

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2007

THESE N° 39

PROFIL DU PEMPHIGUS A MARRAKECH

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2007
PAR

Mlle **Meriem MOQTAD**

Née le 08/03/1981 à Youssoufia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Pemphigus – Dermatose bulleuse auto-immune

Acantholyse – Corticothérapie

JURY

Mr. M. BOUSKRAOUI

Professeur de Pédiatrie

Mme. B. BELAABIDIA

Maître de conférence agrégée d'Anatomie-pathologique

Mme. S. EL HASSANI

Maître de conférence agrégée de Rhumatologie

Mme. L. ESSADOUNI

Maître de conférence agrégée de Médecine Interne

PRESIDENT

RAPPORTEUR

} **JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

DOYEN HONORAIRE : Pr. MEHADJI Badie- azzamane

VICE DOYENS HONORAIRES : Pr. FEDOUACH sabah

: Pr. AIT BEN ALI said

ADMINISTRATION

DOYEN : Pr. ALAOUI YAZIDI Abdelhaq

VICE DOYEN : Pr. BOURASS Najib

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ALAOUI YAZIDI (Doyen)	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie Obstétrique
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Pédiatrie
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. BOUSKRAOUI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL IDRISSE DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Boubker	Traumatologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro-entérologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie Obstétrique

PROFESSEURS AGREGES

Pr. ABOUFALLAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie – Pathologique
Pr. BEN ELKHAÏAT	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. BOURAS (Vice–Doyen)	Najib	Radiothérapie
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro–entérologie
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie – Clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo–faciale et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohamed	Urologie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie
Pr. SAIDI	Halim	Traumato–Orthopédie
Pr. SAMKAOUI	Mohamed	Anesthésie–Réanimation
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie–Réanimation

PROFESSEURS ASSISTANTS

Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. ADMOU	Brahim	Immunologie
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. AMINE	Mohamed	Epidémiologie – Clinique
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie
Pr. DAHAMI	ZAKARIA	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
Pr. ATTAR	Hicham	Anatomie – Pathologique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo – Phtisiologie
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. NAJEB	Youssef	Traumato – Orthopédie
Pr. NEJMI	Hicham	Anesthésie – Réanimation
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. TASSI	Nora	Maladies – Infectieuses
Pr. SAIDI	Halim	Traumato – Orthopédie
Pr. ZOUGARI	Leila	Parasitologie –Mycologie



Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

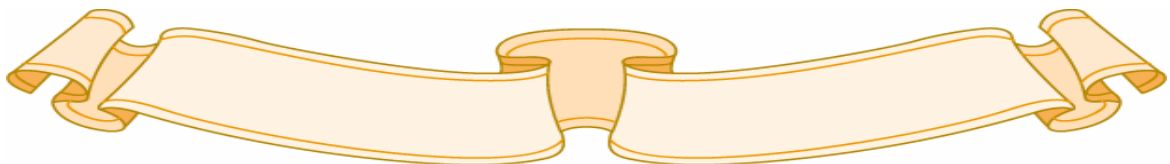
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.



ABREVIATIONS

CHU : Centre hospitalo-universitaire

JDE : Jonction dermo épidermique

DSg : Desmogléine

SPD : Subcorneal pustular dermatosis

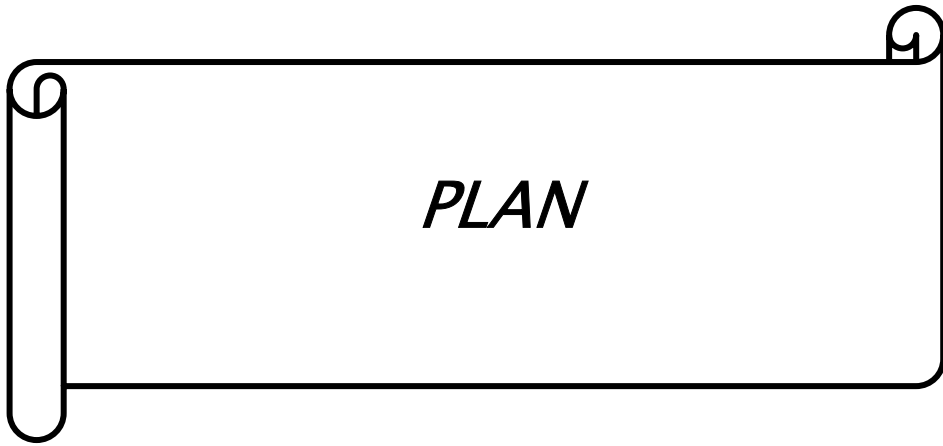
IEN : Intra epidermal neutrophilic

TPMT : La thiopurine méthyl transférase

HOPRT : L'hypoxantine guanine phosphoriboxyl transférase

CSF : Granulocyte colony stimulating factor

PEC : Photochimiothérapie extracorporelle



PLAN

INTRODUCTION	1
RAPPEL HISTOLOGIQUE	3
PATIENTS & METHODES	6
RESULTATS	8
I- EPIDEMIOLOGIE.....	9
1- Fréquence	9
2- Répartition selon l'âge	9
3- Répartition selon le sexe	9
4- L'incidence familiale.....	10
5- L'origine des patients et niveau socio-économique	10
6- Répartition saisonnière	10
II- CLINIQUE	11
III- HISTOLOGIE	12
IV- IMMUNOLOGIE	12
V- REPARTITION DES FORMES DE PEMPHIGUS	12
VI- TRAITEMENT.....	14
VII- EVOLUTION.....	15
DISCUSSION	17

I- DEFINITION.....	18
II- HISTORIQUE.....	18
III- CLASSIFICATION.....	19
IV- EPIDEMIOLOGIE.....	20
1- fréquence.....	20
2- L'âge.....	21
3- Le sexe	22
4- La répartition géographique.....	22
5- La notion de cas familiaux	22
6- La prédisposition génétique	22
7- Facteurs de risque.....	23
V- PHYSIOPATHOLOGIE.....	24
1- Les anticorps du pemphigus	26
2- les antigènes du pemphigus	30
3- production des anticorps dans le pemphigus	35
VI- LA CLINIQUE.....	37
1- Les pemphigus superficiels	37
1-1- Pemphigus séborrhéique ou pemphigus érythémateux.....	37
1-2- Le pemphigus foliacé sporadique	38
1-3- Le pemphigus foliacé endémique	38
2- Les pemphigus profonds.....	39
2-1- Le pemphigus vulgaire	39
2-3- Le pemphigus végétant	41

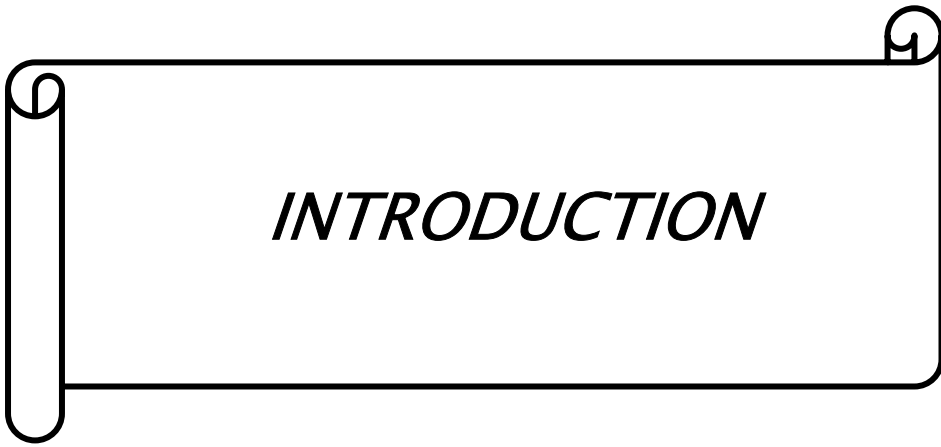
3- Les nouvelles formes de pemphigus.....	42
3-1- Le pemphigus herpétiforme	42
3-2- Le pemphigus à IgA.....	43
3-3- Le pemphigus paranéoplasique	43
3-4- Le pemphigus médicamenteux (pemphigus induit).....	44
VII- PARACLINIQUE.....	46
1- Cytologie	46
2- Histologie	46
2-1- Le pemphigus séborrhéique	46
2-2- Le pemphigus foliacé	46
2-3- Le pemphigus vulgaire	47
2-4- Le pemphigus végétant	48
2-5- Le pemphigus herpétiforme	48
2-6- Le pemphigus paranéoplasique	48
2-7- Le pemphigus à IgA.....	48
3- Immunologie.....	49
3-1- L'immunofluorescence directe (IFD).....	49
3-2- L'immunofluorescence indirecte (IFI).....	50
3-3- L'immunomarquage	50
3-4- L'immunotransfert (immunoblot).....	50
3-5- Elisa (enzyme linked immunosorbent assay).....	51
VIII- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	51
IX- TRAITEMENT.....	52
1- Le but	52

2- Les moyens	52
2-1- La corticothérapie par voie systémique.....	52
a- La corticothérapie par voie orale	52
b- La corticothérapie par voie parentérale	54
2-2- Les immunosuppresseurs.....	56
a- L'azathioprine	56
b- Le cyclophosphamide	60
c- Le méthotrexate.....	66
d- La ciclosporine	68
e- Le chlorambucil.....	70
f- Le mycophénolate mofétil	73
2-3- Traitement adjuvant.....	79
a- Les anti-inflammatoires.....	79
b- Les immunomodulateurs.....	79
c- Les anticorps anti-CD20	80
d- Mesures associées.....	81
4- Les indications	81
X- SUIVI	82
1 -Surveillance clinique.....	82
2- Surveillance biologique	83

CONCLUSION	85
-------------------------	-----------

RESUMES

BIBLIOGRAPHIE



INTRODUCTION

*L*e pemphigus est une maladie bulleuse rare touchant la peau et les muqueuses. Il se caractérise histologiquement par un clivage intra épidermique secondaire à une perte d'adhésion interkératinocytaire (acantholyse). Il s'agit d'une maladie auto-immune spécifique d'organe caractérisée par la production d'auto-anticorps pathogènes dirigés essentiellement contre les protéines desmosomales (1).

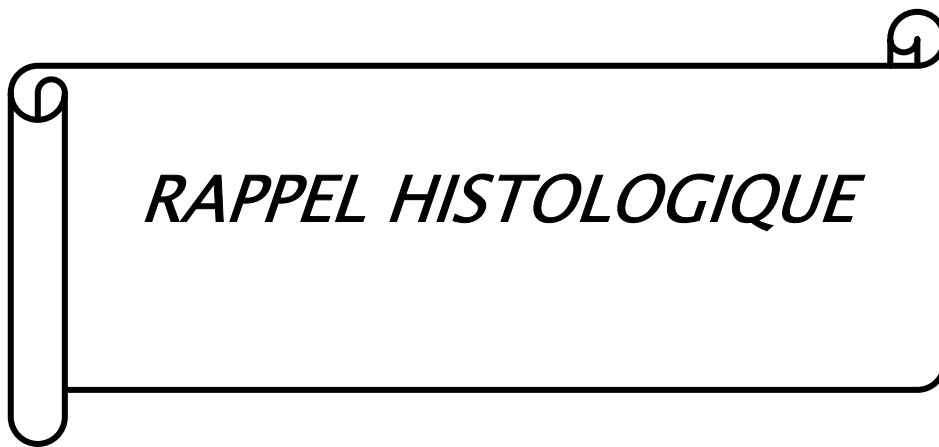
*L*e diagnostic repose largement sur la réalisation d'examens immunologiques visant à mettre en évidence, in vivo et in vitro, les auto-anticorps anti-épidermes, ainsi qu'à déterminer leur spécificité antigénique.

*L*a classification du pemphigus repose sur l'aspect clinique, le niveau de clivage histologique et l'identification de l'antigène cible des anticorps (1).

*L*e pronostic du pemphigus s'est nettement amélioré depuis l'introduction en 1950 de la corticothérapie comme traitement de référence de la maladie.

*D*es progrès restaient toutefois à accomplir puisque les effets secondaires de la corticothérapie, souvent donnée à fortes doses et pendant des longues périodes, étaient eux même responsables d'une morbidité et d'une mortalité non négligeables ; d'où l'utilisation d'autres thérapeutiques tels que les immunosuppresseurs pour une épargne cortisonique. Les principales molécules immunosuppresseurs administrées au cours du pemphigus sont l'azathioprine, le cyclophosphamide, et le mycophénolate- mofétil.

*C*e travail a pour but de tracer le profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif du pemphigus dans la région de Marrakech, et aussi de comparer les résultats obtenus avec les données de la littérature.



RAPPEL HISTOLOGIQUE

Le pemphigus est une pathologie de la jonction dermo-épidermique (JDE) d'origine immunologique, correspondant histologiquement à un clivage sous-épidermique, lui-même secondaire au dépôt anormal d'immunoglobulines au niveau de la JDE (2).

I- STRUCTURE DE LA JDE :

Quatre régions peuvent être définies (fig.1) :

- 1- la membrane plasmique des kératinocytes basaux avec ses 2 feuilletts et ses structures d'attache ou hémidesmosomes.
- 2- la lamina lucida traversée par les filaments d'ancrage.
- 3- la lamina densa constituée de collagène.
- 4- la zone fibrillaire faite de fibrilles d'ancrage et de microfibrilles dermiques.

II- LE ROLE DE LA JDE :

C'est une zone tampon en perpétuel remaniement qui possède des fonctions de support mécanique et d'adhésion cellulaire. Elle est indispensable à la cicatrisation cutanée et possède un rôle de filtration (absorption, échange de produit nutritifs, de déchets métaboliques.....).

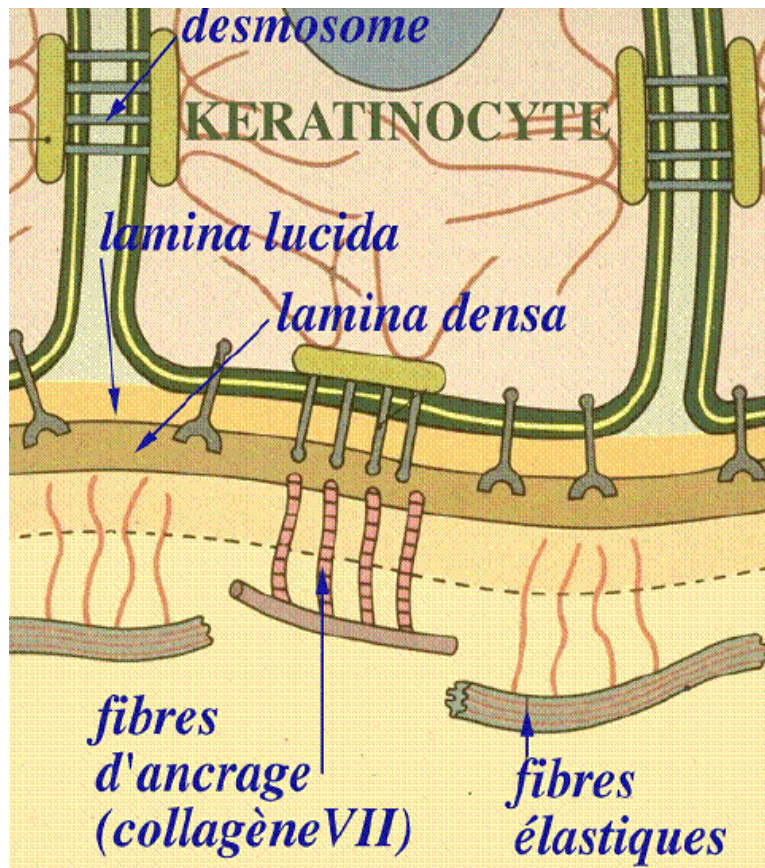


Fig. 1 : La structure de la jonction dermo-épidermique (2).



PATIENTS & METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au service de Dermatologie du CHU Mohamed VI. Les patients inclus dans l'étude étaient tous les cas de pemphigus colligés au service de Dermatologie (hôpital Razi, hôpital Ibn Tofail) entre Janvier 1990 et décembre 2006.

Pour chaque patient, on été relevés :

➤ Les données épidémiologiques :

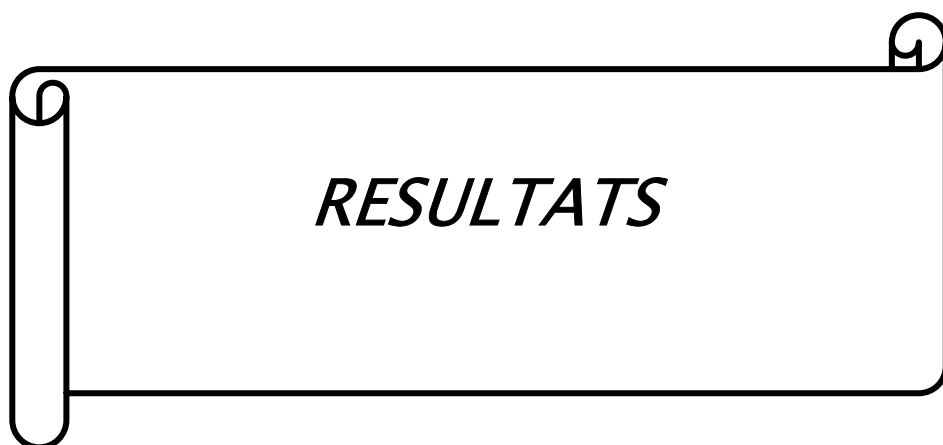
- L'âge, le sexe, l'origine géographique, la profession.
- Les Antécédents personnels et familiaux.
- La Notion de prise médicamenteuse.
- Le mode de début de la maladie (cutané, muqueux, et/ou phanérien).

➤ Les données cliniques :

- Les signes généraux.
- L'aspect des lésions cutanées, leur taille, leur nombre et leur siège, l'atteinte des muqueuses buccale, génitale et conjonctivale, l'atteinte des phanères, la recherche du signe de Nikolsky.
- Les signes physiques.

➤ Les données paracliniques:

- L'examen histopathologique d'une lésion bulleuse.
- L'immunofluorescence directe et indirecte dans certains cas.
- Les données biologiques.
- Les modalités thérapeutiques.
- L'évolution.



RESULTATS

I- EPIDEMIOLOGIE :

1- Fréquence :

Durant cette période de 17 ans, 153 patients atteints de pemphigus ont été admis dans notre formation. Ceci correspond à une moyenne de 9 nouveaux cas par an.

2- Répartition selon l'age :

L'âge moyen des patients était de 38 ans avec des extrêmes allant de 16 à 86 ans. L'âge de survenue chez les femmes était de 33,8 ans, alors que chez les hommes il était de 52,2 ans.

3- Répartition selon le sexe :

Il s'agissait de 120 femmes et 33 hommes. Le sex-ratio (femmes/hommes) était de 3,63 (fig. 2).

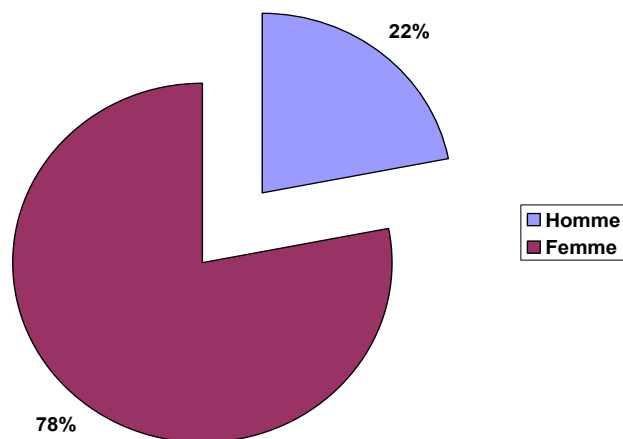


Fig. 2 : Répartition selon le sexe.

4- L'incidence familiale :

Aucun cas de pemphigus familial n'a été retrouvé.

5- L'origine des patients et niveau socio-économique :

Etant donné le mode de recrutement de l'hôpital Ibn Tofail, la majorité de nos patients étaient originaires du sud du Maroc avec 90% d'origine rurale, et 96% des malades avaient un niveau socio-économique bas.

6- Répartition saisonnière :

Elle a été marquée par une augmentation de la fréquence des poussées au cours des périodes estivales (tableau I).

Tableau I : Répartition saisonnière des cas de pemphigus.

Les saisons	Nombre de cas
Eté	92
Automne	20
Hiver	5
Printemps	36

II- CLINIQUE :

Le début des lésions était variable d'un sujet à l'autre, l'éruption pouvant être localisée ou généralisée :

➤ La localisation initiale de la poussée du pemphigus était :

- Cutanée dans 92 cas (60%).
- Muqueuse dans 45 cas (30%).
- Cutanéomuqueuse dans 11 cas (8%).
- Atteinte buccale exclusive (fig. 3) : 5 cas (2%).

➤ Parmi les signes fonctionnels, un prurit a été noté dans 83 cas (54%), des sensations de brûlures cutanées ont été rapportées dans 86 cas (56%). Le signe de Nikolsky a été recherché systématiquement chez tous les patients et a été positif dans 93 cas (60%).

➤ Comme signes généraux, une fièvre ne dépassant pas 38,5°C à l'admission a été notée dans 5 cas (3%), et une hypertension artérielle modérée dans 2 cas (1%).

