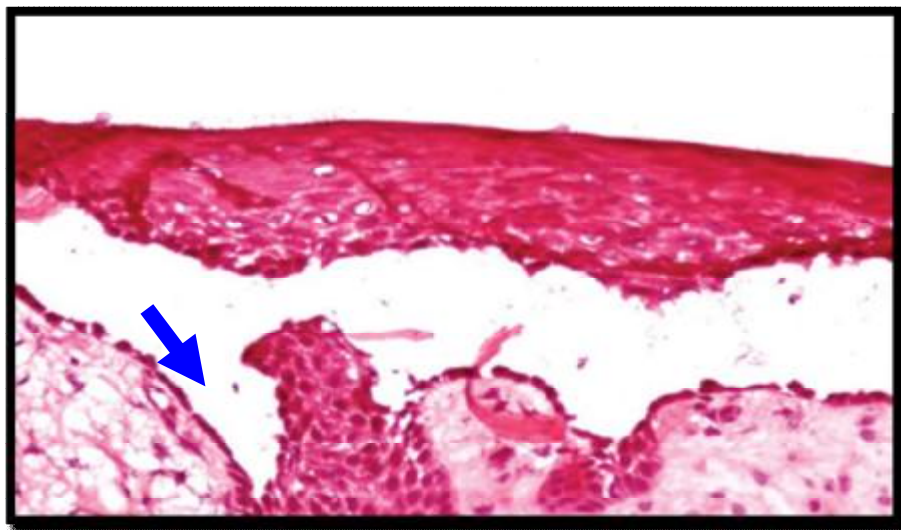


Figure89 :image histologique montrant un clivage suprabasal avec extension aux structures annexielles(follicule pileux)(flèche bleue) (8)

Des cas de PS et PV avec acantholyse dans un infundibulum folliculaire dilaté ont été rapportés. Ces cas soulèvent la possibilité que l'acantholyse dans les structures annexes peut provoquer une dilatation ou une distorsion des annexes.(18)

Une acantholyse folliculaire sans atteinte épidermique est possible. Des cas de pemphigus vulgaire avec acantholyse folliculaire exclusive ont été rapportés(22).

Ces rapports de cas d'acantholyse restreinte à l'épithélium folliculaire comme une manifestation histologique subtile de la maladie attire l'attention sur les pièges rencontrés dans le diagnostic histologique des premiers signes du pemphigus vulgaire. (22)

#### B-1-Différence entre PV et PS

La profondeur de l'acantholyse folliculaire diffère dans le pemphigus vulgaire et superficiel et peut être un indice du diagnostic, en particulier dans les cas où l'épiderme n'est pas représentatif.

##### -Pemphigus superficiel

L'acantholyse folliculaire est restreinte à l'infundibulum dans le pemphigus superficiel(90).

Ohata et al. ont décrit un cas de pemphigus foliacé où l'acantholyse folliculaire était située exclusivement dans l'infundibulum pileaire(90).

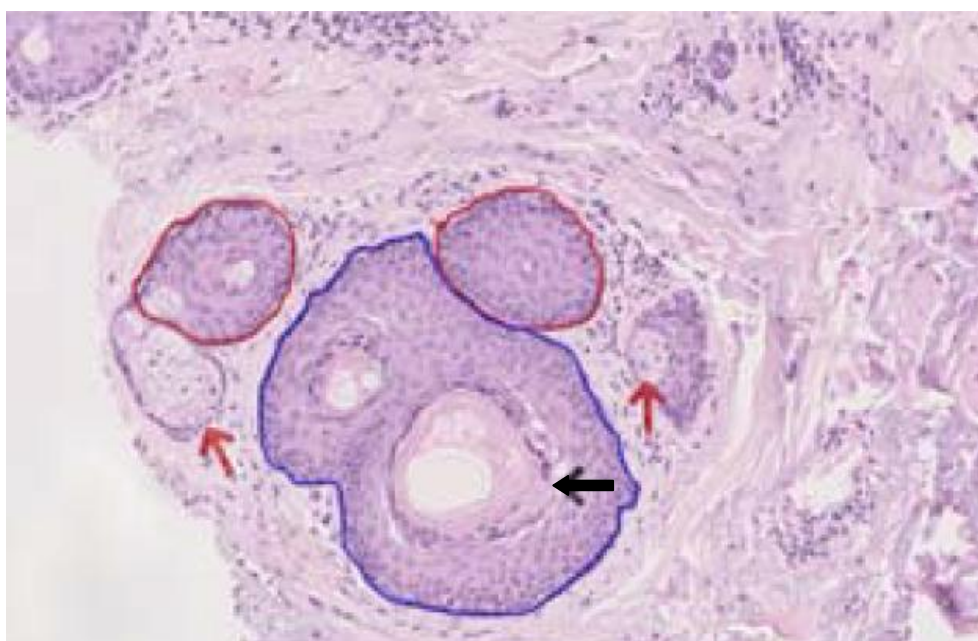


Figure90 :image histologique HES x 100 montrant l'acantholyse au niveau infundibulaire d'un follicule terminal(flèche noire)(23)

-Pemphigus vulgaire

L'acantholyse folliculaire est située le long de la gaine épithéliale externe. C'est ce qui a été confirmé par une étude japonaise réalisée en 2011, intéressant 5 cas de PV du cc.

En effet, était présente sur toutes les sections verticales des biopsies du cc, une acantholyse des kératinocytes de la GEE s'étendant de l'infundibulum jusqu'au niveau suprabulbaire des follicules pileux anagènes. Ceci était la caractéristique histologique la plus distinctive (20). Les coupes transversales des lésions alopeciques ont encore confirmé la longueur de la distribution de l'acantholyse .

Fait important, les cellules du bulge, situées au niveau des couches les plus externes de la GEE au niveau de l'isthme sont restées intactes(20), ce qui peut expliquer la repousse complète des cheveux chez la majorité des patients.

Il existait également un infiltrat fait de lymphocytes et de neutrophiles localisés au niveau superficiel sans dépasser l'isthme(20).

Les sections transversales ont permis l'analyse quantitative de la densité des follicules pileux et de leur phase du cycle .Dans tous les cas, la moyenne du nombre de follicules pileux dans le cuir chevelu affecté était  $17 \pm 3.1$ (valeurs normales de la moyenne du nombre des follicules pileux par section transversale chez les asiatiques étaient entre  $15.3 \pm 3.9$  et  $21.1 \pm 4.1$  chez les hommes et les femmes respectivement).

Le pourcentage du ratio des cheveux anagènes /télogènes des zones du cuir chevelu affecté étaient de  $92 \pm 5,2\%$ (Chez des sujets asiatiques normaux, le pourcentage du ratio des cheveux anagènes /télogènes se situe entre  $92,7 \pm 7,3$  et  $94,7 \pm 5,4.10$  chez les hommes et les femmes respectivement). Ainsi, la densité et le cycle des follicules pileux n'ont pas été altérés au cours de l'alopecie des patients ayant un PV, excluant ainsi la coexistence d'une alopecie cicatricielle, d'une alopecie chronique ou d'effluvium télogène dans ces cas de PV alopeciques(1).



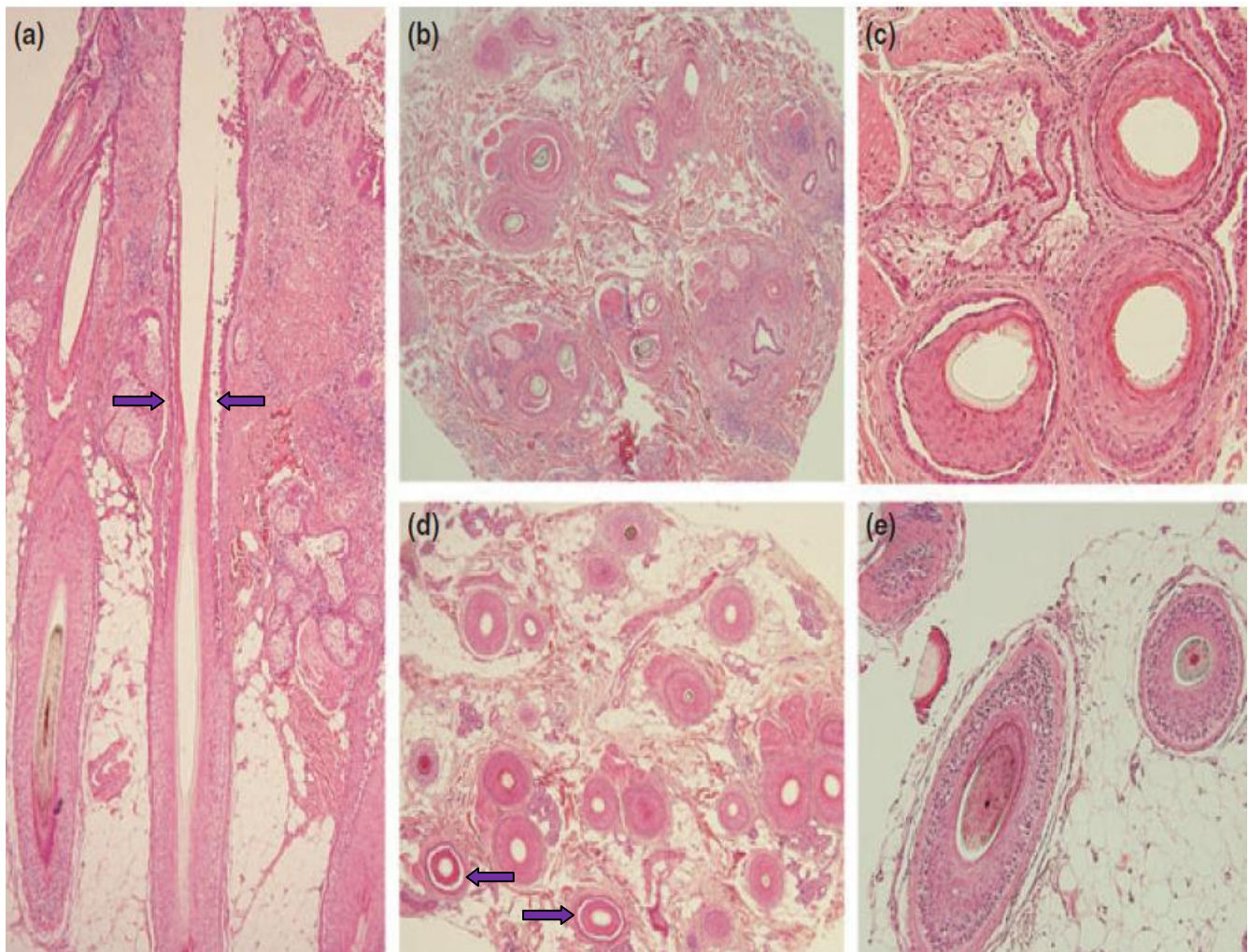


Figure 91:caractéristiques histopathologiques de l’alopécie au cours du PV. (20) :

Les follicules pileires affectés montrent une acantholyse suprabasale interkératinocytaire dans la GEE sur une section verticale(a) et transversale(d).A noter que cette fente se termine au niveau de la zone suprabulbaire(a), (d, e).La couche la plus externe de la GEE est restée intacte (b–d) y compris la zone du renflement(c).La densité des follicules pileires et leur phase n’est pas affectée(b,d)

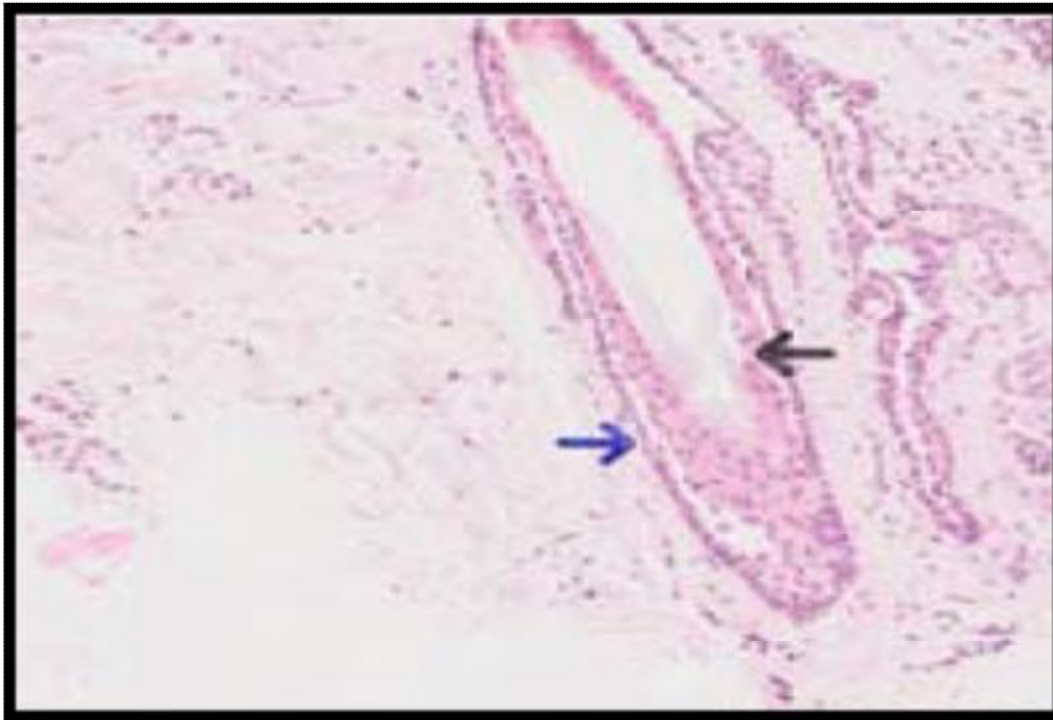


Figure92 : image histologique des lésions du cc d'un PV montrant une acantholyse folliculaire au niveau de la GEE d'un follicule terminal (flèche bleue), un follicule pileux plein( flèche noire)(23)

#### B-2-type de follicules atteints

Les follicules pileux terminaux sont les plus souvent concernés en cas de pemphigus. Par ailleurs, des cas d'atteinte de follicules vellus ont été rapportés :

Dans une étude, l'acantholyse a touché les follicules pileux vellus dans 70% des échantillons de PV et 60% des échantillons de PF. Mahalingam a signalé une acantholyse folliculaire chez un patient atteint de pemphigus vulgaire avec les lésions sur son dos (23).

Bien que les FP soient présents tout au long du corps, le diamètre des cheveux terminaux du cuir chevelu est presque deux fois celui des poils vellus; et donc le volume total de la structure desmosomique par unité de zone du cuir chevelu est plus grand que dans tout autre site épidermique (81,110), ce qui pourrait expliquer une atteinte plus évidente sur le cuir chevelu.

### B-3 Atteinte des glandes sudorales et sébacées dans le pemphigus

Les glandes sébacées et sudoripares sont d'origine épithéliale. (111)

A notre connaissance, il n'existe aucune donnée sur l'expression de desmogleines dans les glandes sébacées et sudoripares (23). Par ailleurs, il a été observé une atteinte de ces glandes et de leurs conduits au cours du pemphigus (23)(112)(24)(113)(114)

Les différentes manifestations histologiques rapportées de cette atteinte au cours du pemphigus sont :

#### -L'acantholyse :

L'acantholyse des glandes sébacées a été observée chez 3PV et 1PF au cours de l'étude(23), alors qu'elle était présente dans les glandes sudoripares chez 2 PV et 2 PF dont un présentait une atteinte exclusivement sudoripare. Ceci montre que la présence d'acantholyse dans les glandes sébacées et les glandes sudoripares peut également avoir une valeur diagnostique surtout lorsque l'acantholyse n'est pas présente dans l'épiderme.(23)

-Joshi et Marwah ont décrit l'extrusion de la glande sébacée avec des sébocytes matures typiques dans une bulle de pemphigus vulgaire et ont expliqué ce phénomène à la suite du traitement des tissus (32). Cependant, l'hypothèse de l'extrusion de la glande sébacée via le canal folliculaire peut être facilitée par une acantholyse présente dans les conduits des glandes sébacées.(112)

#### -La miniaturisation :

La miniaturisation des glandes sébacées est une nouveauté, pas auparavant décrite comme caractéristique histopathologique observée dans le pemphigus du cuir chevelu.

Dans l'étude(23), la miniaturisation des glandes sébacées était la découverte histopathologie commune du pemphigus vulgaire et du foliacé. Il s'agissait d'une réduction du volume des glandes sébacées. Cela s'est produit chez 82% des PV et 80% des PF du cc . A noter une AAG chez 71% des PV et 67% des PF de l'étude. La

différence de la fréquence de la miniaturisation des glandes sébacées entre les patients avec et sans AAG était statiquement non significative (chi-square test,  $p=0.42$ ).<sup>(23)</sup>

La présence de la miniaturisation des glandes sébacées au cours de l'AAG est controversée (115,116, 117). D'autres enquêtes sont nécessaires pour déterminer si la miniaturisation des glandes sébacées dans le pemphigus est une caractéristique du pemphigus ou d'un résultat d'une alopecie androgénétique concomitante.

Les auteurs pensent que la miniaturisation des glandes sébacées peut entraîner une diminution de la cicatrisation des lésions du pemphigus sur le cuir chevelu et, par conséquent, l'évolution chronique et récalcitrante de la maladie dans ce niveau (117).

Dans notre étude, 40% des patients avaient une alopecie androgénétique. Parmi les patients ayant une AAG, on a noté 2 femmes et 6 hommes.

