كليـــــــة الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

Année 2024 Thèse N° 505

Les pemphigoïdes: expérience du CHU Mohammed VI avec proposition de référentiel national de prise en charge

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/11/2024

PAR

Mlle. GHIZLANE MOUSSADEQ

Née le 07/08/1999 à Youssoufia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

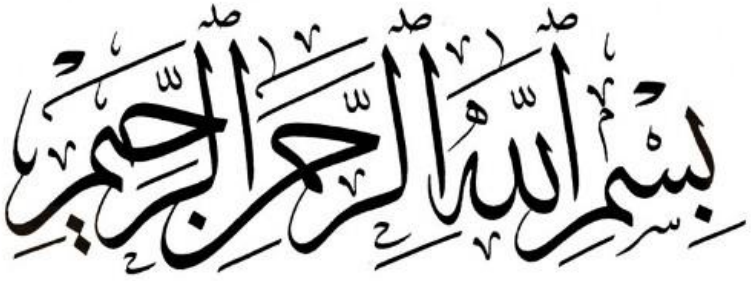
Pemphigoïde – Corticothérapie –Profil épidémioclinique – Référentiel

JURY

M.	S. AMAL Professeur en Dermatologie	PRESIDENT
Mme.	O. HOCAR Professeur en Dermatologie	RAPPORTEUR
Mme.	M. ZAHLANE Professeur en Médecine interne	JUGES
Mme.	L. BENJILALI Professeur en Médecine interne	
Mme	N. LOUHAB Professeur en NEUROLOGIE	

{رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ
لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ
وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ}

سورة الأحقاف الآية 15



قَالُوا۟ سُبْحَٰنَكَ لَا عِلْمَ لَنَآ إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَآ ۖ إِنَّكَ أَنتَ ٱلْعَلِيمُ ٱلْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

سورة البقرة الآية 32

Serment d'Hippocrate

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

***J**e traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

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

***J**e ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

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

***L**es médecins seront mes frères.*

***A**ucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune Considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

***J**e maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

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

***J**e m'y engage librement et sur mon honneur.*

Déclaration Genève, 1948

LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Said ZOUHAIR

Vice doyen de la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen des Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen Chargé de la Pharmacie : Pr. Oualid ZIRAOUI

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	ZOUHAIR Said (DOYEN)	P.E.S	Microbiologie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie

13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie

16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatologie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique

37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
40	CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
43	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie

47	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSI Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie

62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anésthésie-réanimation
64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie

78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
81	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
82	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
83	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anésthésie réanimation
84	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
85	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie

86	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
87	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
88	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
89	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
90	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
91	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
92	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
93	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
94	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
95	EL IDRISSI SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
96	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
97	BOURRAHOUAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
98	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
99	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
101	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
102	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
103	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
104	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
105	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
106	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
107	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
108	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique

109	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique

110	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
111	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
112	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
113	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
114	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anésthésie-réanimation
115	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
116	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
117	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
118	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
119	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
120	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
121	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
122	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
123	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
124	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
125	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
126	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
127	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
128	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
129	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
130	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
131	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
132	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
133	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
134	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation

135	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
136	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
137	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
138	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique

139	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
140	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
141	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
142	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
143	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
144	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
145	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
146	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
147	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
148	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
149	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
150	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
151	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
152	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
153	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
154	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
155	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
156	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire

157	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiene
158	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
159	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
160	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
161	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
162	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
163	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
164	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-patologique
165	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
166	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
167	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
168	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie

169	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
170	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
171	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
172	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
173	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et toxicolgie environnementale
174	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
175	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
176	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
177	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
178	MAOUJOUD Omar	Pr Ag	Néphrologie
179	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe

180	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
181	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
182	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
183	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
184	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
185	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
186	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
187	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
188	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
189	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
190	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
191	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
192	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
193	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
194	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
195	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
196	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie mé0dicale
197	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
198	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
199	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie

200	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
201	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
202	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
203	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie

204	EL-QADIRY Rabiy	Pr Ag	Pédiatrie
205	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
206	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
207	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
208	ELATIQI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
209	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
210	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
211	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
212	HAJHOUJI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
213	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
214	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
215	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
216	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
217	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
218	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
219	WARDA Karima	MC	Microbiologie
220	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organnique
221	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
222	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
223	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
224	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
225	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
226	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
227	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
228	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques

229	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
230	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique

231	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
232	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
233	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
234	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
235	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
236	SBAI Asma	MC	Informatique
237	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
238	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
239	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
240	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
241	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
242	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
243	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
244	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
245	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
246	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
247	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
248	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
249	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
250	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
251	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
252	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
253	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale

254	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
255	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
256	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
257	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
258	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
259	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
260	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
261	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques

262	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
263	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
264	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
265	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
266	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
267	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale
268	AHMANNA Hussein-choukri	Pr Ass	Radiologie
269	AIT M'BAREK Yassine	Pr Ass	Neurochirurgie
270	ELMASRIOUI Joumana	Pr Ass	Physiologie
271	FOURA Salma	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
272	LASRI Najat	Pr Ass	Hématologie clinique
273	BOUKTIB Youssef	Pr Ass	Radiologie
274	MOUROUTH Hanane	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
275	BOUZID Fatima zahrae	Pr Ass	Génétique
276	MRHAR Soumia	Pr Ass	Pédiatrie
277	QUIDDI Wafa	Pr Ass	Hématologie
278	BEN HOUMICH Taoufik	Pr Ass	Microbiologie-virologie

279	FETOUI Imane	Pr Ass	Pédiatrie
280	FATH EL KHIR Yassine	Pr Ass	Traumato-orthopédie
281	NASSIRI Mohamed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
282	AIT-DRISS Wiam	Pr Ass	Maladies infectieuses
283	AIT YAHYA Abdelkarim	Pr Ass	Cardiologie
284	DIANI Abdelwahed	Pr Ass	Radiologie
285	AIT BELAID Wafae	Pr Ass	Chirurgie générale
286	ZTATI Mohamed	Pr Ass	Cardiologie
287	HAMOUCHE Nabil	Pr Ass	Néphrologie
288	ELMARDOULI Mouhcine	Pr Ass	Chirurgie Cardio-vasculaire
289	BENNIS Lamiae	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
290	BENDAOUD Layla	Pr Ass	Dermatologie
291	HABBAB Adil	Pr Ass	Chirurgie générale
292	CHATAR Achraf	Pr Ass	Urologie

293	OUMGHAR Nezha	Pr Ass	Biophysique
294	HOUMAID Hanane	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
295	YOUSFI Jaouad	Pr Ass	Gériatrie
296	NACIR Oussama	Pr Ass	Gastro-entérologie
297	BABACHEIKH Safia	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
298	ABDOURAFIQ Hasna	Pr Ass	Anatomie
299	TAMOUR Hicham	Pr Ass	Anatomie
300	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
301	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Pr Ass	Psychiatrie
302	BOUKIND Samira	Pr Ass	Anatomie
303	LOUKHNATI Mehdi	Pr Ass	Hématologie clinique

304	ZAHROU Farid	Pr Ass	Neurochirugie
305	MAAROUFI Fathillah Elkarim	Pr Ass	Chirurgie générale
306	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pr Ass	Pédiatrie
307	BARKICHE Samir	Pr Ass	Radiothérapie
308	ABI EL AALA Khalid	Pr Ass	Pédiatrie
309	AFANI Leila	Pr Ass	Oncologie médicale
310	EL MOULOUA Ahmed	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
311	LAGRINE Mariam	Pr Ass	Pédiatrie
312	OULGHOUL Omar	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
313	AMOCH Abdelaziz	Pr Ass	Urologie
314	ZAHLAN Safaa	Pr Ass	Neurologie
315	EL MAHFOUDI Aziz	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
316	CHEHBOUNI Mohamed	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
317	LAIRANI Fatima ezzahra	Pr Ass	Gastro-entérologie
318	SAADI Khadija	Pr Ass	Pédiatrie
319	DAFIR Kenza	Pr Ass	Génétique
320	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	Pr Ass	Neurologie
321	ABAINOU Lahoussaine	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
322	BENCHANNA Rachid	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
323	TITOU Hicham	Pr Ass	Dermatologie

324	EL GHOUL Naoufal	Pr Ass	Traumato-orthopédie
325	BAHI Mohammed	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
326	RAITEB Mohammed	Pr Ass	Maladies infectieuses
327	DREF Maria	Pr Ass	Anatomie pathologique

328	ENNACIRI Zainab	Pr Ass	Psychiatrie
329	BOUSSAIDANE Mohammed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
330	JENDOUZI Omar	Pr Ass	Urologie
331	MANSOURI Maria	Pr Ass	Génétique
332	ERRIFAIY Hayate	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
333	BOUKOUB Naila	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
334	OUACHAOU Jamal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
335	EL FARGANI Rania	Pr Ass	Maladies infectieuses
336	IJIM Mohamed	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
337	AKANOUR Adil	Pr Ass	Psychiatrie
338	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pr Ass	Pédiatrie
339	MERBOUH Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
340	BOUROUMANE Mohamed Rida	Pr Ass	Anatomie
341	IJDDA Sara	Pr Ass	Endocrinologieet maladies métaboliques
342	GHARBI Khalid	Pr Ass	Gastro-entérologie
343	ATBIB Yassine	Pr Ass	Pharmacie clinique

LISTE ARRETEE LE 24/07/2024

DÉDICACES

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse …

Tout d'abord à Allah,

اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه عدد خلقك ورضى نفسك وزنة عرشك ومداد كلماتك اللهم لك الحمد ولك الشكر حتى ترضى ولك الحمد ولك الشكر عند الرضى ولك الحمد ولك الشكر دائماً وأبداً على نعمتك

A mon très cher papa, Abdeljalil Moussadeq,

Aujourd'hui, je prends un moment pour te rendre hommage en te dédiant cette thèse. À travers chaque page, c'est une partie de moi que je partage, mais c'est aussi une partie de toi. Tu es celui qui a semé en moi la passion de la connaissance et l'importance de la curiosité intellectuelle.

Ta détermination et ton engagement à surmonter les défis de la vie m'ont montré que rien n'est impossible si l'on y met du cœur. Je me souviens de nos discussions, de tes encouragements et de ta manière unique de voir le monde. Tu m'as appris à regarder au-delà des apparences, à chercher la vérité et à ne jamais cesser d'apprendre.

Chaque fois que j'ai fait face à des obstacles, j'ai pensé à toi, à ta force tranquille et à ta résilience. Ton exemple m'a guidé dans les moments difficiles, me rappelant que l'effort et la persévérance finissent toujours par porter leurs fruits.

Cette thèse n'est pas simplement le fruit de mon travail, mais également le reflet des valeurs que tu m'as transmises : l'honnêteté, le respect et l'humilité. Je te dédie ce travail en remerciement pour tout ce que tu as fait et continues de faire pour moi.

Je suis fiere d'être ton enfant, et je te remercie du fond du cœur pour ton soutien constant, ta sagesse et l'amour inconditionnel que tu m'as offert. Que cette thèse soit un symbole de notre lien et de tout ce que tu représentes dans ma vie. Je t'aime

A ma très chère maman, Fatima Nassyb

Maman, C'est avec une immense gratitude et une profonde émotion que je te dédie cette thèse. Tout au long de mon parcours, tu as été bien plus qu'une mère : tu es ma première source d'inspiration, mon soutien indéfectible et mon phare dans les moments d'incertitude.

Depuis mes premiers pas jusqu'à ce jour, tu as toujours cru en moi, même lorsque je doutais de moi-même. Tes sacrifices silencieux, tes encouragements constants et ta foi inébranlable en mes capacités ont été les fondations sur lesquelles j'ai bâti mes rêves. Tu m'as appris l'importance de la persévérance, du travail acharné et de la passion. Chaque fois que j'ai ressenti le poids de l'échec ou le découragement, je me suis rappelé de tes paroles réconfortantes et de ta force inépuisable.

Cette thèse n'est pas seulement le résultat de mes efforts, mais aussi le reflet de tout ce que tu m'as transmis. Elle incarne les valeurs que tu m'as inculquées : la curiosité, l'empathie et le désir d'apprendre et de partager. Je te rends hommage, car sans toi, je n'aurais jamais pu atteindre ce moment si significatif de ma vie. Merci d'avoir été là à chaque étape, de m'avoir soutenu dans mes choix et d'avoir célébré mes succès, grands et petits. Je t'offre ce travail, non seulement comme une réalisation académique, mais comme un témoignage de mon amour et de ma reconnaissance éternelle. Je t'aime

A ma chère sœur Oumaima,

Mon ancrage, mon inspiration et mon refuge. À travers chaque défi et chaque victoire, tu as été ma force silencieuse, celle qui a toujours su apaiser mes doutes et célébrer mes réussites comme si elles étaient les tiennes. Ta présence a illuminé mon chemin, et sans toi, rien de tout cela n'aurait eu la même signification. Cette thèse t'est dédiée, en témoignage de tout l'amour, la patience et la foi que tu m'as toujours accordées. Merci d'être bien plus qu'une sœur : mon alliée et mon éternelle alliée

A mon cher frère Hamza ,

Celui qui a toujours cru en moi, même lorsque je doutais. Ta présence m'a apporté la force de traverser les moments les plus difficiles, et ton amour m'a guidée à chaque étape. Dans ce parcours, tu as été bien plus qu'un frère : un véritable soutien, un protecteur, et une source de lumière. Cette thèse n'aurait pas été possible sans toi, sans ta sagesse, ton énergie et ton cœur immense. Je te la dédie, en remerciement pour tout ce que tu m'as donné, et pour l'amour incommensurable que tu représentes dans ma vie.

A ma chère petite sœur ALae ,

ma petite étoile qui brille de mille feux, malgré nos 14 années d'écart, tu as su illuminer ma vie de ta joie, ta tendresse et ton énergie. Te voir grandir et t'épanouir a été l'un des plus beaux cadeaux. Ton rire, tes câlins et ta manière unique de voir le monde me rappellent chaque jour l'importance de profiter des petites choses. Cette thèse est dédiée à toi, pour tout l'amour et la joie que tu m'apportes, et pour être celle qui me rend plus forte simplement en étant toi.

A mes chers grands-parents, ma grand-mère maternelle Mi Habiba et mon grand-père paternel Ba Abdelhay

Pour tout amour et soutien inconditionnels que vous m'avez donné tout au long de ma vie. Cette thèse est dédiée à vous en reconnaissance de votre influence dans ma réussite académique et personnelle.

A la mémoire de ma grand-mère paternelle Mi Mbarka et mon grand-père maternelle Hmed

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de t'exprimer tout mon respect.
Puisse Dieu tout puissant vous accorde sa clémence, sa miséricorde et t'accueille dans son saint paradis.

A toute la famille MOUSSADEQ, la famille NASSYB,

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection, mon respect et ma reconnaissance. Qu'Allah vous donne santé et longue vie.

À ma meilleure amie Hakima Driouch ,

ma confidente, ma complice et bien plus qu'une amie. Pour tous les moments partagés, pour les rires, les défis et le soutien indéfectible. Partager un foyer avec toi a été une expérience inoubliable, et ta présence a illuminé chaque jour de ce parcours. Merci d'avoir été là à chaque étape. Avec toute ma gratitude et mon affection

A ma meilleure amie Maria Naghmi,

fidèle complice de ces sept années de médecine. Ensemble, nous avons traversé les moments de doute, partagé les réussites et trouvé la force d'avancer. Ta présence a rendu ce chemin plus doux et plus fort. Merci pour ton amitié sans faille, ton soutien inestimable et les souvenirs gravés à jamais. Cette thèse est aussi le fruit de notre travail acharné et de notre amitié."

À mes amis et collègues,

cette thèse est dédiée à chacun d'entre vous qui a enrichi mon parcours au cours de ces sept années. À ceux avec qui j'ai partagé des moments de doute, de rire et de persévérance, et à ceux qui ont rendu chaque défi plus facile à surmonter. Chacun de vous a laissé une empreinte indélébile dans cette aventure. Merci pour votre amitié, votre soutien et votre collaboration. Vous avez été bien plus que des camarades, vous êtes devenus des compagnons de vie

À Dr Imane Hakim , Résidente en dermatologie ,

Je voulais vous remercier pour tout le soutien que vous m'avez apporté tout au long de cette thèse. Votre aide a été précieuse, et je ne saurais exprimer combien votre bienveillance m'ont encouragé à persévérer.

Merci pour votre disponibilité, vos conseils, et pour tout le temps que vous m'avez consacré. Votre patience et votre engagement ont fait une vraie différence dans la réalisation de ce projet.

À tous ceux qui comptent énormément pour moi et que j'ai, malheureusement, omis involontairement de citer,

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon respect, de mon amour et de ma profonde reconnaissance. Chacun de vous a joué un rôle précieux dans mon parcours, et cette thèse est un hommage à votre soutien, vos encouragements et l'impact que vous avez eu dans ma vie

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE, MONSIEUR LE PROFESSEUR SAID AMAL , CHEF DE SERVICE DE DERMATOLOGIE DU CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH,

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous m'accordez en siégeant président de jury de ce travail. Le passage dans votre service est une chance inouïe s'ouvrant à tout étudiant pour approfondir les connaissances en Dermatologie. Veuillez trouver, cher Maître, dans ce modeste travail, l'expression de ma très haute considération, ma profonde gratitude et mes sentiments les meilleurs.

À NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE MADAME PROFESSEUR OUAFA HOCAR, PROFESSEUR EN DERMATOLOGIE AU CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH ,

Les mots ne suffisent pas pour exprimer ce que je vous dois. Je suis très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. Vous m'avez ébloui par votre sérieux, votre sympathie, votre modestie, votre honnêteté, et toutes vos qualités humaines, professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour votre profession, qui seront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de cette honorable mission. Je vous remercie également pour votre générosité, vos commentaires pertinents, votre soutien constant tout au long de la réalisation de ce travail, votre bonne humeur et votre disponibilité. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période. Veuillez accepter, chère professeur, l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MADAME LA PROFESSEUR NISRINE LOUHAB , PROFESSEUR EN NEUROLOGIE

Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de siéger parmi notre noble jury. Votre présence m'honore. Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond respect

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MADAME LA PROFESSEUR MOUNA ZAHLANE , PROFESSEUR EN MÉDECINE INTERNE,

Vous avez spontanément accepté de faire partie de notre jury. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Nous apprécions vos qualités professionnelles et humaines. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profond respect.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MADAME LA PROFESSEUR LAILA BENJILALI , PROFESSEUR EN MÉDECINE INTERNE,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre prestigieux jury de thèse. Vous représentez pour nous l'exemple du professeur aux grandes qualités humaines et professionnelles. Veuillez croire, chère Maître, à l'expression de notre sincère reconnaissance et notre grand respect.

LISTE DES FIGURES & TABLEAUX

Liste des figures :

- Figure 1: Pemphigoide bulleuse: bulles tendues sur base érythémateuse(face interne de la cuisse) (4)
- Figure 2: Fréquence annuelle de la PB de 2013 à 2023
- Figure 3: Répartition en fonction des tranches d'âge
- Figure 5: Répartition selon l'origine géographique
- Figure 6: Répartition selon le niveau socioéconomique
- Figure 7: Comorbidités neuropsychiatriques
- Figure 8: Répartition en fonction de la localisation initiale de l'éruption
- Figure 10 : Répartition en fonction de l'atteinte muqueuse
- Figure 11: Types d'atteinte muqueuse
- Figure 12: Répartition en fonction de signe de Nikolsky
- Figure 13: Répartition en fonction de la surface cutanée atteinte
- Figure 14: Répartition selon le score d'activité BPDAI
- Figure 15: Répartition en fonction de l'infection cutanée associée à l'admission
- Figure 16: Répartition en fonction du type de l'infection cutanée associée à l'admission
- Figure 17: Répartition selon la déshydratation
- Figure 18: Répartition selon l'infection
- Figure 19: Répartition selon les types d'infection
- Figure 20: Anomalies retrouvées du bilan préthérapeutique
- Figure 21: Répartition des formes de pemphigoïde
- Figure 22: Pemphigoide gestationis chez une femme de 32 ans (photo du service)
- Figure 23: Pemphigoide cicatricielle chez une patiente de 78 ans: Atteinte oculaire(stade 3) : Symblépharon (photo du service)
- Figure 24: Pemphigoïde bulleuse chez un patient de 78 ans . (photo du service)
- Figure 26: Pemphigoide bulleuse chez une patiente de 58 ans (photo du service)
- Figure 27: Pemphigoïde infantile : nourrisson de 6 mois : bulles à début palmoplantaire (photo du service)
- Figure 28: Conduites thérapeutiques pratiquées dans notre série
- Figure 29: Immunosuppresseurs prescrits dans notre série.
- Figure 31: Vue au microscope électronique à transmission de la jonction dermo-épidermique de la peau humaine(6)
- Figure 32 : Représentation schématique de la jonction dermo-épidermique(6)
- Figure 33: Une pyramide inversée représentant la force des preuves étudiant les médicaments associés à la PB. (25)
- Figure 34: Organisation moléculaire de la JDE..(28)
- Figure 35 : Structure de la protéine BPAG2 et de ses fragments protéolytiques (LABD-1 et LABD97) (28)
- Figure 36 : Structure de l'intégrine D6ß4 (28)

- Figure 37 : structure de la laminine 5 (28)Le collagène de type VII, protéine fibrillaire de 1 000 kDa synthétisée par les kératinocytes et les fibroblastes dermiques, constitue le composant majeur des fibrilles d'ancrage.
- Figure 38 : Structure du collagène VII. (28)
- Figure 39 : Représentation des principales voies pathogènes impliquées dans la formation des bulles chez les patients atteints de la pemphigoïde bulleuse. (30)
- Figure 40: PB dyshidrosiforme(ressemble à une dyshidrose qui est une forme particulière d'eczéma des mains) A:paumes B:plantes (32)
- Figure 41 : Pemphigoide cicatricielle a:atteinte gingivale b:atteinte oculaire avec synéchie. (33)
- Figure 42: Pemphigoïde bulleuse infantile : atteinte palmo-plantaire (38)
- Figure 43: Image histologique en coloration HES (32)
- Figure 44 : Immunofluorescence directe sur fragment de peau congelée : marquage fluolinéaire avec un anticorps anti-IgG et anti-C3.
- Figure 45 : IFI sur peau clivée par NaCL : marquage sur le versant épidermique (toit) de la bulle

Liste des tableaux :

- Tableau 1: Répartition en fonction des antécédents
- Tableau 2 : Augmentation de l'incidence de la pemphigoïde bulleuse à travers différentes populations : (8)
- Tableau 3 : Maladies associées à la pemphigoïde bulleuse (20)
- Tableau 5:Les autoantigènes cibles: (28)
- Tableau 6:Aspects cliniques des différentes formes de pemphigoïde: (37)
- Tableau 7: Différences observées entre la pemphigoïde bulleuse médicamenteuse et la pemphigoïde bulleuse idiopathique (25)

LISTE DES ABRÉVIATIONS

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AVC : accident vasculaire ischémique

BPDAI : bullous pemphigoid disease area index

DBAI : dermatose bulleuse auto-immune

DC : dermocorticoïde

IFD : immunofluorescence directe

IFI : immunofluorescence indirecte

JDE : jonction dermo-épidérique

PB : pemphigoïde bulleuse

PC : pemphigoïde cicatricielle

PG : pemphigoïde gestationis

CTC : corticothérapie

IS : immunosuppresseur

AZA : azathioprine

MTX : méthotrexate

MMF : mycophénolate mofétil

PUVA : La thérapie par Psoralène plus UltraViolet-A

PLAN

INTRODUCTION 1
PATIENTS ET METHODES 5
RESULTATS 8
I. Profil épidémiologique 9
1. Fréquence annuelle 9
2. Répartition selon l'âge 10
3. Répartition selon le sexe 11
4. Répartition selon l'origine géographique 12
5. Répartition selon le niveau socioéconomique 13
6. ATCD et comorbidités 14
II. Profil clinique 14
1. Localisation initiale de l'éruption 15
2. Manifestations cliniques 17
3. Surface cutanée 17
4. Score d'activité BPDAI 18
5. L'infection cutanée associée à l'admission 18
III. Profil paraclinique 19
1. Diagnostic positif 19
2. Bilan de retentissement 20
3. Bilan préthérapeutique 23
IV. Répartition des formes de la pemphigoïde 25
V. Traitement 27
VI. Evolution 30
VII. Estimation du coût du traitement 34
DISCUSSION 35
I. Rappel histologique de la JDE 36
II. Définition 41
III. Epidémiologie 42
IV. Physiopathologie 55
V. Etude clinique 66
VI. Etude paraclinique 80
VII. Diagnostic différentiel 84
VIII. Traitement 86
IX. Proposition d'un référentiel national de prise en charge de pemphigoïdes 110
X. Evolution et pronostic 120
CONCLUSION 123
RESUME 125
ANNEXES 132
BIBLIOGRAPHIE 138

INTRODUCTION

Les pemphigoïdes font partie des dermatose bulleuses sous épidermiques , Elles constituent un groupe hétérogène de maladies à la fois très diverses, peu fréquentes et de pronostic variable, parfois sévère..(1)

Elles sont liées à des anticorps anti-membrane basale dermo-épidermique dirigés contre les antigènes BP180 et BP230. Elles touchent principalement les sujets âgés.

L'augmentation des taux d'incidence au cours des dernières décennies a été attribuée au vieillissement de la population, aux cas induits par les médicaments et à l'amélioration du diagnostic des présentations non bulleuses de la maladie. (2)

La forme bulleuse (la pemphigoïde bulleuse) débute généralement par un prurit intense et des plaques érythémateuses non spécifiques. A la phase d'état, l'éruption est caractérisée par l'apparition sur les placards urticariens et eczématiformes de bulles tendues à contenu clair, souvent de grande taille sans signe de Nikolsky ; prédominant à la racine et à la face interne des membres, respectant généralement le visage et les muqueuses externes, et guérissant sans cicatrice atrophique(3) .

FIGURE 1 :PEMPHIGOIDE BULLEUSE: BULLES TENDUES SUR BASE ÉRYTHÉMATEUSE(FACE INTERNE DE LA CUISSE) (4)

Le diagnostic de certitude repose sur l'histologie standard objectivant un décollement sous épidermique riche en polynucléaires éosinophiles et infiltrat inflammatoire du derme contenant des éosinophiles, et sur la détection d'un dépôt d'IgG et/ou de C3 à la jonction dermo-épidermique à l'aide de tests d'immunofluorescence directe IFD ou indirecte IFI, d'autres tests immunologiques, sérologiques (ELISA, immunotransfert) ou immunopathologiques peuvent être nécessaires. (3)

On distingue trois formes cliniques et histologiques de la pemphigoïde :(4)

- La pemphigoïde bulleuse : C'est la plus fréquente de toutes les DBAI. Elle touche surtout les sujets âgés (en moyenne : 80 ans)(4)
- La pemphigoïde gravidique ou gestationis : C'est une forme très rare de pemphigoïde survenant électivement lors de la grossesse ou du post-partum
- La Pemphigoïde cicatricielle : Rare, elle touche surtout le sujet âgé (70 ans) et se caractérise par l'atteinte élective des muqueuses

Le traitement repose principalement sur les dermocorticoïdes (DC) et la corticothérapie générale pendant plusieurs mois, suivie d'une dégression progressive jusqu'à une dose d'entretien.

Des traitements immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil) sont indiqués en cas de résistance à la corticothérapie ou en cas de rechutes multiples lors de la décroissance.

En cas de contre-indication à l'immunosuppression, un traitement immunomodulateur (doxycycline, omalizumab) peut être proposé. (3)

Il s'agit d'une maladie chronique dont l'évolution se fait par poussées avec un pronostic réservé.

C'est une maladie grave dont le taux de mortalité à 1 an est de 30 à 40%.(4)

Les décès sont principalement dus à des complications infectieuses (septicémies, pneumopathies) ou cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral) souvent favorisées par le traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur.(4)

Notre étude a pour objectifs de :

- Objectif primaire :

  Etudier le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des pemphigoïdes au sein du CHU Mohammed VI de Marrakech.

- Objectif secondaire :

  Proposer un référentiel national de prise en charge de cette pathologie.

PATIENTS ET METHODES

Patients et méthodes :

1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive menée au service de dermatologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, concernant une série de 87 cas de pemphigoïde bulleuse et qui s'étale sur une période de 11 ans ; de Janvier 2013 au Juillet 2023.

2. Population cible :

a) Critères d'inclusion :

- Nous avons inclus dans notre étude tous les patients, des deux sexes, de tous les âges, hospitalisés au service de dermatologie de CHU Mohammed VI entre Janvier 2013 et Juillet 2023 ayant un dossier médical complet avec un diagnostic de pemphigoïde bulleuse confirmé histologiquement.

b) Critères d'exclusion :

- Nous avons exclu tout patient ayant un dossier incomplet ou inexploitable notamment les patients n'ayant pas un diagnostic de PB confirmé par un examen anatomopathologique (histologie standard et IFD).

c) Variables étudiées :

- Données épidémiologiques
- Renseignements cliniques
- Données paracliniques
- Modalités thérapeutiques
- Evolution

3. Recueil des données :

Une fiche d'exploitation (Annexe 1) réalisée à cet effet a permis la collecte des différentes données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives à partir des dossiers des malades et des registres d'hospitalisation.

4. Analyse statistique :

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du Microsoft Office Excel LTSC 2021 .

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages et les variables quantitatives ont été exprimées par les moyennes.

RESULTATS

I. Profil épidémiologique :

1. Fréquence annuelle

Durant cette période de 11 ans, 87 patients atteints de pemphigoïdes ont été admis dans notre formation. Ceci correspond à une moyenne de 8 nouveaux cas par an.

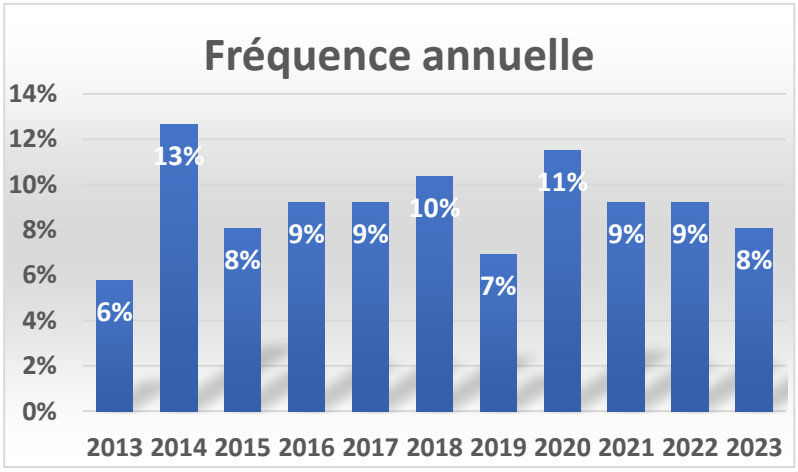


Figure 2: : Fréquence annuelle de la PB de 2013 à 2023

2. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen des patients était de 63,8 ans avec des extrêmes allant de 6 mois à 96 ans.

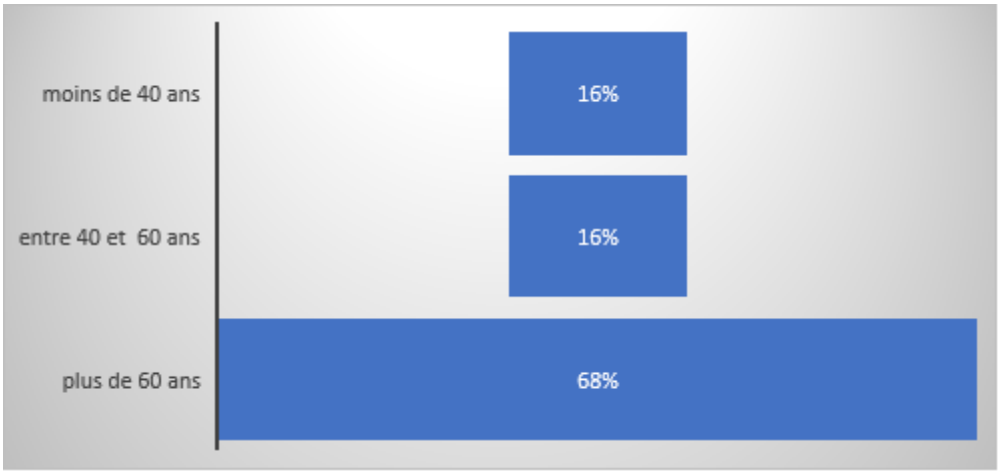


Figure 3: Répartition en fonction des tranches d'âge

3. Répartition selon le sexe :

Notre série comprend 87 patients dont : 62 femmes soit 71% des cas , et 25 hommes soit 29% des cas.

On note donc une nette prédominance féminine avec un sexe ratio femme/homme égal à : 2,48 .

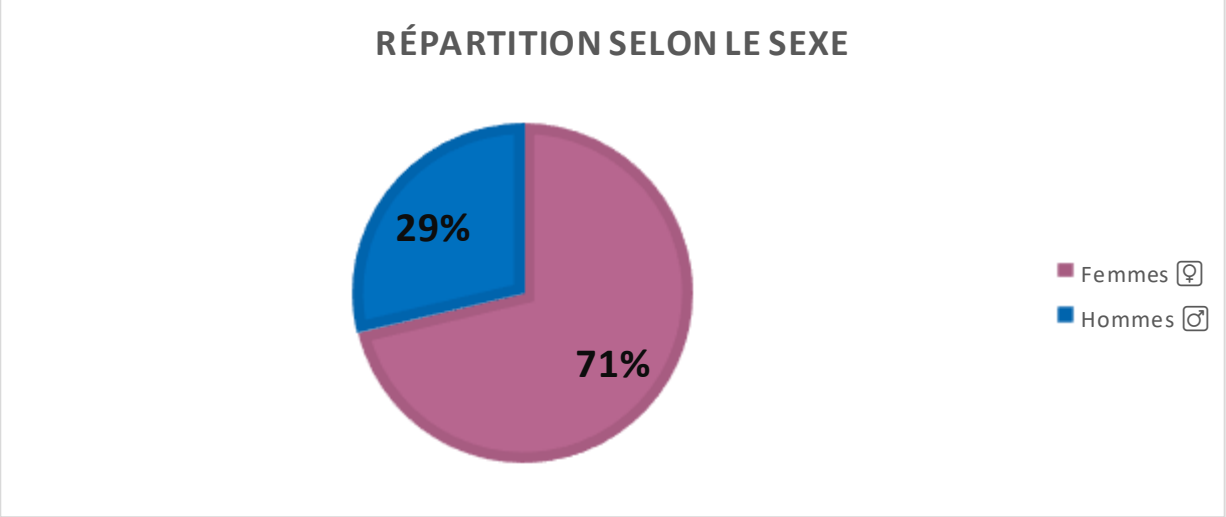


Figure 4 : Répartition selon le sexe

4. Répartition selon l'origine géographique

Dans notre série 62 % des patients étaient résidents dans une zone urbaine et 38 % viennent d'un milieu rural.