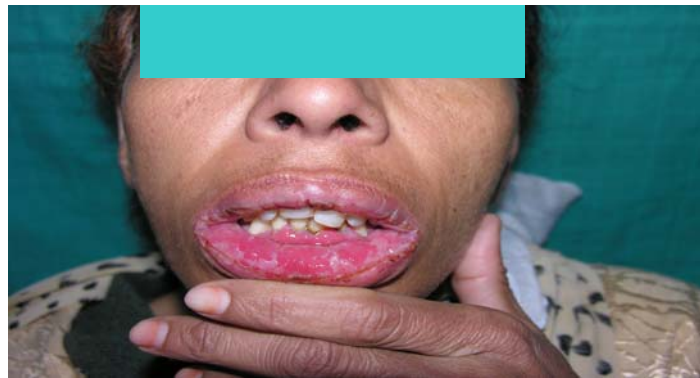


Fig. 3 : Lésions buccales du pemphigus

III- HISTOLOGIE :

La biopsie cutanée d'une bulle a été faite chez tous les malades.

Le cytodiagnostics de Tzanck, pratiqué à l'admission dans 59 cas (39%), a montré des cellules acantholytiques dans 44 cas (29%) et un effet cytopathogène de type herpès virus dans 15 cas (10%).

L'examen histologique a montré un clivage intra épidermique superficiel dans 91 cas (60%), profond dans 27 cas (16%), et il était de siège indéterminé dans 35 cas (24%).

IV- IMMUNOLOGIE :

L'immunofluorescence directe a été pratiquée chez 3 patients, et elle a été positive dans ces 3 cas.

L'immunofluorescence indirecte n'a pas pu être réalisée chez nos malades.

V- REPARTITION DES FORMES :

On note :

- 91 cas de pemphigus superficiel soit 60% des cas avec :
 - pemphigus séborrhéique (fig.4) : 40%.
 - pemphigus foliacé : 20%.
- 27 cas de pemphigus profond soit 16% des cas avec :
 - pemphigus vulgaire : 11%.
 - pemphigus végétant (fig.5) : 5%.
- Pemphigus était de siège indéterminé dans 35 cas soit (24%).

- Un cas de pemphigus herpétiforme.
- Aucun cas de pemphigus paranéoplasique ni de pemphigus iatrogène n'a été noté.
- Un seul cas de pemphigus était associé à un lupus systémique.



Fig. 4 : Lésions cutanées au niveau du tronc au cours du pemphigus séborrhéique.



Fig. 5 Lésions génitales au cours du pemphigus végétant.

VI- TRAITEMENT :

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement local à base d'antiseptique, d'antibiotique en général de type pénicilline devant l'aspect troubles du bulles, parfois de dermocorticoïde et en cas d'atteinte buccale : bains de bouche analgésique.

Le traitement de fond :

a- Une corticothérapie par voie générale a été prescrite chez tous les malades, la dose moyenne utilisée lors du traitement d'attaque était de 1,4 mg/kg/j (0,5 - 2 mg/kg/j) d'équivalent de prednisone par voie orale et ce quelle que soit la forme de pemphigus.

D'autre part, 11 cas (7%) ont reçus de la prednisone associée à des bolus de méthylprednisolone (solumédrol®).

b- Les immunosuppresseurs ont été utilisés en seconde intention ou en association aux corticoïdes (prednisone) dans 32 cas (21%). Ils étaient indiqués devant des formes sévères et/ou corticorésistantes, ou après complications de la corticothérapie et ce dans un but d'épargne cortisonique :

- L'azathioprine (Immurel®) (100-150 mg/kg/j) dans 12 cas.
- Cyclophosphamide (endoxan®) (1-3 mg/kg/j) dans 19 cas. Il a été donné par voie orale dans 8 cas (5%) associé à des bolus dans 9 cas (6%) et uniquement en bolus dans 2 cas (1%).
- Methotrexate (30 à 50 mg/cure) dans un seul cas.

c- La dégression de la corticothérapie a commencé dès la régression des lésions cutanées et le début du blanchiment cutané, en moyenne après un délai de 1 mois après le début du traitement.

Cette dégression était en moyenne de 5 mg tous les 10 jours.

VII- EVOLUTION :

➤ **Au cours de l'hospitalisation :**

- 56 malades (36%) ont eu une cicatrisation complète de leurs lésions cutanéomuqueuses.
- 96 malades (63%) ont eu une cicatrisation partielle (persistance d'une à 5 nouvelles lésions) après un délai moyen de 2,75 mois (0,5 - 5 mois).
- Un décès par choc septique.

➤ **Après la sortie de l'hôpital :**

- 47 patients ont eu au moins une rechute. Les causes sont les suivantes :
 - * Arrêt brutal du traitement : 33 patients.
 - * Corticodépendance : 13 patients.
 - * Corticorésistance : 1 cas.
- Quatre malades sont décédés (mortalité de 3% des cas) dans un tableau de :
 - * Choc septique (3 cas).
 - * Insuffisance surrénalienne (1 cas).
- 103 patients ont été perdus de vue dès leur sortie de l'hôpital.

➤ **Complications :**

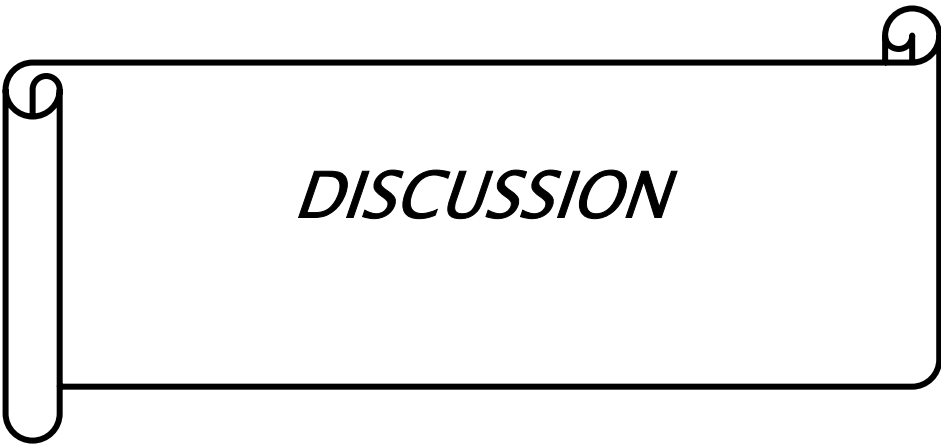
Les complications observées dans 91 cas (59%) au cours du traitement par les corticoïdes ont été les suivantes :

- Faciès cushinoïde : 32 cas soit 21%.
- Diabète cortico-induit : 16 cas soit 10%.
- Infection : 23 cas soit 15% à type Muguet, érysipèle, candidose, Infection urinaire, infection pulmonaire, surinfection herpétique (fig.6).
- Ostéoporose : 4 cas soit 3%.

- Complication oculaire : 7 cas soit 5% à type cataracte, glaucome.
- Hypertension artérielle : 5 cas soit 3%.
- Complication psychiatrique : 2 cas soit 1%.
- Complication digestive : 2 cas soit 1%.



Fig. 6 : Lésions au niveau de la face au cours d'une surinfection herpétique.



DISCUSSION

I- DEFINITION : (3)

Le pemphigus est une maladie bulleuse touchant la peau et les muqueuses. Il se caractérise histologiquement par un clivage intra-épidermique secondaire à une perte d'adhésion interkératinocytaire « acantholyse ».

Il s'agit d'une maladie auto-immune spécifique d'organe, caractérisée par la production d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre les protéines desmosomales.

III- HISTORIQUE : (4)

Initialement, toutes les affections bulleuses de la peau étaient englobées sous le terme « pemphigus » venant du mot grec « pemphix » signifiant : ampoule.

Actuellement, l'histologie et l'immunologie confèrent une nette autonomie au pemphigus par rapport à d'autres maladies bulleuses :

- En 1808 : Willan a décrit le premier cas de pemphigus vulgaire.
- En 1844 : Cazenave a décrit le premier cas de pemphigus foliacé.
- En 1876 : Neumann a décrit le pemphigus végétant.
- En 1881 : Auspitz était le premier à décrire la dispersion des cellules épidermiques chez les patients porteurs de pemphigus, mais c'est Civatte qui a clairement défini cette lésion histopathologique en 1943 et l'a appelé « acantholyse ». Cette découverte a permis de séparer le pemphigus des autres dermatoses bulleuses.
- En 1884 : Duhring a différencié ce qu'il nomma « dermatite herpétiforme » du pemphigus vulgaire.

- En 1891 : Desnier et Doyen conçurent les premiers, l'individualité des pemphigus et réunirent sous le nom de pemphigus « l'érythème polymorphe bulleux ».
- En 1896 : Nickolsky insista sur la valeur diagnostique du clivage de l'épiderme sous la pression, élément spécial au pemphigus vrai.
- En 1926 : Sénear et Uscher firent la description du pemphigus érythémateux.
- En 1964 : Beutner et Jordan ajoutèrent un élément décisif au diagnostic en mettant en évidence des substances intercellulaires de l'épiderme en immunofluorescence directe.
- En 1965 : Lever se basant sur l'histologie distingue les pemphigus profonds des pemphigus superficiels.

II- CLASSIFICATION : (1, 3)

La classification initiale des pemphigus repose sur la distinction entre deux grandes formes, en fonction de la profondeur du clivage intra-épidermique : les pemphigus profondes et les pemphigus superficiels.

Depuis 1970, de nouvelles formes de pemphigus ont été décrites et qui échappent à cette dichotomie.

Actuellement, la classification des pemphigus est fondée sur le type anatomoclinique des lésions et sur l'identification des antigènes cibles reconnus par les auto-anticorps.

Trois grandes formes sont actuellement individualisées :

1- Les pemphigus profonds :

- Pemphigus vulgaire.
- Pemphigus végétant.

2- Les pemphigus superficiels :

- Pemphigus érythémateux.
- Pemphigus foliacé : * Sporadique.

* Endémique ou brésilien (fogo selvagem).

3- Formes particulières :

- Pemphigus paranéoplasique.
- Pemphigus induit médicamenteux.
- Pemphigus à IgA.
- Pemphigus herpétiforme.

IV- EPIDEMIOLOGIE :

Excepté en Europe, en Amérique du Nord et surtout en Amérique du sud, l'épidémiologie du pemphigus est peu connue mais semble différente selon les pays et les ethnies.

1- Fréquence :

Dans notre étude, on estime l'incidence à environ 9 nouveaux cas de pemphigus par an.

Plusieurs séries ont été publiées dans différents centres hospitaliers du Maroc :

➤ Rabat :

- 1^{ère} étude (5) : 184 cas entre Janvier 1972 et Janvier 1999 au service de dermatologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat : 7 nouveaux cas par an.
- 2^{ème} étude (6) : 147 cas entre Janvier 1989 et Février 2004 au service de dermatologie Ibn Sina de Rabat : 9 nouveaux cas par an.

➤ Casablanca (7) : 276 cas de pemphigus ont été colligés entre 1965 et 1996 : 9 nouveaux cas par an.

- Alors en Tunisie, l'incidence annuelle a été estimée à 6,7 par million et par an (8).
- En Israël, l'incidence est de 11 cas par an (9).
- En Europe, l'incidence du pemphigus est estimée de 1 à 5 cas/million/an (8).
- En Amérique, il existe deux formes de pemphigus : la forme sporadique vulgaire décrite en Amérique du Nord avec une incidence élevée chez les individus d'origine juive (10, 11) ; et le pemphigus foliacé endémique ou le Fogo Selvagem décrit en Amérique Latine (12, 13, 14).

2- L'âge :

Dans la littérature, le pemphigus survient le plus souvent chez l'adulte et les personnes âgées. Les plus touchés sont les sujets d'âge moyen de 40 à 50 ans.

Le pemphigus épargne souvent l'enfant en dehors du pemphigus foliacé sévissant dans les zones endémiques brésiliennes (14, 15).

En 1993, Roca Miralles a rapporté 1 cas de pemphigus vulgaire chez un nourrisson de 18 mois, c'est le plus jeune cas de pemphigus vulgaire en dehors des cas néonataux de transmission maternelle (7).

Dans notre étude, le pemphigus intéresse une population plus jeune que celle décrite dans la littérature avec un âge moyen de 38 ans. Le cas le plus jeune ayant 16 ans, le même qui est à Rabat avec un âge moyen de 37 ans (5) et à Casablanca à 45 ans (6).

3- Le sexe :

Dans la littérature, les deux sexes sont atteints en proportions équivalentes.

Dans notre série, la prédominance féminine est nette avec un sex-ratio : 3,63 alors à Casablanca le sex-ratio est estimé de 2,4 (6) et à Rabat il est estimé de 1,43 (5), mais cette prédominance féminine est moins marquée que celle observée en Tunisie avec un sex-ratio de 4,1 (8).

4- La répartition géographique :

D'après notre étude et tous les autres cas recensés dans les autres services de dermatologie du Royaume on note la prédominance de l'origine rurale, concordant avec les résultats des autres séries Tunisienne (8).

5- La notion de cas familiaux :

Dans notre série ainsi qu'au Maroc, il n'y pas de notion de cas familiaux, contrairement au pemphigus foliacé brésilien où la maladie peut atteindre plusieurs membres d'une même famille (12).

6- La prédisposition génétique :

Il existe une association statistiquement significative entre la susceptibilité au pemphigus et le portage de certains allèles du complexe majeur d'histocompatibilité HLA.

➤ En Brésil, des études en biologie moléculaire ont montrée : l'association du pemphigus aux antigènes HLA classe II. Aussi une étude de Petzl et Ester et Santanario (16) a trouvé 88% des cas avaient HLA-DR1 et/ou HLA-DR4 contre 34% des témoins.

Récemment, une étude de Povoni DP et al. a été réalisée chez 128 patients atteints de Fogo Selvagem et 402 témoins a montré que les allèles DRB1*0101, *0102, *0103, *0404,

*0405, *0410, *1405 et *1601 étaient significativement fréquents chez les patients par rapport aux témoins (17).

Une autre étude de Moreas et al. A été réalisée chez 37 cas atteints de Fogo Selvogen contre 47 témoins a montré que (18) : l'antigène HLA-DR1DW20 (DRB1*0102) (antigène de susceptibilité) a été retrouvé chez 15 patients contre seulement 4 témoins (risque relatif = 7,3), et l'absence de l'antigène HLA-DQW2 (DQB1*0201) (antigène de résistance) chez ces patients, contre 11 des témoins.

➤ D'autres études ont été faites concernant la fréquence plus élevée de pemphigus vulgaire chez les juifs ashkénazes et au Japon (1) ont montré que l'allèle DRB1*0402 (un des allèles du DR4) est le principal allèle de susceptibilité au pemphigus vulgaire dans ces ethnies (20).

➤ L'étude des complexes d'histocompatibilité de susceptibilité au pemphigus dans la population tunisienne a montré une fréquence élevée de 10% de l'allèle HLA de classe II, DRB1*0402 alors qu'elle n'était que de 1% en France.

➤ Dans notre étude, la détermination des groupes HLA n'a pas pu être faite pour nos malades, ainsi que dans les autres études à Casablanca et à Rabat.

7_ Facteurs de risque :

➤ En Tunisie, une enquête menée par Bastuji-Garin et al (21) a été réalisé, dans le but de rechercher d'éventuels facteurs favorisant environnementaux et/ou comportementaux. Cette enquête avait concerné 158 cas prévalents et 86 cas incidents. L'étude avait montré une relation significative avec certains facteurs en particulier l'usage des cosmétiques traditionnels (khol, le henné, le souak) et la fréquentation des bains maurs. Par contre, aucune relation significative n'avait été notée avec la consanguinité, la grossesse, la prise de

médicaments ainsi qu'avec le niveau d'instruction, la proximité d'un cours d'eau ou les piqûres d'insectes...

➤ En Israël, une étude comparative du mode de vie chez 22 patients et 22 témoins (11) a montré que :

- 23% des patients étaient exposés à des substances chimiques (pesticides, produits de jardinage) contre 5% des témoins.
- 18% des patients ont été exposés au rayonnement UV (exposition professionnelle) au moins 5 ans avant le début de la maladie.
- 71% des patients avaient une consommation abusive d'épices contre 33% des témoins.

➤ Dans notre étude, 90% des patients étaient d'origine rurale. La répartition saisonnière a été marquée par une augmentation de la fréquence des poussées au cours des périodes estivales, alors qu'aucune relation significative n'avait été notée avec les autres facteurs exogènes mis en évidence dans les deux études précédentes.

V- PHYSIOPATHOLOGIE :

Le pemphigus est une maladie auto-immune d'organe touchant la peau et les muqueuses. Il se caractérise par la production d'auto anticorps 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 intra épidermiques.

L'exploration de la physiopathologie du pemphigus nécessite l'utilisation de plusieurs techniques (tableau II) (22).

Tableau II: Techniques utilisées pour l'exploration

de la physiopathologie du pemphigus (22).

Technique utilisée	Renseignements fournis
Histologie classique	Visualisation de l'acantholyse
Immunofluorescence directe (IFD)	Visualisation et caractérisation de l'isotype des anticorps fixée in vivo au niveau de la peau ou des muqueuses
Immunofluorescence indirecte (IFI)	Visualisation et caractérisation de l'isotype des anticorps circulants
Immunomicroscopie électronique (IME)	Localisation ultrastructurale des antigènes cibles
Immunoblot (IB) et immunoprécipitation	Poids moléculaire des antigènes cibles
Transfert passif d'anticorps (in vitro et in vivo)	Pathogénicité des auto-anticorps
Biologie moléculaire	
Criblage de banques d'ADN complémentaire	Clonage des antigènes cibles
Production de protéines recombinante :	
Immunoblot	Spécificité des autoanticorps
Immunoabsorption	Déplétion des sérums en anticorps spécifiques
Immunopurification	Purification des anticorps spécifiques
Chromatographie d'affinité couplée à IB, IFI, transfert passif...	Caractérisation des anticorps spécifiques
Elisa	Détection et caractérisation de l'isotype des anticorps spécifiques
Expression à la surface de cellules et IFD	Spécificité des autoanticorps
ADN : acide désoxyribonucléique ; Elisa : enzyme-linked immunosorbent assay	

1 – Les anticorps du pemphigus :

1-1- Le pemphigus est caractérisé par le dépôt des IgG1 et des

IgG4 sur la membrane des kératinocytes :

➤ **L'immunofluorescence directe** : la mise en évidence de dépôts d'Ig à la surface des kératinocytes chez les patients atteints de pemphigus revient à Beutner en 1965. Leur mise en évidence repose sur l'examen en immunofluorescence d'un fragment biopsique péri-lésionnelles. L'aspect obtenu est celui de « mailles de filet » ou d'une « résille » (23). Les anticorps déposés sont essentiellement de classe IgG.

Des dépôts d'IgM sont associés dans 30 à 40% des cas. Dans le pemphigus à IgA des dépôts d'IgA sont observés à la surface des kératinocytes. Quelque soit le t type de pemphigus, des dépôts de complément, et en particulier C3 sont volontiers associés aux dépôts d'Ig (22, 23, 24, 25, 26, 27).

➤ **L'immunofluorescence indirecte** : les substrats les plus utilisés sont la peau humaine, l'œsophage de singe et la langue de bœuf. Au cours du pemphigus, des anticorps circulants anti-substance intercellulaire d'isotype IgG sont détectables par immunofluorescence indirecte (23).

Dans une étude, Futi et. al. ont déterminé la distribution des sous-classes d'Ig dans les pemphigus vulgaire et foliacé en utilisant les techniques d'immunofluorescence indirecte et d'Elisa. Ils ont observé la prédominance des sous-classes IgG 1 et IgG4. Dans la même étude, la coexistence des IgA et des IgM a été retrouvée (28).

Dans le pemphigus paranéoplasique, l'immunofluorescence indirecte montre des autoanticorps circulants de type IgG (25).

1-2- Les anticorps du pemphigus sont pathogènes :

- Le rôle pathogénique des anticorps du pemphigus est suspecté cliniquement sur des éléments d'observations cliniques tels que l'évolution parallèle du taux des anticorps et de l'activité de la maladie, l'efficacité des plasmaphérèses et les cas de pemphigus néonataux transitoires par transfert transplacentaire des autoanticorps (22, 29, 30, 31, 32, 33).

- Le rôle pathogène des anticorps a été ensuite montré dans des modèles d'acantholyse in vivo et in vitro : L'injection à des souris Balb/C d'IgG purifiées à partir de sérums de pemphigus vulgaire, superficiel ou paranéoplasique, entraîne en 18 à 72 heures, des lésions cutanées semblables à celles observées dans la maladie humaine, ce qui a permis d'apporter la preuve définitive de la pathogénicité des anticorps au cours du pemphigus. L'image histologique et l'immunofluorescence directe de ces lésions sont superposables à celles du pemphigus humain, de même que les modifications ultra structurales observées en microscopie électronique (32, 34, 35, 36,37).

1-3- Comment les anticorps induisent l'acantholyse ?

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

a- Les anticorps du pemphigus inhibent spécifiquement la fonction adhésive de la desmoglénine 1 et de la desmoglénine 3 par les anticorps correspondant dans les différentes formes du pemphigus :

En effet, une stricte corrélation entre la spécificité des anticorps transférés au souriceau nouveau né: (anticorps anti-desmogleine 3 et/ou anti-desmoglénine 1) 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-desmogléine 1 en plus des anti-desmogléines 3 est corrélée à l'atteinte cutanée et muqueuse. Au contraire, les patients n'ayant que les antidesmogléine 3 ont une atteinte strictement muqueuse (37,38).

Dans le pemphigus foliacé les antidesmogléine 1 provoquent des lésions bulleuses dues à l'absence d'adhésion interkératinocytaire dans l'épiderme superficiel de l'homme et du souriceau nouveau né.

Les lésions n'intéressent pas l'épiderme profond même si les antidesmogléine 1 se déposent sur tout l'épiderme. Pour expliquer ces observations, John R. Stanley a émis l'hypothèse de compensation desmoglénique la desmogléine 3 présente seulement sur l'épiderme profond compense le déficit en desmogléine 1 causé par les anticorps anti-desmogléine 1 dans l'épiderme profond. Mais il n'y a pas de desmogléine 3 dans l'épiderme superficiel qui pourrait compenser le déficit en desmogléine 1, ce qui provoque les lésions (Fig. 7).

