

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID DE TLEMCEM, ALGERIE
FACULTE DE MEDECINE, DEPARTEMENT DE MEDECINE DENTAIRE

Mémoire de Fin d'Etude

Présenté pour obtenir le grade de Docteur en Médecine Dentaire

Par :

AMARA Fatima Zohra

BELHADEF Amira

BIOUTI Amal

SOUTENU LE 19 JUIN 2014

Thème

**PEMPHIGUS VULGAIRE:DIAGNOSTIC ET APPROCHE THERAPEUTIQUE AU
CHU DE TLEMCEM**

Encadreur :

Pr. Badr Eddine SARI

JURY :

Pr. Omar BOUDGHENE–STAMBOULI (CHU-Tlemcen, Algérie)	Président
Pr. Mourad LARIBI (Biologiste Moléculaire et Cellulaire)	Examineur
Dr. Amine MESLI (Maitre-assistant en Pathologie et Chirurgie Buccale)	Examineur
Dr. Kamal GHAZZAZ (Maitre-assistant en Pathologie et Chirurgie Buccale)	Examineur

Année Universitaire : 2013-2014

RESUME

Introduction : Le pemphigus vulgaire est une maladie bulleuse auto-immune, spécifique d'organe, rare. En plus de l'analyse histologique, le diagnostic de pemphigus repose sur la mise en évidence des auto-anticorps par les techniques d'immunofluorescence directe, immunofluorescence indirecte, immunotransfert et enzyme-linked-immuno-sorbent-assay (Elisa). Le traitement repose essentiellement sur les corticoïdes et divers immunosuppresseurs par voie systémique, le traitement local peut également être utilisé pour accélérer la guérison des lésions buccales persistantes.

Sujets et méthodes : Etant donné que les manifestations buccales de pemphigus vulgaire sont fréquentes, souvent révélatrices 75 % à 80 % des cas; l'objectif de ce travail était d'étudier les aspects cliniques et la prise en charge du pemphigus vulgaire au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de Tlemcen et de préciser l'apport de l'anatomo-pathologie et de l'immunologie dans le diagnostic à partir d'un échantillon de 4 cas; afin de montrer le rôle fondamental du médecin dentiste dans le dépistage et le diagnostic précoce, étant donné que les lésions buccales peuvent précéder les lésions cutanées.

Conclusion : Le pemphigus vulgaire est une maladie très handicapante pour les patients, potentiellement grave, souvent difficile à diagnostiquer. L'anamnèse et l'examen clinique, préalables à des explorations paracliniques sélectives éventuelles, restent la clé du diagnostic.

Malgré les avancées dans la prise en charge du pemphigus ces dernières années, le taux de mortalité reste significatif en partie à cause des complications iatrogènes.

La seule recommandation clairement établie est l'utilisation des corticoïdes pour contrôler la maladie. Cependant, l'avenir de la biothérapie dans la gestion de la maladie est très promoteur.

Mots clés :

Pemphigus vulgaire, manifestations buccales, médecin dentiste, dermatologue, immunofluorescence, anatomie pathologique, corticothérapie, rituximab.

Abstract

Introduction: Pemphigus vulgaris is a rare, organ-specific, autoimmune bullous disease. In addition to the histological analysis, the diagnosis of pemphigus is based on the detection of autoantibodies by direct immunofluorescence, indirect immunofluorescence, immunoblotting, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

The treatment is mainly based on corticosteroids and immunosuppressive various systemically, local treatment can also be used to accelerate the healing of persistent oral lesions.

Subjects and methods: Since the oral manifestations of pemphigus vulgaris are common, often revealing 75 % to 80 % of cases, the objective of this work was to investigate the clinical features and management of pemphigus vulgaris at the University Hospital of Tlemcen and clarify the contribution of pathology and immunology in the diagnosis with a sample of 4 cases of pemphigus vulgaris to show the fundamental role of Dentist in the screening and early diagnosis, as oral lesions may precede skin lesions.

Conclusion : Pemphigus vulgaris is a very debilitating disease for patients, potentially serious, often difficult to diagnose. The history and physical examination prior to selective paraclinical investigations, remain the key of diagnosis.

Despite advances in the management of pemphigus in recent years, mortality remains significant because of iatrogenic complications of treatment.

The only recommendation clearly established is the use of corticosteroids to control the disease. However, the future of biotherapy in disease management is very promising.

Keywords:

Pemphigus vulgaris, oral manifestations, dentist, dermatologist, immuofluorescence, pathology, corticosteroids, rituximab.

AVANT- PROPOS

La cavité buccale est souvent telle une fenêtre s'ouvrant sur l'organisme. Bien que de faible dimension, elle est le siège de nombreuses pathologies pouvant à la fois refléter l'atteinte d'organes éloignés ou être à la source de certaines lésions distantes faisant l'objet de multiples études.

La muqueuse buccale est aux confins de plusieurs spécialités médicales, biologiques et scientifiques, son examen peut révéler des lésions tumorales, infectieuses, bulleuses, pigmentaires... etc, concernant inéluctablement l'odontologie et la stomatologie dont elles sont un champ d'activité majeur. Elles font aussi partie du domaine de la chirurgie maxillo-faciale et l'oto-rhino-laryngologie. Ces pathologies se rapportent également au domaine de la dermatologie, la muqueuse orale étant un continuum de la peau; les maladies dermatologiques l'affectent donc sans égard.

Les maladies bulleuses auto-immunes regroupent des affections diverses, de morbidité variable. Les principales maladies bulleuses comportent des lésions buccales avec lesquelles chaque professionnel de bouche peut se trouver à tout instant confronté.

La pathologie dermatologique de la muqueuse buccale est d'une grande richesse et il est illusoire de vouloir en dresser une étude exhaustive. Le diagnostic des lésions peut être difficile étant donné la multiplicité des aspects et des causes; elles génèrent de multiples investigations et elles imposent une stratégie diagnostique rigoureuse.

L'anatomie pathologique est une discipline indissociable des pathologies en dermatologie orale puisque parmi l'ensemble des muqueuses, la muqueuse buccale est la plus accessible à l'observation directe, à l'examen clinique et à la biopsie.

En quelques années, la biologie moléculaire a permis d'élucider en grande partie la physiopathogénie des maladies bulleuses, laissant entrevoir des traitements mieux ciblés et plus efficaces.

La clarté de ce travail étant fondamentale dans la présentation d'un thème pluridisciplinaire. Pour respecter les dimensions et le caractère pratique que doit avoir ce travail, l'accent a été mis sur la symptomatologie et l'iconographie cliniques du pemphigus vulgaire. Nous nous sommes efforcés de vous guider pas à pas vers le diagnostic, auquel nous avons accordé la plus large place, puis nous avons indiqué les principes des traitements actuels. Nous n'avons pas négligé pour autant de vous présenter des cas de pemphigus vulgaire parce qu'il est attendu d'un médecin dentiste qu'il en connaisse au moins l'existence et les grandes lignes de cette affection.

Enfin, pour nous et nous l'espérons pour vous aussi, pouvoir découvrir sans cesse des savoirs nouveaux est un plaisir divin.

Ce mémoire a été rédigé selon les Normes Internationales AFNOR Z4-1006. La citation des références bibliographiques répond aux normes Vancouver.

On exprime toutes nos reconnaissances aux membres du jury de ce mémoire de fin d'étude. A Monsieur le Professeur Omar BOUDGHEN-STAMBOUL, qui nous fait l'honneur de présider ce jury, on tient à exprimer toutes nos gratitude pour nous avoir accueillis dans son Service. On tient à vous témoigner Monsieur, nos sympathies et notre profond respect pour votre encouragement et soutien.

On adresse toutes nos gratitude à notre directeur de thèse, le professeur Badr-Eddine SARI, Pour son soutien et ses encouragements. Merci pour votre confiance, pour l'apport scientifique de grande qualité, ainsi que le sens de la rigueur et de la critique scientifique qu'on a développé sous votre direction.

A Professeur Mourad LARIBI, vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de siéger parmi notre jury de thèse. Veuillez accepter ce travail professeur, en gage de notre grand respect et notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le maitre-assistant Kamel GHEZZAZ et Monsieur le maitre-assistant Amine MESLI, eu égard à leur renommée scientifique, leur participation à ce jury constitue pour nous un honneur. Qu'ils en soient remerciés.

On tient à remercier un tout grand MERCI, Docteur R.HIMEUR, Docteur Y.BENTIFFOUR, Docteur H.AMRANI, Docteur N. AZZOUNI pour leur soutien, leur aides et conseils avisés. On tient à remercier tout particulièrement Docteur BENIDIR, Biologiste au Service d'Immunologie de laboratoire Pasteur.

Je voudrai exprimer une tendresse et reconnaissance particulière à mes parents qui m'ont soutenu durant toutes ces années d'études. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes chères sœurs et frères, pour leur affection si sincère, Merci d'avoir cru en moi et d'avoir fait que ces années d'étude soient ce qu'elles ont été.

J'adresse mes plus sincères remerciements à toute ma famille, mes proches et amis, qui m'ont toujours soutenue et encouragé. Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

BELHADEF Amira

A mes très chers parents, Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement que j'ai toujours eu pour vous. Que Dieu vous protège et vous garde.

A mes chères sœurs et frères, pour leur incontestable appui. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je dédie ce travail à toute ma famille, à mes amis, à toutes les personnes chères à mon cœur. Qu'elles trouvent ici l'expression de toute ma gratitude et mon amour.

AMARA Fatima Zohra

Je dédie ce travail

A ma chère mère

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

A ma grand-mère, mon frère et a toute ma famille, mes proche et amis;

Puisse Dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

A Dr.CHADOU Hassane, qui m'a donné le courage de surmonter les difficultés.

A Tout ceux qui ont contribué de près ou de loin a l'élaboration de ce travail.

A tout ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur !

BIOUTI Amal

TABLES DES MATIERES

Résumé	III
Avant-propos	V
Table des matières	VIII
Sommaire	XI
Liste des tableaux et figures	XII
Introduction	1
Chapitre 1. Revue de la littérature	3
1.1 Barrière naturelle et auto-immunité	4
1.1.1 Histologie de la peau	4
1.1.1.1 L'épiderme	4
1.1.1.1.1 La couche basale	4
1.1.1.1.2 La couche malpighienne	4
1.1.1.1.3 La couche granuleuse	4
1.1.1.1.4 La couche cornée	5
1.1.2 Histologie de la muqueuse buccale	5
1.1.3 Les moyens de cohésion cellulaire	5
1.1.3.1 Les jonctions serrées tight junctions	5
1.1.3.2 Les jonctions communicantes	5
1.1.3.3 Les jonctions d'ancrage	6
1.1.3.3.1 Les jonctions Adhésions cellule-substrat	6
1.1.3.3.2 Les jonctions cellule-cellule	6
1.1.3.3.2.1 Les desmosomes	6
1.1.3.3.2.2 Les jonctions adhérentes	8
1.1.4 Les molécules d'adhésion cellulaire	8
1.1.4.1 Les immunoglobulines	8
1.1.4.2 Les sélectines	8
1.1.4.3 Les intégrines $\alpha 6\beta 4$	8
1.1.4.4 Les cadhérines	9
1.1.5 Bases d'immunologie	9
1.1.6 Mécanismes pathogènes des maladies auto-immunes	9

1.1.6.1 Rôle pathogène des Lymphocytes T	10
1.1.6.2 Rôle pathogène des auto-anticorps	10
1.2 Physiopathogénie du pemphigus vulgaire	11
1.2.1 Les anticorps du pemphigus (AcP)	11
1.2.2 Les antigènes du pemphigus (AgP)	12
1.2.3 Médiateurs de l'inflammation	12
1.2.4 Les cellules immunocompétentes	13
1.2.5 Le mécanisme de formation de bulle et d'acantholyse	13
1.2.6 Le pemphigus vulgaire et la Prédisposition génétique	15
1.2.7 Le pemphigus vulgaire et les facteurs prédisposant	15
1.2.7.1 La Prise médicamenteuse	15
1.2.7.2 Infection herpétique	16
1.2.7.3 Agents physiques	17
1.2.7.4 facteurs de contact	17
1.2.7.5 l'alimentation	17
1.2.7.6 Stress	18
1.2.7.7 Association avec d'autres maladies auto-immunes	18
1.3 Démarche diagnostic du pemphigus vulgaire	19
1.3.1 Diagnostic positif	19
1.3.1.1 L'interrogatoire	19
1.3.1.2 Examen physique	20
1.3.1.2.1 Bulle	20
1.3.1.2.2 Tableau clinique	20
1.3.1.2.2.1 Atteinte muqueuse	20
1.3.1.2.2.2 Atteinte cutanée	21
1.3.1.3 Examens complémentaires	22
1.3.1.3.1 Signes biologiques	22
1.3.1.3.2 Examen cytologique : cytodiagnostics de Tzanck	23
1.3.1.3.3 Examen histologique	23
1.3.1.3.4 Examens immunohistochimiques	24
1.3.2 Diagnostic différentiel	27
1.4 Protocole thérapeutique	29
1.4.1 Examens avant mise en place du traitement	29
1.4.2 Prise en charge thérapeutique	30
1.4.2.1 Traitements locaux	31
1.4.2.1.1 Dermocorticoïdes	31
1.4.2.1.2 Corticothérapie intralésionnelle	32

1.4.2.1.3 Epidermal growth factor (EGF) topique	32
1.4.2.1.4 D'autres traitements locaux	32
1.4.2.2 Traitement systémique	33
1.4.2.2.1 Corticothérapie générale	33
1.4.2.2.2 Traitements adjuvants	34
1.4.2.2.2.1 Anti-inflammatoires	34
1.4.2.2.2.2 Immunosuppresseurs	35
1.4.2.2.2.3 Immunomodulateurs	37
1.4.3 Le suivi du traitement	39
1.5 Evolution et pronostic	42
1.6 Problématique et objectifs	43
1.6.1 Problématique	43
1.6.2 Objectifs et But	43
1.6.2.1 Objectifs	43
1.6.2.2 But	43
Chapitre 2 : Matériels et Méthodes	44
2.1 Matériels et Méthodes	45
2.1.1 Sujets et patients	45
2.1.2 Protocole diagnostic	45
2.1.2 Évaluation diagnostic	45
2.1.3 Protocole thérapeutique	46
2.1.4 Evaluation thérapeutique	46
2.1.5 Observations clinique	47
Chapitre3: Résultat et Discussion	58
3.1 Résultat et Discussion	59
Chapitre 4 : Conclusion et Perspectives	61
Chapitre 5 : Bibliographie	63
Annexes	78

SOMMAIRE

Résumé	III
Avant-propos	V
Table des matières	VIII
Sommaire	XI
Liste des tableaux et figures	XII
Introduction	1
Chapitre 1. Revue de la littérature	3
Chapitre 2. Matériels et Méthodes	44
Chapitre 3. Résultats et Discussion	58
Chapitre 4. Conclusion et Perspective	61
Chapitre 5. Bibliographie	63
Annexes	

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1.1 médicaments inducteurs de pemphigus

Tableau 1.2 diagnostic différentiel du pemphigus vulgaire

Figure 1.1 organisation moléculaire du desmosome

Figure 1.2 Corrélation entre les populations d'anticorps anti-desmogléines et les phénotypes clinico-histologiques de pemphigus

Figure 2.1 Cas clinique de l'étude : avant thérapeutique. Premier cas

Figure 2.2 aspect histologique montrant une acantholyse, la coloration est faite avec L'Hématoxyline Eosine (x40)

Figure 2.3 Immunofluorescence directe: dépôts d'IgG dans l'espace intercellulaire de L'épiderme (x25)

Figure 2.4 cas clinique de l'étude : après thérapeutique. Premier cas

Figure 2.5 avant thérapeutique. Deuxième cas

Figure 2.6 après thérapeutique. Deuxième cas

Figure 2.7 avant thérapeutique. Troisième cas

Figure 2.8 avant et après thérapeutique. Quatrième cas

INTRODUCTION

Introduction

Le pemphigus est une dermatose bulleuse auto-immune, spécifique d'organe, intra-épidermique secondaire à la présence d'immunoglobulines G circulants dirigés contre les structures d'adhésions interkératinocytaires.

C'est une maladie rare, son incidence en Europe est estimée à un cas par million d'habitants par an dont 80 % de pemphigus vulgaire. Elle atteint avec prédilection les sujets d'âge moyen (50-60 ans) avec un sex-ratio équivalent à 1. Le pemphigus atteint toutes les populations mais il semble exister une association avec certains antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II plus fréquent dans les populations juives et méditerranéennes. Certaines formes de pemphigus superficiel sévissent à l'état endémique en Amérique Centrale (Fogo Selvagem) et en Tunisie où leur incidence peut atteindre 25 cas par million d'habitants et par an (Joly P, 1999). En Algérie, à Oran, une incidence de 1,35 cas par million d'habitants par an (Serradj A *et al.*, 2008).

Dans 75 % à 80 % des cas, les lésions du PV apparaissent d'abord dans la cavité buccale. Les médecins dentistes sont donc bien placés pour reconnaître les manifestations buccales de la maladie, ce qui permet de dresser un diagnostic et de commencer le traitement tôt. Le diagnostic se fonde sur un examen anatomopathologique et une étude en immunofluorescence (Ben lagha N *et al.*, 2005). L'activité de la maladie est corrélée au titre des anticorps circulants.

Sur le plan thérapeutique, la corticothérapie générale est le traitement de choix, un immunosuppresseur peut éventuellement y être associé. En cas d'évolutivité sous corticoïdes et immunosuppresseurs les alternatives thérapeutiques sont rares. L'anticorps monoclonal anti-CD20 rituximab paraît être un nouveau traitement promoteur qui a montré son efficacité en matière de pemphigus résistant aux corticoïdes et/ou immunosuppresseurs. Le pronostic du pemphigus s'est considérablement amélioré au cours des dernières décennies grâce à la corticothérapie. Cependant, la mortalité reste non négligeable, principalement en raison des infections systémiques liées aux traitements et dans une moindre mesure aux surinfections des lésions.

Ce travail se propose d'étudier l'approche diagnostique en montrant l'intérêt des examens anatomopathologiques et immunologiques ainsi que les modalités de prise en charge du pemphigus vulgaire en collaboration entre le service de Pathologie et Chirurgie Orale, service de Dermatologie, service d'Anatomie Pathologique du Centre Hospitalier Universitaire de Tlemcen, service d'Immunologie unité d'Auto-immunité de l'Institut Pasteur.

CHAPITRE 1 : REVUE DE LA LITTERATURE

BARRIERES NATURELLES ET AUTO-IMMUNITE

1.1 Barrières naturelles et auto-immunité

1.1.1 Histophysiologie de la peau

La peau est un organe de revêtement complexe composé de deux principaux tissus, l'épiderme, qui siège à l'extérieur et un tissu conjonctif qui comporte le derme et l'hypoderme. Elle joue un rôle protecteur aussi régulateur important dans l'homéostasie thermique et hydrique et elle est également impliquée dans la défense immunitaire de l'organisme.

1.1.1.1 L'épiderme (*du grec epi, dessus et derma, la peau*)

Est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé dont la face profonde est déprimée par des digitations (papilles dermiques). Les kératinocytes soient le type cellulaire majoritaire de l'épiderme environ 95% des cellules épidermiques. D'autres cellules y cohabitent, c'est notamment le cas des mélanocytes, des cellules de Langerhans à vocation immunitaire (Alibardi L, 2006; Alonso L *et al.*, 2003; Katz SI *et al.*, 1979) et cellules de Merkel appartenant à l'appareil sensitif périphérique (Iggo A *et al.*, 1969). Histologiquement quatre couches cellulaires distinctes dans l'épiderme :

1.1.1.1.1 La couche basale (*stratum basale*)

Compartiment prolifératif détenteur du pouvoir de régénération de l'épiderme comporte des kératinocytes qui sont reliées par des desmosomes.

1.1.1.1.2 La couche malpighienne ou épineuse (*stratum spinosum*)

Cette couche est constituée d'environ 5 couches de kératinocytes superposées également des cellules de Langerhans. Elle présente une forte résistance mécanique et une importante activité de phagocytose.

1.1.1.1.3 La couche granuleuse (*stratum granulosum*)

Est le compartiment de maturation formée de trois à cinq assises de cellules kératinocytaires caractérisées essentiellement par la présence des grains de kératohyaline (Fleckman P *et al.*, 1985 ; Lynley AM *et al.*, 1983) . Les dernières couches possèdent des kératinosomes ou corps

d'Oadland ou granules lamellaires qui interviennent dans la desquamation et la formation d'un manteau lipidique pericellulaire (Martinez IR et Peters A, 1971).

1.1.1.1.4 La couche cornée (stratum corneum)

Est formée d'éléments pseudo-cellulaires (cornéocyte) anuclées (B. Alberts *et al.*, 1995).

1.1.2 Histologie de la muqueuse buccale

C'est la muqueuse qui revête la paroi interne des lèvres et la cavité buccale; elle est en continuité avec la peau à la jonction vermillon. Elle est revêtue d'un épithélium malpighien et d'un tissu conjonctif dénommé lamina propria ou chorion. Elle présente quelques particularités :

- un corps muqueux de Malpighi plus épais que celui de l'épiderme;
- une absence de couche granuleuse à l'état normal;
- les cellules des couches superficielles s'aplatissent et se kératinisent, leur noyau devient pycnotique, sans toutefois disparaître complètement. Elles desquament une par une et non en formant des petits lambeaux pluricellulaires comme celles de l'épiderme;
- la demi-muqueuse des lèvres (vermillon ou zone de Klein) présente un état intermédiaire entre la muqueuse buccale et le revêtement cutané (Elder D *et al.*, 1997 ;Alberts B *et al.*, 1995; DuperratB *et al.*,1959; Degos R *et al.*,1953).