80 % des patients proviennent spécifiquement de la région de Marrakech /Safi.

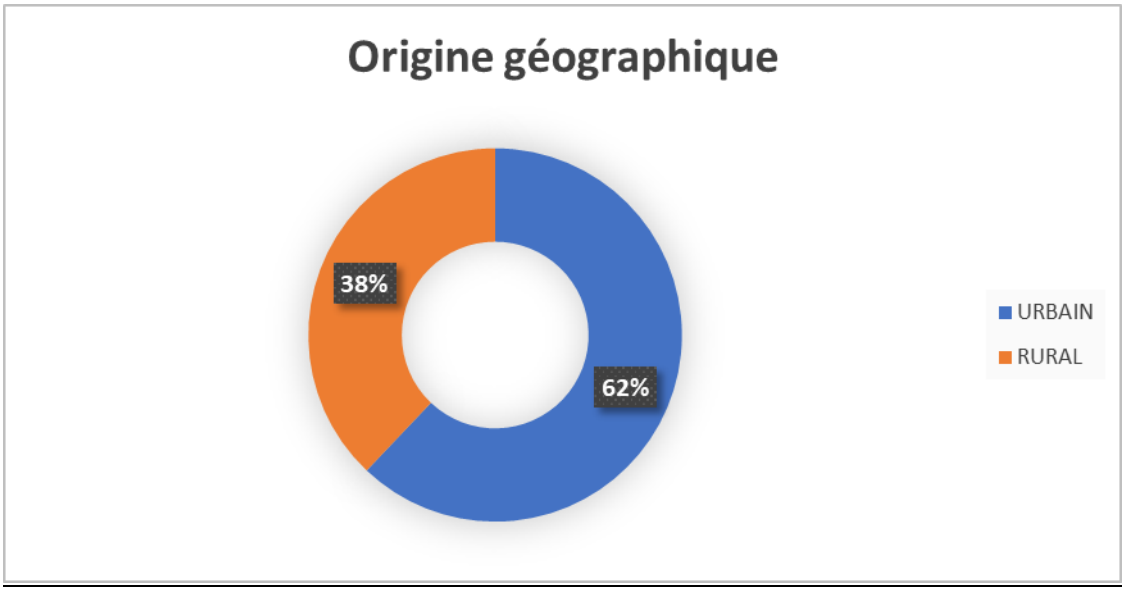


Figure 5: répartition selon l'origine géographique

5. Répartition selon le niveau socioéconomique :

Le niveau socioéconomique était bas dans 73% des cas.

Une couverture sociale existait dans 57,5% à type de RAMED/AMO chez 80% des patients.

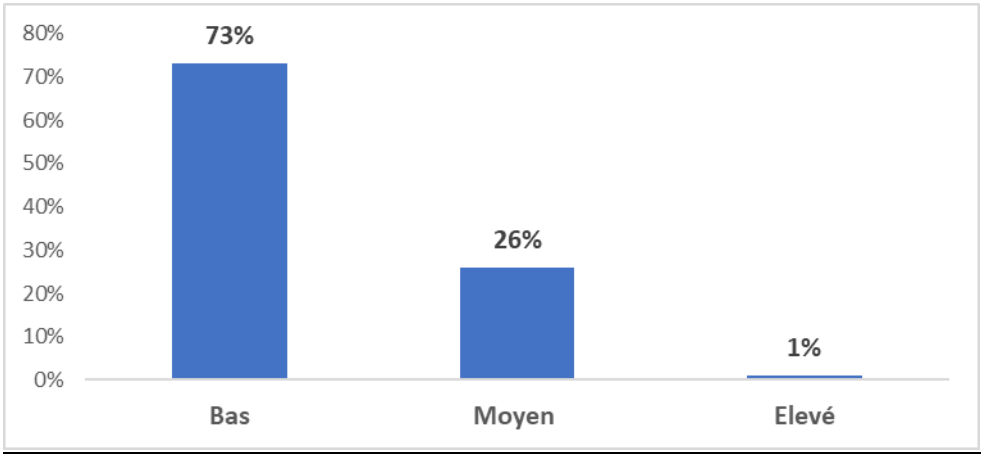


Figure 6:répartition selon le niveau socioéconomique

6. ATCD et comorbidités :

Tableau 1: Répartition en fonction des antécédents

ATCD	Nombre des patients	%
DIABETE	15	17%
HTA et/ou Cardiopathie	27	31%
Neuropsychiatriques : ○ AVC ○ Démence ○ Epilepsie ○ Dépression ○ Psychose	11 6 1 1 2 1	12,6%
Maladies auto-immunes : ○ Thyroïdite ○ Vitiligo ○ Cirrhose biliaire primitive	4 2 1 1	4,6%
Toxicoallergiques	6	7%
Prise médicamenteuse récente (≤ 15 jours) : ○ Allopurinol ○ Sulfaméthoxazole/Triméthoprime ○ Vaccin Prevenar°	3	3%
Chirurgicaux	17	20%
Asthme	4	5%
Insuffisance rénale chronique	2	2%
Néphropathie	3	3%

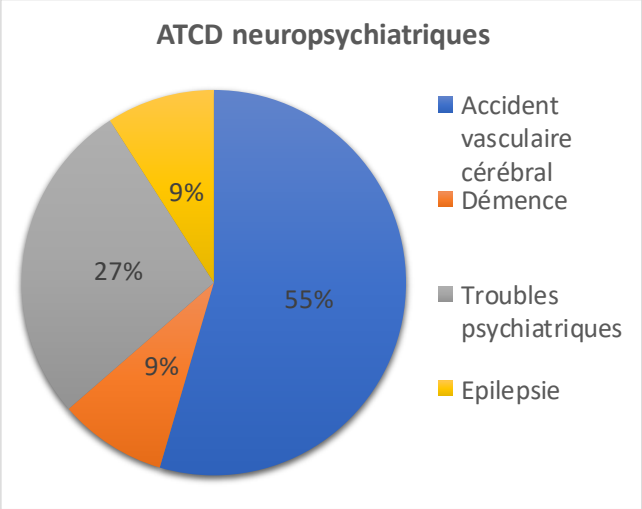


Figure 7: Comorbidités neuropsychiatriques

- Aucun malade n'avait un cas similaire dans la famille .1

II. Profil clinique

1. Localisation initiale de l'éruption :

Le début de l'éruption était cutané chez 78 patients soit 90% des cas et muqueux chez 9 patients soit 10% des cas.

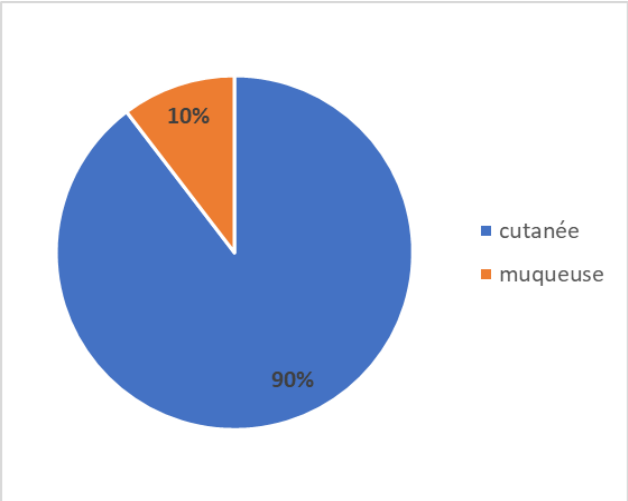


Figure 8: Répartition en fonction de la localisation initiale de l'éruption

2. Manifestations cliniques :

2.1 Les signes fonctionnels :

- Un prurit a été noté chez 84 patients soit 96,5%

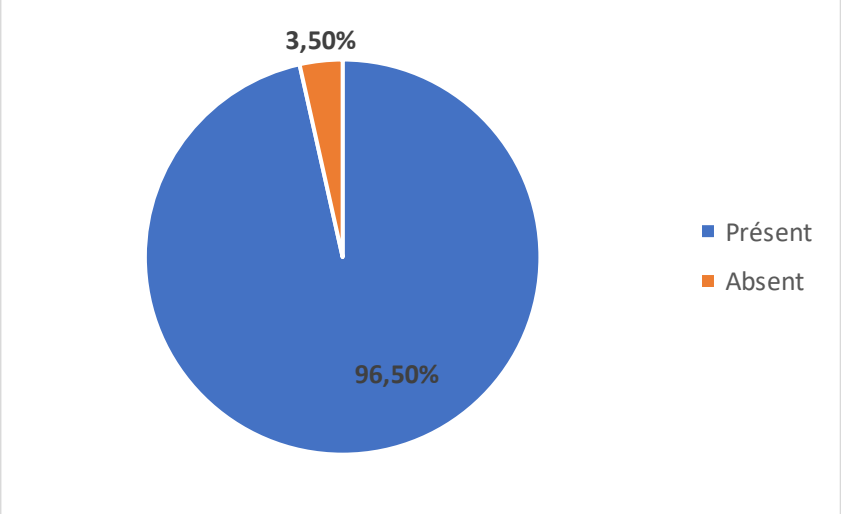


Figure 9: Répartition en fonction du prurit

Comme signes généraux :

- Une altération de l'état général faite d'asthénie, amaigrissement et anorexie a été notée chez 22 malades soit 25% des cas.
- Une fièvre modérée a été notée chez 7 patients soit 8% des cas.
- Une atteinte muqueuse a été associée dans 40% des cas et plus notée dans la pemphigoïde cicatricielle.

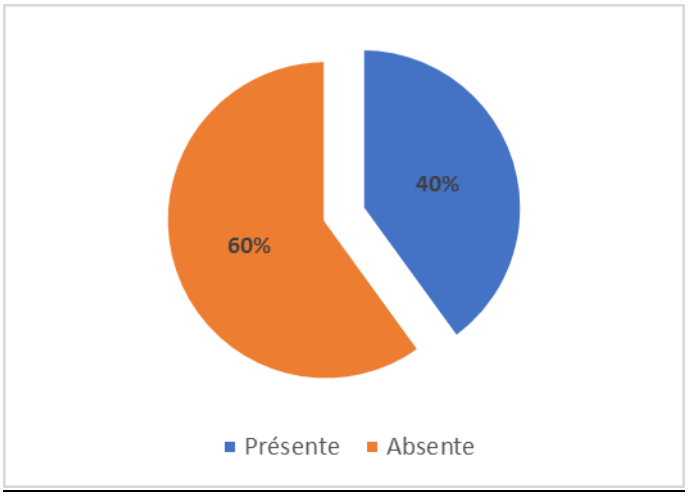


Figure 10 : Répartition en fonction de l'atteinte muqueuse

- L'atteinte muqueuse était dominée par l'atteinte buccale :

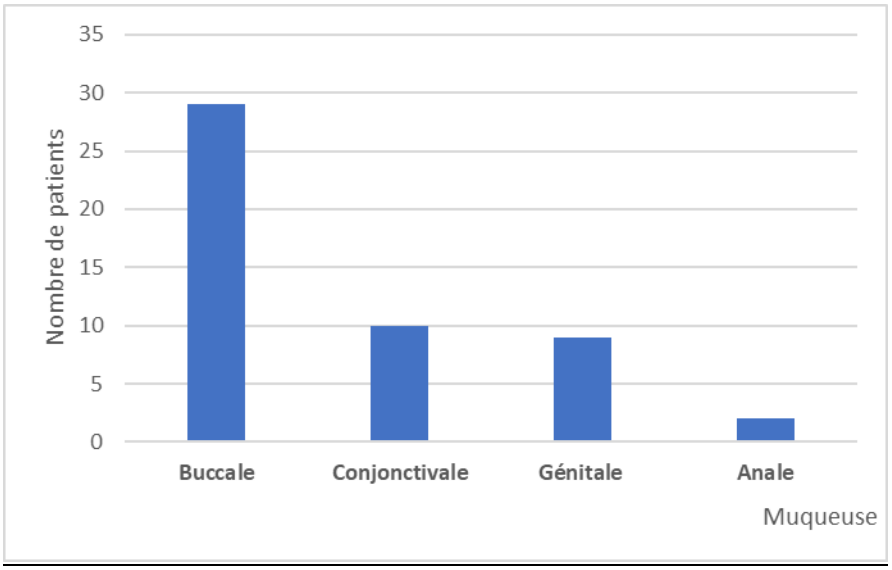


Figure 11:Types d'atteinte muqueuse

2.2 Les signes physiques :

- Bulles tendues observées dans 92% des patients .
- Lésions urticariennes associées chez 47% des patients .
- La topographie prédominante de l'éruption : tronc et racines des membres dans 79% des cas .
- Le signe de Nikolsky a été systématiquement recherché chez tous les patients et retrouvé négatif dans 96,5% des cas.

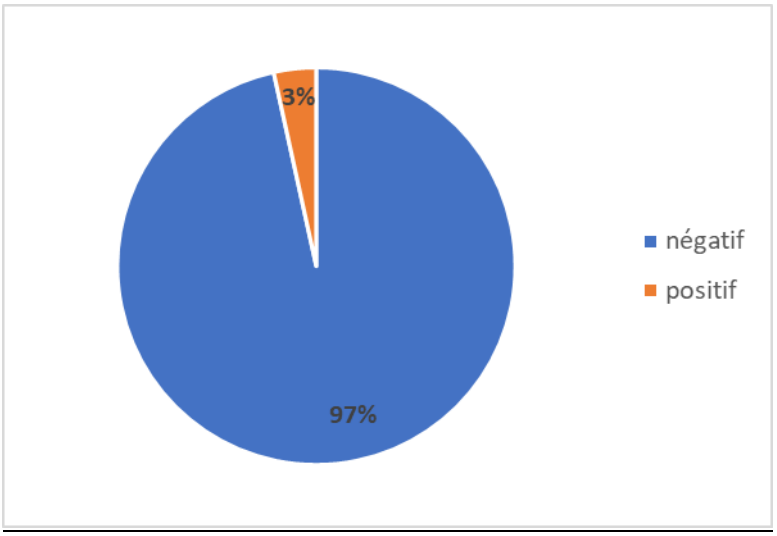


Figure 12: : Répartition en fonction de signe de Nikolsky

3. Surface cutanée atteinte:

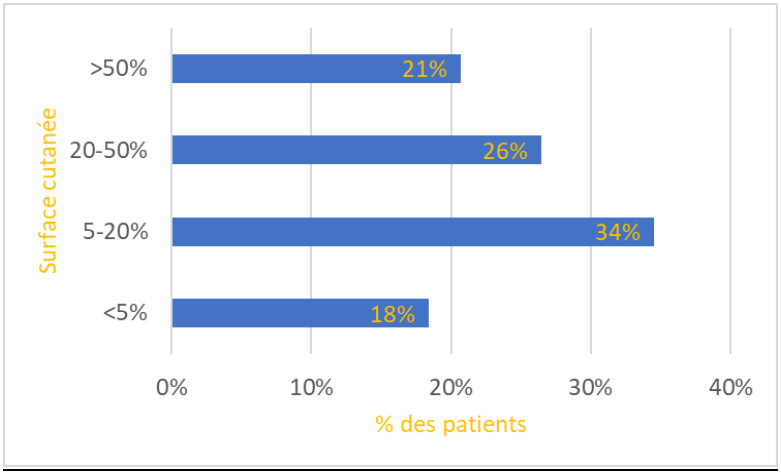


Figure 13:Répartition en fonction de la surface cutanée atteinte

4. Score d'activité BPDAI à l'admission :

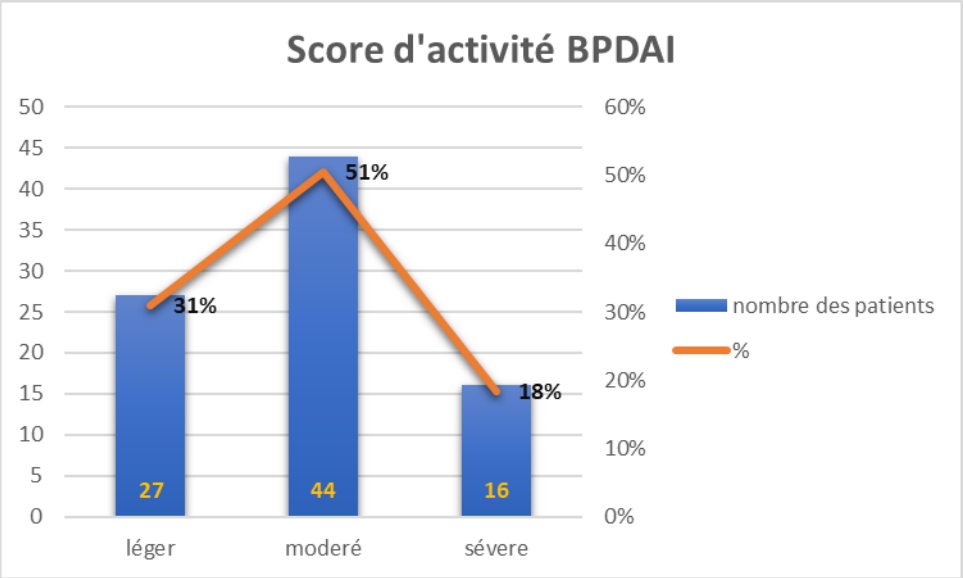


Figure 14:Répartition selon le score d'activité BPDAI

5. L'infection cutanée associée à l'admission :

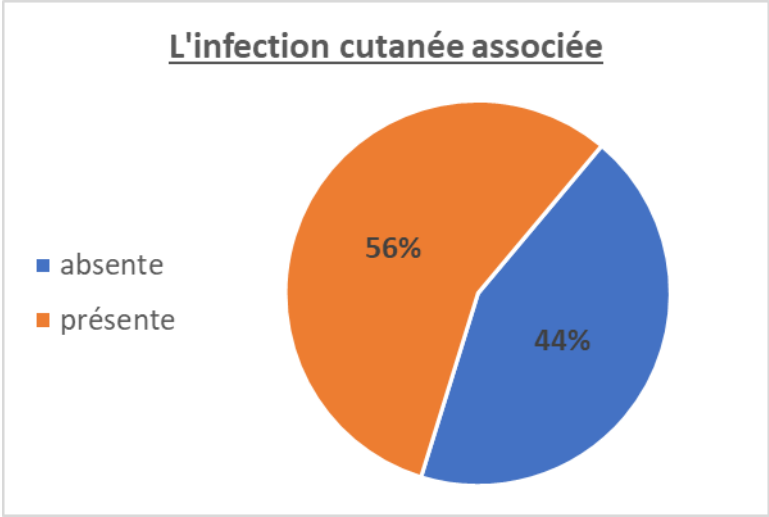


Figure 15: Répartition en fonction de l'infection cutanée associée à l'admission

Une infection cutanée associée a été notée chez 56% des patients à l'admission dominée par l'infection bactérienne :

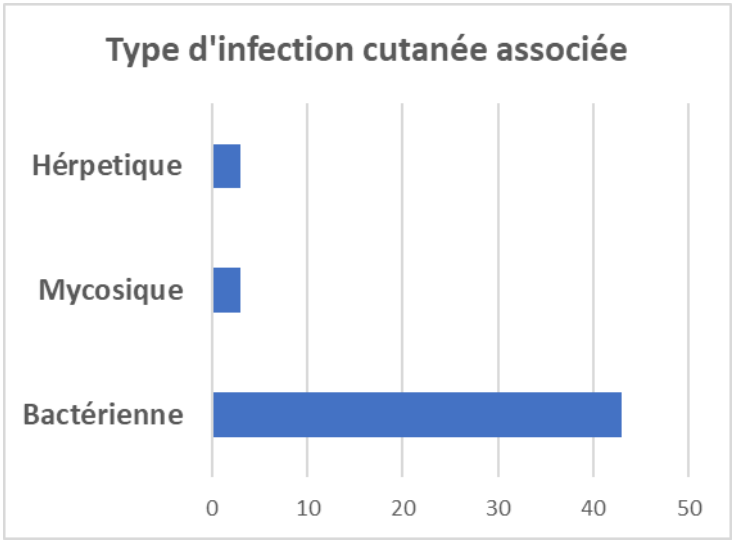


Figure 16: Répartition en fonction du type de l'infection cutanée associée à l'admission

III. Profil paraclinique :

1. Diagnostic positif

a) Histopathologie :

- Le diagnostic positif nécessite une confirmation histopathologique.
- Une biopsie cutanée a été réalisée chez tous les patients de notre série, montrant un aspect morphologique compatible avec une pemphigoïde :
  - ❖ Décollement sous-épidermique , riche en polynucléaires éosinophiles et infiltrat inflammatoire du derme contenant des éosinophiles avec quelques polynucléaires neutrophiles et lymphocytes.

b) Immunopathologie :

- L'immunofluorescence directe (IFD) a été pratiquée chez tous les patients :
  - ✓ Elle a été positive chez 85 patients soit 98% des cas.
  - ✓ Objectivant des dépôts linéaires d'IgG et du C3 au niveau de jonction dermo-épidermique.

- L'immunofluorescence indirecte (IFI) a été réalisée chez 12 patients soit 13,8% des cas, permettant la mise en évidence des anticorps anti peau de type :
  - ✓ Anticorps anti-membrane basale.

c) Biologie :

- Une hyperéosinophilie était notée chez 56 patients soit 64% des cas (moyenne : 1110/ul).
- Un syndrome inflammatoire à l'admission avec CRP élevée était enregistré chez 39 patients soit 44,8% des cas.

2. Bilan de retentissement :

- Tous les patients de notre série ont eu un bilan de retentissement, à la recherche d'une déshydratation et /ou une infection, comprenant :
  - Numération formule sanguine (NFS) - Plaquettes
  - Ionogramme complet
  - Bilan rénal
  - Protéine C réactive (CRP)
  - Vitesse de sédimentation (VS)
  - Examen cytobactériologique des urines (ECBU)
  - Radiographie thoracique
- Une déshydratation a été notée chez 30 patients soit 34% des cas.

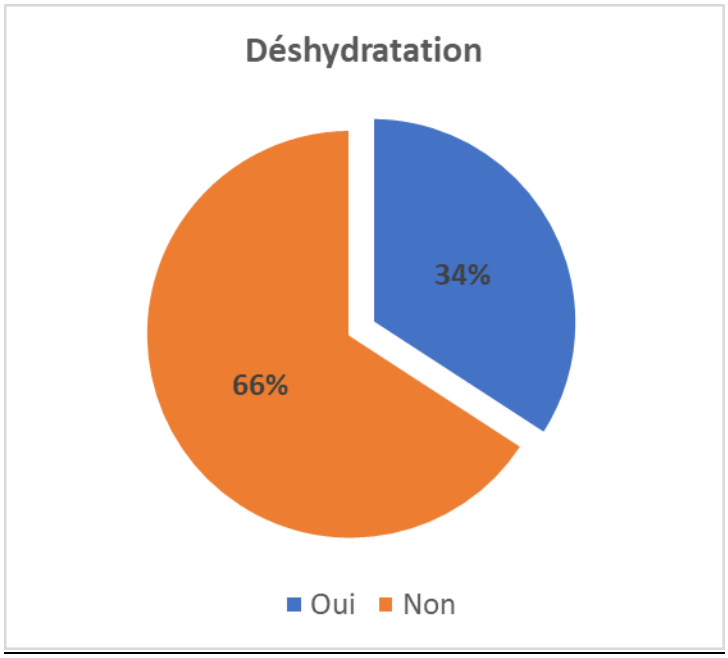


Figure 17: répartition selon la déshydratation

- Une infection a été notée chez 41 patients soit 47% des cas de type :
  - Infection urinaire chez 24 patients .
  - Infection pulmonaire de type Covid chez 8 patients.
  - Infection digestive chez 4 patients.
  - Un choc septique était noté chez un seul patient.

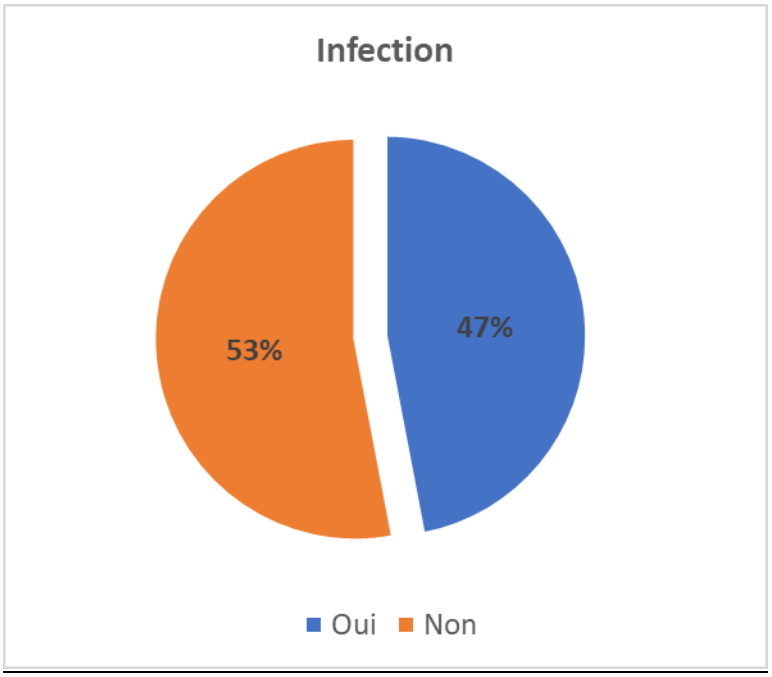


Figure 18: Répartition selon l'infection2

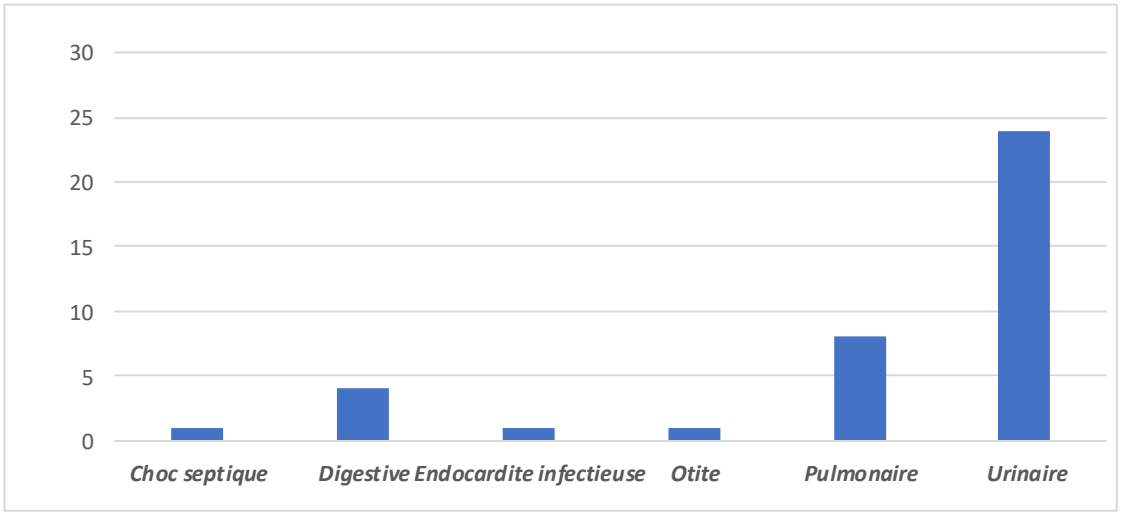


Figure 19:Répartition selon les types d'infection

3. Bilan pré-thérapeutique :

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan pré-thérapeutique fait de :

- NFS
- Plaquettes
- Ionogramme complet

- Albuminémie, protidémie
- Electrophorèse des protéines EPP
- Glycémie à jeun, Hba1c
- CRP, VS
- Vitamine D et bilan phosphocalcique
- ECBU
- Sérologies virales(Hépatite B et C)
- Bilan lipidique complet
- Bilan hépatique complet
- Ostéodensitométrie(ODM)
- Bilan rénal
- Radiographie standard du thorax
- Echographie abdominopelvienne
- Electrocardiogramme (ECG)
- Examen ophtalmologique

- Une anémie inflammatoire a été notée chez 25 patients soit 28,73%.
- Une hypoalbuminémie a été notée chez 17 patients soit 19,54% .
- Une hypovitaminose D a été notée chez 31 patients 35,63%.
- Une ostéoporose a été notée chez 10 patients soit 11,5%.
- Fonction rénale perturbée chez 8 patients soit 9,19%.
- Une sérologie syphilitique a été positive chez un seul patient soit 1,14% .

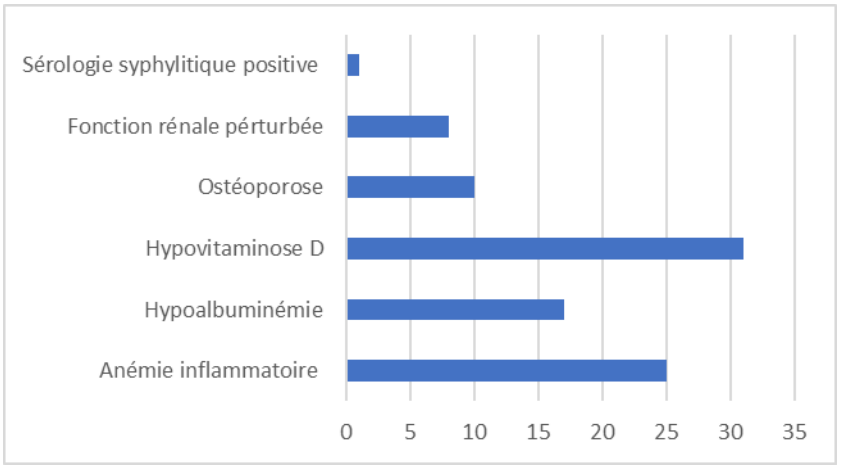


Figure 20: Anomalies retrouvées du bilan préthérapeutique

IV. Répartition des formes de la pemphigoïde :

On note :

- 68 cas de **pemphigoïde bulleuse (PB)** soit 78% des cas :
  - Age moyen : 70,8 ans (45 ans – 96 ans)
  - On note une prédominance féminine avec un sexe ratio F/H : 1,95
- 11 cas de **pemphigoïde gestationis (PG)** soit 13% des cas :
  - Age moyen des patientes : 29 ans (18- 48ans).
  - 6 patientes ont développé les lésions pendant la grossesse :
    - Au cours du troisième trimestre : 3 patientes
    - Au cours du deuxième trimestre : 3 patientes
  - 4 patientes ont développé les lésions en post partum avec 2 enfants vivants et 2 morts nés
  - Les anomalies associées pendant la grossesse ; on note :
    - Une prééclampsie sévère compliquée de HELLP syndrome a été notée chez une seule patiente
    - Une HTA gravidique a été notée chez une patiente
  - Une prise médicamenteuse de sulfamétoxazole/triméthoprime a été notée chez une patiente en postpartum 12 heures avant l'apparition des lésions.
  - La topographie des lésions : abdomen au niveau périombilicale
- 5 cas de **pemphigoïde cicatricielle (PC)** soit 6% des cas :
  - Age moyen : 71,6 ans (52 ans – 89 ans)
  - On note une nette prédominance féminine avec un sexe ratio F/H de 4 (4 femmes et un seul homme).
  - Atteinte muqueuse présente dans 100% des cas de PC dominée par l'atteinte buccale .

- 3 cas de **pemphigoïde infantile s**oit 3% des cas :
  - Un garçon âgé de 11 ans
  - Une fille âgée de 8 ans
  - Un nourrisson âgé de 6 mois avec notion de vaccination par Prévenar® 15 jours avant l'apparition des lésions (La poursuite du calendrier vaccinal n'a pas entraîné de nouvelle poussée.)
  - La topographie dominante : palmoplantaire.

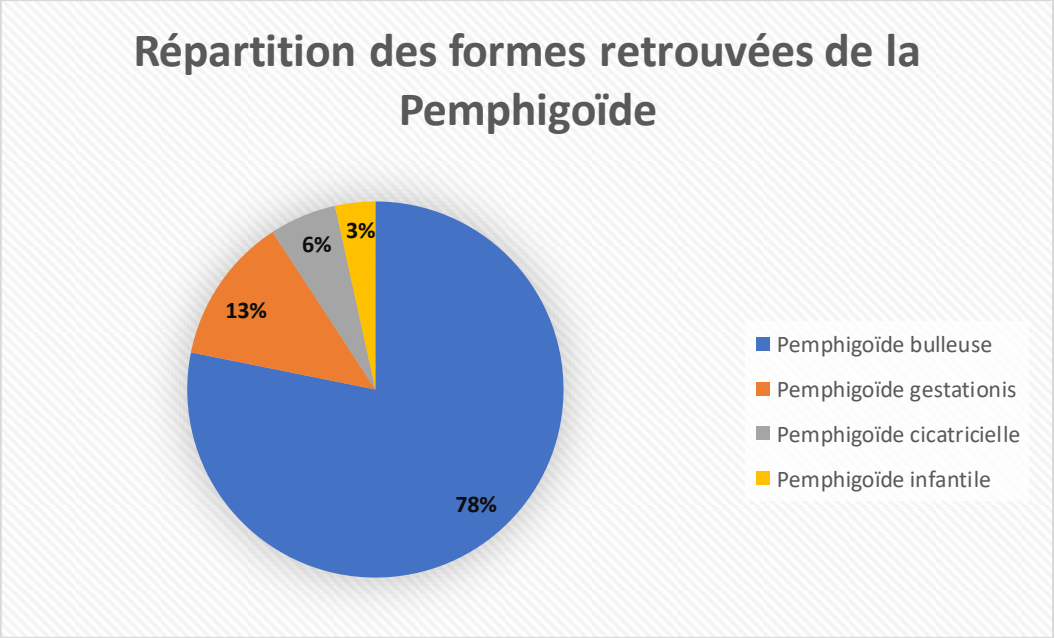


Figure 21: Répartition des formes de pemphigoïde

FIGURE 22:PEMPHIGOIDE BULLEUSE CHEZ UNE PATIENTE DE 58 ANS (PHOTO DU SERVICE)

V. Traitement :

1. Traitement de fond :

- Une corticothérapie locale forte seule a été prescrite chez 17 patients soit 19,54% des cas.
- Une corticothérapie par voie générale a été administrée chez 70 patients soit 80,46% des cas :
  - ✓ La dose moyenne lors du traitement d'attaque était de 0,55 mg/kg/j d'équivalent de prednisone par voie orale (0,5-1,5 mg/kg/j).
  - ✓ D'autre part , 3 cas (3,4%) ont reçu des bolus de méthylprednisolone (Solumèdrol®) en association à la prednisone .
- Les immunosuppresseurs ont été utilisés en seconde intention ou en association à la corticothérapie chez 12 patients soit 13,8% des cas.