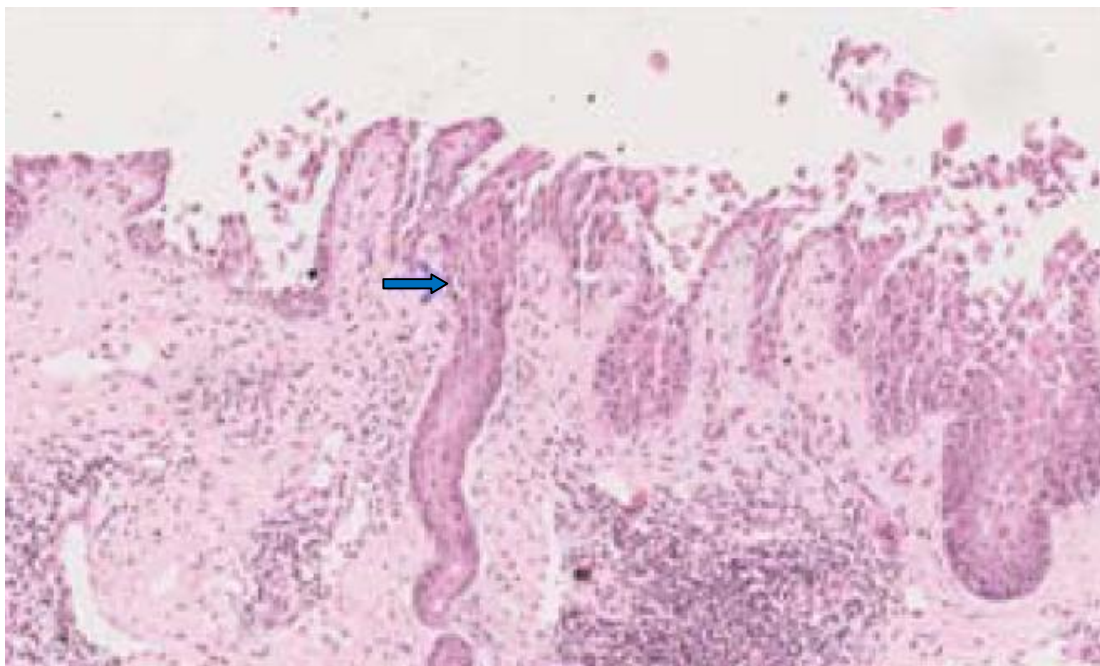


Figure93 : acantholyse au niveau du canal d'une glande eccrine<sup>(23)</sup>



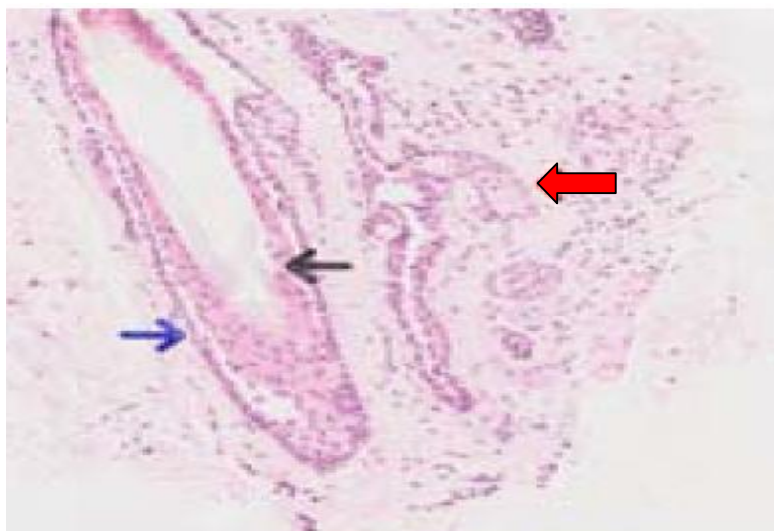


Figure94 : image histologique montrant une miniaturisation des glandes sébacées (fleche rouge) au cours d'un PV (23)

#### B-4-Troubles de kératinisation :

Un autre résultat histopathologique commun observé chez le pemphigus du cuir chevelu est les troubles de kératinisation. Les masses hyperkératotiques dans les orifices du follicule pileux étaient observées chez 53% des PV et 60% des patients atteints de PF. Elles pourraient correspondre aux points jaunes observés dans la trichoscopie du pemphigus du cuir chevelu (118) (90).

Dans notre étude, les points jaunes en dermoscopie étaient présents chez 3/8(37,5%) des PV et 7/12(58 ,3%) des PS

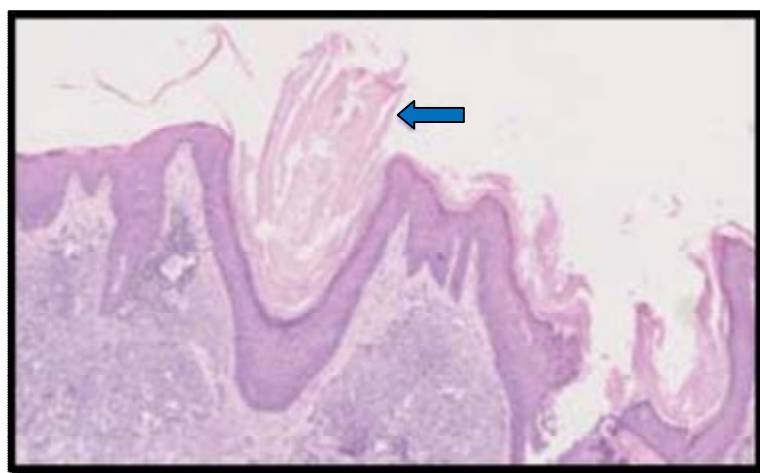


Figure 95 : image histologiqueHES x 100.Hyperkeratinisationau niveau des orifices des FP au cours d'un PF(flèche bleue)(23)

### B-5-Modifications vasculaires du CC

Les vaisseaux dermiques dilatés constituent un autre résultat histopathologique commun aux lésions du cuir chevelu au cours du pemphigus. Ils se sont produits dans environ 35% de PV patients et 67% des patients atteints de PF. Des anomalies vasculaires dans les lésions du pemphigus ont déjà été signalées dans la trichoscopie (118) et la réflectance microscopie confocale(119).

Cette dilatation vasculaire pourrait expliquer la cicatrisation rapide du cc par rapport au reste du tégument.

Dans notre étude, chez plus que 80% des patients (15/18), la cicatrisation du cc était précoce par rapport à celle de l'atteinte cutanée du reste du corps

En dermoscopie, les anomalies vasculaires étaient présentes surtout en PV :

- Les vaisseaux en points chez 4/8(50%) des PV et 1/12(8,3%) des PS
- Les vaisseaux avec halo blanchâtre étaient détectés seulement en cas de PV, chez 2/8(25%) des PV
- Les vaisseaux en grappe par contre, étaient présents dans les deux types de pemphigus avec prédominance au cours du PV :3/8(37,5%) des PV contre 1/12 (8,3%) au cours du PS
- Les vaisseaux linéaires serpentins étaient présents chez 2/8(25%) des PV et 1/12(8,3%) des PS
- Les vaisseaux circulaires dans un cas de PV avec PDAI=4

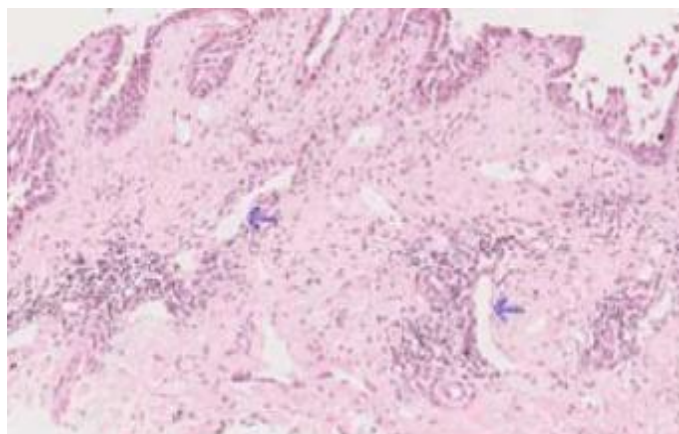


Figure96 : image histologique montrant des vaisseaux dilatés au niveau du derme au cours d'un PF(23)

### 3-Immunofluorescence directe (57,60)

#### A-Pemphigus cutané-muqueux

Le diagnostic de pemphigus est basé sur l'ensemble de quatre critères indépendants: caractéristiques cliniques, histologie, immunofluorescence directe (IFD), et des tests sérologiques. Le gold standard pour la démonstration d'auto-anticorps liés aux tissus est l'IFD de la peau périlésionnelle, qui est plus sensible et spécifique pour le diagnostic de pemphigus que les anticorps circulants.

L'immunofluorescence directe (IFD) de la peau périlésionnelle a été établie comme un test de routine pour le diagnostic du pemphigus. (82)

L'immunofluorescence directe permet de montrer le dépôt des anticorps « in situ ». Les biopsies de peau ou de muqueuse pour IFD sont réalisées en zone péri-bulleuse puis adressées au laboratoire d'anatomie pathologique congelées ou conservées dans du milieu de Michel. Les coupes sont analysées avec un conjugué polyspécifique (anti-IgG-A-M), un anti-IgG, un anti-IgA, un anti-IgM et un anti-C3.

#### Pemphigus profond

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 série, l'IFD a permis de confirmer le diagnostic évoqué sur le plan clinique et histologique dans nos cas de pemphigus vulgaire.

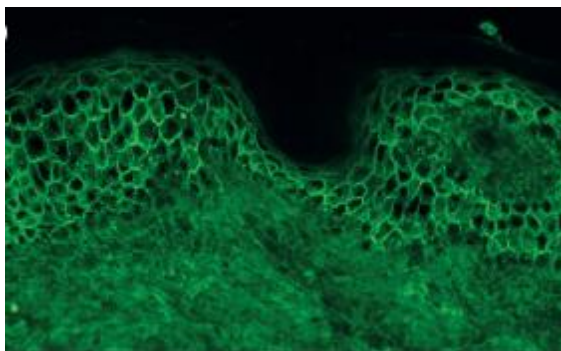


Figure 97: image d'IFD montrant une immunofluorescence en mailles d'un filet au cours d'un PV(66)

#### Pemphigus superficiel

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,

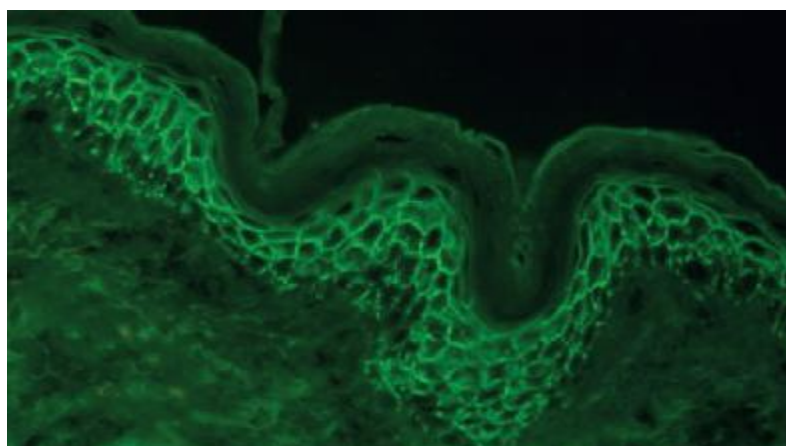


Figure 98 : image d'IFD montrant une immunofluorescence en mailles d'un filet au cours d'un pemphigus foliacé(66)



### Pemphigus à IgA

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.

### Pemphigus médicamenteux

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

### Pemphigus paranéoplasique

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.

Parfois et en cas d'IFD négative au niveau épidermique, l'IFD peut être positive au niveau des glandes sudoripares et de leurs canaux probablement en rapport avec une expression plus forte de la desmoplakine au niveau des structures annexielles par rapport au niveau épidermique. Certains auteurs proposent, en cas de forte suspicion de PNP, de réaliser une IDF au niveau annexiel en cas d'IFD négative au niveau épidermique (114).

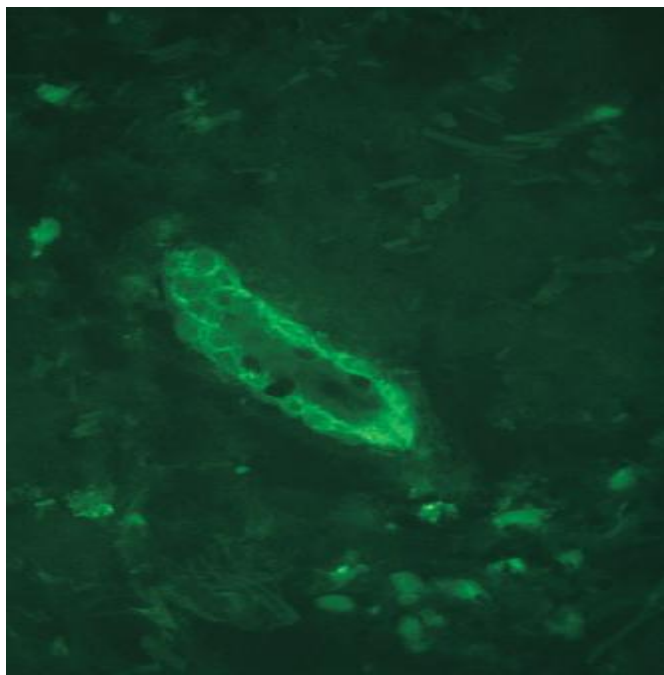


Figure99 : IFD réalisée au cours d'un PPN montrant des depots de C3 au niveau de l'espace intercellulaire d'un canal de la sueur (114)

#### B-Particularités du pemphigus du CC

-Le modèle d'immunofluorescence spécifique du pemphigus vu dans la peau a également été trouvé dans les GEE des follicules pileux. Cela est expliqué par le fait que La gaine épithéliale externe du follicule pileux est structurellement analogue aux kératinocytes épidermiques.

Cette immunofluorescence se fait selon deux techniques : une « classique » identique à celle réalisée au niveau de la peau périlésionnelle et une « moins invasive » effectuée exclusivement sur des poils.

- Technique d'IFD « classique » : va faire suite à une biopsie réalisée au bistouri ou au punch sur une peau lésionnelle ou périlésionnelle, en faisant attention à orienter ces biopsies selon le sens du poil. Cette technique a l'avantage d'étudier tous les poils présents sur la tranche de section et aussi d'analyser tous les composants de l'unité pilo-sébacée et la glande sudorale d'autant plus que ces structures annexes restent intactes même en cas d'altération de l'intégrité de la

JDE(24). Cependant elle a l'inconvénient d'être légèrement douloureuse comme le reste des biopsies du tégument(85).

Au cours de l'étude japonnaise(20), l'IFD était réalisée au niveau des zones lésionnelles du cc contenant des follicules pileux anagènes. L'acantholyse interkératinocytaire s'étendant de l'infundibulum jusqu'au niveau suprabulbaire était évidente au niveau de ces follicules.

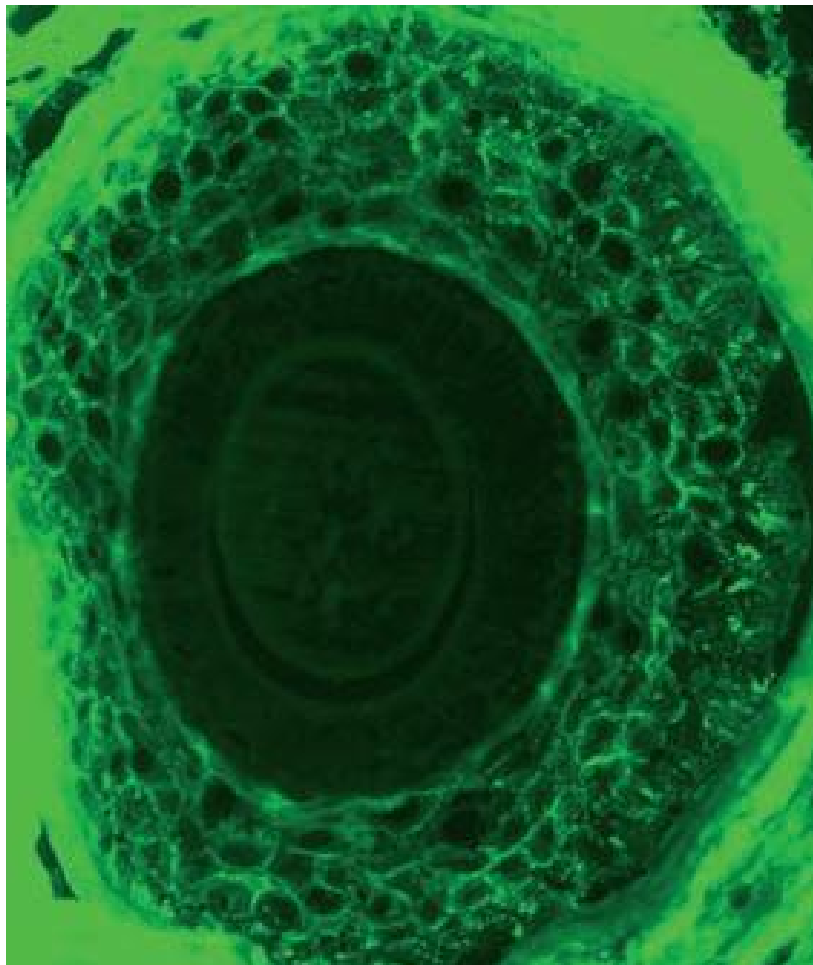


Figure 100 : technique d'IFD réalisée sur peau lésionnelle du cc avec section verticale montrant des dépôts d'IgG au niveau des espaces intercellulaires des keratinocytes de la GEE d'un des follicules pileux anagènes (20)

- Technique d'IFD « moins invasive » réalisée exclusivement sur des poils a été utilisée initialement dans une étude en 2003(120).