1.1.3 Les moyens de cohésion cellulaire (Les jonctions cellulaires)

Ce sont des structures spécialisées établissant un lien entre le cytosquelette et l'environnement, que ce soit des cellules adjacentes ou la MEC. Il existe trois grands types :

1.1.3.1 Les jonctions serrées tight junctions ou Zonula Occludens

Son rôle principal est de sceller les cellules entre elles afin de réguler la perméabilité trans-épithéliale et de créer une barrière contre la diffusion de lipides et de protéines d'un domaine membranaire de la cellule à un autre (Steed *et al.*, 2010).

1.1.3.2 Les jonctions communicantes ou communicating junctions ou jonction gap

Elles forment des canaux entre cellules adjacentes, permettant le passage de petits métabolites, de signaux chimiques et d'électrolytes. Elles participent également à la transmission de l'influx nerveux au sein des synapses électriques (Bloomfield and Volgyi, 2009).

1.1.3.3 Les jonctions d'ancrage ou anchoring junctions

Elle maintient la cohésion des cellules entre elles en réponse au stress mécanique grâce à leur liaison au cytosquelette, peuvent être classées en deux groupes:

1.1.3.3.1 Les jonctions Adhésions cellule-substrat MEC

Réalisées par la famille des intégrines, deux principaux types d'adhésions entre la cellule et le substrat :

Les hémidesmosomes : constituent les points d'ancrage des filaments intermédiaires avec la matrice extracellulaire (Zhang and Labouesse, 2010).

Les adhésions focales : sont formées grâce à une interaction entre des protéines de la MEC et des récepteurs d'adhésion de la famille des intégrines (Margadant *et al.*, 2011).

1.1.3.3.2 Les jonctions cellule-cellule

Réalisées par des protéines appartenant à la famille des cadhérines. Elles sont de deux types :

1.1.3.3.2.1 Les desmosomes

sont les complexes majeurs de l'adhésion entre les kératinocytes, formant des contacts ressemblant à des « boutons » (Brooke *et al.*, 2012).

Leurs structures en microscopie électronique comportent trois parties :

- une partie extracellulaire : glycoprotéines transmembranaires appartenant à la famille des cadhérines desmosomales (les desmoglénines (Dsg) et les desmocollines (Dsc)) qui forment la desmoglie;
- une zone transmembranaire ;
- une partie cytoplasmique, la plaque desmosomale sur la quelle se fixent les FI de kératine via des interactions avec les DP et la PL formant le cytosquelette des kératinocytes. Elle est constituée par un complexe macromoléculaire formé de protéines non glycosylées, d'autre part, de protéines cytosoliques ; les plakines (les desmoplakines (DPK), la plectine (PL), l'envoplakine (ENV) et la périplakine (PPL)) et les protéines armadillo (la plakoglobine (PG) et les plakophilines (PKP) (Ortonne JP et Bahadoran P, 1996).

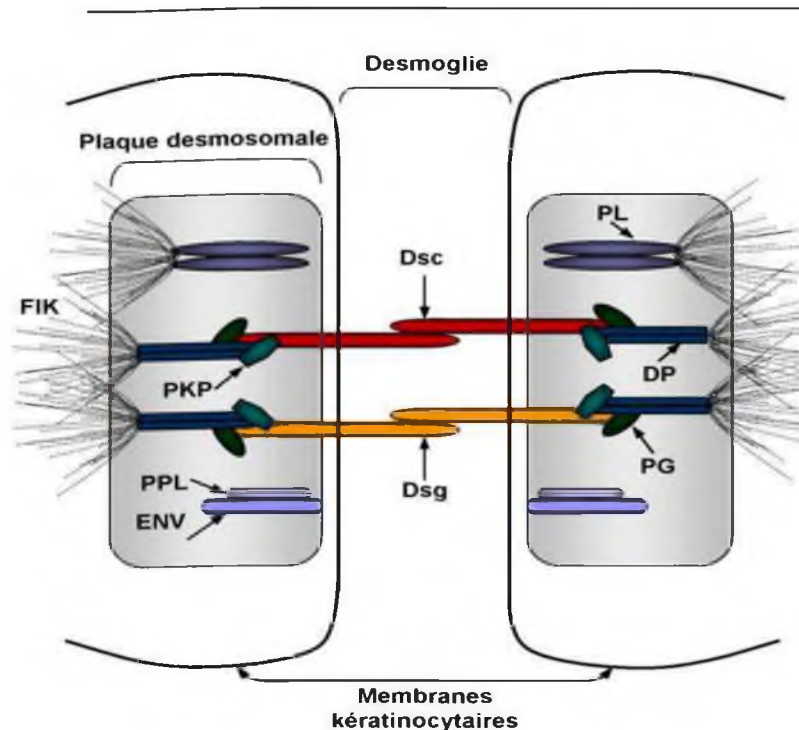


Fig. 1.1. Organisation moléculaire du desmosome.

(D'après *Avancées moléculaires dans la physiopathologie des maladies bulleuses auto-immunes*. H. Mouquet *et coll*).

Le groupe des Dsg est constitué de plusieurs molécules différentes qui s'expriment de façon spécifique en fonction de l'épithélium (Amagai M, 1995; Buxton RS et Magee AI, 1992 ; Vaillant L *et al.*, 1992).

Chez l'homme, il existe 4 isoformes de Dsg (Dsg1 à Dsg4) :

- La Dsg 1, liée à la PG (la plakoglobine) est exprimée selon un gradient croissant des couches profondes vers les couches les plus superficielles de l'épiderme; elle est reconnue par les auto-anticorps dans le pemphigus foliacé et le pemphigus superficiel;
- La Dsg 2 (desmogléine humaine du colon ou HDGC pour human desmoglein colon) qui a seulement 29 % de sa composition identique à celle de la Dsg 1. Les Dsg2 ont une expression ubiquitaire et sont détectées dans tous les tissus contenant des desmosomes incluant les épithéliums simples (Schäfer, 1994 ; Nuber, 1995);

- La Dsg3, appelée aussi PVA (pemphigus vulgaris antigen), liée également à la PG, prédomine dans l'épithélium de la muqueuse et dans les couches épidermiques suprabasales où elle est la cible des auto-anticorps dans le pemphigus vulgaire (Ortonne JP et Bahadoran P, 1996; Amagai M, 1995);
- La Dsg4 : Des travaux récents montrent que la Dsg4 est principalement exprimée dans les couches granulaires de l'épiderme et à travers tout l'épithélium muqueux excepté au niveau des couches basales (Mahoney, 2006).

1.1.3.3.2 Les jonctions adhérentes

Selon le contexte tissulaire, les jonctions adhérentes vont adopter différentes morphologies, formant dans les épithélia des ceintures d'adhérence continues appelées «*zonula adhaerens*», ou des points d'attache ponctuels dans des cellules non épithéliales.

1.1.4 Les molécules d'adhésion cellulaire(CAM)

Ce sont des glycoprotéines transmembranaires permettant l'établissement et le maintien de l'intégrité tissulaire impliquées dans des processus migratoires.

1.1.4.1 Les immunoglobulines (ou IgCAM)

Sont des protéines très largement exprimées dans les cellules épithéliales (Bombardelli and Cavallaro, 2010; Cavallaro and Dejana, 2011).

Les interactions réalisées par les IgCAM sont indépendantes du calcium et de types homophilique et hétérophilique. Cependant elles peuvent notamment interagir avec d'autres récepteurs d'adhésion, les impliquant dans un grand nombre de processus tels que l'adhésion et la migration.

1.1.4.2 Les sélectines

Elles effectuent des interactions hétérophiliques avec des glycanes présentés par la surface des cellules et ces associations sont dépendantes du calcium. L'adhésion réalisée par les sélectines est d'une force faible mais de haute affinité (Laubli and Borsig, 2010).

1.1.4.3 Les intégrines $\alpha6\beta4$

Les intégrines sont des récepteurs d'adhérence hétérodimériques (Johnson BBA, 2009). Elles jouent un rôle important dans la coordination entre le cytosquelette et la matrice extracellulaire

(Hynes, 2004), contrôlent l'assemblage des hémidesmosomes, l'organisation du cytosquelette, ainsi que la prolifération et la différenciation des kératinocytes.

1.1.4.4 Les cadhérines

Sont des molécules d'adhérence cellulaire dépendantes du calcium. Les cadhérines sont responsables d'adhérence homotypique (entre cellules identiques) et homophilique (entre molécules adhérentes identiques) (Takeichi, 1977).

1.1.5 Bases d'immunologie

Le système immunitaire a la mission de contrôler les interactions entre l'organisme et son environnement. Cela implique la mise en place d'une frontière entre ces deux espaces. Le caractère perméable dans les deux sens peut entraîner des anomalies responsables de maladies. D'un côté, le défaut de réponse est impliqué dans les déficits immunitaires. Inversement, un excès de réponse pouvant être dirigé contre les constituants du soi peut représenter un mécanisme associé aux processus auto-immuns. La réponse immunitaire initiale, minoritaire mais spécifique de l'antigène, s'associe secondairement à une amplification importante liée à l'action de mécanismes non spécifiques de l'antigène avec recrutement d'autres lymphocytes, sécrétion de cytokines régulatrices, activation du complément, d'activités enzymatiques (Walker LSK *et al.*, 2002). L'expression clinique résulte de cette réaction amplifiée, en grande partie non spécifique. Ce point est important car il permet de contrôler, mais habituellement pas de guérir, ces maladies avec des inhibiteurs non spécifiques regroupés par le terme général d'immunosuppresseurs. Cependant, aujourd'hui cette notion de séparation entre soi et non-soi n'est plus considérée comme essentielle dans l'expression clinique des maladies auto-immunes. On considère plutôt que l'induction initiale résulte d'une agression peu spécifique. La difficulté à contrôler une réponse face à ce danger est susceptible de favoriser l'amplification de l'auto-immunité naturelle. Le passage de l'auto-immunité physiologique à l'auto-immunité pathologique implique l'association de facteurs d'environnement associés à des facteurs individuels, en particulier génétiques.

1.1.6 Mécanismes pathogènes des maladies auto-immunes

Les mécanismes pathogènes ont le plus souvent été étudiés chez l'animal. Par simplification, on peut séparer les mécanismes spécifiques impliquant les lymphocytes T et ceux impliquant les anticorps. Cette séparation est cependant totalement artificielle, car la production des anticorps de haute affinité et de classe IgG implique obligatoirement une coopération entre les lymphocytes T et les lymphocytes B.

1.1.6.1 Rôle pathogène des lymphocytes T

Le plus souvent, les maladies auto-immunes expérimentales sont transmises à un animal receveur sain histocompatible par les lymphocytes T mais pas par les anticorps.

Dans ces maladies, les lésions sont caractérisées par un infiltrat de cellules mononuclées avec présence de lymphocytes T activés. Ces lymphocytes T ont généralement un profil de cytokines Th1. Les maladies spontanées chez l'homme ont globalement les mêmes caractéristiques (polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, psoriasis, thyroïdite). Ces maladies sont en règle générale aggravées par l'injection de cytokines Th1 (IFN- γ au cours de l'encéphalomyélite expérimentale et de la sclérose en plaques) et améliorées par les cytokines Th2 comme l'IL4.

Inversement, d'autres maladies sont associées plus directement aux cytokines Th2 (rôle de l'IL10 au cours du lupus, de l'IL4 au cours de la sclérodermie).

1.1.6.2 Rôle pathogène des auto-anticorps

Leur effet pathogène peut se faire directement ou par l'intermédiaire des complexes immuns. Une fois fixé sur sa cible, un anticorps peut induire une destruction de celle-ci par l'activation successive des facteurs de la voie classique du complément. Ce mécanisme est impliqué par exemple, dans la destruction des globules rouges au cours des anémies hémolytiques. La fixation d'un anticorps à son antigène forme un complexe immun. Ces complexes peuvent fixer le complément et être pathogènes par interaction avec les cellules endothéliales vasculaires.

La lésion initiale vasculaire est capable d'activer localement les cellules endothéliales. Cela augmente les capacités locales d'adhésion favorisant les phénomènes de thrombose et de migration extravasculaire des cellules inflammatoires. Au cours des maladies auto-immunes, la preuve du rôle pathogène d'un auto-anticorps est plus souvent suspectée que démontrée. Dans de multiples cas on ne peut parler que d'association. Ces derniers sont plutôt satellites des manifestations même s'ils sont retrouvés sous forme de dépôts tissulaires ou sous forme de complexes circulants. Très souvent, il n'y a pas de corrélation entre les taux d'auto-anticorps et l'intensité des signes cliniques et des lésions.

Différents auto-anticorps pathogènes ont été mis en évidence :

L'anticorps anti-érythrocytes, anti-neutrophiles, anti-plaquettes (anémies hémolytiques, neutropénies, thrombocytopénies auto-immunes);

L'anticorps dirigés contre les protéines de jonction entre les kératinocytes (pemphigus), contre les membranes basales (syndrome de Goodpasture) (Pierre Miossec, 2004).

PHYSIOPATHOGENIE DU PEMPHIGUS VULGAIRE

1.2 Physiopathogénie du pemphigus vulgaire

Les pemphigus se caractérisent par la production d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre des constituants du principal système de jonction interkératinocytaire : le desmosome. La fixation des anticorps a pour conséquence la perte d'adhésion entre les kératinocytes appelée «acantholyse» et la formation de bulles intra-épidermiques. Le stimulant principal de la production d'auto anticorps souvent demeure une énigme, mais la prédisposition génétique est essentielle au développement de la maladie (P Martel et P Joly, 2001).

1.2.1 Les anticorps du pemphigus (AcP)

les auto anticorps sont les agents fondamentaux pathologiques dans la pathogénie du pemphigus vulgaire (Grando Sa, 1991). Les anticorps déposés sont essentiellement de classe IgG et particulièrement de sous-classes IgG1 et IgG4, plus rarement de sous-classes IgG2 et IgG3 (Tremeau-Martinage C *et al.*, 1995). Des dépôts d'IgM, de complément et en particulier de C3 sont volontiers associés. Les anticorps circulants sont essentiellement d'isotypes IgG4 et IgG1, plus rarement IgG3 (Jones CC *et al.*, 1988 ; Murahata RI *et al.*, 1982). La guérison de la maladie s'accompagne d'une diminution du titre, voire d'une disparition des IgG4 alors que les IgG1 restent détectables (Bhol K *et al.*, 1994). Les IgG4, dont le titre est souvent plus élevé que celui des IgG1, semblent donc jouer un rôle prépondérant dans la physiopathologie des lésions cutanées (P Martel et P Joly, 2001). L'auto anticorps réagit avec la glucoprotéine membranaire des cellules de l'épithélium stratifié. Après interaction de l'antigène du pemphigus sur le récepteur ou le ligand, les auto anticorps sont individualisés sur les K.E provoquant ainsi des modifications métabolique et morphologique des cellules cibles (Patel HP *et al.*, 1984).

La pathogénicité des auto anticorps a été clairement montrée dans le pemphigus vulgaire (Roscoe JT *et al.*, 1985). Elle se traduit par la perte de l'adhésion des K.E spineux (acantholyse) avec transformation ultérieure en des cellules en voie de dégénérescence (cellules de TZANCK) (Amos Sidibé, 2008). Plusieurs études ont permis de montrer une corrélation entre le titre des anticorps anti-SIC et l'activité de la maladie (Fitzpatrick RE, 1980). Cette corrélation semble plus forte pour les pemphigus graves avec un taux élevé d'anticorps et est retrouvée aussi bien au cours du pemphigus vulgaire qu'au cours du pemphigus superficiel. Après rémission, le risque de récurrence est plus élevé chez les patients chez lesquels persistent des anticorps circulants détectables en IFI. La présence d'anticorps fixés *in vivo* constituerait également un facteur prédictif de rechute (David M *et al.*, 1989).

Les Ac anti- Dsg1 présents dans les sérums de PV sont pathogènes et nécessaires, en association avec les Ac anti-Dsg3, pour produire un clivage épidermique suprabasal. De plus, une réactivité anti-Dsg4 a été récemment observée chez quelques patients atteints de PV (Kljiuc A *et al.*, 2003 ; Mouquet H *et al.*, 2005) .

1.2.2 les antigènes du pemphigus (AgP)

Les techniques d'IF et d'IME ont permis de localiser les antigènes du pemphigus. Les techniques d'immunoblot et d'immunoprécipitation ont permis de déterminer leur poids moléculaire (P Martel et P Joly, 2001). Les antigènes épidermiques qui réagissent avec les auto-anticorps du pemphigus sont des composants transmembranaires des desmosomes représentés par les desmogléines 1 et 3. La topographie dans l'épiderme des lésions cutanées est en accord (Amagai M *et al.*, 1999) avec la distribution relative de la Dsg1 (160 kDa) fortement exprimée au niveau des couches superficielles de la peau et celle de la Dsg3 (130 kDa) fortement exprimée au niveau des couches basales de l'épiderme (Amagai M *et al.*, 1999 ; Shirakata Yet *al.*, 1998). En effet, les sérums ne contenant que des Ac anti-Dsg3 correspondent à des formes muqueuses prédominantes de PV et les sérums contenant les deux types d'Ac correspondent à des formes cutanéomuqueuses de PV (Amagai *et al.*, 1999b ; Mahoney, *et al.*, 1999a). Pour la plupart des auteurs, les dépôts d'Ac sont situés exclusivement au niveau de la portion intercellulaire des desmosomes (desmoglie) (Akiyama *et al.*, 1991). D'autres auteurs retrouvent des dépôts à la fois au niveau des desmosomes et des zones interdesmosomales, laissant entendre que l'Ag du PV est exprimé au niveau des desmosomes mais aussi sur les régions non desmosomales de la membrane kératinocytaire (Bedane *et al.*, 1996).

1.2.3 Médiateurs de l'inflammation

Bien que le complément ne soit pas essentiel pour l'induction de l'acantholyse in vitro, il pourrait cependant jouer un rôle en amplifiant les lésions générées par d'autres mécanismes pathogènes. Il existe une colocalisation entre les dépôts de complément (C3 et C5b-9) et les phénomènes d'acantholyse chez les malades atteints de pemphigus vulgaire (P Martel et P Joly, 2001). L'interaction AcP avec l'antigène du pemphigus déclenche une cascade de réactions dans le système du complément avec formation d'un complexe attaquant la membrane qui endommage la cellule. Les protéinases endogènes sérines deviennent aussi activées après formation d'un complexe antigène-AcP, ce qui se traduit ainsi par un dommage de la cellule épidermique et par l'apparition de l'acantholyse (Cisse I, 1992).

1.2.4 Les cellules immunocompétentes (C.I)

Pendant longtemps, il fut admis que le rôle des C.I dans l'agression auto-immune contre le K.E au cours du pemphigus était réduit à un fait : les lymphocytes B dans le P.V sont capables de produire des AcP in vitro sous l'effet de stimulation antigénique. Le rejet de la possibilité d'une participation des C.I dans les dégâts épidermiques s'explique probablement par le fait que dans le P.V, les malades ne montrent pas de signes visibles morphologiques de participation des lymphocytes et des autres cellules mononuclées. Toutefois, des publications soulignent la participation des effecteurs de l'immunité cellulaire (en plus de celle humorale) dans la pathologie du pemphigus (Nally FF, 1984).

1.2.5 le mécanisme de formation de bulle et d'acantholyse

L'afflux de sérosité constitue un élément d'accompagnement de tous les types de bulles (Saurat JH et Borradori L, 1999).

L'acantholyse résulte de l'interaction des autoanticorps avec les antigènes de la surface des cellules épidermiques. L'activation du complément et de la plasmine apparaît médier le détachement des cellules. Le mécanisme de formation des bulles en cas de pemphigus vulgaire est l'acantholyse. Elle correspond à une perte primitive de la cohésion interkératinocytaire, sans lésion majeure préalable des kératinocytes (Amos Sidibé, 2008). Le mécanisme fait intervenir des protéases, principalement urokinase produites par les kératinocytes stimulés lors de l'interaction auto-anticorps-protéines desmosomiales (Hashimoto K *et al.*, 1989 ; Kowalewski C *et al.*, 1994).

Les IgG se lient dans un premier temps à l'antigène de la surface des kératinocytes qui activent le plasminogène, libérant de la plasmine dans l'espace intercellulaire. La plasmine, enzyme protéolytique qui permet la dissociation du ciment intercellulaire par clivage des protéines desmosomiales, entraînant le processus acantholytique (Jean-François N *et al.*, 1995).

Par ailleurs, une étude a montré que la dégradation protéolytique des desmosomes est un phénomène secondaire survenant sur des desmosomes déjà dissociés (Kowalewski *et al.*, 2001) Ainsi, le système plasminogène-plasmine ne pourrait intervenir que secondairement dans l'acantholyse et jouer un rôle uniquement dans l'extension des lésions (Mahoney MG *et al.*, 1999b).

1.2.6 Le pemphigus vulgaire et la Prédisposition génétique

Il existe une forte association entre les gènes HLA de classe II et PV ; en particulier les allèles DR4 et DR14. En effet, plus de 95% des patients atteints de PV portent un de ces deux allèles DRB1*0402 et DQB1 *0503 (Lombardi ML *et al.*, 1999; Sinha AA, 2011). Chez les Juifs Ashkénazes atteints de PV, une prédominance de l'haplotype HLA-DR4 (DRB1* 0402 souvent associé avec DQB1* 0503), alors que chez d'autres groupes ethniques (non juifs, Européens et Asiatiques), l'allèle DQ1 est plus commun.

Toutefois, une observation montre que les lymphocytes T des gens normaux avec le DRB1 * 0402 ou DQB1 *0503 répondent comme ceux des patients avec pemphigus aux mêmes peptides de desmoglein 3. Par conséquent, pour stimuler les lymphocytes T de pemphigus, certaines gènes de réponse immunitaire sont nécessaires mais ne sont pas suffisants.