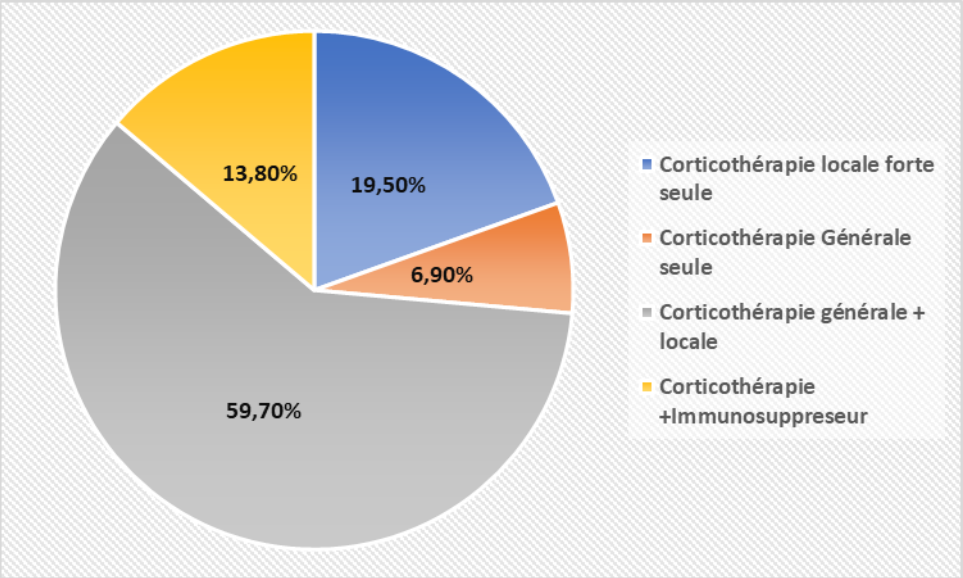


Figure 23: Conduites thérapeutiques pratiquées dans notre série

- Les immunosuppresseurs étaient indiqués devant des formes sévères et/ou corticorésistantes, ou après complications de la corticothérapie générale et ce dans un but d'épargne cortisonique :
    - ✓ Cyclophosphamide (Endoxan®) : chez 9 patients sous forme de bolus de 1g à une moyenne de 3 bolus (1 – 6 bolus).
    - ✓ Dapsone : était prescrite chez 7 patients à une dose de 50 mg/j à 100 mg/j.
    - ✓ Méthotrexate : chez 2 patients avec des doses allant de 5 à 20 mg/semaine.

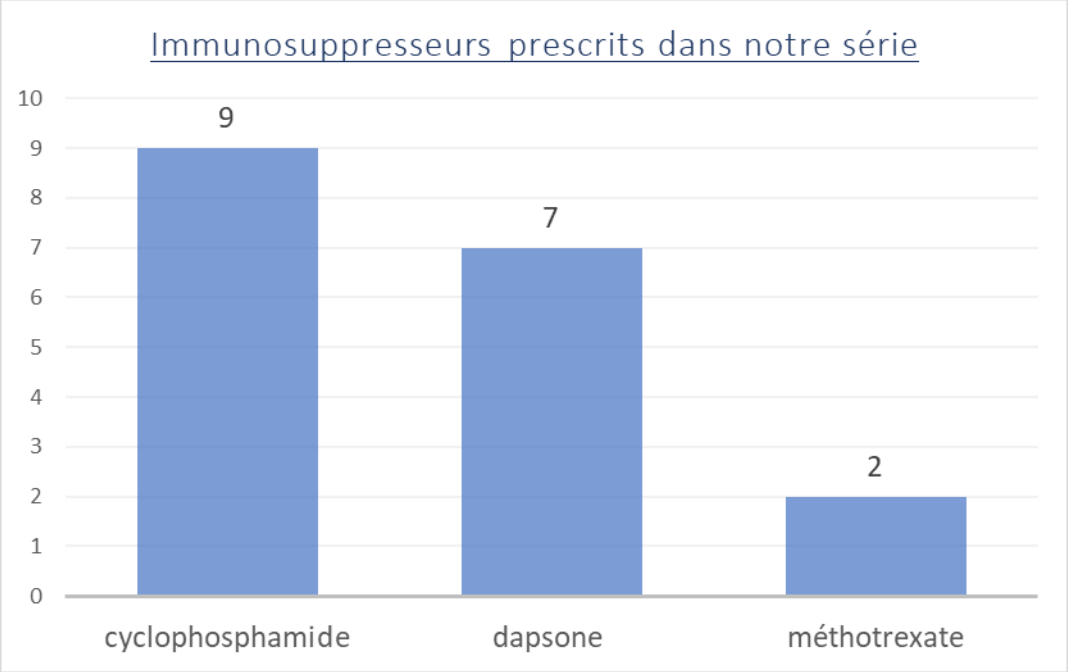


Figure 24: Immunosuppresseurs prescrits dans notre série.

- Tous nos patients ont eu d'un traitement local :
    - ✓ Bains quotidiens à base d'antiseptique.
    - ✓ Des pansements aux tulles gras.
    - ✓ Bains de bouche analgésiques si atteinte buccale .
    - ✓ Collyres et larmes artificielles si atteinte oculaire.

- ✓ Antibiothérapie locale à base d'acide fusidique si infection cutanée.

- Un traitement antiprurigineux à base d'Antihistaminiques de deuxième génération a été administrée chez : 84 patients soit 96,5% des cas.
- Une antibiothérapie par voie générale de type bêtalactamines (Amoxicilline-acide clavulanique et/ou d'aminosides (Gentamicine) était prescrite chez 30 patients soit 34,5% des cas .
- Une anticoagulation préventive à base de HBPM(LOVENOX°) a été prescrite chez les patients grabataires (21 patients soit 24,3%) afin de prévenir les complications du décubitus ,
- Autres mesures thérapeutiques :
  - ✓ *Après rémission, la dégression* de la corticothérapie a été faite de façon progressive avec une moyenne de 5mg tous les 10 jours .
  - ✓ Chez tout patient ayant reçu une corticothérapie au long cours ; on a associé *des mesures adjuvantes* :
    - Contrôler l'apport calorique .
    - Régime hyposodé ,hypoglucidique, hyperprotidique.
    - Activité physique régulière.
    - Supplémentation calcique et potassique.
  - ✓ *Education thérapeutique :*
    - Informer le malade sur sa maladie
    - Nécessité d'un suivi régulier
    - Education sur les complications liées au traitement
    - Education sur les éventuelles effets secondaires et comment les prévenir

⇒ Assurer une bonne observance du traitement avec un minimum d'effets indésirables.

✓ *Surveillance :*

- Clinique :

- Poids tous les mois , tension artérielle, examen de la peau, trophicité musculaire
- Chercher les signes d'infection et du sepsis
- Evaluer l'état psychiatrique du malade
- Examen ophtalmologique tous les ans

- Paraclinique :

- NFS
- CRP
- Glycémie à jeun
- Bilan lipidique
- Ionogramme
- ECBU
- Radiographie thoracique
- Ostéodensitométrie

VI. Evolution :

- Une rémission complète était notée chez 36 patients soit 41,4% des cas.
- Une rémission partielle était notée chez 37 patients soit 42,5% des cas.
- Une rechute était notée chez 10 patients soit 11,5% des cas , nécessitant une seconde hospitalisation ; les causes des rechutes étaient dominées par la mauvaise observance et l'arrêt du traitement.
- Un décès par choc septique était noté chez un seul patient soit 1,15% des cas.
- Une corticorésistance était notée chez 2 patients soit 2,3% des cas .
- Les complications étaient observées chez 54 patients soit 62% de type :
  - Infectieuses dans 47,12% des cas dominées par l'infection urinaire.
  - Hématologiques dans 28,73% des cas à type d'anémie inflammatoire.
  - Thromboemboliques dans 4,6% des cas : 2 cas d'embolie pulmonaire , 1 cas d'œdème aigu du poumon et 1 cas d'ischémie des membres inférieurs.
  - Ostéoporose cortisonique dans 11,5% des cas.

- Une insuffisance rénale fonctionnelle dans 5,75% des cas .

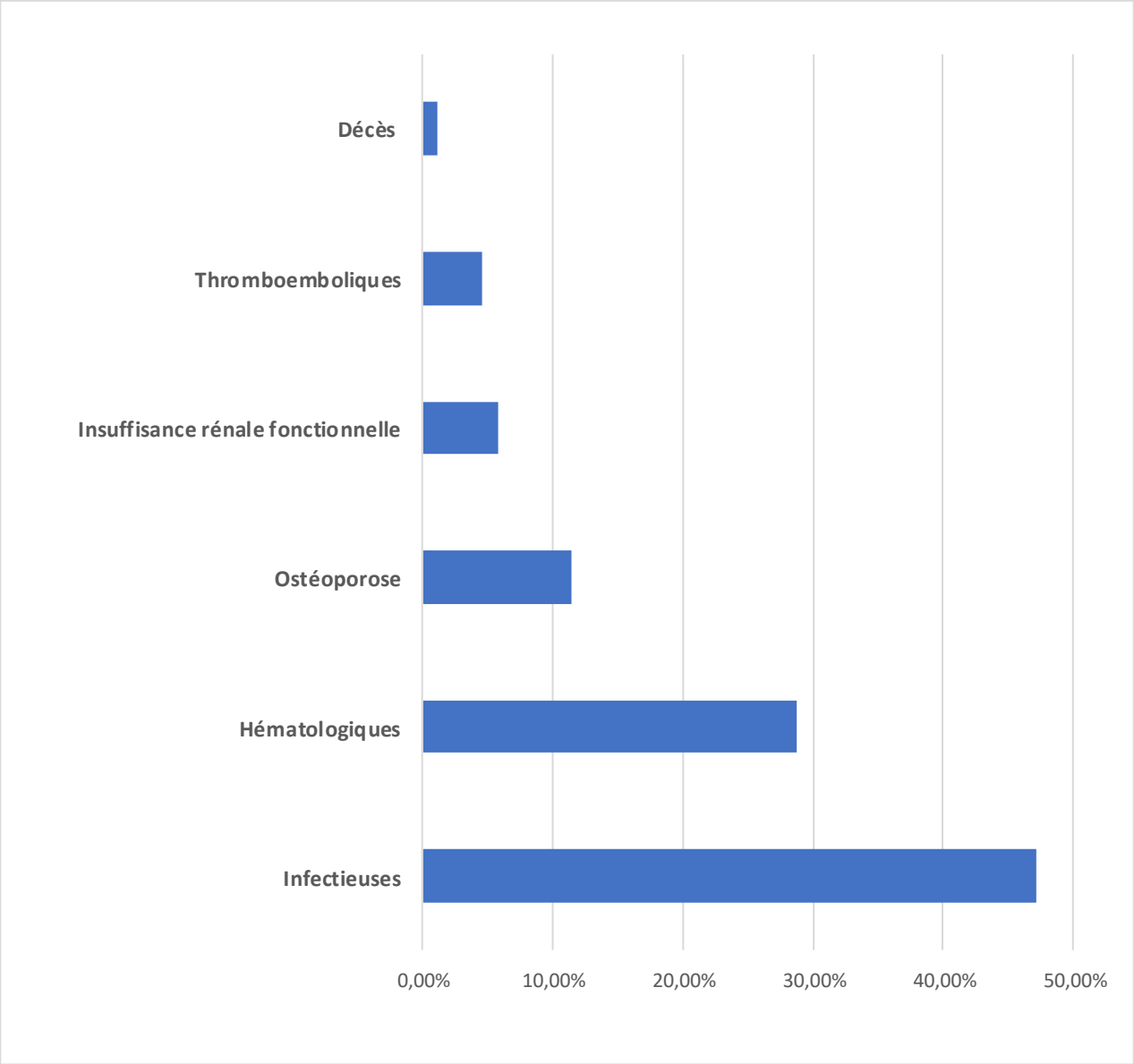


Figure 25: Répartition des complications

VII. Estimation du coût de prise en charge :

- La durée moyenne de l'hospitalisation était de 20 jours avec un maximum de 43 jours et un minimum de 3jours.
- Des hospitalisations multiples ont été observées chez 12 patients .
- Les patients étaient réhospitalisés en cas de rechute ou pour l'administration des bolus d'Endoxan à l'hôpital du jour .
- 32 patients étaient accompagnés lors de leur séjour au service soit 36,7% .
- Le coût moyen de chaque hospitalisation était de 5480 DH avec des extrêmes allant jusqu'à 15000 DH .

DISCUSSION

I. Rappel histologique de la jonction dermo-épidermique :

La jonction dermo-épidermique également dénommée membrane basale épidermique, est la région acellulaire qui sépare le derme de l'épiderme.

La complexité de sa structure et son importance fonctionnelle font de la jonction dermo-épidermique (JDE) une zone à part entière .(5)

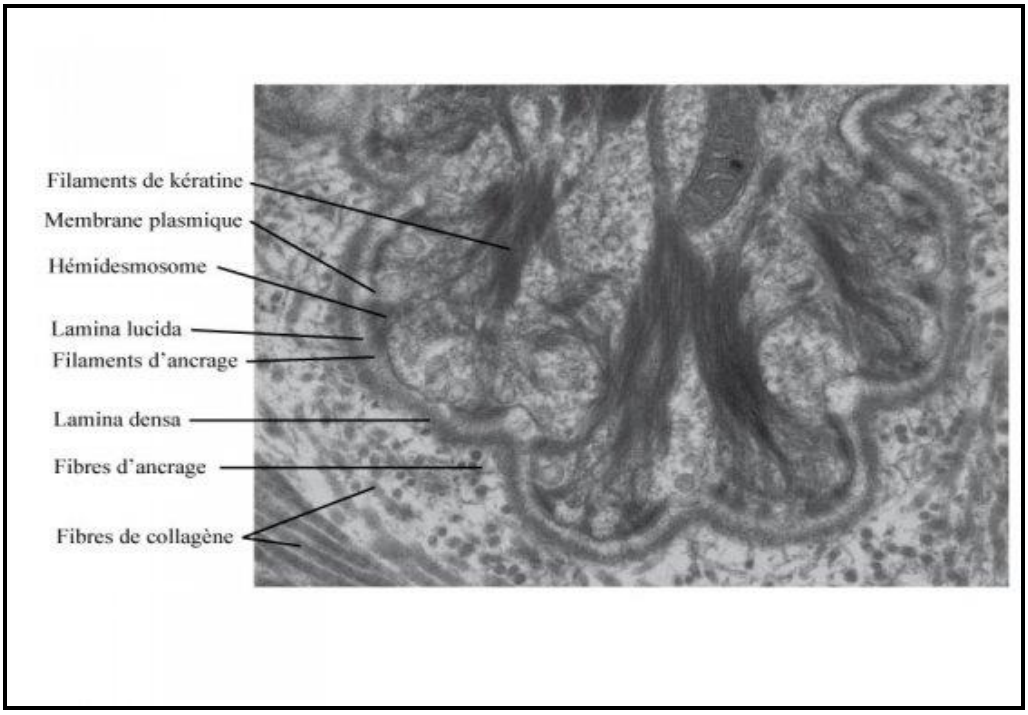


FIGURE 26: VUE AU MICROSCOPE ÉLECTRONIQUE À TRANSMISSION DE LA JONCTION DERMO-ÉPIDERMIQUE DE LA PEAU HUMAINE(6)

1. Structure de la jonction dermo-épidermique :

a. Microscopie optique : (6)

- Après fixation et coloration standard, la JDE n'est pas individualisée.
- Après colorations spéciales (PAS ou Giemsa lent, notamment), elle apparaît comme : une ligne ondulée :
  - Entre les kératinocytes basaux et le derme papillaire
  - Fine et homogène

- Où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme, dites « crêtes épidermiques », et celles du derme dans l'épiderme, dites « papilles dermiques », dont l'ensemble forme le derme papillaire.

- La JDE se prolonge sans solution de continuité autour des annexes cutanés :
  - Follicules pilo-sébacés
  - Glandes sudoripares

b. Microscopie électronique : (6)

De la superficie à la profondeur, la JDE se compose de quatre zones :

- La **membrane plasmique** : des cellules basales de l'épiderme : kératinocytes, mélanocytes, cellules de Merkel :
  - ✓ Au niveau des kératinocytes ; la JDE présente des complexes d'ancrage de l'épiderme sur le derme
  - ✓ Les complexes d'ancrage sont constitués par :
    - *Hémidesmosomes*
    - *Plaques d'ancrage* : sur lesquelles s'insèrent les tonofilaments
    - *Filaments d'ancrage*
    - *Fibrilles d'ancrage*
  - ✓ Les hémidesmosomes : relient la cellule à la membrane basale en ancrant le cytosquelette de kératines de la cellule à la lame basale, ils sont composés de trois plaques denses :
    - *Une plaque interne* : à laquelle sont reliée des filaments intermédiaires de type cytokératines (K5 et K14) par l'intermédiaire de la plectine et de **l'antigène de la pemphigoïde bulleuse de 230 kDa ou BP230**

- *Une plaque externe :* accolée à la membrane cytoplasmique
- *Une plaque sous-basale* : dans la lamina lucida, formée par la jonction entre les deux protéines transmembranaires, l'intégrine α6β4 et l'antigène de la pemphigoïde bulleuse de 180 kDa ou BP180

- **La lamina lucida** : (LL), claire aux électrons :
  - ✓ Epaisseur : 20 à 40 nm
  - ✓ Elle est traversée par des filaments d'ancrage, qui sont riches en laminine 332
- **La lamina densa** : (LD), dense aux électrons :
  - ✓ Epaisseur variable avec l'âge : 30 à 60 nm
  - ✓ Elle est majoritairement constituée de collagène de type IV
  - ✓ Elle constitue une zone d'ancrage intermédiaire pour les filaments d'ancrage issus de l'épiderme et les fibres d'ancrage issues de la zone fibrillaire du derme papillaire.
- **La zone fibrillaire** :
  - ✓ Elle comprend des fibres d'ancrages d'une épaisseur de 20 à 60 nm
  - ✓ Les fibres d'ancrage sont constituées de collagène de type VII.

2. Rôles de la jonction dermo-épidermique :

- Adhésion dermo-épidermique : Support mécanique :
  - ❖ Altération d'origine immunologique ou génétique d'une des molécules entrant dans sa composition : Dermatose bulleuse sous épidermique

- Cicatrisation :
    - ❖ L'intégrité de la JDE est indispensable à la migration des kératinocytes basaux : 1ère étape de la restitution de l'épiderme (réépidermisation)
- Barriere sélective entre l'épiderme et le derme :
    - ❖ Limitant ainsi le passage des molécules et des cellules de l'une à l'autre
- Transmission des signaux :
    - ❖ Entre la matrice extracellulaire et les cellules de l'épiderme grâce à certaines molécules de la JDE
- Croissance et différentiation kératinocytaire.

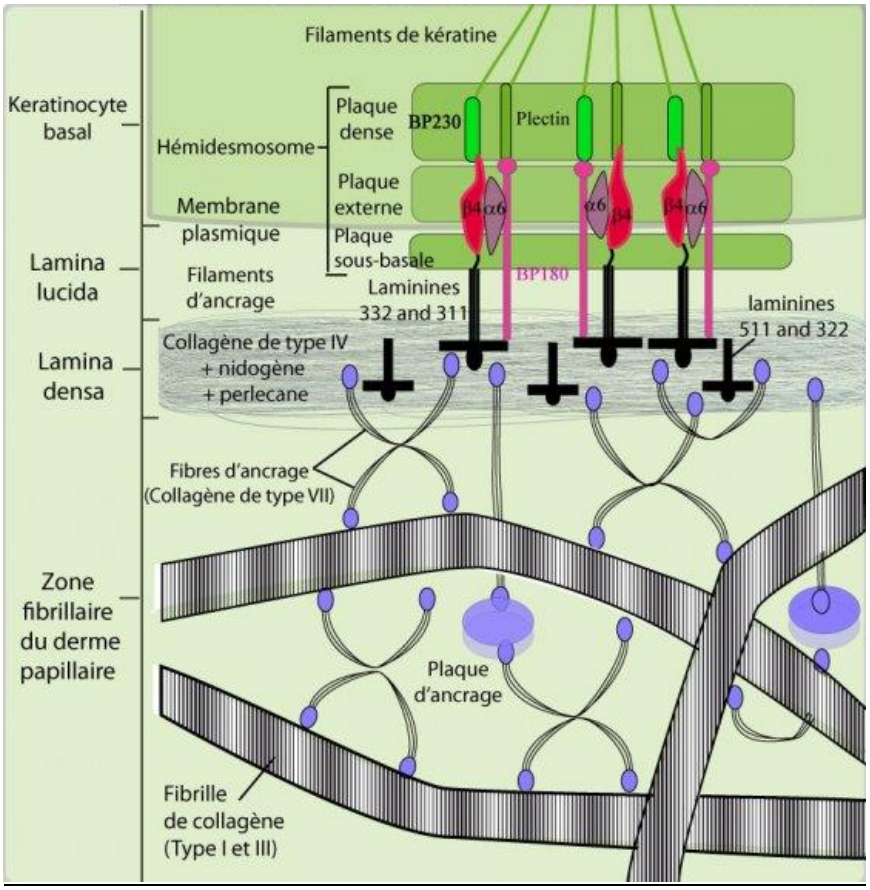


FIGURE 27 : REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DE LA JONCTION DERMO-ÉPIDERMIQUE(6)

c. Immunohistochimie : (5)

Au niveau de la JDE, existe des constituants spécifiques :

- ✓ Différents des constituants universels des membranes basales
- ✓ Particulièrement importants dans le maintien de l'adhérence dermo-épidermique :
  - L'antigène BP 230 (bullous pemphigoid antigen 230 kDa)
  - La plectine
  - L'intégrine α6β4 et l'antigène BP 180 (ou collagène XVII)
  - Molécules transmembranaires des hémidesmosomes
  - Les laminines 5 et 6 au niveau des filaments d'ancrage
  - Le collagène VII au niveau des fibrilles d'ancrage

II. Définition :

Les pemphigoïdes font partie des dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques , dont la pemphigoïde bulleuse (PB) est la plus fréquente , elle représente 70 %. (7) .

Elle touche avec prédilection le sujet âgé .

Elle se définit sur le plan immunologique par une auto-immunisation contre deux macromolécules de structure de l'hémidesmosome d'une masse moléculaire de 230 kDa (appelée BPAG1 ou AgPB230, situé dans la partie intracellulaire de l'hémidesmosome) et de 180 kDa (appelée BPAG2, AgPB180 ou collagène XVII, de structure collagénique et transmembranaire) .

Il s'agit d'une maladie grave dont le taux de mortalité en France reste élevé (environ 30 % après un an de traitement).(7)

Elle se caractérise cliniquement par des bulles tendues, à contenu clair, souvent de grande taille et apparaissant en bordure de plaques érythémateuses, sans signe de Nikolsky. Le prurit est généralement très marqué et invalidant. Les lésions sont symétriques, avec une prédilection pour les faces de flexion des membres, la face antéro-interne des cuisses et l'abdomen. Les lésions muqueuses sont rares, atteignant surtout la muqueuse buccale (10 à 20 % des cas).

L'évolution se fait par poussées successives, les bulles guérissant sans laisser de cicatrices .

• La pemphigoïde cicatricielle : ou pemphigoïde des muqueuses est une maladie rare fait partie des dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) sous épidermiques. Elle est caractérisée cliniquement par son atteinte élective des muqueuses et son évolution synéchiante. L'atteinte cutanée est inconstante.

La forme la plus fréquente touche les muqueuses, notamment buccale et oculaire. [8] • La pemphigoïde de la grossesse (PG) est une dermatose bulleuse auto-immune rare, touchant une femme enceinte sur 20 000 à 50 000. La PG est liée à des auto-anticorps anti-BP180 dont la synthèse est consécutive à une rupture de la tolérance immunologique mère—fœtus. [9]

III. Epidémiologie :

A. Fréquence :

- Dans notre étude menée au service de dermatologie de CHU Mohammed VI à Marrakech , on estime la fréquence à environ **8** nouveaux cas par an .
- Au monde :

L'incidence se situe entre **2,4** et **21,7** nouveaux cas par million d'habitants par an à travers le Monde . (8)

- Au Maroc : l'épidémiologie de la pemphigoïde est peu connue , très peu d'études ont été menées sur la pemphigoïde bulleuse :

✓ Une seule série a été publiée en 2018 à Casablanca : (9)

Une étude rétrospective monocentrique allant de janvier 2000 à décembre 2017 : une série de 147 cas de pemphigoïde bulleuse confirmée ont été colligés, soit une fréquence annuelle estimée de **8** nouveaux cas par an . (9)

- En Europe :

✓ La prévalence est estimée à 1/4 000 . (10)

✓ L'incidence est estimée :de **4,5 à 14** cas par million d'habitants par an . (11)

- En Asie :

  L'incidence estimée : 5,6 cas par million d'habitants par an.(12)

- En Algérie :

L'incidence est estimée à **5,7** cas/million d'habitants/an. (13)

- En France :

- ✓ L'incidence est aux alentours de 1000 à 1500 nouveaux cas par an en France, soit **15 à 23** nouveaux cas par an et par million d'habitants. Cette incidence est beaucoup plus importante chez les personnes âgées. Elle atteint 200 cas par million d'habitants et par an chez les personnes de plus de 70 ans. (14)
- ✓ La prévalence est aux alentours d'une personne sur 40 000. (15)

- Aux États-Unis :

  L'incidence estimée : **10** cas par million d'habitants par an . (11)

- Au Royaume-Uni :

L'incidence annuelle estimée : 42,8 cas par million d'habitants. (8)

- L'incidence de la pemphigoïde bulleuse varie à l'échelle mondiale, est généralement faible mais semble augmenter avec le temps. Le fardeau de la maladie est probablement sous-estimé. (12)
- De plus, un corpus de preuves rapporte une tendance remarquable à l'augmentation de l'incidence de la pemphigoïde bulleuse :

TABLEAU 2 : AUGMENTATION DE L'INCIDENCE DE LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE À TRAVERS DIFFÉRENTES POPULATIONS : (8)

Pays	1er taux d'incidence	2ème taux d'incidence	3ème taux d'incidence	Augmentation*
France	6.7 (1986–1992)	21.7 (2000–2005)		3.3–fois en 14 ans
Allemagne	6.1 (1989–1997)	6.6 (1989–1994)	13.4 (2001–2002)	2.2–fois en 8 ans
Royaume-Uni	10.0 (1985)	14.0 (1991–2001)	42.8 (2001–2004)	4.3 en 17 ans

Taux d'incidence : nombre de cas par million d'habitants par an. Les chiffres entre parenthèses indiquent les années où l'incidence a été déterminée . La période pendant laquelle l'augmentation s'est produite a été estimée en calculant la différence entre le point médian des premières et dernières périodes de suivi*

Cette montée rapide a été attribuée à plusieurs facteurs présumés, notamment l'amélioration des modes de vie, une meilleure éducation ainsi que des soins de santé et une médecine avancés . Étant donné que le taux d'incidence de la pemphigoïde bulleuse augmente avec l'âge, la longévité accrue explique en partie l'augmentation de l'incidence globale de la PB au fil des années . (8)

B. L'âge :

- Dans la littérature , la pemphigoïde bulleuse touche essentiellement les personnes âgées de **plus de 70 ans**. Exceptionnellement, des adultes plus jeunes, voire des enfants, peuvent être atteints. (14)
- La PB est traditionnellement considérée comme une maladie de la population âgée. L'âge moyen varie **entre 66 et 83 ans** dans différentes cohortes à travers le monde. (8)
- L'incidence augmente de manière exponentielle avec l'âge, culminant à 190 à 312 cas par million par an chez les individus de plus de 80 ans. (8)
- En revanche, la PB est rarement rencontrée chez les personnes de moins de 50 ans, les taux d'incidence rapportés étant généralement inférieurs à 0,5 cas par million de population dans cette tranche d'âge. Cela est atypique pour une maladie auto-immune, vu que les maladies auto-immunes surviennent généralement au début de l'âge adulte.
- Dans une méta-analyse combinant données individuelles et agrégées publiée en 2020 : L'âge moyen aux USA, en Asie et en Europe était respectivement de **75,6**, **73,8** et **78,1** ans. (16)
- Dans l'étude menée à Casablanca en 2018 , l'âge moyen était de **69 ans** (**2 mois-105 ans).**
- Alors que dans notre étude , l'âge moyen des patients était de **63,8** ans avec des extrêmes allant de **6 mois à 96 ans.**
- La pemphigoïde bulleuse reste une maladie rare chez l'enfant. Quelques cas infantiles ont été décrits.

- ✓ A Rabat : un enfant de 4 ans en 2014 . (17)
- ✓ En France : un nourrisson de 3 mois en 2012 . (18)
- ✓ A Casablanca : Un nourrisson âgé de 2 mois et demi en 2020 (19)
- ✓ Dans notre étude à Marrakech : 3 enfants âgés respectivement 6 mois ,8 ans 11 ans

C. Le sexe

- Une prédominance féminine évidente a été notée dans la majorité des études, avec un ratio femme/homme compris entre 1,04 et 5,1. Plusieurs études ont constaté que le taux d'incidence semble être plus élevé chez les femmes jusqu'à l'âge de 75 ans, mais qu'au-delà, l'incidence est plus élevée chez les hommes . (8)
- Dans notre série la prédominance féminine est nette avec un sex-ratio femme/homme : 2,48 , alors que à Casablanca le sex-ratio est estimé de 1,58 .(9)

D. Facteurs de risque et comorbidités :

1) *Facteurs prédisposants* :

a) La prédisposition génétique : (20)

- Des études de population ont montré que les allèles

  HLA de classe II sont associés à la pemphigoïde bulleuse dans plusieurs groupes ethniques, notamment les populations britannique, allemande, japonaise, chinoise et iranienne.
- Plus précisément, HLA-DQB1*03:01, appartenant à l'allèle HLA de classe II, est associé à la PB et à des variantes cliniques distinctes.
- En outre, en 2015, il a été signalé que des polymorphismes dans le gène de l'ATP synthase 8 codé par les mitochondries sont associés à une susceptibilité à la pemphigoïde bulleuse dans la population allemande.

b) Comorbidités :

De nombreuses études d'association entre la pemphigoïde bulleuse et d'autres maladies ont été menées . Une maladie concomitante précédant l'apparition de la pemphigoïde bulleuse pourrait avoir une relation causale avec la PB ou avec un facteur prédisposant lié à la fois à la PB et à la maladie, comme le HLA, le vieillissement ou la dysrégulation du système immunitaire.

TABLEAU 3 : MALADIES ASSOCIÉES À LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE (20)

Maladies neuropsychiatriques	Maladies auto-immunes	Néoplasies	Maladies cardiovasculaires
✓ Accident vasculaire cérébral(AVC) ✓ Démence ✓ La maladie de Parkinson ✓ La maladie d'Alzheimer ✓ Epilepsie ✓ Schizophrénie ✓ Sclérose en plaques	✓ Psoriasis ✓ Polyarthrite rhumatoïde ✓ Lupus érythémateux ✓ Lichen plan ✓ Néphropathie membraneuse ✓ Maladie de Biermer ✓ Cirrhose biliaire primitive ✓ Thyroïdite ✓ Polymyosite	✓ Cancer du rein ✓ Cancer du larynx ✓ Hémopathies malignes	✓ Embolie pulmonaire ✓ Maladies thromboemboliques

i. Maladies neurologiques :

L'association entre la PB et les maladies neurologiques a été largement étudiée : (20)

- En 2010, deux études cas-témoins différentes ont révélé une prévalence globale de maladies neurologiques de 42,7 à 46 % chez les patients atteints de PB contre 19,1 à 11 % chez les témoins.
- Teixeira et ses collègues ont constaté au moins un diagnostic neurologique chez 55,8 % des patients atteints de PB contre 20,5 % chez les témoins, un accident vasculaire cérébral chez 35,1 % contre 6,8 %, une démence chez 37,7 % contre 11,9 % et une maladie de Parkinson chez 5,1 % contre 1,1 %, respectivement.
- Plusieurs études, menées à plus grande échelle, ont confirmé ces résultats et associe la PB à différentes maladies neurologiques telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques et l'accident vasculaire cérébral.
- Selon Chen et ses collègues, l'association entre la PB et les maladies neurologiques semble être particulièrement forte dans le cas des accidents vasculaires cérébraux ,de la démence, de la maladie de Parkinson , de l'épilepsie et de la schizophrénie.
- À l'inverse, Langan et ses collègues, dans une vaste étude cas-témoins basée sur la population (868 cas contre 3453 témoins), ont constaté que les patients atteints de démence et de la maladie de Parkinson avaient une probabilité 3 fois plus élevée de développer une PB, tandis que les accidents vasculaires cérébraux et l'épilepsie étaient associés à une probabilité 2 fois plus élevée de développer une PB. (20)
- En Allemagne : (21)

Dans une étude publiée en 2019 d'une série de 183 cas de PB : on a noté une association statistiquement très significative entre la PB et les troubles neurologiques avec :

59 cas de démence (32%) , 16 cas d'AVC (9%) , 9 cas de maladie de Parkinson (5%) , et 24 cas d'autres troubles neuropsychiatriques (13%) : dépression ou polyneuropathies .