Les mécanismes ne sont pas encore démontrés. L'anticorps pourrait agir par simple masquage du site d'interaction entre desmogléines en se fixant possiblement sur des séquences adhésives de la desmogléine (23, 22,32). Certains auteurs évoquent un phénomène de transduction par un signal transmembranaire (39).

Enfin une étude récente a pu démontrer que les plakoglobines jouent un rôle dans les mécanismes moléculaires de l'acantholyse (40).

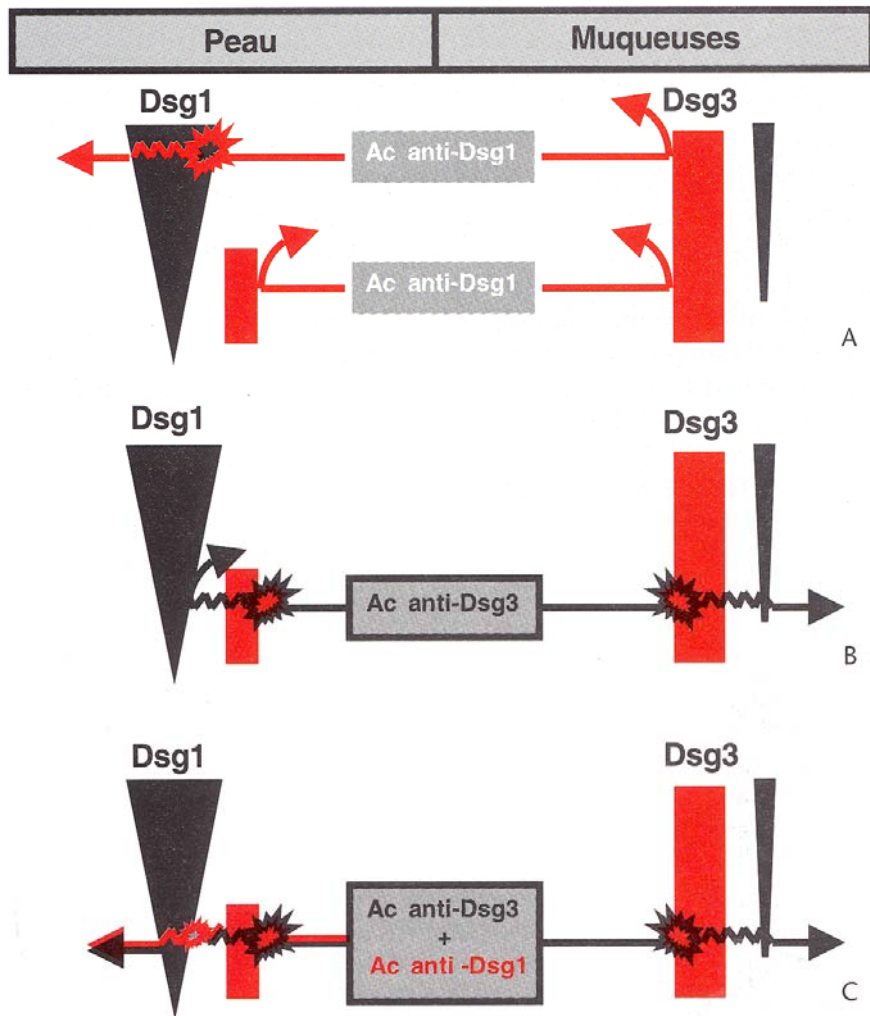


Fig. 7 : Représentation schématique de la distribution de la desmogléine 1 et de la desmogléine 3 dans la peau et la muqueuse buccale. Illustration schématique du déterminisme du niveau du clivage dans les différentes formes de pemphigus (22).

b- Le système plasminogène-plasmine joue un rôle accessoire dans l'acantholyse :

Ceci par sécrétion par les kératinocytes d'activateurs de protéases responsables de la dégradation des glycoprotéines de la desmogleine.

Cette hypothèse est fondée sur l'existence d'une activité-protéasique et d'une sécrétion d'activateur de plasminogène par les kératinocytes en culture lors de l'adjonction des anticorps du pemphigus (41).

Le complément n'est pas nécessaire pour induire l'acantholyse. 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.

Dans une étude récente, Pelacho et al. ont montré que les anticorps du pemphigus vulgaire induisaient une apoptose des kératinocytes, les caspases-3 activées aggravent alors l'acantholyse par clivage de la Dsg (25).

2- Les antigènes du pemphigus :

Les techniques d'immunofluorescence et d'immunomicroscopie électronique ont permis de localiser les antigènes du pemphigus (Fig. 8). Les techniques d'immunoblot (Fig. 9) et d'immunoprécipitation ont permis de déterminer leur poids moléculaires. Le clonage des gènes codant pour les antigènes cibles a permis de caractériser précisément les antigènes reconnus dans différentes formes de pemphigus (tableau III). La production des antigènes sous forme recombinante permet actuellement une étude fine de la réponse auto-immune, aussi bien humorale que cellulaire (22).

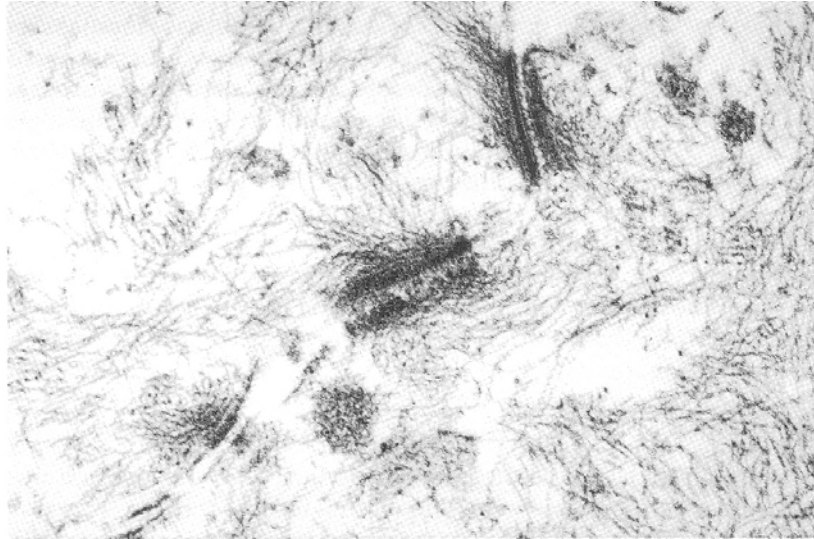


Fig. 8: Marquage des plaques desmosomales par un sérum de pemphigus paranéoplasique en immunomicroscopie électronique avec marquage à la peroxydase (42).

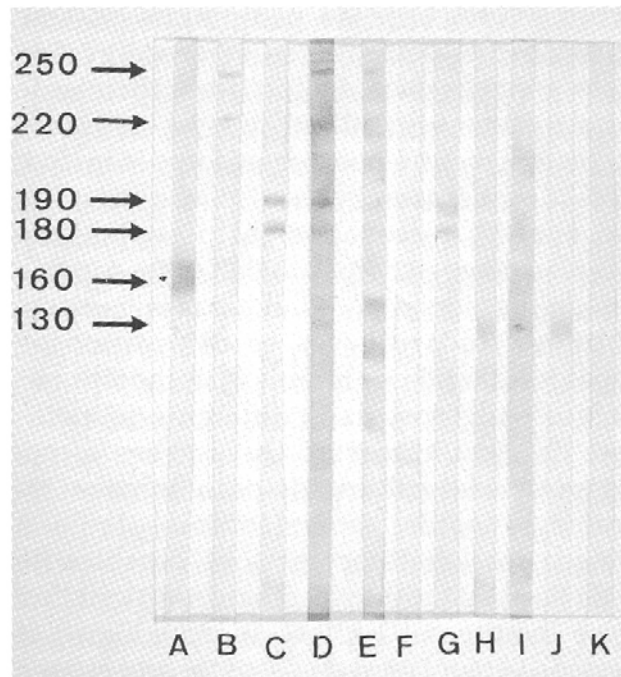


Fig. 9 : Bandes visualisées en immunoblot permettant l'individualisation de l'auto-antigène en fonction de son poids moléculaire (indiqué à gauche de la figure) (42).

Tableau III : Autoantigènes–cibles des anticorps dans les différentes formes de pemphigus (22).

Type de pemphigus	Autoantigène (poids moléculaire)
Pemphigus superficiel Pemphigus foliacé Pemphigus séborrhéique Pemphigus érythémateux Pemphigus endémique (fogo selvagem)	Desmogléine 1 (160 kDa)
Pemphigus vulgaire (et végétant) Atteinte muqueuse Atteinte cutanéomuqueuse	Desmogléine 3 (130 kDa) Desmogléine 3 et desmogléine 1
Pemphigus paranéoplasique	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)
Pemphigus herpétiforme	Desmogléine 1 (le plus souvent) (160 kDa) Desmogléine 3 (130 kDa)
Pemphigus à IgA Type SPD Type IEN (type I)	Desmocolline 1 (105–115 kDa) Inconnu

Ig : immunoglobuline ; SPD : subcorneal pustular dermatosis ;
IEN : intrapeidermal neutrophilic

2-1- Le pemphigus vulgaire :

L'identification de l'antigène reconnu par les anticorps responsables du pemphigus vulgaire s'est faite par immunoprécipitation d'extraits kératinocytaires par les sérums de patients. Ces sérums sont capables d'immunoprécipiter un complexe protéique de 210 kDa, Ce complexe est constitué d'une protéine de 130 kDa, la Dsg3, et d'une protéine de 85 kDa, la plakoglobine. C'est la Dsg3 1 qui est reconnue par les autoanticorps lorsque les sérums de patients sont testés en immunotransfert sur extrait d'épiderme humain ou de tissu bovin.

2-2- Les pemphigus superficiels

Les sérums de pemphigus superficiel immunoprécipitent un complexe antigénique de 260 KDa constitué d'une protéine KDa : la desmogléine 1, et de la plakoglobine. En immuno transfert, c'est la desmogléine 1 qui est reconnue par les sérums de patients atteints de pemphigus érythémateux et de pemphigus foliacés sporadiques et endémiques (22, 43, 44).

Pour certains auteurs, la plupart des sérums du pemphigus superficiel reconnaissent les régions EC1-EC2 de la molécule, alors qu'un nombre plus restreint de sérums reconnaissent EC3-EC4 et EC2-EC3. Pour d'autres auteurs, l'épitope est situé près de la membrane cytoplasmique (45).

Une étude récente a montré que tous les sérums de patients atteints de pemphigus foliacé endémique actif reconnaissent les domaines EC1 et/ou EC2. Les sérums de patients atteints de pemphigus foliacé endémique en rémission reconnaissent seulement le domaine ECS (46).

2-3- Les nouvelles formes du pemphigus :

a- Le pemphigus paranéoplasique :

Les sérums du pemphigus paranéoplasique immunoprécipitent un complexe antigénique composé de protéines de 250, 230, 210, 190 et 170 KDa. La majorité des molécules du complexe antigénique est identifiée (1, 35, 46), les antigènes de 250, et de 210 KDa sont respectivement les desmoplakines 1 et 2 qui sont la majorité des protéines de la plaque cytoplasmique des desmosomes (31,41, 47,48).

L'antigène de 230 KDa est la BPAG 1, la protéine majeure de la plaque desmosomale de l'épiderme et l'un des antigènes cibles des pemphigoïdes bulleuses (49, 50, 51,52). L'antigène de 190 KDa a récemment été cloné et correspond à la périplakine (53,54). L'antigène de 170 KDa n'est toujours pas identifié. Il a pu être montré que l'HD 1 pléctine, autre membre de la famille des plakines de poids moléculaire élevé (>500) la rendant difficile à mettre en évidence en immunoblot, était également reconnu par certains sérums de pemphigus paranéoplasique (50). Les sérums de pemphigus paranéoplasiques contiennent non seulement des anticorps anti plakines mais aussi des anticorps anti desmogléine 1 et 3 (48, 55,56). Il n'a pas été retrouvé d'IgG anti desmogléine 2 dans les sérums du pemphigus paranéoplasique (49,57, 58).

b- Le pemphigus à IgA :

Il peut être subdivisé en 2 principaux sous types : le type SPD (subcorneal pustular dermatosis) et le type IEN (intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis). La desmocolline 1 est la cible antigénique du type SPD (37, 50, 51). La cible auto-immune du type IEN n'est toujours pas identifiée (24, 37).

c- Le pemphigus herpétiforme :

Il est caractérisé le plus souvent par la présence des anticorps anti-desmogléine 1 et plus rarement d'anticorps anti desmogléine 3 détectables en immunoblot (41, 59). Un travail récent étudiant en ELISA la spécificité des sérums de pemphigus herpétiforme confirme cette notion en retrouvant des anticorps antidesmogléine 1 dans 15 sérums sur 19, et les anticorps anti desmogléine 3 dans 4 cas (37).

2-4- Les cadhérines desmosomales, sont-elles les seules cibles de la pathogénicité des anticorps du pemphigus ?

Depuis plusieurs années, il a été largement accepté que les cadhérines desmosomales fussent les seules cibles des anticorps pathogènes du pemphigus. Ce dogme a été récemment contesté par plusieurs auteurs, par la présence d'anticorps anti épiderme qui atteignent in vivo les structures extra desmosomales comme les récepteurs à l'acétylcholine (59,60).

3- Production des anticorps dans le pemphigus :

3-1- Le rôle du capital génétique :

Les facteurs génétiques jouent probablement un rôle dans la susceptibilité à cette maladie (22). Plusieurs types d'arguments ont fait suspecter cette susceptibilité ; le pemphigus vulgaire est plus fréquent dans les populations juives ashkénazes (23). Certaines formes de pemphigus superficiel sévissent à l'état endémique en Amérique centrale (fogo selvagem) et en Tunisie où leur incidence peut atteindre 25 cas/million d'habitants et par an (23).

La susceptibilité génétique est également suggérée par l'association à certains haplotypes HLA : l'antigène HLA DR4 est présent chez 90% des sujets juifs atteints de pemphigus vulgaire. Cette susceptibilité est liée à la présence d'un allèle particulier : DRB 1-0402 qui diffère de l'allèle sauvage par la substitution d'un seul acide aminé (29, 61, 62). D'autres allèles sont aussi incriminés : DQB 1-0503 et DRB1-1401 (29, 40, 61, 62).

Une étude récente a montré que l'antigène HLA U est associé au pemphigus vulgaire chez les patients juifs. Le mécanisme par lequel les produits de l'antigène HLA G développent les processus auto-immuns reste inconnu. Il est aussi inconnu si d'autres maladies auto-immunes sont aussi associées aux antigènes HLA G et partagent la même physiopathologie (63).

L'association au CMH n'est pas aussi bien démontrée pour le pemphigus superficiel (1), à l'exception du pemphigus endémique brésilien dans lequel certains allèles HLA-DRB 1 ont été incriminés comme DRB1-0102, 0404, 1402 et 1406 qui confèrent une susceptibilité à la maladie (29, 64, 65).

3-2- La réponse des cellules T est nécessaire pour la production des anticorps du pemphigus :

Certains auteurs ont montré la présence chez des patients atteints de pemphigus, de clones T circulants capables de reconnaître les autoantigènes du pemphigus. Ces clones correspondent à des lymphocytes T-CD4 mémoires sécrétant des cytokines de type Th2 (IL4, IL6 et IL10) qui sont impliquées dans la commutation de classe vers les IgG4, principaux anticorps pathogène dans le pemphigus (40).

Les cellules T auto réactives jouent un rôle important dans l'induction et la régulation de la production des anticorps, illustrant la nécessité de l'interaction des cellules T et B pour induire la production des anticorps (40).

Certaines études ont montré que la plupart des patients avec pemphigus endémique ont des lymphocytes T circulants dont la prolifération est une réponse spécifique au domaine extra cellulaire de la desmogléine 1. Il s'agit de lymphocytes T CD4+ qui sécrètent des cytokines type Th2 (64, 68).

VI- LA CLINIQUE :

On distingue deux formes de pemphigus selon le siège de l'acantholyse : les pemphigus superficiels et les pemphigus profonds.

1- Les pemphigus superficiels :

1-1- Pemphigus séborrhéique ou pemphigus érythémateux :

Le pemphigus séborrhéique de Senear-Usher ou pemphigus érythémateux a été décrit pour la première fois en 1926 (41). C'est une dermatose bulleuse auto-immune relativement fréquente en Tunisie qui représente 60% des pemphigus (69). Dans notre série, le pemphigus séborrhéique est la forme clinique la plus fréquente : 40% des cas.

Il s'agit d'une forme de pemphigus superficiel combinant des signes cliniques et biologiques de pemphigus et de lupus (22).

Les lésions bulleuses ou post-bulleuses habituellement rencontrées dans le pemphigus superficiel sont souvent absentes dans le pemphigus érythémateux. Elles sont remplacées par des plaques bien limitées, érythémateuses squameuses et croûteuses, siégeant préférentiellement sur les zones séborrhéiques.

Sur le visage les lésions peuvent prendre une disposition en «loup» caractéristiques du lupus.

Le prurit est fréquent. Une atteinte muqueuse est parfois retrouvée sous forme d'une stomatite érosive. Le signe de Nikolsky est habituellement présent. Les lésions sont classiquement photosensibles.

1-2- Le pemphigus foliacé sporadique :

La maladie a été initialement décrite en France en 1844 (65). Il s'agit d'une maladie très rare dont l'incidence en France est inférieure à un cas par million d'habitants et par an (41). Il représente 16,4% des pemphigus (5), alors que dans notre série, il représente 20% des cas.

Les lésions initiales sont représentées par des bulles très superficielles et éphémères rapidement remplacées par des érosions croûteuses, parfois cernées d'un érythème. L'évolution se fait vers un tableau d'érythrodermie desquamative. Le signe de Nikolsky est généralement positif. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse (76, 77).

1-3- Le pemphigus foliacé endémique :

Le pemphigus foliacé endémique ressemble au pemphigus foliacé sporadique par sa présentation clinique, histologique, et immunologique. Il se distingue par une prévalence très augmentée dans certaines régions du monde, essentiellement rurales et proches des points d'eau, par la présence de cas familiaux et par l'atteinte des adultes jeunes et adolescents des deux sexes (64, 65, 78).

Le pemphigus endémique a été initialement décrit au Brésil où il est connu depuis des siècles, sous le nom de fogo Selvagem ; « feu sauvage » en référence à la symptomatologie fonctionnelle ressentie par les patients atteints par la maladie (1). En fait, le pemphigus endémique brésilien sévit dans d'autres pays d'Amérique centrale (Paraguay, Argentine, Bolivie, Pérou, Salvador, Colombie (41, 64, 78, 79) qui partagent certaines caractéristiques géographiques. L'hypothèse d'un agent infectieux transmis par un

moustique a été formulée mais reste encore à démontrer (29, 64, 77). Une association très forte avec certains gènes HLA de classe II a pu être démontrée (29, 64, 65). Il apparaît donc que le fogo Selvagem fait intervenir à la fois des facteurs environnementaux qui restent à préciser, mais qui ne peuvent induire la maladie que sur un terrain génétique de prédisposition.

Plus récemment, un nouveau foyer endémique de pemphigus foliacé a pu être décrit en Tunisie. Les études statistiques montrent que l'incidence du pemphigus foliacé en Tunisie est significativement élevée (6 à 7 cas par million d'habitants et par an). Chez les femmes de 25 à 34 ans, l'incidence est de 20 cas par million d'habitants et par an. Aucun cas familial n'a pu être retrouvé (76).

2- LES PEMPHIGUS PROFONDS :

Ils comportent le pemphigus vulgaire et une forme clinique rare, le pemphigus végétant.

2-1- Le pemphigus vulgaire :

Le pemphigus vulgaire est la forme la plus fréquente de pemphigus, observé dans 80% des cas (23, 80). L'incidence varie entre 0,42 et 1,62 par 100000 habitants et par an (77). La maladie a été décrite dans toutes les ethnies, mais sa fréquence est plus élevée chez les juifs ashkénazes (1, 32, 38). La maladie touche les deux sexes, le plus souvent entre 40 et 60 ans, mais les âges extrêmes peuvent être touchés (29, 30,31, 77, 80, 81, 82).

Dans notre série, il occupe la 3^{ème} position après pemphigus séborrhéique et pemphigus foliacé soit 11% des cas.

a- Atteinte muqueuse :

Le pemphigus vulgaire débute le plus souvent par des lésions muqueuses dans à peu près le tiers des cas. L'atteinte buccale est la plus fréquente des atteintes muqueuses, faite de bulles fugaces rarement observée car laissant rapidement place à des érosions traînantes et douloureuses gênant l'alimentation et qui peuvent être à l'origine d'une dénutrition (32, 38, 52, 77, 80, 83, 84). L'atteinte buccale reste volontiers isolée pendant plusieurs mois avant que n'apparaissent les signes cutanés. Dans certains cas cependant, l'atteinte peut rester exclusivement buccale. En fait, toutes les muqueuses recouvertes par un épithélium stratifié peuvent être atteintes (38). L'atteinte œsophagienne, même asymptomatique, semble assez fréquente et a même été retrouvée dans sept cas sur huit (41).