Modalités de réalisation :

Plusieurs modalités peuvent être utilisées pour cette technique, mais jusqu'à ce jour aucune méthode n'a été définitivement validée

-Technique1 : le prélèvement des cheveux peut être fait en utilisant une pince artérielle en caoutchouc d'une manière similaire à celle d'un trichogramme. Seuls les cheveux anagènes avec leurs GEE intactes, après confirmation au microscope, seront utilisés et montés sur des lames sans phase de « freezing » initiale. Par la suite, trois lames en verre seront préparées, en mettant sur chaque lame un à trois cheveux anagènes qui seront fixés avec un ruban adhésif transparent et lavé dans du PBS (phosphate-buffered saline) (trois cycles de 10 minutes chacun). Des anticorps monospécifiques marqués par la Fluorescéine IgG, IgA et C3 seront étalés sur les lames, puis incubées par la suite à 37°C pendant 1 h. Chaque réactif sera testé sur une lame séparée. A la fin de cette procédure, les lames seront lavées au PBS (trois cycles de 10 min chacun), séchées à l'air pendant 10 min, et finalement montées avec de la glycérine tamponnée et examinées sous un microscope à fluorescence pour étudier la fluorescence de l'espace intercellulaire. L'intensité de la coloration DIF sur cheveux était observée par deux enquêteurs et a été évalué subjectivement : aussi fort (+ + +), modérément fort (+ +), faible (+), ou négatif (-).(100)(121)

- Technique 2 : le prélèvement sera fait de cheveux anagènes (extraction de 5-15 poils individuels qui seront examinés à l'œil nu pour sélectionner les follicules bien représentés) mais aussi de cheveux télogènes (recueillis par le test de traction). Tous ces cheveux seront par la suite immédiatement immergés dans une solution saline (pour éviter le dessèchement des follicules). Sur chaque lame de verre, seront par la suite déposés 2 à 3 poils préalablement coupés à une distance de 1,5 à 2cm par rapport au follicule pileux et ceci sans congélation préalable et sans recouvrement pour minimiser l'utilisation des sérums et simplifier l'examen. La

technique IFD de routine pourra par la suite être appliquée en utilisant les sérums anti-IgG, -IgA, -IgM et -C3. (4). Cette technique était très simple et efficace, avec 100% de sensibilité chez tous les patients testés.(8)

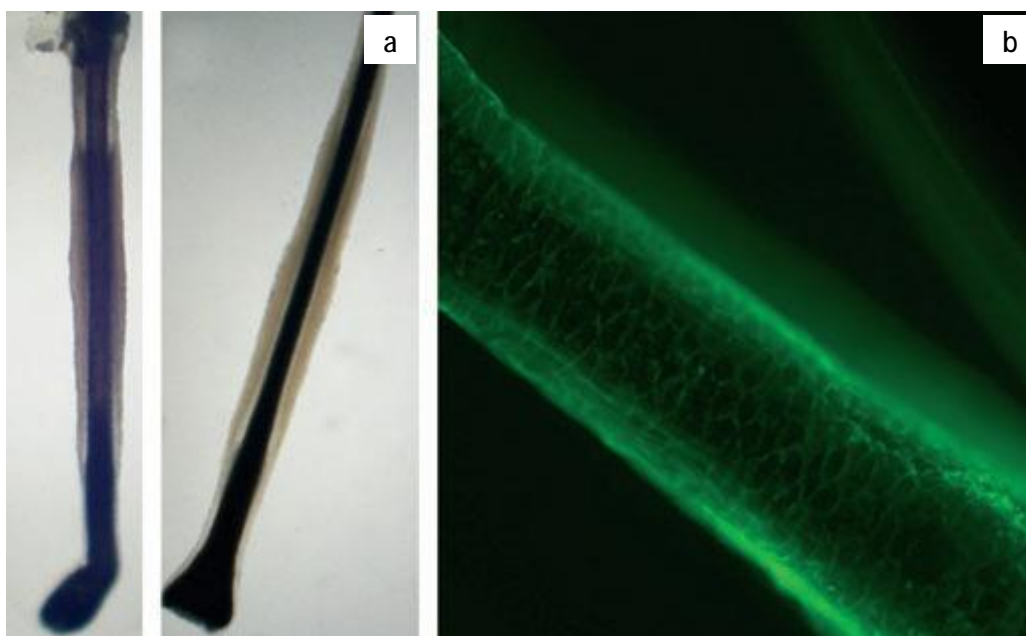


Figure101 : trichogramme et IFD de poils anagènes : (a) follicules pileux anagènes avec leurs GEE prélevés doucement en périlésionnel d'un PV du cc avec alopecie et effluvium anagène. (b) IFD sur ces poils montrant un dépôt d'IgG au niveau de la GEE(20)

Avantages de l'IFD sur cheveux :

- L'utilisation de cheveux anagènes pour la détection de l'immunofluorescence spécifique du pemphigus est une procédure plus facile, rapide, indolore, moins invasive et non associée aux complications comparée à l'IFD de la peau.
- Cette technique a été utilisée chez des patients ayant un pemphigus associant ou pas une atteinte du cc.
- Ne nécessite pas une phase de « freezing » initiale dans les différentes méthodes de réalisation

- Les résultats sont encourageants en utilisant les cheveux anagènes :
  - 93,3% de positivité en utilisant des IgG marquées au FITC avec sensibilité de 0,93 (intervalle de confiance à 95% 0,76-0,99)(100)
  - Les dépôts intercellulaires d'IgG étaient présents sur des IFD des cheveux anagènes dans 85% des cas de pemphigus y compris ou non le cc. Le test était positif chez 100% des patients présentant des lésions du cuir chevelu; cependant, il était également positif chez 77,7% des patients qui n'avaient pas de lésions du cuir chevelu. (121)
  - Dans l'étude(1), l'IFD sur des poils anagènes prélevés en péri-lésionnel a montré des dépôts d'IgG en intercellulaire au niveau de la GEE chez 100% des cas.
  - Dans l'étude (8), la sensibilité d'IFD des cheveux anagènes en PV était de 100%, similaire à celle de l'IFD cutanée.
- La différence de la sensibilité de l'IFD au cours des études sus jacentes pourrait être expliquée par les difficultés présumées de traiter les échantillons de cheveux pour IFD, entraînant de faux négatifs.
- Par ailleurs, des dépôts immunologiques caractéristiques du pemphigus ont été trouvés dans les GEE des poils anagènes et aussi télogènes chez tous les pemphigus indépendamment de l'atteinte du cc. (122)
- L'IFD était positive au niveau de la GEE avec tous les types des sérums anti-IgG, -IgA, -IgM et -C3, ce qui permettrait d'étudier tous les variantes de pemphigus (122), contrairement à une autre étude qui avait retrouvé un faible marquage avec le complément et les IgA (3,3% et 0% respectivement), ce qui limiterait le rôle de cette méthode dans le diagnostic du pemphigus. (100)

#### Limites de l'IFD sur cheveux

- Les défis techniques de la réalisation de l'IFD sur FP peuvent être une source de faux négatifs, d'où l'intérêt de standardiser cette méthode.

- Cette IDF peut être négative chez les sujets avec des cheveux clairsemés, ou chez les sujets âgés (121).
- Il existe des similitudes morphologiques entre les poils anagènes acantholytiques et les poils télogènes puisqu'un poil anagène facilement extrait des patients ayant un PV présentera un aspect mince et allongé avec une surface lisse ce qui mimera un FP télogène; d'où l'intérêt de bien choisir les poils avant leur étude en IDF (8).
- Il faut privilégier l'utilisation des poils anagènes puisque les poils télogènes sont détachés de leur FP à cause de l'acantholyse entre la racine des cheveux télogènes et la GEE

#### Intérêt dans le suivi

La fiabilité de l'IFD sur poil dans le suivi des patients est en cours d'étude.  
(100)

En effet, des travaux ont été réalisés dans le but de savoir si l'IFD sur les cheveux peut remplacer l'IFD conventionnelle dans la surveillance de ces patients même en l'absence d'atteinte du cc (123), comme il en est coutume pour l'IFD sur peau saine (cette dernière reste un indicateur de l'activité immunologique du PV chez des patients en rémission clinique (124),

Cependant, la sensibilité de l'IFD sur cheveux n'était pas assez élevée pour permettre de la suggérer comme un substitut à l'IFD conventionnelle et comme elle était positive dans certains cas alors que celle sur biopsie était négative, l'approche suivante pourrait être suggérée:

- l'IFD sur cheveux peut être répétée chez les patients en rémission clinique jusqu'à négativation; puis une IFD conventionnelle devrait être effectuée. Le médecin pourrait décider d'arrêter le traitement uniquement lorsque les résultats des deux types d'IFD seront négatifs(123).
- Surveiller l'activité de la maladie ou utiliser l'IFD sur les cheveux pour le diagnostic précoce du pemphigus (8).

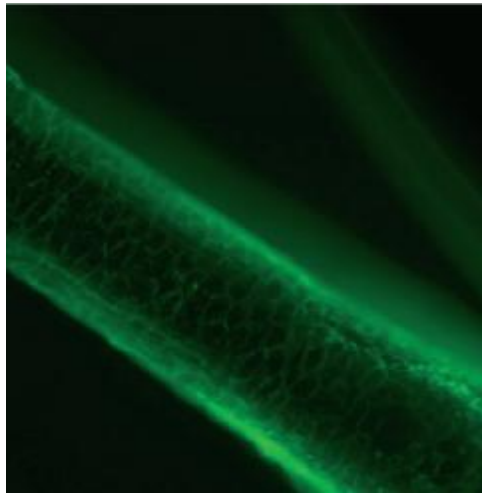


Figure102 : Immunofluorescence directe révélant des dépôts d'IgG en inter-keratinocytaire dans la GEE (20)

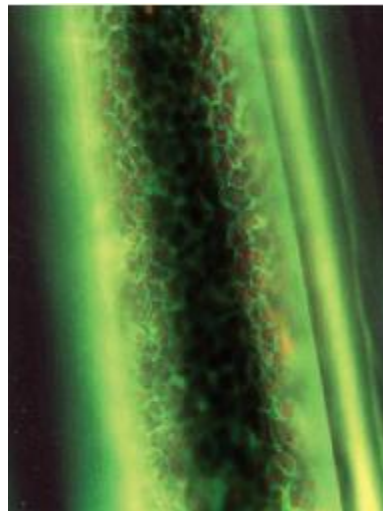


Figure103 : dépôts d'IgG à la surface des cellules de la (IFD, x20) (121)

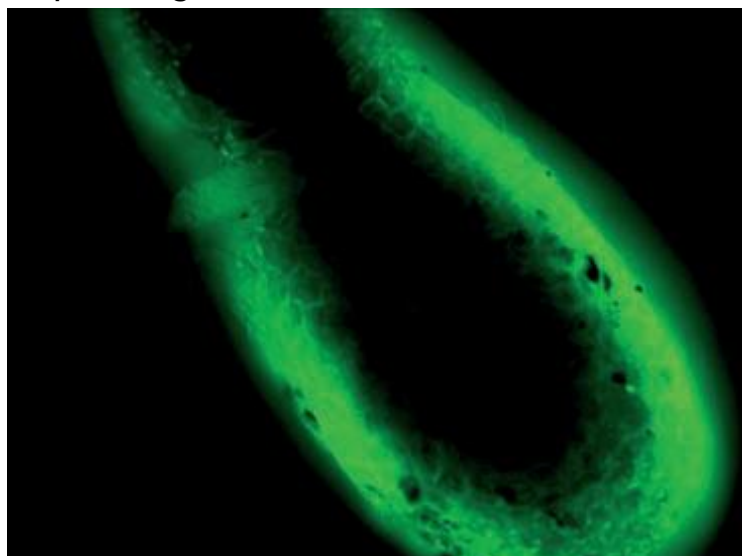


Figure104 : modèle d'immunofluorescence au niveau de la GEE d'un poil télogène (122)



#### 4-Immunofluorescence indirecte :

L'examen du sérum en immunofluorescence indirecte montre des anticorps circulants de classe IgG dirigés contre la membrane des kératinocytes, encore abusivement appelés « anticorps ant substance inter- cellulaire épidermique », dont le titre est corrélé à l'activité de la maladie.

L'immunofluorescence indirecte est la méthode de choix pour le dépistage des auto-anticorps sériques associés aux dermatoses bulleuses auto-immunes. Différents substrats, qui comportent tous un épithélium malpighien, peuvent être utilisés : œsophage de singe ou de rat, ou peau humaine. Des coupes d'œsophage de rat ou de singe sont utilisées en première intention, l'œsophage de singe étant plus sensible pour la détection des anti-Dsg3, donc pour le PV. Les Ac anti-desmosomes ou anti-substance intercellulaire (Ac anti-SIC) donnent un marquage en nid d'abeille limité à l'épithélium . Ces Ac sont recherchés en dépistage dans les sérums dilués au 1/10, en utilisant de préférence des anticorps anti-immunoglobulines humaines polyvalentes (anti-IgG, IgA et IgM) fluorescents (conjugués) ou en parallèle des anti-IgG et des anti-IgA. L'isotype de ces Ac est en général des IgG. Les sérums positifs sont titrés (dernière dilution donnant encore une fluorescence). Des alloanticorps peuvent être à la source de faux positifs dans la recherche d'Ac anti-SIC sur le substrat œsophage de singe. L'épithélium malpighien de singe exprime des antigènes de groupe sanguin A et B : les sérums de patients qui contiennent des titres élevés d'Ac anti-A et anti-B peuvent donner un marquage en nid d'abeille de l'épithélium, comparable à celui donné par les Ac du pemphigus. Il est donc recommandé de contrôler les sérums positifs sur épithélium de singe après adsorption sur des substances de groupe sanguin. Les coupes de peau humaine peuvent être utilisées comme substrat pour confirmer les données obtenues sur substrat œsophage de rat ou de singe. L'IFI sur vessie de rat ou de singe, quant à elle, peut être réalisée de façon complémentaire pour mettre en évidence la présence additionnelle des anticorps anti-plakines (mieux exprimées au

niveau de l'épithélium transitionnel sur ces coupes spécifiques par rapport aux coupes classiques d'œsophage) dans le pemphigus paranéoplasique PPN .(60)

#### Le pemphigus profond

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.

#### Le pemphigus superficiel

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

#### Le pemphigus paranéoplasique

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

Si un PPN est suspecté cliniquement et histologiquement, une IFI sur épithélium transitionnel (vessie de rat ou de singe) et un immunoblot peuvent être réalisés pour rechercher les anticorps les plus typiques (anti-envoplakine et anti-périplakine, anti-desmoplakine). À l'inverse, devant un pemphigus d'allure plus habituelle mais de profil immunologique particulier (IFI parfois particulière sur les substrats habituels, positive sur épithélium transitionnel et présence du couple anti-envoplakine-périplakine en immunoblot), un cancer sous-jacent doit être recherché.

Il n'existe à ce jour aucune caractéristique de l'IFI en matière du pemphigus du cc.

Chez nos patients, le taux d'IFI était corrélé à la gravité de la maladie (score d'Ikeda) qui est corrélée elle aussi au score de PDAI du scalp.(60)

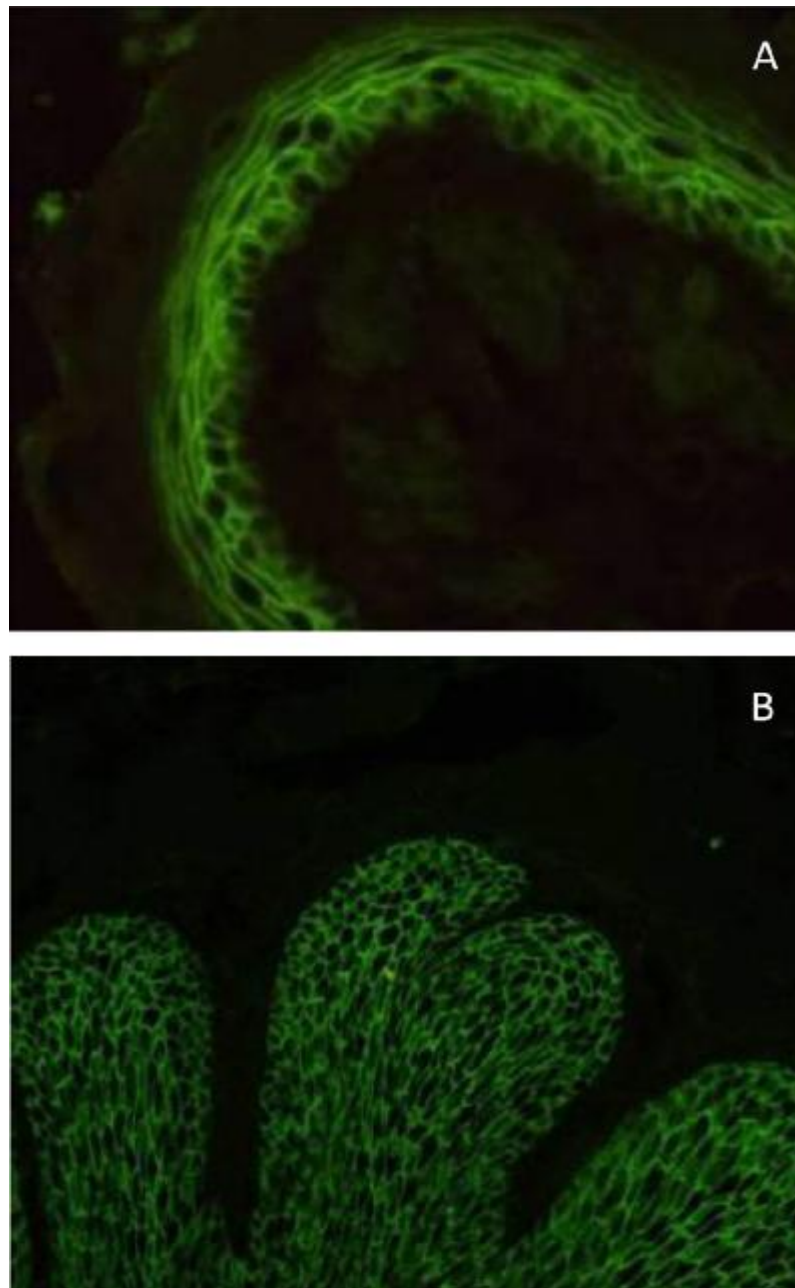


Figure105 : Immunofluorescence indirecte dans le pemphigus : mise en évidence des anticorps anti-desmosomes sur oesophage de rat (A)et de singe (B). (60).

5-Les techniques de caractérisation des cibles antigéniques  
(60,125,126)

- ✓ Les techniques de type Elisa permettent d'identifier les cibles antigéniques. Des troussees commerciales permettent de quantifier les Ac IgG dirigés contre la Dsg1 (anti-Dsg1), contre la Dsg3 (anti-Dsg3) et utilisent des protéines recombinantes produites dans un système de production par baculovirus et dont la conformation des épitopes est maintenue par la présence de calcium. D'autres techniques permettent la caractérisation des cibles antigéniques. Certaines utilisent des cellules eucaryotes transfectées exprimant des protéines entières ou certains domaines. Les anticorps sériques sont alors détectés par une technique d'IFI sur ces cellules.
- ✓ L'immunoblot permet théoriquement la recherche de tous les anticorps impliqués dans les maladies bulleuses, qu'il soit réalisé à partir d'extraits totaux de peau humaine, de cellules en culture ou de membrane placentaire (qui contient tous les antigènes du derme et de l'épiderme). Sa sensibilité peut varier en fonction de l'antigène cible recherché, celui-ci pouvant être plus ou moins représenté dans l'extrait utilisé. L'immunoblot peut également être réalisé sur protéine recombinante, ce qui permet d'améliorer sa sensibilité. Dans cette technique, l'extrait est déposé dans les puits d'un gel d'acrylamide et les protéines sont séparées par électrophorèse en fonction de leur poids moléculaire, puis transférées sur une membrane adsorbante (nitrocellulose le plus souvent). La membrane est découpée en bandelettes qui sont incubées individuellement avec le sérum des patients ou les anticorps de référence (témoins) puis avec des anti-Ig humaines (anti-IgG, anti-IgA) marquées par une enzyme, et la révélation se fait par colorimétrie ou chemiluminescence. L'identification de la cible des anticorps du patient nécessite la comigration de marqueurs de poids moléculaire et d'anticorps commerciaux pour mieux définir

la position des protéines d'intérêt. L'orientation de la demande par le clinicien est primordiale pour permettre l'utilisation des bons marqueurs. En pratique, cette analyse n'est réalisée que dans certains laboratoires spécialisés (techniques « maison ») car elle est délicate et coûteuse. Elle ne doit être demandée qu'en deuxième intention, pour la recherche d'anticorps rares pour lesquels l'identification par Elisa n'est pas possible ou non contributive, d'un isotype particulier (IgA par exemple) ou pour étayer des résultats atypiques par les autres méthodes.