Dans notre contexte :

- A Casablanca : L'association à des pathologies neurodégénératives était retrouvée chez 24 cas (16,32 %) avec 8 cas d'AVC (5,44 %), 7 cas de maladie de Parkinson (4,76 %), 3 cas de maladie d'Alzheimer (2,04 %), et 6 cas de démence (4,08 %). (9)
- Alors que dans notre étude on note une association à une maladie neuropsychiatrique chez 11 patients(12,64%) , avec 6 cas d'AVC (6,9%) , 1 cas de démence (1,15%) , 1 cas d'épilepsie (1,15%) et 3 cas de pathologies psychiatriques à type de dépression et psychose (3,44%).

ii. <u>Autres maladies auto-immunes :</u>

- L'association de la PB à des maladies auto-immunes a été décrite à plusieurs reprises, en particulier avec les thyroïdites, le lupus érythémateux systémique, la cirrhose biliaire primitive, le vitiligo et la rectocolite hémorragique .(22)
- La pemphigoïde survient alors à des âges plus jeunes, évoquant une étiologie commune. Humbert et Dupond ont proposé de regrouper ces associations au sein du syndrome des maladies auto-immunes multiples, dont le mécanisme sous-jacent reste malgré tout inconnu .
- Cependant, la fréquence de ces associations restant assez faible, et s'agissant de pathologies non rares, la réalité du lien reste douteuse. La seule étude cas-témoin réalisée n'a pas montré de surrisque de maladie auto-immune en cas de PB. (22)

Dans notre série, nous rapportons l'association à des maladies auto-immunes chez 4 patients soit 4,6% des cas:

- Une cirrhose biliaire primitive dans un cas .
- Une thyroïdite dans 2 cas .
- Le vitiligo dans un cas

iii. Autres dermatoses inflammatoires :

- Il s'agit essentiellement du psoriasis et du lichen plan .
- Ces associations pathologiques privilégiées entre PB et d'autres dermatoses inflammatoires de la JDE pourrait exposer certains antigènes aux lymphocytes autoréactifs, conduisant à une réponse immune spécifique dirigée contre BP180 et/ou 230 . (22)
- Le psoriasis et la PB sont fréquemment associés, bien que cette association n'ait été étudiée que récemment sur de grandes populations. En 1985, Grattan et ses collègues, dans une petite étude cas-témoins, ont découvert une prévalence plus élevée de psoriasis chez les patients atteints de PB que chez les témoins. (20)
- Plus récemment, dans une étude cas-témoins portant sur 51 800 patients atteints de psoriasis, Tsai et ses collègues ont découvert que la prévalence de la PB était plus élevée chez les patients atteints de psoriasis que chez les témoins. (20)

Dans notre série, aucun cas d'association entre la PB et ces dermatoses n'a été observé.

iv. Maladies cardiovasculaires :

Plusieurs études semblent indiquer une association entre la PB et les maladies cardiovasculaires.

Dans une série de cas, Echigo et ses collègues ont rapporté qu'un accident thromboembolique était survenue chez 7 patients sur 20 (35 %) atteints d'une maladie bulleuse auto-immune, y compris la PB, impliquant divers organes, notamment le cerveau et les poumons. Une étude basée sur la population a révélé que les patients atteints de PB sont trois fois plus susceptibles de développer une embolie pulmonaire. (20)

Dans la série de Casablanca, on note :

- Une HTA dans 41 cas (27,89 %),
- Une cardiopathie dans 9 cas (6,12 %)

Dans notre série ,on note la présence d'une pathologie cardiovasculaire chez 37 patients soit 42,5% des cas , y compris des accidents thromboemboliques survenues lors de l'hospitalisation :

- 27 patients ont une hypertension artérielle HTA et/ ou une cardiopathie.
- 6 cas d'accident vasculaire cérébral AVC.
- 2 cas d'embolie pulmonaire.
- 1 cas d'œdème aigu du poumon OAP.
- 1 cas d'ischémie des MI .

2) Facteurs favorisants :

a. Les médicaments :

La pemphigoïde bulleuse (PB) médicamenteuse est une entité rare . C' est une forme particulière de PB dont le diagnostic repose essentiellement sur des critères chronologiques et une présentation clinique souvent atypique. (23)

Plusieurs médicaments ont été suspectés comme facteurs favorisants dans le développement de la PB : les diurétiques de l'anse (furosémide et bumétanide) ou les anti-aldostérone (spironolactone) , les analgésiques , la D-pénicillamine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens , les anti-TNF , les neuroleptiques de la classe des phénothiazines et plus récemment les antidiabétiques oraux de la classe des gliptines avec comme chef de fils la vildagliptine. (24)

Liste des médicaments associés à la survenue de la PB : tableau 1, 2 et 3 : (20)

Tableau 1 :

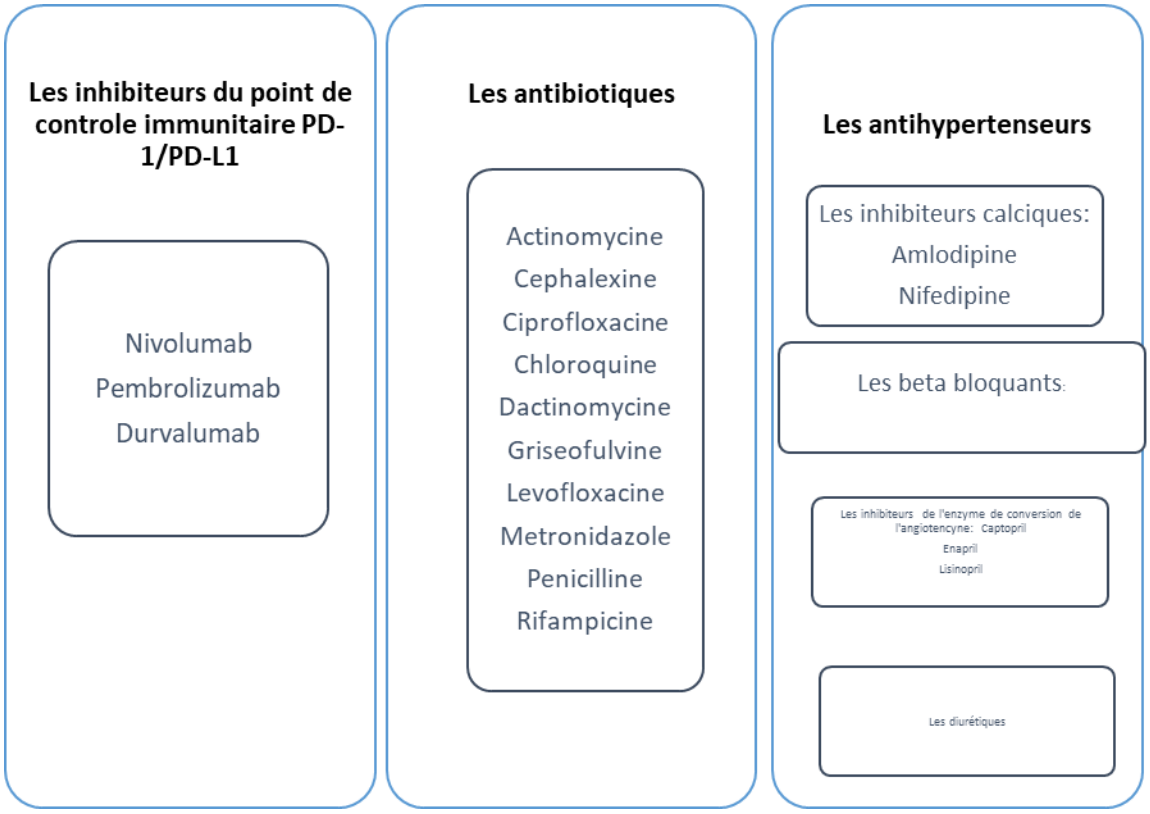
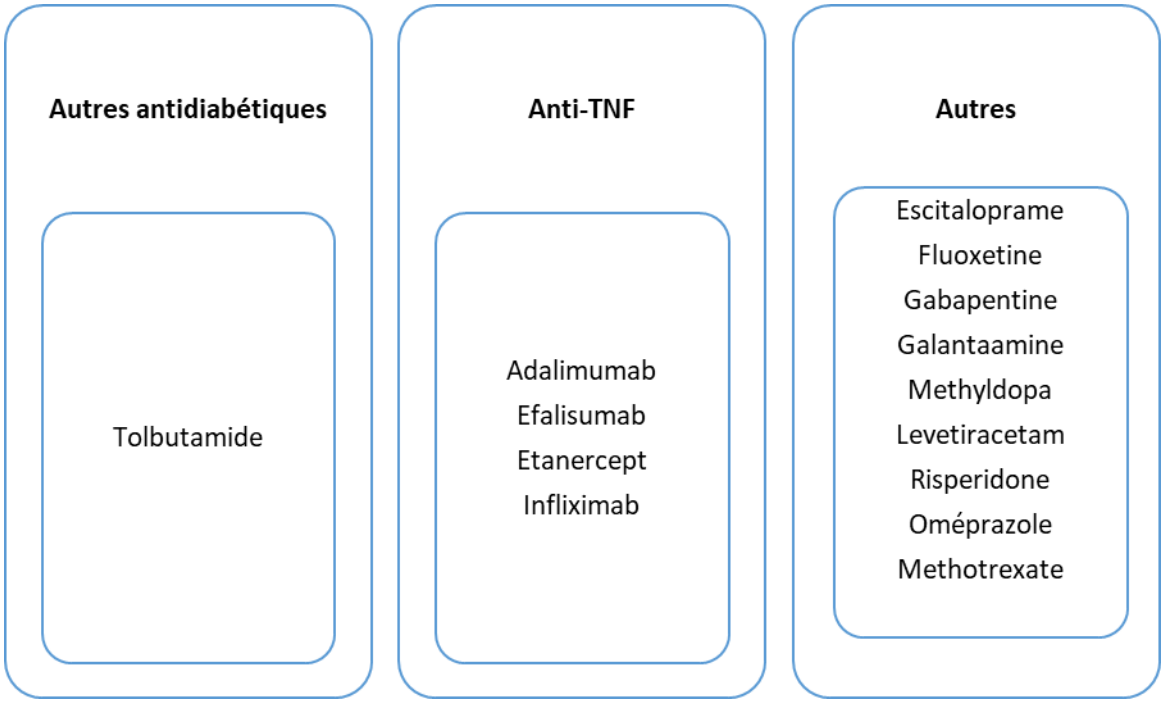

Les inhibiteurs du point de controle immunitaire PD-1/PD-L1
Nivolumab
Pembrolizumab
Durvalumab
Les antibiotiques
Actinomycine
Cephalexine
Ciprofloxacine
Chloroquine
Dactinomycine
Griseofulvine
Levofloxacine
Metronidazole
Penicilline
Rifampicine
Les antihypertenseurs
Les inhibiteurs calciques:
Amlodipine
Nifedipine
Les beta bloquants:
Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotencyne: Captopril
Enapril
Lisinopril
Les diurétiques

Tableau 2 :

Les antiinflammatoires non stéroidiens	Les salicylates	Les gliptines/ inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)
Azapropazone Celocoxib Diclofenac(topique) Ibuprofen Acide méfénamique Phenacétine	Aspirine Sulphasalazine	Vildaglipltine Sitagliptine Aloglptine Linagliptine Anagliptine

Tableau 3 :


Autres antidiabétiques
Tolbutamide
Anti-TNF
Adalimumab
Efalisumab
Etanercept
Infliximab
Autres
Escitaloprame
Fluoxetine
Gabapentine
Galantaamine
Methyldopa
Levetiracetam
Risperidone
Oméprazole
Methotrexate

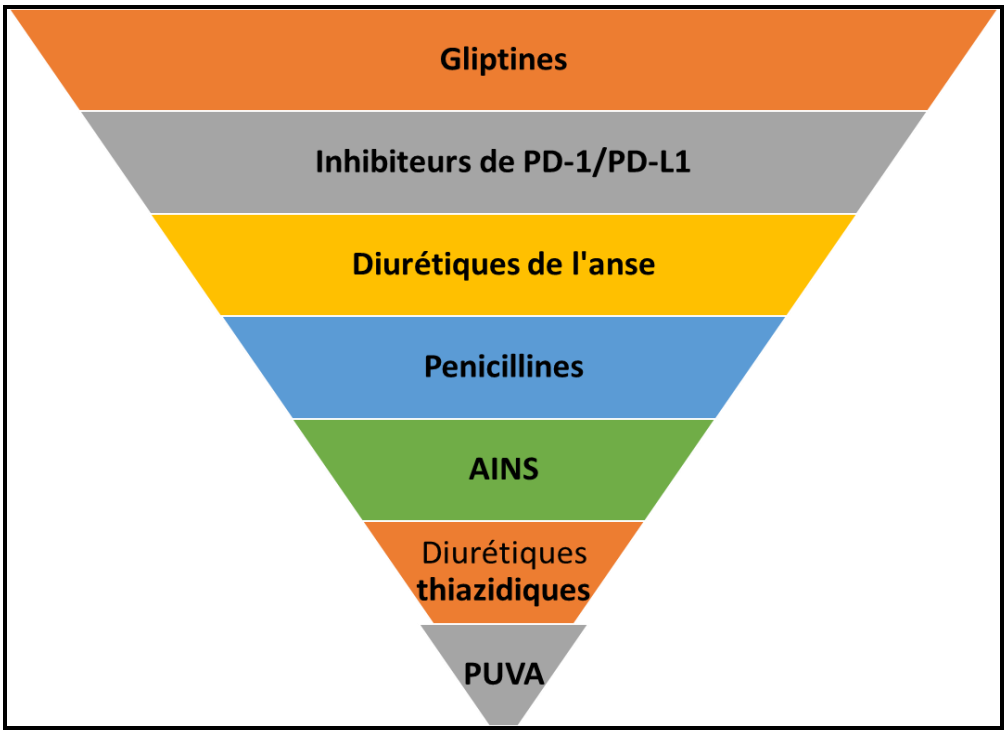


Figure 28:Une pyramide inversée représentant la force des preuves étudiant les médicaments associés à la PB. (25)

- Dans une observation faite au CHU Ibn Rochd à Casablanca publiée en 2019 , on note : Une patiente de 62 ans présentait 10 jours après la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), des bulles tendues étendues et des érosions endo-buccales. La biopsie cutanée avec immunofluorescence directe et indirecte était en faveur d'une PB, avec un score d'imputabilité I5B4 pour les IEC en faveur d'une PB induite par les IEC. (26)
- Dans notre série, une notion de prise médicamenteuse a été notée dans deux cas :
  - ✓ Une prise d'un antibiotique de type **triméthoprime/sulfaméthoxazole 12 heures avant l'apparition des lésions chez une patiente de 31 ans en postpartum.**
  - ✓ Une prise d'Allopurinol 10 jours avant l'admission chez une patiente âgée de 70 ans.

IV. Physiopathologie :

La PB est une maladie auto-immune , caractérisée par la présence des autoanticorps dirigés contre des constituants protéiques de l'hémidesmosome, qui sont impliquées dans la cohésion de la jonction dermo-épidermique (JDE) .(27)

La fixation des auto-anticorps à leur cible s'accompagne d'une réaction inflammatoire au niveau de la JDE conduisant à la libération d'un ensemble de médiateurs inflammatoires et résultant en la surexpression de protéases (élastases et MMP-9) à l'origine de la dégradation de la JDE et de la formation de la bulle sous épidermique .(27)

1. Les auto-antigènes cibles :

Au cours de cette dermatose bulleuse auto-immune, les autoanticorps sont dirigés contre des constituants protéiques (tableau 1) qui appartiennent aux structures responsables de l'adhésion de l'épiderme au derme. (28)

Ces structures constituant la JDE, sont d'une part le complexe hémidesmosome/filaments d'ancrage qui fixe les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme à la membrane basale et, d'autre part, les fibrilles d'ancrage qui amarrent la membrane basale au derme. (figure 30) .(28)

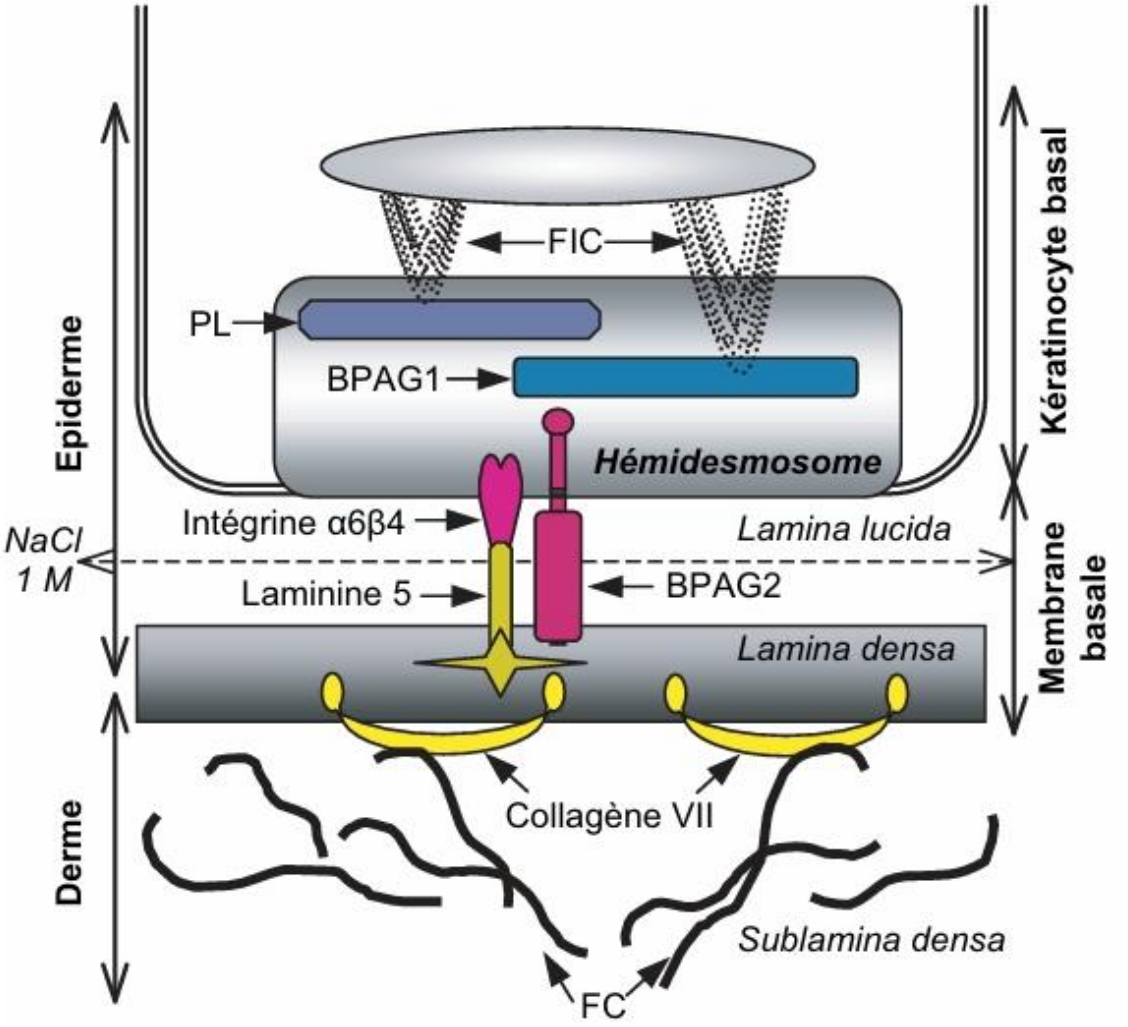


Figure 29: Organisation moléculaire de la JDE..(28)

La jonction dermoépidermique constitue une zone d'adhésion entre l'épiderme et le derme. Cette adhésion est assurée par la triade ; hémidesmosomes, filaments d'ancrage et fibrilles d'ancrage. Les complexes hémidesmosomes/filaments d'ancrage permettent l'ancrage des kératinocytes basaux à la membrane basale composée de 2 lames ; la lamina lucida et la lamina densa. Les protéines intracellulaires BPAG1 et plectine (PL), sont localisées dans la plaque hémidesmosomale interne et interviennent dans la fixation du cytosquelette (filaments intermédiaires de cytokératine (FIC)) aux hémidesmosomes. La PL et BPAG1 interagissent avec l'intégrine α6ß4 et avec la protéine BPAG2. Ces protéines

transmembranaires ancrent les cellules basales au niveau de la plaque hémidesmosomale externe sur la membrane basale via leurs interactions avec **la laminine 5**, principale composante des filaments d'ancrage. Cette dernière interagit dans la lamina densa avec le **collagène de type VII**, constituant majeur des fibrilles d'ancrage, qui se projette dans une région dénommée sublamina densa, permettant ainsi la fixation de la membrane basale au derme sous-jacent. L'incubation de peau humaine avec une solution de NaCl 1 M provoque la séparation de l'épiderme du derme au niveau de la lamina lucida. FC : fibrilles de collagène.(28)

TABLEAU 4:LES AUTOANTIGÈNES CIBLES: (28)

La dermatose bulleuse de la JDE	Autoantigène cible (poids moléculaire)
Pemphigoïde bulleuse	BPAG1 (230 kDa) BPAG2 (180 kDa)
Pemphigoïde gestationis	BPAG2
Pemphigoïde cicatricielle	BPAG1 BPAG2 Laminine 5 et 6 Collagène VII (chaîne 1 de 290 kDa) Sous unité ß4 (200 kDa) intégrine D 6ß4

❖ BPAG1 ET BPAG2, LES ANTIGÈNES DE LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE :

Les autoanticorps présents chez les malades atteints de PB sont dirigés contre 2 protéines hémidesmosomales, BPAG1 et BPAG2. Les antigènes BPAG1 et BPAG2 sont aussi reconnus par les autoanticorps produits au cours d'autres maladies bulleuses auto-immunes(28)

La protéine BPAG1 (BP230) de 230 kDa, synthétisée par les kératinocytes de la couche basale épidermique, appartient à la famille des plakines. Elle est localisée dans la plaque hémidesmosomale interne où elle contribue à l'organisation du cytosquelette par la fonction de son extrémité C-terminale qui assure l'ancrage des filaments intermédiaires de

cytokératine à la plaque hémidesmosomale. Une région N-terminale de BPAG1 interagit avec les domaines intracytoplasmiques de l'intégrine α6ß4 et de BPAG2.

BPAG2 (BP180 ou collagène de type XVII) est une glycoprotéine transmembranaire de type II de 180 kDa constituée d'un domaine C-terminal extracellulaire de collagène, d'une portion transmembranaire et d'un domaine N-terminal intracellulaire. La région de BPAG2, proche de la membrane du kératinocyte, interagit avec l'intégrine α6ß4 alors que l'extrémité C-terminale de la protéine traverse la lamina densa de la membrane basale et interagit avec la laminine 5. Des interactions supplémentaires entre BPAG2 et les protéines de la plaque hémidesmosomale (plectine et BPAG1) pourraient stabiliser davantage la JDE.

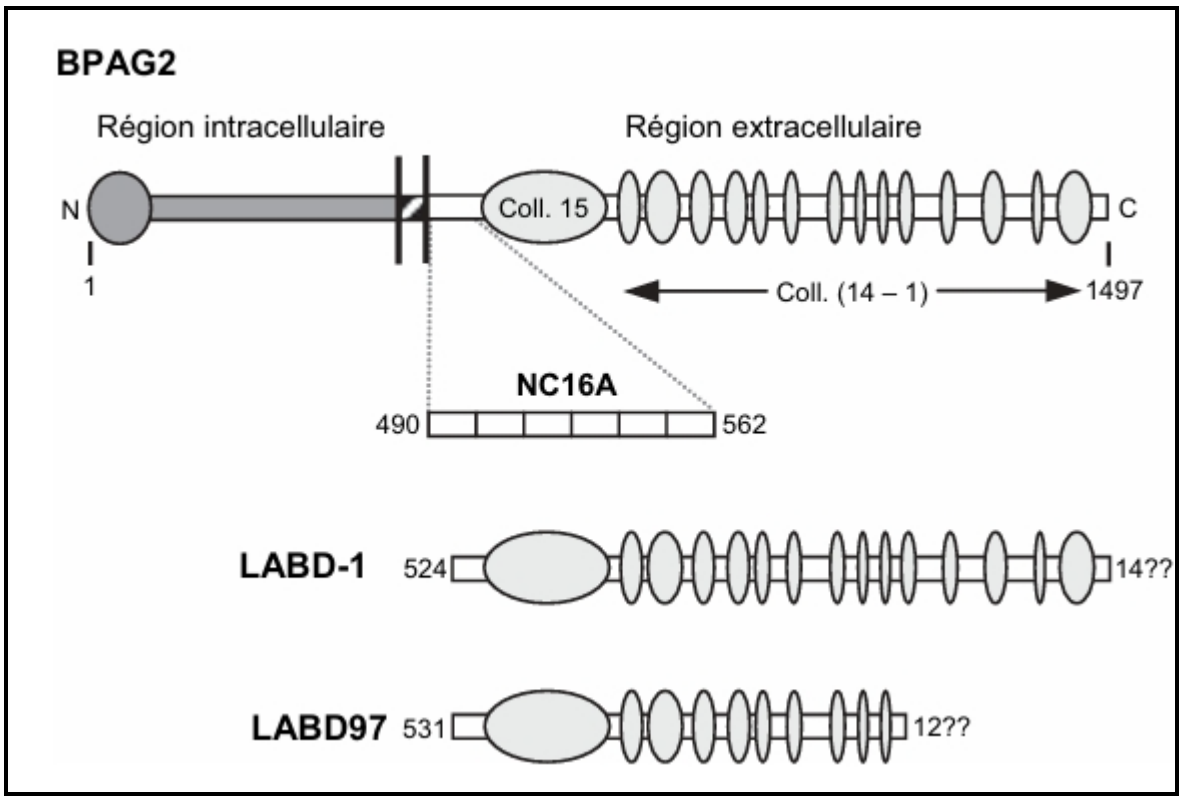


Figure 30 : Structure de la protéine BPAG2 et de ses fragments protéolytiques (LABD-1 et LABD97) (28)

- L'INTÉGRINE α6ß4, LES LAMININES 5/6 ET LE COLLAGÈNE VII :

A côté de la réactivité dirigée contre les antigènes de la PB, les sérums des malades atteints de la pemphigoïde cicatricielle reconnaissent d'autres protéines de la JDE comme l'intégrine α6ß4, les laminines 5/6 et le collagène VII.

L'intégrine α6ß4 est un récepteur transmembranaire ex primé par les kératinocytes des assises basales de l'épiderme. Cette glycoprotéine hémidesmosomale interagit à la fois avec la plectine et la protéine BPAG2.

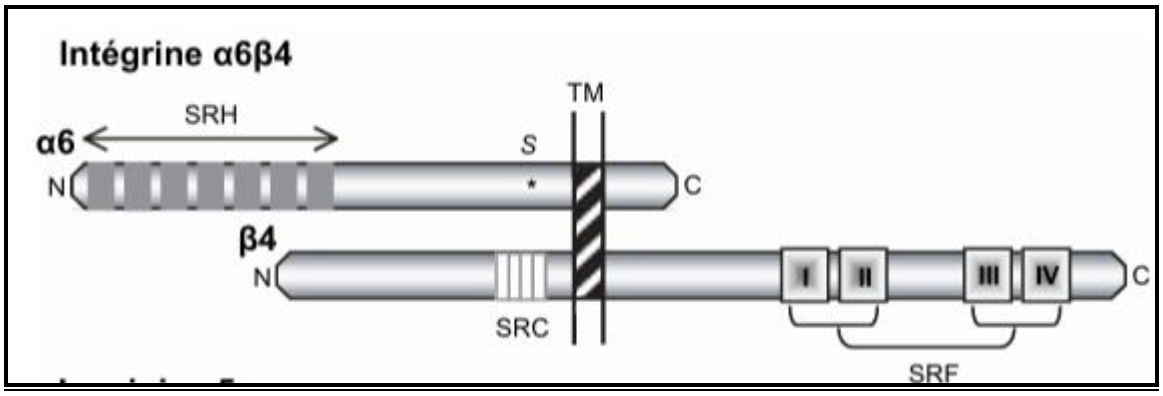


Figure 31 : Structure de l'intégrine D6ß4 (28)

La laminine 5 (600 kDa) est exprimée spécifiquement au niveau de la JDE de la peau humaine comme la laminine 6. La laminine 5 située à la jonction lamina lucida — lamina densa, Elle constitue la composante majeure des filaments d'ancrage qui assure la fixation des hémidesmosomes à la membrane basale. Elle peut s'associer par des liaisons covalentes à la laminine 6 (α3ß1γ1)

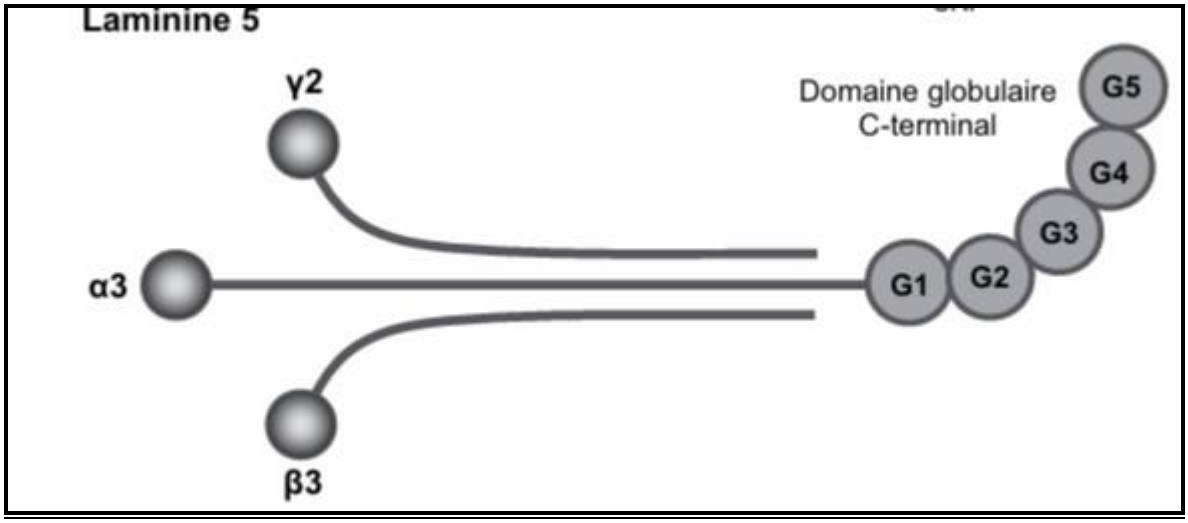


Figure 32 : structure de la laminine 5 (28)Le collagène de type VII, protéine fibrillaire de 1 000 kDa synthétisée par les kératinocytes et les fibroblastes dermiques, constitue le composant majeur des fibrilles d'ancrage.