L'atteinte pharyngée et laryngée est également fréquente, pouvant se traduire par une dysphagie, une odynophagie ou une dysphonie (41). L'atteinte de la muqueuse nasale est possible (5). L'atteinte péniennne est rare et intéresse plus fréquemment le gland. A long terme, les lésions péniennes ne laissent pas de séquelles ou d'anomalies fonctionnelles (84). Les lésions peuvent atteindre la vulve, le vagin, mais aussi le col utérin. L'atteinte oculaire est rare et rarement inaugurale. Il peut s'agir d'une blépharite, d'une kératite, mais souvent d'une conjonctivite pouvant se compliquer d'ulcérations conjonctivales. Les séquelles oculaires à long terme sont rares (1, 86, 87). L'examen histologique des lésions oculaires peut ne pas retrouver de lésions spécifiques (86). L'examen en immunofluorescence directe d'une biopsie permet alors de rattacher les manifestations oculaires au pemphigus (1, 86, 87).

Dans notre série, l'atteinte des muqueuses a été retrouvée dans 30% des cas avec 5% des cas de pemphigus buccal sans atteinte cutanée.

b- Atteinte cutanée :

L'atteinte cutanée survient secondairement, plusieurs semaines ou plusieurs mois après les érosions muqueuses. Elle se caractérise par la survenue de bulles flasques, à contenu clair, siégeant en peau non érythémateuse. Les bulles sont fragiles, vite rompues et laissent place à des érosions cernées par une collerette épidermique. Il existe généralement un signe de Nikolsky en peau péri bulleuse et parfois en peau saine. Ce signe consiste en un détachement des couches superficielles de l'épiderme provoqué par le frottement appuyé de la peau. Le prurit est habituellement absent (32). Les lésions cutanées intéressent le plus souvent la face, le tronc, les seins, le pli de l'aîne et la région axillaire (34).

2-2- Pemphigus végétant :

Le pemphigus végétant est considéré comme une forme clinique rare du pemphigus vulgaire, caractérisé par l'évolution végétante des lésions et par leur localisation au niveau des grands plis.

Dans notre série, la fréquence de pemphigus végétant était de 5% des cas. Il se présente sous deux formes : le pemphigus végétant de Neumann d'évolution comparable au pemphigus vulgaire et le pemphigus végétant de type Hallopeau de meilleur pronostic.

a- Le pemphigus de Neumann :

Le pemphigus végétant de Neumann débute par une éruption bulleuse comparable à celle du pemphigus vulgaire. Cependant, sur les érosions post bulleuses se développent secondairement des végétations mamelonnées, rouges, molles, suintantes et croûteuses, qui confluent en vastes placards végétants.

Les plis représentent la topographie élective.

Le signe de Nikolsky est souvent présent.

b- Le pemphigus végétant de Hallopeau :

Dans cette forme de pemphigus végétant, les lésions initiales sont constituées par des pustules reposant sur une base inflammatoire. L'évolution se fait vers des érosions bourgeonnantes et des végétations cernées rapidement par de nouvelles pustules. La régression laisse une pigmentation brunâtre séquellaire.

Dans notre série, les deux formes précitées sont difficiles à distinguer.

3- Les nouvelles formes de pemphigus :

3-1- Le pemphigus herpétiforme :

Cette entité a été individualisée la première fois par Jablonka et al. en 1975 (59). C'est une maladie très rare. Depuis la description du cas princeps, une quarantaine d'autres cas ont été rapportés. Le début de la maladie est volontiers trompeur. La maladie est souvent prise pour une dermatite herpétiforme.

Les lésions initiales sont souvent constituées de plaques urticariennes ou de lésions érythémateuses, voire érythématosquameuses, associées à des vésicules ou des bulles et prenant volontiers une disposition herpétiforme (37, 59, 70). Une hyper éosinophilie sanguine est souvent retrouvée. La caractéristique principale est la présence d'une spongiose à éosinophiles à l'examen histologique associée le plus souvent à une acantholyse discrète. Les explorations immunologiques mettent en évidence le même aspect rencontré dans le pemphigus foliacé avec la possibilité de retrouver des anticorps anti desmogléine 3 au lieu des anti desmogléine 1 (59).

3-2- Le pemphigus à IgA :

C'est une nouvelle forme de pemphigus caractérisée par une éruption vésiculopustuleuse. Il existe 2 types de pemphigus à IgA ; le type « subcorneal pustular dermatosis » ou SPD et le type « intraepidermal neutrophilic » ou IEN. Cliniquement les deux types sont caractérisés par des pustules et/ou des vésicules flasques survenues sur une peau normale ou érythémateuse. Les pustules ont tendance à s'organiser en formations annulaires ou circinées.

Histologiquement les deux types présentent des pustules intra épidermiques. Cependant, les pustules du SPD sont situées dans l'épiderme superficiel, alors que dans le type IEN les pustules se localisent au niveau de l'épiderme profond. Le dépôt d'IgA sur la surface des kératinocytes en IFD est limité à l'épiderme superficiel au cours du SPD, alors qu'il est retrouvé sur l'épiderme entier dans le type IEN. Les IgA circulantes sont détectées dans 50% des cas en IFI.

La desmocolline 1 est la cible, antigénique du type SPD. La cible antigénique du type IEN n'est toujours pas identifiée (34, 46, 57, 58, 69, 87).

3-3- Le pemphigus paranéoplasique :

C'est une nouvelle forme de pemphigus décrite par Anhalt et al. en 1990. Depuis, plus de 70 cas ont été rapportés dans le monde. La maladie atteint les sujets âgés de 7 à 77 ans. Deux cas ont été rapportés chez deux enfants âgés de 7 et 13 ans (68). L'association la plus fréquente se fait avec les proliférations lymphoïde (lymphomes non hodgkiniens, leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenström, thymome et tumeur de Castelman), mais d'autres types de tumeurs ont été décrits (sarcome, adénocarcinome colique et pancréatique, maladie de Hodgkin...). Le pemphigus paranéoplasique est caractérisé cliniquement par des ulcérations muqueuses sévères, notamment buccales et oculaires. Les lésions cutanées sont polymorphes et associent grossièrement des signes de pemphigus,

d'érythème polymorphe et de pemphigoïde bulleuse. A l'examen histologique, l'acantholyse est le plus souvent suprabasale, mais parfois superficielle. S'y associent habituellement des signes de souffrance kératinocytaire. L'IFD met en évidence des dépôts interkératinocytaires d'IgG et de C3. L'IFI sur peau humaine détecte des anticorps dirigés contre la membrane des kératinocytes, ces anticorps anti kératinocytes sont le plus souvent associés à des anticorps dirigés contre la jonction dermoépidermique. Enfin, l'examen des sérums en immunoprécipitation ou en immunotransfert permet de déterminer le poids moléculaire des antigènes cibles, il s'agit d'un complexe comprenant la desmoplakine I (250KDa), l'envoplakine (210 KDa), l'antigène de la pemphigoïde bulleuse (230 KDa) et la périplakine (190 KDa) et une protéine de 170 KDa non encore identifiée. Les anticorps du pemphigus paranéoplasique reconnaissent aussi la Desmogléine 1 et la desmogléine 3 (41, 49, 90).

3-4- Le pemphigus médicamenteux (pemphigus induit) : (1)

Le premier cas de pemphigus induit par la prise de pénicillamine a été décrit en 1969 par Degos.

On distingue deux catégories de pemphigus médicamenteux :

➤ Les pemphigus induits, pour lesquels le médicament inducteur joue un rôle majeur dans la survenue de la maladie, ces cas sont souvent de gravité modérée et régressent spontanément à l'arrêt du médicament inducteur (tableau V).

➤ Les pemphigus auto-immuns, déclenchés ou aggravés par une prise médicamenteuse. Ces cas se présentent et évoluent comme des pemphigus classiques. Le médicament n'intervenant que dans le déclenchement du processus auto-immun sur un terrain génétiquement prédisposé. L'arrêt du médicament n'entraîne pas la régression de la maladie.

Le tableau clinique le plus souvent rencontré est celui de pemphigus érythémateux ou plus rarement foliacé.

Les médicaments thiolés induiraient plus volontiers des pemphigus superficiels, alors que les non thiolés induiraient plus volontiers des pemphigus profonds.

D'autres manifestations auto-immunes ont été décrites en association au pemphigus médicamenteux : La polyarthrite rhumatoïde, la cirrhose biliaire primitive, la myasthénie, des syndromes néphrétiques et le lupus.

Tableau IV : Médicaments inducteurs de pemphigus (22).

Dérivés thiolés		Dérivés pyrazolés	Antibiotiques
Captopril		Phénylbutazone Aminopyrine Azapropazone Aminophénazone Oxyphénylbutazone Noramidopyrine	Ampicilline
Mercaptopropionylglycine			Amoxicilline
Piroxicam			Céfalexine
Pyritinol			Ceftazidime
Thiamazole			Ethambutol
Thiopyridoxine			Isoniazide
Thiopronine			Rifampicine
Sels d'or (thiomalate de soude)			
Immuno-modulateurs	Anticoagulants		Dérivés nitrés
IL2	Acénocoumarol	Trinitate d'isosorbide	Héroïne
IFN alpha 2a			Isotrétinoïne
IFN bêta			Lévodopa
			Lysine
			acétylsalicylate
			Phénobarbital
			Progestérone
			Propranolol
			Enalapril

VII- PARACLINIQUE :

1- Cytologie :

Le cytodiagnostics de Tzanck est la méthode la plus simple et la plus rapide pour mettre en évidence l'acantholyse caractéristique du pemphigus tant au niveau cutané que muqueux. Il consiste à racler le plancher de la bulle au vaccinostyle, à étaler le frottis sur une lame et à colorer rapidement au May-Grunwald-Giemsa. Le résultat est rendu dans les 20 minutes qui suivent.

Dans notre étude, le cytodiagnostics de Tzanck était pratiqué chez 76 patients soit 49%.

Le frottis est riche en cellules acantholytiques : ce sont des cellules volumineuses, arrondies ou polygonales avec un cytoplasme basophile. Le cytodiagnostics a été positif dans notre série dans 62 cas soit 81% de positivité.

2- Histologie :

2-1- Le pemphigus séborrhéique :

Histologiquement le pemphigus érythémateux se caractérise par une fente acantholytique sous-cornée ou au sein de la couche granuleuse associée à un infiltrat inflammatoire modéré du derme superficiel à éosinophiles.

2-2- Le pemphigus foliacé : (41)

Au stade initial, l'examen histologique retrouve un clivage intra-épidermique par acantholyse, situé sous la couche cornée ou dans la granuleuse.

A la phase érythrodermique apparaît une parakératose associée à un œdème interkératinocytaire avec un infiltrat dermique et ; une, exocytose de polynucléaires éosinophiles.

2-3- Le pemphigus vulgaire : (41)

L'examen en histologie révèle un clivage intra-épidermique situé le plus souvent au dessus de la couche basale de l'épiderme dont les kératinocytes sont également séparés les uns des autres (fig. 10) (36).

La sérosité de la bulle contient des cellules acantholytiques. Le derme sous jacent est le siège d'un infiltrat inflammatoire.

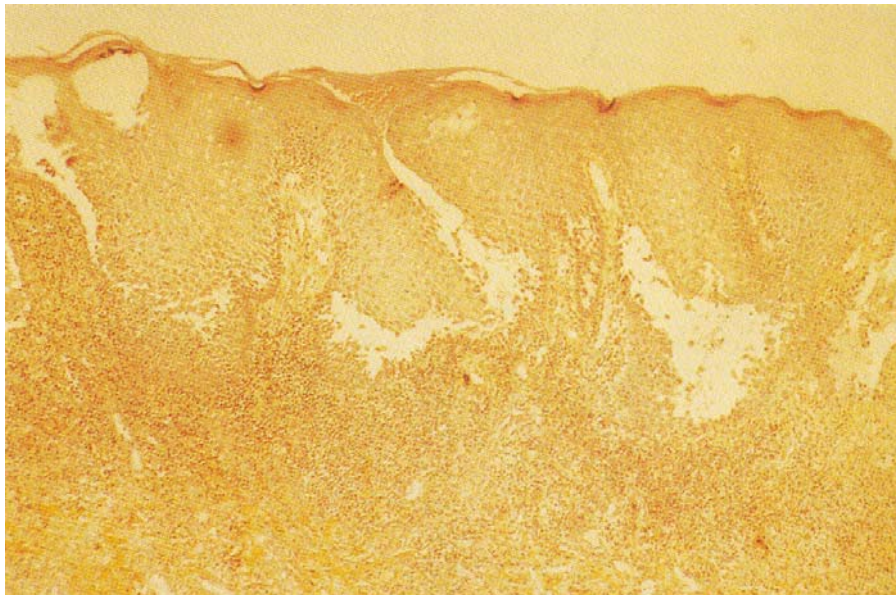


Fig. 10 : L'histologie du pemphigus vulgaire montrant une acantholyse suprabasale (36).

2-4- Le pemphigus végétant : (41)

L'examen histologique trouve des lésions spécifiques : hyperacanthose et papillomatose avec renflement jouent en « massue » des bourgeons interpapillaires qui s'enfoncent dans le derme superficiel

2-5- Le pemphigus herpétiforme : (1)

Ce type de pemphigus se caractérise par une spongiose à éosinophiles. L'acantholyse est le plus souvent discrète.

2-6- Le pemphigus paranéoplasique : (91)

L'acantholyse est le plus souvent suprabasale, avec des signes de souffrance kératinocytaire identiques à ceux observés au cours des érythèmes polymorphes graves.

2-7- Le pemphigus à IgA : (1)

On retrouve un infiltrat épidermique de polynucléaires neutrophiles réalisant une pustule uniloculaire sous cornée ou plus profonde.

Dans notre série, toutes les biopsies ont été concluantes et l'aspect histologique était compatible avec celui décrit dans la littérature.

3- Immunologie :

L'immunofluorescence est une technique de laboratoire dont le but est de localiser dans la peau du patient des dépôts d'immunoglobulines ou de complément (immunofluorescence directe) ou de mettre en évidence des anticorps sériques circulants dirigés contre des structures cutanées (immunofluorescence indirecte).

3-1- L'immunofluorescence directe (IFD) :

L'IFD est indispensable au diagnostic de pemphigus quelque soit sa forme.

L'examen en IFD d'une biopsie réalisée en peau périlésionnelle révèle des dépôts d'IgG et de complément C3 à la surface des kératinocytes (fig. 11) (29, 67).

Le marquage est retrouvé sur toute l'épaisseur de l'épiderme dans les pemphigus profonds et prédomine sur les couches superficielles dans le pemphigus superficiel.

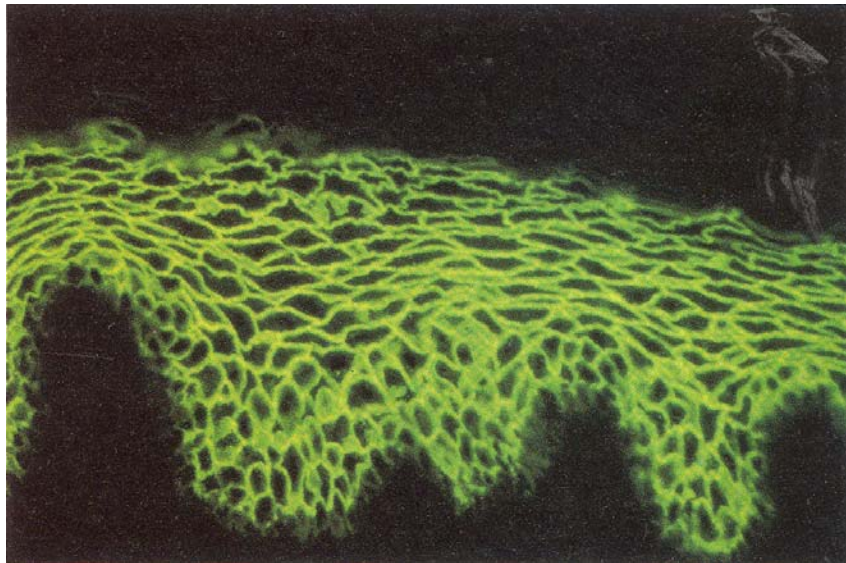


Fig. 11 : L'immunofluorescence directe du pemphigus vulgaire permet de mettre en évidence des dépôts d'IgG à la surface des kératinocytes (67).

3-2- L'immunofluorescence indirecte (IFI) : (1)

La recherche d'anticorps circulants dirigés contre la membrane des kératinocytes peut être effectuée sur peau humaine mais également sur d'autres substrats (langue de bœuf, œsophage de rat ou de singe).

Ces anticorps circulants dirigés contre le ciment intercellulaire sont présents dans 80 à 90% des cas par immunofluorescence indirecte quelle que soit la variété du pemphigus.

Cet examen est utile au suivi des malades puisque le titre des anticorps circulants est corrélé à l'activité de la maladie.

3-3- L'immunomarquage : (1)

Cette technique permet d'objectiver des dépôts d'IgG et parfois de C3 situés sur la partie intercellulaire des desmosomes au niveau de la desmogleine. Elle n'est pas de réalisation courante en raison de la longueur et du coût de la méthode.

3-4- L'immunotransfert (immunoblot) : (1)

L'examen consiste à étudier la réactivité du sérum envers des antigènes kératinocytaires. Ces derniers sont extraits à partir de d'épiderme humain ou d'animaux ou à partir de cultures de kératinocytes, puis séparés en fonction de leur poids moléculaire et de leur point isoélectrique par électrophorèse sur gel de polyacrylamide. Cette préparation antigénique est enfin transférée (ou « blottée ») sur une membrane de nitrocellulose, avant d'être incubée avec le sérum à étudier. Si le sérum contient des anticorps reconnaissant un antigène présent sur la membrane, ces anticorps se lient à leur antigène alors que les autres anticorps sont éliminés par lavage. La révélation est faite grâce à l'utilisation d'un anticorps anti-Ig humaine marqué. La position de la bande ainsi révélée permet de déterminer le poids moléculaire de l'antigène reconnu. La plupart des sérums de pemphigus vulgaire reconnaissent, par cette technique, un antigène de 130 kDa correspondant à la Dsg3.

Cependant, certains sérums reconnaissent également une bande de 165 kDa correspondant à la Dsg1. Il s'agit le plus souvent de cas de pemphigus vulgaires comportant une atteinte cutanée étendue.

3-5- Elisa (enzyme linked immunosorbent assay) :

La production des antigènes du pemphigus sous forme recombinante a permis la mise au point de test Elisa permettant de détecter les anticorps anti-desmogléine 1 et anti-desmogléine 3 (39,47).

VIII- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1- Devant un pemphigus séborrhéique : on peut évoquer

- une dermite séborrhéique,
- un lupus.

2- Devant un pemphigus vulgaire : on discute les autres dermatoses bulleuses auto-immunes, en particuliers :

- La pemphigoïde bulleuse.
- La pemphigoïde cicatricielle.
- L'éctodermose pluriorificielle.
- Les toxidermies.

3- Devant un pemphigus végétant : il peut simuler des halogénides, une syphilis ou certaines pyodermes.

IX- TRAITEMENT :

1- Le but :

Le traitement s'articule en deux phases: le traitement d'attaque est destiné à contrôler la maladie en obtenant un blanchissement des lésions; le traitement d'entretien comporte une phase de consolidation puis une phase de décroissance progressive, visant à maintenir la rémission complète. Le but du praticien est donc de maintenir la rémission tout en minimisant les doses et les effets secondaires de la corticothérapie et des éventuels traitements adjuvants (73).

2- Les moyens :

2-1- La corticothérapie par voie systémique :

a- La corticothérapie par voie orale :

L'introduction des corticoïdes systémiques dans le traitement du pemphigus dans les années 1950 a transformé le pronostic de la maladie. La mortalité est passée de 75% à 30% (25). Dans une étude récente une mortalité de 0% a été retrouvée, avec une rémission complète dans 29% des 17 patients traités par les corticoïdes seuls et suivis pendant 4 à 6 ans (82).

Les corticoïdes constituent toujours le traitement d'appoint donné dans la presque totalité des cas, et qui permet d'obtenir chez la plupart des patients, une rémission dans des délais acceptables (82, 92).

Il n'existe pas de consensus concernant la dose initiale nécessaire pour obtenir la rémission et son effet sur l'évolution ultérieure de la maladie. Initialement les corticoïdes ont

été utilisés à des doses très élevées (200 à 400 mg/j) afin d'augmenter les chances d'une rémission durable (41).

Dans une étude contrôlée sur 19 patients atteints de pemphigus vulgaire et 3 patients atteints de pemphigus foliacé, avec une atteinte de plus de 50% de la surface corporelle. Il n'y avait pas de différence significative dans la durée d'obtention de la rémission et dans le taux de rechute à 5 ans en comparant 2 groupes de patients ; le premier a reçu une dose modérée de prednisone de 45 à 60 mg/j, le deuxième a reçu une dose élevée de 120 à 180 mg/j. Dans la même étude, aucun décès n'a été constaté (82).

Fernandes et Pérez, dans une étude récente sur 71 patients atteints de pemphigus vulgaire et foliacé, ont montrés que des doses de prednisone jusqu'à 100 mg/j pendant 4 à 6 semaines donnent un excellent contrôle initial de la maladie et n'augmentent pas la mortalité liée à la maladie. Des doses supérieures à 120 mg provoquent plus de morbidité.

Dans une étude contrôlée, Ratnam et al. ont montré qu'une dose modérée de prednisone, 60 mg/j, était suffisante pour contrôler le pemphigus oral (82).

Généralement des doses inférieures à 60 mg/j ne sont pas suffisantes pour induire un contrôle initial de la maladie, surtout s'il existe une atteinte cutanée. Un des protocoles les plus célèbres, est celui dit : « Lever fort » ; la prednisone est prescrite à raison de 80 mg/j.