Certains auteurs ont montré la présence chez des patients atteints de pemphigus, de clones T circulants capables de reconnaître l'autoantigène sous forme de protéine recombinante ou de peptides de synthèse, c'est-à-dire la Dsg3 et Dsg1 dans le pemphigus vulgaire (Hertl M *et al.*, 1998 ; Lin MS *et al.*, 1997; Nishifuji K *et al.*, 2000). Ces clones correspondent à des lymphocytes T-CD4⁺ mémoires sécrétant des cytokines de type Th2 (interleukine [IL] 4, IL6 et IL10) qui sont impliquées dans la commutation de classe vers les IgG4 (P Martel et P Joly, 2001).

Enfin, la prédisposition génétique ne suffit pas pour commencer le mécanisme pathologique auto-immun de la maladie et il est très probable, qu'elle implique des troubles complexes et polygéniques (Ruocco V *et al.*, 1985). Par conséquent, l'intervention du facteur environnemental semblent à être crucial pour compenser la maladie au début et la maintenir par la suite (Ruocco V et Ruocco E, 2003).

1.2.7 Le pemphigus vulgaire et les facteurs prédisposant

La plupart des cas de pemphigus sont idiopathiques, cependant certains facteurs jouent un rôle déclenchant chez les individus génétiquement prédisposés (Shamimul Hasan et all., 2011).

1.2.7.1 La Prise médicamenteuse

La prise de certains médicaments est la cause la plus fréquente de l'apparition de PV (tableau I). Le premier cas de pemphigus induit par la prise de Pénicillamine a été décrit en 1969 par Degos (Ruocco V et Pisani M, 1982 ; Wolf R *et al.*, 1991). Il existe deux catégories de pemphigus médicamenteux :

-les pemphigus induits, pour lesquels le médicament inducteurs joue un rôle majeur dans la survenue de la maladie ; ces cas sont souvent de gravité modérée et régressent spontanément à l'arrêt du médicament inducteur ;

-les pemphigus auto-immuns déclenchés ou aggravés par une prise médicamenteuse ; ces cas se présentent et évoluent comme des pemphigus classique, le médicament n'intervenant que dans le déclenchement du processus auto-immun sur un terrain génétiquement prédisposé (Mutasim DF et al., 1993).

Dérivés thiolés		Dérivés pyrazolés	Antibiotiques
Captopril Mercaptopropionylglycine Piroxicam Pyritinol Thiamazole Thiopyridoxine Thiopronine Sels d'or (thiomalaté de soude)		Phénylbutazone Aminopyrine Azapropazone Aminophénazone Oxyphénylbutazone Noramidopyrine	Ampicilline Amoxicilline Céfalexine Ceftazidime Ethambutol Isoniazide Rifampicine
Immuno-modulateurs	Anticoagulants	Dérivés nitrés	Divers
IL-2 IFN alpha2a IFN bêta	Acénocoumarol	Trinitate d'isosorbide	Héroïne Isotrétinoïne Lévodopa nifedipine Lysine acétylsalicylate Phénobarbital Progestérone Propranol Énalapril ACE

IFN : interféron

IL2 : interleukine 2

ACE : enzyme inhibiteur d'angiotensine convertase

1.2.7.2 Infection herpétique

Le virus d'Herpès Simplex joue souvent, le rôle d'infection opportuniste. Cependant, dans certains cas, l'infection virale précède la survenue du pemphigus et certains auteurs évoquent donc un potentiel rôle inducteur. De plus, deux cas de pemphigus faisant suite à une primo-infection au virus d'Epstein-Barr et à CMV ont été décrits (Martel P et Joly P, 2001).

1.2.7.3 Agents physiques

Les UV sont le plus important agent physique qui peut déclencher le PV, pouvant induire une forme transitoire ou exacerber la préexistence de PV (Ruocco V et Ruocco E, 2003).

Des rapports de PV induit par la thérapeutique PUVA (psoralène et ultraviolets A) étaient également décrits.

De rares cas de PV radio-induits sont décrits dans la littérature. Une revue générale récente recense 14 cas directement provoqués par la radiothérapie et trois cas radio aggravés (Delaporte E *et al.*, 1991). Le siège initial des lésions se situe au niveau de la zone irradiée, puis l'éruption s'étend secondairement.

Les traumatismes : plusieurs cas de pemphigus développés sur cicatrices chirurgicales ont été rapportés, faisant parler de phénomène de Köbner. Il s'agissait soit de pemphigus apparu de novo, soit de récurrences induites par le traumatisme. Un phénomène de Köbner peut survenir après peeling, brûlures thermiques et électrocoagulation (Martel P et Joly P, 2001).

1.2.7.4 facteurs de contact

De rares observations de pemphigus développés après dermatite de contact à différents produits (teinture de benjoin, solvants industriels, produits de jardinage, de nettoyage à sec, de développement photographique, pesticides, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ont été rapportées (Martel P et Joly P, 2001).

1.2.7.5 l'alimentation

En 1994, Brenner et Wolf attiraient l'attention sur les plantes du groupe allium (oignon, ail, poireaux) contenant de nombreux constituants possédant des groupes thiols et disulfides qui pourraient induire ou aggraver un pemphigus au même titre que les médicaments thiolés (Dehen L *et al.*, 1993).

Le tannin: contenu dans plusieurs plantes comestibles, fruits, et leurs dérivés (poivre commun, poivre de chili rouge, cerise, canneberge, mûre, vin rouge, et thé), est suspecté de favoriser l'apparition de PV chez les patients prédisposés. Le pouvoir acantholytique du tannin a été mis en évidence in vitro (Flavia F *et al.*, 2010; Brenner S *et al.*, 2000; Feliciani C *et al.*, 2007).

Une forte incidence de PV chez les juifs Russie a été liée à la présence excessive d'épices dans leurs habitudes alimentaire (Ruocco V et Ruocco E, 2003).

1.2.7.6 Stress

Le rôle des facteurs psychologiques est bien connu dans l'induction et les rechutes de nombreuses maladies auto-immunes. Plusieurs cas de PV déclenchés par le stress ont été rapportés en association avec ces facteurs (terrorisme, guerre, agression sexuelle).

Une psychothérapie de soutien peut être utile dans cette maladie chronique et récidivante ayant fréquemment un retentissement sur la vie quotidienne des patients (Cremniter D *et al.*, 1998).

1.2.7.7 Association avec d'autres maladies auto-immunes

le pemphigus vulgaire peut être occasionnellement associé avec d'autres maladies auto-immunes en particulier myasthénie, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux, ou anémie pernicieuse (Ahmed *et al.*, 1980).

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DU PEMPHIGUS VULGAIRE

1.3 Démarche diagnostic du pemphigus vulgaire

1.3.1 Diagnostic positif

Le diagnostic de pemphigus vulgaire (PV) est établi par l'association de plusieurs éléments : l'aspect clinique, l'histologie et les examens immunologiques (Joly P *et all.*, 2011).

1.3.1.1 Interrogatoire

Il recherche :

- La prise des médicaments possiblement inducteurs ou concomitants pouvant interférer avec le traitement du pemphigus ;
- Les antécédents personnels ou familiaux de maladies auto-immunes ;
- L'âge de début;
- L'existence des signes fonctionnels associés : prurit, douleurs locales, intensité de la dysphagie, perte de poids ;
- Les circonstances d'apparition : agent externe, grossesse, exposition solaire ;
- L'existence d'un terrain débilité : devrait faire craindre un retentissement important de la maladie et de son traitement, notamment les maladies neurologiques (accident vasculaire cérébral, démence), hématologiques, néoplasiques, endocriniens, cardiovasculaires et infectieux source de complications évolutives ;
- La tolérance psychologique, souvent médiocre en particulier chez les jeunes femmes, par crainte des effets secondaires du traitement, en particulier des corticoïdes ;
- Mode d'apparition des bulles :
- Mode d'évolution : aigu, progressif, par poussées (Joly P *et all.*, 2011).

1.3.1.2 Examen physique

Il recherche des éléments objectifs nécessaires au diagnostic.

1.3.1.2.1 Bulle

Une bulle est une collection liquidienne superficielle à contenu clair ou sérohématique de plusieurs millimètres de diamètre (supérieure à 3 mm). Elle doit être distinguée de la vésicule (1 à 2mm) et de la pustule dont le contenu est purulent.

Elle peut siéger sur la peau ou les muqueuses. Il faut savoir également évoquer une dermatose bulleuse devant une érosion post-bulleuse, en particulier sur les muqueuses; caractéristique par sa forme arrondie et la présence d'une collerette épithéliale périphérique ou encore devant un vaste décollement épidermique (par coalescence des bulles) donnant un aspect de « linge mouillé sur la peau » (Bernard P *et al.*, 2002). Lorsque le décollement est superficiel, la bulle est le plus souvent fugace et est rapidement remplacée par une érosion post bulleuse qui doivent être différenciées des autres érosions ou ulcérations primitives (chancre, aphtes), notamment sur les muqueuses buccales ou génitales.

1.3.1.2.2 Tableau clinique

Le pemphigus vulgaire est une dermatose bulleuse auto-immune intra-épidermique (Vaillant L, 1999) caractérisée par :

1.3.1.2.2.1 Atteinte muqueuse

La maladie débute le plus souvent de façon insidieuse par des lésions muqueuses érosives (Bernard P, 2002) :

- L'atteinte buccale est la plus fréquente (Mignogna MD *et al.*, 1997), précède l'atteinte cutanée dans en moins 70% des cas (Shamimul Hasan *et al.*, 2011) d'où le rôle du chirurgien-dentiste dans le dépistage ou le diagnostic précoce de cette affection. Elle est faite de bulles fugaces qui sont rarement observées car laissant rapidement place à des érosions post-bulleuses, douloureuses et traînantes, gênant l'alimentation et pouvant être à l'origine d'une dénutrition.

La survenue d'une surinfection herpétique n'est pas rare et doit toujours être évoquée en cas d'aggravation des lésions. L'atteinte buccale reste isolée pendant plusieurs mois avant l'apparition

des signes cutanés. Cependant, dans certains cas la maladie peut rester exclusivement buccale (Mignogna MD *et al.*, 1997 ; Sin C *et al.*, 2011).

Les lésions peuvent se distribuer à toute la cavité buccale : la muqueuse buccale, le palais, la face ventrale de la langue et les lèvres (Sirois D *et al.*, 2000; Shamim T *et al.*, 2007) ; mais prédominant aux zones de frottement : gencive attachée, muqueuses jugales, palais (Piette E *et al.*, 1999).

-la muqueuse gingivale : est également érodée autour des collets dentaires (*degos R et al.*, 1983) et plus douloureuse (Deliot A, 2008 ; Deleurant YD, 2005). Elle peut être le siège d'une gingivite érosive chronique ou desquamative érythémateuse non spécifique commune à d'autres affections (Vaillant L, 1999; Shklar G *et al.*, 1978).

-Sur la face interne des joues : ce sont des érosions irrégulières, larges et extensives, décollant la muqueuse et mettant à nu une surface rouge vif ou recouverte de lambeaux blanchâtres (Vaillant L, 1999).

-La muqueuse palatine : est souvent parsemée de petites érosions isolées ou coalescentes (Martel P et Joly P, 2001).

- Sur le voile et la langue : des ulcérations irrégulières confluentes, persistantes et bordées d'une frange épithéliale décollée. Ces décollements épithéliaux s'étendent parsemés d'îlots d'un enduit blanc grisâtre. Ces lésions ne sont jamais recouvertes de dépôt fibrineux (Vaillant L *et al.*, 1990).

-Les lèvres : des érosions post-bulleuses rondes ou ovalaires, avec collerettes ou débris épidermiques qui peuvent être recouvertes de croûtes (Shklar G *et al.*, 1978 ; Claudy A, 2001).

- Des érosions œsophagiennes, sont également possibles (Joly P *et al.*, 2011; Sin C *et al.*, 2011).
- L'atteinte pharyngée et laryngée est fréquente, pouvant se traduire par une dysphagie, une odynophagie ou une dysphonie.
- L'atteinte génitale ou rectale est parfois présente (Hale EK et Bystryn JC, 2001).
- L'atteinte oculaire est rare (Sin C *et al.*, 2011).

1.3.1.2.2 Atteinte cutanée

Survient secondairement, plusieurs semaines ou plusieurs mois après les lésions muqueuses (Joly P *et al.*, 2011; Sin C *et al.*, 2011; Joly P et Sin C, 2011). Elle se caractérise par la survenue de :

- Bulles flaccides (flasques) à contenu clair, siégeant en peau saine (non érythémateuse);
 - Bulles fragiles et laissant rapidement place à des érosions post-bulleuses, souvent douloureuses, cernées par une collerette épidermique (Joly P *et al.*, 2011; Lapeyre H *et al.*, 2010), se cicatrisent lentement en laissant parfois une macule pigmentée (Sin C *et al.*, 2011; Martel P et Joly P, 2001). Les bulles peuvent confluer pour donner naissance à de vastes décollements à contour polycyclique.
 - Il existe un signe de Nikolsky en peau péribulleuse et parfois en peau saine (Joly P *et al.*, 2011; Lapeyre H *et al.*, 2010; Lapeyre H et Joly P, 2009). Ce signe objective la fragilité cutanée (Deliot A, 2008); est très évocateur du pemphigus, sans en être spécifique (Piette E *et al.*, 1999). Il consiste en un détachement des couches superficielles de l'épiderme provoqué par le frottement appuyé de la peau (Sin C *et al.*, 2011).
- Les lésions peuvent être localisées ou généralisées et prédominent aux points de pression, dans les grands plis, sur le visage et le cuir chevelu ainsi qu'au niveau des extrémités (Sin C *et al.*, 2011 ; Joly P *et al.*, 2011; Joly P et Sin C 2011).
- Atteinte unguéale n'est pas rare (Sin C *et al.*, 2011; Serratos BD et Rashid RM, 2009) et l'atteinte périunguéale est fréquente (Sin C *et al.*, 2011; Benchat L, 2011).

Les signes fonctionnels

Généralement, aucune douleur n'annonce la formation des bulles (Amos Sidibé, 2008); ces dernières sont peu ou pas prurigineuses (Hale EK et Bystryn JC, 2001; Joly P et Sin C, 2011). Cependant, Les érosions post bulleuses sont souvent douloureuses. De même, les ulcérations bucco pharyngées sont très douloureuses expliquant l'association de dysphagie et par conséquent de perte de poids (Amos Sidibé, 2008).

Les signes généraux

L'état général est plus ou moins précocement atteint (Degos R *et al.*, 1983). La fièvre précoce ou tardive est presque toujours présente (Amos Sidibé, 2008).

1.3.1.3 Examens complémentaires

L'histologie standard associée à l'immunofluorescence directe sont prescrites en première intention devant l'existence de bulles (Desplat-Jégo S *et al.*, 2008).

1.3.1.3.1 Signes biologiques

Il n'existe pas de signe biologique simple permettant d'orienter le diagnostic. En revanche, les anomalies reflétant les pertes hydro électrolytiques et protéiques doivent être recherchées (Sin C *et al.*, 2011).

1.3.1.3.2 Examen cytologique : cytodiagnostics de Tzanck

Le cytodiagnostics est une technique de réalisation facile, rapide et peu coûteuse. Il reste un examen d'orientation ; prend tout son intérêt dans le diagnostic des lésions muqueuses, douloureuses et difficiles à biopsier au stade précoce d'un pemphigus ou lors d'une récurrence (Moguelet P et Gwendeline G, 2007). Il n'est plus pratiqué car il n'apporte rien par rapport à la biopsie (Sin C *et al.*, 2011).

Le cytodiagnostics de Tzanck peut être réalisé sur des lésions cutanées ou muqueuses, érosives ou vésiculobulleuses. Il est préférable de choisir une lésion récente pour obtenir le plus grand nombre de cellules analysables. Le toit épidermique de bulles ou vésicules est ouvert (à l'aide d'un bistouri), le contenu est éliminé et le plancher et les bords des lésions sont raclés avec une curette. Le matériel obtenu est étalé en frottis en couche mince sur une lame sèche et enfin séché à l'air avant d'être coloré au May-Grünwald-Giemsa (Moguelet P et Gwendeline G, 2007).

le cytodiagnostics extériorise le phénomène d'acantholyse (Bédane C *et al.*, 2003; Pajarola G *et al.*, 1995) en mettant en évidence des cellules parabasales et intermédiaires, rondes ou polygonales, isolées ou regroupées en lambeaux peu cohésifs flottant librement dans la cavité ; dites cellules de Tzanck.

Enfin, on note un renforcement hyperbasophile en périphérie du cytoplasme appelé « liseré de deuil » contrastant avec une zone claire périnucléaire « aspect en oeil de hibou ». Ce renforcement hyperbasophile est lié à la rétraction du cytoplasme par perte des ponts d'union et à la condensation secondaire du cytoplasme (Moguelet P et Gwendeline G, 2007).

La sensibilité de ce test est très bonne. La spécificité est élevée, supérieure à 90 % (Oranje AP *et al.*, 1986; Solomon AR, 1998).

1.3.1.3.3 Examen histologique

Un prélèvement cutané (ou muqueux) comportant une bulle intacte et récente >24 heures (Bernard P *et al.*, 2002; Vijayakumar S *et al.*, 2012) est mis dans un flacon de formol (formaldéhyde à 4 %) pour une analyse histopathologique de routine. Cet examen montre un clivage horizontal intra épidermique suprabasal avec une acantholyse (Joly P *et al.*, 2011; Joly P et Sin C, 2011), dont les kératinocytes sont également séparés les uns des autres, prenant un aspect en « pierre tombale ».

Un infiltrat dermique mixte, le plus souvent modéré et composé de polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles, est souvent présent (Sin C *et al.*, 2011; Levi-Schaffer F *et al.*, 1991).

1.3.1.3.4 Examens immunohistochimiques

Immunofluorescence directe (IFD)

Elle a pour but de mettre en évidence les auto anticorps fixés au niveau de la substance intercellulaire (SIC) épidermique chez les malades atteints de pemphigus.

Cette technique est réalisée sur une biopsie cutanée en peau (muqueuse) péribulleuse, saine ou érythémateuse à mettre dans un cryotube pour transport dans une bonbonne d'azote liquide ou dans un milieu spécifique (liquide de Michel) (Joly P *et al.*, 2011, Joly P et Sin C, 2011) ; ce dernier permet une fixation et un transport à température ambiante (Prost C, 1992).

L'IFD Objective des dépôts d'immunoglobulines G IgG (80%) et de complément C3 (30%) (Plus rarement, des IgM ou IgA) à la surface des kératinocytes prenant un aspect en « résille » ou en « mailles de filet » (Piette E *et al.*, 1999 ; Mustasim DF et Adams BB, 2001).

L'antigène cible est la Dsg 3. Bien que la desmogléine 3 (Dsg3) prédomine au niveau des couches basale et suprabasale de l'épiderme, le marquage est retrouvé plus souvent sur toute l'épaisseur de l'épiderme (Sin C *et al.*, 2011; Benchat L, 2011). L'atteinte buccale du pemphigus vulgaire est expliquée par la persistance du système d'adhésion de la desmogléine 1 qui est le système majeur d'adhésion desmosomale de la partie superficielle de la peau, alors qu'il est accessoire dans la muqueuse buccale. Lorsque la maladie persiste le phénomène d'extension immunitaire est à l'origine de l'apparition d'anticorps anti desmogléine 1 qui aggrave les lésions buccales et entraîne l'apparition des lésions cutanées (Vaillant L et Hüttenberger B, 2005).

La positivité de l'IFD demeure indispensable pour porter le diagnostic de pemphigus (Joly P *et al.*, 2011). La sensibilité et la spécificité de ce test sont considérées comme excellentes (Binet O, 1984). Les régions orales avec la meilleure sensibilité étaient par ordre décroissant, le plancher buccal, la face ventrale de la langue, la lèvre supérieure, le palais dur et la muqueuse buccale. Les taux les plus faibles ont été observés au niveau de la gencive et du dos de la langue (Sano SM, 2008).

Des prélèvements sanguins (à envoyer au laboratoire d'immunologie) seront réalisés pour (Joly P *et al.*, 2011):

Immunofluorescence indirecte (IFI)

L'IFI est un bon test de dépistage (Deliot A, 2008) simple, facile et constitue un bon marqueur d'activité de la maladie (Aounallah A *et al.*, 2011). Il permet de visualiser un aspect en « nid d'abeille » caractérisant les pemphigus.

IFI sur peau humaine normale ou sur œsophage ou langue de rat ou œsophage de singe (Kanitakis J, 2001) permettant la recherche des anticorps anti-épiderme circulants de classe IgG (Joly P *et al.*, 2011 ; Aounallah A *et al.*, 2011). Il semble que la muqueuse œsophagienne de singe soit le substrat le plus sensible (John R et Stanley, 2011).

L'IFI peut être remplacée par un test Elisa si celui-ci est disponible (Joly P *et al.*, 2011). La recherche d'auto anticorps par la technique IFI est positive dans 80 % des cas environ (Joly P *et al.*, 2011; Benchat L, 2011) ; elle constitue de plus un examen quantitatif utile au suivi des malades (Sin C *et al.*, 2011) dont le taux est corrélé à la sévérité de la maladie (Judd KP et Lever WF, 1979). Une absence d'auto anticorps ou des taux très faibles sont en principe garants d'une évolution favorable sous traitement (Joly P *et al.*, 2011).

Il existe une relation entre le phénotype clinique des malades et le type d'auto anticorps circulants. La présence d'anticorps anti-Dsg3 isolée est caractéristique du pemphigus vulgaire avec atteinte muqueuse exclusive alors que les patients ayant un pemphigus vulgaire avec atteinte cutanéomuqueuse ont habituellement deux types d'auto anticorps (anti-Dsg 3 et 1) (Lapeyre H et Joly P, 2009).