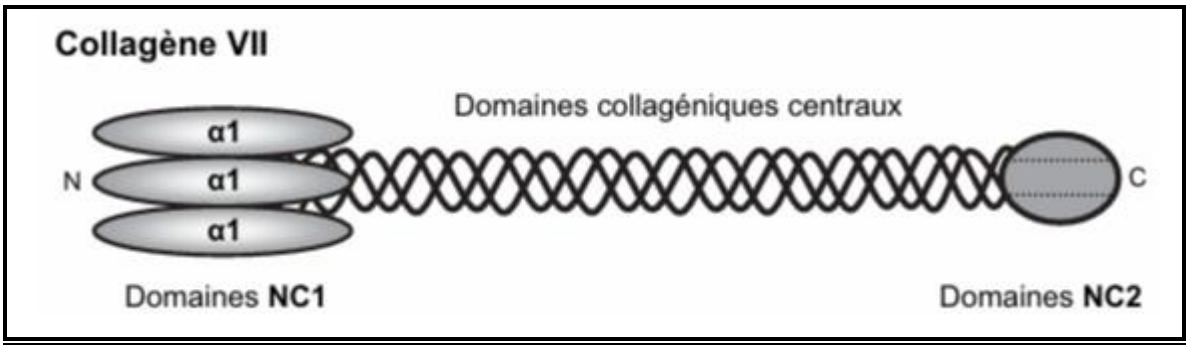


Figure 33 : structure du collagène VII. (28)

2. La production d'auto-anticorps et le complément, acteurs de la réponse auto-immune :

- La pemphigoïde est caractérisée par la production d'autoanticorps pour la plupart pathogènes, dirigés contre de nombreux composants protéiques de la JDE. La fixation des anticorps à leur cible entraîne une formation de bulles sous-épidermiques. Cette dermatose bulleuse est caractérisée histologiquement par un infiltrat cellulaire dense composé principalement de polynucléaires éosinophiles, neutrophiles et parfois de cellules mononucléées.(28)

- L'analyse en IFD de la peau péri lésionnelle de la pemphigoïde bulleuse (PB) et la pemphigoïde cicatricielle (PC) montre des dépôts linéaires d'IgG et de C3 le long de la JDE. (28)
- Les anticorps sériques de la PB et PC détectés par IFI sur coupe de peau humaine, se fixent le long de la JDE et appartiennent aux sous classes IgG4 et IgG1.(28)
- La pathogénie de la PB implique des auto-anticorps de type **IgG** dirigés contre les antigènes BP180 et BP230 :

✓ Le rôle pathogène des IgG anti-BP180 dans la PB est majoritairement dépendant de l'activation du complément. Ce mécanisme, en déclenchant la dégranulation des mastocytes, favorise un infiltrat à polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, cellules majoritaires sur le site lésionnel qui relarguent de grandes quantités de protéases matricielles à l'origine de la formation de la bulle.(29)

✓ En se fixant à leur cible, les auto-anticorps ont la capacité de déstabiliser l'hémidesmosome, suggérant aussi un rôle pathogène des auto-anticorps indépendant de la voie du complément. (29)

- A côté des anticorps de sous classes IgG1 et IgG4, des anticorps d'isotype **IgE** dirigés contre BPAG1 et BPAG2 sont également détectées dans le sérum et la peau des patients atteints de PB. Leur taux sérique a été corrélé à l'activité de la maladie tout au long de son évolution mais leur rôle pathogène dans la formation de la bulle est controversé :(29)

✓ Certains auteurs ont démontré que leurs dépôts le long de la zone de la membrane basale ou leurs taux sériques étaient corrélés à des caractéristiques cliniques spécifiques de la pemphigoïde bulleuse (PB), à savoir des lésions plus infiltrées, telles que des plaques urticariennes ou des nodules .(30)

✓ Tandis que d'autres n'ont observé aucune association entre les anticorps IgE anti-BP180 circulants et une présentation non bulleuse ressemblant à une urticaire .(30)

- L'activation du système du complément avec production d'anaphylatoxines, ainsi que l'activation de la réponse immunitaire innée avec le recrutement et l'activation des basophiles, éosinophiles, neutrophiles, monocytes/macrophages et mastocytes, jouent un rôle clé dans la pemphigoïde bulleuse (31)
- Les composants du complément, y compris C1q, C3, C4 et le complexe d'attaque membranaire (CAM), sont généralement détectés le long de la jonction dermo-épidermique (JDE) dans la peau des patients atteints de la PB. De plus, les protéines du complément, y compris les anaphylatoxines, sont détectables dans le liquide des bulles des patients atteints de la PB.(31)

3. Les éosinophiles : cellules les plus communes de l'infiltrat inflammatoire

Les éosinophiles sont les cellules les plus communes observées dans la peau lésionnelle et leur nombre est augmenté dans le sang de patients atteints de PB. En s'accumulant rapidement dans la peau lésionnelle au sein de l'infiltrat inflammatoire sous l'action de l'IL-5 et l'éotaxine, ils participent à la formation de la bulle en relarguant des protéases (MMP-9) au niveau de la JDE et sont impliqués dans la réponse médiée par les IgE anti-BP180. (27)

4. Neutrophiles et monocytes :

En plus du rôle bien reconnu des lymphocytes et des éosinophiles, il est clairement établi qu'il existe une interaction entre d'autres cellules immunitaires, notamment les neutrophiles et les monocytes, qui contribuent à la physiopathologie de la pemphigoïde bulleuse (PB). Le rôle de l'interaction monocytes/neutrophiles dans la formation de bulles a été récemment étudié par Graauw et al. , qui ont souligné dans un modèle ex vivo de PB que les monocytes améliorent la capacité des neutrophiles à libérer MMP-9, entraînant ainsi un potentiel pathogène plus prononcé et un décollement dermo-épidermique.(30)

Dans une étude récente, Fang et al. ont fourni de fortes preuves que les exosomes dérivés du liquide des bulles de la PB, un sous-type de vésicules extracellulaires impliquées

dans la transmission des signaux d'inflammation, recrutent les neutrophiles par le biais de la surexpression du ligand de chimiokine de motif C-X-C 8 (CXCL8).(30)

5. Les acteurs de le réponse inflammatoire secondaire :

L'axe IL-23/IL-17 est impliqué dans plusieurs maladies auto-immunes. Dans la PB, l'IL-17 et l'IL-23 sont trouvées dans le sérum et le liquide de bulles des patients. Les concentrations sériques d'IL-17 et d'IL-23 varient en fonction du profil évolutif de la PB, celles de l'IL-17 restant stables et celles de l'IL-23 augmentant chez les patients en rechute lors de la première année de traitement. Des souris déficientes en IL-17A sont protégées dans un modèle de PB induite par les auto-anticorps et une inhibition pharmacologique de l'IL-17A empêche l'induction de la maladie dans ce même modèle. Des études ex vivo ont aussi démontré qu'une stimulation des cellules de l'infiltrat inflammatoire (monocytes/macrophages et neutrophiles) par l'IL-17A entraîne une amplification de la production de MMP-9 ainsi qu'une augmentation de l'expression de molécules pro inflammatoires dont CXCL10 et IL-1beta. (27)

6. La cascade de coagulation :(30)

- Les éosinophiles ont également été démontrés comme étant la principale source de facteur tissulaire (FT), un initiateur de la coagulation sanguine, dans la pemphigoïde bulleuse (PB), représentant un lien important avec l'activation de la cascade de coagulation, un mécanisme auxiliaire contribuant à la formation de bulles.
- De plus, les niveaux de fragments de prothrombine et de D-dimères dans le plasma et le liquide des bulles ont parallèlement augmenté avec l'éosinophilie sanguine et tissulaire.
- En retour, le FT a favorisé la migration trans-endothéliale précoce des éosinophiles et a augmenté l'expression cutanée des adhésines et des métalloprotéinases de matrice.
- En outre, les niveaux de protéine cationique éosinophile dans le liquide des bulles, une protéine libérée lors de la dégranulation des éosinophiles, ont montré une corrélation positive avec les niveaux de prothrombine et de D-dimères.

- Ces résultats, en conjonction avec l'expression plus élevée de FT dans les biopsies cutanées des patients atteints de PB par rapport aux témoins sains, soulignent le rôle de la cascade de coagulation dans la pathogénie de la PB.(30)

7. Enzymes protéolytiques :

Parmi les enzymes protéolytiques impliquées dans la formation de bulles, l'élastase des neutrophiles et la MMP-9 sont les plus étudiées. Cependant, le rôle d'autres protéases, comme la granzyme B, émerge récemment. Bien que ses fonctions pro-apoptotiques dans les lymphocytes T cytotoxiques soient plus connues, Russo et al. ont récemment montré que la granzyme B est élevée dans le contexte de la jonction dermo-épidermique de la peau lésée dans le pemphigoïde bulleuse et contribue à son altération en clivant BP180.(30)

8. Dysfonction des cellules T régulatrices et B :

- Le rôle essentiel des cellules T régulatrices (Treg) dans la prévention de la génération spontanée des autoanticorps anti-BP a récemment été démontré par Muramatsu et al ; dans un modèle de souris scurfy portant une délétion du gène Stat6 (transducteur de signal et activateur de transcription 6) . Les mêmes auteurs ont identifié des autoanticorps anti-BP180 et anti-BP230 chez des patients présentant une dysrégulation immunitaire, polyendocrinopathie, entéropathie, syndrome lié à l'X (IPEX) et ont souligné une association entre les niveaux d'autoanticorps anti-BP180 et un phénotype cutané eczémateux . De plus, l'absence de cellules T(reg) a conduit à l'apparition de bulles sous-épidermiques chez les souris scurfy, avec la production d'autoanticorps pathogènes ciblant le BP230 . (30)
- En plus des Treg, les cellules B régulatrices (Breg) ont également été supposées de jouer un rôle pathogénique dans la PB.(30)
- En effet, Liu et al ont montré que les cellules Breg provenant de patients atteints de PB avaient un profil de cytokines pro-inflammatoires et étaient déficientes dans la

suppression de la prolifération des cellules T CD4+ et de la production d'autoanticorps anti-BP180, suggérant que les Breg jouent un rôle pro-inflammatoire plutôt que régulatoire dans la PB.(30)

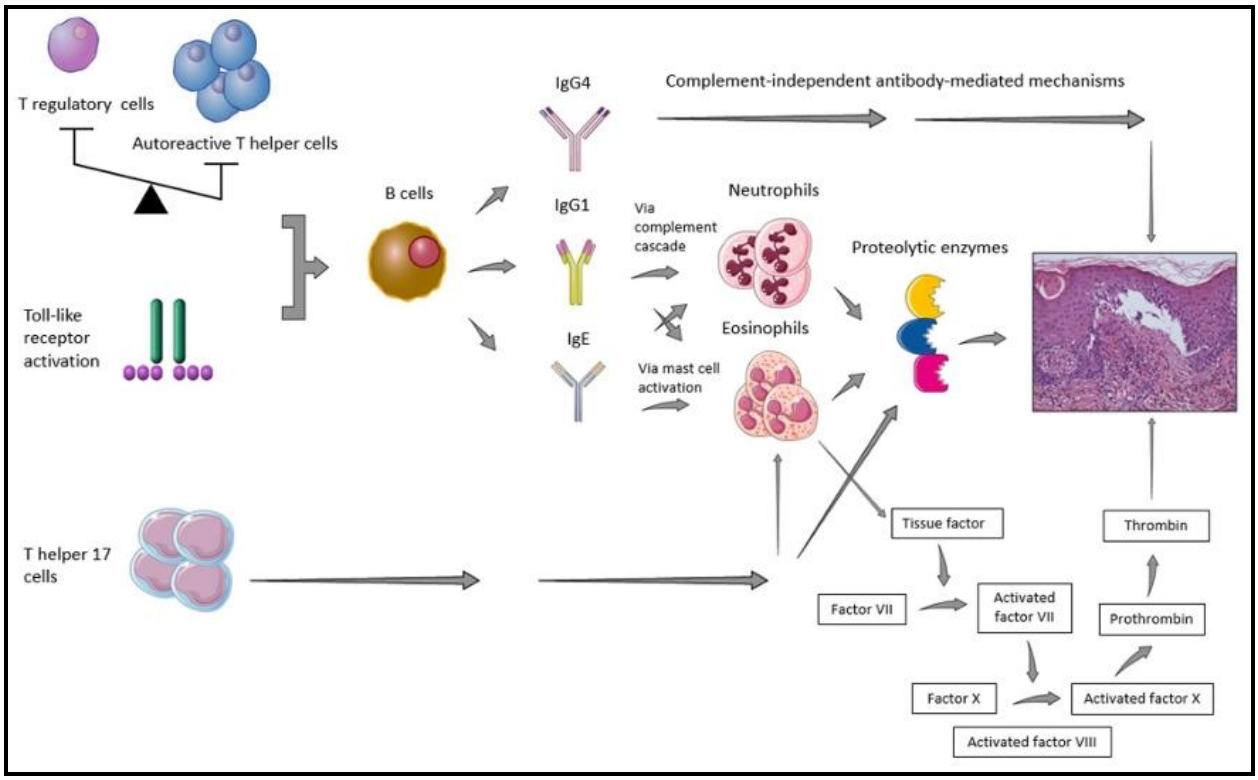


FIGURE 34 : REPRÉSENTATION DES PRINCIPALES VOIES PATHOGÈNES IMPLIQUÉES DANS LA FORMATION DES BULLES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE. (30)

V. Etude clinique :

L'étude clinique se base sur l'interrogatoire et l'examen clinique.

Elle a comme objectifs principaux :

- Rechercher les éléments nécessaires au diagnostic .
- Rechercher des facteurs de risque et des facteurs de gravité (comorbidités)
- Préciser le type d'atteinte initiale et son étendue .
- Evaluer le pronostic en fonction de l'âge et de l'état général.

1. Interrogatoire : (3)

- Il précise la date d'apparition des symptômes.
- Il recherche les signes fonctionnels.
- Il recherche les prises médicamenteuses récentes (recueil des prises de médicaments possiblement inducteurs sur 3 à 6 mois, en particulier : spironolactone, psychotropes, diurétiques de l'anse et gliptines).
- Il recherche également des prises médicamenteuses concomitantes pouvant interférer avec le traitement de la pemphigoïde.
- Il précise le mode de vie et l'environnement familial et social (vie en institution ? maison de retraite médicalisée ou non ?),
- Les antécédents neurologiques (démence), néoplasiques, cardio-vasculaires et infectieux.

2. Examen physique :

✓ Il constate : (4)

- l'aspect des bulles (tendues ou flasques) et leur taille
- l'état de la peau péri bulleuse (saine ou érythémateuse) et signes cutanés associés
- l'existence d'un signe de Nikolsky
- la topographie des lésions cutanées
- l'existence éventuelle de lésions muqueuses externes (buccale, conjonctivale, génitale)

- l'étendue des lésions (bulles, érosions) :comptage du nombre moyen de nouvelles bulles quotidiennes et établissement du score d'activité BPDAI
- l'éventuelle surinfection locale
- le retentissement sur l'état général (signes de déshydratation ou d'infection systémique).
- Le mode de cicatrisation : normale, atrophique , ou avec de grains de milium.
    - ✓ Il évalue l'état général et les comorbidités : (3)
- Poids
- Mesure de la pression artérielle
- Evaluation des comorbidités : cardiovasculaires , neurologiques (en particulier démence , maladie de Parkinson et AVC) , néoplasiques , métaboliques, respiratoires .
- Evaluation du Minimal Mental Status-MMS (si suspicion de démence) .

3. LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE CLASSIQUE :

a) Tableau de description : (4) (24)

La PB débute par **une phase non bulleuse** pouvant durer quelques semaines à plusieurs mois , caractérisée par des symptômes non spécifiques :

- prurit chronique parfois insomniant
- lésions eczématiformes , papuleuses et/ou urticariennes
- prurigo excorié

20% des patients sont diagnostiqués à ce stade .

La phase bulleuse se détermine par une éruption caractéristique :

- Des bulles tendues , à contenu clair , souvent de grande taille , sans signe de Nikolsky , siégeant sur une base érythémateuse, eczématiforme ou urticarienne.
- Les lésions sont le plus souvent symétriques bilatérales , avec une prédilection pour les faces de flexion et la racine des membres, la face antéro interne des cuisses , la partie basse du tronc et l'abdomen .
- Un prurit intense quasi constant.

- Les bulles laissent place à des croûtes qui guérissent sans cicatrice , laissant parfois place à des macules pigmentées ou des grains de milium .
- L'atteinte muqueuse est rare , la plus fréquente étant l'atteinte buccale .
- Chez l'enfant , l'atteinte muqueuse et l'atteinte palmo-plantaire sont plus fréquentes que chez l'adulte.
- Dans notre série , l'atteinte muqueuse a été noté dans 40% des cas dominée par l'atteinte buccale.

b) Variantes cliniques atypiques de la pemphigoïde bulleuse : (24)

D'autres formes de pemphigoïde bulleuse ont été décrites :

- La pemphigoïde bulleuse localisée : Elle se caractérise par la présence de moins de 10 nouvelles bulles quotidiennes survenant sur un seul territoire anatomique .

  Les formes localisées classiques sont les PB dyshidrosiformes localisées à la région palmo-plantaire et les formes pré-tibiales .

FIGURE 35: PB DYSHIDROSIFORME(RESSEMBLE À UNE DYSHIDROSE QUI EST UNE FORME PARTICULIÈRE D'ECZÉMA DES MAINS) A:PAUMES B:PLANTES (32)

- La pemphigoïde vésiculeuse mimant la dermatite herpétiforme : petites vésicules tendues groupées de façon symétrique
- La pemphigoïde végétante mimant le pemphigus végétant : lésions végétantes des plis.

- ❖ Les formes à type de prurigo nodulaire
- ❖ Les formes mimant un pityriasis lichénoïde caractérisées par des papules kératosiques
- ❖ Le lichen plan pemphigoïde qui associe les deux types de lésions et touche classiquement des patients plus jeunes.
- ❖ Les formes érythrodermiques

4. LA PEMPHIGOÏDE CICATRICIELLE (OU PEMPHIGOÏDE DES MUQUEUSES) :

a) tableau de description : la pemphigoïde cicatricielle « CLASSIQUE » : (33)

Même si le clivage est sous-épidermique , les bulles muqueuses sont fragiles et laissent rapidement la place à des érosions superficielles.

L'atteinte buccale :

- La muqueuse buccale est fréquemment atteinte (80—90 % des cas), réalisant le plus souvent un tableau de gingivite érosive .
- Les bulles intra-buccales sont rares, localisées sur le palais, la langue ou les gencives .
- Elles laissent la place à des érosions chroniques souvent douloureuses. Un aspect d'érosions recouvertes de pseudo-membranes est possible, et très évocateur de PC lorsqu'il s'associe au signe de la pince. La traction de l'une de ces pseudo-membranes avec une pince type Moria fait apparaître une érosion postbulleuse témoignant de la fragilité de la zone de jonction dermo-épidermique.

FIGURE 36.PEMPHIGOIDE CICATRICIELLE A:ATTEINTE GINGIVALE B:ATTEINTE OCULAIRE AVEC SYNÉCHIE. (33)

- *L'atteinte oculaire :*
  - survient dans 50 à 70 % des cas .
  - Elle réalise une conjonctivite chronique et synéchiante, d'abord unilatérale, puis bilatérale, résistant aux traitements locaux .
  - La classification en quatre stades de l'atteinte oculaire permet de juger de sa sévérité. Les stades I et II correspondent à une conjonctivite érythémateuse qui évolue au stade III vers une conjonctivite synéchiante avec symblépharon et diminution de l'ouverture de la fente palpébrale. Au stade IV, le pronostic fonctionnel est fortement engagé avec l'apparition d'opacités cornéennes et un tableau d'ankyloblépharon.
  - La cécité survient dans 5 à 20 % des cas.
- *L'atteinte pharyngo-laryngée :*
  - Survient dans 8 à 20 % des cas.
  - peut être appréhendée par une simple odynophagie.
  - Elle doit être systématiquement recherchée en raison des risques de fausses routes et de complications locales à type de fistulisation sur ulcères pharyngés.
- *L'atteinte génitale :*
  - Survient dans 15% des cas .

- Réalise, chez l'homme, un tableau de balanite érosive et synéchiante et, chez la femme, des lésions érosives postbulleuses responsables de brûlures et de dyspareunie. À un stade avancé, des brides vulvaires apparaissent.

❖ *L'atteinte œsophagienne :*

- Rare (4 %)
- S'accompagne souvent de lésions du tractus aérodigestif.
- Les lésions ulcérées peuvent aboutir à une sténose œsophagienne.

❖ *L'atteinte cutanée :*

- Les lésions cutanées sont observées dans 25 % des cas.
- Généralement peu nombreuses, à type d'érosions chroniques, elles mesurent de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre.
- On note la présence de grains de milium et de cicatrices atrophiques déprimées. Elles prédominent à la tête et au cou, voire au thorax.
- L'atteinte du cuir chevelu évolue vers une alopécie cicatricielle.

b) autres formes cliniques de la pemphigoïde cicatricielle : (34)

- La PC se présente le plus souvent sous forme d'une dermatose avec atteintes muqueuses multiples inconstamment associées à de rares lésions cutanées. Mais il existe des formes avec atteinte d'une seule muqueuse, en particulier les formes avec atteinte buccale (généralement à type de gingivite érosive) ou oculaire isolées. Elles évoluent habituellement sur un mode chronique monosymptomatique.
- La PC peut être paranéoplasique, notamment lorsqu'elle est associée aux auto-anticorps anti-laminine-5. Il existe alors un risque augmenté de néoplasies solides, qui justifie des examens morphologiques complets .
- Décrite initialement par Brunsting et Perry, la PC cutanée pure se manifeste par une atteinte cutanée exclusive à type de bulles et/ou d'érosions

touchant la tête et le cou, à évolution cicatricielle avec souvent une alopécie cicatricielle.

5. LA PEMPHIGOÏDE GESTATIONIS OU GRAVIDIQUE : (35)-(36)

La pemphigoïde de la grossesse est une dermatose bulleuse autoimmune rare touchant les femmes enceintes, primipares ou multipares, débutant généralement aux 2e ou 3e trimestres de la grossesse , mais elle peut apparaître également au cours du premier trimestre et du post-partum.

La pemphigoïde de la grossesse se manifeste cliniquement par une éruption prurigineuse, érythémato-papuleuse, urticarienne ou cocardiforme, plus ou moins étendue, débutant classiquement sur le ventre en région périombilicale mais pas toujours, évoluant vers l'apparition inconstante mais évocatrice de vésicules et bulles réalisant alors un tableau clinique proche de la pemphigoïde bulleuse .

Topographie : les lésions apparaissent d'abord autour de l'ombilic et s'étendent à l'abdomen et aux extrémités , les muqueuses et le visage sont généralement épargnés.

Chez la mère, la PG peut être associée à la maladie de Graves d'origine auto-immune.

TABLEAU 5:ASPECTS CLINIQUES DES DIFFÉRENTES FORMES DE PEMPHIGOÏDE: (37)

Maladie	Contexte	Lésion élémentaire	Prurit	Signes associés	Atteinte muqueuse
Pemphigoïde bulleuse PB	Sujets âgés Association maladies neurodégénératives (démence, AVC, Maladie de Parkinson) Parfois médicaments inducteurs	Bulles tendues sur peau saine ou érythémateuse Lésions urticariennes	+++ Parfois initial	Pas de signe de Nikolsky Parfois : lésions purement urticariennes ou eczématiformes	Oui dans certaines formes
Pemphigoïde cicatricielle: Pemphigoïde des muqueuses	Sujets d'âge moyen (plus jeunes que les PB)	Bulles tendues sur peau saine ou érythémateuse Atteinte fréquente de la tête et du cou Erosions buccales (dysphagie), ou génitales ou anales, Conjonctivite fibrosante (synéchies oculaires) Evolution cicatricielle	+	Pas de signe de Nikolsky	Prédominante Autres atteintes possibles (cornée, nasale, pharynx, larynx, œsophage)
Pemphigoïde de la grossesse (pemphigoïde gestationis) PG	Grossesse	Bulles sur fond érythémateux (abdomen : péri-ombilicale	+++	Plaques urticariennes (abdomen)	Généralement non

6. LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE INFANTILE :

La pemphigoïde bulleuse de l'enfant est une dermatose rare touchant les enfants de moins de 18 ans .

Contrairement à la pemphigoïde bulleuse chez l'adulte : (38)

- L'atteinte muqueuse est beaucoup plus fréquente .
- La localisation acrale : chez les nourrissons de moins d'un an , les paumes des mains et les plantes des pieds sont souvent touchées .

- L'atteinte génitale est plus fréquente chez les adolescents que chez les nourrissons. (39)

La pemphigoïde bulleuse infantile a un pronostic favorable et entraine des cicatrices minimes.

FIGURE 37: PEMPHIGOÏDE BULLEUSE INFANTILE : ATTEINTE PALMO-PLANTAIRE (38)

L'étiologie est incertaine. Certains auteurs ont suggéré que certains vaccins pourraient démasquer une pemphigoïde bulleuse infraclinique en induisant une réactivation immunitaire non spécifique chez des enfants génétiquement prédisposés ; tandis que d'autres suggèrent l'hypothèse que les anticorps IgG maternels transmis en intra-utérin pourraient jouer un rôle . (40)

Dans certains cas rapportés dans la littérature , la vaccination n'a pas été considéré comme un facteur déclenchant.

Bien que le taux élevé de vaccins au cours de la première année de vie contraste avec le faible nombre de cas de PB post-vaccinale déclarés rendant difficile l'explication d'une relation causale , les récidives et l'apparition des lésions quelques heures après la vaccination semblent renforcer l'hypothèse d'une association causale . (40)

De nombreuses cas de pemphigoïde bulleuse infantile ont été publiés :

- *Espagne 2013* : (40)
  - 3 cas de pemphigoïde bulleuse infantile chez 3 enfants sans antécédents pathologiques, âgés de 4 à 5 mois ont développé la maladie 1 à 10 jours après

avoir été vaccinés contre l'hépatite B, la diphtérie , la coqueluche , le tétanos , la poliomyélite , l'Haemophilus influenzae B et le méningocoque C.

- *Tunisie 2023 : (39)*
  - une étude rétrospective, descriptive colligeant 8 enfants dont 5 nourrissons pendant une période de 17 ans (2006-2023).
- *France 2012 : (18)*
  - Un cas de PB survenu 15 jours après une première vaccination par Infanrix Quinta® et Prévenar®chez un nourrisson âgé de trois mois .
- Dans notre contexte marocain :
- *Rabat 2014 : (17)*
  - Un cas de pemphigoïde bulleuse infantile chez une enfant âgée de 4 ans.
- *Rabat 2017 : (41)*
  - Une PB induite par le pénicilline chez un enfant de 12 ans .
- Dans notre série , on note 3 cas de pemphigoïde bulleuse infantile soit 3% des cas :
  - Un garçon âgé de 11 ans
  - Une fille âgée de 8 ans
  - Un nourrisson âgé de 6 mois avec notion de vaccination par Prévenar®

7. La pemphigoïde bulleuse induite :

La pemphigoïde bulleuse induite est un terme introduit pour décrire les cas présentant des caractéristiques cliniques, histologiques et immunopathologiques identiques ou très similaires à celles de la pemphigoïde idiopathique , mais induites par l'ingestion systémique ou l'utilisation locale de certains médicaments . (42)

En même temps, la pemphigoïde bulleuse d'origine médicamenteuse est difficile à diagnostiquer de manière différentielle par rapport à son homologue idiopathique, vu que le tableau clinique et les résultats histopathologiques dans les deux affections peuvent n'avoir que des différences subtiles. Les patients qui présentent une pemphigoïde bulleuse et

reçoivent plusieurs traitements doivent toujours être suspectés de souffrir de la variante induite par les médicaments. Cette possibilité doit être envisagée, car après l'arrêt du médicament suspect, la plupart des patients répondent rapidement au traitement et ne connaissent pas de rechutes. (43)

Le tableau clinique de la variante induite de la PB : (25)

- Contrairement à la forme idiopathique, les manifestations cliniques de la PB médicamenteuse sont hétérogènes, ce qui retarde souvent le diagnostic . (Tableau 5).
- Les patients sont souvent beaucoup plus jeunes que ceux touchés par la forme idiopathique.
- Les caractéristiques histologiques de la PB médicamenteuse englobent quelques résultats différents observés souvent par rapport à la PB idiopathique. Aucun antigène spécifique de la PB médicamenteuse n'a été identifié, ce qui suggère que les antigènes sont, au moins en partie, les mêmes que ceux détectés dans la PB idiopathique.
- L'immunofluorescence révèle un profil similaire à celui de la PB idiopathique.
- L'histoire naturelle de la PB médicamenteuse est relativement incertaine, bien que deux évolutions distinctes aient été identifiées :
  - Il s'agit notamment d'une forme aiguë limitée caractérisée par une résolution définitive après l'arrêt du médicament présumé .Cette forme rappelle une véritable réaction médicamenteuse.
  - En revanche, une forme chronique peut être observée démontrant tous les traits caractéristiques de la forme idiopathique de la PB, qui persiste même après l'élimination de l'agent incriminé et peut nécessiter une intervention thérapeutique prolongée pour établir le contrôle .

TABLEAU 6: DIFFÉRENCES OBSERVÉES ENTRE LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE MÉDICAMENTEUSE ET LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE IDIOPATHIQUE (25)

	PB médicamenteuse	*PB idiopathique*
Contexte	• Le patient est souvent sous plusieurs traitements. • Un traitement médicamenteux récemment introduit.	• Le patient peut être sous plusieurs traitements • Aucun traitement médicamenteux récemment introduit
Tableau clinique	• Tendance vers des tranches d'âge plus jeunes • Lésions sur une peau d'apparence normale • Peut ressembler à d'autres entités telles qu'un érythème polymorphe ou un pemphigus • Une atteinte de la muqueuse peut être présente • Peut impliquer une atteinte des paumes des mains et des plantes des pieds. • Le signe de Nikolsky peut être positif	• Tendance vers des patients plus âgés • Lésions sur une base érythémateuse ou urticarienne • Tableau clinique classique de prurit suivi d'apparition des bulles • L'atteinte muqueuse est rare • Atteinte fréquente des extrémités • Le signe de Nikolsky est négatif
Tableau paraclinique	• Infiltrat éosinophile important • Nécrose kératinocytaire possible • Présence de vésicules intraépidermiques possible • La formation de thrombus peut être présente • Une éosinophilie marquée présente dans le sérum	• Un Infiltrat éosinophile peut être observé • Nécrose kératinocytaire rare • Pas de vésicules intraépidermiques • La formation de thrombus est rarement observée • Éosinophilie présente dans le sérum
Evolution	• Répond rapidement au traitement par corticoïdes topiques ou systémiques • Peut s'améliorer après l'arrêt de l'agent inducteur • Des rechutes peuvent survenir (c'est-à-dire déclenchées par le médicament) • Peuvent rarement laisser des cicatrices	• Peut présenter une évolution prolongée malgré une corticothérapie systémique • Aucun facteur inducteur n'est identifié • Rechutes plus fréquentes • Les cicatrices ne sont pas une caractéristique importante

Plusieurs cas de pemphigoïde bulleuse induite ont été rapporté à travers le monde :

- L'un des premiers cas de pemphigoïde bulleuse d'origine médicamenteuse rapporté en 1970 décrivait un enfant de 11 ans qui a développé la maladie suite à la prise de Sulfasalazine (Azulfidine ou Salazopyrine). (44)

- *France 2013* : **(45)**
    - Trois cas de pemphigoïde bulleuse chez des patients traités par gliptines (inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)) : 3 patients diabétiques ont développé une PB survenue 1, 26 et 37 mois après l'introduction de la vildagliptine associée au glicazide ou à la metformine.

- *Tunisie 2024 : (23)*
    - Un cas d'une PB induite par la prise d'hydroxyzine dans un contexte de toxicomanie chez un homme de 30 ans.
- *Tunisie 2021 : (46)*
    - 2 cas de pemphigoïde bulleuse atypique induite par l'ingestion de plante médicinale « Verbena officinalis » chez 2 sœurs âgées respectivement de 58 ans et 50 ans.
- *Suisse 2020* : **(47)**
    - Pemphigoïde bulleuse induite par l'immunothérapie antitumorale chez un patient de 63 ans, diagnostiqué d'un adénocarcinome pulmonaire, sous traitement de carboplatine, pémétrexed et pembrolizumab.
- Dans notre contexte marocain :
    - *Rabat 2010* : **(48)**

      Un cas de pemphigoïde bulleuse induite par la Rifampicine chez un patient de 48 ans, chez qui rifampicine, streptomycine, isoniazide et pyrazinamide étaient administrés pour tuberculose pulmonaire.

- *Casablanca 2019* : (26)

  Pemphigoïde bulleuse induite par trois classes d'antihypertenseurs différentes chez une patiente de 62 ans.

- *Casablanca 2022* : (49)

  Un cas inhabituel de pemphigoïde bulleuse induite par l'oméprazole chez un patient de 74 ans.

- Marrakech : dans notre série, une notion de prise médicamenteuse a été notée dans deux cas :

  - ✓ Une prise d'un antibiotique de type triméthoprime/sulfaméthoxazole 12 heures avant l'apparition des lésions chez une patiente de 31 ans en postpartum.
  - ✓ Une prise d'Allopurinol 10 jours avant l'admission chez une patiente âgée de 70 ans.

VI. Etude paraclinique :

Le diagnostic de la pemphigoïde ; même dans les formes cliniques typiques ; doit se fonder sur des critères histologiques et immunologiques .

1. Histopathologie : (3)

Biopsie cutanée : Prélèvement cutané comportant une bulle intacte et récente (à mettre dans un flacon de formol) pour analyse histopathologique de routine :

- *Signes histologiques classiques :*

- Bulle sous-épidermique à toit intact sans acantholyse (c'est-à-dire sans perte de cohésion interkératinocytaire)
- Le contenu de la bulle est fibrinocellulaire avec la présence des polynucléaires neutrophiles et/ou surtout éosinophiles
- Associés à un infiltrat dermique de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles, ou à une margination des polynucléaires éosinophiles le long de la jonction dermo-épidermique

- *Signes histologiques non spécifiques :*

- Aspect histologique de prurigo ou d'eczéma

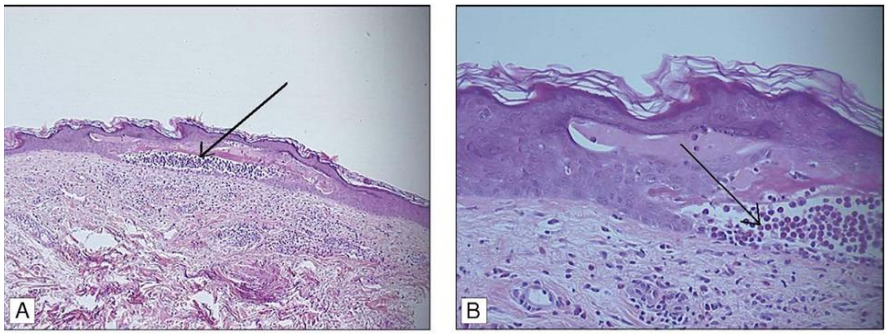


FIGURE 38: IMAGE HISTOLOGIQUE EN COLORATION HES (32)

A: 100:BULLE SOUS-ÉPIDERMIQUE(FLÈCHE)À TOIT CONSERVÉ REMPLIE DE SÉROSITÉ ET DE CELLULES.

B : 200 :PRÉSENCE D'ÉOSINOPHILES (FLÈCHE).

- ❖ Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'une biopsie cutanée avec un examen anatomopathologique montrant un aspect histologique compatible avec la pemphigoïde.

2. Immunopathologie :

2.1 Immunofluorescence directe : IFD (32) (50)

- L'immunofluorescence directe est obtenue sur un fragment cutané biopsié en peau péri-bulleuse et immédiatement congelé par azote liquide ou transporté dans un milieu spécial (liquide de Michel) .
- C'est un critère essentiel , sa positivité est indispensable pour porter le diagnostic .
- Elle met en évidence une fluorescence linéaire qui correspond à un dépôt d'immunoglobulines G (IgG) et de la fraction C3 du complément, tout le long de la jonction dermo-épidermique.
- Pour la pemphigoïde cicatricielle :
  - L'IFD réalisée sur biopsie de peau ou de muqueuse périlésionnelle montre des dépôts linéaires, continus d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale, souvent associés à de l'IgA.
  - Elle est plus souvent positive sur les biopsies de muqueuse que de peau.
  - Elle permet dans la grande majorité des cas d'éliminer, dans les formes muqueuses pures, un pemphigus vulgaire, un érythème polymorphe, un lichen plan, des balanites ou vulvites synéchiantes non auto-immunes .