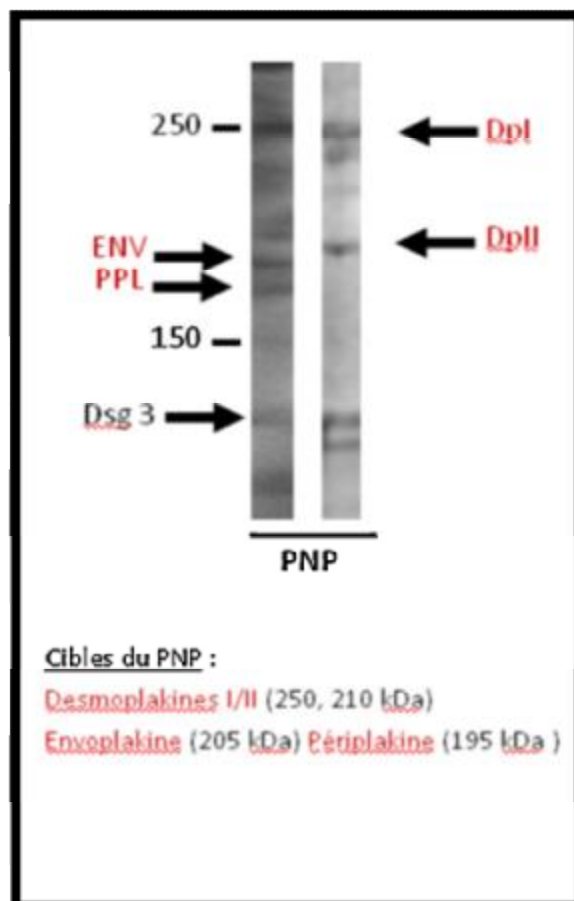


Figure 106 : Contribution de l'immunoblot dans l'identification de cibles antigéniques rares.(59)

✓ Signification pathologique des Anticorps anti-desmosomes

La positivité de l'IFI est le seul examen indispensable au diagnostic de pemphigus. Les Ac anti-SIC circulants sont positifs en IFI dans 80 % des cas et en Elisa dans 90 % des cas . Les tests Elisa Dsg1 et Dsg3 réalisés simultanément permettent de faire la distinction immunologique entre PV et PS. Les anticorps circulants anti-SIC ne sont parfois pas encore décelables tout au début de la maladie (alors qu'ils sont déposés en IFD). Leur taux en IFI est parallèle à l'évolution de la maladie et leur surveillance en cours de traitement est donc utile, notamment pour dépister une rechute en phase minimale de traitement ou après l'arrêt de celui-ci . L'évolution des anticorps en test Elisa est tout comme en IFI parallèle à l'évolution clinique même si l'Elisa Dsg1 semble mieux corrélé avec la clinique que l'Elisa Dsg3 .La mise en évidence d'anticorps circulants anti-Dsg sans pemphigus a une valeur incertaine et n'a été montrée, avec une signification physiopathologique mal connue, que chez des membres de la famille de patients ou dans les zones endémiques de Tunisie .En cas de suspicion de PPN (contexte, présentation clinique, histopathologique avec double fixation en IFD), la réalisation d'une IFI sur épithélium de vessie de rat ou de singe et d'un immunoblot sont recommandés car les résultats en sont très spécifiques .

Lors d'une étude (80), ils n'ont pas trouvé de corrélation entre le titre de Dsg1 et Dsg3 au test ELISA et la sévérité de l'alopecie au cours des pemphigus

## 6-Prélèvement bactériologique des lésions du cc

La surinfection des lésions du cuir chevelu pourrait facilement être reconnue cliniquement par la présence de lésions à type de pustules, de croûtes fumigineuses ou hémorragiques. La présence aussi d'une alopecie devrait alerter les médecins à une surinfection surajoutée au pemphigus (20). Cette dernière est expliquée par la combinaison de l'acantholyse associée à des facteurs secondaires, tels que les changements inflammatoires dus à une infection ; ceci conduirait à un affaiblissement de l'ancrage des follicules pileux et par conséquent une alopecie

- sur le plan dermoscopique, les croûtes jaunâtres hémorragiques pourraient être un signe de surinfection. (101)

Les croûtes hémorragiques jaunes étaient observées dans notre groupe d'étude chez 5/8(62,5%) des PV et 9/12(75%) des PS, alors que 40% des cas soit 8/20 seulement présentaient une surinfection du cc confirmée à SAMS et ont bénéficié d'une antibiothérapie locale ou générale selon les signes généraux

-sur le plan histologique, une infiltration de cellules inflammatoires a été observée dans les lésions où les écouvillons du cuir chevelu ont détecté des microorganismes sans pour autant altérer les cellules souches.(4)

-un prélèvement au niveau des lésions du cc pour étude cyto-bactériologique est nécessaire pour confirmation du diagnostic. Au cours de notre étude, il a été réalisé chez tous les patients au niveau du cc avec ou sans alopecie avec examen direct et antibiogramme. Il était positif chez 40% des cas soit 8/20 avec un SAMS dans tous les cas.

## VI-Prise en charge

L'arsenal thérapeutique des pemphigus, associant ou non le cc, 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. Ci-dessous seront expliquées les bases du traitement du pemphigus avec quelques particularités concernant sa forme au niveau du cc :

### 1- Les mesures générales

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

- bains quotidiens, précédés d'une prémédication antalgique
- la rupture des nouvelles bulles et le comptage 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) ou bétasitostérol (Mébo\*crème) sur les érosions. L'éosine aqueuse a été utilisée chez certains patients avec des lésions très suintantes. Ceci était valable sur les lésions du cc comme au niveau du reste du tégument.
- Le port de casaques stériles sur le corps et des charlottes médicales au niveau du cc.
- La coupe des cheveux pour améliorer les soins et éviter le risque de surinfection.
- En cas de surinfection du cc, le lavage à ce niveau se faisait par des shampoings ou des solutions antiseptiques moussantes( bétadine scrub\*, Cytéal\*, Sédasteril\*)



- le changement quotidien de la literie, chambres chauffées et souvent isolées pour éviter un risque de surinfection.
- le maintien d'un équilibre nutritionnel hyper-protidique et hydroélectrolytique avec la réalisation d'un bilan de retentissement de la maladie et préthérapeutique.

Dans notre étude, la durée moyenne de l'hospitalisation était de 3mois et2 jours.

Dans la série de Davatchi et al, la durée d'hospitalisation était de 1 à 4 semaines (127).

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 le cas des deux décès rapportés, les 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 antistaphylococcique, adaptée par la suite en fonction des résultats de l'antibiogramme réalisé sur un prélèvement de pus.

La durée prolongée de l'hospitalisation pourrait aussi être expliquée par l'atteinte du cc qui est considérée par certains auteurs comme un facteur de résistance au traitement et d'une maladie recalcitrante.

## 2- Le traitement local

### 2-1 Pemphigus cutané-muqueux

#### A. Les corticoïdes topiques

Disponible au Maroc

-Classe I, très forte

>Clobétasol propionate: Dermoval\* crème, gel capillaire

>Bétaméthasone dipropionate: Diprolène\* crème, pommade :

-Classe II, forte :

>Betaméthasone dipropionate, Diprosone\* Crème, pommade, tube de 15g

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 [128]

- **ACTIVITÉ ANTI-INFLAMMATOIRE** : les corticoïdes cutanés agissent via des récepteurs intra-cytosoliques. En effet, 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.
- **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.

- **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 [128]

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 [128]

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 [128]

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 (Derموال\* 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 [129].

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 oesophagienne, 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 avons 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.(130)

##### 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) Le Tacrolimus local

- Le tacrolimus topique à 0,03% a été utilisé pour le traitement d'un chien coréen ayant avec pemphigus érythémateux. Le chien a été lentement amélioré après l'application du tacrolimus mais avec une rémission complète tardive. Aucun effet indésirable sur les paramètres cliniques ni biologiques n'a été noté pendant la période de traitement par le tacrolimus topique.(132)
- Le tacrolimus topique a été étudié dans le pemphigus vulgaire et foliacé avec des résultats bénéfiques, à la fois sur les lésions muqueuses et cutanées. (133-134)
- Son utilisation est surtout rapportée au cours de la maladie de hailey hailey.

##### d) Le pimécrolimus

Le pimécrolimus peut être utilisé comme traitement adjuvant efficace et sûr pour les lésions cutanées du pemphigus vulgaire.

En effet, une étude en double aveugle a été menée chez 11 patients présentant un PV sous traitement par corticostéroïde systémique et azathioprine. Ils présentaient des lésions buccales symétriques bilatérales. 11 patients (62 lésions cutanées, 31 lésions du groupe pimécrolimus et 31 lésions du groupe placebo) présentant des lésions cutanées du pemphigus vulgaire ont été inclus dans cette étude. À la fin du 15<sup>ème</sup> jour, il y avait une différence significative concernant l'indice d'épithelialisation (IE) entre les groupes pimécrolimus et placebo. En outre, l'EI était significativement différent à la fin de l'étude (j30) en faveur du groupe pimécrolimus (P = 0,000). (131)

#### 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°/°°.

#### 2-2 Pemphigus du cuir chevelu :

Les traitements locaux de cette topographie du pemphigus sont quasi-identiques à ceux utilisés pour le pemphigus. Ils peuvent être utilisés seuls ou associés au traitement général soit d'emblée ou au cours de la dégression de ce dernier :

##### A) Acétonide de triamcinolone :

En 2017, a été publié un rapport de 2 cas de pemphigus avec atteinte du cc récalcitrante au traitement (corticothérapie dans le premier cas et CTC avec imurel dans le 2<sup>ème</sup> cas). Des injections périlesionnelles et intralesionnelles de l'acétonide de triamcinolone 10 mg/ml (1 seule fois dans le premier cas et à deux reprises à 4 semaines d'intervalle dans le deuxième). Une réponse a été obtenue dans 4 semaines dans le premier cas et 8 semaines dans le deuxième.

Une absence des rechutes au niveau du cc a été observée durant les 8 mois suivant l'injection. (19)

B) Pimécrolimus :

Le pimécrolimus à 1% a été aussi essayé avec succès chez un cas de pemphigus foliacé récurrent au niveau du cc et le nez refusant le traitement systémique et cela à raison d'une fois par jour pendant 40 jours.(135)

### 3- Le traitement systémique

La prise en charge de l'atteinte du cc au cours du pemphigus fait partie de la prise en charge de la maladie entière.

A-La corticothérapie

Disponible au Maroc

+Prédnisone :

CORTANCYL\* cp 5mg, 10mg et 20 mg.

ISONE\* cp 5mg, 10mg, 20mg et 50mg.

+Prédnisolone :

ISOLONE\* cp 5mg, 20mg et 50mg.

L'introduction des corticoïdes dans les années 1950 a révolutionné le pronostic du pemphigus en faisant chuter la mortalité de 75 à 30 %. Ils constituent toujours le traitement le plus efficace et le seul capable d'induire, chez la plupart des patients, une rémission.(136)

a) Mécanisme d'action (128, 137)

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- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , 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 : (128, 137)

Après absorption, la prednisone est transformée en prednisolone, métabolite biologiquement actif. La prednisolone est directement active une fois absorbée.

Cependant elle est moins bien absorbée 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.(128)

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 prescrivait 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.(138)

Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été proposées. Lever a proposé un protocole adaptant le traitement à la sévérité de la maladie (139). 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 1 semaine. 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 (140, 141). 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 étaient mis sous 2 mg/kg/jr.(142)

Dans notre série, la plupart de nos cas consultaient tardivement avec des formes d'emblée 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 (128, 143)

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 (144).

Dans notre série, on n'a pas réalisé de bolus de corticothérapie.

- d) Les contre-indications (137)

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 (128, 137)

- l'hypercorticisme iatrogène
  - Ø Obésité facio-tronculaire, syndrome de Cushing, lipomatose de l'espace épidual.
  - Ø Troubles endocriniens : diabète, inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire, aménorrhée, altération des fonctions sexuelles.
  - Ø Hyperlipidémie
  - Ø Hypercatabolisme protidique

- Ø Troubles hydro-électrolytiques : rétention hydrosodée avec hypertension artérielle, hyper-natrémie, hypokaliémie.
- Ø Pathologies rhumatologiques : ostéoporose, ostéonécrose aseptique, retard de croissance.
- Ø Myopathie cortisonique, ruptures tendineuses
- Ø Effets cutanés : acné, folliculites bactériennes et autres pathologies infectieuses cutanéomuqueuses, vergetures, érythrose, purpura, ecchymoses, télangiectasies, atrophie épidermique, dermique et hypodermique, troubles de la pilosité, retard de cicatrisation, troubles de la pigmentation.
- Accidents de sevrage et hypocortisolisme endogène
  - Ø Insuffisance surrénale aiguë
  - Ø Reprise évolutive de l'affection initiale
  - Ø Syndrome de sevrage
  - Ø Hypertension intracrânienne bénigne de l'enfant
- Accidents digestifs
  - Ø Ulcères gastro-duodénaux, ulcérations de l'oesophage, de l'intestin grêle, du côlon, du rectum
  - Ø Perforations
  - Ø Pancréatite aiguë, pancréatite chronique
- Immunosuppression
  - Ø Risque infectieux : bactéries de type pyogène ou à croissance lente, tuberculose ou mycobactéries atypiques, herpès, varicelle-zona, anguillulose, pneumocystose, toxoplasmose, gale...
  - Ø Maladie de Kaposi
- Troubles neuro-psychiques : effets stimulants, insomnie, troubles psychotiques.
- Effets hématologiques: hyperleucocytose, lymphopénie.

- Réaction d'hypersensibilité : urticaire, choc anaphylactique
- 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 partie l'apparition d'effets secondaires dans chez 85% des cas de nos malades.

#### f) Mesures Adjuvantes (128, 143)

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 :

La réalisation d'une densitométrie 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'ostéodensitométrie, un traitement hebdomadaire par alendronate 70 mg (Fosamax\* 70 mg) ou risédronate 35 mg (Actonel\* 35 mg) 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 (128, 143)

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

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

Ø Anti-acides : diminution biodisponibilité des corticoïdes.

h) La surveillance : (143)

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

Biologique : ionogramme sanguin pour vérifier notamment la kaliémie et la natrémie; 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 ou au mieux un Quantiféron.

Ø 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 :

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

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

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

Ø 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.

Ø >Ostéodensitométrie

i) La dégression et le sevrage cortisonique :

Dans l'étude de Davatchi et al, une fois que de nouvelles bulles n'apparaissent 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 de 7,5 mg.(142)

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 (DI) tous les 7 jours jusqu'à 50mg/j puis diminution de 5mg tous les 4 à 6 mois, une fois arrivé jusqu'à la dose de 7 mg/j on maintenait cette dose à vie.

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. (142)

B-1-Azathioprine : Disponible au Maroc

Imurel\* comprimé sécable de 50mg

a) Mode d'action : (128,145)

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 : (128,145)

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 : (128,145)

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 :(128,145)

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 alopecies réversibles dans la majorité des cas.

f) Surveillance :(128,145)

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 ont conclu au rôle 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. (146)

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. (142)

Dans notre série, on a utilisé l'Azathioprine (Imurel\*) associée à la corticothérapie chez un patient ayant un pemphigus vulgaire récalcitrant.

Des cas de succès thérapeutiques ont également été rapportés dans le pemphigus érythémateux et le pemphigus herpétiforme (147). En revanche, le seul essai rapporté dans le pemphigus à IgA s'est soldé par un échec (148).

De même, l'efficacité du médicament dans le pemphigus paranéoplasique semble limitée (149).

B-2-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 (128,145)

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 phosphoramidite et l'acroléine.

La phosphoramidite 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 cyclophosphamide agit également sur les macrophages et les polynucléaires neutrophiles, mais l'importance de ces autres points d'impact est plus incertaine.

b) Pharmacocinétique :(128,145)

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 cyclophosphamide 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 : (128,145)

La voie orale : 1 à 3 mg/kg/jr

La voie intraveineuse : 500 à 4000 mg/m<sup>2</sup> 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 : (128,145)

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 alopecie, 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 : (128,145)

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 (108) et comme traitement adjuvant, y compris dans des cas ayant résisté à l'azathioprine. Son efficacité est également rapportée au cours du pemphigus herpétiforme (150). 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 (151,152).

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 inférieure à celle du groupe sous corticothérapie seule et celle du groupe sous corticothérapie associé au Mycophénolate de mofétil. (152)

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

Dans notre série, on n'a pas utilisé le cyclophosphamide....

B-3-Mycophénolate de mofétil : (145)

Disponible au Maroc

Cellcept\* gellules 250 mg

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 proliférative 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 6ème mois.(111)

Dans une étude rétrospective incluant 18 malades traités par l'association corticothérapie et mycofénoate de mophétil, 3 de ces patients ont présentés une rémission complète 1an après arrêt de traitement. (112)

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

Dans notre série, ce traitement a été prescrit dans 1 seul cas.

B-4-Le Méthotrexate :

Disponible au Maroc sous la voie injectable

Methtrexate\* poudre pour usage parentéral; 5mg; 20mg ; 25mg

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). (153)

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 tératogénèse, un dysfonctionnement hépatique, le plus souvent réversible mais se compliquant parfois de cirrhose; L'hépatotoxicité cumulative est le facteur limitant du traitement. (153)

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. (153)

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 (154). Dans le pemphigus superficiel, son efficacité comme traitement adjuvant a été rapportée dans sept cas sur une série de huit pemphigus érythémateux (155), 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.

B-5-La ciclosporine :

Disponible au Maroc

Néoral\* capsules molles à 25 mg, à 50 mg et à 100 mg

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. (97,116)

Elle inhibe également la dégranulation des mastocytes et des basophiles et la synthèse de IL3 et IL5 par ces cellules. (128,156)

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 (157). 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 (158).

Dans notre série aucun patient n'a été traité par la ciclosporine.

B-6-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 (159).

### B-7- Tacrolimus

Le tacrolimus systémique (FK506) est un puissant immunosuppresseur qui inhibe l'activité de la calcineurine phosphatase. Cette action résulte de la réduction de IL-2 et de l'interferon, la suppression de la fonction des cellules B et la diminution de l'activation des lymphocytes T (160). Son mécanisme d'action est similaire à la cyclosporine mais plus puissant et a été déjà utilisé dans le traitement du psoriasis, la maladie de Behcet, la pemphigoïde muqueuse et le pyoderma gangrenosum avec des effets bénéfiques (161,162). Au cours du pemphigus, le tacrolimus peut supprimer les autoanticorps IgG produits par les cellules B.

Le tacrolimus peut entraîner des élévations de l'azote uréique du sang et de la créatinine. L'hypertension est significativement moindre qu'avec la cyclosporine (163). L'infection est un autre effet secondaire du tacrolimus.