Dans le PV de la muqueuse buccale, ces auto anticorps sont présents dans plus de 80 % des cas (Vaillant L, 1999 ; Mustasim DF et Adams BB, 2001. Il semblerait qu'un taux élevé d'IgG4 anti-substance intercellulaire soit corrélé avec des formes plus sévères de pemphigus (Desplat-Jégo S *et al.*, 2008). Cependant, La présence de ces auto anticorps n'est ni constante, ni spécifique de la maladie (Benchat L, 2011) car ils peuvent exister au cours d'affections diverses : brûlures, le syndrome de LYELL, les toxidermies d'origine médicamenteuse, les pemphigoïdes bulleuses cicatricielles (Mustasim DF et Adams BB, 2001).

L'immunoperoxydase (IP)

C'est une technique comparable à l'IF, utilisant comme marqueur une enzyme qui est la peroxydase. L'immunoperoxydase peut être réalisée en réaction directe ou indirecte. Le principe de la réaction est le même que celui de l'IF. Elle utilise comme conjugué une immunoglobuline humaine marquée par la peroxydase. L'activité peroxydasique du conjugué est révélée lors de l'adjonction du 3-3'diaminobenzidine en présence de H₂O₂ (milieu de GRAHAMKARNOVSKY).

Son intérêt est de pouvoir pratiquer une biopsie incluse en paraffine, donc de supprimer l'étape de congélation. Cependant elle n'est pas de réalisation courante (Cisse I, 1992).

Les techniques immunoenzymatiques de type ELISA

Le test ELISA (Enzym-Linked-Immunosorbent-Assay) est un test immunologique qui représente une aide précieuse pour le diagnostic et le suivi des pemphigus auto-immuns avec une sensibilité et une spécificité supérieures à celle de l'IFI et de l'immuno-transfert. Il s'agit d'une technique simple, rapide, reproductible et quantitative (Deliot A, 2008 ; Reguiat Z *et al.*, 2005). Des tests ELISA commerciaux permettent de détecter des anticorps anti-desmogléine 1 et anti-desmogléine 3. Le profil immunologique des auto-anticorps est corrélé au phénotype clinique: les patients ayant une atteinte muqueuse isolée n'ont que des anticorps anti-desmogléine 3 (PV muqueux) alors que les patients ayant à la fois une atteinte muqueuse et une atteinte cutanée ont à la fois des anticorps anti-desmogléine 1 et anti-desmogléine 3 (PV cutanéomuqueux) (Joly P *et al.*, 2011). De plus, il existe un parallèle entre le taux d'anticorps anti-desmogléines 1 et 3 et la sévérité du pemphigus : plus les taux sont élevés, plus l'atteinte clinique est sévère. Ce taux a également une valeur prédictive concernant les rechutes (Abasq C *et al.*, 2009). Ainsi, une étude a montré une corrélation entre le taux des anticorps anti-Dsg 1 et la survenue de rechutes cutanées (Abasq C *et al.*, 2009). Le taux d'anticorps anti-desmogléine 3 est moins bien corrélé aux rechutes muqueuses (Joly P et Sin C, 2011). La recherche d'AC anti Dsg1 et/ ou Dsg3 est positive dans 90 % des cas environ (Joly P *et al.*, 2011). Aujourd'hui, les tests ELISA ne constituent que des examens de confirmation du diagnostic du pemphigus, leur principal intérêt réside probablement dans le monitoring des patients sous traitement, par exemple au moment de la décision d'arrêt du traitement (Joly P *et al.*, 2011; Bernard P, 2011).

L'immunotransfert (ou western blot ou immunoblot)

Cet examen étudie la réactivité du sérum du malade sur extraits d'épiderme; reconnaissant la spécificité des auto anticorps circulants à partir du poids moléculaire des antigènes reconnus: mise en évidence d'anticorps dirigés contre La desmogléine1 (165kDa) au cours des PV superficiels et/ou la desmogléine 3 (130 kDa) au cours des PV (Joly P et Sin C, 2011; Lapeyre HL et Joly P, 2010). Cette technique n'est pas utilisée en première intention, mais elle permet d'aider au diagnostic et au suivi de certaines formes particulières de DBAI (Desplat-Jégo S *et al.*, 2008). L'immunoblot ne sera demandé qu'en cas de suspicion de pemphigus paranéoplasique ou de tableau discordant entre les lésions cliniques et l'ELISA (Joly P *et al.*, 2011).

Immunomicroscopie électronique (IME)

L'IME directe permet d'objectiver des dépôts d'IgG et parfois de C3 situés sur la partie intercellulaire des desmosomes au niveau de la desmogleine. Elle n'est pas utile en pratique courante (Sin C *et al.*, 2011).

Endoscopie gastro-intestinale

Cet examen peut être utilisé pour identifier l'atteinte œsophagienne (Galloro G *et al.*, 2005).

1.3.2 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du PV comprend certaines mucodermatoses chroniques qui se présentent sous forme de lésions bulleuses, ulcéreuses ou érosives (**tableau**).

Maladie ou affection	Signes et symptômes	Signes immunologiques
Pemphigoïde des muqueuses (pemphigoïde cicatricielle)	Signe de la pince* positif; Clivage sous-épidermique, bulles fragiles laissant place à des érosions superficielles douloureuses.	IFD : dépôt linéaire continu d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale souvent associés à l'IgA.
Lichen plan érosif	le signe de la pince est négatif ; Vésicules ou bulles apparaissent lors d'une poussée d'activité le plus souvent sur des lésions lichénienne préexistante. L'aspect réticulaire associé ; Stries blanchâtres (Whickam) à proximité des érosions.	
Pemphigoïde bulleuse	bulles tendues, à contenu clair, siégeant sur base érythémateuse; prurit intense; lésions symétriques avec une prédilection pour les faces de flexion et la racine des membres, la face antéro-interne des cuisses et l'abdomen; atteinte muqueuse rare.	IFD : dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale de l'épiderme ; IFI sur peau clivée : les anticorps se fixent au toit de la zone de clivage.
Dermatose à IgA linéaire	Touche en particulier l'enfant avec des bulles de grandes tailles, symétriques ; vésicules à groupement arrondie ; lésions pruritiques; rosettes caractéristiques.	IFD : dépôt linéaire d'IgA le long de la JDE
Dermatite herpétiforme	Début chez l'adolescent ou l'adulte jeune, évoluant par poussées avec des rémissions spontanées; bulles et/ou vésicules prurigineuses symétriques aux coudes, aux genoux et aux fesses.	IFD : dépôts d'IgA en mottes dans les papilles dermiques, sous la JDE.

Epidermolyse bulleuse acquise	Bulles mécaniques, flasque en peau saine sur les zones frottements et les extrémités laissant des cicatrices atrophiques	IFD : dépôts souvent granuleux d'IgG et de C3 à la JDE;
Aphthose de Behcet	ulcération buccale aphteuse, récidivante, impression de brûlure, ulcération centrale douloureuse ; entourées d'un halo rouge avec un fond plat fibrineux avec peut-être des ulcérations génitales et/ou oculaires associées.	
Erythème polymorphe	Lésions cutanées en cocarde (lésions maculo-papuleuses rondes : 3 zones concentriques avec un centre inconstamment bulleux); lambeaux persistants formant des pseudomembranes ou des croûtes sur les lèvres ; lésions muqueuse bulleuses ou érosive fréquentes, survenues le plus souvent après un herpès récurrent.	IFD : absence de dépôts immuns
Lupus érythémateux disséminé	Ulcération superficielles d'origine post-bulleuse Signes généraux constants (fièvre, asthénie) ; association avec des pétéchies, xérostomie et œdème.	
Aphthose et aphte banale	Ulcère solitaire ou multiple, ronds ou ovales, jamais précédés de vésicules, un enduit blanc grisâtre recouvrant leur fond et un halo érythémateux à leur périphérie.	IFD : dépôt d'IgG, IgA, IgM, C3 dans la lumière des capillaires du chorion et le long de leurs parois.
Maladie de Corhn et rectocolite hémorragique	Signes cliniques cutanéomuqueux, accompagnés de douleur abdominale, d'aphthose buccale, d'asthénie, d'amaigrissement et d'anorexie.	
Toxidermies bulleuses (érythème pigmenté, fixe et bulleux ; du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique).	Début brutal, rapidité d'évolution, fréquence de l'atteinte muqueuse et signes généraux nécessitant l'hospitalisation en urgence ; la notion de prise médicamenteuse comme facteur déclenchant.	IFD : absence de dépôts immuns (IgG, C3)

PROTOCOLE THERAPEUTIQUE

1.4 Protocole thérapeutique

1.4.1 Examens avant mise en place du traitement : ils comportent

- NFS à la recherche d'une éosinophilie, plaquettes;
- Urée, créatinémie, ionogramme sanguin;
- Glycémie à jeun ;
- Cholestérol total/ HDL, triglycérides;
- Transaminases, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine (si recours au méthotrexate envisagé);
- Albumine, préalbumine si pemphigus avec atteinte muqueuse plus ou moins cutanée sévère et risque de dénutrition;
- Bilan pré-corticothérapie et prétraitement immunosuppresseur;
- Activité de la G6PD, réticulocytes, méthémoglobinémie (si recours à la dapsons envisagé);
- Sérologies hépatite B, C et VIH (si traitement immunosuppresseur envisagé);
- β HCG si patiente en âge de procréer, mammographie, frottis cervicovaginaux, PSA (avant mise en place d'immunosuppresseur);
- Dosage de la thiopurine méthyltransferase (si traitement par azathioprine envisagé, optionnel);
- Radiographie pulmonaire (si recours à un immunosuppresseur ou corticoïde);
- Ostéodensitométrie (recommandé);
- Écographie cardiaque avant mise en route d'une corticothérapie générale ou d'un traitement par dapsons chez sujet ayant une insuffisance cardiaque.

Autres examens :

- Prélèvements bactériologiques cutanés;

- Radiographie panoramique dentaire systématique en cas d'atteinte buccale;
- Fibroscopie digestive haute;
- Coloscopie, anoscopie.

(P. Joly *et al.*, 2011)

1.4.2 Prise en charge thérapeutique

Définitions

L'objectif principal du traitement est l'obtention et le maintien de la rémission. Cela implique l'arrêt de formation des bulles, la cicatrisation des érosions et le sevrage en traitement. Un comité d'expert s'est réuni entre 2005 et 2007 pour établir, selon un consensus international, les définitions de la maladie, les objectifs de la prise en charge et de réponse thérapeutique (Murrell DF *et al.*, 2008). Ainsi la rémission est définie par l'absence de lésions ou la présence de nouvelles lésions transitoires qui guérissent en moins d'une semaine. Les objectifs secondaires sont le contrôle de la maladie, le taux de rechute, la dose cumulée de glucocorticoïdes, la réduction du titre des anticorps circulants, les effets secondaires, la qualité de vie. Le contrôle de la maladie est défini par l'arrêt de formation de nouvelles lésions et le début de cicatrisation des lésions actuelles. La rechute est définie par l'apparition de plus de trois nouvelles lésions par mois qui ne cicatrisent pas spontanément en une semaine, ou par l'extension de lésions préexistantes chez un sujet dont le pemphigus était contrôlé. Le traitement a pour objectifs de cicatrifier l'éruption bulleuse et de faire disparaître la gêne fonctionnelle liée à la maladie, de prévenir l'apparition des récurrences, d'améliorer la qualité de vie des patients, de minimiser les effets secondaires.

Conduite générale du traitement

Le choix du traitement d'un patient atteint de pemphigus sera fait en fonction de sa sévérité.

Cette dernière doit donc être évaluée de façon soignée en fonction de critères propres à la maladie :

- * L'étendue des lésions cutanées (à l'origine de déperdition calorifique, de déshydratation et de surinfection) ;
- * L'intensité de l'atteinte muqueuse gênant l'alimentation (avec risque de dénutrition)
- * La gêne fonctionnelle
- * Le type de pemphigus;
- * Le taux d'anticorps circulants;
- * Le terrain (risque de décompensation de tares sous-jacentes par la maladie ou les traitements).

On différencie : (Harman KE *et al.*, 2001)

- Les pemphigus d'intensité modérée comprenant les pemphigus superficiels peu étendus (lésions cutanées inférieures à 5% de la surface corporelle) et les pemphigus vulgaires avec atteinte buccale localisée et lésions cutanées peu étendues. Ces malades ont habituellement des taux d'anticorps anti-desmogléines inférieur ou égal à 100 unités ;

-Les pemphigus étendus à sévères comprenant les pemphigus avec une atteinte buccale étendue avec dysphagie intense, ou une atteinte plurimuqueuse et/ou une atteinte cutanée étendue (supérieure à 5 % de la surface corporelle).

Le traitement s'articule en deux phases: (Bystryn JC et Rudolph JL, 2005)

-le "traitement d'attaque" destiné à contrôler la maladie. Le choix du traitement dépend de l'étendue des lésions et de la rapidité de progression de la maladie (Creswell SN *et al.*, 1981).

-le "traitement d'entretien" comportant une phase de consolidation puis une phase de décroissance progressive. Cette phase de traitement vise à maintenir la rémission complète. Durant la phase de consolidation, les traitements sont maintenus à la dose ayant permis le contrôle de la maladie jusqu'à cicatrisation de la plupart des lésions. Les traitements sont ensuite progressivement diminués pendant la phase dite de décroissance. L'objectif de cette phase est le sevrage thérapeutique. Il convient de rechercher un schéma de croissance optimal. En effet une décroissance trop rapide des traitements expose au risque de rechute. A l'inverse si la décroissance est trop lente, le patient est inutilement exposé aux effets délétères liés aux traitements. Le recours à certains agents adjuvants semble permettre d'optimiser cette phase de décroissance.

1.4.2.1 Traitements locaux

1.4.2.1.1 Dermocorticoïdes

La corticothérapie locale de niveau fort ou très fort a été proposée dans les formes modérées de pemphigus, en particulier dans le pemphigus superficiel. Le **propionate de clobétasol** crème (**Dermoval®** crème) s'est montré efficace sur les lésions cutanées et muqueuses (Pisanti S *et al.*, 1974 ; Dumas V *et al.*, 1999).

Plusieurs cas de PV caractérisés par une atteinte isolée et modérée de la muqueuse buccale traités par dermocorticoïdes seuls, ont suggéré une efficacité de ce traitement dans cette indication.

En cas d'atteinte buccale, les corticoïdes locaux peuvent être utilisés en mélangeant un dermocorticoïde de niveau I ou II dans une pâte adhésive (Corega®, Orabase®). Ces préparations locales peuvent être complétées par l'utilisation de corticoïdes inhalés (Bécotide®, Béconase®) pulvérisés sur les gencives et le palais, voire dans certains cas par des injections intralésionnelles de corticoïdes. Des bains de bouche avec une solution contenant un comprimé effervescent à 20mg de Solupred® dilué dans de l'eau sont parfois proposés. Cette solution doit être recrachée

après quelque minute si l'on veut éviter les effets secondaires de la corticothérapie générale. En cas d'atteinte nasale, pharyngée ou œsophagienne, la prescription de corticoïdes inhalés est souvent utile. Si les lésions sont limitées, il arrive que le traitement local soit suffisant, mais son association à un traitement systémique est le plus souvent nécessaire en cas d'atteinte étendue ou de lésions cutanées associées. Dans cette situation, il est cependant utile de poursuivre la corticothérapie locale car elle permet une réduction significative des doses de corticoïdes.

1.4.2.1.2 Corticothérapie intralésionnelle

Pour BYSTRYN et al (Bystryn J et Steinman NM, 1996) la corticothérapie intralésionnelle pourrait être utilisée pour traiter de manière ponctuelle des lésions cutanéomuqueuses résiduelles lorsqu'elles sont peu nombreuses et peu évolutives.

C'est en général l'acétonide de triamcinolone qui est utilisé à raison de 5 à 10mg/ml dans les lésions cutanées et 10 à 20mg/ml dans les lésions muqueuses à raison d'une injection tous les 15 jours, sans dépasser 3 injections en l'absence d'efficacité.

1.4.2.1.3 Epidermal growth factor (EGF) topique

Une étude contrôlée randomisée en double insu a évalué l'efficacité de l'EGF en topique (10 micron g/g) dans une préparation de sulfadiazine argentique à 0,1 % versus sulfadiazine argentique à 0,1 % seule en application locale sur les lésions cutanéomuqueuses de 20 patients atteints de PV (Tabrizi MN *et al.*, 2007) . Tous les patients recevaient conjointement un traitement systémique par prednisolone seule ou associée à Azathioprine, Mycophénolate Mofétil ou cyclophosphamide.

Le critère principal de jugement était le délai moyen de cicatrisation des lésions. Les résultats suggéraient une cicatrisation plus rapide des lésions traitées par l'EGF (médiane six jours). Cependant, les effets à long terme de ce traitement n'étaient pas évalués.

1.4.2.1.4 D'autres traitements locaux

Tels que la ciclosporine ou la prostaglandine E₂, ont été proposés mais leur utilisation demeure anecdotique. La ciclosporine (Thivolet J *et al.*, 1985) a été utilisée, sous formes de solution à 100mg/ml, en bain de bouche de 5 minutes (5ml par application) répétés trois fois par jours. Peu de cas ont cependant été rapportés et l'intérêt de ce type de traitement n'est pas établi (Dumas V *et al.*, 1999). Son cout est par ailleurs important, compte tenu des quantités importantes de ciclosporine qui sont nécessaires. La prostaglandine E₂ a également été utilisée avec succès dans une forme sévère de pemphigus.

1.4.2.2 Traitement systémique

1.4.2.2.1 Corticothérapie générale

Corticothérapie orale

La corticothérapie générale reste le traitement le mieux établi pour la prise en charge du pemphigus. Son utilisation à partir des années 1950 a eu pour conséquence un effondrement du taux de mortalité de 75 à 30 % (Lever WF et White H, 1963 ; Costello MJ *et al.*, 1957). (niveau4) avec un taux de rémission complète entre 13 et 20 % (Bystryn JC et Steinman NM, 1996 ; Carson PJ *et al.*, 1996). (niveau 4). L'amélioration clinique obtenue sous corticothérapie s'accompagne habituellement d'une diminution du taux des anticorps anti-desmogléine. La prise orale est le plus souvent proposée et la **prednisone** (CORTANCYL®) est la molécule la plus utilisée. L'amélioration clinique est habituellement lente après la mise en route du traitement avec tout d'abord, un arrêt de formation de nouvelles bulles en deux ou trois semaines puis la cicatrisation complète des lésions érosives qui survient habituellement en six à huit semaines (Lever WF et Schaumburg-Lever G, 1984 ; Ratnam KV *et al.*, 1990).

La posologie optimale de corticoïdes n'est pas consensuelle et les schémas thérapeutiques sont largement empiriques. Les premières études recommandaient une posologie initiale de 120 à 180mg/j d'équivalent prednisone (Seidenbaum M et David M, 1988 ; Lever WF et Schaumburg-Lever G, 1977) (niveau4).

Plusieurs schémas thérapeutiques adaptés à la sévérité de la maladie ont donc été proposés (Bystryn JC et Steinman NM, 1996). Lever a proposé un protocole (schéma de Lever faible) pour les pemphigus d'intensité modérée associant une corticothérapie à dose alterne (40mg de prednisone un jour sur deux) et un immunosuppresseur (initialement azathioprine, actuellement souvent micophénolate mofétil) pris quotidiennement. Ce schéma thérapeutique permet d'éviter les effets secondaires liés à la corticothérapie à forte dose. Le traitement est maintenu inchangé pendant un an. La corticothérapie est ensuite progressivement diminuée et interrompue à la fin de la deuxième année. L'immunosuppresseur est maintenu à pleine dose pendant les deux premières années puis il est ensuite diminué pendant la troisième année (Lever WF et Schaumburg-Lever G, 1984). Un grand nombre de revues générales proposent en alternative au schéma de Lever, une corticothérapie orale à la posologie initiale de 1mg/kg par jour d'équivalent prednisone pour les pemphigus (vulgaire ou superficiel) de sévérité modérée. Pour les pemphigus étendus sévères, la dose de corticothérapie orale la plus recommandée est de 1 à 1,5 mg/kg par jour (seule ou d'emblée associée à un immunosuppresseur). Bystryn ne recommande pas le recours systématique à un traitement adjuvant en première intention mais réserve ce traitement: (i) aux

patients ayant une contre-indication relative aux fortes doses de corticothérapie, (ii) aux patients ayant eu des effets secondaires des corticoïdes nécessitant une réduction de posologie, ainsi (iii) qu'aux cas de corticorésistance ou (iv) de corticodépendance (Bystryn JC., 1984). Le consensus statement (Murrell DF *et al.*, 2008) et la Cochrane Review (Martin LK *et al.*, 2009) publiés récemment ont également recommandé l'utilisation d'immunosuppresseurs dans ces indications.

Au total une corticothérapie à dose alterne associée à un immunosuppresseur (schéma de Lever) a montré son intérêt dans le traitement des formes peu sévères de PV et PS. En dehors de ces formes peu sévères, le schéma thérapeutique le plus habituellement recommandé est la corticothérapie générale à une posologie initiale de 1 à 1,5 mg/kg par jour d'équivalent prednisone (Murrell DF *et al.*, 2008). Cette corticothérapie nécessite certaines mesures d'accompagnement: le régime alimentaire hyposodé, hypoglusidique, hyperprotidique et hypocalorique.

Corticothérapie en bolus

La corticothérapie à forte dose administrée en bolus intermittents par voie intraveineuse a été proposée pour le traitement d'attaque des pemphigus sévères et / ou corticorésistants (niveau4) (Wouters EA *et al.*, 1990 ; Fine JD *et al.*, 1984). L'objectif de ce traitement est d'obtenir plus rapidement un contrôle de la maladie par rapport à une corticothérapie prolongée (Chryssomallis F *et al.*, 1995). La méthylprednisolone (solumédrol®) est utilisée à la dose de 1g/j pendant cinq jours.