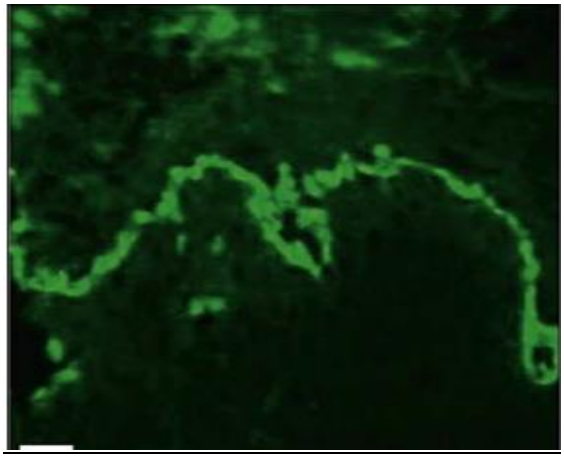


FIGURE 39 : IMMUNOFLUORESCENCE DIRECTE SUR FRAGMENT DE PEAU CONGELÉE : MARQUAGE FLUOLINÉAIRE AVEC UN ANTICORPS ANTI-IGG ET ANTI-C3. (32)

❖ Dans notre série , l'IFD a été réalisée chez tous les patients :

Elle a été positive chez 85 patients soit 98% des cas.

2.2 Immunofluorescence indirecte IFI : (32) (3)

- L'immunofluorescence indirecte effectuée à partir du sérum du patient .
- IFI standard : recherche d'anticorps sériques anti-membrane basale de l'épiderme (IgG) . Ces anticorps sont retrouvés dans 80% des cas.
- IFI sur peau humaine normale clivée par le NaCl molaire : recherche d'anticorps sériques anti-membrane basale se fixant au toit (versant épidermique) de la zone de clivage.

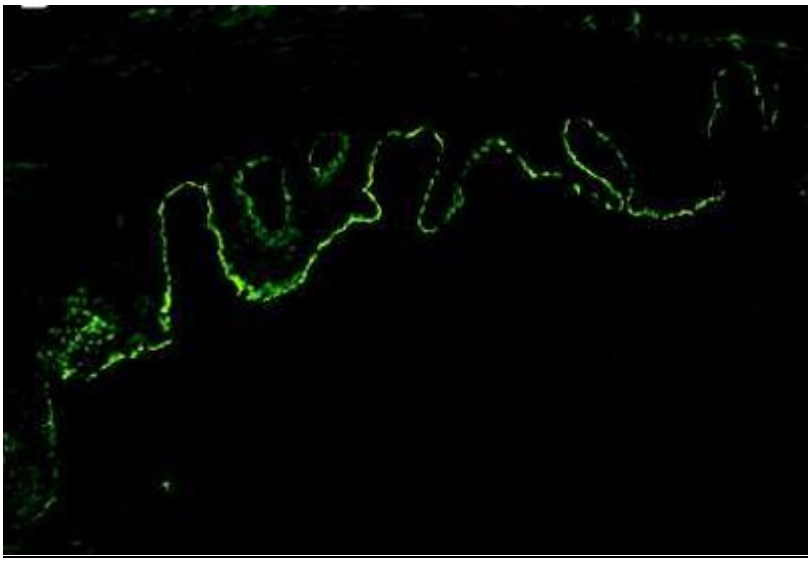


FIGURE 40 : IFI SUR PEAU CLIVÉE PAR NACL : MARQUAGE SUR LE VERSANT ÉPIDERMIQUE (TOIT) DE LA BULLE

- Pour la pemphigoïde cicatricielle : (50)
    - L'IFI sur un substrat épithélial intact décèle des auto-anticorps circulants de type IgG et/ou IgA dans 20 % des cas.
    - En IFI sur peau clivée, les anticorps sont fixés le plus souvent sur le toit, mais aussi parfois au plancher de la zone de clivage
- L'immunofluorescence indirecte n'est pas un critère nécessaire au diagnostic (sensibilité et spécificité moyennes).
- Contrairement au pemphigus, leur taux n'est pas corrélé à la sévérité et l'étendue de la maladie et n'a pas de valeur pronostique.

❖ Dans notre série l'IFI a été réalisé chez 12 patients soit 13,8% des cas ,permettant la mise en évidence des anticorps anti-peau de type :

- Anticorps anti-membrane basale chez 10 patients soit 11,5% des cas .
- Anticorps anti-substance intercellulaire chez 2 patients soit 2,3% des cas.

2.3 Autres examens immunopathologiques : (3)

En cas de forme clinique atypique ou de suspicion d'une autre maladie bulleuse auto-immune, d'autres examens immunopathologiques pourront être réalisés :

- L' IFD clivée par le NaCl molaire (sur biopsie cutanée congelée d'une bulle) : pour mise en évidence des anticorps sur le toit (versant épidermique) de la bulle
- L'immunomicroscopie électronique directe (sur biopsie cutanée de peau péribulleuse): pour mise en évidence des dépôts immuns (IgG, C3) sur les hémidesmosomes et la partie adjacente de la lamina lucida.
- L'immunotransfert(ou immunoblot ou western-blot) sur extrait épidermique (sur prélèvement de sérum): pour recherche d'une réactivité avec les antigènes PB180 (BPAG2) et PB230 (BPAG1) (NB : cette technique est progressivement abandonnée au profit des techniques ELISA).

3. Numération formule sanguine NFS : (3) (32)

- Montre fréquemment une hyperéosinophilie sanguine, parfois très importante.
- Présente dans 70 % des cas est évocatrice mais pas nécessaire pour le diagnostic.

❖ Dans notre série , une hyperéosinophilie sanguine a été notée chez 56 patients soit 64% des cas

VII. Diagnostic différentiel :(3) (32)

- Les autres dermatoses bulleuses intra-épidermiques (pemphigus, érythème polymorphe, toxidermie bulleuse) sont écartées par la clinique, l'histologie standard et l'immunofluorescence directe.
- Les deux principaux diagnostics différentiels sont les formes inflammatoires d'épidermolyse bulleuse acquise et la pemphigoïde à anticorps anti-P200
- En faveur de ces deux diagnostics , on retiendra les marqueurs suivants :
    - Présence de lésions muqueuses
    - Absence d'anticorps anti-BP180 et anti-BP230

- Fixation des anticorps sur le plancher de la bulle en IFI sur peau clivée par le NaCL
- Présence d'anticorps anti-collagène VII (épidermolyse bulleuse acquise) ou anti- P200 (pemphigoïde à anticorps anti-P200) en immunoblot sur extraits dermiques / extraits placentaires, IFI sur cellules transfectées ou ELISA collagène 7.

- La dermatose à IgA linéaires (DIGAL) dont le tableau clinique peut ressembler à une PB est éliminée sur les données de l'IFD montrant des dépôts exclusifs ou très prédominants d'IgA le long de la jonction dermo-épidermique.
- Bien que certaines PB puissent comporter une atteinte muqueuse (10 à 20%), celle-ci est rarement prédominante dans la pemphigoïde bulleuse à la différence de la pemphigoïde cicatricielle (pemphigoïde des muqueuses).
- Enfin, il existe une situation clinique également difficile à classer :
  - Celle des éruptions non spécifiques prurigineuses du sujet âgé où la sémiologie est intermédiaire (vésiculobulles, érosions, prurigo) parfois associées à une hyperéosinophilie et à la présence d'auto-Ac, mais où l'image histologique n'est pas spécifique.
  - C'est parfois en répétant les biopsies au cours de l'évolution que le diagnostic est posé. Il s'agit alors souvent de formes indolentes ou de début de PB.

VIII. Traitement :

1. Buts : (3) (51)

La pemphigoïde bulleuse est une maladie chronique qui dure plusieurs mois voire plusieurs années. Cette dernière évolution est particulièrement observée chez les patients présentant des rechutes multiples .

Les principaux objectifs sont donc de contrôler à la fois l'éruption bulleuse et le prurit , en essayant de minimiser autant que possible les effets indésirables graves des traitements.

Le traitement a pour objectif de :

- Traiter l'éruption bulleuse et de prévenir/limiter l'apparition de récidives .
- Améliorer la qualité de vie des patients.
- Limiter les effets secondaires très fréquents surtout chez le sujet âgé.

L'âge élevé des malades et par voie de conséquence l'importance des associations pathologiques (neurologiques, cardio-vasculaires, néoplasiques, métaboliques, respiratoires) rendent la prise en charge thérapeutique particulièrement délicate.

2. Moyens :

2.1 Corticothérapie locale :

La corticothérapie locale très forte (propionate de clobétasol : DERMOVAL®) était initialement utilisée dans les formes débutantes ou localisées de PB avec des résultats satisfaisantes , mais considérée comme inadaptée aux formes généralisées de PB .

Elle est aujourd'hui le traitement de référence quelle que soit l'étendue . (24)

a) Mode d'action : (52)

- *Action anti-inflammatoire :*

C'est l'activité la plus utile en clinique. Elle résulte d'actions sur des nombreuses cibles moléculaires et cellulaires: cytokines, médiateurs de l'inflammation, molécules d'adhésion, cellules sanguines de la lignée blanche, cellules endothéliales, fibroblastes.

Les dermocorticoïdes ont également des propriétés vasoconstrictrices qui participent à leur effet anti-inflammatoire en diminuant rapidement les signes locaux de l'inflammation (l'érythème et l'œdème).

- *Action immunosuppressive :*

Les dermocorticoïdes modifient les fonctions immunitaires en diminuant le nombre de cellules de Langerhans , en altérant la fonction de présentation de l'antigène des cellules de Langerhans aux lymphocytes T , ainsi que la prolifération des lymphocytes T et l'activité cytotoxique de lymphocytes.

Les dermocorticoïdes exercent ainsi une activité immunosuppressive locale , utile dans le cadre de pathologies faisant intervenir le système immunitaire , mais également responsable du risque infectieux associé à l'utilisation prolongée de dermocorticoïdes.

- *Action antimitotique (ou antiprolifération) :*

Les dermocorticoïdes ont une activité anti-proliférative sur tous les composants cellulaires de la peau. Ces propriétés sont à l'origine d'effets indésirables locaux (atrophie épidermique réversible, dépigmentation, atrophie dermique à l'origine de vergetures définitives) mais sont aussi utilisées dans un but thérapeutique.

b) Contre-indications : (52)

Les dermocorticoïdes sont contre-indiqués dans toutes les dermatoses infectieuses et en particulier au cours des dermatoses virales (herpès, varicelle) en raison du risque d'aggravation de la pathologie infectieuse. Ils sont également contre-indiqués sur des lésions d'acné, de rosacée et d'érythème fessier qu'ils entretiennent et/ou aggravent.

c) Effets indésirables : (52)

Ils apparaissent d'autant plus vite et sont d'autant plus marqués que le dermocorticoïde est puissant, surtout en cas d'utilisation prolongée et/ou sous occlusion.

Effets indésirables locaux

Lorsqu'ils sont utilisés pendant des périodes courtes et sans occlusion, les dermocorticoïdes sont sans effet indésirable important. L'effet local le plus souvent observé est l'atrophie cutanée au site d'application observée cliniquement lors des traitements prolongés. L'atrophie du derme, irréversible, ne se voit que dans de rares cas d'utilisation prolongée de dermocorticoïdes puissants.

Allergie de contact : La sensibilisation aux dermocorticoïdes se voient essentiellement chez des patients ayant des dermatoses chroniques traités par de multiples dermocorticoïdes. Elle doit être suspectée en cas de résistance au traitement ou devant un eczéma de contact œdémateux. Devant cette situation, des tests allergologiques adaptés doivent être demandés Cette sensibilisation peut être due aux excipients, aux produits associés ou aux corticoïdes eux-mêmes. Il existe une classification spécifique en fonction des réactions croisées entre les différents corticoïdes utilisés par voie locale.

Effets indésirables systémiques

Des effets systémiques de type hypercorticisme peuvent s'observer après utilisation prolongée (souvent abusive) de dermocorticoïdes de forte ou très forte activité, sur de grandes surfaces et sur des épidermes altérés ou sous occlusion. Bien que rapportés chez l'adulte, ils sont surtout à redouter chez l'enfant en raison d'un rapport surface corporelle/poids plus important que chez l'adulte.

d) Dermocorticoïdes et pemphigoïde :

Un essai thérapeutique randomisé multicentrique de Jony et al a démontré que la corticothérapie locale forte dose (propionate de clobétasol 40g/jour en phase d'attaque) permettait un meilleur contrôle de la PB avec une nette diminution du taux de mortalité à un an par diminution du taux d'effets secondaires graves par rapport à la corticothérapie orale (prednisone 1mg/kg/j en attaque) . (53)

Un autre essai du Groupe Bulle a montré l'absence d'infériorité d'un protocole «allégé» en termes de dose et de durée du traitement d'attaque par dermocorticoïdes de classe quatre

(propionate de clobétasol 10 à 30 g/jour pendant 4 mois versus propionate de clobétasol 40 g/jour pendant un an). Cependant , il a été mis en évidence dans le groupe de PB peu étendues un bénéfice en termes de survie avec le protocole «allégé». (54)

Après obtention du contrôle de la maladie , qui survient en 7 à 15 jours dans la plupart des cas , il est actuellement recommandé de diminuer la corticothérapie locale progressivement sur une période de 4 mois puis de poursuivre un traitement d'entretien 1 fois par semaine pendant 9 à 12 mois environ . Un arrêt de traitement est également possible à 4 mois mais avec un risque de rechute important . (24)

A fortes doses , un passage systémique par voie transcutanée est quasi constant , justifiant un suivi et une surveillance des effets secondaires locaux et systémiques.

Cependant , la corticothérapie locale est parfois difficilement réalisable au plan pratique chez les patients âgés . Il a été montré que chez les patients pour lesquels l'observance du traitement est mauvaise , le taux de rechute était 4 fois plus élevé . Ceci suggère qu'en cas de mauvaise observance , d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. (55)

- Dans notre série , une corticothérapie locale a été prescrite chez 47 patients soit 54% des cas.
- Alors que dans la série de Casablanca , la dermocorticothérapie forte seule (20 à 30 g/j) était prescrite dans 23 cas (15,64 %).

2.2 Corticothérapie générale:

La corticothérapie systémique était le traitement de référence de la PB jusqu'aux années 2000, mais l'étude de Joly et al(53) a démontré un meilleur contrôle de la PB avec la corticothérapie locale surtout une réduction du taux de mortalité dans les PB multi-bulleuses . Dans les PB pauci-bulleuses , elle semble aussi efficace que la corticothérapie locale à la dose de 0,5mg/kg/j.

Cependant la corticothérapie systémique est responsable de nombreux effets secondaires (infections, rétention hydrosodée, diabète cortico-induit) avec un taux de

mortalité élevé à un an de traitement (30% dans les PB pauci-bulleuses et 41% dans les formes multi-bulleuses) (56). Par conséquent la corticothérapie orale à dose élevée n'est pas recommandée en première intention dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse . (51)

Une étude observationnelle multicentrique prospective récente du groupe de travail de l'EADV (European Academy of Dermatology and Venerology) a indiqué qu'une dose initiale de prednisone de 0,5 mg/kg/jour permet d'obtenir un contrôle de la maladie à J21 chez 75 % et 69 % des patients présentant une PB légère et modérée, respectivement, mais chez seulement 46 % des patients présentant une PB sévère. Le contrôle de la maladie à tout moment au cours du suivi d'un an a été obtenu chez une forte proportion de patients présentant une PB légère à modérée, mais chez seulement 62 % des patients présentant une PB sévère. Cette dose initiale de prednisone de 0,5 mg/kg/jour a été plutôt bien tolérée en particulier chez les patients présentant un score de Karnofsky $\geq$70. (51)

Selon les dernières guidelines de l'EADV (51) une dose initiale de 0,5 mg de prednisone/kg par jour est recommandée chez les patients présentant une PB légère/modérée et sévère. Des doses de prednisone inférieures à 0,5 mg/kg n'ont pas été validées et semblent le plus souvent inefficaces.

Le corticoïde le plus souvent employé dans la PB est la prednisone (Cortancyl®) qui est utilisée en traitement d'attaque à des doses variant entre 0,5 mg et 1 mg/kg/j selon la sévérité et l'étendue de la maladie et permet un contrôle habituellement rapide en une vingtaine de jour . Une décroissance de la corticothérapie est effectuée sur une durée de 4 à 6 mois après obtention du contrôle de la maladie , jusqu'à une dose d'entretien de 0,1 mg/kg/j. (24)

Schéma de décroissance et adaptation de la dose selon les dernières recommandations de l'EADV 2022 : (51)

- Le traitement initial doit être réduit dans un premier temps 15 jours après le contrôle de la maladie . Une réduction plus précoce dans les doses de la corticothérapie peut être possible.
- Pour les patients qui n'atteignent pas le contrôle de la maladie en 1 à 3 semaines , il peut être recommandé soit d'augmenter la dose de prednisone jusqu'à 0,75 mg/kg/jour , soit d'ajouter une corticothérapie locale à la dose de 0,5 mg/kg/jour de prednisone.
- Il est recommandé de réduire progressivement les doses systémiques de la corticothérapie systémique dans le but d'obtenir un traitement minimal (prednisone 0,1 mg/kg/jour), dans les 4 à 6 mois suivant le début du traitement. Si le patient est en rémission complète sous un traitement minimal pendant 3 à 6 mois, il peut être recommandé d'arrêter le traitement, en particulier chez les patients présentant des taux d'anti-BP180 négatifs ou faibles.
- Par conséquent, la durée totale du traitement, y compris la phase de consolidation et le traitement d'entretien, est généralement comprise entre 9 et 12 mois.
- La décroissance progressive de la corticothérapie avant l'arrêt doit être effectuée avec précaution pour éviter un éventuel déficit en cortisol résultant de la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien pendant la période de la corticothérapie.
    - Dans notre série , Une corticothérapie par voie générale a été administrée chez 74 patients soit 85% des cas :
        - ✓ La dose moyenne lors du traitement d'attaque était de 0,55 mg/kg/j d'équivalent de prednisone par voie orale (0,5-1,5 mg/kg/j).
        - ✓ D'autre part , 3 cas (3,4%) ont reçu des bolus de méthylprednisolone (Solumèdrol®) en association à la prednisone .
    - Alors que dans la série de Casablanca , La corticothérapie orale (0,5 à 1 mg/kg/j) était administrée chez 116 patients (78,91 %).

2.3 Les immunosuppresseurs :

Dans le traitement de la PB , les immunosuppresseurs sont utilisés dans un but d'épargne cortisonique ou bien dans les formes cortico-résistantes .

Selon l'EADV le recours à un traitement par les immunosuppresseurs peut être recommandé en cas de contre-indications à la corticothérapie orale et/ou des comorbidités (telles que diabète , ostéoporose sévère, maladies cardiovasculaires) ou chez les patients présentant une PB étendue.

Néanmoins, il n'existe aucune preuve positive soutenant leur utilisation comme traitement de première ligne. (51)

a) Méthotrexate :

Disponible au Maroc sous forme injectable

Méthotrexate*Biodim solution injectable :

1 ampoule: 5mg/ 2ml: 38 Dh

1 flacon : 25mg: 94 Dh

- ***Les propriétés :***

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique qui inhibe de manière compétitive la dihydrofolate réductase (DHFR) intracellulaire. Il en résulte une inhibition de la synthèse des purines, des acides nucléiques et de certains acides aminés. Il agit, comme antiprolifératif (lors de la phase de synthèse de l'ADN dans la cellule, préférentiellement sur les cellules et tissus en renouvellement rapide), mais également comme anti-inflammatoire (inhibition de chimiotactisme des polynucléaires) et immunosuppresseur (effet cytotoxique sur les lymphocytes T et diminution de la densité des cellules de Langherans épidermiques). (57)

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.

- ***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.

- ***Les effets secondaires :***

les effets secondaires sont d'ordres hématologiques : thrombopénie, la plus précoce, est suivie d'une leucopénie; une stomatite ulcéreuse précoce, des nausées, une diarrhée avec, possiblement, une entérite hémorragique et une perforation. Peuvent également survenir une alopécie, une pneumopathie interstitielle, une neurotoxicité, une néphrotoxicité, des anomalies de la fonction gonadique, des avortements et une tératogenèse, un dysfonctionnement hépatique, le plus souvent réversible mais se compliquant parfois de cirrhose; L'hépatotoxicité cumulative est le facteur limitant du traitement. (57)

- ***Méthotrexate et la pemphigoïde bulleuse :***

Quelques études de petit effectif dans les années 2000 avaient déjà suggéré une efficacité de l'association du méthotrexate à faibles doses (10 à 12,5 mg par semaine) pendant 9 mois à une dermocorticothérapie très forte de classe 4 pendant 4 semaines (propionate de clobétasol 20 à 40g/j) en traitement d'attaque.

L'étude rétrospective de Du-Thanh et al (58) et l'essai randomisé contrôlé PB3 du Groupe Bulles confirment l'efficacité de ce schéma thérapeutique . L'essai clinique multicentrique PB3 a inclus 300 patients et comparé le schéma thérapeutique décrit plus haut à un traitement par corticothérapie locale seule ; les analyses préliminaires ont montré que l'utilisation de faibles doses de méthotrexate associées à une dermocorticothérapie forte dose de courte durée permettait un meilleur contrôle de la maladie à 9 mois avec un taux de rechute moins important par rapport à une dermocorticothérapie forte dose seule . Les taux de décès et d'effets indésirables étaient similaires entre les deux groupes. (24)

L'étude rétrospective de Delaumenie et al.(59) a montré des résultats similaires à l'essai PB3 avec un taux de contrôle à 1 mois de l'introduction du méthotrexate de 90% chez 51 patients atteints de PB .

Des études , la plupart rétrospectives , ont également suggéré une efficacité de l'association prednisone et méthotrexate dans le traitement de la PB à court terme . l'étude de Kwatra et Jorizzo USA 2013 (60) , bien que portant sur un faible effectif de 16 patients , a permis d'observer une efficacité et une bonne tolérance de l'association méthotrexate et prednisone pendant 2 ans.

Selon les recommandations françaises du Centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes (PNDS 2020), le schéma thérapeutique PROPIONATE DE CLOBETASOL (DERMOVAL®) + METHOTREXATE est comme suit : (3)

- Traitement d'attaque :
  - Méthotrexate par voie orale ou sous-cutanée à la dose de 10 à 12,5 mg par semaine (selon le poids < ou > 60 kg et la clairance de la créatinine < ou > 50 ml/min) + propionate de clobétasol (DERMOVAL®) 20 à 40 g/jour (selon la surface corporelle et l'activité de la maladie (< 10 bulles/jour ou > 10 bulles/jour) .
  - Chez les patients en bon état général sans insuffisance rénale, une augmentation de posologie du méthotrexate peut être envisagée (5,0 ± 0).
  - Après obtention du contrôle initial de la maladie, le propionate de clobétasol (DERMOVAL®) est à diminuer sur environ 3 mois
- Traitement d'entretien :
  - Maintien du méthotrexate seul dont la dose et la durée (au moins 9 mois) ne sont pas clairement déterminées à l'heure actuelle (4,8 ± 0,5). De même, les modalités précises d'arrêt du méthotrexate (arrêt brutal versus décroissance progressive sur 3 mois) ne sont pas clairement établies.

- Le traitement d'entretien pourra ensuite être arrêté chez les malades en rémission complète depuis plusieurs mois et ayant un taux d'anticorps sériques anti-BP180 inférieur à 27 UI/ml. Si l'ELISA n'est pas réalisable ou chez les patients n'ayant que des anticorps anti-BP230, considérer la négativité de l'IFD.

Ce schéma thérapeutique est à proposer en l'absence de contre-indications au méthotrexate : (3)

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min selon la formule MDRD)
- Atteinte hépatique significative
- Cytopénies (anémie, thrombopénie, leuco-neutropénie)
- Infection chronique évolutive (tuberculose, infection par le VIH)
- Grossesse et allaitement si femme jeune en âge de procréer, situation très rare en pratique
- Vaccination avec un vaccin vivant (fièvre jaune notamment)
- Associations médicamenteuses avec le triméthoprime (seul ou associé au sulfaméthoxazole)
- Hypoalbuminémie sévère < 25 g/L

- Dans notre série , le Méthotrexate :a été prescrit chez 2 patients (2,3% des cas) avec des doses allant de 5 à 20 mg/semaine.
- Dans la série de Casablanca , 9 cas ont reçu le méthotrexate (10 à 15 mg/semaine).

b) <u>Azathioprine :</u>

Disponible au Maroc : Imurel* comprimé sécable de 50mg, boite de 100 comprimés, prix : 275 DH

- ***<u>Mode d'action : (61)</u>***

- L'azathioprine agit par effet immunosuppresseur. C'est un antimétabolite qui intervient dans le métabolisme des purines. Il agit sur la division cellulaire en inhibant

la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques (ARN, ADN).

- Son action est plus importante sur les cellules en division rapide comme les cellules médullaires. Il agit à la fois sur l'immunité à médiation cellulaire et sur la production des anticorps.
- In vitro, les lymphocytes B sont très sensibles à l'action de l'azathioprine, alors que les cellules T le sont moins et que les lymphocytes T auxiliaires sont résistants.
- L'azathioprine inhibe également certaines fonctions des polynucléaires et des cellules monocytaires et la production de nombreuses prostaglandines par son action sur les enzymes de la cyclo-oxygénase.

- ***Les contre-indications : (62)***

L'azathioprine est contre-indiquée en cas de grossesse, d'allaitement et en cas d'hypersensibilité connue au produit.

- ***Les effets indésirables : (62)***

- 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 .

- ***Les précautions d'emploi : (62)***

- Il faut surveiller l'hémogramme régulièrement. Il faut diminuer la posologie ou arrêter le traitement en cas de leucopénie < 2500/mm3 ou de thrombopénie < 130.000/mm3.
- 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)

Azathioprine et la pemphigoïde bulleuse :

- L'azathioprine(Imurel) est l'immunosuppresseur ayant été le plus étudié dans la PB, soit dans les formes résistantes soit dans un but d'épargne cortisonique . (63)
- Plusieurs études non contrôlées et anciennes avaient suggéré son efficacité comme traitement adjuvant dans la PB.
- La dose varie entre 1 et 3 mg/kg/jour et doit être adaptée à l'activité sérique de la thiopurine-méthyl-transférase afin de ne pas risquer de sous-dosage ou surdosage. (64)
- Le délai d'efficacité de l'azathioprine est de 2 à 3 semaines .
- Elle permettrait une diminution de la dose cumulée de prednisone mais ne semble pas avoir d'impact sur le taux de contrôle de la PB et le taux de mortalité . (65)
- Les complications sont principalement hématologiques (neutropénie , pancytopénie) et peuvent être précoces et graves , et surviennent surtout chez les patients présentant une activité effondrée ou indétectable de la thiopurine-méthyl-transférase (TPMT) (7)
- Dans une étude randomisée ouverte portant sur un très faible effectif (25 malades), l'association prednisone (30—80 mg/jour en attaque) + azathioprine (2,5 mg/kg par jour) était comparée à la prednisone seule (30—80 mg/jour en attaque) . Après trois ans de traitement, la PB était contrôlée chez neuf malades sur 12 dans le groupe prednisone + azathioprine versus neuf sur 13 dans le groupe prednisone seule et les nombres de décès ne différaient pas dans les deux groupes de malades. (65)
- Plus récemment, un essai contrôlé multicentrique ouvert français n'a montré aucun bénéfice de l'association d'azathioprine (100 à 150 mg/jour) à la prednisolone (1 mg/kg par jour en attaque) tant dans le traitement d'attaque que dans le traitement d'entretien de la PB. Après six mois de traitement, il n'y avait pas de différence entre les deux modalités thérapeutiques, ni en termes de contrôle de la maladie ,ni en termes de mortalité. En revanche, des évènements indésirables graves étaient plus fréquemment notés (mais non détaillés) dans le groupe avec azathioprine en adjuvant. (66)

- Ainsi, l'intérêt d'un traitement adjuvant par azathioprine en association à une corticothérapie n'est pas démontré à ce jour en traitement d'attaque de la PB . De plus, aux doses habituelles (2 à 3 mg/kg par jour), l'efficacité de l'azathioprine est lente à se manifester (après deux à trois semaines de traitement). (67)
- Les résultats de l'étude allemande (Sticherling et al, 2017, British Journal of Dermatology) comparant les associations azathioprine + méthylprednisolone et dapsone + méthylprednisolone montrent un taux faible de patients sevrés de la corticothérapie orale dans chaque groupe (11,1% des patients traités par dapsone et 18,5% des patients traités par azathioprine). Les auteurs revendiquent un effet d'épargne cortisonique plus important avec la dapsone (délai médian de 81 jours versus 251 jours avec dose cumulée plus faible), ce qui est en contradiction avec un faible taux d'arrêt de la corticothérapie et un taux de rémission complète « off therapy » faible dans les deux groupes (14,8% dans le groupe dapsone et 3,7% pour l'azathioprine). (68)

- Dans notre série , aucun patient n'a reçu un traitement par l'azathioprine
- Alors que dans la série de Casablanca, 2 cas ont bénéficié d'un traitement par l'azathioprine (100 à 150 mg/j).

c) Cyclophosphamide :

Disponible au Maroc sous la forme injectable .

Endoxan*, Poudre pour préparation injectable 1G (Boîte de 1 flacon) : 89.40 DH

Hors AMM dans la pemphigoïde bulleuse .

Mode d'action : (61)

- Agent alkylant appartenant à la famille des moutardes azotées.
- Il agit directement sur l'ADN après transformation en métabolites actifs : phosphoramide (agent alkylant) acroléine (métabolite urotoxique) via la formation de

liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire.

- Son action anti réplicative et antimitotique prédomine sur les lymphocytes B.

Contre-indications : (61)

- Insuffisance médullaire
- Cystite hémorragique
- Allergie à la molécule
- Grossesse/allaitement

Effets indésirables : (61)

- Myélosuppression : neutropénie, thrombopénie
- Digestifs : nausées, vomissements, anorexie
- Cystite hémorragique
- Alopécie transitoire et réversible
- Aménorrhée, azoospermie

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)
- L'adjonction d' un antidote de l'acroléine (mesna = Uromitexan® si posologie > 600 mg/ m^2) pour prévenir la toxicité vésicale du produit.
- Association des antiémétisants 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.

Cyclophosphamide et PB :

- Le cyclophosphamide (Endoxan® ; 2 mg/kg par jour par voie orale) est moins utilisé en raison d'une toxicité hématologique supérieure à celle de l'azathioprine, il n'a jamais été évalué en monothérapie et son intérêt en traitement adjuvant de la corticothérapie n'est pas démontré, à ce jour, en traitement d'attaque de la PB. (69)
- Une étude rétrospective monocentrique de Gual et Al , portant sur 20 patients a étudié l'efficacité et la tolérance du cyclophosphamide à la dose de 50-100 mg/j chez des patients atteints de PB réfractaires. Les patients étaient traités par une corticothérapie systémique lors de l'introduction du cyclophosphamide. Parmi les dix-neuf patients (1 patient perdu de vue), une réponse complète était observée chez 58% des patients avec une durée moyenne de traitement de 562 jours , une dose cumulée de prednisone de 2905 mg et une dose de cyclophosphamide de 50 mg/j ou 100 mg/j. Une réponse partielle était observée chez 21% des patients . Les effets indésirables étaient principalement hématologiques. (70)

- Dans notre série , le cyclophosphamide (Endoxan®) était prescrit chez 9 patients soit 10,34% des cas , sous forme de bolus de 1g à une moyenne de 3 bolus (1 – 6 bolus).
- Alors que dans l'étude menée à Casablanca , aucun patient n'a reçu un traitement par l'azathioprine .

d) Mycophénolate mofétil : MMF :

Disponible au Maroc

Cellcept® : 250 MG, Capsule : Boîte de 100 : 931 DH

Cellcept® : 500 MG, Comprimé : Boîte de 50 : 915 DH

Hors AMM dans le traitement de la PB

- ***Mode d'action : (61)***

- Le mycophénolate mofétil (MFM) est l'ester 2-morpholinoéthylique de l'acide mucophénolique, lui-même inhibiteur non compétitif puissant de l'inosine monophosphate déshydrogénase.
- Il inhibe sans incorporation à l'ADN la biosynthèse des purines, diminue la capacité prolifération des lymphocytes T et B et inhibe la production d'anticorps et de cellules T cytotoxiques.

- ***Contre-indications : (61)***

- Antécédent d'hypersensibilité
- Grossesse/allaitement

- ***Effets indésirables : (61)***

- Hématologiques :Leucopénie ,thrombopénie
- Gastro-intestinaux :Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales améliorés par le fractionnement des doses
- Infectieux : Infections bactériennes et virales surtout si associé aux autres immunosuppresseurs
- Carcinogénèse : Risque inférieur à celui de l'azathioprine, principalement lymphomes et carcinomes
- Urologiques : Brûlures dysurie, pollakiurie, pyurie stérile de régression spontanée Généraux : Fatigue, faiblesse, céphalées, difficulté d'endormissement
- Autres : Insomnie, somnolence, convulsions, dépression, agitation, anxiété, vertiges
- Tératogénicité : Malformations fœtales : nécessité d'une contraception efficace à maintenir 6 semaines après l'arrêt .

- ***Les précautions d'emploi : (61)***

Toutes les semaines le premier mois puis tous les 15 jours au cours des deuxième et troisième mois puis tous les mois :

- Hémogramme complet avec formule sanguine
- Transaminases, GGT, bilirubinémie, PAL,
- Urée, créatininémie ou clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft,

Si âge de procréation, vérifier la contraception lors de chaque consultation.

- ***Mycophénolate mofétil et PB :***

- Le mycophénolate mofétil (Cellcept® : 1 à 1,5 g/j) a fait l'objet d'études préliminaires, ouvertes et de faibles effectifs dont les résultats étaient encourageants . (71) (72)
- Le seul essai randomisé mené dans la PB avec cette molécule comparait l'association méthylprednisolone (0,5 mg/kg par jour) + mycophénolate mofétil (2 g/jour) à l'association méthylprednisolone (0,5 mg/kg par jour) + azathioprine (2 mg/kg par jour) sur un effectif relativement faible (73 malades) . Aucune différence n'était démontrée entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne le taux et la vitesse de rémission initiaux, la survenue de rechute lors de la décroissance du traitement ou la dose cumulée de méthylprednisolone utilisée. (73)
- Les effets indésirables hépatiques (élévation des transaminases et des GT) étaient plus fréquents dans le groupe traité par azathioprine.
- Ainsi, l'intérêt d'un traitement adjuvant par mycophénolate mofétil en association à une corticothérapie n'est pas démontré, à ce jour, en traitement d'attaque de la PB.