Le tacrolimus systémique (FK506, Prograf) a été testé dans la littérature chez des PV récalcitrants avec une bonne évolution et tolérance permettant ainsi de réduire les doses des corticostéroïdes.(164)

Dans un essai contrôlé randomisé sur l'effet adjuvant du tacrolimus dans la prise en charge de pemphigus vulgaire, ils ont comparé l'évolution chez le groupe sous CTC+azathioprine et un autre sous CTC+Tacrolimus systémique. L'arrêt d'apparition de nouvelles bulles était obtenu chez les deux groupes après une moyenne de 11 à 13j avec diminution de CTC après une moyenne de 28j. Par ailleurs les effets secondaires de l'azathioprine étaient parfois mortels et plus fréquents qu'avec le tacrolimus systémique où peu d'effets secondaires minimes ou modérés ont été notés.(165)

### C). Les traitements anti-inflammatoires

#### C-1-La dapsons : 4-4'diaminodiphénylsulfone : DDS

Non disponible au Maroc; ce traitement est réservé uniquement dans le cadre du traitement de la lèpre.

La Disulone\*(Comprimés sécables de 100mg).



a) Mécanismes D'action : (128,166)

# 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 dapsonsone :

> 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 :(128,166)

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: (128,166)

- 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 : (128,166)

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 : (128,166)

> 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 25e et le 40e 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 : (128)

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 dapsonsone 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 (128,166,167)

Dans le pemphigus herpétiforme et le pemphigus à IgA, la Disulone doit toujours être utilisée en première intention car elle est fréquemment efficace [166].

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 (168).

Dans notre série, on n'a pas utilisé la DDS.

C-2-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 :

- Les sels d'or dans le traitement des pemphigus vulgaires et superficiels (169)
- Les tétracyclines seules ou en association au nicotinamide dans le pemphigus vulgaire et superficiel (170)
- Les antipaludéens de synthèse dans le pemphigus superficiel corticorésistants (171)
- La colchicine à la dose de 1,5mg/j en monothérapie dans 3 cas de pemphigus à IgA. (172)
- Les rétinoïdes dans le pemphigus végétant et le pemphigus à IgA (173,174)

D) Le traitement immunomodulateur :

D-1-Le Rituximab :

Disponible au Maroc

Mabthéra\*: 100mg, solution pour perfusion, 500mg, solution pour perfusion,

Hors AMM au Maroc, mais l'AFSSAPS a récemment reconnu son indication dans le pemphigus comme acceptable (175).

1. Mécanisme d'action : (175)

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 : (175)

- Ø 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.
- Ø Effets secondaires hématologiques: Des cas de leucopénie, de thrombopénie, et plus rarement d'anémie sont décrits. Bien que le rituximab ne soit pas myélosuppressif.
- Ø Réactions aiguës liées à la perfusion: à type de fièvre, frissons, nausées, hypotension, voire de rash cutané.
- Ø 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 utilisé dans les différentes études à raison de 375mg/m<sup>2</sup> suivie d'une deuxième injection, cependant la posologie actuellement recommandée est de 1gramme suivie à deux semaines d'intervalle.

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. (176)

Une étude française a montré son intérêt (177) avec des résultats montrant un grand bénéfice en termes d'efficacité, puisque le taux de rémission complète avec sevrage de tout traitement deux ans après le début de la maladie (critère de jugement principal) passait de 34 % dans le bras corticothérapie standard à 89 % dans le bras rituximab. Mais on notait surtout que 70 % des patients traités par le rituximab ont pu arrêter leur corticothérapie au bout de six mois. Malgré ce sevrage rapide, le taux de rechute était deux fois moindre dans le bras rituximab que dans le bras corticothérapie standard, et la durée de rémission complète avec sevrage de tout traitement corticoïde était 7 fois plus longue dans le groupe rituximab que dans chez les malades recevant une corticothérapie standard (15 mois versus 2 mois). Durant une 3<sup>e</sup> année de suivi après traitement, une seule rechute a été observée parmi les 41 patients du groupe rituximab qui étaient en rémission complète et sevrés en corticoïdes (2 %), suggérant une efficacité prolongée du traitement. Comme espéré, la dose totale cumulée de prednisone était trois fois moindre (6 g versus 18 g), et le taux d'effets secondaires graves deux fois moindre chez les malades traités par rituximab par rapport au groupe recevant une corticothérapie standard. Outre ces résultats spectaculaires, cette étude montre qu'il est possible de guérir définitivement une maladie auto-immune chronique, par une intervention

thérapeutique précoce, correspondant ici à une déplétion lymphocytaire B. Plusieurs études ont montré que le taux de récurrence était élevé chez les patients traités tardivement par le rituximab en seconde ou troisième ligne, tandis que le traitement de première ligne évalué dans cette étude a permis un taux de rémission complète se prolongeant à 3 ans chez environ 85 % des patients. Ces rémissions complètes prolongées, dont un grand nombre correspondent vraisemblablement à des guérisons définitives, sont liées à la possibilité d'éliminer les lymphocytes B mémoires auto-réactifs par une déplétion lymphocytaire B précoce. Ce compartiment de lymphocytes B mémoires auto-réactifs est remplacé par des lymphocytes B plus « jeunes » dans leur ontogénie, appelés « naïfs », ayant un répertoire plus proche de l'auto-immunité physiologique. Ces lymphocytes B naïfs sont produits par la moelle osseuse pendant plusieurs années après la déplétion lymphocytaire B lorsque celle-ci est effectuée précocement. À l'inverse, les rechutes fréquemment observées chez les malades traités tardivement sont, comme dans d'autres maladies auto-immunes, liées à la réapparition de lymphocytes B mémoires autoréactifs capables de se transformer en plasmocytes produisant des anticorps pathogènes. Les modalités du traitement d'entretien par rituximab restent largement à définir en termes de nombre de perfusions, de doses et de délais entre chaque perfusion. Sur le plan médico-économique, le surcoût initial du traitement immunosuppresseur par rituximab est en grande partie compensé au fur et à mesure de l'étude, par les économies liées à la diminution du nombre des rechutes et des effets secondaires sévères.

Dans notre étude, ce traitement a été utilisé chez 1 seul patient

D-2-DACLIZUMAB :

Le daclizumab est un anticorps monoclonal contre la chaîne A du récepteur de l'interleukine-2 (CD25). L'utilisation des anticorps monoclonaux anti CD25 (daclizumab ou basiliximab) est établie chez les greffés et aussi était rapportée avec succès en cas de psoriasis vulgaire, lichen plan érosif et épidermolyse bulleuse acquise. 8-12

Un cas rapporté(178) sur l'utilisation du daclizumab chez un PV en association avec de faibles doses de prednisolone (40 mg par jour) et l'azathioprine (50 mg par jour).

La posologie du daclizumab était de 38 mg (1 mg/kg) en bolus intraveineux toutes les deux semaines trois perfusions au total pendant l'hospitalisation. L'évolution était marquée par l'amélioration des lésions cutané-muqueuses dans les 3 semaines suivant le début du traitement avec le daclizumab. Les ulcères buccaux et vaginaux ainsi que les bulles ont été presque complètement résolues et le patient a été libéré 30 jours après la perfusion de daclizumab. Le patient a reçu deux autres cures de daclizumab en ambulatoire et a montré une résolution complète de la maladie avec une prise de poids de 10 kg dans les deux mois avec obtention de la rémission de la maladie sur une période de 7 mois après la présentation initiale.

Les auteurs ont considéré que l'utilisation de ce nouvel anticorps monoclonal sélectif peut offrir un traitement alternatif possible pour les PV sévères et récalcitrants et aussi pour éviter les effets secondaires graves causés par de fortes doses de stéroïdes et de ciclosporine.(178)

D-3 Les Immunoglobulines intraveineuses :

Disponibles au Maroc

Tegeline\*, 5 g/100m, poudre pour solution pour perfusion

Actuellement reconnues par l'Afssaps comme indication temporairement acceptable pour le traitement en troisième ligne des pemphigus. (176)

Des études ouvertes principalement de deux équipes Ahmed et al (179) et Green et Bystryn [180] suggèrent leurs intérêts dans le traitement des pemphigus corticorésistants, certains échecs thérapeutiques ont également été rapportés. (181)

Les Ig en intraveineuse sont utilisées à la dose de 250 à 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.

D-4 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 (182).

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. (183)



D-5 Photochimiothérapie extracorporelle :

Non disponible au Maroc

Son efficacité a été rapportée dans des cas résistants aux thérapeutiques classiques [184], sans qu'il soit pour l'instant possible de définir la place de ce traitement dans la prise en charge du pemphigus.

E) Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton :

Leur utilisation est en cours d'expérimentation. L'inhibition de la tyrosine kinase de Bruton (Bruton's Tyrosine Kinase BTK) cible spécifiquement les cellules B et d'autres cellules (neutrophiles et mastocytes par exemple) mais sans affecter directement les cellules lymphocytaires T. L'inhibition de cette voie permet d'obtenir un effet sur l'inflammation, la présentation d'antigène et une inhibition des lymphocytes B sans effet de déplétion. La molécule PRN1008 est un puissant inhibiteur sélectif et réversible de la BTK. Les données de phase 1 montrent une inhibition durable de BTK avec une clairance systémique rapide de la molécule. La preuve de concept a été également étudiée sur l'animal avec une belle efficacité dans le pemphigus canin. (185)

L'australienne Dedee Murrell a présenté les résultats d'une étude de phase 2 multicentrique et à laquelle l'équipe de Rouen a pris part.

Il s'agissait de traiter les patients avec pemphigus vulgaire (PV) léger à modéré (score PDAI entre 8 et 45 points), naïfs de tout traitement ou en rechute, par BTK per os à la dose de 400 mg 2/jour en association à une dose 'faible' de corticothérapie orale (CS, 0,5 mg/kg/jour maximum) à l'inclusion. (185)

Le traitement était administré pendant 3 mois avec un suivi les 3 mois suivants. L'objectif principal de l'étude était le contrôle de la maladie à la semaine 4 avec une faible dose de CS. Les objectifs secondaires étaient la rémission complète, les délais pour atteindre une réponse clinique et une rémission,

l'évolution des scores de qualité de vie, les paramètres biologiques (anticorps anti-desmogléines).

Les résultats chez 12 patients (6 hommes et 6 femmes, âge moyen 50 ans) avec un pemphigus durant depuis 6 ans en moyenne et traités par une dose moyenne de CS de 15 mg/j étaient rapportés durant cette communication. Un contrôle de la maladie était obtenu à 4 semaines en ITT chez 42% des patients (5/12) et une rémission clinique à 12 semaines en ITT chez 44%, avec amélioration de près de 43% des scores de qualité de vie à 12 semaines. Le score d'activité PDAI s'améliorait clairement au cours du temps durant l'étude. Les anticorps anti-desmogléines chutaient également sous traitement. Il n'existait pas de changement significatif des paramètres biologiques.

Le PRN1008, inhibiteur de la BTK, a montré une efficacité clinique rapide dans le pemphigus léger à modéré en combinaison avec une corticothérapie générale à faible dose. Une comparaison indirecte montre que ces résultats à 12 semaines sont similaires à ceux d'une corticothérapie orale à forte doses. Cet inhibiteur oral semble bien toléré et donc globalement prometteur dans une maladie où nous n'avons pas beaucoup d'alternative. Des études plus larges sont nécessaires pour confirmer ces résultats.(185)

La PRN1008 était sûre et bien toléré suite à l'administration orale, et a atteint des niveaux élevés et soutenus d'occupation de BTK dans les cellules mononucléaires du sang périphérique(185)

#### 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 associée 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 cyclophosphamide 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 dapsonsone.

Le pemphigus herpétiforme répond habituellement bien à la dapsonsone.

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 dapsonsone, habituellement associée aux dermocorticoïdes, avec cependant des cas de résistance, en particulier en cas d'association à une gammopathie. Les rétioides, 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.

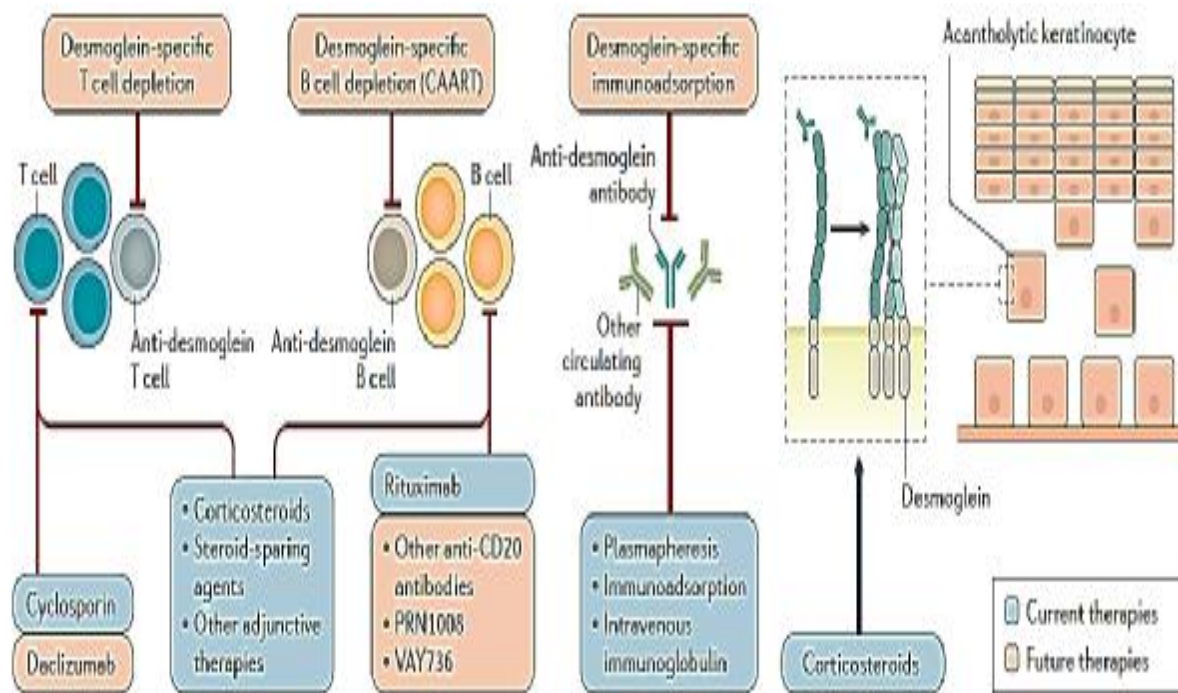


Figure 107: Stratégies thérapeutiques actuelles et futures pour le pemphigus (66):

Les stratégies thérapeutiques actuelles et futures du pemphigus sont décrites en fonction de leurs mécanismes d'action. Contrairement aux traitements classiques tels que les stéroïdes systémiques et les immunosuppresseurs qui affectent de larges gammes de cellules et de tissus, les traitements spécifiques des antigènes ciblés contre les cellules réactives à la desmogléine ou les anticorps IgG fournissent des stratégies plus adaptées et potentiellement plus sûres.

L'une de ces approches utilise des lymphocytes T qui sont conçus pour exprimer un immunorécepteur chimérique incluant le domaine extracellulaire de desmogléine 3 fusionné aux domaines de signalisation et de co-stimulation du récepteur cytoplasmique des lymphocytes T. Ces cellules T avec le récepteur chimérique d'auto-anticorps anti-desmogléine 3 se lient spécifiquement aux cellules B anti-desmogléine 3 et les détruisent, conduisant à une rémission de la maladie dans un modèle de pemphigus chez des souris. En raison du potentiel de génération de CAART mémoires à long terme, cette technologie offre le potentiel d'une rémission à long terme de la maladie sans les effets immunosuppresseurs de l'épuisement global des cellules B.

La stratégie thérapeutique du pemphigus du cc est celle du pemphigus en général avec le rôle très important des soins locaux pour la prévention de la surinfection bactérienne, avec l'association des traitements locaux en cas de retard de la cicatrisation.

## VII-Evolution et complications

### A-Pemphigus en général

La morbidité et la mortalité associées au pemphigus et à ses traitements n'ont pas été complètement décrites. Des études antérieures ont trouvé des résultats contradictoires sur certaines comorbidités et ont été limitées par de petites tailles d'échantillons.

Une étude aux USA, publiée en 2016 sur une période de 11 ans (29), faite sur 87 039 711 patients hospitalisés pour pemphigus, a montré les troubles les plus fortement associés au pemphigus qui étaient le syndrome de Cushing [odds ratio ajusté (OR) 17,23, intervalle de confiance de 95% (CI)( 2,41-122,90)], l'insuffisance surrénalienne (4,08,(1,71-9,73)), la myasthénie (6,92,( 2,55-18,79)), la mucite (17,19, (7,73-38,22)), l'infection herpétique (7,98, (3,62-17, 62)), les infections fongiques (4,03, (3,60-4,52)), l'insomnie (18,02, (2,46-131, 88)) et l'hidrosadénite (5,34,(1,33-21,43)). Parmi les tumeurs malignes, on notait la leucémie (OR 1,56, IC 95%( 1,08-2,24)) et le lymphome non hodgkinien (1,52,(1,15-2,03)) qui sont les seuls états malins associés au pemphigus et pas les autres tumeurs solides.

Les patients avec un diagnostic secondaire de pemphigus avaient une mortalité plus élevée (3,20%, IC 95% (2,71-3,69)) que ceux avec un diagnostic primaire (1,60%, (1,29- 1,91)) ou non (1. 78%, (1,78-1,78)) de pemphigus (P <0,001). Parmi les limites de cette étude était l'impossibilité d'aborder des relations temporelles entre pemphigus et comorbidités

- Les complications générales ont été observées chez 85%des patients soit17cas/20 pendant cette période d'étude.

- les complications chez les autres 21 patients ayant un pemphigus sans atteinte du cc pendant la même période, ont été observées chez 70% des cas
- Des effets secondaires ont été objectivés dans 56% des cas au cours de l'étude réalisée à Fès(78)

#### A-1 Taux de mortalité

Selon cette étude(29), les patients atteints de pemphigus, en particulier avec un diagnostic secondaire de pemphigus, avaient significativement un taux plus élevé de mortalité hospitalière.

Les taux ajustés de mortalité hospitalière chez les patients avec un diagnostic primaire ou secondaire de pemphigus étaient de 1 à 60% et de 3 à 20%, respectivement. Ces taux de mortalité sont nettement inférieurs à ceux traditionnellement rapportés dans la littérature (4,8-25,9%) (136-137) puisque cela représente la mortalité hospitalière seulement.

