

Table des matières

I. Introduction et généralités.....	1
II. Historique.....	3
III. Rappel histologique	5
1. La jonction dermo-épidermique	5
1.1. Histogenèse.....	5
1.2. Microscopie optique	5
1.3. Microscopie électronique	6
1.4. Immunohistochimie.....	7
1.5. Structure moléculaire de l'hémidesmosome	7
1.5.1. Integrine $\alpha 6 \beta 4$	7
1.5.2. Laminine.....	7
1.5.3. Bullous Pemphigoid Antigène 1 (BPAG1) isoforme-e	8
1.5.4. Bullous Pemphigoid Antigène 2 (BPAG2).....	9
IV. Epidémiologie	12
1. Incidence et prévalence	12
2. L'âge	13
2.1. Pemphigoïde bulleuse du sujet âgé	13
2.2. Pemphigoïde bulleuse du sujet jeune	13
2.3. Pemphigoïde bulleuse de l'enfant.....	; 14
3. Le sexe.....	14

4. Facteurs de risque de la pemphigoïde bulleuse.....	14
4.1. Affections neurologiques et psychiatriques associées à la pemphigoïde bulleuse.....	14
4.2. Pemphigoïde bulleuse et psoriasis	15
4.3. Pemphigoïde bulleuse et diabète	15
4.4. Pemphigoïde bulleuse et risque thrombotique.....	15
4.5. Pemphigoïde bulleuse et néoplasie	15
4.6. Pemphigoïde bulleuse et médicaments	16
5. Génétique et pemphigoïde bulleuse.....	16
V. Physiopathologie	17
1. Rôle pathogénique des anticorps anti BP180 et BP230.....	18
2. La voie des Toll Like Récepteur.....	18
3. La voie Th17.....	18
4. Formation des bulles	19
4.1. Activation du complément	19
4.2. Dégranulation des cellules mastocytaires	20
4.3. Accumulation des polynucléaires éosinophiles, des polynucléaires neutrophiles et des enzymes protéolytiques	20
4.4. Phénomènes protéolytiques et formation des bulles.....	21
5. Mécanisme alternatif direct.....	21
6. Facteurs inducteurs.....	23
6.1. Pathogénie de la pemphigoïde bulleuse induite par les médicaments :	23
6.1.1. Anti TNF- α et pemphigoïde bulleuse.....	24

6.1.2. Pemphigoïde bulleuse de contact	24
6.1.3. Pemphigoïde bulleuse et vaccinations	24
6.2. Pemphigoïde bulleuse et les agents physiques	25
6.2.1. Radiothérapie et pemphigoïde bulleuse.....	25
6.2.2. Ultra-violet et pemphigoïde bulleuse.....	25
6.2.3. Brûlures thermiques ou électriques	26
6.2.4. Geste chirurgical.....	26
6.3. Pemphigoïde bulleuse et transplantation	26
6.4. Pemphigoïde bulleuse et infection.....	27
VI. Clinique.....	28
1. Forme classique ou idiopathique.....	28
2. Formes cliniques	29
2.1. Pemphigoïde bulleuse sans bulles.....	29
2.2. Pemphigoïde bulleuse à type d'érythème figuré.....	30
2.3. Pemphigoïde bulleuse à type d'érythème polymorphe.....	30
2.4. Pemphigoïde bulleuse nodulaire	30
2.5. Lichen plan pemphigoïde.....	31
2.6. La pemphigoïde vésiculeuse.....	31
2.7. Pemphigoïde bulleuse érythrodermique.....	31
2.8. Pemphigoïde bulleuse de l'enfant.....	31
2.9. Pemphigoïde bulleuse localisée.....	32
3. Pemphigoïde bulleuse et médicaments	37