En l'absence de contrôle de la maladie (défini comme l'absence de nouvelle lésion), la posologie est doublée après une semaine, ce qui explique qu'une dose de 240 mg/j peut être atteinte dans les formes sévères de pemphigus après deux semaines. La dose nécessaire pour le contrôle de la maladie est maintenue jusqu'à cicatrisation de 80% des lésions, puis la dose est diminuée de 50% par semaine jusqu'à la dose de 40 mg/j à partir de la quelle on commence une dégression progressive sur 4 mois jusqu'à l'arrêt de la

corticothérapie. Chez la plupart des patients une petite dose de 5 à 15 mg est nécessaire pour prévenir la formation de nouvelles lésions (80).

L'administration des corticoïdes un jour sur deux est moins néfaste pour le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surénalien (77). Il est recommandé d'utiliser la ranitidine à raison de 150 mg/j ou de l'omeprazole à raison de 20 mg/j pour prévenir l'ulcère gastroduodéal. Pour prévenir l'ostéoporose secondaire, le calcium à raison de 1 g/j et la vitamine D à raison de 800 UI/j sont utilisés comme traitements adjuvants à la corticothérapie quotidienne de 7,5 mg ou plus, est une indication à la pratique d'une ostéodensitométrie. Les patients avec une densité osseuse basse et les femmes en post-ménopause doivent recevoir les bisphosphonates à raison de 400 mg d'étéidronate de sodium. Il faut en plus surveiller la tension artérielle, la glycémie (80,82).

b- La corticothérapie par voie parentérale :

La corticothérapie à forte dose administrée en bolus par voie intra veineuse a été récemment introduite dans le traitement du pemphigus résistant à la corticothérapie orale. La molécule la plus utilisée est la méthylprednisolone (82).

Au niveau moléculaire, une étude récente a montré que la méthylprednisolone a un effet de régulation de la synthèse des molécules d'adhésion kératinocytaire, ainsi que des modifications de ces molécules en post-traduction (42).

Certains auteurs rapportent que des bolus mensuels de corticothérapie intraveineuse en monothérapie sont efficaces dans les stades de début du pemphigus vulgaire avec une légère atteinte buccale. Mais généralement la corticothérapie parentérale est utilisée en association à la prednisone et l'azathioprine (80)

Les doses de chaque bolus ne sont pas standardisées, les doses usuelles varient entre 250 et 1000 mg de méthylprednisolone ou 50 à 200 mg de dexaméthasone (82).

Femiano et al. ont comparé les résultats du traitement de deux groupes de patients atteints de pemphigus vulgaire oral. Le premier groupe a été traité par corticoïdes oraux seuls, chez le deuxième groupe, la corticothérapie orale a été alternée par des bolus intraveineux de bêtaméthasone. Le protocole avec les bolus intraveineux de bêtaméthasone avait l'avantage de contrôler la maladie dans des délais plus courts et avait des effets indésirables minimes (78).

Pasricha et al. rapportent un effet d'épargne de la corticothérapie orale, et une rémission durable de plus de 9 ans, comme avantages de la corticothérapie sous forme de bolus intraveineux (80).

Dans notre série, tous les malades ont bénéficié d'une corticothérapie générale comme traitement de 1^{ère} intention. La dose variait entre 0,5 et 2 mg/kg/j.

La dégression était débutée 15 jours après la cicatrisation de la dernière lésion cutanée. La dégression a été poursuivie à raison de 10 à 15% toutes les deux semaines. En cas d'apparition de nouvelles lésions cutanées, des dermocorticoïdes ont été appliquées tout en retardant la dégression suivante. Un retour aux doses supérieures a parfois été nécessaire.

Enfin, des doses minimales de 5 à 10 mg/j ont été maintenues à vie.

Des bolus mensuels de méthylprednisolone à raison de 10 à 20 mg/kg/j pendant trois jours de suite ont été administrés chez cinq patients ; en première intention chez un seul malade ayant une forme sévère de la maladie et après échec des immunosuppresseurs dans les autres cas.

2-2- Les immunosuppresseurs :

a- L'azathioprine :

a-1- Les propriétés :

L'azathioprine a été synthétisé pour la première fois en 1959 (118]. C'est un immunosuppresseur à action cytolytique de la famille des analogues des bases puriques, agissant principalement sur les lymphocytes T mais aussi sur l'ensemble des cellules hématopoïétiques, ayant un effet antiprolifératif inférieur à celui du cyclophosphamide et donc une toxicité moindre (93).

La résorption digestive est rapide et supérieure à 88%. Le pic plasmatique est atteint deux heures après l'administration du produit. Sa demi vie d'élimination est de cinq heures. L'immunosuppression maximale est obtenue 8 à 12 semaines après le début du traitement. La dégradation se fait par la thiopurine méthyl transférase (TPMT). Trois mutations du gène codant pour la TPMT ont été récemment identifiées. Ces mutations sont responsables de la diminution de l'activité de la TPMT. Des études sur la population caucasienne ont montré que 89% de cette population ont une activité TPMT élevée, 11% ont une activité TPMT intermédiaire et 0.3% ont une activité TPMT basse. Ce sont les sujets homozygotes pour ces mutations qu'ont une activité TPMT basse, les sujets hétérozygotes pour ces mutations ont une activité TPMT intermédiaire (93).

Une technique pour analyser le génotype TPMT a été développée afin d'identifier les patients à risque de développer une myélosuppression induite par l'azathioprine. Chez les sujets ayant une activité TPMT basse, les doses de l'azathioprine doivent être plus basses, car le produit, faiblement dégradé s'accumule dans l'organisme entraînant un risque accru de myélosuppression (93).

L'élimination est urinaire en majeure partie sous forme d'acide thio-purique inactif mais qui garde une toxicité hématopoïétique (79, 80).

Le mécanisme d'action de l'azathioprine n'est pas entièrement éclairci. Son métabolite actif, le 6-thioguanine, synthétisé par l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (HOPRT) à partir de la 6-mercaptopurine, est un analogue des bases puriques, qui inhibe la synthèse de l'ADN et de l'ARN. La similarité entre 6-thioguanine et guanine permet l'incorporation du premier au niveau de l'ADN et de l'ARN et empêche la division cellulaire. La raison pour laquelle ce métabolite actif a une affinité particulière pour les cellules B et T reste à démontrer (93).

a-2- Les contre-indications :

L'azathioprine est contre-indiqué en cas de grossesse, d'allaitement et en cas d'hypersensibilité connue au produit (93)

a-3- Les effets indésirables :

- Toxicité hématologique: essentiellement leucopénie réversible lors de la réduction de la posologie, plus rarement thrombopénie ou anémie.

- Rares : fièvre et éruption cutanée, nausées, vomissements, diarrhées, myalgies, alopécie, hépatite cholestatique et pancréatite.

- Fréquence accrue des tumeurs malignes lymphoréticulaires et épithéliales (93).

a-4- Les précautions d'emploi :

Il faut surveiller l'hémogramme régulièrement. Il faut diminuer la posologie ou arrêter le traitement en cas de leucopénie $< 2500/\text{mm}^3$ ou de thrombopénie $< 130.000/\text{mm}^3$.

Il faut diminuer la posologie en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, et en cas d'association avec les hypouricémiants type allopurinol ou tisopurine.

Il faut Prendre les comprimés au cours des repas (meilleure tolérance digestive) (93).

a-5- Les interactions médicamenteuses :

- Associations déconseillées : l'allopurinol et le mycophénolate mofétil.
- Associations à utiliser avec prudence : les curarisants, les cytostatiques, les vaccins à virus vivants, la ciclosporine et le tacrolimus (79, 80).

a-6- Azathioprine et pemphigus :

En 1984, Lever a proposé un protocole adaptant le traitement à la sévérité de la maladie. Les formes modérées sont traitées par 40 mg de prednisone un jour sur deux, en association avec l'azathioprine à raison de 100 mg/j, pris quotidiennement, le traitement est inchangé pendant un an, puis la corticothérapie est progressivement diminuée et interrompue à la fin de la deuxième année ; l'azathioprine est diminué pendant la troisième année et arrêté à la fin de la troisième année, ce protocole est appelé « lever faible ». Les patients présentant une forme étendue ou rapidement progressive de la maladie doivent être traité au début par le protocole dit « Lever fort », décrit précédemment, le traitement rejoint ensuite celui des formes modérées (1, 94).

En 1987, Aberer et al. ont publié une étude rétrospective évaluant l'efficacité du traitement associant l'azathioprine et la prednisone chez 37 patients atteints de pemphigus vulgaire. 29 patients ont pu être suivis pendant une période de 4 à 16 ans après le début du

traitement. Au moment de l'évaluation, 27 patients (93%) étaient vivants. Les deux décès qui ont eu lieu, n'étaient pas en rapport avec la maladie.

13 patients (45%) avaient une guérison complète et ne recevaient aucun traitement pendant une durée allant jusqu'à 132 mois. 11 patients avaient une guérison clinique, mais présentaient toujours de faibles titres d'anticorps. Chez 5 patients, la maladie était bien contrôlée, mais non encore guérie. Les effets indésirables étaient minimes, en majorité en rapport avec la corticothérapie (95).

Corven et al. dans une étude rétrospective récente ont évalué l'efficacité du protocole dit « lever faible ». Cette étude montre qu'une cicatrisation des lésions cutané-muqueuses a été obtenue dans 18 cas sur 22 (82%). Le délai de la cicatrisation a été relativement long car il existe un effet retard de l'azathioprine. Pour cela, les auteurs conseillent ce protocole aux pemphigus peu étendus et/ou débutants.

Les effets secondaires les plus importants sont apparus chez des malades maigres pour lesquels la posologie rapportée au poids était la plus forte, rendant souhaitable une adaptation des doses d'azathioprine et de prednisone en fonction du poids corporel (94).

Certains auteurs ont utilisé l'azathioprine avec succès en monothérapie pour induire et maintenir une rémission clinique avec chute du titre des anticorps. Mais l'utilisation en monothérapie doit être réservée aux cas de pemphigus modérés (82).

La dose de 1 à 3 mg/kg a été rapportée par plusieurs études, mais cette dose doit idéalement être adaptée à l'activité de la thiopurine méthyle transférase (TPMT) de chaque individu, et aussi à la réponse clinique et aux effets indésirables. La dose journalière de l'azathioprine doit être diminuée à moitié en cas de leucopénie inférieure à 4000 /mm³. Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie inférieure à 2000/mm³ ou de thrombopénie inférieure à 100.000/mm³ (80, 82).

b- Le cyclophosphamide :

b-1- Les propriétés :

C'est un agent alkylant bifonctionnel de la classe des oxaphosphorines, appartenant à la famille des moutardes à l'azote, utilisé dans les lymphomes non hodgkiniens et beaucoup de tumeurs solides, et aussi pour son effet immunodépresseur dans certaines maladies auto-immunes sévères surtout dans les formes corticorésistantes ou cortico-dépendantes : périarthrite noueuse, granulomatose de Wegener, polyarthrite rhumatoïde sévère avec vascularite potentiellement mortelle et lupus érythémateux disséminé avec atteinte rénale (97).

La résorption digestive est à 75%, la transformation en métabolites actifs se fait au niveau du foie, la diffusion est large y compris dans le liquide céphalorachidien, l'élimination est urinaire (60 à 80% en 72 heures), la demi-vie d'élimination est de 6 à 10 heures. Il existe un passage dans le lait maternel (97).

b-2- Les contre-indications :

L'insuffisance rénale sévère, l'hypersensibilité à l'un des constituants, la grossesse et l'allaitement (97).

b-3- Les effets indésirables :

- Alopecie, nausées et vomissements.
- Toxicité hématologique réversible: leucopénie et plus rarement thrombopénie.
- Réactions allergiques (éruptions cutanées, choc anaphylactique), stomatite, azoospermie et hyperuricémie

- Cystite hémorragique due à l'acroléine (surtout à fortes doses en cas de diurèse insuffisante et nécessitant un protocole d'administration très stricte).

- Plus rare : hyperpigmentation (peau, ongles), desquamation palmo-plantaire, cardiomyopathie aigue et fibrose pulmonaire.

- Risque d'induction d'hémopathies malignes notamment de leucémies aigues granuleuses, surtout en cas de durée de traitement supérieure à 6 mois et si la dose reçue est supérieure à 50 mg.

- Une infertilité peut survenir chez les patients sous cyclophosphamide. Chez l'homme, elle est due à des lésions testiculaires avec au spermogramme, une oligospermie ou une azospermie. Chez la femme, une aménorrhée associée à une diminution de la sécrétion des œstrogènes survient chez un pourcentage significatif de patientes (97).

b-4- Les interactions médicamenteuses :

Les anthracyclines (cardiotoxicité accrue), la ciclosporine (immunodépression excessive et risque de pseudo-lymphomes) et les vaccins à virus vivants.

b-5- Les précautions d'emploi :

Surveillance de l'hémogramme avant et après chaque administration.

- Association d'une hydratation abondante par voie orale ou parentérale (3 à 4 l/j) et si besoin un antidote de l'acroléine (mesna = Uromitexan) pour prévenir la toxicité vésicale du produit.

- Association des anti-émétisants maintenus au moins 24h après l'injection (potentiel émétisant important).

- Pour la voie injectable, l'injection doit toujours se faire lentement et à distance des repas chez un sujet en décubitus.

- Dans les maladies auto-immunes: il faut éviter les traitements prolongés car risque de leucémie.

- La congélation du sperme avant l'instauration du traitement est fortement conseillée en cas de volonté de procréation.

b-6- Cyclophosphamide et pemphigus :

b-6-1- Cyclophosphamide par voie orale :

Dans une étude randomisée chez 28 patients atteints de pemphigus oral, l'efficacité de la prednisolone seule à raison de 40 mg/j a été comparée à l'association prednisolone/ cyclophosphamide (100 mg/j), et à l'association prednisolone/ ciclosporine (5 mg/kg/j).

L'étude n'a pas montré de différence significative dans la durée d'obtention de la rémission ou dans le taux de rechutes entre les trois groupes. Cependant, le cyclophosphamide et la ciclosporine ont été administrés pendant une courte durée de 2 à 3 mois (82).

Deborah et al. ont mené une étude sur 20 patients atteints de pemphigus vulgaire et 3 patients atteints de pemphigus foliacé, chez qui un traitement associant la prednisone et l'azathioprine et/ou le mycophénolate n'a pas permis l'obtention de la rémission, les thérapies antérieures ont provoqué des effets indésirables importants, ou ayant un pemphigus rapidement progressif avec extension des lésions cutanées. Ces patients ont été traités par l'association de cyclophosphamide à raison de 2 à 2.5 mg/kg/j et la prednisone à raison de 1 mg/kg/j. La dégression de la corticothérapie a été commencée après 2 à 3 mois. Le cyclophosphamide a été administré pendant 17 mois en moyenne chez les patients atteints de pemphigus vulgaire et de 19 mois en moyenne chez les patients atteints de

pemphigus foliacé. Une rémission complète a été obtenue chez 17 des 20 patients atteints de pemphigus vulgaire et 2 sur 3 patients atteints de pemphigus foliacé (98).

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 et comme traitement adjuvant, y compris dans des cas ayant résisté à l'azathioprine (1). Plusieurs auteurs rapportent que l'utilisation du cyclophosphamide à raison de 50 à 200 mg/j permet de diminuer les doses des corticoïdes. Dans certains cas, une rémission prolongée après l'arrêt de tout traitement était possible (82).

Le cyclophosphamide est couramment considéré comme plus efficace et à action plus rapide que l'azathioprine (92). Cet effet bénéfique potentiel est à mettre en balance avec le risque plus élevé d'effets secondaires (1. 5). Pour cela, il est considéré par la majorité des auteurs comme une alternative à l'azathioprine (82).

b-6-2 Cyclophosphamide en bolus intraveineux :

Une large série de 300 patients indiens atteints de pemphigus (255 atteints de pemphigus vulgaire) traités par des bolus intraveineux de dexaméthasone et de cyclophosphamide a été rapporté par Pasricha et al. en 1995. Le protocole proposé s'organise en 4 phases (99).

– La phase 1 comporte l'injection de 100 mg de dexaméthasone en intraveineux trois jours de suite, associée le premier jour à une injection de 500 mg de cyclophosphamide ; les cures sont espacées de 2 à 4 semaines, et dans l'intercure est prescrit du cyclophosphamide 50 mg/j per os éventuellement associé à des corticoïdes.

– Pendant la phase 2, les bolus sont espacés tout les mois pendant 6 à 9 mois ;

– A la phase 3, seul le cyclophosphamide per os est poursuivi pendant un an ;

- Enfin, la phase 4 consiste à une diminution progressive du cyclophosphamide.

Le nombre de bolus nécessaire pour obtenir la rémission était variable; 49% des patients nécessitaient seulement 6 bolus au maximum, mais 11% nécessitaient plus de 2 ans de bolus.

En utilisant le même protocole, Kanwar et al. rapportent une étude sur 34 patients atteints de pemphigus vulgaire, et 4 patients atteints de pemphigus foliacé. 2 à 8 bolus étaient nécessaires pour obtenir une rémission partielle, alors que 8 à 12 bolus étaient nécessaires pour obtenir une rémission complète (100).

En 1999, Fleischli et al. ont rapporté les résultats du traitement de 9 patients ayant un pemphigus sévère ou résistant au traitement habituel, par des bolus intraveineux de cyclophosphamide. Six patients ont répondu au traitement. Chez 5 de ces patients la dégression était possible. Chez un patient, l'arrêt total de la corticothérapie était possible (101).

En 1999, Nousari et al. ont publié le cas d'un patient de 31 ans ayant une leucémie lymphoïde chronique associée au pemphigus paranéoplasique qui a répondu à de fortes doses de cyclophosphamide intraveineux suivies de l'administration du G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) (97).

Becker et al. ont rapporté un cas de pemphigus paranéoplasique ayant répondu initialement au protocole thérapeutique de Pasricha (102).

Seuls neuf cas de pemphigus traités par des bolus de cyclophosphamide sans bolus de corticoïdes ont été rapportés par Pandya et Sontheimer avec une meilleure réponse après 2 à 7 ans du début du traitement (41).

Au total, le cyclophosphamide en bolus paraît potentiellement intéressant, mais son utilisation fréquemment associée à un traitement oral de cyclophosphamide et à des bolus de dexaméthasone ne permet pas d'évaluer pour l'instant son efficacité propre.

Dans une étude récente sur 146 patients atteints de pemphigus, Juin et Kumur ont observé les effets indésirables immédiats et à long terme du protocole de Pasricha. Durant l'administration, un flush du visage a été observé chez 78 patients, des palpitations chez 78 patients, un hoquet chez 9 patients et des engourdissements des membres inférieurs chez 6 patients. 14 patients ont présenté une polyurie, et 3 patients ont eu des rashes cutanés. Des frissons, des douleurs lancinantes le long des cuisses, un essoufflement et des œdèmes ont été observés chez un seul patient. L'asthénie a été l'effet indésirable retardé le plus fréquemment rapporté; retrouvée chez 81 patients (55,4%) : elle survenait 8 à 15 jours après l'administration du bolus. Trente six patients (24,6%) ont eu des troubles du sommeil, 23 patients (15,7%) ont eu des céphalées, 21 patients (14,3%) ont eu des arthralgies, 19 patients (13%) ont présenté des troubles sensitifs, 13 patients (9%) ont présenté une perte étendue des cheveux. Chez 28 femmes, des troubles menstruels ont été observés, 3 patients ont présenté un glaucome, et un seul patient a présenté une cataracte.

Treize des 18 diabétiques ont eu un déséquilibre de leur diabète nécessitant des doses plus élevées d'insuline. Le recours à l'insuline était nécessaire chez 5 patients sous antidiabétiques oraux. Quatre patients (2,7%) ont développé une hypertension artérielle.

En conclusion, l'hypertension artérielle et le diabète sont des effets indésirables moins fréquemment rencontrés avec les bolus intraveineux de dexaméthasone/cyclophosphamide qu'avec la corticothérapie conventionnelle. L'asthénie, les céphalées, le flush du visage et les troubles de la sensibilité sont des effets indésirables rencontrés seulement avec les bolus (103).

c- Le méthotrexate :

c-1- Les propriétés :

C'est un analogue de l'acide folique, agissent comme faux substrat inhibant compétitivement la dihydrofolate-réductase et bloquant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Utilisé dans de très nombreux protocoles anticancéreux, et à faibles doses dans certaines affections chroniques invalidantes : la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis de l'adulte, la polymyosite sévère cortico-résistante ou cortico-dépendante, la sarcoïdose cortico-résistante, la maladie de Still de l'adulte, la spondylarthrite ankylosante, le syndrome de Felty et la maladie de Takayasu.

La résorption digestive est irrégulière et elle est réduite par les laitages. La liaison se fait dans 60% aux protéines plasmatiques. Le méthotrexate est caractérisé par une bonne diffusion tissulaire, le métabolisme se fait dans les cellules néoplasiques et les hépatocytes.

L'élimination est urinaire sous forme inchangée (60-90% en 24 heures) et de métabolite actif (7-hydroxy-méthotrexate). Il existe un passage faible dans le liquide céphalorachidien (3% des concentrations plasmatiques). Sa demi-vie est de 10 heures environ (118).

c-2- Les contre-indications :

Le méthotrexate est contre-indiqué en cas d'insuffisances hépatique et rénale sévères, dans la grossesse et au cours de l'allaitement (119).

c-3- Les effets indésirables :

Sont doses dépendantes, (observés surtout aux doses utilisées en cancérologie) :

- Toxicité hépatique cumulative: l'élévation des transaminases se voit dans 50-90%, il y a une possibilité de fibrose hépatique si la dose cumulée est $\geq 1,5$ gramme.