Les patients avec un diagnostic secondaire de pemphigus avaient significativement des taux de mortalité plus élevés que les patients sans diagnostic de pemphigus ou des patients admis pour pemphigus. Ces résultats sont logiques étant donné que pemphigus est associé à un risque excessif de nombreux troubles potentiellement mortels, tels que la septicémie et les maladies cardiovasculaires. Cependant, il n'y avait pas d'interactions significatives entre pemphigus et comorbidités associées comme prédictives de mortalité. (29)

Ensemble, les résultats suggèrent que les comorbidités du pemphigus, et pas le pemphigus en soi, sont responsables de l'augmentation de la mortalité. Ceci est particulièrement important étant donné que bon nombre des comorbidités sont iatrogènes, évitables ou même induites par des médicaments, y compris les infections, l'insuffisance surrénalienne, le syndrome de Cushing, l'obésité et l'ostéoporose.

Les patients atteints de pemphigus doivent bénéficier d'une approche multidisciplinaire pour traiter leurs comorbidités complexes, visant à minimiser l'hospitalisation et la mortalité. De plus, de futures lignes directrices pour les soins

des patients atteints de pemphigus devraient aborder les meilleures pratiques pour le dépistage et / ou la prévention de ces comorbidités. (29)

#### A-2 comorbidités :

Le pemphigus est associé à une mortalité élevée des patients hospitalisés, probablement à cause de son association avec de nombreuses comorbidités cardiovasculaires, néoplasiques, infectieuses et auto-immunes comme on a déjà discuté dans le chapitre des comorbidités. (29)

### B-Pemphigus du cuir chevelu

- Le pemphigus du cuir chevelu est généralement associé à une maladie récalcitrante et durable (7). Cela pourrait être expliqué par l'expression par le follicule pileux des auto-antigènes modifiés ou cachés conduisant à une persistance de la réponse auto-immune. (186)
- Dans notre étude, la durée moyenne de l'hospitalisation était de 3 mois et 2 jours par rapport à 2 mois et 21j chez le groupe de pemphigus hospitalisé pendant la même période sans atteinte du cuir chevelu
- la durée moyenne de l'hospitalisation était de 1 mois et demi dans d'étude de Fès sur les pemphigus(78)

#### B-1- Délai de cicatrisation du cc par rapport au début du traitement

- Chez tous les patients de l'étude(20), l'alopecie était non cicatricielle avec arrêt d'apparition de nouvelles plaques alopeciques après 4 semaines du début de traitement. La repousse complète des cheveux a été observée chez tous les patients dans les 3 mois suivant le traitement. L'efficacité du traitement au cours du phénotype alopecique chez ces patients pourrait être expliquée par le respect des cellules souches épithéliales situées dans la zone du renflement à la couche la plus externe de la GEE.(20)
- Dans notre étude, le contrôle de la maladie au niveau du cc a été obtenu, dans 50% des cas, sur une période inférieure à 1 mois contrairement au

délai de contrôle de la maladie en général qui était de 2 à 3 mois dans 45% des cas

- Dans 39% des cas, la cicatrisation du cc a été obtenue au bout de 1 à 2 mois et dans 11% des cas elle a été retardée sur une période supérieure à 2 mois
- Pour la repousse des cheveux, elle était obtenue au bout de 2 à 3 mois dans 72% des cas.

Certains auteurs pensent que l'AAG avec la miniaturisation des glandes sébacées peut entraîner une diminution de la cicatrisation des lésions du pemphigus sur le cuir chevelu et, par conséquent, l'évolution chronique et récalcitrante de la maladie dans ce niveau (28).

Dans notre étude, 40% des patients avaient une alopécie androgénétique (2 femmes et 6 hommes)

Chez les 5/18 patients (27,7%) où la cicatrisation du cc était tardive par rapport aux autres patients, tous avaient des signes de surinfection au niveau du cc avec 3 patients présentant une AAG.



Figure 108 : lésions du cc au cours d'un PV avec une AAG concomitante (23)



B-2-Pemphigus du cc et risque de complications générales : existe-t-il une relation ?

- Le pemphigus du cuir chevelu peut être un facteur de risque pour les complications pendant le traitement et est généralement associé à une maladie récalcitrante et durable (7).
- Il existe très peu d'études qui décrivent les facteurs de risque possibles pour le développement de complications pendant le traitement des patients atteints de pemphigus. Dans une enquête réalisée, des facteurs tels que l'âge, la forme clinique et les lésions impliquant le cuir chevelu, les facteurs alimentaires et la non-conformité aux traitements par corticostéroïdes ont été étudiés. L'analyse multivariée a montré que les seuls facteurs de risque de complications au cours du traitement étaient la non-observance thérapeutique et la forme clinique généralisée (9 et 7 fois plus susceptibles respectivement). Ces auteurs et d'autres pensent que l'atteinte du cuir chevelu pourrait être un facteur de risque potentiel pour développer des complications. (187)(1)

Dans notre étude, on a constaté un risque plus élevé de complications par rapport à l'autre groupe sans atteinte du cc : 70% des cas dans notre étude par rapport à 85% des patients ayant un pemphigus sans atteinte du cc pendant la même période d'étude

B-3-Les complications locales

a-Surinfection des lésions du cc :

La surinfection bactérienne, mycosique ou virale sont des facteurs évidents retardant la cicatrisation du cc.

Au cours de notre étude, on a constaté une surinfection des lésions du cc chez 40% des patients. Un examen cyto bactériologique du prélèvement au niveau des lésions du cc a été réalisé chez tous les patients. Il était positif chez 40% des cas soit 8/20 avec un SAMS dans tous les cas.

a-alopécie cicatricielle et folliculite en touffe

-L'alopécie cicatricielle est une manifestation rare au cours du pemphigus. Un des auteurs a rapporté un cas d'un patient qui a développé une alopécie cicatricielle isolée et persistante au niveau du CC après PV .(92)

Dans notre étude, on a noté un seul cas d'alopécie cicatricielle isolée circonscrite mesurant 1,5 cm de diamètre. Ceci concernait une patiente dont les lésions étaient ulcérées, surinfectées par un SAMS et dont la prise en charge était tardive.

-Folliculite en touffe :

C'est une maladie du CC localisée, inflammatoire et exsudative, qui peut entraîner une alopécie cicatricielle irréversible. Elle est caractérisée par l'issue de plusieurs poils par le même orifice donnant un aspect en touffe aux cheveux. Elle peut se voir lors de maladies chroniques du cc comme la folliculite décalvante et l'acné cheloidienne de la nuque. (188)

Elle a été décrite rarement lors du pemphigus et peut s'expliquer par la présence en plus de l'acantholyse, de la surinfection bactérienne des lésions et par l'infiltration inflammatoire massive du derme. Tout ceci pourrait causer une destruction locale du cc, y compris les parties superficielles des follicules pileux avec une fibrose résiduelle.

En matière de pemphigus, 3 rapports de cas ont été publiés à propos de ce sujet concernant tous des PV : 2 cas de folliculites en touffes survenant sur des lésions érosives chroniques du cc dans le cadre d'PV dont les résultats histopathologiques étaient typiques pour la folliculite en touffe des cheveux (189) (190) et un autre cas rapporté en 2011 avec un diagnostic de pemphigus vulgaire persistant du cuir chevelu avec une folliculite touffue résultante.(191)

Dans notre étude, on n'a noté aucun cas de folliculite en touffe

## LIMITES ET PERSPECTIVES

### Limites :

Au cours de notre étude prospective, nous avons été limités par les paramètres suivants :

- Le faible nombre de malades ne permettant pas une étude statistique analytique.
- L'absence d'étude à l'échelle nationale et son manque à l'échelle internationale.
- L'inclusion des formes étendues et non seulement limitées au cc
- sur le plan paraclinique : nous n'avons pas réalisé de biopsie cutanée systématique au niveau du cc, ni l'IFD à ce niveau et ni trichogramme

Sur le plan thérapeutique : le bas niveau socio-économique de la plupart de nos patients a limité nos choix thérapeutiques et a pu entraver l'observance du traitement.

Sur le plan évolutif, le faible recul de nos observations n'a pas permis d'apprécier l'évolution à moyen et long terme pour tous les patients

### Perspectives :

Compte tenu de ces limites ainsi que du caractère encourageant de nos résultats, notre travail constitue un résultat préliminaire nécessitant d'être complété pour étudier sur une étude univariée puis multivariée les caractéristiques suivantes

:

- Cliniques et dermoscopiques
- Histologiques et immunologiques
- Thérapeutiques et évolutives permettant d'établir un protocole adapté et efficace à ces atteintes avec le moins d'effets secondaires.

Il serait aussi intéressant d'étudier l'IFD sur des poils anagènes chez nos malades afin de permettre de déterminer la validité de cette méthode dans le diagnostic et le suivi sans recourir à la biopsie cutanée.

Faire des études plus larges multicentriques à l'échelle nationale pour étudier cette particularité topographique du pemphigus.

La généralisation de l'assurance maladie et la perception du pemphigus comme une maladie reconnue pour faciliter la prise en charge de nos patients.

# CONCLUSION

Les pemphigus constituent un groupe hétérogène de maladies à la fois diverses, peu fréquentes et de pronostics variables, parfois péjoratifs, dont le diagnostic repose sur des critères cliniques, histologiques et immunologiques.

L'implication du cuir chevelu est fréquente au cours de cette pathologie, mais très peu étudiée.

Dans les formes limitées strictement au cc ou ayant la localisation du cc comme site inaugurateur de la maladie, l'étude clinique et dermoscopique des lésions du cc prennent tout leur intérêt dans le diagnostic précoce de la maladie.

Le diagnostic définitif du pemphigus doit être confirmé par les méthodes standards telles que l'immunofluorescence directe et l'histopathologie.

La confirmation de la maladie à partir de l'examen de l'IFD sur des poils anagènes constitue un élément prometteur dans ce domaine aussi bien dans le diagnostic de confirmation de la maladie que dans son suivi.

L'atteinte du cc est souvent associée à une maladie récalcitrante et pourrait constituer un facteur de risque pour développer plus de complications générales.

Les patients avec un phénotype alopecique isolé inaugurateur de la maladie sembleraient plus susceptibles de présenter des rechutes de la maladie que ceux ayant un PV alopecique avec atteinte simultanée cutanéomuqueuse.

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

Notre étude constitue un travail préliminaire et mérite d'être confirmé par d'autres travaux ultérieurs.

# RESUME

## RESUME

Titre: Le pemphigus du cuir chevelu : étude prospective

Auteur: ABDELMOUTTALIB ASMAE

Mots-clés: pemphigus du cuir chevelu- dermatose bulleuse- acantholyse- dermoscopie- immunofluorescence

### Introduction :

Le pemphigus est une dermatose bulleuse auto-immune. Sa localisation au niveau du cuir chevelu semble fréquente, mais elle a été depuis peu décrite sur le plan dermoscopique.

Le but de notre travail est de déterminer le profil épidémio-clinique du pemphigus du cuir chevelu (cc) au CHU de Rabat, d'analyser l'intérêt de la dermoscopie dans cette forme, les données évolutives, thérapeutiques ainsi que le pronostic de la maladie.

### Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective uni-centrique sur 2 ans à partir d'Octobre 2015 à Octobre 2017, au sein du service de dermatologie et de vénérologie du CHU IBN SINA de Rabat.

### Résultats

La gravité de la maladie au niveau cutanéomuqueux était évaluée par le score d'Ikeda vue la simplicité de son utilisation. La gravité de l'atteinte du cc était évaluée par le score de PDAI du scalp.

Parmi les cas de pemphigus du cc recensés lors de cette période, 20 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 47,8 ans avec une légère prédominance masculine. Il y avait une corrélation anatomo-clinique dans tous les cas ; l'IFD sur peau était réalisée chez 90% des malades ; il s'agissait d'un pemphigus superficiel dans 60% des cas, avec une forme sévère dans 50% des cas.



L'hospitalisation était de mise chez tous nos patients avec une durée moyenne de 3mois et 2jours. L'atteinte du cc était primaire chez 30% des patients, restait isolée dans 50% pendant une période de 1 à 6 mois et était responsable d'une alopecie chez un malade sur 2.

Les extravasations et les croutes jaunes hemorragiques étaient les manifestations dermoscopiques les plus fréquentes.

La cicatrisation du cuir chevelu était précoce chez 80% des patients avec repousse totale au bout de 3 mois.

Les complications locales au niveau du cc étaient essentiellement à type de surinfections bactériennes (40%). Une alopecie cicatricielle était présente chez un seul patient.

Discussion :

Le pemphigus du cuir chevelu est une localisation peu étudiée dans la littérature. Notre étude est la première, au Maghreb, à en décrire les caractéristiques cliniques, dermoscopiques, thérapeutiques et évolutives.

L'atteinte du cc lors du pemphigus peut être inaugurale ou apparaitre lors de l'évolution de la maladie.

Le phénotype alopecique était fréquent dans notre étude par rapport à la littérature (50%) pouvant être en rapport avec le taux de surinfection du cc qui était de 40%.

En dermoscopie, des aspects variables ont été décrits permettant un diagnostic présomptif de pemphigus qui doit être confirmé par les examens anatomopathologiques et d'immunofluorescence.

Les données histologiques au niveau du FP montrent une acantholyse dont la hauteur et le niveau par rapport à la couche basale permet d'orienter le type profond ou superficiel du pemphigus.

L'IFD peut être réalisée de manière classique mais l'IFD sur poil isolé est une méthode nouvelle dans le diagnostic et le suivi du pemphigus avec ou sans atteinte du cc et dont les méthodes de réalisation sont en cours d'étude.

Le principe du traitement est le même que celui du pemphigus sans atteinte du cc se basant principalement sur la corticothérapie avec des avancées thérapeutiques concernant le rituximab. Des traitements locaux sont aussi possibles.

Comme dans le reste des études sur le pemphigus, les complications infectieuses restent les plus fréquentes.

Conclusion :

L'atteinte du cuir chevelu est fréquente au cours du pemphigus. Notre étude montre l'intérêt de la dermoscopie dans le diagnostic présomptif du pemphigus du cc. D'autres études sont nécessaires pour confirmer nos résultats.

## ABSTRACT

Title: Pemphigus of the scalp: a prospective study

Author: ABDELMOUTTALIB ASMAE

Keywords: pemphigus of the scalp - bullous dermatosis - acantholysis - dermoscopy - immunofluorescence

### Introduction

Pemphigus is an autoimmune bullous dermatosis. Its location in the scalp seems frequent, but it has been little described on the dermoscopic plan. The purpose of our work is to determine the epidemio-clinical profile of pemphigus of the scalp at Rabat University Hospital, to analyze the interest of dermoscopy in this form, the evolutionary, therapeutic data as well as the prognosis of the disease.

### Materials and methods:

This is a two-year, prospective, uni-centric study from October 2015 to October 2017, in the Dermatology and Venereology Department of IBN SINA Rabat University Hospital.

### Results

The severity of the disease at the mucocutaneous level was evaluated by the Ikeda score for simplicity of use. The severity of scalp involvement was assessed by the scalp PDAI score.

Of the pemphigus cases identified during this period, 20 patients were included. The average age was 47.8 years with a slight male predominance. There was an anatomo-clinical correlation in all cases; skin IFD was performed in 90% of patients; it was a superficial pemphigus in 60% of cases, with a severe form in 50% of cases.

Hospitalization was required in all our patients with an average duration of 3 months and 2 days. 30% of patients had early scalp involvement, which remains

isolated in 50% of cases for a period of 1 to 6 months. Alopecia was seen in every two cases.

Extravasations and yellow haemorrhagic crusts were the most common dermoscopic manifestations.

In more than 80% of the patients, the cicatrization of the scalp was earlier compared to the rest of the tegument with a total hair regrowth after 3 months.

Local complications at the scalp level were essentially bacterial superinfections (40%). Scarred alopecia was present in only one patient.

### Discussion

Scalp pemphigus is a poorly studied localization in the literature. Our study is the first in the Maghreb to describe its clinical, dermoscopic, therapeutic and evolutionary characteristics.

Scalp involvement during the pemphigus can be inaugural or appear during the evolution of the disease.

The alopecic phenotype was common in our study compared to the literature (50%) which may be related to the rate of superinfection of scalp which was 40%.

In dermoscopy, variable aspects have been described allowing a presumptive diagnosis of pemphigus which must be confirmed by histopathological and immunofluorescence examinations.

The histological data at the hair follicle show an acantholysis whose height and level in relation to the basal layer orients the deep or superficial type of the pemphigus.

The direct immunofluorescence (DIF) can be performed in a conventional manner, but the isolated hair DIF is a new method in the diagnosis and monitoring of pemphigus with or without scalp involvement and whose methods of realization are under study.

The principle of treatment is the same as that of pemphigus without scalp involvement, based primarily on corticosteroid therapy with therapeutic advances in rituximab. Local treatments are also possible.

As in the rest of the studies on pemphigus, infectious complications remain the most frequent.

Conclusion:

Scalp involvement is common during pemphigus. Our study shows the interest of dermoscopy in the presumptive diagnosis of cc pemphigus. Further studies are needed to confirm our results.

## المطى

الغوان: ادله فقاع ل فوة لوسل: دراسة تقبلية

الموقف: عبل لمطلب لدماء

الكلمات الرئيسية: ادله فقاع في فوة لوسل - مرض جلدي فقاعي - انحلال لثولك فقاعي - الدراسة الجلدية لالاللم كورة - الإشلعالع ذاعتي  
مقدمة

ادله فقاع هو مرض جلدي فقاعي اتج عن اضطراب قليم ذالعلذا نية هو فق ادله فقاع في فوة لوسل يبو تكرار و قد تمتم وخر لرد ذاله تم داداعلى لالاللم كورة  
المرض هو لرد ذنا هو تخديم ظاهو بائية والبريوقا لعلاجية كوز لك لتطورية ادله فقاع في فوة لوسل لالاللم كورة في  
الجامعيلو باطو ذا تحلل عطيوات الدراسة الجلدية لالاللم كورة  
المواد الأساسية

تم لجراء دراسة لمدتلاعية أداية موزية ممتدة من أكتوبر 2015 لى أكتوبر 2017، في قدم الأمطن الجلدية  
والتنلدية فقاعتي شذ فجماعة انيبنالو باط  
الذاتج

تم تقييم شدة المرض على لمدتق لمدخاطي والجلديو تم داداعلى ذتيعة مجولع ذقاطي كيدال بساطة لاسذخدا م. تم تقييم شدة  
المرض على مدتق فوة لوسل ذنا داداعلى ذتيعة مجولع ذقاط بدلى لمتخصب فوة لوسل.

مذالات ادله فقاع لتي ذتمديد ها خلاها ذله فوة، ذم ذصمن 20 مريضو كل م توسط لعمو 47.8 سنة مع هيمنة  
الذكور. كان ذنا ذ توافق ذ شريحي سوري في جميع لذالات ذلم فقبا مالا شذعالع ذاط ليم با شرعلى مدتق الجلد في 90% من  
الذالات وكن ادله فقاع سطحي في 60% لذالات، مع شذ لى ذنا ذبة نوية تقرب 50%.