VII. Examens complémentaires	38
1. Bilan biologique	38
2. Etude histopathologique	38
2.1. Histopathologie de la forme classique.....	38
2.2. Histopathologie des variantes de la pemphigoïde bulleuse.....	39
3. Techniques immunologiques	40
3.1. Immunofluorescence directe.....	40
3.1.1. L'IFD sur une peau non clivée	40
3.1.2. L'IFD sur une peau clivée.....	41
3.2. Immunofluorescence indirecte	42
3.2.1. L'IFI sur substrat épithélial (non clivé)	42
3.2.2. L'IFI sur une peau humaine clivée.....	42
3.3. Techniques d'immunotransfert.....	42
3.4. Technique <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (ELISA).....	43
3.4.1. Test ELISA utilisant le système recombinant BP180.....	43
3.4.2. Test ELISA utilisant le système recombinant ELISA BP230.....	44
3.5. Immunoélectron microscopie	44
3.6. Autres techniques	44
3.6.1. Microscopie confocale par reflectance.....	44
3.6.2. Technique de <i>Biochip</i> (biopuce).....	45
3.6.3. Technique de <i>Fluorescence Overlap Antigen Mapping</i> (FOAM)	45
3.6.4. Technique de <i>Laser Scanning Confocal Microscopy</i> (LSCM)	45

VIII. Diagnostic positif	49
IX. Diagnostic différentiel.....	50
1. Diagnostic différentiel au stade de début	50
2. Diagnostic différentiel au stade de bulles	51
3. Eruptions non spécifiques prurigineuses du sujet âgé	52
X. Scores et critères d'évaluations de la réponse thérapeutique.....	53
1. Scores pour évaluer la qualité de vie	53
2. Le score ABSIS	53
3. Le score BPDAI	53
4. Critères d'évaluation de la réponse thérapeutique et définition des différents stades de la pemphigoïde bulleuse.....	54
5. Définition de la sévérité de la maladie	55
XI. Traitement.....	56
1. Buts du traitement.....	56
2. Principes du traitement de la pemphigoïde bulleuse	56
3. Armes thérapeutiques	57
3.1. Dermocorticoïdes.....	57
3.2. Corticothérapie systémique :	61
3.3. Traitement adjuvant	62
3.3.1. Immunosuppresseurs	62
3.3.2. Autres immunosuppresseurs	65
3.3.3. Antibiotiques et apparentés	66

3.3.4. Echanges plasmatiques (plasmaphérèse) et immunophérèse	68
3.3.5. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses.....	68
3.3.6. Biothérapie	69
4. Soins locaux.....	70
5. Autres mesures	71
6. Bilan préthérapeutique	72
7. Indication	72
7.1. Pemphigoïde bulleuse extensive (sévère).....	73
7.2. Pemphigoïde bulleuse limitée (modérée).....	74
7.3. Pemphigoïde bulleuse localisée.....	74
7.4. Pemphigoïde bulleuse corticodépendante ou traitement local impossible	75
7.5. Pemphigoïde bulleuse corticorésistante.....	75
7.6. Cas particuliers des sujets en très mauvais état général	75
7.7. Traitement de la Pemphigoïde bulleuse de l'enfant	76
XII. Le suivi	76
1. L'objectif.....	76
2. Fréquence des consultations	76
3. Examens complémentaires	77
4. Arrêt du traitement	77
XIII. Pronostic et mortalité	78
XIV. Travail expérimental	80
1. Problématique	80