Utilisés seuls, les bolus de *Solumédrol*® s'accompagnent souvent d'une rechute rapide de la maladie et nécessitent d'être associés à une corticothérapie orale (Roujeau JC, 1996).

Ce traitement doit donc être réservé aux formes sévères et/ou résistantes aux autres traitements. Les effets peuvent être importants (complications cardiovasculaires et désordres hydroélectrolytique).

Les effets secondaires de la corticothérapies sont nombreux (immunodépression générale, fragilité et atrophie cutanées, HTA, Diabète, atrophie musculaire, ostéoporose).

1.4.2.2 Traitements adjuvants

1.4.2.2.1 Anti-inflammatoires

Tétracyclines et nicotinamide (niveau4)

Les tétracyclines seules ou associées à du nicotinamide ou à une corticothérapie orale ont été proposées dans les pemphigus peu sévères (niveau4) (Alpsoy E *et al.*, 1995 ; Chaffins ML *et al.*, 1993). La **tétracycline** est utilisée à la dose de 2g par jour et la **nicotinamide** à la dose de 1,5 g

par jour. L'efficacité des tétracyclines comme traitement adjuvant est donc suggérée mais non démontrée pour des pemphigus d'intensité modérée.

Sels d'or (niveau4)

Les sels d'or sont administrés par voie intramusculaire à la posologie de 50mg par semaine après une dose test dans la plupart des études. L'effet thérapeutique est attendu après une dose cumulée de 500mg, soit un délai d'action de six à 12 semaines. Les sels d'or peuvent aussi être administrés par voie orale qui semble moins toxique mais avec un délai d'action plus prolongé (niveau4) (Salomon D, Saurat JH, 1986). L'efficacité des sels d'or est inférieure à celle des immunosuppresseurs et leurs effets secondaires peuvent être sévères. Certains auteurs suggèrent le recours aux sels d'or comme alternative dans les cas de contre-indication aux immunosuppresseurs. Compte tenu d'un niveau de preuve d'efficacité insuffisante et d'effets secondaires potentiellement sévères.

1.4.2.2.2 Immunosuppresseurs

Azathioprine (Imurel®)

Le rationnel du recours au traitement adjuvant par immunosuppresseurs est d'améliorer l'efficacité du traitement en réduisant les doses cumulées de corticoïdes et ainsi leurs effets secondaires.

Plusieurs petites séries ont rapporté un effet d'épargne cortisonique de l'azathioprine comme traitement adjuvant (niveau4) (Aberer W *et al.*, 1987). Dans trois cas, l'azathioprine a été utilisée en monothérapie et a permis le contrôle du pemphigus et le maintien de la rémission (niveau4) (Roenigk Jr HH et Deodhar S, 1973). Cependant, le long délai d'efficacité de l'azathioprine (six semaines) empêche son utilisation en monothérapie. La posologie est habituellement débutée à la dose de 100mg/j, une surveillance de la numération de la formule sanguine et du bilan hépatique est nécessaire sous traitement.

Cyclophosphamide orale

Le cyclophosphamide, son efficacité semble réelle dans le maintien des rémissions à l'arrêt des corticoïdes et comme traitement adjuvant. Il est utilisé à la dose de 50 à 150 mg/j (1-3mg/kg/j) en traitement d'attaque.

L'efficacité du Cyclophosphamide supérieure à celle de l'Azathioprine comme traitement adjuvant car le Cyclophosphamide a permis d'obtenir une rémission chez tous les patients après échec de l'Azathioprine. Cependant, ce changement de traitement s'était accompagné conjointement d'une majoration des doses de corticoïdes ou de l'introduction de Dapsone, ne permettant pas de conclure à une supériorité du Cyclophosphamide (niveau 4) (Ahmed AR et Hombal S, 1987). Les effets secondaires du Cyclophosphamide sont nombreux et peuvent survenir à des doses faibles

(risque hématologique, cystite hémorragique, infertilité, cancer de vessie). Ils justifient de préférer un autre traitement immunosuppresseur en première intention (Azathioprine ou Mycophénolate Mofétil).

Cyclophosphamide (Endoxan®) par voie parentérale en bolus

Une alternative à la prise orale du Cyclophosphamide est l'administration en bolus intraveineux mensuels qui semblent diminuer la toxicité du produit. Le Cyclophosphamide en bolus est souvent associé aux bolus de Dexaméthasone. Le traitement d'attaque associait des bolus intraveineux mensuels de Dexaméthasone (100 mg/j pendant trois jours consécutifs) et de Cyclophosphamide (500 mg le premier jour) avec dans l'intercure une prise quotidienne de Cyclophosphamide orale à faible dose (50 mg/j) éventuellement associée à des corticoïdes. Les bolus étaient ensuite espacés tous les trois mois pendant six à neuf mois puis le Cyclophosphamide oral était poursuivi seul pendant un an avant sa décroissance progressive (niveau 4) (Kanwar AJ *et al.*, 2002 ; Pasricha JS *et al.*, 1995). L'utilisation de l'association : Cyclophosphamide en bolus + Cyclophosphamide oral + bolus de Méthylprednisolone est limitée par les nombreux effets secondaires et le risque de survenue de cancer ou d'hémopathie.

Ciclosporine (Néoral®)

Des petites séries ont rapporté une efficacité de la ciclosporine comme traitement adjuvant ou en monothérapie dans le PV (niveau 4) (Lapidoth M *et al.*, 1995).

Un plus grand nombre d'effets secondaires était observé dans le groupe ciclosporine (infections, hypertension artérielle, élévation de la créatinine) (niveau 2) (Ioannides D *et al.*, 2000).

Donc ya pas de bénéfice de la ciclosporine comme traitement adjuvant. Le traitement est débuté à la dose de 5mg/kg/j et ajusté en fonction de la ciclosporinémie, le but d'atteindre un taux plasmatique compris entre 100 et 150mg/l.

Mycophénolate mofétil (Cellcept®)

Plusieurs petites séries ont suggéré une efficacité du Mycophénolate Mofétil en traitement adjuvant associé à la Prednisolone (niveau 4) ((Enk AH et Knop J, 1999) ou en monothérapie (niveau 4) (Grundmann-Kollmann M *et al.*, 1999). Le *Cellcept®* a également montré son efficacité dans le traitement des pemphigus corticorésistants (niveau 4) (Powell AM *et al.*, 2003), corticodépendants ou chez des malades ayant des contre-indications aux autres traitements (niveau 4) (Harman KE *et al.*, 2003). La molécule agit comme inhibiteur de synthèse des purines et empêche, par ce biais, la prolifération des lymphocytes B et T. L'intérêt de cette molécule repose sur sa relativement bonne tolérance. Les principaux effets secondaires rapportés sont une

intolérance digestive ainsi qu'une toxicité hématologique (lymphopénie) le plus souvent modérée, réversible et dose dépendante. Ce traitement est prescrit à la dose de 1.5 à 2g/j même à des dose plus élevé (2.5 à 3g/j). Cependant le MMF avait une meilleure tolérance clinique (absence de toxicité rénale ou hépatique) par rapport aux autres immunosuppresseurs (Powell AM *et al.*, 2003).

Méthotrexate (niveau4)

Le méthotrexate, inhibiteur de l'acide folique, a été le premier agent immunosuppresseur utilisé dans le pemphigus en traitement adjuvant pour son effet d'épargne cortisonique. Les doses de méthotrexate utilisées allaient de 10 à 50mg par semaine, en association à une corticothérapie générale (Gurcan HM et Ahmed AR, 2009).

Le peu d'études de bonne qualité méthodologiques ne permettent pas de recommander le méthotrexate comme traitement adjuvant en première intention.

1.4.2.2.3 Immunomodulateurs

Immunoglobulines intraveineuses (Ig IV)

Les immunoglobulines intraveineuses sont actuellement reconnues par l'Afssaps comme indication temporairement acceptable pour le traitement en troisième ligne des pemphigus corticorésistants après échec ou intolérance des corticoïdes et/ ou immunosuppresseurs et du rituximab

Plusieurs études ont montré que l'utilisation d'Ig IV entraînait une chute rapide et spécifique du taux des anticorps anti-desmogléine (Green MG et Bystryn JC, 2008 ; Colonna L *et al.*, 1998). Leur mode d'action supposé est l'augmentation de la « clearance » des anticorps et notamment des auto-anticorps pathogènes. Plusieurs études ouvertes ont rapporté une efficacité des Ig IV à forte dose dans le traitement des pemphigus sévères (niveau 4)(Herzog S *et al.*, 2004 ; Harman KE et Black MM, 1999).. La posologie habituelle était de 1,2 à 2 g/kg toutes les quatre semaines, répétée sur plusieurs cycles. Certaines études ont suggéré l'intérêt des Ig IV en traitement d'entretien mensuel car des rechutes sont fréquemment constatées à l'arrêt du traitement (niveau 4) (Bystryn JC *et al.*, 2002 ; Ahmed AR, 2001).

Le traitement par Ig IV semble efficace au moins à court terme, mais est onéreux et nécessite certaines précautions (contrôle de la fonction rénale et hépatique, de la numération formule sanguine, recherche d'un déficit en IgA). Les effets secondaires ne sont pas rares, notamment des méningites aseptiques, mais sont le plus souvent bénins. Le traitement s'administre en hospitalisation. La durée du traitement reste à définir.

Plasmaphérèse (échanges plasmatiques)

Leur mode d'action est d'éliminer les auto-anticorps pathogènes par un système d'échanges plasmatiques (Bystryń JC, 1998). Cependant, l'utilisation est limitée par des phénomènes de régulation immunitaire à l'origine d'un rebond de la production d'anticorps pathogènes en réponse à la déplétion engendrée par le traitement. Ce phénomène peut être contrôlé par l'utilisation conjointe de traitements immunosuppresseurs. La fréquence habituelle est de trois séances par semaine.

Les échanges plasmatiques ont une efficacité controversée mais peuvent trouver leur indication dans les cas de pemphigus sévères et corticorésistants réfractaires aux traitements conventionnels associant corticoïdes et immunosuppresseurs. Ils ne sont cependant pratiquement plus utilisés depuis de nombreuses années du fait de l'avènement d'autres traitements utilisés dans cette indication (Ig IV, rituximab).

Photochimiothérapie extracorporelle (niveau 4)

Cette technique consiste à exposer les globules blancs des patients aux UVA, dans un système extracorporel après ingestion d'un agent photosensibilisant. Plusieurs séries ont suggéré une efficacité de ce traitement dans les pemphigus corticorésistants, en association aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs (Wollina U, 1999 ; Rook AH *et al.*, 1990) . L'efficacité de la photochimiothérapie extracorporelle au cours du pemphigus n'est à ce jour pas clairement démontrée.

Immunoabsorption (niveau 4)

L'immunoabsorption repose sur le principe de la chromatographie d'affinité. Elle permet d'éliminer non spécifiquement les auto-anticorps pathogènes par adsorption irréversible à un ligand (protéine A du staphylocoque) sans échange plasmatique (Braun N et Bosch T, 2000). Le traitement habituel consiste en des séances de 4h/j, réalisées 2 jours de suite toutes les 4 semaines. Des petites séries ont montré des résultats encourageants dans la prise en charge des pemphigus sévères et corticorésistants sans effets secondaires graves. L'appréciation de l'efficacité est cependant gênée par les multiples traitements reçus concomitamment (Schmidt E *et al.*, 2003).

Rituximab (Mabthera®)

Le *rituximab* est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain dirigé contre l'antigène CD20 des lymphocytes pré-B et B matures. Le *rituximab* entraîne une lyse des lymphocytes B par

cytotoxicité dépendante du complément (CDC), cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps(ADCC) ou par apoptose (Silverman GJ et Weisman S, 2003). Le *rituximab* induit une déplétion profonde et durable (six à 12 mois) des lymphocytes B sanguins suivie d'une réapparition tardive de lymphocytes B ayant un phénotype naïf similaire à ceux trouvés dans le sang du cordon de nouveau-nés (Joly P *et al.*, 2007). Le *rituximab* semble capable d'induire une modification du répertoire des cellules B avec la disparition des populations auto-réactives et la reconstitution d'un répertoire B normal, ce qui expliquerait la possibilité de rémissions prolongées voire de guérisons définitives chez certains malades après traitement (Joly P *et al.*, 2007). Il semble également que le *rituximab* ait une spécificité d'action sur les cellules B auto-réactives comme le suggère l'absence de modification des taux d'anticorps dirigés contre le pneumocoque et les antigènes de la toxine tétanique (Joly P *et al.*, 2007 ; Maloney DG *et al.*, 2002). Une centaine de cas de pemphigus corticorésistants, corticodépendants ou présentant des contre-indications à la corticothérapie générale traités par *rituximab* seul ou associé à des IgIV (Ahmed AR *et al.*,2006) ont été décrits dans la littérature. Des petites séries ont rapporté des résultats encourageants (niveau 4) (Schmidt E *et al.*,2006 ; Arin MJ *et al.*,2005 ; Dupuy A *et al.*,2004). Bien que la posologie utilisée dans les différentes études ait été de quatre injections de 375mg/m² à une semaine d'intervalle, la posologie actuellement recommandée est de 1000 mg en intraveineux suivie d'une deuxième perfusion à deux semaines d'intervalle. Quelques cas de pemphigus paranéoplasiques traités par *rituximab* ont également été rapportés (niveau 4)(Ahmed AR *et al.*, 2003 ; Heizmann M *et al.*, 2001). Ces études suggèrent une efficacité du *rituximab* dans le traitement du pemphigus sévère mais des études complémentaires avec un plus grand effectif et un suivi à long terme restent requis pour évaluer les risques à long terme de ce traitement.

1.4.3 Le suivi du traitement (P. Joly et al., 2011)

Il a pour objectif de :

- évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements ;
- planifier la décroissance thérapeutique, la durée du traitement d'entretien et son arrêt.

Suivi à court terme - But initial = Contrôle de la maladie

Le contrôle sera jugé au bout de trois semaines de traitement

L'évolution est en général lentement favorable, nécessitant souvent un délai de trois à six mois pour obtenir la cicatrisation complète des lésions.

** si pas de contrôle à trois semaines (selon le consensus d'expert)*

- Pour les patients traités par 1 mg/kg par jour de prednisone : augmenter à 1,5 mg/kg par jour en y associant éventuellement un immunosuppresseur.

-Pour les patients traités initialement par 1,5 mg/kg par jour de prednisone : associer un immunosuppresseur :

- première intention : azathioprine (1 à 3 mg/kg par jour) ou MMF (2 à 3 g/jour) ;
- deuxième intention : cyclophosphamide per os (1 à 3 mg/kg/j) ou en bolus intraveineux mensuels (500 à 4 000mg/m²)

-Pour les patients traités initialement par 1,5 mg/kg par jour de prednisone et un immunosuppresseur, on peut proposer :

- bolus de méthylprednisolone intraveineux : 1 g/jour pendant cinq jours ;
- et/ou rituximab (indication en cas de corticorésistance, corticodépendance ou de contre-indication aux corticoïdes) : 1 g intraveineux à renouveler une fois 15 jours après la première perfusion en arrêtant l'immunosuppresseur ;
- et/ou immunoglobulines intraveineuses : 2 à 3 g/kg par cycles de trois jours, chaque cycle étant répété toutes les deux à six semaines.

Suivi à moyen terme - Décroissance de la corticothérapie et traitement des rechutes

Après obtention du contrôle initial on tentera à une diminution progressive des corticoïdes

- de 10 % toutes les trois semaines jusqu'à 15 mg/jour ;
- en dessous de 15 mg/jour, diminuer de 1mg toutes les trois à quatre semaines ; la décroissance sera d'autant plus lente qu'il persiste un taux résiduel d'Ac antisubstance intercellulaire ou un taux d'Ac Dsg1 supérieur à 50 UI/ml (situation où le risque de rechute cutanée est augmenté).

-En cas de rechute :

- ré-augmenter la corticothérapie si possible de façon modérée jusqu'à l'obtention du contrôle des lésions puis reprendre la décroissance progressive ;
- si corticothérapie isolée : rajouter un immunosuppresseur (surtout en cas de rechute précoce survenant malgré une dose encore élevée de corticothérapie) ;
- une première rechute survenant en fin de traitement à une dose faible à très faible de corticothérapie n'implique pas nécessairement le recours à un immunosuppresseur ;
- si corticothérapie déjà associée à un immunosuppresseur : discuter le changement d'immunosuppresseur ou l'utilisation de rituximab.

*Durée du traitement immunosuppresseur

Habituellement : deux à quatre ans.

La prolongation du traitement immunosuppresseur augmente le risque d'effets secondaires.

- exiger un contrôle et une cicatrisation rapide des lésions ;
- exiger une cicatrisation complète des lésions avant de débiter la décroissance de la corticothérapie ;
- diminuer ou sevrer trop rapidement la corticothérapie (rechutes fréquentes en dessous de 15-20 mg/jour). Pas de sevrage possible habituellement avant 18 mois de traitement.

Arrêt du traitement

La durée du traitement est en moyenne de deux à trois ans, sauf en cas de corticorésistance 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 inférieur ou égale à 5 mg/jour) ou de faibles doses d'immunosuppresseurs. Avant arrêt du traitement, on devra vérifier l'absence d'Ac circulant en IFI (ou au minimum la présence de taux inférieur à de 1/20) et si possible (recommandé) l'absence de titres élevés d'Ac anti-Dsg1 par Elisa, qui sont des facteurs immunologiques prédictifs d'une rechute cutanée, ainsi que la négativité de l'IFD (optionnel).

EVOLUTION ET PRONOSTIC

1.5 Evolution et pronostic

L'évolution spontanée est habituellement sévère du fait des complications liées à la dénutrition et à la rupture de la barrière cutanée (déshydratation, dénutrition, surinfection). Le taux de rémission spontanée à long terme est probablement inférieur à 20%. Le pronostic de la maladie a été révolutionné par l'introduction, dans les années 1950, des corticoïdes qui ont fait passer la mortalité de 75-80% à 30%. Aujourd'hui, cette mortalité est estimée entre 5 et 10%. Elle est essentiellement due aux effets secondaires des traitements utilisés, corticoïdes et immunosuppresseur. L'amélioration du pronostic depuis 50ans est probablement multifactorielle, liée à une meilleure prévention et une meilleure prise en charge des complications de la corticothérapie, au diagnostic plus précoce, et peut être aux traitements adjuvants à la corticothérapie, bien que ceci ne soit pas clairement démontré. L'évolution des lésions buccales est souvent plus trainante que celle des lésions cutanées du fait de facteurs traumatiques et infectieux et de la plus grande fragilité des jonctions intercellulaires des muqueuses. Enfin, l'évolution d'un pemphigus vulgaire vers un pemphigus végétant ou vers des formes superficielles (pemphigus foliacé, pemphigus érythémateux) a été rapportée à plusieurs reprises, posant le problème des rapports physiopathologiques entre ces différentes maladies.

Le délai de guérison est variable selon les malades, et les récives sont possibles à l'arrêt brutal du traitement ou au cours du traitement d'entretien mal suivi. Certains malades répondent favorablement à la corticothérapie générale avec la dose initiale de 1mg/kg/j. D'autres cas nécessitent le recours aux doses supérieures ou à l'adjonction d'autres molécules (les immunosuppresseurs).

1.6 Problématique et objectifs

1.6.1 Problématique

Le pemphigus vulgaire est une maladie bulleuse auto-immune cutanéomuqueuse grave. Il représente un véritable paradigme de maladies auto-immunes spécifiques d'organe médiées par des auto-anticorps pathogènes. Il est généralement associé à une mortalité d'environ 30 % et une importante altération des conditions de vie, à la fois en terme de souffrances physique et mentale posant ainsi de réels problèmes de santé publique.

Le rôle du médecin dentiste est essentiel dans le dépistage ou le diagnostic précoce de cette affection, d'autant plus que les lésions buccales sont souvent inaugurales et que le pronostic s'améliore avec la précocité du traitement. Néanmoins, le diagnostic clinique reste difficile.

Pour cela notre travail se propose de montrer l'intérêt du diagnostic histologique et immunopathologique ainsi que les modalités de prise en charge thérapeutique en collaboration entre le Service de Pathologie et Chirurgie Buccale, le Service de Dermatologie du Centre Hospitalo-universitaire de Tlemcen et l'Institut Pasteur.

1.6.2 Objectifs et But

1.6.2.1 Objectifs

Objectif 1 : étudier les aspects cliniques et la prise en charge du pemphigus vulgaire au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de Tlemcen.

Objectif 2 : Préciser l'apport de l'anatomo-pathologie et de l'immunologie dans le diagnostic du pemphigus vulgaire.

1.6.2.2 But

-Apprendre à connaître les différentes maladies bulleuses en particulier le pemphigus vulgaire, afin de suspecter le diagnostic dès le stade initial ainsi que leur évolution et leur traitement pour participer activement à la prise en charge des malades et à leur suivi.

-Donner aux médecins dentistes les outils nécessaires au dépistage et au diagnostic précoce

CHAPITRE 2 : MATÉRIELS ET MÉTHODES

MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1 Matériels et Méthodes

2.1.1 Sujets et patients

De la période allant du mois de Novembre 2013 au mois de Mai 2014, quatre patients ont été recruté au service de Dermatologie et de Pathologie et Chirurgie Orale du Centre Hospitalier de Tlemcen sur la base de critères d'inclusion à savoir la présence de manifestations buccales (bulles, ulcérations, érosions) et la confirmation histologique et immuno-histochimique du diagnostic. Les critères d'exclusion ont été tous les patients présentant un pemphigus vulgaire en rémission clinique, les patients présentant une autres maladie bulleuse avec atteinte muqueuse buccale faisant discuter initialement le diagnostic de pemphigus vulgaire.