لذتم شذ فذ جميع لذالات مع متوسط مدة 3 شذو ويومنا يذذ أالمرض ذند 30% لذالات على مدتق فوة لوسل  
وظي من ذها ذنا ذ لمدة 1 لى 6 شذو في 50% لذالات

الذوبا لدموي لذ ذلور ذذ ذ ذ فوة فواء لظا هو الأ كوشيو عا في ذالمرض. ظهرت ذها لدراسة ذ  
في أكثر من 80% من لمرضى، الكان لذدام بكرامع ذمو كللي شذو لوسل ذعد 3 شذو  
من لبيضاع فاذ لملحلية ذنا ذلذنا نوية (40%) كذا اطلعل ذذبي في ذالة ذاحة.

### المناقاة

ذعد ذها لدراسة لأولى ذنوعها على اطلعك لوطنولي لمدغل بلو لربي لوف ذضا ذلله فقاعل فوة لوسل البريوية  
والعلاجية ل تطوريو كذ عطيوات اللرية لالاللم كورة

ذشذ لطيابة فوة لوسل في بظن لذالات مذخلا للمرض و ذلال ذطور كذ لى شذ لى اطلع 50% لذالات ذخلا ذ  
لمعطيوات لرد ذات الأخرى و ذعزظ ذلذ ذنا ذلذنا نوية (40%)

الدراسة الجلدية الآلآلم كبرة صدف جوا نيم تغير م ما يدمج لت شخيل لم فوض الدله فقاع لذني يجتأ كيد ه عوردرسة  
الامطرنا لنسجيلة لم ناعية

يمكن ت فلع مو قع لا نحلل شو كلي لفيديا نانا لنسجية من تحديد نوع نلله فقاع  
يماكي قيبالحملا شوعالمع ناعلم با شو سواء على سدتي الجلد او على صبيلا نل شوعو تعتق نيهذه الأخريرة في طور  
الدرسة

بالنسبة للعلاج فبهيقوم على نللم بدأ سواك انالهدا بة شمل فوة الوبل فقط نلقعدا هالها ليا قي الجلدي شمل  
السدتيويدات فلي قام الأولى كاذلوي تو كسيم لل لذني فبعنا ليته  
كما هل لحدال في بنية لدرسات اعلى فقاع ت بلقضاء اع فالتع فنية هي اسلانة  
المطقي

تعديبا بة فوة الوبل طدا بقدا نة في ملل فقاع الجلديو تبيرلسنا منأ همية الدراسة الجلدية الآلآلم كبرة في  
التشخيل لاولي للموض

# REFERENCES



- (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)-Sar-Pomian M, Czuwara J, Rudnicka L, Olszewska M. Miniaturization of sebaceous glands – a novel histopathological finding in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus of the scalp, J Cutan Pathol. 2017 Oct;44(10):835-842.
- (5)-Ohata C, Ishii N, Furumura M. Locations of acantholysis in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. J Cutan Pathol. 2014;41(11):880-889.
- (6)-Mahalingam M. Follicular acantholysis: a subtle clue to the early diagnosis of pemphigus vulgaris. Am J Dermatopathol. 2005;27(3):237-239.
- (7)-Maragno L, Bussato WM, Maruta CW, Fukumori LM, Sotto MN, Santi CG, Aoki V; Cooperative Group on Fogo Selvagem research.Characterization of the humoral and in situ autoantibody profile of scalp involvement in pemphigus.J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Oct;30(10):e57-e59.
- (8)-Alexandru A, Zurac S, Salavastru CM, Andrei R, Tebeica T, Staniceanu F, Tiplica GS.  
Direct Immunofluorescence on Hair Follicles—Present and Future Perspectives. Am J Dermatopathol. 2013 Jun;35(4):472-6.
- (9)-Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, Bystryrn 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.
- (10)-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.

- (11)-Shimizu T, Takebayashi T, Sato Y, Niizeki H, Aoyama Y, Kitajima Y, Iwatsuki K, Hashimoto T, Yamagami J, Werth VP, Amagai M, Tanikawa A. Grading criteria for disease severity by pemphigus disease area index. *J Dermatol*. 2014 Nov;41(11):969-73.
- (12)-Olsen EA, Canfield D. SALT II: A new take on the Severity of Alopecia Tool (SALT) for determining percentage scalp hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Dec;75(6):1268-1270.
- (13)- Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, Barzegari M, Akhiani M, Ghodsi Z, Mortazavi H, Naraghi Z. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol* 2005;44:470—6.
- (14)-Meyer N, Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):A379-82.
- (15)-J. El Alami, F. Belarbi, N. Akhdari, S. Amal, O. Hocar Profil épidémiologique des pemphigus au service de dermatologie du CHU Mohamed VI de Marrakech : à propos de 282 cas, *Ann Dermatol Vénereol* 2017 ;144(12) : S154
- (16)-Belgnaoui FZ, Senouci K, Chraïbi 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.
- (17)- BENCHAT LOUBNA, PEMPHIGUS : PRISE EN CHARGE (A propos de 68 cas), *Thèse de doctorat en médecine sous la direction de MERNISSI FATIMA ZAHRA, Fès, Faculté de médecine de pharmacie, 2011, 136 p.*
- (18)-Sar-Pomian M, Kurzeja M, Rudnicka L, Olszewska M. The value of trichoscopy in the differential diagnosis of scalp lesions in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus, *An Bras Dermatol*. 2014;89(6):1007-12.
- (19)- Sar-Pomian M, Czuwara J, Grygorowicz T, Mirowska-Guzel D, Cudnoch-Jedrzejewska A, Rudnicka L, Olszewska M. Efficacy of perilesional and intralesional triamcinolone acetonide injections in pemphigus vulgaris lesions of the scalp: an effective therapeutic option. *Clin Exp Dermatol*. 2017 Oct 10.[Epub ahead of print]
- (20)- Veraitch O, Ohyama M, Yamagami J, Amagai M. Alopecia as a rare but distinct manifestation of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Jan;27(1):86-91

- (21)-Joly P, Sin C. Pemphigus : revue de la littérature. *Ann Dermatol Vénereol* 2011 ; 138, 182—200.
- (22)-Hadayer N, Ramot Y, Maly A, Zlotogorski A. Pemphigus Vulgaris with Loss of Hair on the Scalp. *Int J Trichology*. 2013 Jul;5(3):157-8.
- (23)-Sar-Pomian M, Czuwara J, Rudnicka L, Olszewska M. Miniaturization of sebaceous glands – a novel histopathological finding in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus of the scalp, *J Cutan Pathol*. 2017 Oct;44(10):835-842.
- (24)-Lehman JS, Camilleri MJ. Diagnostic utility of direct immunofluorescence findings around hair follicles and sweat glands in immunobullous disease. *J Cutan Pathol*. 2013 Feb;40(2):230-5
- (25)-Coronel-Pérez IM, Rodríguez-Rey EM, Pérez-Bernal AM, Camacho FM.[Epidemiology of Pemphigus in Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain, 2005-2006]. *Actas Dermosifiliogr*. 2009 Mar;100(2):121-5.
- (26)-Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, Barzegari M, Akhiani M, Ghodsi Z, Mortazavi H, Naraghi Z. Pemphigus: Analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol*. 2005 Jun;44(6):470-6.
- (27)-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.
- (28)- Bakhshi M, Manifar S, Azizi N, Asayesh H, Mansouri P, Nasiri S, Hashemi Z, Mehdipour A. Risk factors in patients with oral pemphigus vulgaris: a case-control study. *Gen Dent*. 2016 May-Jun;64(3):e10-3.
- (29)-Hsu DY, Brieva J, Sinha AA, Langan SM, Silverberg JL. Comorbidities and inpatient mortality for pemphigus in the U.S.A. *Br J Dermatol*. 2016 Jun;174(6):1290-8.
- (30)- Ogawa H, Sakuma M, Morioka S et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci* 1995; 9:136-41.
- (31)-Schulze F, Neumann K, Recke A et al. Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases. *J Invest Dermatol* 2015; 135:1445-7.
- (32)- Saurat.JH, Grosshans.E, Laugier.P, Lachapelle.JM, Lipsker.D, Thmas.I, Lacour.JP, Naeyaert.JM, Salomon.D, Braun.R .Dermatologie et infections sexuellement transmissible ; 6ème édition ;2017.

- (33)-Chiu YW, Chen YD, Hua TC, Wu CH, Liu HN, Chang YT.  
Comorbid autoimmune diseases in patients with pemphigus: a nationwide case-control study in Taiwan, *Eur J Dermatol*. 2017 Aug 1;27(4):375-381.
- (34)-Kim HT, Kim SH, Kim JH et al. Coexistence of myasthenia gravis and pemphigus foliaceus. *J Korean Med Sci* 1995; 10:298-302.
- (35)-Kuchabal DS, Kuchabal SD, Pandit AM, Nashi HK. Pemphigus vulgaris associated with systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1998; 37:636-8.
- (36)-Parameswaran A, Attwood K, Sato R et al. Identification of a new disease cluster of pemphigus vulgaris with autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis and type I diabetes. *Br J Dermatol* 2015; 172:729-38.
- (37)-Hsu D, Brieva J, Silverberg JL. Costs of care for hospitalization for pemphigus. *JAMA Dermatol* 2016 Jun 1;152(6):645-54.
- (38)-Baican A, Chiorean R, Leucuta DC et al. Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Apr 22;10:48.
- (39)- Sung JY, Roh MR, Kim SC. Quality of Life Assessment in Korean Patients with Pemphigus. *Ann Dermatol*. 2015 Oct;27(5):492-8.
- (40)-Wohl Y, Mashiah J, Kutz A, Hadj-Rabia S, Cohen AD. Pemphigus and depression comorbidity: a case control study. *Eur J Dermatol*. 2015 Nov-Dec;25(6):602-5.
- (41)-Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Association between schizophrenia and an autoimmune bullous skin disease-pemphigus: a population-based large-scale study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2017 Sep 25:1-8.
- (42)- Esmaili N, Mortazavi H, Noormohammadpour P, Boreiri M, Soori T, Vasheghani Farahani I, Mohit M. Pemphigus vulgaris and infections: a retrospective study on 155 patients. *Autoimmune Dis* 2013; 2013:834295.
- (43)-Leshem YA, Gdalevich M, Ziv M et al. Opportunistic infections in patients with pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:284-92.
- (44)-Brenner.S, Goldberg.I. Drug-induced pemphigus , *Clinics in Dermatology* 2011 July-August; 29(4):455-457
- (45)-Okauchi Y, Tomoda Y, Takata M, Deguchi A, Takata M, Takenoshita Y, Yokomi A, Mineo I. Pemphigus vulgaris developing after 6-month treatment with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: A case report. *J Dermatol*. 2017 Oct 3.[Epub ahead of print]

- (46)-Hayashida MZ, Pinheiro JRS, Enokihara MMSES, Vasconcellos MRA. Biologic therapy-induced pemphigus. *An Bras Dermatol*. 2017 Jul-Aug;92(4):591-593
- (47)-Bastuji-Garin S, Turki H, Mokhtar I, Nourira 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.
- (48)-Oakley AM, Al Aboud AM. Photosensitivity. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017-.2017 Oct 6.
- (49)-Brenner S, Wolf R. Possible nutritional factors in induced pemphigus. *Dermatolog* 1994 ; 189 : 337-339.
- (50)-Fedeles F, Murphy M, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Nutrition and bullous skin diseases. *Clin Dermatol*. 2010 Nov-Dec;28(6):627-43.
- (51)-Cannieux.V, Meyer.N, Minjolle.S, Colimon.R, Chevrant-Breton.J. Dermatoses bulleuses auto-immunes et HHV6 : évaluation rétrospective de la réplication virale active. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133(10) ; 804-805.
- (52)-Oliveira-Batista DP, Janini ME, Fernandes NC, Santos N. Laboratory Diagnosis of Herpesvirus Infections in Patients with Pemphigus Vulgaris Lesions. *Intervirolgy*. 2013;56(4):231-6
- (53)-Lombardi C, Borges PC, Chaul A et al. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvage). *J Invest Dermatol* 1992; 98:847-50.
- (54)-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.
- (55)-Bakhshi M, Manifar S, Azizi N, Asayesh H, Mansouri P, Nasiri S, Hashemi Z, Mehdipour A. Risk factors in patients with oral pemphigus vulgaris: a case-control study. *Gen Dent*. 2016 May-Jun;64(3):e10-3.
- (56)-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. *JAutoimmun*. 2005;24(4):319-28.
- (57)-Martel P, Joly P. *Pemphigus. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-250-A-10, 2001, 28 p.*

- (58)-Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. Ann Dermatol Venereol 2005;132:8S5-48.
- (59)- H. Mouquet, D. Gilbert, P. Musette, F. Tron, P. Joly ; Avancées moléculaires dans la physiopathologies des maladies bulleuses autoimmunes. Ann Dermatol Venereol 2005 ;132(3), 231-242.
- (60)-S.Ingen-Housz-Oroa,S.Hüeb,S.Grootenboer-Mignotc,C. Andréb. Auto-anticorps des dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigus, pemphigoïde bulleuse) :ce que le dermatologue doit savoir. Ann Dermatol Venereol 2013 ;140: 563—570
- (61)-Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes ;Ann Dermatol Venereol 2005;132:8S5-48.
- (62)-H. Mouquet, D. Gilbert, P. Musette, F. Tron, P. Joly ; Avancées moléculaires dans la physiopathologies des maladies bulleuses autoimmunes ;Ann Dermatol Venereol 2005 ;132(3), 231-242.
- (63)-Lombardi C, Borges PC, Chaul A et al. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvage). J Invest Dermatol 1992; 98:847-50.
- (64)-H.mouquet, D.Gilbert,P.Joly, F.Tron. Aspect moléculaire des maladies autoimmunes cutanées bulleuses. immuno-analyse et biologie spécialisée ;31-41.
- (65)-Kljuic A, et al. Desmoglein 4 in hair follicle differentiation and epidermal adhesion: evidence from inherited hypotrichosis and acquired pemphigus vulgaris. Cell. 2003;113:249-260
- (66)-Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, Amagai M.Pemphigus. Nat Rev Dis Primers. 2017 May 11;3:17026.
- (67)- Philippe Martel, Md Pascal Joly, Md, Phd Pemphigus: Autoimmune Diseases of Keratinocyte's Adhesion Molecules, Clinics in Dermatology Y 2001;19:662-674.
- (68)- B. Bonnotte ;Physiopathologie des maladies auto-immunes ; la revue de médecine interne2004 ;25 :648-658.
- (69)-Das D, Anand V, Khandpur S, Sharma VK, Sharma A. T helper type 1 polarizing  $\gamma\delta$  T cells and Scavenger receptors contribute to the pathogenesis of Pemphigus vulgaris.Immunology. 2017 Aug 16.[Epub ahead of print]
- (70)- D.Salmon ; Pourquoi un pemphigus débute-t-il par des lésions muqueuse 1997 ;124(11) ; 777-777.

- (71)-Jappe U, Schroder K, Zillikens D, et al. Tufted hair folliculitis associated with pemphigus vulgaris.  
J Eur Acad Dermatol Venereol 2003;17(2):223-6.
- (72)-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.
- (73)- 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.
- (74)-BOUHANNAP,REYGAGNE P. *Pathologie du cheveu et du cuir chevelu.* Traité médico-chirurgical et cosmétologique. Elsevier Paris, 1999, 340p.
- (75)- Schéma de la vascularisation artérielle du cuir chevelu  
[www.univ-rouen.fr](http://www.univ-rouen.fr)  
TRIQUENOT BAGAN A. *Anatomie vasculaire du système nerveux central.* Unité neurovasculaire. Service de neurologie. Consulté le 15 septembre 2013
- (76)- Schéma des différentes couches du cuir chevelu  
<http://www.sebamed.fr/4---cuir---chevelu---et---cheveux.html>  
Consulté le 17 septembre 2013
- (77)- Schéma de la vascularisation veineuse du cuir chevelu.   
[www.unilim.fr/campus-neurochirurgie/IMG/ppt/Craniotomie.pptx](http://www.unilim.fr/campus-neurochirurgie/IMG/ppt/Craniotomie.pptx)  
LEGARS D. *Bases élémentaires des Craniotomies.* Université de Picardie. DES- Octobre 2011.
- (78)- Rebora A, Guarrera M, Kenogen. A new phase of the hair cycle? *Dermatology.* 2002;205(2):108-10.
- (79)- Schafer S, Koch PJ, Franke WW. Identification of the ubiquitous human desmoglein, Dsg2, and the expression catalogue of the desmoglein subfamily of desmosomal cadherins. *Exp. Cell Res.* 1994;211:391-399.
- (80)-Joubeh S,Mori O, Owaribe K, Hashimoto T. Immunofluorescence analysis of the basement membrane zone components in human anagen hair follicles. *Exp Dermatol* 2003; 12: 365.
- (81)- Wilson CL, Dean D,Wojnarowska F. Pemphigus and the terminal hair follicle. *J Cutan Pathol* 1991; 18:428-431.

- (82)- Badran F, Moniem, EA, Abdo L, Genedy R, Ismail S. Assessment of the role of direct immunofluorescence of the outer root sheath in the diagnosis of pemphigus patients.  
Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society 2016 May;13(2):83-91
- (83)- Mahoney MG, Hu Y, Brennan D, Bazzi H, Christiano AM, Wahl JK 3rd. Delineation of diversified desmoglein distribution in stratified squamous epithelia: implications in diseases. *Exp Dermatol* 2006; 15:101-109.
- (84)- Garrod D, Chidgey M. Desmosome structure, composition and function. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778:572-587.
- (85)- Wilson CL, Dean D, Wojnarowska F. Pemphigus and the terminal hair follicle. *J Cutan Pathol* 1991; 18:428-431.
- (86)- Takeshi Nagasaka, Koji Nishifuji, Takayuki Ota, Neil V. Whittock, and Masayuki Amagai, Defining the pathogenic involvement of desmoglein 4 in pemphigus and staphylococcal scalded skin syndrome, *J Clin Invest.* 2004 Nov 15; 114(10): 1484-1492
- (87)- 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 Jun;24(4):319-28.
- (88)- Badran F, Moniem, EA, Abdo L, Genedy R, Ismail S. Assessment of the role of direct immunofluorescence of the outer root sheath in the diagnosis of pemphigus patients.  
Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society 2016 May;13(2):83-91
- (89)- Wu H, Stanley JR, Cotsarelis G. Desmoglein isotype expression in the hair follicle and its cysts correlates with type of keratinization and degree of differentiation. *J Invest Dermatol* 2003; 120:1052-1057.
- (90)- Pirmez R . Acantholytic Hair Casts: A Dermoscopic Sign of Pemphigus Vulgaris of the Scalp. *Int J Trichology.* 2012 Jul;4(3):172-3
- (91)- Banno T, Adachi M, Mukkamala L et al. Unique keratinocyte-specific effects of interferon-gamma that protect skin from viruses, identified using transcriptional profiling. *Antivir Ther* 2003; 8: 541-554.
- (92)- Miteva M, Murrell DF, Tosti A. Hair Loss in Autoimmune Cutaneous Bullous Disorders. *Dermatol Clin.* 2011 Jul;29(3):503-9.