- Le produit a une toxicité hématologique dose-dépendante et non cumulative, apparaît à J7-J10 et réversible à J14-j21 : leucopénie, thrombopénie voire pancytopenie. De

rare cas de leucémies aiguës, précédées ou non d'un état préleucémique, ont été rapportés chez des malades recevant du méthotrexate associé à des agents alkylants ou des inhibiteurs de la topoisomérase II. De rares cas de lymphomes ont été rapportés.

– Alopecie (grade 2 à forte dose), nausées et vomissements (60 à 90% si > 200 mg/m², 10 à 30% à faible dose), diarrhée (j1 à j3), ulcérations buccales ou gastro-intestinales (j3 à j5), mucite, hyperthermie, photosensibilisation, éruption cutanée, desquamation, palmoplantaire, aménorrhée, azoospermie, insuffisance rénale, cystite, conjonctivite (à fortes doses), pneumopathie interstitielle imposant l'arrêt du traitement (3 à 5%) (118).

– **Surdosage** : l'antidote électif est l'acide folinique ou L-folinique.

c-4- Les précautions d'emploi :

– Surveillance clinique et biologique stricte: bilan préalable (hémogramme, bilan rénal et bilan hépatique), puis hémogramme (hebdomadaire à fortes doses et mensuel a faibles doses), créatinémie régulièrement, et biopsie hépatique après dose cumulée de 1,5 gramme puis tout les 1 à 1,5 gramme (118, 119).

c-5- Les interactions médicamenteuses :

Associations contre-indiquées : Phénylbutazone, salicylés, triméthoprim seul ou avec sulfamide (cotrimoxazole et autres), phénytoïne et probénicide.

– Associations déconseillées : Anti-inflammatoires non stéroïdiens autres que la phénylbutazone, pénicillines.

– Associations à surveiller : barbituriques, ciclosporine, diflunisal et sulfamides (119).

c-6- Méthotrexate et pemphigus :

Le méthotrexate a été initialement recommandé comme traitement adjuvant de la corticothérapie dans le pemphigus. Mais une mortalité et une morbidité élevées lui ont été attribuées dans la majorité des études dans les années 60 et 70. Par exemple, trois cas sur quatre rapportés dans une étude ont décédés. Il s'agissait de patients recevant des doses élevées de méthotrexate (125 à 420 mg/semaine) en association à des doses élevées de prednisone (40 à 240 mg/j) (82).

Cependant, Smith et Bystryn dans une étude récente, ont traité neuf patients atteints de pemphigus vulgaire chronique actif résistant à la corticothérapie par des faibles doses de méthotrexate (12,5 mg/semaine en moyenne). La corticothérapie par voie systémique a pu être arrêtée en moins de six mois chez six patients (67%). A cette dose, peu d'effets secondaires ont été observés (des nausées chez un patient et une élévation modérée des transaminases chez deux autres patients (104). D'autres études sont donc nécessaires pour établir si le méthotrexate, utilisé à faibles doses, présente un rapport bénéfice/risque intéressant dans le traitement du pemphigus.

Le méthotrexate peut être utilisé comme traitement adjuvant dans le pemphigus si les autres molécules ne peuvent pas être utilisées (82).

d- La ciclosporine :

d-1- Les propriétés :

– C'est un polypeptide ayant permis d'améliorer considérablement les résultats des allogreffes d'organes et de moelles osseuses (inhibition des réactions immunitaires allogéniques : le rejet de la greffe et la réaction du greffon contre l'hôte) et également certaines pathologies auto-immunes, agissant en inhibant de façon sélective et réversible la production par les lymphocytes T amplificateurs (CD4) des interleukines et des lymphokines

(facteurs de croissance et/ou de différenciation ayant pour cible la plupart des cellules du système immunitaire), sans diminuer l'hématopoïèse ni modifier les fonctions des phagocytes.

- La résorption digestive est variable (meilleure avec le Néoral® : microémulsion à résorption orale améliorée). La ciclosporine est caractérisée par une forte fixation aux lipoprotéines plasmatiques (95%). La métabolisation hépatique est très importante. L'élimination est biphasique essentiellement par voie biliaire sous forme de métabolites. La demi-vie est de 6 à 16 heures (82).

d-2- Les contre-indications :

La ciclosporine est contre-indiquée en cas de grossesse, au cours de l'allaitement et en cas d'hypersensibilité à la ciclosporine ou il l'excipient des formes injectables (82).

d-3- Les effets indésirables :

Les effets indésirables de la ciclosporine sont dose dépendants :

- La néphrotoxicité : il peut s'agir d'une insuffisance rénale aiguë précoce et réversible, ou d'une insuffisance rénale chronique progressive.

- L'hépatotoxicité : une hépatite cholestatique est rarement observée et elle est réversible à l'arrêt du traitement.

- Une hyperuricémie est observée dans 45 à 80%, des cas avec possibilité de crise de goutte, un hirsutisme est observé dans 30% des cas, une hypertrophie gingivale (93), une hypertension artérielle surtout chez les transplantés cardiaques, une anorexie, des nausées, des vomissements, des œdèmes du visage, une hyperkaliémie, des paresthésies, des sensations transitoires de brûlures des mains et des pieds, des tremblements, plus rarement

des convulsions et une algodystrophie des membres inférieurs. Enfin, il existe un risque d'infections et de pseudo-lymphomes en cas d'immunodépression excessive.

- Pour les formes injectables, il y a possibilité de réaction anaphylactique à l'excipient : crémophor EL (82).

Il existe un risque d'immunodépression excessif et de pseudolymphomes lorsqu'il est associé avec les globulines antilymphocytaires et les cytostatiques (82).

d-4- Ciclosporine et pemphigus :

Il a été rapporté dans des petites séries que la ciclosporine est efficace en tant que traitement adjuvant dans le pemphigus vulgaire avec un effet d'épargne de la corticothérapie (82).

En 2000, Loannides et al. ont publié, une étude prospective randomisée portant sur trente trois patients atteints de pemphigus. Le but de l'étude était de comparer deux groupes de malades ; le premier, traité par l'équivalent de 1 mg/kg/j de prednisone en monothérapie, le deuxième groupe a reçu en plus de la corticothérapie, de la ciclosporine à raison de 5 mg/kg/j. L'étude n'a pas trouvé d'avantage à l'adjonction de la ciclosporine en terme de délais de l'obtention d'une rémission complète ou en terme de dose cumulée de corticoïdes. En plus, après suivi de 5 ans, des effets indésirables plus importants ont été observés chez le groupe recevant la ciclosporine (105, 106).

Actuellement, la ciclosporine ne peut être indiquée en tant que traitement adjuvant dans le traitement du pemphigus (82).

e- Le chlorambucil :

e-1- Les propriétés :

C'est un agent alkylant de la famille des moutardes à l'azote, déprimant surtout la lignée lymphoïde et utilisé surtout dans les leucémies lymphoïdes chroniques, ayant un effet

immunodépresseur utilisable dans certaines maladies auto-immunes (immunodépresseur moins actif mais moins toxique que le cyclophosphamide).

La résorption digestive est rapide et à 70%, retardée voire réduite au cours des repas (études divergentes). La métabolisation se fait vers une moutarde phénylacétique au moins aussi active. Le produit est caractérisé par une forte fixation aux protéines > 95%. Il est caractérisé aussi par une bonne diffusion dans les tissus, excepté le système nerveux central (avec affinité particulière pour les lymphocytes).

L'élimination urinaire est faible pour le chlorambucil mais forte pour ses métabolites (82).

e-2- Les contre-indications :

Le chlorambucil est contre-indiqué au cours de la grossesse, de l'allaitement et en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants (82).

e-3- Les effets indésirables :

La toxicité hématologique est dose-dépendante et cumulative, survenant à J 21 et réversible entre J 42 et J 56 : leucopénie, thrombopénie et rarement pancytopénie.

La toxicité gonadique se manifeste par une aménorrhée chez la femme et une azoospermie rapide et irréversible chez l'homme.

L'hyperuricémie est fréquente au cours du traitement par le chlorambucil.

Des effets indésirables rares sont : des nausées et des vomissements (< 10%), une hyperpigmentation et une altération des ongles, une kératite, une élévation des transaminases, un rash cutané, une fibrose pulmonaire si la dose totale est > 2500 mg et des accidents infectieux liés à l'immunodépression (82).

e-4- Les précautions d'emploi :

Le chlorambucil est un produit à utiliser sous surveillance hématologique fréquente et régulière, il faut interrompre le traitement en cas de chute des granulocytes en dessous de 2000 /mm³, sous surveillance hépatique et sous surveillance pulmonaire clinique et radiologique en cas de traitement prolongé.

Il faut associer des antiémétiques si besoin, mais le potentiel émétisant du chlorambucil est faible.

Dans le cas d'utilisation du chlorambucil dans les maladies auto-immunes, il ne faut pas dépasser six mois de traitement en raison des risques de leucémies (82).

e-5- Chlorambucil et pemphigus :

Le chlorambucil est peu utilisé dans le traitement du pemphigus puisque seulement deux études évaluant son efficacité en tant que traitement adjuvant ont été publiées.

En 1991, Piamphongsant et Ophaswongse ont rapporté l'efficacité du chlorambucil utilisé à la dose de 6 mg/j per os en association aux corticoïdes chez des patients atteints de pemphigus, et ayant présenté des effets secondaires hépatiques sous Cyclophosphamide (107).

En 2000, Shah et al. ont publié les résultats d'une étude rétrospective évaluant l'intérêt du chlorambucil en association aux corticoïdes dans le traitement du pemphigus sévère résistant aux autres immunosuppresseurs dont le cyclophosphamide sous forme de bolus intraveineux. La dose initiale était de 4 mg/j, elle a été ajustée en fonction de la réponse clinique. Une amélioration clinique est observée dans six cas sur neuf avec diminution des taux d'anticorps en IFI chez trois patients des cinq chez qui les taux des anticorps ont été dosés avant et après le traitement par le chlorambucil. Dans la même étude, il a été observé une pancytopénie chez un patient, une thrombopénie et une leucopénie chez un autre patient et une lymphopénie chez un troisième (108).

Actuellement, le chlorambucil est considéré par la plupart des auteurs comme traitement adjuvant du pemphigus (82).

f- Le mycophénolate mofétil :

f-1- Les propriétés :

C'est un immunodépresseur inhibant la prolifération des lymphocytes B et T, par inhibition, sans être incorporé à l'ADN, de la synthèse de novo des nucléotides guanosines (inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase).

Sa résorption digestive est rapide mais la concentration maximale est réduite de 40% par les aliments. La biotransformation se fait vers le métabolite actif MP A (mycophénolic acid) lié à 97% à l'albumine. Le produit est soumis à un cycle entéro-hépatique, métabolisé en glycuronide phénolique inactif (MPAG) éliminé dans les urines. Enfin, le mycophénolate mofétil est caractérisé par le passage transplacentaire et dans le lait maternel (109)

f-2- Les contre-indications :

Le mycophénolate mofétil est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue au produit ou à l'acide mycophénolique, en cas d'allergie au polysorbate 80 pour les formes injectables, il est aussi contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement (109).

f-3- Les effets indésirables :

Des troubles hématologiques sont observés dans 51,5% des cas.

Ils sont faits de neutropénie (sévère soit $< 500/\text{mm}^3$ dans 0,5% des cas), d'anémie et de thrombopénie.

Le mycophénolate mofétil est responsable de nombreux troubles digestifs: une diarrhée est observée dans 32% des cas, des nausées et des vomissements dans 13% des cas, une constipation, une dyspepsie, des candidoses digestives, un ulcère et plus rarement une hémorragie digestive dans 1,4% des cas et une perforation gastro-intestinal dans 0,4% des cas.

Le produit peut être aussi responsable de la survenue de ' nombreuses infections: infections généralisées, pneumonie, infection urinaire, infection à cytomégalovirus, herpes, zona, etc.

D'autres effets indésirables sont, un syndrome pseudo grippal, des céphalées, des douleurs, des vertiges, une insomnie, une somnolence, des tremblements une hypertension artérielle des œdèmes une élévation de la créatinémie, une hématurie, une protéinurie, une nécrose tubulaire, des dyskaliémies, une élévation des transaminases, des hépatites, une hyperglycémie, une hypophosphorémie, une hyperlipidémie, une acné, un prurit et des rashes cutanés.

Il existe un risque accru de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées, en cas d'immunodépression excessive [70, 80),

f-4- Les précautions d'emploi :

L'utilisation de ce produit nécessite une surveillance spécialisée clinique et biologique, avec notamment une NFS hebdomadaire le premier mois, puis tous les 15 jours pendant deux mois, puis chaque mois. Il faut arrêter le traitement en cas de neutropénie $< 1300/\text{mm}^3$.

C'est un produit à utiliser avec prudence en cas d'affection active grave du tube digestif.

En cas d'insuffisance rénale chronique avec clairance de la créatinine < 25 ml/mm, il ne faut pas dépasser la dose de 2 gramme/jour (82).

f-5- Les interactions médicamenteuses :

- Les associations déconseillées : l'azathioprine.
- Les associations à utiliser avec précautions : l'aciclovir et le probénécide (une compétition est possible au niveau de la sécrétion tubulaire), le ganciclovir et le cotrimoxazole (mécanisme d'action proche), cholestyramine (réduction du cycle enterohépatique du produit) et les antiacides (réduction de la résorption digestive) (82).

f-6- Le mycophénolate mofétil et pemphigus :

En 1999, Enk et Knop ont évalué l'efficacité du mycophénolate mofétil chez 12 patients atteints de pemphigus résistant à un traitement initial associant l'azathioprine et la prednisone. Le mycophénolate mofétil a été administré à raison de 2 g/j, associé à la dose de 2 mg/kg/j de prednisolone. Onze sur douze patients ont répondu à ce traitement, et n'ont pas présenté de rechute après la dégression de la corticothérapie. Un seul patient n'a pas pu répondre à ce traitement. Peu d'effets indésirables ont été observés : de légers symptômes gastro-intestinaux chez cinq patients et une légère lymphopénie chez neuf patients. Durant neuf à douze mois de suivi, aucun des onze patients n'a présenté de nouvelles lésions de pemphigus (110).

Nousari et al. ont rapporté les cas de quatre patients atteints de pemphigus vulgaire et un patient atteint de pemphigus foliacé traité par le mycophénolate mofétil à raison de 2,5 g/j après échec des traitements conventionnels, ou après la non tolérance de ces

traitements. Le mycophénolate mofétil était efficace chez tous les patients avec une tolérance meilleure (111).

En 2002, Chams-Davatchi et al. ont publié les résultats d'une étude dans laquelle ils ont évalué l'efficacité et la tolérance du mycophénolate mofétil chez dix malades atteints de pemphigus résistant aux traitements classiques. Le but était de diminuer les doses d'entretien de prednisolone. Le mycophénolate a été donné à la dose de 2 g/ j pendant six mois. La dose de prednisolone au départ de l'étude n'était pas modifiée. La dose de prednisolone était abaissée en cas de rémission clinique. Les malades étaient suivis durant six mois après l'arrêt du mycophénolate mofétil. Neuf des dix malades étaient en rémission complète après six à seize semaines de traitement. A la fin des six mois, les doses de prednisolone étaient diminuées de façon statistiquement significative. Les complications étaient rares et de faible gravité. Après arrêt de mycophénolate mofétil au sixième mois, cinq cas sur neuf ont récidivé (112).

En 2003, Powell et al. ont publié les résultats d'une étude dans laquelle ils ont évalué l'efficacité et la tolérance du mycophénolate mofétil dans le pemphigus résistant aux traitements classiques, chez douze patients atteints de pemphigus vulgaire, quatre patients atteints de pemphigus foliacé et un patient atteint de pemphigus paranéoplasique. La dose moyenne du mycophénolate mofétil variait entre 750 mg et 3,5 g/j avec une moyenne de 2,5 g/j. Son efficacité a été observée dans 12 cas sur 17. Huit patients avaient une maladie inactive, avec absence des anticorps en IFI chez cinq patients. Les quatre autres patients avaient une maladie contrôlée. La dose administrée de prednisolone était de 33 mg/j en moyenne avant l'administration du mycophénolate mofétil, son addition a permis de réduire la dose de prednisolone à 9,5 mg/j en moyenne après 12 mois de traitement et à 7 mg/j en moyenne après 18 mois de traitement. Le mycophénolate mofétil était bien toléré, les effets indésirables observés étaient : une asthénie chez deux patients, des myalgies chez un

patient, des infections opportunistes chez trois patients et une lymphopénie chez dix patients (113).

Mimouni et al. ont publié les résultats d'une étude dans laquelle ils ont évalué l'efficacité du mycophénolate mofétil en tant que traitement adjuvant dans le pemphigus vulgaire et le pemphigus foliacé. L'étude a été menée sur 31 patients atteints de pemphigus vulgaire et 11 patients atteints de pemphigus foliacé. Une rémission complète a été obtenue chez 22 patients (71%) atteints de pemphigus vulgaire et 5 patients (45%) atteints de pemphigus foliacé. Une rémission partielle a été obtenue chez un patient (3%) atteint de pemphigus vulgaire et quatre patients (36%) atteints de pemphigus foliacé. La durée moyenne pour obtenir la rémission complète était de neuf mois. La durée totale du traitement était de 22 mois en moyenne. La durée moyenne de suivi était de 22 mois. Soixante dix pourcent des patients n'ont présenté aucun effet indésirable. Deux patients ont eu des effets indésirables qui ont nécessité l'arrêt du traitement, un patient a présenté une neutropénie, l'autre des nausées [114].

Grundman-Kollmann et al. ont rapporté le cas d'un patient atteint de pemphigus vulgaire résistant à un traitement associant l'azathioprine et la prednisone. Ce patient a été traité par le mycophénolate mofétil à raison de 2 g/j en monothérapie. La formation de nouvelles lésions a cessé après deux semaines du début du traitement. Après huit semaines, le patient ne présentait pas d'érosions ou de croûtes résiduelles. Le patient n'a présenté en plus aucun effet indésirable (115).

Katz et al. ont rapporté le cas d'un patient atteint de pemphigus foliacé traité avec succès par le mycophénolate mofétil. Ce produit avait un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie et dans l'induction de la rémission (116).

Burchardt et al. ont rapporté le cas d'un patient atteint de pemphigus à IgA, qui a été traité avec succès par le mycophénolate mofétil (117).

En résumé, l'efficacité spectaculaire du mycophénolate mofétil sur les premières études, a d'abord été mise en évidence en association à la corticothérapie. L'intérêt porté à cette nouvelle molécule repose d'une part sur la relative bénignité des effets indésirables, ainsi que sur l'espoir, à la lumière des premiers cas publiés, de pouvoir l'employer en monothérapie, y compris dans des formes sévères de pemphigus ayant résisté aux autres traitements.

Dans notre série l'adjonction d'immunosuppresseurs à une corticothérapie était réalisée dans 32 cas (21%) :

- Azathioprine (100–150 mg/j) dans 12 cas.
- Cyclophosphamide (1–3 mg/kg/j) dans 19 cas.
- Methotrexate à la dose de 30 à 50 mg en intraveineux par cures hebdomadaires dans un seul cas.

Les immunosuppresseurs ont été donnés par voie orale dans 8 cas (5%), associés à des bolus dans 9 cas (6%) et uniquement en bolus dans 2 cas (1%).

Ils étaient indiqués devant des formes sévères et/ou corticothérapie résistantes, ou après complications de la corticothérapie et ce dans un but d'épargne cortisonique.

2-3- Traitement adjuvant :

a- Les anti-inflammatoires : (1)

- La dapsone (Disulone*) a montré son efficacité dans le traitement des pemphigus superficiels, en particulier dans les formes à titre faible d'auto-anticorps.

- Les autres anti-inflammatoires utilisés dans le traitement du pemphigus sont les sels d'or, les antipaludéens de synthèse, les tétracyclines, colchicine, rétinoïde, thalidomide.

b- Les immunomodulateurs :

➤ ***La plasmaphérèse* :**(41)

La plasmaphérèse: La plasmaphérèse est le moyen le plus efficace pour diminuer les auto-anticorps pathologiques à l'origine de la maladie, mais paradoxalement, elle est responsable d'un phénomène de rebond (production d'un pic d'IgG par la levée du feed back négatif). Cependant ce phénomène peut être contrôlé par l'adjonction d'un agent alkylant tel que le Cyclophosphamide.

➤ ***La photochimiothérapie extracorporelle (PEC)* :**(41)

La photochimiothérapie extracorporelle (PCE) est une technique récente consistant à exposer aux UVA, dans un système extracorporel, les globules blancs des patients après ingestion d'un agent photosensibilisant type psoralène. Les cellules sont ensuite réinjectées. Le mécanisme d'action des UVA reste à déterminer et pourrait relever à la fois d'une photo-inactivation des cellules irradiées et d'une réponse immune induite par la réinjection de ces cellules. Une étude récente menée chez 16 patients rapporte une bonne faisabilité et une bonne tolérance de la technique. Le traitement habituel consiste en des séances de 4 h/j, réalisées 2 jours de suite toutes les 4 semaines. Son efficacité a été rapportée dans des cas résistants aux thérapeutiques classiques sans qu'il soit pour l'instant possible de définir la place de ce nouveau traitement dans la prise en charge du pemphigus.

➤ ***Gammaglobuline intraveineuse* :**(1)

Un certain nombre d'études ouvertes ou de cas cliniques permettent d'envisager une efficacité des Ig polyvalentes à forte dose, comme traitement adjuvant des pemphigus vulgaire et foliacé. A ce jour, cependant, aucune étude randomisée ne permet de définir de façon fiable la place de ce traitement dans la prise en charge du pemphigus. Certains échecs du traitement ont également été rapportés. Les Ig en intraveineuse sont utilisées à la dose de 2 g/kg, répartis soit sur 2 jours, soit sur 5 jours.

c- Les anticorps anti-CD20 (Rituximab) : (120,121)

Rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre les lymphocytes B. Plusieurs observations font état de son efficacité dans le traitement de formes graves du pemphigus.