- Dans notre série l'adjonction d'immunosuppresseurs à une corticothérapie était réalisée chez 12 patients soit 13,8% des cas :
  - Cyclophosphamide (Endoxan®) : chez 9 patients sous forme de bolus de 1g à une moyenne de
  - 3 bolus (1 – 6 bolus).

- Dapsone : était prescrite chez 7 patients à une dose de 50 mg/j à 100 mg/j.
- Méthotrexate : chez 2 patients avec des doses allant de 5 à 20 mg/semaine.

e) Autres traitements immunosuppresseurs :

- En traitement adjuvant de la corticothérapie, le chlorambucil a fait l'objet de rares études non contrôlées dont les résultats sont d'interprétation difficile. (74)
- La ciclosporine per os n'est pas utilisable dans la PB en raison de la mauvaise tolérance rénale de cette molécule chez le sujet âgé.
- Quelques observations anecdotiques de traitement de la PB par tacrolimus topique (75) (76) ou par leflunomide per os en adjuvant d'une corticothérapie générale ont été rapportées. (77)

2.4 Antibiotiques et apparentés :

a) Cyclines :

Les cyclines utilisées dans le traitement de la PB sont les tétracyclines 2g/jour et la doxycycline 200 mg/j.

➢ Les tétracyclines :

- Largement utilisées dans certains pays, notamment en Angleterre, cette habitude de prescription s'appuyait jusqu'à présent sur des études à faible niveau de preuve, dont un seul essai contrôlé ayant porté sur seulement 20 patients . (78)
- Les tétracyclines (2 g/j) ont été jugées inefficaces en monothérapie dans le traitement d'attaque de la PB (79).
- Quelques études non contrôlées ont suggéré que les cyclines (tétracycline, minocycline) pouvaient être efficaces dans la PB en association au nicotinamide (1,5 g/j) ou aux dermocorticoïdes (80).
- Dans un essai randomisé ouvert de très faible effectif (20 malades), l'association tétracycline (2 g/jour) + nicotinamide (1,5 g/jour) a été comparée à la prednisone

(40—80 mg/jour en attaque) avec une randomisation déséquilibrée (six vs 14) . (78)

- Dans cet essai, il n'y avait pas de différence entre les deux modalités thérapeutiques, ni en termes de contrôle de la maladie après huit semaines de traitement ni en termes de mortalité à six mois.
- Ces résultats préliminaires ne permettent pas de conclure et doivent être complétés par des études contrôlées de bonne qualité portant sur des effectifs suffisants.

➢ <u>La doxycycline : (81)</u>

- Un essai randomisé, mené au Royaume-Uni et en Allemagne, sur les tétracyclines en 1re intention dans la PB, comparant chez 256 PB la corticothérapie générale (0,5 mg/kg/j) à la doxycycline (200 mg/j) avec autorisation d'une corticothérapie locale ponctuelle limitée aux lésions sans dépasser 30 g/semaine .
- Le succès, évalué à 6 semaines, était défini de manière peu stricte par la présence de moins de 3 bulles/j.
- Ainsi, il apparaît que l'efficacité de la doxycycline à la 6ème semaine était de 74 % contre 91 % dans le groupe corticothérapie générale. Surtout, à 1 an, il y avait 2 fois moins de mortalité dans le groupe doxycycline (18 %) que dans le groupe corticothérapie générale (36 %), ce qui a permis aux auteurs de conclure à une non-infériorité de la doxycycline.
- Malgré des problèmes méthodologiques dans cette étude, on peut néanmoins retenir que l'efficacité des tétracyclines est limitée mais avérée dans la PB et que, du fait de leur faible iatrogénicité, elles peuvent avoir une place chez les patients très fragiles.

b) <u>Dapsone :</u>

Non disponible au Maroc

Disulone® : Comprimés sécables de 100mg)

- ***Propriétés : (82)***
  - La dapsone, découverte en 1908, appartient à la classe des sulfones.
  - C'est le traitement de référence de la lèpre depuis les années 1940 et ses indications se sont ensuite étendues à d'autres infections et à des dermatoses inflammatoires. Ces indications reposent sur ses effets antibiotiques (lèpre, pneumocystose…) et immunomodulateurs (dermatoses bulleuses auto-immunes, dermatoses neutrophiliques…).
  - Sa biodisponibilité et sa demi-vie longue permettent une prise orale uniquotidienne.
  - La dapsone est métabolisée par deux voies enzymatiques : N-acétylation et N-hydroxylation.
  - Ses métabolites N-hydroxylés sont responsables de ses effets indésirables dose-dépendants : hémolyse et méthémoglobinémie.
  - La dapsone présente également des effets indésirables idiosyncrasiques (agranulocytose, syndrome d'hypersensibilité).
- ***Dapsone et PB :***

- La dapsone (Disulone® : 50 à 100 mg/j) est très inconstamment efficace en traitement d'attaque. Plusieurs études non contrôlées ont montré des taux d'efficacité entre 15 et 44 % des cas dans la PB. Ces résultats sont d'interprétation difficile car une corticothérapie locale était parfois également utilisée. Dans une étude rétrospective ouverte, la disulone donne seulement 7 % de réponses complètes et 20 % de réponses partielles après un mois de traitement en monothérapie. (83)

- Dans leur essai clinique contrôlé , Sticherling et al. ont montré que la dapsone 1,5 mg/kg/jour permettait une épargne cortisonique plus importante que l'azathioprine 1,5 à 2,5 mg/kg/jour. (68)
- Dans l'étude rétrospective mexicaine portant sur 15 patients atteints de PB nouvellement diagnostiquées les auteurs ont observé une efficacité similaire de l'association dapsone 100 mg/jour + prednisone 0,5-0,75 mg/kg/jour et de l'association azathioprine 2-3 mg/kg+ prednisone 0,5-0,75 mg/kg /jour sur le contrôle de la PB . (84)
- Du fait des résultats et du design de ces 2 études , il ne parait pas possible de retenir les associations corticothérapie orale + dapsone et corticothérapie + azathioprine comme traitement de première intention dans la PB .

- Dans notre série , la dapsone était prescrite chez 7 patients (8%) à une dose de 50 mg/j à 100 mg/j.
- Alors que dans la série de Casablanca, la dapsone (100 mg/j) était prescrite chez 4 malades (2,72 %) .

2.5 Les immunomodulateurs :

a) Rituximab :

Disponible au Maroc

MABTHERA° 500 MG / 50 ML, Concentré pour perfusion :1 flacon de 50 ml : 9735 DH

- ***Propriétés : (85)***

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain dirigé contre l'antigène CD20 des lymphocytes pré-B et B matures entraînant leur lyse par des mécanismes de cytotoxicité dépendante du complément (CDC), de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) ou d'apoptose.

- ***Effets secondaires à surveiller : (85)***
  - Réactions aiguës liées à la perfusion
  - Evénement cardiovasculaire

- Infections
- Modification de la NFS

- ***Surveillance : (85)***
  - ✓ Clinique : pendant la perfusion, on surveillera la fréquence cardiaque, la tension artérielle, la fréquence respiratoire et la température toutes les 15 minutes pendant la première heure, puis toutes les heures pendant la durée de la perfusion.
  - ✓ Biologique : NFS et plaquettes CRP seront demandés avant chaque perfusion.

- ***Rituximab et PB :***
  - Quelques observations isolées ont été publiées suggérant l'efficacité du rituximab en association à une corticothérapie générale dans des cas de PB corticorésistantes ou corticodépendantes . (86)
  - Le rituximab administré en 4 perfusions hebdomadaires de 500 mg associé à de la prednisolone 0,5 mg/kg a montré une efficacité supérieure à la prednisolone seule en première ligne dans le traitement de PB modérées à sévères dans l'étude rétrospective de Cho et al. (87)
  - Des observations de maladies auto-immunes bulleuses , dont la PB résistantes , traitées par rituximab en association à une corticothérapie générale ou aux immunosuppresseurs ont été publiées . Le rituximab permettait dans certains cas une décroissance de la corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs. (88) (89)

b) Omalizumab :

- L'omalizumab (OMZ) est un anticorps monoclonal anti-IgE ayant l'AMM dans l'asthme et l'urticaire chronique. (90)

- La pathogénicité des IgE au cours de la PB a été démontrée sur des modèles murins mais aussi chez des patients.
- Cette molécule a donc été essayée dans la PB. On retrouve une petite série de 6 cas dans la littérature (91): 3 en 1ère intention, 3 chez des patients en échec de corticothérapie + immunosuppresseurs (IS). Dans 5/6 cas, l'OMZ a été très efficace , permettant d'obtenir une rémission complète avec, de manière intéressante dans la moitié des cas, une efficacité spectaculairement rapide et une excellente tolérance.
- Le rationnel d'utilisation de l'omalizumab dans le traitement de la PB repose sur la mise en évidence d'un taux élevé d'IgE dans la plupart des PB non traitées et dur l'expression d'auto-anticorps de type IgE contre les antigènes impliques dans la PB. Ila a été mis en évidence que les auto-anticorps de type IgE pouvaient reproduire les phases précoces du développement des bulles . (91)

2.6 Échanges plasmatiques :

- Les échanges plasmatiques ont été utilisés au début des années 1980 dans un but d'épargne des corticoïdes au cours des maladies bulleuses auto-immunes(92).
- Dans la PB, un essai randomisé français avait d'abord comparé chez 41 malades l'association prednisolone (0,3 mg/kg par jour en attaque, puis augmentation progressive des doses) + échanges plasmatiques versus prednisolone seule (0,3 mg/kg par jour en attaque, puis augmentation progressive des doses) sur une période d'un mois. Dans cet essai, le pourcentage de malades contrôlés à un mois était plus élevé dans le groupe prednisolone + échanges plasmatiques. Un effet d'épargne des corticoïdes était démontré avec l'adjonction d'échanges plasmatiques en termes de doses cumulative de prednisolone . (93)
- Un second essai contrôlé multicentrique ouvert français n'a montré aucun bénéfice de l'association de quatre échanges plasmatiques à la prednisolone (1 mg/kg par jour en

attaque) tant dans le traitement d'attaque que dans le traitement d'entretien de la PB (94) . Après six mois de traitement, il n'y avait pas de différence entre ces deux modalités thérapeutiques en termes de contrôle de la maladie ,de mortalité ou d'effets indésirables, décès inclus (94).

- Compte tenu de sa lourdeur et du risque iatrogène, notamment chez le sujet âgé, de son coût et de son bénéfice marginal et transitoire, ce traitement doit rester d'utilisation exceptionnelle dans la PB.

2.7 Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses :

Disponible au Maroc

TEGELINE 50 MG / ML, Poudre et solvant pour solution pour perfusion : Flacon de 5 g de poudre et flacon de 100 ml de solution : 2851 DH

- Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses à fortes doses (2 g/kg en une séance ou 0,4 g/kg cinq jours de suite, rythme mensuel) ont été utilisées dans un petit nombre de cas en adjuvant de la corticothérapie générale dans des PB corticorésistantes avec des résultats inconstants et d'interprétation difficile . (95) (96)
- Des études contrôlées demeurent nécessaires pour démontrer l'efficacité de ce traitement d'un coût élevé en adjuvant de la corticothérapie. Les immunoglobulines polyvalentes sont inefficaces en monothérapie.

IX. Proposition d'un référentiel national de prise en charge des pemphigoïdes : (3) (50) (35) (51)

1. La pemphigoïde bulleuse :

1.1 PB multibulleuse :

Définition : malades ayant > 10 nouvelles bulles /j survenant sur plusieurs sites anatomiques :

a. **Traitement de première intention :**

PROPIONATE DE CLOBÉTASOL SEUL (DERMOVAL®)

- *Traitement d'attaque :*
  - propionate de clobétasol (DERMOVAL®): 30 à 40 g/jour (soit 3 à 4 tubes/jour selon la surface corporelle) en 1 ou 2 applications quotidiennes sur tout le corps sauf le visage si celui-ci est épargné (20 g/jour si poids < 45 kg)
  - traitement à poursuivre jusqu'à 15 jours après le contrôle clinique (disparition des bulles et cicatrisation des érosions)
- *Schéma de décroissance :*
  - traitement quotidien le 1er mois
  - traitement tous les 2 jours le 2ème mois
  - traitement 2 fois par semaine le 3ème mois
  - traitement 1 fois par semaine à partir du 4ème mois
- Après 4 mois de traitement, deux attitudes sont possibles :
  - Soit arrêter le traitement
  - soit poursuivre un traitement d'entretien
- *Traitement d'entretien:*
  - Le traitement d'entretien consiste habituellement en une application de 10 à 20 g de propionate de clobétasol (DERMOVAL®) 1 fois par semaine

pendant 6 mois à 12 mois sur l'ensemble du corps ou bien sur les zones antérieurement lésées en cas d'atrophie cutanée majeure .

- Le traitement d'entretien pourra ensuite être arrêté chez les malades en rémission complète depuis plusieurs mois.

- *Conduite à tenir en l'absence de contrôle après 15 jours de la dose d'attaque* :
  - Augmentation du nombre de tubes de propionate de clobétasol (DERMOVAL®) à 4/jour si possible
  - En cas de non-contrôle à 8-10 jours malgré l'augmentation du propionate de clobétasol (DERMOVAL®) discuter selon les comorbidités et les contre-indications :
    - l'adjonction d'une corticothérapie générale : prednisone 0,5 mg/kg/jour
    - l'adjonction d'un immunosuppresseur : méthotrexate (10 à 12,5 mg par semaine par voie orale ou sous cutané) ou mycophénolate mofétil (1 à 3 g/jour)

b. **Options thérapeutiques de deuxième intention :**

- **Corticothérapie orale seule** : prednisone 0.5 mg/kg/j
- **Doxycycline** : 200 mg par jour : peut être envisagée chez les patients en mauvais état général et/ou en cas de contre-indications aux autres thérapeutiques (corticothérapie générale, immunosuppresseurs)
- **PROPIONATE DE CLOBETASOL (DERMOVAL®) + METHOTREXATE** :

Traitement d'attaque :

- Méthotrexate par voie orale ou sous-cutanée à la dose de 10 à 12,5 mg par semaine (selon le poids < ou > 60 kg et la clairance de la créatinine < ou > 50 mL/min) + propionate de clobétasol (DERMOVAL®) 20 à 40 g/jour (selon la

surface corporelle et l'activité de la maladie < 10 bulles/jour ou > 10 bulles/jour)

- Chez les patients en bon état général sans insuffisance rénale, une augmentation de posologie du méthotrexate peut être envisagée
- Après obtention du contrôle initial de la maladie, le propionate de clobétasol (DERMOVAL®) est à diminuer sur environ 3 mois

Traitement d'entretien :

- Maintien du méthotrexate seul dont la dose et la durée (au moins 9 mois)
- Le traitement d'entretien pourra ensuite être arrêté chez les malades en rémission complète depuis plusieurs mois .

1.2 PB paucibulleuse :

Définition : <10 nouvelles bulles quotidiennes survenant sur plusieurs sites anatomiques :

- Traitement d'attaque propionate de clobétasol :
- 20 g/j : 1 app/j sur tout le corps sauf visage (10 g/j P<45 kg)
- jusqu'à 15 j après le contrôle clinique
- Schéma de décroissance et traitement d'entretien : identique à la PB multibulleuse

1.3 Pemphigoïde bulleuse localisée:

Définition :<10 nouvelles bulles / j survenant sur un seul territoire anatomique.

- ➢ Traitement d'attaque : propionate de clobétasol :
- ➢ 10 g/j en une application quotidienne sur la zone atteinte
- ➢ jusqu'à 15 j après le contrôle clinique
- ➢ Schéma de décroissance et traitement d'entretien= PB multibulleuse
- ➢ Si extension après 15 j de la dose d'attaque:
  - Augmentation du nombre de tubes de clobétasol à 2ou 3/j
  - Discuter l'association à du méthotrexate (7,5 à 12,5 mg 1fois/semaine : VO,IM ou SC)

1.4 Pemphigoïde bulleuse corticodépendante :

Chez les patients rechutant à plusieurs reprises lors de la décroissance de la corticothérapie locale ou générale, plusieurs options thérapeutiques peuvent être discutées.

- Patient ayant eu une corticothérapie locale ou générale seule en première intention :

- Proposer l'adjonction d'un immunosuppresseur conventionnel en l'absence de contre-indication, en particulier le méthotrexate (10 à 12,5 mg par semaine) ou mycophénolate mofétil (1 à 3g par jour).
- Chez les patients en mauvais état général ou s'il existe une / des contre-indications à l'utilisation d'un immunosuppresseur, préférer :

  Doxycycline 200 mg/jour.

- Patient ayant eu l'association corticothérapie locale ou générale + immunosuppresseur en première intention :

- Proposer une majoration de la posologie de l'immunosuppresseur ou un switch de l'immunosuppresseur .
- Rituximab en cas d'échec (en relais de l'immunosuppresseur actuel).

2. La pemphigoïde cicatricielle :

- **Principes de traitements :**

- La pemphigoïde cicatricielle est dominée par la gravité potentielle de l'atteinte oculaire.
- L'objectif du traitement est la cicatrisation des lésions actives et l'absence d'apparition des nouvelles lésions. Les lésions cicatricielles étaient jusqu'à maintenant considérées irréversibles.

- Un traitement d'entretien est envisagé pour éviter les récidives fréquentes dans la maladie.
- Une prise en charge multidisciplinaire (dermatologique, ophtalmologique +/- ORL +/- stomatologique) est souhaitable tout au long du suivi des patients présentant une pemphigoïde cicatricielle.
- Un examen ophtalmologique initial (même s'il n'existe pas de signes fonctionnels ou physiques oculaires) et régulier permettra de guider le dermatologue dans sa prise en charge thérapeutique.

➢ **Pemphigoïde cicatricielle sans atteinte oculaire** :

- La dapsone constitue le traitement de première intention de la PC sans atteinte oculaire : Les posologies utilisés sont de 100 à 150 mg par jour pendant une période de 3 à 6 mois avec un traitement d'entretien correspondant à 75% de la posologie d'attaque de durée très variable selon les patients.
- En cas d'échec, de mauvaise tolérance ou d'efficacité insuffisante de la dapsone, une association avec les cyclines ou un remplacement de la dapsone par la sulfasalazine(SALAZOPYRINE) peut être proposé.
- La corticothérapie générale pourra être utilisée de manière très ponctuelle lors de poussées inflammatoires.
- Les immunosuppresseurs ne sont pas utilisés en première intention et seront réservés aux formes résistantes.
- On peut alors utiliser le cyclophosphamide per os ou le mycophenolate mofétil qui est parfois mieux toléré sur le plan hématologique chez des sujets âgés.

➢ **Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte oculaire** :

- L'importance et la sévérité de l'atteinte oculaire conditionne la stratégie thérapeutique.

- Le traitement pour les atteintes débutantes caractérisées par une conjonctivite simple est tout à fait superposable au traitement des formes sans atteinte oculaire.
- Il faut toutefois avertir les patients de la nécessité de consulter en urgence en cas de poussée oculaire aigüe pouvant survenir à tout moment et évoluer rapidement vers des ulcérations conjonctivales.
- Ces épisodes aigus de même qu'une évolution synéchiante rapide impliquent le recours aux immunosuppresseurs et en particulier au cyclophosphamide. Une corticothérapie générale sera associée en début de traitement (prednisone 1mg/kg/jour).
- Traitements locaux au niveau oculaire :
  - Des larmes artificielles sont utiles aux premiers signes de sécheresse oculaire ainsi que la vérification et la reperméabilisation des orifices lacrymaux.
  - Au stade de blépharoconjonctivite, une hygiène rigoureuse des culs de sac conjonctivaux doit être observée en s'aidant éventuellement de collyres antiseptiques ou antibiotiques.
  - Les collyres à base de vitamine A permettent d'améliorer la trophicité de la conjonctive.
  - L'exérèse régulière des cils sur les entropions limite l'irritation locale et soulage les patients.
  - Les corticoïdes topiques sont inefficaces, voire dangereux dans la PC oculaire.
  - Un suivi ophtalmologique très régulier est indispensable même si l'évaluation de l'inflammation conjonctivale doit être réalisée à chaque consultation dermatologique.
  - Les soins locaux sont importants et visent à diminuer les facteurs d'irritation conjonctivale.
- Traitements locaux au niveau de la muqueuse buccale :

- Le risque de surinfection entraînant une poussée de la maladie implique une hygiène très rigoureuse au niveau de la cavité buccale.
- Des bains de bouche antiseptiques dilués en fonction de la tolérance après chaque repas.
- Si l'alimentation est rendue difficile par les douleurs endobuccales, une anesthésie locale peut être envisagée par l'utilisation de sprays ou de gels de lidocaïne ou l'utilisation de bains de bouche à visée antalgique.
- Dans les formes très limitées de la maladie ou en complément de traitements généraux, une corticothérapie locale peut être proposée sous la forme de glossettes de bétaméthasone .
- L'hygiène des prothèses dentaires doit également être très rigoureuse.

3. Pemphigoïde gestationis :

- Formes bénignes ou modérées de pemphigoïde de la grossesse :

  Dermocorticoïdes très forts (propionate de clobétasol) : 1 à 3 tubes par jour en traitement d'attaque .
- Formes sévères de pemphigoïde de la grossesse :

  Corticothérapie générale 0,5 à 1 mg/kg/j en traitement d'attaque.
- En cas de corticothérapie générale ou de fortes doses de dermocorticoïdes, un suivi biologique et en particulier un dépistage du diabète gestationnel est nécessaire.
- Allaitement :
  - L'allaitement peut être autorisé chez les femmes ayant une forme peu sévère de la maladie traitées par des doses limitées de corticothérapie locale (ce d'autant que la maladie évolue spontanément vers la guérison après l'accouchement). L'allaitement est contre indiqué chez les femmes traitées par corticothérapie générale.
- Information de la patiente :

- Les patientes doivent être informées sur leur maladie, son pronostic, les traitements, leurs éventuels effets indésirables et les examens qui seront réalisés au cours du suivi pour surveiller l'activité de la maladie et dépister d'éventuelles complications.
- Informer du risque important de récidive aux grossesses ultérieures.
- Dans la mesure du possible, il est donc conseillé aux femmes ayant eu une pemphigoïde de la grossesse d'utiliser une autre forme de contraception que la contraception oestro-progestative (des récidives de la maladie après l'accouchement ont été décrites lors de la reprise d'une contraception oestroprogestative).

4. Mesures générales :

4.1 Soins locaux :

- Les bains contenant des antiseptiques peuvent être utilisés.
- En cas de lésions érosives étendues, celles-ci peuvent être couvertes par des pansements non adhérents types interfaces ou siliconés, pour réduire la surinfection et les douleurs, et également pour faciliter la cicatrisation des lésions érosives.

4.2 Prise en charge du prurit :

- ✓ Un traitement symptomatique par les anti histaminique peut être prescrit mais a une efficacité limitée.
- ✓ Seul le traitement étiologique permet une amélioration.

4.3 Mesures associées à la corticothérapie générale :

- ✓ Un régime sans sel ou pauvre en sel .
- ✓ Une supplémentation potassique
- ✓ Un régime à index glycémique faible.
- ✓ Une substitution vitamino-calcique est recommandée pour prévenir l'ostéoporose cortico-induite.
- ✓ Prévention de l'insuffisance surrénalienne

4.4 Prise en charge de la dénutrition :

- ✓ Un régime hyperprotidique et hypercalorique
- ✓ Une hydratation suffisante
- ✓ La correction des facteurs pouvant contribuer à la dénutrition est également importante : soins de bouche, aide aux repas, prise en charge de la douleur, d'un éventuel syndrome dépressif etc.
- ✓ La collaboration avec une diététicienne est souhaitable pour compléter le bilan nutritionnel et mieux définir les besoins nutritionnels des patients.

5. Suivi :

- *Objectifs :*
  - Evaluer l'efficacité et la tolérance des traitements .
  - Planifier la décroissance thérapeutique, la durée du traitement d'entretien et son arrêt.
- *Suivi clinique :*

Le contrôle clinique de la maladie :

- ✓ Absence de prurit et de plaques érythémateuses ou urticariennes
- ✓ Absence ou très faible nombre de bulles récentes : en pratique moins de 3 nouvelles bulles quotidiennes)

L'absence d'effets indésirables liés au traitement :

- ✓ Degré d'atrophie cutanée
- ✓ Déséquilibre tensionnel
- ✓ Décompensation cardiaque (corticothérapie)
- ✓ Troubles respiratoires, signes cliniques d'anémie (méthotrexate)
- ✓ Infections, notamment respiratoires (corticothérapie, immunosuppresseurs).

- *Suivi paraclinique :*

La fréquence des examens paracliniques, ainsi que la prescription d'autres examens complémentaires biologiques sont également adaptées au type et aux doses du traitement en cours :

- Décompensation d'un diabète (glycémie à jeun vers J10-J15 après initiation du propionate de clobétasol)
- Troubles ioniques (corticothérapie)
- Anémie, éosinophilie, cytolyse ou cholestase hépatique, dégradation de la fonction rénale
- Pour les cas exceptionnels de PB du sujet jeune : vérification contraception si en âge de procréer et traitement immunosuppresseur en cours (méthotrexate, mycophénolate mofétil, rituximab).

6. Arrêt du traitement :

- La durée du traitement est en moyenne d'un an, sauf en cas de cortico-résistance ou de corticodépendance.
- L'arrêt du traitement peut être proposé chez un patient en rémission clinique sous faibles doses de corticoïdes per os (prednisone ou équivalent ≤7 mg/jour) ou topiques (propionate de clobétasol ≤20 g/semaine) ou d'immunosuppresseurs.

7. Information des patients :

- Les patients ou leur famille doivent être informés sur la maladie, son pronostic, les traitements, leurs éventuels effets indésirables et les examens qui seront réalisés au cours du suivi pour surveiller l'activité de la maladie et dépister d'éventuelles complications.

X. Evolution et pronostic :

- La PB évolue par poussées successives. Les complications sont liées aux risques infectieux et de dénutrition et aussi à la corticothérapie générale. Sous traitement, la guérison est attendue après l'arrêt du traitement dans 60 % des cas avec un recul de 1 à 5 ans. Parfois, les traitements sont prolongés sur plusieurs années.
- Les marqueurs d'activité de la PB sont cliniques (nombre de nouvelles bulles par jour avec si possible une moyenne sur 3 jours) et biologiques avec le taux d'Ac anti-BP180 (ELISA BP180-NC16A) en cours de traitement et non l'immunofluorescence indirecte. (97)
- Les facteurs prédictifs de rechute dans l'année après l'arrêt du traitement sont le taux élevé d'Ac anti-BP180 et la positivité de l'immunofluorescence directe (IFD) à l'arrêt du traitement (98). Les Ac anti-PB180 pourraient être aussi un facteur de mauvais pronostic .(99)
- La PB est une maladie à pronostic réservé en raison des comorbidités et de l'état général mesuré par l'index de Karnofski .
- La mortalité à 1 an est estimée à 30 % en France, 20 % au Royaume-Uni soit 2 à 3 fois plus que dans la population générale au même âge . (32)
- Cette mortalité semble diminuer depuis l'utilisation des corticoïdes locaux à la place de la corticothérapie générale.
- La survie des patients atteints de PB dépend de l'âge et du Karnovski en analyse multivariée avec une survie à 1 an chutant de 90 à 65 % si l'index de Karnovski est < 40 pour les patients de moins de 83 ans et de 79 à 38 % pour les patients de plus de 83 ans.

- Les comorbidités de ces patients âgés (neurologiques, cardiovasculaires) et les effets secondaires des traitements utilisés comme les corticoïdes systémiques à fortes doses et les immunosuppresseurs aggravent le pronostic . (24)
- La mortalité :

  Risque de décès :- La pemphigoïde bulleuse est une maladie potentiellement mortelle. Les estimations de la mortalité globale à un an des patients atteints de pemphigoïde bulleuse varient entre 11 et 48 pour cent, la plupart des études révélant des taux de mortalité accrus par rapport aux sujets sans pemphigoïde bulleuse . Les exemples incluent :

- Une étude de cohorte prospective française portant sur 312 patients atteints de pemphigoïde bulleuse a révélé un taux de mortalité global à un an de 38 pour cent . Le risque de décès était plus de six fois plus élevé pour les patients atteints de pemphigoïde bulleuse que pour les sujets de même âge et sexe dans la population générale. (100)
- Une étude suisse qui a évalué l'évolution de la pemphigoïde bulleuse chez 115 patients a révélé des probabilités de décès un, deux et trois ans après le diagnostic de 21, 28 et 39 pour cent, respectivement. Le taux de mortalité des patients atteints de pemphigoïde bulleuse était environ trois fois plus élevé que celui des sujets de même âge et sexe dans la population générale . L'augmentation de la probabilité de décès était plus prononcée chez les patients de moins de 70 ans. (101)
  - Pour des raisons inconnues, les taux de mortalité signalés en Europe (19 à 48 pour cent) [(102), (103) , (104)] ont généralement été plus élevés que ceux signalés aux États-Unis (11 à 23 pour cent) (105).
  - Une étude de cohorte rétrospective aux États-Unis n'a pas réussi à constater une augmentation de la mortalité par rapport à la population générale (106).

- Les raisons de l'augmentation des décès chez les patients atteints de pemphigoïde bulleuse peuvent être multifactorielles. Les complications secondaires aux agents thérapeutiques sont probablement un facteur contributif. Dans l'étude suisse, les causes de décès les plus fréquentes étaient les maladies cardiaques, les infections et les maladies neurologiques (101).

  - La pemphigoïde gestationis :

o *Évolution sans traitement :* [108]

L'évolution naturelle se fait habituellement vers la guérison, dans les semaines ou les mois suivant l'accouchement. Néanmoins, 50 à 60 % d'aggravation sont notées en post-partum immédiat . Les lésions disparaissent habituellement sans laisser de cicatrices. Dans de rares cas la maladie s'autonomise et peut persister plusieurs années après la délivrance . L'allaitement maternel semble avoir un rôle positif en accélérant la guérison des femmes qui allaitent, ce qui est en faveur du rôle de facteurs hormonaux dans la PG.

o Pronostic maternel : [108]

La PG n'a pas d'influence stricto sensu sur le pronostic maternel, les éventuelles complications observées découlant de la corticothérapie. Les récidives surviennent dans 50 à 70 % des grossesses ultérieures lorsque le père est le même ; elles ont tendance à être plus précoces et plus sévères que lors de l'épisode initial . Elles sont observées dans 20 à 50 % des cas après la prise d'oestroprogestatifs qui sont théoriquement contre-indiqués après un épisode de PG. Des récidives préovulatoires ou prémenstruelles peuvent égalements'observer. Chez une femme ayant un antécédent de PG et désirant une nouvelle grossesse avec le même père, le risque de récidive et l'éventualité de traiter de nouveau par corticothérapie locale ou générale doivent être clairement expliqués aux parents. Un antécédent de PG n'est pas une contre-indication à une grossesse ultérieure mais la décision doit être prise avec un avis éclairé, en prenant en compte en particulier l'éventuelle iatrogénicité du traitement.

o Pronostic fœtal : [108]

Une éruption érythémateuse et/ou bulleuse s'observe chez 2 à 10 % des nouveau-nés dans les sept premiers jours de vie . Elle résulte d'un transfert passif d'anticorps spécifiques maternels dans la circulation fœtale ; elle ne nécessite le plus souvent aucun traitement . Une compilation de 158 grossesses compliquée de PG montrait les éléments suivants : ▪ il n'y a pas de surmortalité fœtale (mort in utero et mort néonatale) . ▪ il existe un risque discuté d'hypotrophie fœtale modérée, ce risque n'étant pas modifié par la corticothérapie générale . ▪ il existe un risque certain de prématurité (16 à 39 % avant 36 SA, 32 à 43 % avant 38 SA). L'accouchement doit de préférence avoir lieu dans un milieu obstétrical disposant d'une réanimation néonatale.

CONCLUSION

La pemphigoïde est une dermatose bulleuse autoimmune sous épidermique , dont le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, histologiques et immunologiques.

Au terme de notre travail , il apparaît que la pemphigoïde est une pathologie, relativement fréquente dans notre contexte avec une nette prédominance féminine. C'est une maladie qui touche principalement le sujet âgé , toutefois elle peut survenir chez les adultes plus jeunes et chez les enfants mais les cas sont beaucoup plus rares .

De nombreuses variantes de la maladie existent (pemphigoïde cicatricielle , gestationis, induite , infantile) d'où le polymorphisme clinique et histologique .

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

Le traitement dépend de l'étendue des lésions et de leur gravité et est prolongé afin d'éviter les rechutes .

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

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

C'est une pathologie d'évolution chronique. Les comorbidités des patients notamment neurologiques et cardiovasculaires et les effets secondaires des traitements aggravent le pronostic

RÉSUMÉ

La pemphigoïde est une dermatose bulleuse auto-immune qui touche principalement les personnes âgées.

Notre étude a pour objectifs d'étudier le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des pemphigoïdes à Marrakech, de confronter les résultats obtenus aux données de la littérature, tout en mettant en avant les stratégies diagnostiques et thérapeutiques établies, à la lumière des dernières recommandations , et proposer un référentiel national de prise en charge de cette pathologie. C'est une étude rétrospective descriptive menée au service de dermatologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, qui s'étale sur une période de 11 ans ; de Janvier 2013 au Juillet 2023.

Quatre-vingt-sept patients ont été colligés . L'âge moyen était de 63,8 ans avec des extrêmes allant de 6 mois à 96 ans. Une nette prédominance féminine était notée avec un sexe ratio femme/homme égal à : 2,48 (62 femmes/ 25 hommes). Le niveau socioéconomique était bas dans 73% des cas et une couverture sociale existait dans 57,5%.

L'association des pathologie neuropsychiatriques était retrouvé dans 12,6% des cas avec 6 cas d'AVC, 1 cas de démence , 1 cas d'épilepsie et 3 cas de troubles psychiatriques.