2.1.2 Protocole diagnostic

Clinique

Sur la base de la présence de bulles fugaces, des ulcérations irrégulières confluentes, des érosions à fond rouge vif bordées d'une collerette épithéliale douloureuses et trainantes coalescentes au tableau clinique du pemphigus vulgaire ; avec présence ou pas de signe de NIKOLSKY.

Immuno-histochimie et histologie standard

Sur la base de biopsie lésionnelle incisionnelle, l'examen histologique a été réalisé pour les quatre cas recrutés cependant l'examen d'immunofluorescence directe et indirecte ont été réalisé pour un seul cas.

2.1.2 Évaluation diagnostic

Le diagnostic clinique seul ne suffit pas, il doit être compléter par le test d'immunofluorescence directe. Cet examen est positif en présence de pemphigus vulgaire comme il peut être faussement négatif si le mode de conservation du fragment biopsique ne répond pas à la procédure adéquate. Pour la fiabilité du test d'immunofluorescence directe le prélèvement doit être conservé dans de l'Azote liquide ou dans un conteneur de carboglaces puis transporté au laboratoire.

Le signe de NIKOLSKY n'est pas pathognomonique ni spécifique son négativité n'exclue pas le diagnostic de pemphigus vulgaire.

2.1.3 Protocole thérapeutique

Tout les patients ont reçu le même schéma thérapeutique à base de corticoïde (prednisone 1mg /kg/j) associé ou non à un immunosuppresseur (azathioprine 100mg/j) selon la réponse de chaque patient à la corticothérapie. Deux patients ont nécessité le recours à la biothérapie (rituximab à raison d'une perfusion/ semaine pendant 4 semaine à la dose de 375mg/m²).

2.1.4 Evaluation thérapeutique

On assistait à une cicatrisation des lésions et une réponse favorable sous corticothérapie seule chez deux patients. Après un recul de 4mois le contrôle de la maladie est obtenu, alors que la décroissance de la corticothérapie est bien avancée.

Devant la non réponse au corticoïde, immunosuppresseur et la persistance des lésions chez les deux autres patients, le rituximab a été débuté permettant une évolution favorables des lésions sur le revêtement cutané et muqueux et une décroissance de la corticothérapie; le test d'immunofluorescence indirecte est revenu négatif chez un des deux patients.

Aucune complication ou effet secondaire n'a été observé après le traitement immunologique « rituximab ».

2.1.5 Observations clinique

Observation n°1

Patiente âgée de 75ans aux antécédents d'Alzheimer, thyroïdectomie et une cardiopathie récente a consulté au service de Dermatologie C.H.U Tlemcen pour des lésions bulleuses et post-bulleuses évoluant depuis deux mois. Elle a consulté à titre externe où elle a été mise sous un traitement à base : antifongique, antiviraux en topique sans amélioration.

Le tableau clinique était précédé de fièvre, d'altération de l'état général sans notion de prise médicamenteuse.

L'examen clinique dermatologique montrait des lésions bulleuses cutanées prurigineuses peu nombreuses, flasques, fragiles de petites tailles (0,5mm à 1cm) à contenu jaune citrin, crouteuses (au nombre de 2 au niveau de l'abdomen), reposant sur une peau saine ou érythémateuse et des lésions post bulleuses hémorragiques, larges, douloureuses, entourées d'une collerette épidermique avec des plages de décollement cutané localisées au niveau du visage, les grands plis, l'avant-bras, le bras droite, la région lombaire et inguinale avec présence du signe de Nikolsky.

Le versant muqueux révélait des érosions douloureuses du voile du palais, des croûtes au niveau des lèvres, perlèche et des ulcérations bordées d'une frange épithéliale décollée parsemées d'îlots d'un enduit blanc grisâtre siégeant sur la face ventrale de la langue, gênant l'alimentation. Des lésions végétantes étaient également présente en péri-anal.

L'examen des phanères a décrit des plaques érosives au niveau du cuir chevelu, des lésions crouteuses et végétantes de la région pariétale et une hyperkératose sous unguéale. Les bilans biologiques révélaient une perte hydro électrolytique, anémie microcytaire hypochrome et une hypothyroïdie.

L'examen histologique d'une biopsie cutanée lésionnelle montrait un clivage intra-épidermique suprabasale avec une acantholyse. L'immunofluorescence directe sur une peau péri-lésionnelle révélait des dépôts d'IgG au niveau des ponts intercellulaire prenant un aspect en résille. La recherche d'anticorps anti substance intercellulaire par immunofluorescence indirecte était positive. Tous ces éléments confirmaient le diagnostic de pemphigus vulgaire.

Une corticothérapie par voie générale à raison de 0,5 mg /Kg/jour de cortancyl® (25mg/j→5cp/j) associé aux Dermocorticoïdes (Clotasol® en crème), et traitement adjuvant (Maalox, kaligon, Idéos), Levothyrox cp 25 mg, Ferrum cp, Aldactone cp, Aricept cp. Après 15jours de traitement, en absence de réponse clinique une augmentation de la dose du cortancyl® à 1mg/kg/j (40mg/j→8cp/j cette dose était retenue pendant quatre semaines jusqu'à l'arrêt de progression des lésions et début de cicatrisation puis dégression progressive de la corticothérapie a été entamé.

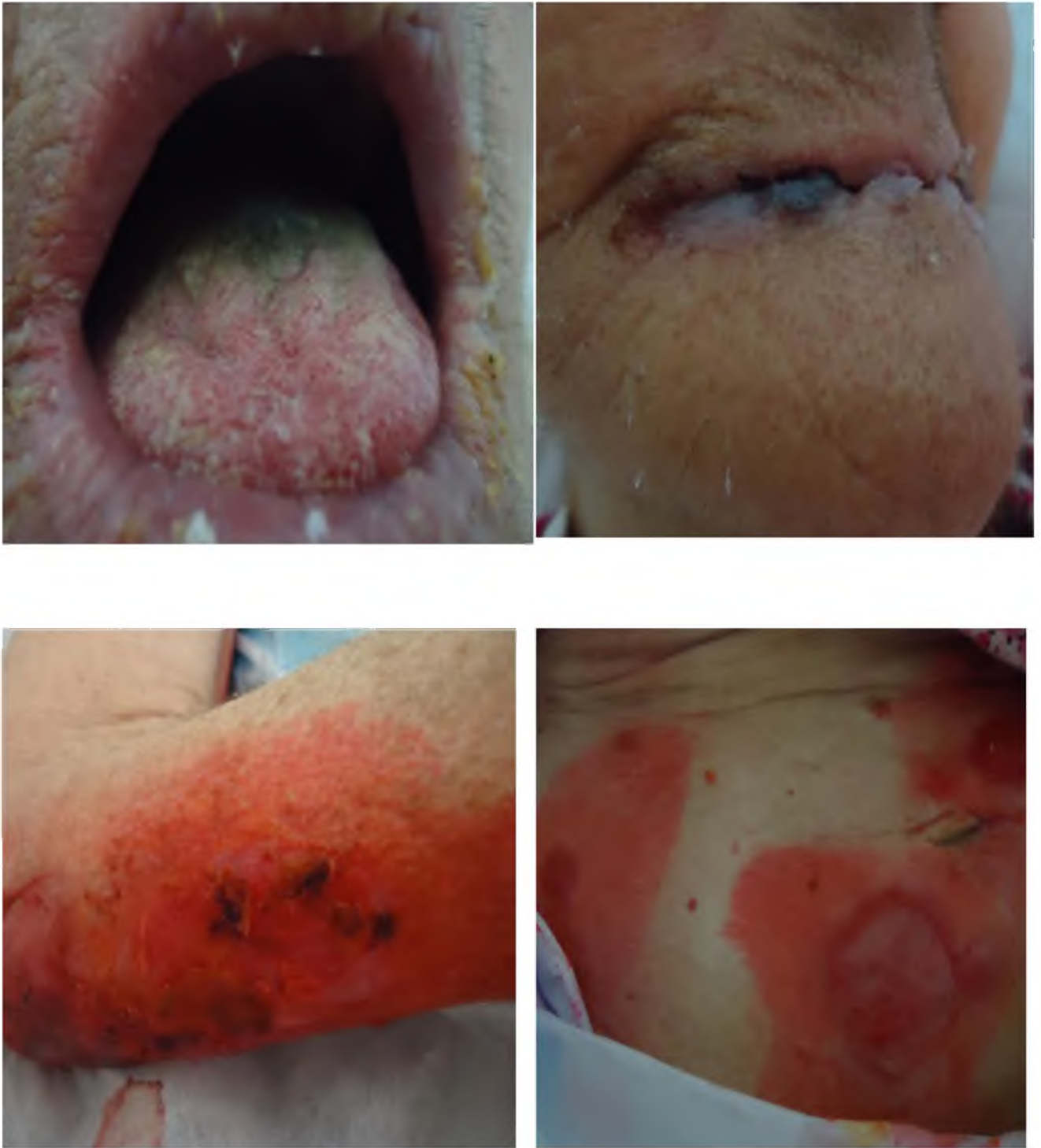


Figure 2.1 : Cas clinique de l'étude : avant thérapeutique. Premier cas

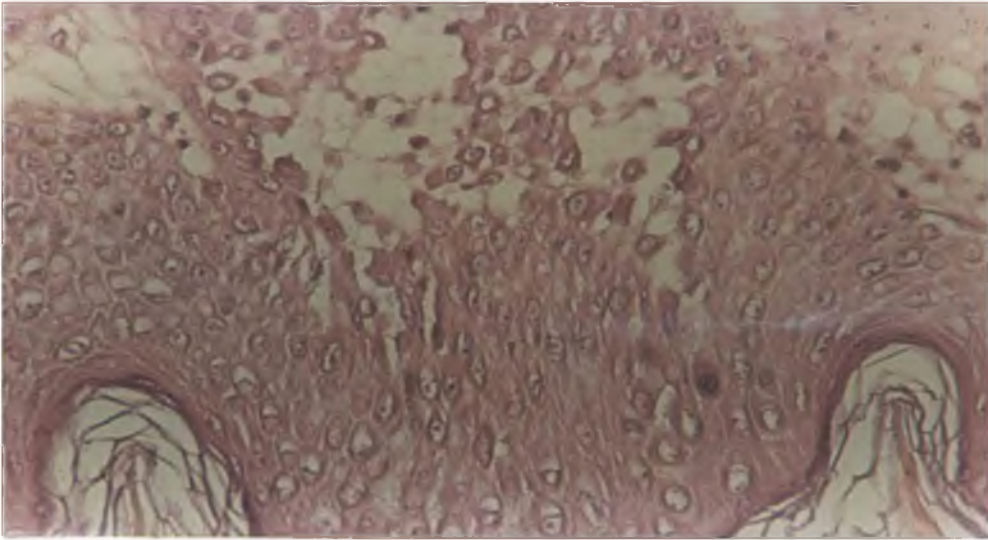


Figure 2.2 : aspect histologique montrant une acantholyse (H .E×40) (Leica)

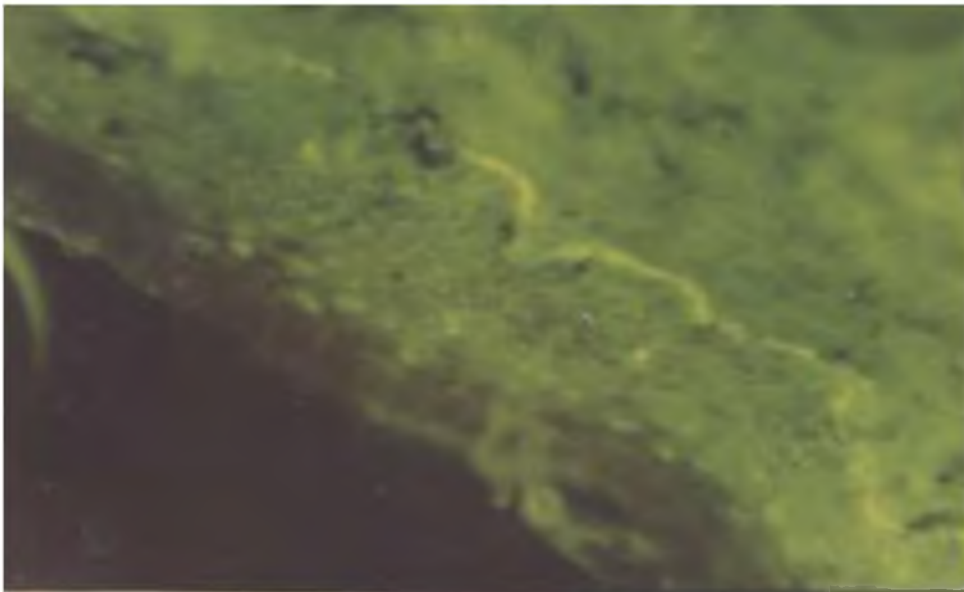


Figure 2.3 : Immunofluorescence directe: dépôts d'IgG dans l'espace intercellulaire de l'épiderme (25×) (AR-Bio-LooFL)



Figure 2.4 : cas clinique de l'étude : après thérapeutique. Premier cas

Observation n°2

Patiente âgée de 39 ans aux antécédents d'une hypothyroïdie a consulté au service de Pathologie et Chirurgie Orale CHU Tlemcen en Octobre 2013 pour des lésions vésiculeuses douloureuses siégeant au niveau de la face interne de joues, palais et langue. Un interrogatoire et un examen clinique précis été établi. La patiente a été orientée vers le service de Dermatologie pour une prise en charge spécialisée suite à la suspicion de DBAI.

L'examen clinique dermatologique de la patiente montrait sur le plan cutané une lésion pigmentée au niveau du menton, une lésion érosive sur le cuir chevelu.

L'examen des muqueuses révélait des lésions érosives à fond rouge vif entourées par une collerette épidermique sans érythème péri lésionnel de 0,5 à 1 cm de diamètre par coalescence des lésions siégeant au niveau de la face interne des joues, langue, palais et face interne de la lèvre inférieure.

Une biopsie muqueuse était pratiquée en collaboration avec le service de Pathologie et Chirurgie Buccale. L'examen anatomo-pathologique par coloration à l'hématoxyline/éosine montrait un clivage intra-épidermique au niveau supra-basal, une acantholyse et une infiltration des cellules de l'inflammation dans le tissu conjonctif sous-jacent. Un diagnostic de pemphigus vulgaire était posé cliniquement.

La patiente recevait une corticothérapie par voie générale à la dose de 1mg/Kg/jour pendant quinze jours. Une augmentation de la corticothérapie a été entreprise suite à l'évolution des lésions muqueuses. Après un mois de traitement et après cicatrisation de 80 % des lésions muqueuses, la patiente s'estimait en état stationnaire ce qui permettait la décroissance de la corticothérapie jusqu'à une dose de 28mg /jour soit 4cp/jour.



Figure 2.5 : avant thérapeutique. Deuxième cas

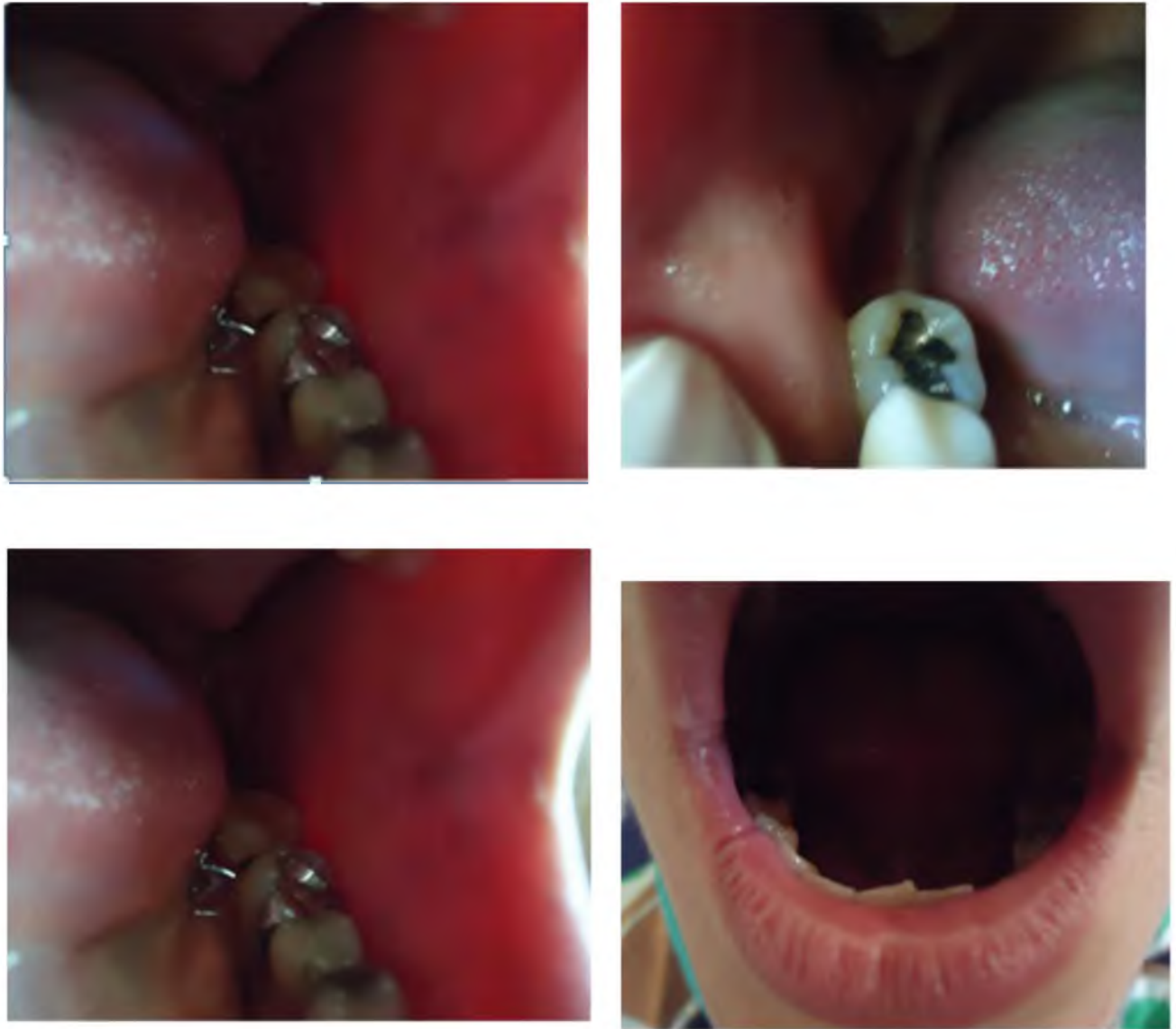


Figure 2.6 : après thérapeutique. Deuxième cas

Observation n°3

Patiente âgée de 95ans aux antécédents de gastrite, HTA, incontinence urinaire, une intervention pour cataracte et de pemphigus vulgaire diagnostiqué en 2012. En Novembre 2013, la patiente fut hospitalisée au service de Dermatologie pour des lésions bulleuses et post-bulleuses, atteinte de l'état général et une fièvre chiffrée à 38°C.

A l'interrogatoire, on notait un arrêt brutal du traitement à cause d'une diarrhée intense, vomissement et une asthénie.

L'examen clinique dermatologique de la patiente montrait sur le revêtement cutané des lésions post-bulleuses érosives prurigineuses allant de 1 à 3 cm arrondies, bien limitées, à fond rouge congestive surmontées de fibrocroutes, de couleur jaunâtre bordées par des collerettes épidermique. Ces lésions étaient aux nombres de 3 sur le dos, 2 au niveau le l'aisselle droit et une au niveau de l'aisselle gauche.

L'examen de la muqueuse buccale montrait des ulcérations du versant interne des 2 lèvres étendues de 3cm, à fond rosâtre, bordées d'une collerette épithéliale, gênants l'alimentation. L'atteinte génitale était également présente entraînant une dysurie.

Le traitement été repris à base de corticoïdes par voie générale associé à un immunosuppresseur l'Azathioprine à 100mg/j. Comme traitement local : Clotasol® (une application/j), Xylocaine, Solupred® en bain de bouche 20mg /j. Un schéma de réhydratation instaurait par le médecin réanimateur.

En absence de réponse au traitement initial et la progression des lésions qui sont devenues très douloureuse ; ce qui motivait le recours à la biothérapie « Rituximab® » à raison d'une perfusion pendant 4 semaines à la dose de 375 mg/m².

On notait une amélioration quasi totale des lésions et une amélioration de l'état général.