En 2005 Arin et Al. ont publié les résultats d'une étude dans laquelle ils ont évalué l'efficacité et la tolérance à long terme du Rituximab chez 21 patients atteints de formes sévères de pemphigus vulgaire, superficiel ou paranéoplasique. Sept patients avaient un pemphigus cortico-résistant, dix avaient un pemphigus cortico-dépendant et quatre ont été traités par Rituximab seul. Les résultats ont été spectaculaires avec un taux de rechute relativement faible, d'autre part le Rituximab été remarquablement toléré dans cette population de patients fragiles dont plus de la moitié avait eu auparavant des effets secondaires graves de la corticothérapie générale.

Le Rituximab semble un traitement très intéressant des formes sévères de pemphigus.

d- Mesures associées :

- Le maintien d'un équilibre nutritionnel et hydroélectrolytique satisfaisant.
- Les soins locaux adaptés aux lésions cutanées (antiseptiques et asséchants) : sont toujours indiqués.

- Des bains de bouche avec des antiseptiques dilués en cas d'atteinte buccale.
- Traitement local des surinfections.
- Les mesures habituelles associées à la corticothérapie générale (régime peu salé, supplémentation vitaminocalcique et potassique).

3- Les indications : (122)

Le choix du traitement se fait en fonction :

- Du type du pemphigus ;
- De l'étendue des lésions cutanées et/ou muqueuses ;
- De la gêne fonctionnelle ;
- Du taux d'anticorps circulants ;
- Du terrain (l'âge, les tares sous-jacentes...)

Les recommandations pour l'utilisation de ces traitements fournies par Bystryn : (1)

- Utilisation des corticoïdes seuls en première intention dans les pemphigus vulgaires en adaptant les doses à l'étendue de la maladie et à la réponse au traitement.
- Utilisation de la dapsons en monothérapie puis si nécessaire en traitement adjuvant de première intention dans le pemphigus superficiel.
- Utilisation de la plasmaphérèse ou des bolus de solumédrol pour le contrôle rapide de la maladie échappant aux thérapeutiques conventionnelles (corticoïdes per os à fortes doses).
- Utilisation d'un traitement adjuvant (immunosuppresseurs ou sels d'or) dans les situations nécessitant de minimiser la dose de corticoïdes administrée : contre-indication relative aux corticoïdes, corticorésistance (absence d'amélioration sous

fortes doses de corticoïdes) ou encore Corticodépendance (réapparition des lésions à chaque tentative de dégression.

- Utilisation de la corticothérapie locale ou intralésionnelle pour traiter les formes localisées.

X- SUIVI : (123)

En période de poussée, une hospitalisation est préférable quand :

- Des érosions muqueuses gênent gravement l'alimentation.
- Les lésions cutanées s'étendent rapidement.
- Les antécédents (diabète..) font craindre des difficultés particulières avec la corticothérapie.

La surveillance est à la fois clinique et biologique, sa fréquence dépend du stade évolutif et de la gravité.

1- Surveillance clinique :

Les critères d'arrêt de l'évolutivité d'une poussée sont :

- L'absence de nouvelles bulles ou érosions;
- La disparition du signe de Nikolsky ;
- L'absence d'extension centrifuge des érosions (cette progression très insidieuse peut n'être reconnue que par la mesure répétée du diamètre des lésions).

Les critères de rémission sont :

- La cicatrisation complète des lésions cutanées;
- La cicatrisation de plus de 80 ou 90% des érosions buccales

La tolérance du traitement (voir chapitre Corticothérapie générale) sera évaluée par :

- Le poids ;
- La pression artérielle;
- La force musculaire;
- L'aspect cushingoïde ;
- Les symptômes ou les signes d'infection, d'atteinte osseuse...

2- Surveillance biologique :

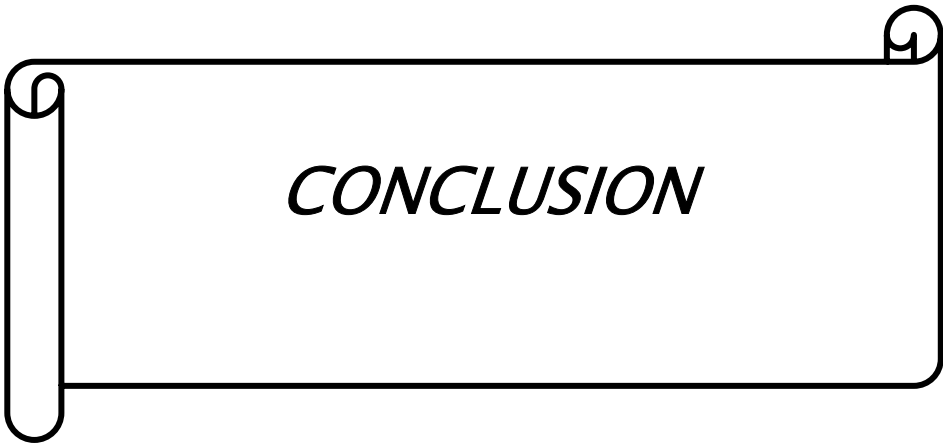
➤ **Infections** : dans les formes graves, il est prudent de répéter les prélèvements bactériologiques et virales sur les érosions cutanées, portes d'entrée possibles d'infections régionales ou systémiques. Toute poussée muqueuse Justifie la recherche de virus herpétique.

➤ **Évolutivité** : le titre des anticorps sériques mérite d'être surveillé, même si ses variations sont souvent retardées par rapport à l'évolution clinique (aussi bien pour l'amélioration que pour les rechutes). La disparition progressive des anticorps est habituelle après l'obtention d'une rémission clinique complète. La persistance d'un titre élevé impose plus de prudence dans la décroissance du traitement. Un arrêt de traitement n'est pas souhaitable tant que la sérologie reste positive.

L'immunofluorescence directe sur une zone précédemment atteinte reste positive pendant des mois. Si des biopsies périodiques ne sont pas indiquées, on peut faire une immunofluorescence directe de contrôle quand on envisage un arrêt du traitement. Plusieurs études ont en effet montré que le risque de récurrence était plus élevé si l'immunofluorescence directe restait positive.

➤ **Tolérance du traitement** : on surveillera, avec une périodicité dépendant des facteurs de risque, de l'intensité du traitement et de sa durée, les éléments suivants :

- la glycosurie, la glycémie ;
- la kaliémie;
- la numération -formule sanguine;
- les fonctions hépatiques et rénales ;
- la mesure de la densité osseuse.

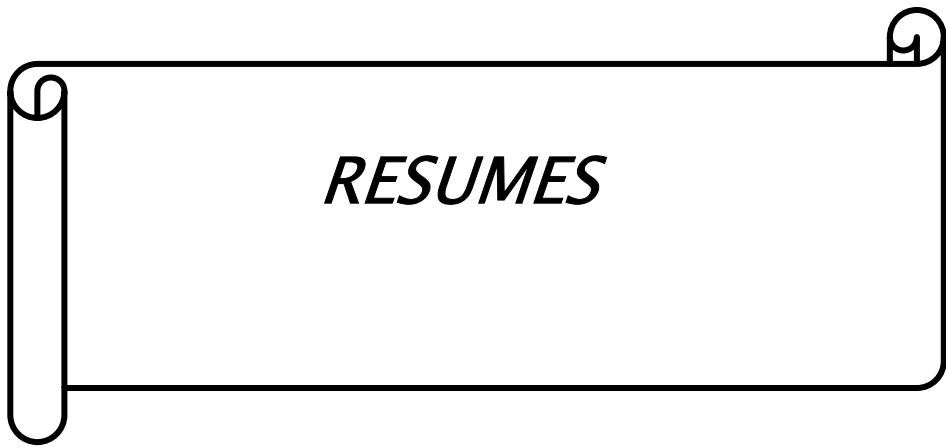


CONCLUSION

Au terme de notre travail, il apparaît que le pemphigus est une affection relativement fréquente dans notre pays.

Les caractéristiques épidémiologiques du pemphigus (âge, sexe, répartition des formes cliniques ainsi que la réponse au traitement), varient en fonction des régions. De même que la prédisposition génétique de cette maladie représentée par des haplotypes HLA particuliers, diffère selon les régions et les ethnies.

Il semble donc nécessaire d'entreprendre des recherches dans chaque pays et notamment dans le notre, concernant le profil génétique prédisposant ainsi que les facteurs exogènes influant. Ceci permettrait d'expliquer le profil particulier de nos malades et éventuellement de proposer des mesures préventives vis à vis de cette maladie grave.



RESUMES

RESUME

Le pemphigus est une dermatose bulleuse auto-immune touchant la peau et les muqueuses, secondaire à une acantholyse induite par les anticorps dirigés contre les antigènes épidermiques.

Le but de notre travail est de tracer le profil épidémiologique clinique et thérapeutique du pemphigus dans la région de Marrakech à travers une étude rétrospective menée au service de dermatologie du centre hospitalier IBN TOFAIL de Marrakech sur une période de 16 ans, entre janvier 1990 et décembre 2006.

L'incidence annuelle était de 9 nouveaux cas par an. L'âge moyen était de 38ans avec une prédominance féminine (sex. ratio F /H : 3,63). L'origine rurale était prédominante (90 %). Le pemphigus superficiel était le type le plus fréquent (60%).Le traitement était dominé par la corticothérapie orale à forte dose et au long cours. les complications étaient dominées par le diabète cortico-induit, l'ostéoporose et les infections. L'évolution reste marquée par un suivi irrégulier des malades, en effet 8 % des patients étaient perdus de vue,avec 31%de rechutes dues dans la majorité des cas à l'arrêt du traitement par les malades faute de moyens et 3%de décès dus essentiellement aux complications de la corticothérapie.

Le pemphigus présente à Marrakech un profil épidémiologique particulier : une prédominance féminine et surtout une atteinte du sujet jeune, avec une grande similitude épidémiologique avec le pemphigus Tunisien.

Le pronostic reste amélioré par un diagnostic plus précoce, le traitement des formes de début, une meilleure prévention des complications iatrogènes et par l'utilisation des traitements adjuvants.

SUMMARY

The pemphigus is an autoimmune bullous dermatosis affecting the skin and the mucous membranes. It is secondary to an acantholysis induced by the antibodies directed at the epidermic antigens.

Our work aims at tracing the clinical, epidemiological and therapeutic profile of the pemphigus in the region of Marrakech through a retrospective study conducted at the department of dermatology of Ibn Tofail Hospital Complex of Marrakech over 16 years, from January 1990 to December 2006.

The annual incidence was of 9 new cases per year whereas the average age, which was characterized by the predominance of females (sex ratio F/M: 3, 63), was 38 years. In addition, the rural origin was predominant (90%). The superficial pemphigus was the most frequent type (60%) and the treatment was dominated by oral corticotherapy of strong dose and of a long course. Complications were characterized by cortico-induced diabetes, osteoporosis, and infections. On the other hand, The evolution was characterized by an irregular follow-up of patients since 8% of them disappeared, while 31% represented a relapse due in most cases to putting an end to the treatment because of a lack of means, and 3% were death cases due mainly to the complications of the corticotherapy.

The pemphigus in Marrakech represents a distinctive epidemiological profile: the predominance of females, especially young women, and it is epidemiologically highly similar to the pemphigus in Tunisia.

The prognosis is improved by a precocious diagnosis, the treatment of the starting forms, a better prevention of the iatrogenic complications, and by the use of adjuvant treatments.

ملخص

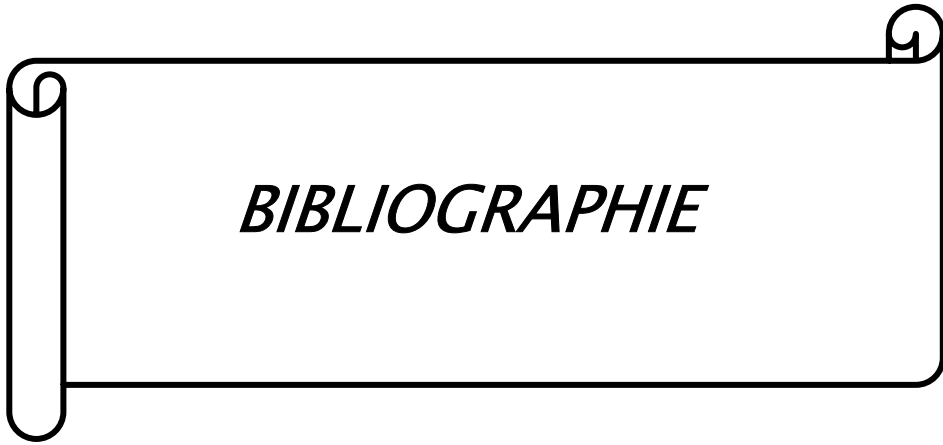
داء الفقاع مرض جلدي فقاعي مناعي ذاتيا يصيب الجلد والأغشية المخاطية، وهو ثانوي لانحلال الأشواك الناتج عن هجوم مضادات الأجسام على مولدات المضادات المرتبطة بالبشرة.

يهدف عملنا هذا إلى رسم الصورة الوبائية السريرية والعلاجية لداء الفقاع بمنطقة مراكش عن طريق دراسة استعادية أجريت بمصلحة أمراض الجلد بالمركز الاستشفائي ابن الطفيل بمراكش على مدى ستة عشر سنة وذلك خلال الفترة الممتدة من يناير 1990 إلى دجنبر 2006.

بلغ المعدل السنوي لحدوث الفقاع تسع حالات جديدة كل سنة، أما متوسط العمر فقد كان 38 سنة مصحوبا بهيمنة الإناث (نسبة الجنس إناث/ذكور: 3.63). إضافة إلى هذا فإن المصدر القروي كان أكثر تواجدا (90% من الحالات)، وقد شكل الفقاع السطحي النوع الأكثر انتشارا (60%). وفيما يخص العلاج فقد هيمن عليه العلاج بالكورتيكوستيرويد المأخوذ عن طريق الفم بجرعة قوية وعلى المدى الطويل. أما التعقيدات فقد سيطر عليها داء السكري الناتج عن الكورتيكوستيرويد، وأيضا هشاشة العظام وكذا العدوى. وبظل التطور موسوما بمتابعة طبية للمرضى يعوزها النظام والاستمرارية حيث اختفى 8% من المرضى عن الأنظار، في حين أن 31% منهم عرفوا انتكاسة مرضية راجعة في أغلب الحالات إلى توقف عن العلاج بسبب نقص في الإمكانيات، زيادة على هذا فقد كانت هناك نسبة 3% من الوفيات تعود بالأساس إلى تعقيدات العلاج بالكورتيكوستيرويد.

يقدم مرض الفقاع في مراكش صورة وبائية مميزة تتجلى في هيمنة الإناث و كذلك صغار السن، كما أن هناك تشابها وبائيا كبيرا بين الفقاع في مراكش ونظيره في تونس.

و يبقى من الممكن تحسين التنبؤ بالمرض عن طريق التشخيص المبكر وعلاج أشكال بدايته، وأيضا عن طريق الوقاية من التعقيدات علاجية المنشأ، وأخيرا استعمال العلاجات المساعدة.



BIBLIOGRAPHIE

1- CREMNITER D., ROUJEAU J.C., CONSOLI S.G., BAUDIN M., FRANCES C. et al.

Stressfull life events as potential triggers of pemphigus.

Arch. Dermatol., 1998 ; 134 : 1486-1487.

2- VAN DE MEER J.B.

Comprendre la peau.

Ann. Dermatol. Vénérol., Novembre 2005; 132:7-32.

3- JOLY P.

Maladies bulleuses auto-immunes.

Rev. Méd. Interne, 1999; 20(1):23-38.

4- BEUTNER E.H., LEVER W.F., JORDAN R., WITEBSY E., CHERTOCK B.

Autoantibodies in pemphigus vulgaris. Response to an intercellular substance of epidermis.

Arch. Dermatol., 1996; 92: 682-688.

5- BELGNAOUI F., BELLA A., SEMOUCK A., FIFI Y., HASSAN B., HEID E.

Le pemphigus à propos de 184 cas colligé à l'hôpital Ibn Sina de Rabat au Maroc.

Nouv. Dermatol., 2001;20 :249-256.

6- TOUDGHI K.

Contribution à l'étude du pemphigus à Casablanca (A propos de 180 cas, de 1965 à 1988).

Thèse Méd. Rabat, n° 12/1989.

7- SELASSI D.

Profil du pemphigus à Casablanca.

Thèse Méd. Casablanca, n° 229/1997.

8- BASTUJI-GARIN S., SOUISSI R., BLUM L., TURKI H., NOURA R., JOMAA B., ZAHAF A., BENOSMAN A., MOKHTAR I., FAZAA B., REVUZ J., ROUJEAU J. C., KAMOUK M. R.

Epidémiologie comparative du pemphigus en Tunisie et en France. Fréquence du pemphigus superficiel parmi les jeunes femmes tunisiennes.

Ann. Dermatol. Venerol., 1995; 123 : 337-342.

9- WOHL Y., BRENNER S.

Pemphigus in Israel: on epidemiologic analysis of cases in search of risk factors.

Arch. Dermatol., 2003; 5: 410-412

10- SIMON D. G., KRUTCHKOFF D., KASLOW R. A., ZARBO R.

Pemphigus in Hartford country, Connecticut, from 1972 to 1977.

Arch. Dermatol., 1980; 116: 1035-1037.

11- TEHRAMCHI-NIA Z., QURESHI P. A., AHMED A. R.

Pemphigus Vulgaris in Oldec adults.

J. Am. Geriatr. Soc., 1998; 46 (1) : 92-4.

12- DIAZ L.A., SAMPAIO S.A.P., RIVITTI E.A.

Endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem).

I. Clinical Features and Immunopathologie.

13- STANLEY J.R., KLAUS-KOVTUN V., SAMPAIO S. A. P.

Antigenic specificity of fogo selvagem autoantibioctis is similar to North American pemphigus and distinct from pemphigus vulgaris autoantibioctis.

J. Invest. Dermatol., 1986; 87 : 197-201.

14- DIAZ L.A., SAMPIO S.A.P. RIVITTI EA., MARTINS C.R., CUNHA P.R.

Endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) : II. Current and histoire epidemiologic studies.

J. Invest. Dermatol., 1989; 92 (1) : 4-12.

15- CHIOSSI M.P.V., ROSELINO A.M.F.

Endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) : a series from the Northeaster region of the State of Sao Paulo, Brazil, 1973-1998.

Rev. Inst. Med Trop S. Paulo 2001; 43 (2): 59-62.

16- PETZL-ERLER M.L., SANTAMARIA J.

Are HLA class II genes controlling susceptibility and resistance to Brazilian, pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) ?

Tissue Antigens 1998; 33: 408-414.

17- PAVONI D.P., ROXO V.M., MARQUART A.F., PETZL-ERLER M.L.

Dissecting the associations of endemic pemphigus foliaceus (F.S) with HLA-DRB1 alleles and genotypes.

Gens. Immun., 2003; 4 (2): 110-116.

18- MORAES J.R., MORAES ME., FERNADEZ M.V.

HLA antigens and risk for developing of pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) in America Areas of Brazil.

Immunogenetics 1991; 33: 388-391.

19- BYSTRYN J.C.

Adjuvant therapy of pemphigus.

Arch. Dermatol., 1988; 124:1702-1704

20- AHMED A.R., KHATARI K., WAGNER R., NOTANI G., AWDEH Z., ALPER C. A.

Major histocompatibility complex haplotype-studies in Ashkenazi jewish patients with pemphigus vulgaris.

Proct. North. Acad. Sci. USA, 1999; 87: 7658-7662.

21- BASTUJI-GARIN S., TURKI H., MOKHTAR I., NOUIRA R., FAZAA B., JOMAA B., ZAHAF A., BENOSMAN A., SOUISSI R., HEMON D., ROUJEAU. J. C., KAMOUN M. R.

Possible relation of Tunisian pemphigus with traditional cosmetics : A multicenter case-control study.

Ann. J. Epidemiol., 2002; 155 (3) : 249-256.

22- MARTEL P., JOLY P.

Pemphigus : autoimmune diseases of keratinocyte's adhesion molecules

Clin. Dermatol., 2001 Nov-Dec; 19 (6) : 662-74.

23- AHMED AR.

Pemphigus:current concepts.

Ann. Intern. Méd.,1980;92 : 396-405

24- HASHIMOTO T.

Immunopathology of Ig A pemphigus

Clin. Dermatol., 2001 Nov-Dec; 19 (6) : 683-9.

25- HASHIMOTO T.

Immunopathology of paraneoplastic pemphigus.

Clin. Dermatol., 2001 Nov-Dec; 19 (6) : 657-82.

26- HASHIMOTO T., KOMOI A., FUTEI Y., NISHKAWA T., AMAGAI M.

Detection of Ig autoantibodies to desmogleins by an enzyme-linked immunosorbent assay : the presence of new minor subtypes of IgA pemphigus.

Arch. Dermatol., 2001; Jun; 137 (6): 735-8.

27- CHIOSSI MF., COSTA RS., ROSELINO AM.

Dermal dendritic cell number correlates with serum autoantibody titers in Brazilian pemphigus foliaceus patients.

Braz. J. Med Biol Res., 2004 Mar; 37 (3=: 337-41. E pub 2004 Mar 03.

28- NOUSATI HC., ANHALT GJ.

Pemphigus and bullous pemphigoid.

Lancet, 1999 Aug 21; 354 (9179): 667-72.

29- ISHIL et al.

Immunolocalization of target autoantigens in IgA pemphigus.

Arch. Dermatol., 2004; 29(1):62-63.