- (93)- Milner Y, Sudnik J, Filippi M, et al. Exogen, shedding phase of the hair growth cycle: characterization of a mouse model. *J Invest Dermatol.* 2002;119:639-644.
- (94)-Bello C, Mondaca-Cornejo L, Navarrete-Dechent C, González S. Cutaneous pemphigus vulgaris. A case report. *Rev Med Chil.* 2013 Apr;141(4):525-30.
- (95)-Lapeyre-Liénard H, Joly P. Pemphigus. *Presse Med.* 2010 Oct;39(10):1066-70.
- (96)-P.Martel, P.Joly; Pemphigus paranéoplasique 2001. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:1256-9.
- (97)- 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.
- (98)-Sanjiv Grover, SCORING SYSTEMS IN PEMPHIGUS, *Indian J Dermatol.* 2011 Mar-Apr; 56(2): 145-149.
- (99)-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.
- (100)- Badran F, Moniem, EA, Abdo L, Genedy R, Ismail S. Assessment of the role of direct immunofluorescence of the outer root sheath in the diagnosis of pemphigus patients. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society* 2016 May;13(2):83-91
- (101)- Sar-Pomian M, Rudnicka L, Olszewska M. Trichoscopy – a useful tool in the preliminary differential diagnosis of autoimmune bullous diseases. *Int J Dermatol.* 2017 Oct;56(10):996-1002.
- (102)- Delmonte S, Semino M, Parodi A et al. Normal anagen effluvium: a sign of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2000; 14: 1234-1264.
- (103)-Petronic-Rosic V, Krunic A, Mijuskovic M, et al. Tufted hair folliculitis: a pattern of scarring alopecia? *J Am Acad Dermatol* 1999;41(1):112-4.
- (104)-Saijyo S, Tagami H. Tufted hair folliculitis developing in a recalcitrant lesion of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(5 Pt 2):857-9.
- (105)-Jappe U, Schroder K, Zillikens D, et al. Tufted hair folliculitis associated with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(2):223-6.
- (106)-Kurzeja M, Rakowska A, Rudnicka L, et al. Criteria for diagnosing pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus by reflectance confocal microscopy. *Skin Res Technol* 2012; 18: 339-346.

- (107)-Alice noye, les problèmes capillaires, les affections et pathologies du cuir chevelu : clinique, traitements et conseils à l'officine, thèse de doctorot en pharmacie sous la direction de M.Gabriel Trockle, Universite de lorraine,2013, 157 p.
- (108)-Welfringer-Morina, M. Battistellaa, L'acantholyse. *Ann Dermatol Venereol* 2017; 144(11) :722-731.
- (109)-M. Rmili, H. Adamski, L. Lopez, F. Le Gall , J. Chevrant-Breton,Pemphigus vegetans: A rare form of pemphigus, *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2011) 138, 364—366
- (110)- Sperling LC, Cowper SE, Knopp EA. Normal hair anatomy and architecture. In: LC S, editor. . *An atlas of hair pathology*. New York, NY: The Parthenon Publishing Group; 2003. pp. 1–13.
- (111)-Kazakow D. MM, Kacerovska D., McKee P. Lesions with Predominant Sebaceous Differentiation. *Cutaneous Adnexal Tumors: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 329-409.*
- (112)-Joshi R, Marwah HS. Extrusion of sebaceous gland into a blister of pemphigus vulgaris: an unusual processing artifact. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2004;70(5):316-317.
- (113)-Abreu-Velez AM, Yi H, Gao W, Smoller BR, Grossniklaus HE, Howard MS. Antibodies to pilosebaceous units along their neurovascular supply routes in a new variant of endemic pemphigus foliaceus in Colombia, South America. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 371.
- (114)-BarnadasMA, Curell R, Alomar A, Gelpi C. Paraneoplastic pemphigus with negative direct immunofluorescence in epidermis or mucosa but positive findings in adnexal structures. *J Cutan Pathol* 2009; 36: 34.
- (115)-Messenger AG, Sinclair R. Follicular miniaturization in female pattern hair loss: clinicopathological correlations. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):926-930.
- (116)-Childs JM, Sperling LC. Histopathology of scarring and nonscarring hair loss. *Dermatol Clin.* 2013;31(1):43-56.
- (117)-Kure K, Isago T, Hirayama T. Changes in the sebaceous gland in patients with male pattern hair loss (androgenic alopecia). *J Cosmet Dermatol.* 2015;14(3):178-184.

- (118)- Zhao H, Qiao J, Zhang S, et al. GPR39 marks specific cells within the sebaceous gland and contributes to skin wound healing. *Sci Rep*. 2015;5:7913.
- (119)-Kurzeja M, Rakowska A, Rudnicka L, Olszewska M. Criteria for diagnosing pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus by reflectance confocal microscopy. *Skin Res Technol*. 2012;18(3):339-346.
- (120)-Schaerer L, Trueb RM. Direct immunofluorescence of plucked hair in pemphigus. *Arch Dermatol* 2003; 139(2):228-9.
- (121)- Rao R, Dasari K, Shenoi S, Balachandran C. Demonstration of pemphigus-specific immunofluorescence pattern by direct immunofluorescence of plucked hair. *Int J Dermatol*. 2009 Nov;48(11):1187-9.
- (122)- Kumaresan M, Rai R, Sandhya V. Immunofluorescence of the outer root sheath: an aid to diagnosis in pemphigus. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36:298-301.
- (123)- Daneshpazhooh M, Naraghi ZS, Ramezani A, Ghanadan A, Esmaili N, Chams-Davatchi C. Direct immunofluorescence of plucked hair for evaluation of immunologic remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Dec;65(6):e173-7.
- (124)- David M, Weissman-Katzenelson V, Ben-Chetrit A, et al. The usefulness of immunofluorescent tests in pemphigus patients in clinical remission. *Br J Dermatol*. 1989;120:391-395.
- (125)- Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, Tron F, Grassi V, Musette P, et al. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol* 2009;145:529-35.
- (126)- Abida O, Kallel-Sellami M, Joly P, Ben Ayed M, Zitouni M, Mas-moudi A, et al. Anti-desmoglein 1 antibodies in healthy related and unrelated subjects and patients with pemphigus foliaceus in endemic and non-endemic areas from Tunisia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1073-8.
- (127)- 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.
- (128)- L. Dubertret, S. Aractingi, C. Bodemer, B. Cribier, H. Bachelez, O. Chosidow, P. Joly. *Thérapeutique dermatologique*. Paris, Flammarion, 2001, p1288.

- (129)- 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 Jun;140(6):1127-9.
- (130)- Thivolet J, Barthelemy H, Rigot-Muller G, Bendelac A. Effects of cyclosporin on bullous pemphigoid and pemphigus [letter]. *Lancet* 1985 ; 1 : 334-335.
- (131)-Iraji F<sup>1</sup>, Asilian A, Siadat AH. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of cutaneous lesions of pemphigus vulgaris: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Drugs Dermatol*. 2010 Jun;9(6):684-6.
- (132)- Bhang DH, Choi US, Jung YC, Kim MK, Choi EW, Seo KW, Kang MS, Hwang CY, Kim DY, Youn HY, Lee CW.  
Topical 0.03% tacrolimus for treatment of pemphigus erythematosus in a Korea Jindo dog. *J Vet Med Sci*. 2008 Apr;70(4):415-7.
- (133)- Bhang DH, Choi US, Jung YC, et al. Topical 0.03% tacrolimus for treatment of pemphigus erythematosus in a Korea Jindo dog. *J Vet Med Sci*. 2008;70:415-7.
- (134)- Hodgson TA, Malik F, Hegarty AM, Porter SR. Topical tacrolimus: a novel therapeutic intervention for recalcitrant labial pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol*. 2003;13:142-4.
- (135)-Tyros G, Kalapothakou K, Christofidou E, Kanelleas A, Stavropoulos PG. Successful treatment of localized pemphigus foliaceus with topical pimecrolimus. *Case Rep Dermatol Med*. 2013;2013:489618.
- (136)- Lever WF. Pemphigus. *Medecine* 1953 ; 32 : 1-123.
- (137)- O. CHOSIDOW , B. LEBRUN-VIGNES. Traitement lourd : Corticothérapie par voie générale. *Ann Dermatol Venereol* 2007 ; 134 :942-8.
- (138)- 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.
- (139)- Lever WF, Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. Results obtained in 84 patients between 1961 and 1982. *Arch Dermatol* 1984 ; 120 : 44-47.
- (140)- Bystryn JC. Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1984 ; 120 : 941-951.
- (141)- Bystryn JC. Therapy of pemphigus. *Semin Dermatol* 1988 ; 7 : 186-194

- (142)-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.
- (143)- O. CHOSIDOW , B. LEBRUN-VIGNES. Traitement lourd : Corticothérapie par voie générale. *Ann Dermatol Venereol* 2007 ; 134 :942-8.
- (144)- Werth VP. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 1435-1439.
- (145)- C. Gaudy-Marqueste. Autres immunosuppresseurs : azathioprine (Imurel®), mycophénolate de mofétil (Cellcept®), cyclophosphamide (Endoxan®). *Ann dermatol Venereol* 2007 ;134 (12) : 949-956
- (146)- Smolle J. Therapy of pemphigus. Critical remarks based on 44 clinical cases. *Hautarzt* 1985 ; 36 : 96-102.
- (147)- Maciejowska E, Jablonska S, Chorzelski T. Is pemphigus herpetiformis an entity? *Int J Dermatol* 1987 ; 26 : 571-577.
- (148)- Zillikens D, Miller K, Hartmann AA, Burg G. IgA pemphigus foliaceus: a case report. *Dermatologica* 1990 ; 181 : 304-307.
- (149)- Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 883-886.
- (150)- Maciejowska E, Jablonska S, Chorzelski T. Is pemphigus herpetiformis an entity?. *Int J Dermatol* 1987 ; 26 : 571-577.
- (151)- Pasricha JS, Khaitan BK. Curative treatment for pemphigus. *Arch Dermatol* 1996; 132 : 1518-1519.
- (152)- Ramji gupta. Prolonged remission of pemphigus induced by dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy, letter to the editor; *Indian Dermatol Venereol Leprol* 2007;73(2): 121-122.
- (153)- M.-A. RICHARD, J.-C. GUILLAUME. Traitement lourd : Méthotrexate ; *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:923-6.
- (154)- Smith TJ, Bystryn JC. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris [letter]. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 1275-1276.
- (155)- Amerian ML, Ahmed AR. Pemphigus erythematosus. Senear-Usher syndrome. *Int J Dermatol* 1985 ; 24 : 16-25.

- (156)-M.-S. DOUTRE. Ciclosporine : Néoral®, Sandimmun® Ann Dermatol Venereol 2007;134:929-33.
- (157) -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.
- (158)- Camisa C,HelmTN. Paraneoplastic pemphigusis a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. Arch Dermatol 1993 ; 129 : 883-886.
- (159)-Piamphongsant T, Ophaswongse S. Treatment of pemphigus. Int J Dermatol 1991; 30 : 139-146.
- (160 )-Frydman AS, Fairley JA. New and innovative interventions in the management of pemphigus. G Ital Dermatol Venereol. 2011;146: 211-24.
- (161)- Madan V, Griffiths CE. Systemic cyclosporine and tacrolimus in dermatology. Dermatol Ther. 2007;20:239-50.
- (162)-Suresh L, Calixto LEM, Radfar L. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with tacrolimus. Spec Care Dentist. 2006;26: 66-70.
- (163)-Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology, vol. 2, 2nd ed. St. Louis: Mosby, 2008. p 2018. J Dermatolog Treat. 2015 Feb;26(1):90-3. doi: 10.3109/09546634.2013.873763. Epub 2014 Feb 20.
- (164)- Büsing V, Kern JS, Bruckner-Tuderman L, Hofmann SC. Recalcitrant pemphigus vulgaris responding to systemic tacrolimus.Dermatology. 2010; 221(2):122-6.
- (165)-Dastgheib L, Sadati MS, Baghernejhad M. Assessment of the adjuvant effect of tacrolimus in the management of pemphigus vulgaris: A randomized controlled trial. J Dermatolog Treat. 2015 Feb;26(1):90-3.
- (166)-D. Farhi, E. Bégon, P. Wolkenstein, O. Chosidow. Dapsone (Disulone®) en Dermatologie. EMC - Dermatologie-Cosmétologie2005, 2(2) : 103-117.
- (167)-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.
- (168)-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.

- (169)-Bonnetblanc JM. Cutaneous reactions to gold salts. *Presse Méd* 1996 ; 25:1555-1558.
- (170)-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.
- (171)-Hymes SR, Jordon RE. Pemphigus foliaceus. Use of antimalarial agents as adjuvant therapy. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 1462-1464.
- (172)-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.*
- (173)-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.
- (174)-Wallach D. Intraepidermal IgA pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 (6 Pt 1): 993-1000.
- (175)- H.Lapeyre, P.Joly. les traitements lourds: Rituximab( Mabthéra\*). *Ann Dermatol Vénereol* 2007 ;134 :968-71.
- (176)-H.Lapeyre-Liénard, P.Joly; Pemphigus; *Presse Med* 2010; 39; 1066-1070
- (177)- P.Joly.Pemphigus: Towards a drastic reduction in corticosteroid therapy thanks to rituximab.*Ann Dermatol Venereol* 2017 octobre; 144(10): 577-578 .
- (178)-Renkl A, Mockenhaupt M, Technau K, Herouy Y, Norgauer J. A novel therapeutic option in pemphigus vulgaris: humanized monoclonal anti-CD25 antibody. *Br J Dermatol.* 2004 Jun;150(6):1220-2.
- (179)-Ahmed AR, Spigr ImanZ, Cavacini LA, Posner M. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006;355:1772-9.
- (180)-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.
- (181)-Jolles S, Hughes J, Rustin M. Therapeutic failure of highdose intravenous immunoglobulin in pemphigus vulgaris [letter]. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 499-500.
- (182)-Tan-Lim R, Bystryn JC. Effect of plasmapheresis therapy on circulating levels of pemphigus antibodies. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 35-40.

- (183)-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.
- (184): Wollina U, Lange D, Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology* 1999 ; 198 : 140-144.
- (185)-Murrell D, et al. An open-label Phase 2 study of the oral BTK inhibitor, PRN108, in mild to moderate pemphigus. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02704429> (24 novembre 2017)
- (186)-Maragno L, Bussato WM, Maruta CW, Fukumori LM, Sotto MN, Santi CG, Aoki V; Cooperative Group on Fogo Selvagem research. Characterization of the humoral and in situ autoantibody profile of scalp involvement in pemphigus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Oct;30(10):e57-e59.
- (187)-Willy Ramos, Gina Rocio Chacon, Carlos Galarza , Ericson Leonardo Gutierrez , Maria Eugenia Smith , Alex Gerardo Ortega-Loayza. Endemic pemphigus in the Peruvian Amazon: epidemiology and risk factors for the development of complications during treatment. *A Bras Dermatol* 2012 Nov-Dec; 87 (6): 838-845.
- (188)- Pujol RM, Garcia-Patos V, Ravella-Mateu A, Casanova JM, De Moragas JM. Tufted hair folliculitis: a specific disease? *Br J Dermatol* 1994;129:259-60.
- (189)- Saijyo S, Tagami H. Tufted hair folliculitis developing in a recalcitrant lesion of pemphigus vulgaris, *J Am Acad Dermatol*. 1998 May;38(5 Pt 2):857-9.
- (190)-Petronić-Rosić V, Krunić A, Mijusković M, Vesić S. Tufted hair folliculitis: a pattern of scarring alopecia? *J Am Acad Dermatol*. 1999 Jul;41(1):112-4.
- (191)- Ko DK, Chae IS, Chung KH, Park JS, Chung H  
Persistent pemphigus vulgaris showing features of tufted hair folliculitis. *Ann Dermatol*. 2011 Nov;23(4):523-5.
- (192)-C. Chams-Davatchi, R. Nonahal Azar, M. Daneshpazooch, M. Valikhani, Z. Hallaji, M. Barzegari, A-R. Firouz, M. Zakeri. Etude ouverte du mycophénolate mofetil dans le traitement du pemphigus résistant. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:23-5.
- (193)- Daneshpazooch M, Mahmoudi HR, Rezakhani S, Valikhani M, Naraghi ZS, Mohammadi Y, Habibi A, Chams-Davatchi C. Loss of normal anagen hair in pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. 2015 Jul;40(5):485-8.



- (194)-Mori M, Mariotti G, Grandi V, Gunnella S, Maio V. "Pemphigus vegetans of the scalp" .J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Feb;30(2):368-70.
- (195)-Marta Kurzeja , Adriana Rakowska, Lidia Rudnicka, Malgorzata Olszewska, The value of trichoscopy in differential diagnosis of isolated scalp lesions in pemphigus. J AM Acad Dermatol Venereol. 2013 April ;68(4) :AB115
- (196)-Orne CM, Hale CS, Meehan SA, Leger M. Pemphigus foliaceus,Dermatol Online J. 2014 Dec 16;20(12). pii: 13030/qt421460hm.
- (197)-Ayoub N.Pemphigus et médicament inducteurs dupemphigus. ;Ann Dermatol Venereol 2005 Juin;132(6-7) :595.
- (198)-Kurzen H, Moll I, Moll R, et al. Compositionally different desmosomes in the various compartments of the human hair follicle. Differentiation 1998; 63(5):295-304.
- (199)- Olivry T, Jackson HA. An alopecic phenotype of canine pemphigus vulgaris? Br J Dermatol 2001; 145(1):176-8.
- (200)- Ganeshan R, Chen J, Koch PJ. Mouse models for blistering skin disorders. Dermatol Res Pract 2010; 2010:584353.
- (201)- Koch PJ, Mahoney MG, Cotsarelis G, et al. Desmoglein 3 anchors telogen hair in the follicle. J Cell Sci 1998;111(Pt 17):2529-37.
- (202)- Daneshpazhooch M, Asgari M, Naraghi ZS, et al. A study on plucked hair as a substrate for direct immunofluorescence in pemphigus vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23(2):129-31.
- 203).Strowd LC, Taylor SL, Jorizzo JL, Namazi MR.Therapeutic ladder for pemphigus vulgaris: Emphasis on achieving complete remission. J Am Acad Dermatol. 2011 Mar;64(3):490-4.