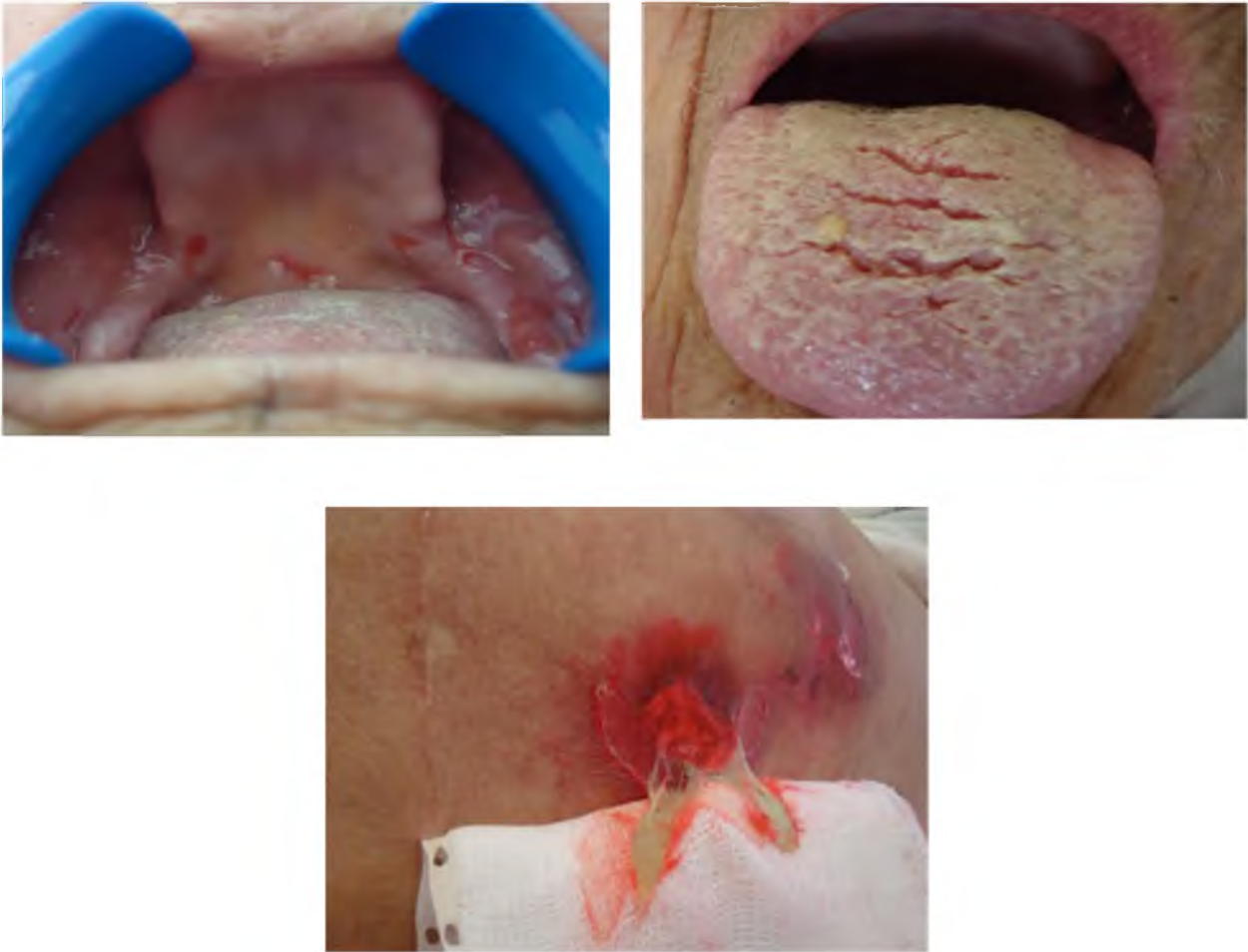


Figure 2.7 : avant thérapeutique. Troisième cas

Observation n°4

Patiente de 47 ans au antécédents du: diabète et hypothyroïdie, a consulté au service de Dermatologie CHU Tlemcen en Novembre 2013 pour des lésions bulleuses et postbulleuses. La poussée actuelle remonte en 2000 ; la patiente était enceinte consultait pour des lésions bulleuses où le diagnostic d'une pemphigoïde gestationist a été posé cliniquement.

L'examen clinique et dermatologique de la patiente montrait sur le revêtement cutané des lésions végétantes et pigmentaires siégeant au niveau des plis, tronc, commissures ; non prurigineuses, évoluant par poussé rémission. Le versant muqueux montrait des érosions douloureuses au niveau du palais, face interne des joues gênant l'alimentation de la patiente. Une biopsie a été faite montrant un clivage intra-épidermique supra basal. IFD et IFI n'étaient pas pratiqués par manque de moyens. La patiente était sous corticoïdes (Cortancyl 8 cp/jour), immunosuppresseur (Imurel®). Devant la non réponse au traitement instaurait elle était réadmise en milieu hospitalier pour l'introduction de Rituximab. Le bilan pré-thérapeutique était bon. Le Rituximab était débuté à la dose de 375 mg/m² par semaine pendant quatre semaines. Un bénéfice était observé dès la deuxième administration ce qui permettait la diminution de la dose de MMF à 1g/jour puis. Devant la réapparition de nouvelles lésions buccales après la troisième perfusion, la dose de MMF était ré-augmentée à 1,5g /jour associé à la ciclosporine en bain de bouche. Un mois après, on assistait à un début de cicatrisation avec persistance de petites végétations sur commissures labiales ce qui permettait une décroissance de la corticothérapie (5cp /jour puis 4cp/jour).

En Mai 2014, la patiente était en rémission complète alors que la corticothérapie était diminuée à 3cp/jour de Prednisone. Pour cette patiente l'épargne cortisonique est en cours.



Figure 2.8 : avant et après thérapeutique. Quatrième cas

CHAPITRE 3 : RÉSULTAT ET DISCUSSION

RÉSULTAT ET DISCUSSION

3.1 Résultat et Discussion

Nous rapportons l'observation de quatre malades de sexe féminin. Vu la taille d'échantillon, il est difficile de porter une évaluation objective diagnostique et thérapeutique. Néanmoins, nous mettons l'accent sur les caractères sémiologique, évolutifs des quatre malades.

La première manifestation du pemphigus vulgaire était l'atteinte buccale. Il nous semble impératif de sensibiliser les médecins et les médecins dentistes sur l'importance du dépistage précoce de la maladie et l'identification du spectre clinique de l'affection et de son caractère évolutif.

Notre première observation illustre la fréquence du retard diagnostic au cours de la maladie. Certes le tableau clinique peut prêter à confusion avec plusieurs diagnostics différentiels y compris l'infection herpétique. Hors, la durée d'évolution, la présence d'atteinte extra muqueuse devrait alerter et conduit à demander un avis spécialisé. En effet, l'atteinte buccale est le plus souvent inaugurale et peut précéder l'installation du tableau de plusieurs mois. Un diagnostic plus précoce peut permettre d'éviter les complications rapportées.

Le diagnostic suspecté cliniquement est confirmé par la biopsie et l'immunofluorescence directe. Une étude réalisée en Argentine entre 2000 et 2005 a montré une sensibilité de l'IFD d'environ 100 % pour le pemphigus vulgaire. Les résultats de ce test ont une valeur diagnostique presque formelle, même en absence d'acantholyse histologiquement décelable.

Le profil évolutif de nos malades était caractérisé par les rechutes fréquentes, avec des épisodes infectieux et un retentissement sur l'état général à l'origine de dénutrition sévère. Par contre, le diagnostic précoce fait chez notre deuxième patiente et l'instauration du traitement avant l'apparition des lésions cutanées a permis une meilleure prise en charge et observance thérapeutique.

Le profil thérapeutique de nos patients montre une grande variabilité interindividuelle.

A l'avènement des corticoïdes dans le traitement du pemphigus, la mortalité a diminué de 75 % à 30 %. Cependant, les fortes doses de corticoïdes et le traitement prolongé souvent nécessaire pour le contrôle de la maladie sont source d'une insuffisance surrénalienne induite, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La principale cause de décès des malades atteints de pemphigus réside aujourd'hui dans les complications iatrogènes principalement infectieuses.

Un recours au rituximab a été envisagé pour deux patients sans aucun effet secondaire observé après traitement. Cependant, la question du rapport bénéfice/risque chez les patients traités par rituximab pour maladie dysimmunitaire n'est pas encore parfaitement documentée.

Ainsi, parmi les cas publiés, une pneumocystose létale est survenue chez un patient traité pour pemphigus vulgaire. Une autre patiente porteuse d'un pemphigus paranéoplasique associé à un lymphome malin non hodgkinien a présenté une septicémie à *Listeria*, un herpès disséminé, puis une infection cutanée à mycobactérie atypique. Ces infections peuvent avoir été favorisées par la maladie sous-jacente, les traitements immunosuppresseurs précédemment prescrits ou la chimiothérapie chez la patiente atteinte d'un pemphigus paranéoplasique. Cependant, des infections graves dans les semaines suivant la prescription de rituximab ont été aussi rapportées chez des patients immunodéprimés traités pour une rechute de cryoglobulinémie sur greffon rénal. La réactivation d'une hépatite B latente est rapportée après traitement par rituximab. L'observation de la survenue de deux cas de pneumocystose parmi 37 patients traités par rituximab pour maladie auto-immune médiée par un anticorps pathogène dans un même centre est également troublante. De manière surprenante, ces infections évoquent surtout un déficit de l'immunité cellulaire, et non humoral. L'hypothèse de l'aggravation d'un déficit de l'immunité cellulaire induit par le traitement immunodépresseur au long cours à la faveur de la déplétion lymphoïde B est soulevée.

Le rituximab peut améliorer les pemphigus ayant résisté à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs et permettre d'arrêter ceux-ci. Cependant, il semble impératif d'en évaluer le rapport bénéfice/risque. En cas d'utilisation, il faut rester vigilant vis-à-vis du risque d'infection opportuniste chez les patients préalablement longuement immunodéprimés. Il faut noter qu'avant l'administration du Rituximab, nos deux patientes ont bénéficié d'un examen clinique minutieux ainsi que d'un ensemble d'examen paraclinique à la recherche d'une contre-indication au traitement. Ce bilan pré-thérapeutique a compris une numération de la formule sanguine, une IDR à la tuberculine, une radiographie thoracique, sérologie de l'Hépatite B et C.

Nous n'avons pas noté des événements indésirables chez les 2 patientes depuis leurs mises sous Rituximab.

En France le Centre de référence National des maladies bulleuses auto-immunes (Rouen), a validé le rituximab comme traitement de troisième ligne du pemphigus vulgaire étendu (atteinte cutané supérieur à 5 % de la surface corporelle et/ou muqueuse) et corticorésistant. Actuellement, un essai est en cours pour comparer l'efficacité d'un traitement par rituximab en première intention à celle de la corticothérapie orale.

CHAPITRE 4 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES

CONCLUSION ET PERSPECTIVE

Le pemphigus vulgaire est une maladie très invalidante, très handicapante pour les patients, potentiellement grave, souvent difficile à diagnostiquer. La démarche diagnostique suppose de savoir reconnaître la véritable lésion initiale qui, si elle n'est pas l'érosion ou l'ulcération, peut être aussi diverse qu'une vésicule, une bulle, un érythème caustique, un aphte ou une lésion inflammatoire ou tumorale. L'anamnèse et l'examen clinique, préalables à des explorations paracliniques sélectives éventuelles, restent donc la clé du diagnostic.

Malgré les avancées dans la prise en charge du pemphigus ces dernières années, le taux de mortalité reste estimé entre 5 et 10 % en partie à cause des complications iatrogènes.

La seule recommandation clairement établie est l'utilisation des corticoïdes pour contrôler la maladie. La posologie optimale, le schéma de décroissance, l'indication des traitements adjuvants restent débattus.

L'avenir de la biothérapie dans la gestion des dermatoses bulleuses auto-immunes est très prometteur et il faut poursuivre les études multicentriques afin de valider ces traitements.

Sans nul doute, les difficultés de prise en charge de cette pathologie, de même que les souffrances vécus par les malades doivent pousser la recherche, notamment dans le domaine de la génétique moléculaire et de la biologie cellulaire afin d'étudier profondément les facteurs de risque et pouvoir diagnostiquer les patients à risque pour développer un pemphigus vulgaire.

Il serait très intéressant d'étoffer ce travail par une étude sur un échantillon de patients plus étoffé et une durée plus importante éventuellement dans le cadre de Doctorat afin d'investiguer profondément les efficacités thérapeutique et la découverte de molécule active sur la maladie, mais présentant moins d'effets secondaires et permettant de diminuer la mortalité encore liée essentiellement aux complications du traitement.

A

Abasq C *et al.* ELISA testing of anti-desmoglein antibodies in the management of pemphigus patients. *Arch Dermatol*, 2009 ; 145 : 529-535.

Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, Tron F, Grassi V, Musette P, *et al.* Elisa testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol* 2009;145:529—35.

Aberer W, Wolff-Schreiner EC, Stingl G, Wolff K. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. A long-term followup. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:527—33.

Ahmed AR, Wagner R, Khatri K, Notani G, Awdeh Z, Alper CA , *et al.* Major histocompatibility complex haplotypes and class II genes in non-Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 5056-5060

Ahmed AR, Yunis EJ, Khatri K, Wagner R, Notani G, Awdeh Z , *et al.* Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 7658-7662

Ahmed AR, Graham J, Jordon RE, Provost TT. Pemphigus: current concepts. *Ann Intern Med* 1980;92:396—405.

Ahmed AR, Hombal S. Use of cyclophosphamide in azathioprine failures in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:437—42.

Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:679—90.

Ahmed AR, Avram MM, Duncan LM. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 23-2003. A 79-year-old woman with gastric lymphoma and erosive mucosal and cutaneous lesions. *N Engl J Med* 2003;349:382—91.

Akiyama M, Hashimoto T, Sugiura M, Nishikawa T Ultrastructural localization of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antigens in cultured human squamous carcinoma cells. *Br J Dermatol* 1991 ; 125 : 233-237

Alibardi L Structural and immunocytochemical characterization of keratinization in vertebrate epidermis and epidermal derivatives. *Int Rev Cytol.* 2006;253:177-259.

Alonso L, Fuchs E. Stem cells of the skin epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Sep 30;100 Suppl 1:11830-5.

ALBERTS B & al. Biologie moléculaire de la cellule. 3è éd. Médecine-Sciences Flammarion, Paris. 1995.

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson J-D. Jonctions cellulaires, adhérence cellulaire et matrice extracellulaire (pp 949-1009). In: Biologie moléculaire de la cellule, 3e éd. B

Alberts, D Bray, J Lewis, M Raff, K Roberts, J-D Watson. ed: Médecine-Sciences Flammarion, Paris 1995.

Amagai M. Adhesion molecules. I: Keratinocyte-keratinocyte interactions; cadherins and pemphigus. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 146-52.

Amagai, M., Tsunoda, K., Zillikens, D., Nagai, T., and Nishikawa, T. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the antidesmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* .(1999b)40, 167-170.

Amos Sidibé Etude épidémiologique et prise en charge du pemphigus auto-immun au CNAM (Ex-Institut Marchoux), Bamako (Mali) Thèse : médecine 2007-2008 P 18

Aounallah A, Boussofara L, Samoud S, Ghariani N, Saidi W, Denguezli M, Belajouza C, Nouria R Intérêt de l'immunofluorescence indirecte dans le diagnostic du pemphigus et revue de littérature *Ann Dermatol Vénereo* 2011

Arin MJ, Engert A, Krieg T, Hunzelmann N. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of pemphigus. *Br J Dermatol* 2005;153:620—5.

B

Bedane C, Prost C, Thomine E, Intrator L, Joly P, Caux F , et al. Binding of autoantibodies is not restricted to desmosomes in pemphigus vulgaris: comparison of 14 cases of pemphigus vulgaris and 10 cases of pemphigus foliaceus studied by western immunoblot and immunoelectron microscopy. *Arch Dermatol Res* 1996 ; 288 : 343-352

Bédane C, Bernard P, Bonnetblanc J.M. «Dermatoses bulleuses auto-immunes de la jonction » *Encycl Méd chir, Dermatologie*, 98-245-A-10, 2003, 17 p.

Benchat Loubna PEMPHIGUS : PRISE EN CHARGE Thèse : médecine ;N° 097 2011. p67

Ben lagha, Poulesquen V, Roujeau JC, Alantare A, Maman L. Pemphigus vulgaire : mise au point à partir d'un cas clinique ; *J Can Dent Assoc* 2005; 71(9) : 667-72.

Bernard P Dermatoses bulleuses auto-immunes : Actualités .réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie # 210_Novembre 2011

- Bernard P, Joly P, Claudy A J., Roujeau C, Vaillant L. Dermatose bulleuse de l'adulte. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:2S232-2S237
- Bezold G, Sander CA, Flaig MJ, Peter RU, Messer G (2000). Lack of detection of human herpesvirus (HHV)-8 DNA in lesional skin of German pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus patients. *J Invest Dermatol* 114:739-741
- Bhol K, Mohimen A, Ahmed AR. Correlation of subclasses of IgG with disease activity in pemphigus vulgaris. *Dermatology* 1994 ; 189 (suppl 1) : 85-89.
- Bickle K, Roark TR, Hsu S. Autoimmune bullous dermatoses: a review. *Am Fam Physician* 2002; 65(9):1861–70.
- Binet O. Dermatose bulleuse. *La pratique Médicale* 1984; 7: 11-32.
- Bloomfield, S.A., and B. Volgyi. 2009. The diverse functional roles and regulation of neuronal gap junctions in the retina. *Nat Rev Neurosci.* 10:495-506.
- Bombardelli, L., and U. Cavallaro. 2010. Immunoglobulin-like cell adhesion molecules: novel signaling players in epithelial ovarian cancer. *The international journal of biochemistry & cell biology.* 42:590-594.
- Braun N, Bosch T. Immunoabsorption, current status and future developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:2017—38.
- Brenner S, Ruocco V, Ruocco E, et al. In vitro tannin acantholysis. *Int J Dermatol* 2000;39:738-42.
- Brooke, M.A., D. Nitoiu, and D.P. Kelsell. 2012. Cell-cell connectivity: desmosomes and disease. *J Pathol.* 226:158-171.
- Buxton RS, Magee AI. Structure and interactions of desmosomal and other cadherins. *Semin Cell Biol* 1992; 3: 157-67.
- Bystryń JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet* 2005; 366:61—73.
- Bystryń JC, Jiao D, Natow S. Treatment of pemphigus with intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:358—63.
- Bystryń JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1996;132:203-12)
- Bystryń JC. Plasmapheresis therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1988;124:1702—4.
- Bystryń JC. Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1984;120:941—51.

C

Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:645—52.

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

Chryssomallis F, Dimitriades A, Chaidemenos GC, Panagiotides D, Karakatsanis G. Steroid-pulse therapy in pemphigus vulgaris long term follow-up. *Int J Dermatol* 1995;34:438—42.

Cisse I. Pemphigus auto-immun au Mali à propos de 15 observations à l'Institut Marchoux. Thèse, Méd, Mali, 1992; 3.43 : S ;132 :9S71-9S279

Claudy A. « Pemphigus : actualités ». *Objectif Peau* mai-juin 2001 ; 68 :105-107.

Cohen SS, Weinstein MD, Herndier BG, Anhalt GJ, Blauvelt A(1998). No evidence of human herpesvirus 8 infection in patients with paraneoplastic pemphigus, pemphigus vulgaris, or pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol* 111:781-783.

Colonna L, Cianchini G, Frezzolini A, De Pita O, Di Lella G, Puddu P. Intravenous immunoglobulins for pemphigus vulgaris: adjuvant or first choice therapy? *Br J Dermatol* 1998;138:1102—3.

Costello MJ, Jaimovich L, Dannenberg M. Treatment of pemphigus with corticosteroids; study of fifty-two patients. *J Am Med Assoc* 1957;165:1249—55.

Courtesy of Lagha NB, Poulesquen V, Roujeau J-C, et al: Pemphigus vulgaris: A case-based update. *J Can Dent Assoc* 71:667-672, 2005.)

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

Creswell SN, Black MM, Bhogal B, Skeete MV. Correlation of circulating intercellular antibody titres in pemphigus with disease activity. *Clin Exp Dermatol* 1981;6:477—83.

D

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

Degos R, Ciavatte J, Belajdi S. Bulles (pp 389-456). In: *Dermatologie*, R Degos, J Civatte, S Belaich. ed: Flammarion, Paris 1953.

Dehen L, Crickx B, Grossin M, Belaich S Comparative study of the development and prognosis of pemphigus vulgaris and seborrheic pemphigus. *Ann Dermatol Vénéréol* 1993 ; 120 : 874-878.

Delaporte E, Piette F, Bergoend H Pemphigus vulgaris induced by radiotherapy. *Ann Dermatol Vénéréol* 1991 ; 118 : 447-451

Deleurant Yann-David Les maladies bulleuses en medecine dentaire Physiopathogénie, diagnostic et prise en charge Thèse: Chir. Dent n°640 ; 2005, p17.

Deliot Anne les dermatoses bulleuses auto-immunes: manifestation buccales et traitements: Chir. Dent. ; Clermont-ferrand I ; 2008 , p 11-18.

Desplat-Jégo Sophie, Françoise Fortenfant, Chantal André. *Dermatoses bulleuses auto-immunes. Revue Francophone des laboratoires 2008 Juillet/Août ; n° 404 bis : 11-16.*

DumasV,RoujeauJC, WolkensteinP,RevuzJ,CosnesA.The treatment of mild pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with a topical corticosteroid.BrJ Dermatol1999; 140:1127-9.

Duperrat B. Bulles (pp 233-67). In: Précis de dermatologie, B Duperrat. ed:Masson, Paris 1959 .

Dupuy A, Viguier M, Bedane C, Cordoliani F,Blaise S, Aucouturier F, et al.Treatment of refractory pemphigus vulgaris with rituximab(anti-CD20 monoclonal antibody). Arch Dermatol 2004;140:91-6.

E

ECKERT RL, YAFFE MB, CRISH JF, MURTHY S, RORKE EA, WELTER JF (1993). Involucrin - Structure and role in envelope assembly. *J Invest Dermatol*, 100: 613-7

Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson BJ. Noninfectious vesicullous and Vesiculopustular diseases (pp 218-32). In: Lever's Histopathology of the skin, 8e éd. D Elder. ed: Raven-Lippincott, Philadelphia 1997.

Enk AH, Knop J. Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 1999;135:54—6.

F

Feliciani C, Ruocco E, Zampetti A, et al. Tannic acid induces in vitro acantholysis of keratinocytes via IL-1 α and TNF- α . Int J Immunopathol Pharmacol 2007;20:289-99.

Fine JD, Appell ML, Green LK, Sams Jr WM. Pemphigus vulgaris. Combined treatment with intravenous corticosteroid pulse therapy, plasmapheresis, and azathioprine. *Arch Dermatol* 1988;124:236—9.