30- MAZZI G., RAINERI A., ZANOLI F.A., PONTEC D.A., DE ROIA D., SANTAROSSA L.

Plasmapheresis therapy in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid.

Transfus. Apherises SCI. 2003 Feb; 28 (1): 13-8.

31- HERTL M., VELDMAN C.,

T-Cellular autoimmunity against desmoglein in pemphigus, an autoantibody-mediated bullous disorder of the skin.

Autoimmun. Rev., 2003; 2 (5): 278-83.

32- TSUMODO K., OTA T., AOKI M., YAMODO T., NAGAI T., NAKAGOWA T., KOYASU S., NISHIKAWA T., AMAQAI M.

Induction of pemphigus phenotype by a mouse monoclonal antibody against the amino-terminal adhesive interface of desmoglein 3.

J. Immunol., 2003; 170 (4): 2170-8.

33- NGUYEN V.T., ARREDONDO J., CHERNYAVSKY A.I., KITAJIMA Y. PITTELKOW M., GRANDO SA.

Pemphigus vulgaris IgG and methylprednisolone Exhibit reciprocal effects on keratinocytes.

J. Biol. Chemist., 2003 ;(279) : 2135-2146.

34- ANHALT GJ., DIAZ LA.

Research advances in pemphigus.

JAMA, 2001; 285: 652-4.

35- PELACHO B., NATAL C., ESPANA A., SANCHER-CARPINTERO I., IRRABURU MJ., LOPEZ ZABOLZO MJ.

Pemphigus vulgaris auto-antibodies induce apoptosis in HaCat keratinocytes.

FEBS Lett., 2004; 566 (1-3) : 6-10.

36- SUJET PG., JORRIZZO J.L., WHITE W.

Therapy for young patients with pemphigus vulgaris : a prospective, open clinical study utilizing a dermatologist/rheumatologist team approach.

J. Eur. Acad. Dermatol. and Venereol., 1995; 5 : 222-228.

37- AMAGAI M.

Autoimmunity against dermosomal cadherins in pemphigus.

J. Dermatol. Sci., 1999 ; 20 (2) : 92-102.

38- ESPANA A., FERNANDEZ-GALAR M., LIORET P., SANCHEZ-IBARROLA A., PANIZO C.

Long term complete remission of severe pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD 20 antibody therapy and immunophenotype correlations.

J. Am. Acad. Dermatol., 2004; 50 (6) : 974-6.

39- FUTEI Y., AMAGAI M., ISHII K., KURODA-KINOSHITA K., OHYA K., NISHIKAWA T.

Predominant IgG4 subclass in autoantibodies of pemphigus vulgaris and folliculitis.

J. Dermatol. Sci., 2001, 26 (1) : 55-61.

40- CALDELARI R., DE BRUIN A., BAUMANN D., SUTER MM., BIERKAMP C., BOLMER V., MULLER E.

A central role for the armadillo protein plakoglobin in the autoimmune disease pemphigus vulgaris.

J. Cell. Biol., 2001 ; 153 (4) : 823-34.

41- MARTEL.P ET JOLY.P.

Pemphigus.

Encycl. Med. Chir., Dermatologie 2001 ; 98-250-A10, 28p.

42- KALLEL-SELLAMI M. et al.

Le pemphigus en tunisie.

Ann. Dermatol. Venereol. 2001; 128:351-77.

43- STANLEY JR.

The pathophysiology of pemphigus.

J. Dermatol. Sci., 2000, 24 (3): 155-7.

44- NISHIFUJI K., AMAGAI M., NISHIKAWA T., IWASAKI T.

Production of recombinant extracellular domains of canine desmoglein 1 (DSg1) by baculovirus expression.

Vet Immunol. Immunopathol., 2003; 95 (3-4) : 177-82.

- 45- MAHONEY MG., WANG Z., ROTHENBERGER K., KOCH PJ., AMAGAI M., STANLEY JR.**
Explonations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris.
J. Clin. Invest., 1999; 103 (4) : 461-8.
- 46- LIN, AOKI V., HANS-FILHO G., RIVITTI EA., DIOZ LA.**
The role of intramolecular epitope spreading in the pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem).
J. Exp Med., 2003; 197 (11) : 1501-10.
- 47- SCHMIDT E., KLINKER E., OPITZ A., HERZOG S., SITARU C., GOEBELER M., MANSOURI TALEGHONI B., BROCKER EB., ZILLISKENS D.**
Protein A immunoadsorption: a novel and effective adjuvant treatment of sever pemphigus.
Br. J. Dermatol., 2003, 148 (6): 1222-9.
- 48- OTA T., AMAGAI M., WATANABE M., NISHIKAWA T.**
No anvolvement of IgG autoantibodies against extracellular domains of desmoglein 2 in paraneoplastic pemphigus or inflammatory bowel diseases.
J. Dermatol. Sci., 2003; 32 (2): 137-41.
- 49- DMOCHOWSKI M., VIE Z., KIYOKAMA C., HACHIMOTO T.**
Human desmocollin to transiently expressed in co 5-7 cells and NIH 3T3-3 cellsis reacted by IgG4 antibodies in a pemphigus foliaceus serum.
J. Dermatol. Sci., 1999; 21 (1) : 42-8.

50- HACHIMOTO T., KOMAI A., FUTEI Y., NISHIKAWA T., AMAGAI M.

Detection of IgA autoantibodies to desmogleins by an enzyme-linked immunosorbent assay.

Arch. Dermatol., 2001; 137: 735-8.

51- ISHII K., AMAGAI M., KOMAI A., EBIHARO T., CHORZALSKI TP., JABLONSKA S., OHYA K., NISHIKAWA T., HACHIMOTO T.

Desmoglein 1 and desmoglein 3 are the target autoantigens in herpetiform pemphigus.

Arch. Dermatol., 1999; 135 (8): 943-7.

52- BARDI R., MOKHTAR I., FAZZAA B., LOISEAU P., KAMOUN M. R., CHARRON D., AYED K.

Les antigènes HLA de class II et pemphigus tunisien.

Ann. Dermatol. Venerol., 1997 ; 124 : 340-342.

53- KAMOUN.R ;

L'histoire du pemphigus Tunisien.

Ann. Dermatol., 2003 ; 112 : 12-13.

54- MIMOUNI.D., ANHALT.G.J.

Pemphigus.

Dermatologic Therapy 2002; 15(4):362-368.

55- GHISLAIN.P.D, MODIANO.P.

Pemphigus érythémateux.

Ann. Dermatol. Venerol., 2003 ; 127: 767.

56- AMAL.S. , HOCAR.O., ZIDANE. W., SKALI.H.

Profil épidémio-clinique et thérapeutique du pemphigus dans la région de Marrakech:134.

Ann. Dermatol. Venerol., 2004;131:15108-15109.

57- AMAGIA M., NISHIKAWA T., NOUSARI HC., ANHATT GJ., HASHIMOTO T.

Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice.

J. Clin. Invest., 1998 ; 102 (4) : 775-82

58- BASTUJI-GARIN.S. et coll.

Epidémiologie comparative du pemphigus en Tunisie et en France.

Ann. Dermatol. Venerol., 1996;126 : 64.

59- MASCHIAH.J., BERNNER.S.

Possible mechanism in the induction of pemphigus foliaceus.

Arch. Dermatol.,2005; 141:908-909.

60- NGUYEN VT., NDOYE E., GRANDO SA.

Novel human alpha-9 acetylcholine receptor regulating keratinocyte adhesion is targeted by pemphigus vulgaris autoimmunity.

Am. J. Pathol., 2000;157 (4) : 1377-91.

61-OOSTINGH GJ., SITARA C., KROMMINGO A., DORMANN D., ZILLIKENS D.

Autoreactive T cell responses in pemphigus and pemphigoid.

Autoimmun Rev., 2002; 1 (5) : 267-72.

- 62- VELDMAN C., STAUBER A., WASSMUTH R., UTER W., SCHULER G., HERT M.**
Dichotomy of autoreactive Th1 and Th2 cell responses to desmoglein 3 in patients with pemphigus vulgaris (PV) and healthy carriers of PV-associated HLA class II alleles.
J. Immunol. 2003; 170 (1): 635-42.
- 63- SEKINGUCHI M., FUJI Y., IWASAKI T., NISHIKAWA T., AMAGAI M;**
Dominant autoimmune epitopes recognized by pemphigus antibodies map to the N-terminal adhesive region of desmoglein.
J. Immunol., 2001, 167 (9): 5439-48.
- 64- LIN MS., FU CL., AOKI V., HANS FILHO G., RIVITTI EA., MORAES JR., MORAES ME., LOZANO AM., GUIDICE GJ., STASTNY P., DIAZ LA.**
Desmoglein 1 specific T lymphocytes from patients with endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem).
J. Clin. Invest., 2000; 105 (2) : 207-13.
- 65- WARREN SJ., LIN MS., GUIDICE GJ., HOFFMAN RG., HANS6FILHO G., AOKI V., RIVITTI EA., SANTOS V., DIOZ LA.**
The prevalence of antibodies against desmoglein 1 endemic pemphigus foliaceus in Brazil. Cooperative group on fogo selvagem research.
N. Engl. J. Med., 2000; 343 (1): 23-30.
- 66- OHATA Y., AMAGAI M., ISHU K., HASHIMOTO T.**
Immunoreactivity against intracellular domains of desmogleins in pemphigus.
J. Dermatol. Sci., 2001 ; 25 (1) : 64-71.

67- SAURAT JH., GROSS HANS E., LAUGIER P., LA CHAPELLE JM.

Les pemphigus.

Dermatologie et Vénérologie, 1995.

68- JONES JC., YOKOO KM., GOLDMAN RD.

Further analysis of pemphigus autoantibodies and their use in studies on the heterogeneity, structure and function of desmosomes.

J. Cell. Biol., 1986 ; 102 (3) : 1109-17.

69- MARTEL ET JOLY P.

Pustulose sans cornée et pemphigus à immunoglobuline A.

Encycl. Méd. Chir., Dermatologie 2000 ; 98-45D-C-1, 7p.

70- DIAS M., DOS SANTOS AP., SOUSA J., MAYA M.

Herpetiform pemphigus.

J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 1999; 12 (1) : 82-5.

71- NISHIFUJI K., AMAGAI M., OTA T., NISHIKAWA T., IWASAKI T.

Cloning of canine desmoglein 3 and immunoreactivity of serum antibodies in human and canine pemphigus vulgaris with its extracellular domains.

J. Dermatol. Sci., 2003; 32 (3): 181-91.

72- ROH JY., STANLEY JR.

Intracellular domain of desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) confers adhesive function on the extracellular domain of E-cadherin without binding catenins.

J. Cell. Biol., 1995; 128: 939-47.

73- KAITHAMAMA S., FAN JL., MEMAR O., LI K., UITTO J., SEETHARAMAIAH GS., PRABHAKAR BS.

Relevances of differential immunogenicity of human and mouse recombinant desmoglein-3 for the induction of acantholytic autoantibodies in mice.

Clin. Exp. Immunol., 2000 ; 132 (1) : 16-23.

74- NGUYEN VT., NDOYE A., GRANDO SA.

Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine.

J. Biol. Chem., 2000; 157 (4): 1377-91.

75- GOUCHA S., MOKHTAR I., FAZAA B., YAALAOUI S., ZAGLAOUI F., KAMRIN MR.

Association pemphigus seborrhéique et thyroïdite de Hashimoto. A propos d'une nouvelle observation.

Rev. Méd. Interne, 2002 ; 23 (3) : 336-7.

76- KALLEL SELAMI M., BEN AYED M., MOUQUET H., DROUOT L., ZITOUNI M., MOKNI M., CERRUTI M., TURKI H., FEZZA B., MOKHAR I., BEN OSOMAN T., ZHOF A., KAMOUN MR., JOLY P., MASMOUDI H., MAKNI S., TRON F., GILBERT D.

Anti-desmoglein 1 antibodies in tunisian healthy subjects : augments for therole of environmental factors in the occurrence of tunisian pemphigus foliaceus.

Clin. Exp. Immunol., 2004, 137 (1): 195-200.

77_ KORMAN N.

Pemphigus.

J. Am.Acad.dermatol., 1988; 18: 1219-1238

- 78- HISAMATSU Y., ABREA VELEZ AM., AMAGAI M., OGOWOO MM., KANZAKI T., HASHIMO T.**
Comparative study of autoantigen profile between Colombian and brazilian types of endemic pemphigus foliaceus by various biochemical and molecular biological techniques.
J. Dermatol. Sci., 2003;32 (1): 33-41.
- 79- GUEDES AC., ROTTA O., LEITE VH.**
Ultrastructural aspects of mucoses in endemic pemphigus foliaceus.
Arch. Dermatol., 2002; 138 (7): 949-54.
- 80- TOTH GG., JONKMAN MF.**
Therapy of pemphigus.
Clin Dermatol., 2001; 19 (6): 761-767.
- 81- CALEBOTTO A., SAENZ AM., GONZALEZ F., CARVALLO M., CASTILLO R.**
Pemphigus vulgaris : benefits of tetracycline as adjuvant therapy in a series of thirteen patients.
Int. J. Dermatol., 1999;38 (3): 217-21.
- 82- HARMAN KE., ALBERT S., BLACK MM.**
British association of dermatologists. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris.
Br. J. Dermatol., 2003; 149 (5) : 926-37.

83- GOON AT., TAN SH.

Comparative study of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in Singapore.

Australian Journal of Dermatology, 2001; 42 : 172-5.

84- SAMI N., AHMED AR.

Penile pemphigus.

Arch. Dermatol., 2001, 137 (6) : 756-8.

85- SCULLY C., PAES DE ALMEIDA O., PORTER SR., GRILKES JJ.

Pemphigus vulgaris : the manifestations and long term management of 55 patients with oral lesions.

Br. J. Dermatol., 1999; 140 (1): 84-9.

86- HALL VC., LIESEGANG TJ., KOSTICK DA., LOOKINGBILL DP.

Ocular mucous membrane pemphigoid and ocular pemphigus vulgaris treated topically with tacrolimus ointment.

Arch. Dermatol., 2003;139 (8) : 1083-4.

87- MERCHANT S., WEINSTEIN M.

Pemphigus vulgaris : the eyes have it.

Pediatric, 2003; 112 (1Pt1): 183-5.

88- LJUBOJEVIC S., LIPOZENAC J., BRENNER S., BUDIMCIC D.

Pemphigus vulgaris : a review of treatment over a 19 year period.

*J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 2002, 16 (6) : 599-603.**

89- NGUYEN VT., ARREDONDO J., CHERNYAVSKY AI., PITTELKOW MR., KITOJIMA Y., GRANDO SA.

Pemphigus vulgaris acantholysis ameliorated by cholinergic antagonists.

Arch. Dermatol., 2004; 140 (3) : 327-34.

90- SHCOEN H., FOEDINGER D., DERFLER K., AMANN G., RAPPERSBERGER K., STINGEL G., VOLC-PLATZER B.

Immunoapheresis in paraneoplastic pemphigus.

Arch. Dermatol., 1998; 134 (6): 706-10.

91- MARTEL P., JOLY P.

Pemphigus paraneoplasique.

Ann. Dermatol. Venereol., 2001, 128 : 1256-9.

92- MIMOUNI D., ANHALT GJ.

Pemphigus.

Dermatologic Therapy., 2002; 15 : 362-368.

93- TAVADIO SMB., REGERINE MYDLARSKI P., REIS MD., MITTMANN N., PINCKERTON PH., SHEAR N., SAUDER DN.

Screening for azathioprine toxicity : a pharmacoeconomic analysis based on a target case.

J. Am. Acad. Dermatol., 2000;42 : 628-632.

- 94- BENOIT CORVEN C., CARVALHO P., PROST C., VERRET JL., SOIAG P., NOBLESSE I.,
BEDANE C., CHOSIDOW O., YOUNG P., ROUJEAU JC., JOLY P.
Traitement du pemphigus vulgaire par le protocole "lever faible".
Ann. Dermatol. Venereol., 2003; 130 (1 pt 1) : 13-5.
- 95- ABERER W., WOLFF-SCHREINER EC., STINGL G., WOLFF K.
Azathoprine in the treatment of pemphigus vulgaris. A long term follow up.
J. Am. Acad. Dermatol., 1987, 16 (3 pt 1) : 527-33.
- 96- GUPTA MT., JERAJANI HR.
Control of childhood pemphigus erythematosus with steroids and azathioprine.
Br. J. Dermatol., 2004; 150 (1): 163-4.
- 97- GERMANAS J. and PADYA AG.
Alkylating agents.
Dermatol. Thera., 2002; 15 : 317-324.
- 98- CUMMINS DL., MIMOUNI D., ANHALT GJ., NOUSARI CH.
Oral cyclophosphamide for treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus.
J. Am. Acad. Dermatol., 2003; 49 (2) : 276-80.
- 99- PASRICHA JS., KAITAN BK., RAMAN RS., CHANDRA M.
Dexamethazone cyclophosphamide pulse therapy for pemphigus.
Int. J. Dermatol., 1995; 34 (12) : 875-82.

100– KANWAR AJ., KAUR S., THAMI GP.

Long term efficacy dexamethasone cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus.

Dermatology, 2002, 204 (3) : 228–31.

101– FLEISCHLI ME., VALEK RH., PANDYA AG.

Pulse intravenous cyclophosphamide therapy in pemphigus.

Arch. Dermatol., 1999; 135 (1) : 57–61.

102– BECKER LR., BASTIAN BC., WESSELMANN U., KARL S., HAMM H., BROCKER EB.

Paraneoplastic pemphigus treated with dexamethasone/cyclophosphamide pulse therapy.

Eur. J. Dermatol., 1998, 8 (8) : 551–3.

103– JAIN R., KUMAR B.

Immediate and delayed complications of dexamethazone cyclophosphamide pulse (DCP) therapy.

J. Dermatol. 2003; 30 (10): 713–8.

104– SMITH TJ., BYSTRYN JC.

Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris.

Arch. Dermatol., 1999; 135 (1): 1275–6.

105– OETTINGER–BARAK O., MACHTEI EE., PELED M., BARAK S., L–NAAJ IA., LAUFER D.

Cyclosporine A–induced gingival hyperplasia pemphigus vulgaris : literature review and report of a case.

J. Periodontol., 2000; 71 (4): 650–6.

106- IOANNIDES D., CHRYSOMOLLIES F., BYSTRYN JC.

Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus.

Arch. Dermatol., 2000; 136 (7): 868-72.

107- PIAMPHONGNANT T., OPHASWONGSA S.

Treatment of pemphigus.

Int. J. Dermatol., 1991, 30 (2) : 139-46.

108- SHAH N., GREEN AR., ELGART GW., KERDEL F.

The use of chlorambucil with prednisone in the treatment of pemphigus.

J. Am. Acad. Dermatol., 2000; 42 (1 PL 1) : 85-8.

109- ASSAMAN T., RUZICKA T.

New immunosuppressive drugs in dermatologie (mycophenolate mofetil, tacrolimus) : unapproved uses, dosages, or indications.

Clinics in Dermatology, 2002; 20: 505-514.

110- ENK AH., KNOP J.

Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris.

Arch. Dermatol., 1999; 135 (1): 54-6.

111- NOUSARI HC., SROGOVICH A., KIMYAI-ASADI A., ORLINSKY D., ANHALT GJ.

Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders.

J. Am. Acad. Dermatol., 1999;40 (2 pt 1): 265-8.

- 112- CHAMS-DAVATCHI C., NONAHAL AZAR R., DANESHPAZOOH M., VALIKHANI M., HALLAJI Z., BARZEGARI M., FIROUZ AR., ZAKERI M.

Open trial of mycophenolate mofetil in the treatment of resistant pemphigus vulgaris.
Ann. Dermatol. Venereol., 2002; 129 (1 pt 1) : 23-5.

- 113- POWELL AM., ALBERT S., AL FARES S., HARMAN KE., SETTERFIELD J., BHOGOL B., BLOCK MM.

An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus.
Br. J. Dermatol., 2003; 149 (1): 138-45.

- 114- MIMOUNI D., ANHALT GJ., CUMMINS DL., KOUBA DJ., THORNE JE., NOUSARI HC.

Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolatemofetil.
Arch. Dermatol., 2003; 139 (6) : 739-42.

- 115- GRUNDMANN-KOLLMANN M., KASKEL P., LEITER U., KRAHN G., BEHRENS S., PETER RU., KERSCHER M.

Treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil monotherapy.
Arch. Dermatol., 1999; 135 (6) : 724-5.

- 116- KATZ KH., MARKS JG., HELSM KF.

Pemphigus foliaceus successfully treated with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent.
J. Am. Acad. Dermatol., 2000; 42 (3) : 514-5.

- 117- BURCHARDT T., BUCHAU A., RUZIKA T., MEGAHED M.**
IgA pemphigus successful treatment with mycophenolate mofetil.
Hentarzt, 2004 ; 55 (4) : 387-9.
- 118- ROUJEAU JC.**
Thérapeutique dermatologie.
Edition Flammarion, 2002.
- 119- HERBST A., BYSTRYN JC.**
Patterns of remission in pemphigus vulgaris.
J. Am. Acad. Dermatol., 2000 ; 42 : 422-7.
- 120- ARIN MJ. et al.**
Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in the treatment of pemphigus.
Br. J. Dermatol., 2005; 153: 620-5.
- 121- DUPUY A. et al.**
Treatment of refractory pemphigus vulgaris with Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody).
Arch. Dermatol., 2004; 140:91-6.
- 122- VAILLA T., MEUNIER L.**
Dermatoses bulleuses auto-immune;
Ann. Dermatol. Venereol., 1997; 124 : 46-56.

123- STANLEY JR.

Therapy of pemphigus vulgaris.

Arch. Dermatol., 1999; 135: 76-78.