D'autres comorbidités étaient notées notamment l'HTA et cardiopathie dans 27 cas (31%) et le diabète dans 15 cas (17%).

Le début de l'éruption était cutané chez 78 patients soit 90% des cas. Un prurit a été noté chez 84 patients soit 96,5%. L'atteinte cutanée était classique avec des bulles tendues et un signe de Nikolsky négatif dans 96,5% des cas. Une atteinte muqueuse a été associée dans 40% des cas dominée par l'atteinte buccale . Une infection cutanée associée a été notée chez 56% des patients à l'admission dominée par l'infection bactérienne chez 44 patients.

Une hyperéosinophilie était notée chez 56 patients soit 64% des cas .

Une biopsie cutanée a été réalisée chez tous les patients de notre série, montrant un aspect morphologique compatible avec une pemphigoïde, avec une IFD positive chez 85 patients (98%).L'immunofluorescence indirecte (IFI) a été réalisée chez 12 patients soit 13,8%

des cas, permettant la mise en évidence des anticorps anti peau de type :Anticorps anti-membrane basale.

Les formes de pemphigoïde retrouvées dans notre série sont : 68 cas de pemphigoïde bulleuse (PB) soit 78% des cas,11 cas de pemphigoïde gestationis (PG) soit 13% des cas, 5 cas de pemphigoïde cicatricielle (PC) soit 6% des cas et 3 cas de pemphigoïde infantile soit 3% des cas.

La corticothérapie était la base du traitement : Une corticothérapie locale seule a été prescrite chez 17 patients soit 19,54% des cas. Une corticothérapie par voie générale a été administrée chez 70 patients soit 80,46% (0,5 à 1 mg/kg/j) .

L'adjonction d'un immunosuppresseur était indiquée chez 12 patients soit 13,8% des cas , avec 9 patients ayant reçu des bolus de Cyclophosphamide (Endoxan®) et 2 patients ayant reçu le méthotrexate avec des doses allant de 5 à 20 mg/semaine. La dapsone : était prescrite chez 7 patients (8%) à une dose de 50 mg/j à 100 mg/j.

L'évolution était marquée par l'enregistrement d'une rémission complète chez 36 patients (41,4%), une rémission partielle chez 37 patients (42,5%) , une rechute était notée chez 10 patients (11,5%) , nécessitant une seconde hospitalisation. On a noté également un seul décès par choc septique.

Des complications étaient observées chez 54 patients (62%).

Dans notre travail on a pu proposer un référentiel de prise en charge de pemphigoïde en se basant sur les dernières recommandations et guidelines publiées .

Au total les données de la littérature soutiennent les résultats de notre étude .

Summary

Pemphigoid is an autoimmune blistering dermatosis that predominantly affects the elderly.

Our study aims to investigate the epidemiological, clinical, therapeutic, and evolutionary profile of pemphigoid in Marrakech, to compare the results obtained with the data from the literature, while highlighting the established diagnostic and therapeutic strategies in the light of the latest recommendations, and to propose a national management guideline for this pathology. It is a descriptive retrospective study conducted in the dermatology department of the university hospital Mohammed VI in Marrakech, covering a period of 11 years; from January 2013 to July 2023.

Eighty-seven patients were collected. The average age was 63.8 years, with extremes ranging from 6 months to 96 years. A clear female predominance was noted with a female/male sex ratio of 2.48 (62 women/25 men). The socioeconomic level was low in 73% of cases and social coverage existed in 57.5%.

The association of neuropsychiatric pathologies was found in 12.6% of cases with 6 cases of stroke, 1 case of dementia, 1 case of epilepsy, and 3 cases of psychiatric disorders. Other comorbidities were noted, particularly hypertension and heart disease in 27 cases (31%) and diabetes in 15 cases (17%).

The onset of the rash was cutaneous in 78 patients, or 90% of cases. Pruritus was noted in 84 patients(96.5%). The skin eruption was classic with tense blisters and a negative Nikolsky sign in 96.5% of cases. Mucosal involvement was associated in 40% of cases, dominated by oral involvement. A skin superinfection was noted in 56% of patients upon admission, dominated by bacterial superinfection in 44 patients.

Hyper-eosinophilia was noted in 56 patients(64%) .

A skin biopsy was performed on all patients in our series, showing a morphological appearance compatible with pemphigoid, with a positive direct immunofluorescence in 85

patients (98%). Indirect immunofluorescence (IIF) was performed on 12 patients, accounting for 13.8% of cases, allowing the detection of skin-type antibodies: anti-basement membrane antibodies .

The forms of pemphigoid found in our series are: 68 cases of bullous pemphigoid (BP) accounting for 78% of cases, 11 cases of gestational pemphigoid (GP) accounting for 13% of cases, 5 cases of cicatricial pemphigoid (CP) accounting for 6% of cases, and 3 cases of infantile pemphigoid accounting for 3% of cases.

Corticosteroid therapy was the basis of the treatment: An alone local corticosteroid therapy was prescribed to 17 patients (19,54%). And a systemic corticosteroid therapy (0.5 to 1 mg/kg/day) was administered to 70 patients, which is 80,46% of the cases.
The addition of an immunosuppressant was indicated in 12 patients, or 13.8% of cases, with 9 patients receiving boluses of Cyclophosphamide (Endoxan®) and 2 patients receiving methotrexate with doses ranging from 5 to 20 mg/week. Dapsone: was prescribed to 7 patients (8%) at a dose of 50 mg/day to 100 mg/day.

The evolution was marked by the recording of a complete remission in 36 patients (41.4%), a partial remission in 37 patients (42.5%), and a relapse noted in 10 patients (11.5%), requiring a second hospitalization. We also noted a single death from septic shock.
Complications were observed in 54 patients (62%).

In our work, we were able to propose a management framework for pemphigoid based on the latest published recommendations and guidelines.
Overall, the literature data support the results of our study.

ملخص

الفقاع الشبيه هو مرض جلدي فقاعي مناعي ذاتي يصيب بشكل رئيسي كبار السن.

تتمثل أهداف دراستنا في فحص الملامح الوبائية والسريرية والعلاجية والتطورية للفقاع الشبيه في مراكش، ومقارنة النتائج التي تم الحصول عليها مع البيانات الواردة في الأبحاث العلمية مع تسليط الضوء على الاستراتيجيات التشخيصية والعلاجية المعمول بها في ضوء أحدث التوصيات، واقتراح نظام مرجعي لإدارة هذا المرض. هذه دراسة وصفية استرجاعية أجريت في قسم الأمراض الجلدية في المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش، على مدى 11 عامًا، من يناير 2013 إلى يوليو2023.

تم تسجيل سبعة وثمانين مريضًا. وكان متوسط الأعمار 63.8 سنة، مع حدود تتراوح بين 6 أشهر و96 سنة. ولوحظت غلبة واضحة للنساء، حيث كانت نسبة الإناث تساوي : 2.48 (62 امرأة/25 رجلاً). كانت الحالة الاجتماعية والاقتصادية منخفضة في 73% من الحالات وكانت التغطية بالضمان الاجتماعي متوفرة في 57.5% من الحالات.

تم العثور على ارتباط الأمراض العصبية والنفسية في 12.6% من الحالات، مع وجود 6 حالات من السكتة الدماغية وحالة واحدة من الخرف وحالة واحدة من الصرع و3 حالات من الاضطرابات النفسية.

وشملت الأمراض المصاحبة الأخرى ارتفاع ضغط الدم وأمراض القلب في 27 حالة (31%) ومرض السكري في 15 حالة. (17%)

كان ظهور الطفح جلديًا لدى 78 مريضًا (90% من الحالات). لوحظت الحكة في 84 مريضًا (96.5%). تمثلت الإصابة الجلدية في ظهور فقاعات مشدودة وعلامة نيكولسكي سلبية في 96.5% من الحالات. ارتبطت إصابة الغشاء المخاطي في 40% من الحالات، وغلبت عليها إصابة الفم. لوحظ وجود تعفن جلدي مصاحب لدى 56% من المرضى عند دخولهم المستشفى، وغلب عليها التعفن البكتيري لدى 44 مريضًا.

لوحظ فرط الكريات البيضاء الحمضية في 56 حالة (64% من الحالات) .

أُجريت خزعة جلدية لدى جميع المرضى في سلسلتنا، وأظهرت مظهرًا مورفولوجيًا متوافقًا مع الفقاع الشبيه، مع وجود فحص إيجابي للجلد لدى 85 مريضًا (98% من الحالات). أُجريت خزعة جلدية غير مباشرة لدى 12 مريضًا (13.8% من الحالات)، وكشفت عن أجسام مضادة للجلد من النوع التالي: أجسام مضادة للغشاء القاعدي لدى 10 مرضى (11.5% من الحالات).

أشكال الفقاع الشبيه التي تم إيجادها خلال دراستنا هي 68 حالة من الفقاع الفقاعي (78%), 11 حالة من الفقاع الحملي (13%) , 5 حالات من الفقاع الندبي (6%) و3 حالات من الفقاع لدى الأطفال (3%).

كان العلاج بالكورتيكوستيرويدات هو الدعامة الأساسية للعلاج: تم وصف العلاج بالكورتيكوستيرويدات الموضعية وحدها لدى 47 مريضًا، أي 54% من الحالات، وتم إعطاء العلاج بالكورتيكوستيرويدات العامة (0.5 إلى 1 ملغم/كغم/يوم) لدى 74 مريضًا، أي 85% من الحالات.

تمت إضافة مثبطات المناعة في 12 مريضًا، أي 13.8% من الحالات، حيث تلقى 9 مرضى جرعة سيكلوفوسفاميد

ومريضين اثنين بجرعات تتراوح بين 5 إلى 20 ملغم/الأسبوع من الميتوتريكسات ووُصِفَ دابسون لـ 7 مرضى (8%) بجرعة تتراوح بين 50 مجم/يوم إلى 100 مجم/يوم.

اتسم مسار المرض بالشفاء التام لدى 36 مريضًا (41.4%)، والشفاء الجزئي لدى 37 مريضًا (42.5%) والانتكاس لدى 10 مرضى (11.5%)، مما تطلب دخول المستشفى مرة أخرى. توفي مريض واحد فقط بسبب صدمة إنتانية.

(62%) لوحظت مضاعفات لدى 54 مريضًا.

في عملنا، تمكنا من اقتراح إطار مرجعي لإدارة الفقاع بناءً على أحدث التوصيات والإرشادات المنشورة.

بشكل عام، تدعم البيانات الواردة في الأبحاث نتائج دراستنا.

ANNEXES

Fiche d'exploitation

Annexe 1 : FICHE D'EXPLOITATION :

La pemphigoïde bulleuse : expérience de CHU Mohammed VI

FICHE D'EXPLOITATION

I. IDENTITÉ

- Nom et prénom ……..
- Num Tél :……
- IP : …….
- Age : ≤40ans ˃ à 40 ans et ≤ à 60ans ˃60 ans Age précis :…….
- Sexe : ☐ Masculin ☐ féminin
- Lieu de résidence : ☐ Urbain ☐ rural

II. NIVEAU SOCIO ECONOMIQUE ET ORIGINE

- PEC : ☐ CNOPS ☐ CNSS ☐ RAMED ☐ autre:……
- Profession : ☐ Sans emploi ☐ salarié ☐ étudiant autre :……..
- Origine (régions) :

☐Marrakech ☐Chichaoua ☐Al Haouz ☐El Kelâa des Sraghna

☐Essaouira ☐Rehamna ☐Safi ☐Youssoufia

- Niveau socio-économique : ☐ Bas ☐ moyen ☐ élevé

III. ATCD :

ATCD et Maladies associées :

- ATCD familiaux : ☐ oui ☐ non
- Diabète : ☐ oui ☐ non
- Hypertension et/ou pathologie cardiaque ☐ oui ☐ non
- Prise de médicaments inducteurs de pemphigoïde : ☐ oui ☐non
  - ⇨ Lequel :……..
- Pathologie thyroïdienne : ☐ oui ☐ non
- Pathologies auto-immune:……..
- Maladies neurologiques: ☐ oui ☐ non
- Autres :
- Gynéco-obstétricaux: ☐ oui ☐ non

IV. CLINIQUE

- **Délai de consultation** *(intervalle entre symptomatologie et date de consultation) :*

  ≤1moⓢ entre 1-3moⓢ plus de 3 moⓢ

- **Site de début :**

☐ Att cutanée ☐ Ongle ☐ Cuir chevelu

☐ Att muqueuse ☐ Occulaire ☐ Buccale ☐ Génitale ☐ Nasale

V. EVALUATION DE LA SEVERITE :

- **BPDAI :**

Léger 0-19	Modéré 20-56	Sévère >56

- **Surface cutanée :**

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

- **Surinfection** : oui ◯ non ◯

-Si oui, de quel type : herpétique ◯ bactérienne ◯ mycosique ◯

- **Complications :**.....

.....

VI. DIAGNOSTIC POSITIF

a. Histologie :

· **IFD :** ☐ Positive ☐ négative

b. IFI :

VII. TRAITEMENTS :

- **Traitement initial (1ère ligne)**

Ctc locale ☐ CTC générale : ☐

CTC+IS: ☐

Bolus de ctc ☐ Nombre:

✓ Types IS

☐ Dapsone dose : durée:

☐ AZA dose: durée:

☐ MTX dose: durée:

☐ MMF dose: durée:

☐ Cyclophosphamide : nombre de bolus:

✓ Dose initiale de ctc :.....mg/kg/j

✓ Durée du traitement :.....mois

VIII. EVOLUTION :

- Durée d'hospitalisation (en jours) ;..... <1mois 1mois et 3mois >de 3mois
- Nombre d'hospitalisations: ☐ 1 ☐ 2 ☐3 ☐>3
- Rémission complète : RC : ☐oui ☐non
- Rechute : ☐oui ☐non
- Echec : ☐oui ☐non
- Décès : ☐oui ☐non Cause du décès :

Annexe 2: score BPDAI :

BULLOUS PEMPHIGOID DISEASE AREA INDEX (BPDAI)					
SKIN	**ACTIVITY**		**ACTIVITY**		**DAMAGE**
Anatomical location	**Erosions/Blisters**	**Number of lesions if<3**	**Urticaria/Erythema/other**	**Number of lesions if<3**	**Pigmentation/Other**
	0 absent		0 absent		
	1 1-3 lesions, none >1cm diameter		1 1-3lesions, none > 6cm diameter		
	2 1-3 lesions, at least one > 1cm diameter		2 1-3 lesions, at least one lesion > 6cm diameter		
	3 >3 lesions, none > 2cm diameter		3 > 3 lesions, or at least one lesion >10cm		
	5 >3lesions,and at least one > 2cm		5 > 3lesions and at least one lesion > 25cm		
	10 > 3lesions, and at least one lesion >5cm diameter or entire area		10 3 lesions, and at least one lesion > 50 cm diameter or entire area		
Head					
Neck					
Chest					
Left arm					
Right arm					
Hands					
Abdomen					
Genitals					
Back/Buttocks					
Left leg					
Right leg					
Feet					
Total Skin	**/120**		**/120**		
MUCOSA	**Erosions/Blisters**				
	1 1 lesion				
	2 2-3 lesions				
	5 >3lesions, or 2 lesions > 2cm				
	10 Entire area				
Eyes					
Noses					
Buccal mucosa					
Hard palate					
Soft palate					
Upper gingiva					
Lower gingiva					
Tongue					
Floor of mouth					
Labial mucosa					
Posterior Pharynx					
Anogenital					
Total Mucosa	**/120**				

BIBLIOGRAPHIE

1. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW.
Bullous pemphigoid. An Bras Dermatol. 2019;94(2):133-46.
2. Baigrie D, Nookala V.
Bullous Pemphigoid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 14 juin 2024]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535374/
3. pnds_pemphigoide_bulleuse_avril_2020_final_2020-05-28_19-23-51_71.pdf
4. Dermatoses bulleuses auto-immunes: Annales de dermatologie et de vénéréologie (2008)
5. Prost-Squarcioni C.
Histologie de la peau et des follicules pileux. médecine/sciences. 1 févr 2006;22(2):131-7.
6. Démarchez M.
La jonction dermo-épidermique.
7. Bernard P, Charneux J.
Pemphigoïde bulleuse : revue de la littérature. Ann Dermatol Vénéréologie. mars 2011
8. Kridin K, Ludwig RJ.
The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations.
9. Erraji H, Hali F, Baline K, Chiheb S.
Pemphigoïde bulleuse à Casablanca : étude de 147 cas. Ann Dermatol Vénéréologie. 1 mai 2018
10. Orphanet: Pemphigoïde bulleuse
11. Lee J, Seiffert-Sinha K, Attwood K, Sinha AA.
A Retrospective Study of Patient-Reported Data of Bullous Pemphigoid and Mucous Membrane Pemphigoid From a US-Based Registry.
12. Persson MSM, Begum N, Grainge MJ, Harman KE, Grindlay D, Gran S.
The global incidence of bullous pemphigoid: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol.
13. Ouali ASAM.
Profil épidémiologique de la pemphigoïde bulleuse dans la région d'Oran. 2 juin 2016
14. FICHE D'INFORMATION AUX PATIENTS ATTEINTS DE. 2018;
15. PemphigoideBulleuse-FRfrPub8663v01.pdf
16. Tedbirt B, Gillibert A, Massonnaud C, Joly P.
Mortalité dans la pemphigoïde bulleuse : méta-analyse combinant données individuelles et agrégées. Ann Dermatol Vénéréologie.
17. Mael-ainin M, El Morabite K, Hassam B, Senouci K.
Pemphigoïde bulleuse infantile. À propos d'une nouvelle observation. Presse Médicale.
18. Barreau M, Stefan A, Brouard J, Leconte C, Morice C, Comoz F, et al.
Pemphigoïde bulleuse du nourrisson. Ann Dermatol Vénéréologie. août 2012
19. Benslimane Kamal I, Elfetoiki FZ, Hali F, Dahbi Skalli H, Marnissi F, Bousfiha A, et al.
Pemphigoïde bulleuse post-vaccinale du nourrisson. Ann Dermatol Vénéréologie. 1 nov 2020

20. **Moro F, Fania L, Sinagra JLM, Salemme A, Di Zenzo G.**
Bullous Pemphigoid: Trigger and Predisposing Factors. Biomolecules. 10 oct 2020
21. **Papakonstantinou E, Limberg MM, Gehring M, Kotnik N, Kapp A, Gibbs BF, et al.**
Neurological disorders are associated with bullous pemphigoid. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. mai 2019
22. **Doffoel-Hantz V, Cogné M, Drouet M, Sparsa A, Bonnetblanc JM, Bédane C.**
Physiopathologie de la pemphigoïde bulleuse. Ann Dermatol Vénéréologie. 1 oct 2009
23. **Line M, Tabka M, Asmahane S, Chelly I, Ben GI, M. M.**
Pemphigoïde bulleuse induite chez un jeune toxicomane. Rev Médecine Interne. 1 juin 2024
24. **Castel M.**
Analyse de la littérature concernant le traitement de la pemphigoïde bulleuse travail préliminaire pour l'actualisation des recommandations nationales sur la pemphigoïde bulleuse.
25. **Verheyden MJ, Bilgic A, Murrell DF.**
A Systematic Review of Drug-Induced Pemphigoid. Acta Derm Venereol. 17 août 2020
26. **Araqi Houssaini L, Baline K, Hali F, Marnissi F, Chiheb S.**
Pemphigoïde bulleuse induite par trois classes d'antihypertenseurs différentes. Ann Dermatol Vénéréologie. 1 déc 2019
27. **Le Jan S, Le Naour R, Viguier M.**
Physiopathologie de la pemphigoïde bulleuse : vers une approche thérapeutique plus ciblée ? Ann Dermatol Vénéréologie - FMC. 1 juin 2022
28. **Mouquet H, Gilbert D, Musette P, Tron F, Joly P.**
Avancées moléculaires dans la physiopathologie des maladies bulleuses autoimmunes. Ann Dermatol Vénéréologie. mars 2005
29. **Le Jan S, Le Naour R, Viguier M.**
Physiopathologie de la pemphigoïde bulleuse : vers une approche thérapeutique plus ciblée ? Ann Dermatol Vénéréologie - FMC. 1 juin 2022
30. **Genovese G, Di Zenzo G, Cozzani E, Berti E, Cugno M, Marzano AV.**
New Insights Into the Pathogenesis of Bullous Pemphigoid: 2019 Update.
31. **Cole C, Vinay K, Borradori L, Amber KT.**
Insights Into the Pathogenesis of Bullous Pemphigoid: The Role of Complement-Independent Mechanisms. Front Immunol. 7 juill 2022
32. **Bénéton-Benhard N.**
Pemphigoïde bulleuse. Presse Médicale.
33. **Doffoel-Hantz V, Robert PY, Bédane C.**
Pemphigoïde cicatricielle, pemphigoïde des muqueuses. Presse Médicale.
34. **Bédane C, Doffoel Hantz V.**
Pemphigoïde cicatricielle : revue de la littérature. Ann Dermatol Vénéréologie.

35. pnds-grossesse-5bdc5cc5afdb35677cae320b41d4fd7c.pdf
36. Orphanet: Pemphigoïde gravidique
37. pnds-pemphigoide-bulleuse-pb-00eba4448fccca7a47b8071d0364556c.pdf
38. Childhood bullous pemphigoid
39. Saad S, Ghariani Fetoui N, Mani O, Kahla MB, Rejeb MB, Lahoual Ep Gaied M, et al.
Pemphigoïde bulleuse de l'enfant. Ann Dermatol Vénéréologie
40. de la Fuente S, Hernández-Martín Á, de Lucas R, González-Enseñat MA, Vicente A, Colmenero I, et al.
Postvaccination bullous pemphigoid in infancy: report of three new cases and literature review. Pediatr Dermatol.
41. Ilham El Makrini N, Zaouri H, El Anzi O, Meziane M, Ismaili N, Benzekri L, et al.
Pemphigoïde bulleuse d'installation brutale chez un enfant de 12 ans. Arch Pédiatrie.
42. S V.
Drug-induced pemphigoid: bullous and cicatricial. Clin Dermatol [Internet].
43. Stavropoulos P g., Soura E, Antoniou C.
Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014
44. Fellner MJ.
Drug-induced bullous pemphigoid. Clin Dermatol..
45. Jacobsoone A, Coupe P, Vonarx M, Vermersch A, Tronquoy AF.
Trois cas de pemphigoïde bulleuse chez des patients traités par gliptines. Ann Dermatol Vénéréologie.
46. Ben Rejeb M, Aounallah A, Rouatbi J, Mokni S, Ghariani Fetoui N, Najet G, et al.
Pemphigoide bulleuse atypique induite par l'ingestion de plante médicinale « Verbena officinalis » : à propos de deux cas. Rev Médecine Interne. 1 juin 2021
47. Giroud S, Chiticariu-Durr E.
Pemphigoïde bulleuse induite par l'immunothérapie antitumorale. Rev Médicale Suisse. 2020
48. Ibn Sellam A, Soualhi M, Zahraoui R, Marc K, Benamor J, Bourkadi JE, et al.
Une forme rare de toxidermie induite par la rifampicine : la pemphigoïde bulleuse. Rev Mal Respir.
49. Bousmara R, Hali F, Rachadi H, Marnissi F, Meftah A, Filali H, et al.
50. Un cas inhabituel de pemphigoïde bulleuse induite par l'oméprazole. Ann Dermatol Vénéréologie - FMC. 1 nov 2022
51. pnds-pemphigoide-cicatricielle-pc-060804403ba1d1a96f085d6b90b8ff8d.pdf
52. Borradori L, Van Beek N, Feliciani C, Tedbirt B, Antiga E, Bergman R, et al.
Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV).
53. Corticoïdes locaux [Internet].
54. A Comparison of Oral and Topical Corticosteroids in Patients with Bullous Pemphigoid | New England Journal of Medicine [Internet]. [cité 18 oct 2024].

55. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, et al.
A Comparison of Two Regimens of Topical Corticosteroids in the Treatment of Patients with Bullous Pemphigoid: A Multicenter Randomized Study. J Invest Dermatol.
56. Sobocinski V, Duvert-Lehembre S, Bubenheim M, Lesage C, Bernard P, Bénichou J, et al.
Assessment of adherence to topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. Br J Dermatol. avr 2016
57. Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo NP.
Interventions for bullous pemphigoid. Cochrane Skin Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev
58. Richard MA, Guillaume JC.
Méthotrexate. Ann Dermatol Vénéréologie. 1 déc 2007
59. Du-Thanh A, Merlet S, Maillard H, Bernard P, Joly P, Estève E, et al.
Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study: Methotrexate + superpotent topical steroids for BP. Br J Dermatol. déc 2011
60. Delaumenie S, Assikar S, Prud'Homme R, Matei I, Souyri N, Dalmay F, et al.
Methotrexate is safe and efficient as long-term treatment for bullous pemphigoid. Eur J Dermatol. 2019
61. Kwatra SG, Jorizzo JL.
Bullous pemphigoid: a case series with emphasis on long-term remission off therapy. J Dermatol Treat. 1 oct 2013
62. Gaudy-Marqueste C.
[Other immunosuppressants: azathioprine (Imurel), mycophenolate mofetil (Cellcept), cyclophosphamide (Endoxan)]. Ann Dermatol Venereol. déc 2007
63. Tavadia SMB, Mydlarski PR, Reis MD, Mittmann N, Pinkerton PH, Shear N, et al.
Screening for azathioprine toxicity: A pharmacoeconomic analysis based on a target case. J Am Acad Dermatol.
64. Bernard P, Antonicelli F.
Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. Am J Clin Dermatol. 1 août 2017
65. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al.
Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. Br J Dermatol. 1 avr 2015
66. Burton JL, Harman RR, Peachey RD, Warin RP.
Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. Br Med J.

67. **Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P, Picard C, Prost C, Labeille B, et al.**
Controlled Trial of Azathioprine and Plasma Exchange in Addition to Prednisolone in the Treatment of Bullous Pemphigoid. Arch Dermatol.
68. **Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS, Venning VA, Khumalo NP.**
Guidelines for the management of bullous pemphigoid. Br J Dermatol. 1 août 2002
69. **Sticherling M, Franke A, Aberer E, Gläser R, Hertl M, Pfeiffer C, et al.**
An open, multicentre, randomized clinical study in patients with bullous pemphigoid comparing methylprednisolone and azathioprine with methylprednisolone and dapsone. Br J Dermatol. 1 nov 2017
70. **TAIEB A, KLENE C, MALEVILLE J.**
L'association corticostéroïdes-cyclophosphamide d'emblée dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse. Assoc Corticostéroïdes-Cyclophosphamide Emblée Dans Trait Pemphigoïde Bulleuse.
71. **Gual A, Iranzo P, Mascaró Jr J m.**
Treatment of bullous pemphigoid with low-dose oral cyclophosphamide: a case series of 20 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014
72. **Böhm M, Beissert S, Schwarz T, Metze D, Luger T.**
Bullous pemphigoid treated with mycophenolate mofetil. The Lancet. 22 févr 1997
73. **Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, Kaskel P, Leiter U, Krähn G, et al.**
Mycophenolate mofetil: A new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases. J Am Acad Dermatol. 1 juin 1999
74. **Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al.**
A Comparison of Oral Methylprednisolone Plus Azathioprine or Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Bullous Pemphigoid. Arch Dermatol. 1 déc 2007
75. **Milligan A, Hutchinson PE.**
The use of chlorambucil in the treatment of bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol.
76. **Chu J, Bradley M, Marinkovich MP.**
Topical Tacrolimus Is a Useful Adjunctive Therapy for Bullous Pemphigoid. Arch Dermatol.
77. Topical tacrolimus therapy for localized bullous pemphigoid | British Journal of Dermatology | Oxford Academic
78. **Nousari HC, Anhalt GJ.**
Bullous Pemphigoid Treated With Leflunomide: A Novel Immunomodulatory Agent. Arch Dermatol.
79. **Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB, Hersh CS, Cardone S, Mutasim D.**
Nicotinamide and Tetracycline Therapy of Bullous Pemphigoid. Arch Dermatol.
80. JLE - European Journal of Dermatology - Treatment of bullous pemphigoid with tetracyclines and topical corticosteroids
81. Nicotinamide and Tetracycline Therapy of Bullous Pemphigoid | JAMA Dermatology | JAMA Network

82. Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E, et al.
83. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. The Lancet. 22 avr 2017
84. Farhi D, Bégon E, Wolkenstein P, Chosidow O.
Dapsone (Disulone®) en dermatologie. EMC - Dermatol-Cosmétologie.
85. BOUSCARAT F, CHOSIDOW O, PICARD-DAHAN C, SAKIZ V, CRICKX B, PROST C, et al.
Treatment of bullous pemphigoid with dapsone : Retrospective study of thirty-six cases. Treat Bullous Pemphigoid Dapsone Retrosp Study Thirty-Six Cases. 1996
86. Efficacy and safety of azathioprine and dapsone as an adjuvant in the treatment of bullous pemphigoid - ScienceDirect
87. Lapeyre H, Joly P.
Rituximab : Mabthera®. Ann Dermatol Vénéréologie. 1 déc 2007
88. Reguiaï Z, Tchen T, Perceau G, Bernard P.
Efficacité du rituximab dans une pemphigoïde bulleuse en échec thérapeutique. Ann Dermatol Vénéréologie. mai 2009
89. Cho YT, Chu CY, Wang LF.
First-line combination therapy with rituximab and corticosteroids provides a high complete remission rate in moderate-to-severe bullous pemphigoid. Br J Dermatol. 1 juill 2015
90. Combination treatment of bullous pemphigoid with anti-CD20 and anti-CD25 antibodies in a patient with chronic graft-versus-host disease | Bone Marrow Transplantation
91. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ, Rose C, Zillikens D, Schmidt E.
Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: A case series of 17 patients. J Am Acad Dermatol. 1 sept 2011
92. Abirached DG, Barbarot DS, Bayrou DO, Bourrat DE, Dahan DS, Dereure PO, et al.
COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION.
93. Yu KK, Crew AB, Messingham KAN, Fairley JA, Woodley DT.
Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol. 1 sept 2014
94. Guillot B, Donadio D, Guilhou JJ, Meynadier J.
Long term plasma exchange therapy in bullous pemphigoid. Acta Derm Venereol.
95. Roujeau JC, Guillaume JC, Morel P, Crickx B, Dalle E, Doutre MS, et al.
Plasma exchange in bullous pemphigoid. Lancet Lond Engl.
96. Anstey A.
Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. Arch Dermatol.
97. Ahmed AR.
Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. J Am Acad Dermatol.

98. Harman KE, Black MM.
High-dose intravenous immune globulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: an evaluation of its use in 14 cases. Br J Dermatol. mai 1999
99. Schmidt E, Obe K, Bröcker EB, Zillikens D.
Serum Levels of Autoantibodies to BP180 Correlate With Disease Activity in Patients With Bullous Pemphigoid. Arch Dermatol.
100. Bernard P, Reguiai Z, Tancrède-Bohin E, Cordel N, Plantin P, Pauwels C, et al.
Risk Factors for Relapse in Patients With Bullous Pemphigoid in Clinical Remission: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. Arch Dermatol. 1 mai 2009
101. BERNARD P, BEDANE C, BONNETBLANC J.
Anti-BP180 autoantibodies as a marker of poor prognosis in bullous pemphigoid: a cohort analysis of 94 elderly patients. Br J Dermatol. 1 mai 1997
102. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, et al.
Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. J Invest Dermatol. août 2012
103. Cortés B, Marazza G, Naldi L, Combescure C, Borradori L,
Autoimmune Bullous Disease Swiss Study Group. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study. Br J Dermatol. août 2011
104. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J.
Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. BMJ. 9 juill 2008
105. Venning VA, Wojnarowska F.
Lack of predictive factors for the clinical course of bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol.
106. Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S, Mhalla S, Enginger V, Bernard P.
High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. Arch Dermatol.
107. Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, Fairley JA.
Mortality rate of bullous pemphigoid in a US medical center. J Invest Dermatol.
108. Parker SRS, Dyson S, Brisman S, Pennie M, Swerlick RA, Khan R, et al.
Mortality of bullous pemphigoid: an evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States. J Am Acad Dermatol. oct 2008

قسم الطبيب :

أقْسِم بِالله العَظِيم

أن أراقبَ الله في مِهْنَتِي.

وأن أصُونَ حياة الإنسان في كآفّة أطوَارهَا في كل الظروف والأحَوال باذلة وسْعِي في إنقاذها مِن الهَلاك ِوالمرَضِ والألَم والقَلَق.

وأن أحفَظَ لِلنَاسِ كرَامَتهُم، وأسْتر عَوْرَتهُم، وأكتمَ سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ عَلى الدوَام من وسائِل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسَخِّرَه لِنَفْعِ الإنْسَان لا لأذَاه.

وأن أُوَقّر َمَن عَلَّمَني، وأُعَلّمَ مَن يصغرني، وأكون أختا لِكُلّ زَميلٍ في المِهنَةِ الطِّبّيَة مُتعَاونِينَ عَلى البرّ والتقوى.

وأن تكون حياتي مِصْدَاق إيماني في سِرّي وَعَلانيَتي، نَقِيَّة مِمّا يشينها تجَاهَ الله وَرَسُولِهِ وَالمؤمِنين.

والله على ما أقول شهيد

كليـــــــة الـطـب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

سنة 2024 أطروحة رقم 505

الفقاع الشبيه : رصد تجربة المستشفى الجامعي محمد السادس و اقتراح إطار مرجعي وطني للعلاج

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2024/11/25

من طرف

الآنسة غزلان مصدق

المزدادة في 07/08/ 1999 باليوسفية

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الفقاع الشبيه-العلاج بالكورتيكوستيرويدات-النمط الوبائي والسريري- إطار مرجعي

اللجنة

السيد	س. أمال أستاذ في أمراض الجلد	الرئيس
السيدة	و .حكار أستاذة في أمراض الجلد	المشرف
السيدة	م. زحلان أستاذة في الأمراض الباطنية	الحكام
السيدة	ل.بن جيلالي أستاذة في الأمراض الباطنية	
السيدة	ن. لوهاب أستاذة في أمراض الأعصاب	