Fitzpatrick RE, Newcomer VD The correlation of disease activity and antibody titers in pemphigus. *Arch Dermatol* 1980; 116 : 285-290.

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

FLECKMAN P, DALE BA, HOLBROOK KA (1985). Profilaggrin, a high-molecular weight precursor of filaggrin in human epidermis and cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 85: 507-12.

G

Galloro G, Mignogna M, de Werra C, et al. The role of upper endoscopy in identifying esophageal involvement in patients with oral pemphigus vulgaris. *Dig Liver Dis* 2005;37:195—9.

GRANDO SA. Pemphigus vulgaire: mécanismes humoraux et cellulaires de l'immunopathogénie. *Nouv Dermatol* 1991; 10: 747-56.

Green MG, Bystryn JC. Effect of intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of IgG1 and IgG4 antidesmoglein 1 and antidesmoglein 3 antibodies in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2008;144:1621—4.

Grundmann-Kollmann M, Kaskel P, Leiter U, Krahn G, Behrens S, Peter RU, et al. Treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil monotherapy. *Arch Dermatol* 1999;135:724—5.

Gurcan HM, Ahmed AR. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol* 2009;161:723—31.

H

Hale EK, Bystryn JC. Laryngeal and nasal involvement in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:609—11.

Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003;149:926—37.

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* 1999;140:865—74.

Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol* 2001;144:775—80.

Hashimoto K, Wun TC, Baird J, Lazarus GS, Jensen PJ. Characterization of keratinocyte plasminogen activator inhibitors and demonstration of the prevention of pemphigus IgG-induced acantholysis by a purified plasminogen activator inhibitor. *J Invest Dermatol* 1989; 93 : 310-5.

Heizmann M, Itin P, Wernli M, Borradori L, Bargetzi MJ. Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with rituximab: report of a case and review of treatment for paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. *Am J Hematol* 2001;66:142—4

Hélène Lapeyre-Liénard, Pascal Joly Pemphigus *Presse Med.* 2010; 39: 1066—1070

Hertl M, Karr RW, Amagai M, Katz SI Heterogeneous MHC II restriction pattern of autoreactive desmoglein 3 specific T cell responses in pemphigus vulgaris patients and normals. *J Invest Dermatol* 1998 ; 110 : 388-392

Herzog S, Schmidt E, Goebeler M, Brocker EB, Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to desmoglein 3 in patients with therapy-resistant pemphigus vulgaris successfully treated with adjuvant intravenous immunoglobulins. *Acta Derm Venereol* 2004;84:48—52.

Hynes, R. O. (2004). "The emergence of integrins: a personal and historical perspective." *Matrix Biol* 23(6):333-40.

I

IGGO A, MUIR AR (1969). The structure and function of slowly adapting touch corpuscles in hairy skin. *J Physiol (Paris)*, 200: 763-96.

Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryn JC. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2000;136:868—72

J

Jean-François Nicolas, Emmanuel Cozzani, Reza Ghohestani, Éric Peyron, Jean Thivolet, Alain Claudy, Les pemphigus, maladies auto-immunes acquises de l'adhérence des kératinocytes *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 995-1003

Jones CC, Hamilton RG, Jordon RE Subclass distribution of human IgG autoantibodies in pemphigus. *J Clin Immunol* 1988 ; 8 : 43-49

John R. Stanley , Pemphigus section 8:Disorders of epidermal and dermal-epidermal cohesion & vesicular and bullous disorders;Dermatology in General Medicine 2011: 459-468

Johnson, M. S., N. Lu, et al. (2009). "Integrins during evolution: evolutionary trees and model organisms." *Biochim Biophys Acta* 1788(4): 779-89.

Joly P. Maladies bulleuses autoimmunes. *Rev Med- interne* 1999; 20: 26-38.

Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007;357:545—52.

Joly, P, P Bernard, C Bedane, C Prost, S Ingen-Housz-Oro. Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses autoimmunes pour le diagnostic et la prise en charge du pemphigus. *Ann Dermatol Venerol*, 2011 ; 138 : 252-258.

Joly P Sin C Pemphigus : revue de la littérature *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2011) 138, 182—200.

Judd KP, Lever WF. Correlation of antibodies in skin and serum with disease severity in pemphigus. *Arch Dermatol* 1979;115:428—32.

K

Kanitakis J., Indirect immunofluorescence microscopy for the serological diagnosis of autoimmune blistering skin disease: a review, *Clin.Dermatol.* 19 (2001) 614-621.

Kanwar AJ, Kaur S, Thami GP. Long-term efficacy of dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus. *Dermatology* 2002;204:228—31.

KATZ SI,TAMAKI K, SACHS DH (1979). Epi-dermal Langerhans cells are derived from cells originating in bone marrow. *Nature*, 282: 324-6.

Kljuic A, Bazzi H, Sundberg JP, Martinez-Mir A, O'Shaughnessy R, Mahoney MG et al. Desmoglein 4 in hair follicle differentiation and epidermal adhesion: evidence from inherited hypotrichosis and acquired pemphigus vulgaris. *Cell* 2003;113:249-60.

Kowalewski, C., Mackiewicz, W., Schmitt, D., Jablonska, S., and Haftek, M. (2001). Cell-cell junctions in acantholytic diseases. Junction proteins in nonimmune and autoimmune acantholysis. *Arch Dermatol Res* 293, 1-11.

Kowalewski C, Kaiser HW, Majewski S, Flucht C, Chorzelski TP, Malejczyk, Jablonska S, Kreysel HW. Protein kinase inhibitor H7 prevents the acantholysis induced by pemphigus antibodies. *Eur J Dermatol* 1994 ; 4 : 238-42.

kurokawa I, Urakawa Y, Senba Y, Kawabata E, Nishimura K, Omoto Y, Tokime K, Mizutani H, Tsubura A. Keratin profiles may differ between intraepidermal and intradermal invasive eccrine porocarcinoma. *Oncol Rep*. 2006 Sep;16(3):473-7.

L

Lapeyre-Liénard H., Joly P. *Dermatoses bulleuses*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Traité de Médecine Akos*, 2-0715, 2009. Disponibles sur www.em-consulte.com

Lapidoth M, David M, Ben-Amitai D, Katzenelson V, Lustig S, Sandbank M. The efficacy of combined treatment with prednisone and cyclosporine in patients with pemphigus: preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:752—7.

Laubli, H., and L. Borsig. 2010. Selectins promote tumor metastasis. *Seminars in cancer biology*.20:169-177.

Levi-Schaffer F, Klapholz L, Kupietzky A, Weinrauch L, Shalit M, Okon E. Increased numbers of mast cells in pemphigus vulgaris skin lesions. A histochemical study. *Acta Derm Venereol* 1991;71:269-71.

Lever WF, Schaumburg-Lever G. Immunosuppressants and prednisone in pemphigus vulgaris: therapeutic results obtained in 63 patients between 1961 and 1975. *Arch Dermatol* 1977;113:1236—41

Lever WF, Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. Results obtained in 84 patients between 1961 and 1982. *Arch Dermatol* 1984;120:44-7

Lever WF, White H. Treatment of pemphigus with corticosteroids. Results obtained in 46 patients over a period of 11 years. *Arch Dermatol* 1963;87:12—26.

Lin MS, Swartz SJ, Lopez A, Ding X, Fernandez-Vina MA, Stastny P , et al. Development and characterization of desmoglein-3 specific T cells from patients with pemphigus vulgaris. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 31-40

Lombardi ML, Mercurio O, Ruocco V, et al. Common human leukocyte antigen alleles in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus Italian patients. *J Invest Dermatol* 1999;113:107-10.

LYNLEY AM, DALE BA (1983). The characterization of human epidermal filaggrin, a histidin-rich, keratin filament-aggregating protein. *Biochim Biophys Acta*, 744: 28-35.

M

- Mahoney, M. G., Wang, Z. H., and Stanley, J. R. (1999b). Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antibodies are pathogenic in plasminogen activator knockout mice. *J Invest Dermatol* 113, 22-25.
- Mahoney, M. G., Wang, Z., Rothenberger, K., Koch, P. J., Amagai, M., and Stanley, J. R. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest* 1999a 103, 461-468.
- Maloney DG, Smith B, Rose A. Rituximab: mechanism of action and resistance. *Semin Oncol* 2002;29:2—9.
- Margadant, C., H.N. Monsuur, J.C. Norman, and A. Sonnenberg. 2011. Mechanisms of integrin activation and trafficking. *Curr Opin Cell Biol.* 23:607-614.
- Martel P, Joly P. « Pemphigus ». *Encycl Méd Chir, Dermatologie*, 98-250-A-10, 2001, 28 p.
- Martel P, Joly P. Pemphigus. *Encycl Méd Chir* 2001 ; 98-250-A-10.
- Martin LK, Werth V, Villanueva E, Segall J, Murrell DF. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD006263.
- MARTINEZ IR, PETERS A (1971). Membrane coating granules and membrane modifications in keratinizing epithelia. *Am J Anat*, 130: 93-120.
- Mignogna MD, Lo Muzio L, Galloro G, Satriano RA, Ruocco V, Bucci E. Oral pemphigus: clinical significance of esophageal involvement: report of eight cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:179-84.
- Moguelet Philippe , Gwendeline Gener Cytodiagnostic de tzanck et cytologie des muqueuses périorificielles *Revue Francophone des Laboratoires*, janvier 2007, N° 388 : 61-63.
- Mouquet H , Gilbert D, Musette P , Tron F , Joly P ,Avancées moléculaires dans la physiopathologie des maladies bulleuses autoimmunes . *Ann Dermatol Veneréol* 2005;132:231-42
- Murahata RI, Ahmed AR Detection of class-specific antibodies of pemphigus vulgaris using a solid phase radioimmunoassay. *J Invest Dermatol* 1982 ; 79 : 65-68.
- Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1043—6.

Mustasim D.F, Adams B.B. « Immunofluorescence in dermatology » Acad. Derm. 2001, 45 : 803 – 822.

Mutasim DF, Pelc NJ, Anhalt GJ Drug-induced pemphigus. *Dermatol Clin* 1993 ; 11 : 463-471

N

Nally FF. The sore mouth: a review. *J.R Soc Med* 1984; 77: 50-55.

Nishifuji K, Amagai M, Kuwana M, Iwasaki T, Nishikawa T Detection of antigen-specific B cells in patients with pemphigus vulgaris by enzyme-linked immunospot assay: requirement of T cell collaboration for autoantibody production. *J Invest Dermatol* 2000 ; 114 : 88-94

O

Oranje AP., Folkers E., Choufoer-Habova J., Duivenvoorden J.N., Diagnostic value of Tzanck smear in herpetic and non-herpetic vesicular and bullous skin disorders in pediatric practice, *Acta Derm. Venereol.* 66 (1986) 127-133.

Ortonne JP, Bahadoran P. Système d'adhésion intra-épidermique et dermo-épidermique. *Med Therap* 1996; 2: 167-73.

P

Pajarola G, Gratz K, Fsailer H. « Diagnostic et traitement des affections des muqueuses orales ». *Rev. Mens. Suisse, Odonto – stom.*, 1995, vol 105, 6 : 795 – 796.

PATEL HP, DIAZ LA, ANHALT GJ, LABIB S, TAKAHASHI Y. Demonstration of pemphigus antibodies on the cell surface of murine epidermal cell monolayers and their internalization. *J Invest Dermatol* 1984; 83: 409-15.

Pasricha JS, Khaitan BK, Raman RS, Chandra M. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy for pemphigus. *Int J Dermatol* 1995;34:875-82.

Pierre Miossec, 2004. Pathologies auto-immunes Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. *revu du praticien* 2189-2190

Piette E, Billet J et Beauvillain de Montreuil C. Manifestations buccopharyngées des dermatoses. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Oto-rhino-laryngologie*, 20-524-A-10, 1999, 10 p.

Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974;38:382—7.

Powell AM, Albert S, Al Fares S, Harman KE, Setterfield J, Bhogal B, et al. An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus. *Br J Dermatol* 2003;149:138—45.

Prost C. L'immunopathologie des dermatoses bulleuses autoimmunes. *Ann Pathol*, 1992, 12, n°4-5, 276-283.

R

Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study. *Int J Dermatol* 1990;29:363—7.

Robert degos et all. *Dermatologie* 2^{ème} édition 1983 : 428

Rook AH, Jegasothy BV, Heald P, Nahass GT, Ditre C, Witmer WK, et al. Extracorporeal photochemotherapy for drug-resistant pemphigus vulgaris. *Ann Intern Med* 1990;112:303—5.

Roscoe JT, Diaz L, Sampaio SA, Castro RM, Labib RS, Takahashi Y , et al. Brazilian pemphigus foliaceus autoantibodies are pathogenic to BALB/c mice by passive transfer. *J Invest Dermatol* 1985 ; 85 : 538-541

Roujeau JC. Pulse glucocorticoid therapy. The 'big shot' revisited. *Arch Dermatol* 1996;132:1499-502.

Ruocco V, Peluso G, Pisani M. Pemphigus vulgaris in only one of two monozygotic twins. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:587-9.

Ruocco V, Pisani M Induced pemphigus. *Arch Dermatol Res* 1982 ; 274 : 123-140

Ruocco V, Ruocco E. Pemphigus and environmental factors. *G Ital Dermatol Venereol* 2003; 138:299-309.

S

Sano SM, Quarracino MC, Aguas SC, Gonzalez EJ, Harada L, Krupitzki H, Mordoh A. Sensitivity of direct immunofluorescence in oral diseases. Study of 125 cases. *Med Oral patol Oral Cir Bucal*. 2008 May 1;13(5):E287-91.

Salomon D, Saurat JH. Oral gold therapy (Auranofin) in pemphigus vulgaris. *Dermatologica* 1986;172:310—4.

SAURAT JH, BORRADORI L. Les maladies bulleuses. *Dermatologie et maladies sexuellement*

transmissibles 3è édition 1999 : 251-74.

Seidenbaum M, David M, Sandbank M. The course and prognosis of pemphigus. A review of 115 patients. *Int J Dermatol* 1988;27:580—4.

Serradj A, Saleh H, Abiyad Y, Mahmoudi N, Zemmour Y, Midoun N *Ann dermatologie* 2011.

Serratos BD, Rashid RM. Nail disease in pemphigus vulgaris. *Dermatol Online J* 2009;15:2.

Schmidt E, Hunzelmann N, Zillikens D, Brocker EB, Goebeler M. Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:503—8.

Schmidt E, Klinker E, Opitz A, Herzog S, Sitaru C, Goebeler M, et al. Protein A immunoadsorption: a novel and effective adjuvant treatment of severe pemphigus. *Br J Dermatol* 2003;148:1222—9.

Shamimul Hasan, Sameer Ahmed, Nabeel Ishrat Khan, Fauzia Tarannum, Pemphigus vulgaris—a case report and detailed review of literature *Indian Journal of Dentistry* 2011 ; 113.

Shamim T, Varghese VI, Shameena PM, et al. Oral pemphigus vulgaris: clinicopathologic study of 20 cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2007;50:498-501.

Shirakata Y, Amagai M, Hanakawa Y, Nishikawa T, Hashimoto K Lack of mucosal involvement in pemphigus foliaceus may be due to low expression of desmoglein 1. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 76-78

Shklar G, Frim S, Flynn E. Gingival lesions of pemphigus. *J Periodontol* 1978;49:428—35.

Sin C., Lapeyre H., Martel P., Joly P. Pemphigus. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-250-A-10, 2011. Disponibles sur www.em-consulte.com

Sinha AA. The genetics of pemphigus. *Dermatol Clin* 2011;29:381-91

Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:1484—92.

Sirois D, Leigh JE, Sollecito TP. Oral pemphigus vulgaris preceding cutaneous lesions: recognition and diagnosis. *J Am Dent Assoc* 2000;131:1156-60.

Solomon AR., New diagnostic tests for herpes simplex and varicella zoster infections, *J. Am. Acad. Dermatol.* 18 (1 Pt 2) (1998) 218-221.

Steed, E., M.S. Balda, and K. Matter. 2010. Dynamics and functions of tight junctions. *Trends in cell biology.* 20:142-149.

Subash Vijayakumar, Alkehya P, M. Sasikala, Ramchandra Dharak PEMPHIGUS VULGARIS – A SHORT REVEIW International Journal of Preclinical and Pharmaceutical Research 2012 :64-72.

T

Tabrizi MN, Chams-Davatchi C, Esmaeeli N, Noormohammadpoor P, Safar F, Etemadzadeh H, et al. Accelerating effects of epidermal growth factor on skin lesions of pemphigus vulgaris:a double-blind, randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:79—84.

Takeichi, M. 1977. Functional correlation between cell adhesive properties and some cell surface proteins. *J Cell Biol.* 75:464-474.

Thiovolet J, Barthelemy H, Rigot-Muller G, Bendelac A.Effects of cyclosporine on bullous pemphigoid and pemphigus. *Lancet* 1985;1:334-5

Tremeau-Martinage C, Oksman F, Bazex J Immunoglobulin G subclass distribution of anti-intercellular substance antibodies in pemphigus. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995 ; 122 : 409-411

V

Vaillant L, Arbeille B, Goga D, De Murel « Atteinte buccale des dermatoses bulleuses auto-immunes ». *Nouv. Dermatol* 1990 ; 9 : 42-45.

Vaillant L, Carlotti A, Balaton A, De Muret A, Chevrant-Breton J, Larrègue M, Lorette G. Immunolabelling with antidesmoglein of an idiopathic and drug-induced pemphigus. *Eur J Dermatol* 1992; 2: 174-78.

Vaillant L , Hüttenberger B Maladies bulleuses acquises de la muqueuse buccale *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.*, 2005; 106, 5, 287-297

Vaillant L . Maladies bulleuses auto-immunes de la muqueuse buccale ». *Rev. Stomatol. Chir, maxillofac* 1999, 100, n° 5, p : 230 – 239.

W

Walker, L.S., and Abbas, A.K. 2002. The enemy within: keeping self-reactive T cells at bay in the periphery. *Nat Rev Immunol* 2:11- 19.

Wolf R, Tamir A, Brenner S Drug-induced versus drug-triggered pemphigus. *Dermatologica* 1991 ; 182 : 207-210

Wollina U, Lange D, Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology* 1999;198:140—4.

Wouters EA, De Clerck LS, Francx L, Stevens WJ. Dpenicillamine induced pemphigus treated with methylprednisolone pulse therapy. *Acta Clin Belg* 1990;45:15—9.

Z

Zhang, H., and M. Labouesse. 2010. The making of hemidesmosome structures in vivo. *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists*. 239:1465-1476.

ANNEXES



Institut Pasteur d'Algerie

Service d'Immunologie

Route petit Staoueli NIPA Dely Brahim Alger ALGER Tel 021 37 26 74

Institut Pasteur d'Algerie Service d'Immunologie Institut Pasteur d'Algerie Service d'Immunologie Institut Pasteur d'Algerie Service d'Immunologie Institut Pasteur d'Algerie Ser

Prélèvement du 29/05/2014

Alger Le 03/06/2014

AISSA MAMOUN Zahira
48 Ans sexe F

Dossier N° 05 1641

ANTICORPS ANTI-PEAU

IFI sur coupe d'œsophage de singe

Anti-Membrane Basale
Anti-Substance Inter-Cellulaire

Négatif
Négatif

< 1/10
< 1/10

Institut Pasteur d'Algerie
Dr M. BENIDIR
Assistante en Immunologie

Laboratoire d'Anatomie Pathologique et de Cytopathologie
 2 rue Hacène Aliane (Ex rue Lacroix) tel/fax : 021.97.61.87
 Bab El Oued
 Email : draissi@voila.fr

Professeur D. Raissi-Kerboua
 Examen extemporané
 Immunofluorescence cutanée
 Immuno-histochimie (récepteurs hormonaux, Hercep test...)

Compte rendu N°IFD19 J/14 Date : 18.02.14

Nom : Bensaid
 Prénom : Fatma
 Age : 75ans
 Médecin traitant : **Dr. Lachachi**
 Nature du prélèvement : Biopsie cutanée
 Date de réception : 05.02.14

L'examen en lumière ultra violette des coupes réalisées en congélation sur la biopsie cutanée communiquée, retrouve une positivité intra cellulaire à l'anti IgG(+) sur toute la hauteur épidermique.

Négativité à l'anti :
 IgA (-) (F0204 Dako).
 IgM (-) (F0203 Dako).
 C1q (-) (F0254 Dako).
 C3c(-) (F0201 Dako).

Conclusion:

Immuno fluorescence compatible avec un pemphigus.

Merci pour votre confiance.

Bien confraternellement
Pr. D. Raissi-Kerboua
Pr. D. RAISSI-KERBOUA
 Anato-Pathologiste et Cytopathologie
 02. Rue Hacène Aliane (Ex. Rue la Croix)
 BAB EL OUED - ALGER
 Tél. : 021.97.61.87 / 0559.08.13.07



Institut Pasteur d'Algérie

Service d'Immunologie

Route petit Staoueli NIPA Dely Brahim Alger ALGER Tel 021 37 26 74

Institut Pasteur d'Algérie Service d'Immunologie Institut Pasteur d'Algérie Service d'Immunologie Institut Pasteur d'Algérie Service d'Immunologie Institut Pasteur d'Algérie Ser

Prélèvement du 05/02/2014

Alger Le 19/02/2014

BENSAID Fatima
75 Ans sexe F

Dossier N° 02 0347

ANTICORPS ANTI-PEAU

IFI sur coupe d'œsophage de singe

Anti-Membrane Basale
Anti-Substance Inter-Cellulaire

Négatif
Positif > 1/20

< 1/10
< 1/10

absence de réactivité en anticorps anti-substance inter-cellulaire

Institut Pasteur d'Algérie
Dr M. BENDIR
Assistante en Immunologie