2. Objectifs et buts de l'étude	81
3. Matériel et méthodes	81
3.1. Méthodes.....	82
3.1.1. La première étape (descriptive).....	82
3.1.2. La deuxième étape (analytique).....	83
3.2. Population d'étude et recrutement des cas.....	86
3.3. Sujets éligibles	87
3.4. Critères d'inclusion et de non inclusion.....	87
3.5. Recueil des données	89
3.5.1. Les informations recueillies à l'inclusion des cas de pemphigoïde bulleuse et des témoins.....	89
3.5.2. Le Recueil des résultats histopathologiques et immunologiques.....	91
3.6. Analyse statistique des données	96
3.6.1. Analyse descriptive.....	96
3.6.2. Analyse des données de l'étude cas-témoins.....	98
4. Résultats	99
4.1. Etude descriptive de la population de patients atteints de pemphigoïde bulleuse.....	102
4.1.2. Antécédents, comorbidités et prise de médicaments	102
4.1.3. Caractéristiques cliniques des patients atteints de pemphigoïde bulleuse.....	104
4.1.4. Résultats des examens complémentaires	112
4.1.5. Répartition selon les armes thérapeutiques.....	117
4.1.6. Comparaison entre la pemphigoïde bulleuse du sujet jeune et la pemphigoïde bulleuse du sujet âgé	120

4.1.7. Comparaison en fonction de la présence d'une affection neurologique associée à la pemphigoïde bulleuse.....	121
4.2. Résultats de l'étude cas témoins.....	123
4.2.1. Caractéristiques démographiques de la population des témoins.....	123
4.2.2. Répartition selon les pathologies rencontrées chez les témoins.....	124
4.2.3. Caractéristiques des cas et des témoins	125
4.2.4. Résultats de l'analyse multivariée.....	128
5. Biais de l'étude.....	131
5.1. Biais de sélection.....	131
5.2. Biais de classement	131
5.3. Biais de confusion	131
6. Discussion.....	132
6.1. Aspects démographiques.....	132
6.2. Facteurs associés	137
6.3. Aspects cliniques	146
6.4. Examens complémentaires	151
6.5. Traitement.....	156
7. Conclusion.....	159
8. Recommandations et perspectives.....	160
Références bibliographiques.....	163
Annexes.....	191
Résumé.....	199

Liste des abréviations

5FU : 5-Fluoro-Uracile
ABQOL : The Autoimmune Bullous Disease Quality of Life
ABSIS : The Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score
ACTH : Adréno Cortico Trophic Hormone
ADAM : A Disintegrin And Metalloproteinase
ADN : Acide Desoxy nucléotidique
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
ARA II : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
AVC : Accident vasculaire cérébral
BPAg : Bullous pemphigoid antigen
BPDAI : Bullous Pemphigoid Disease Area Index
C : Complément
CD2 : Cluster différenciation 20
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV : Cytomégalovirus
CPA : Cellule présentatrice d'antigène
CV : Cardiovasculaire
DBAI : Dermatoses bulleuses auto-immune
DIBP : Drug induced bullous pemphigoid
Dsg : Desmoglérine
EBA : Epidermolyse bulleuse acquise
EBV : Epstein-Barr virus
EN : Elastases neutrophilique
GMCSF : Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
HD : Hemidesmosome
HHV : Human Herpesvirus
HTA : Hypertension artérielle
IC : Intervalle de confiance
IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IFD : Immunofluorescence directe
IFI : Immunofluorescence indirecte
Ig : Immunoglobuline



IgIV : Immunoglobuline intra veineuse
IL : Interleukine
INF : Interféron
IRC : Insuffisance rénale chronique
JDE : Jonction dermo-épidermique
K : Kératine
KD : Kilo dalton
LB : Lymphocyte B
LT : Lymphocyte T
LTh : Lymphocyte T helper
LTreg : Lymphocyte T régulateur
MMP9 : Métalloprotéinase matricielle 9
OR : Odds ratio
PAS : Periodic acid schiff
PB : Pemphigoïde bulleuse
PDAI : Pemphigus Disease Area Index
PDT : photographie dynamique
PNE : polynucléaire éosinophile
PNN : polynucléaire neutrophile
PUVA : psoralène ultra violet A
RLB : Récepteur Lymphocyte B
RT : Radiothérapie
RU : Relative unite
TABQOL : Treatment of Autoimmune Bullous Disease Quality of Life
TLR : Toll like receptor
TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha
tPA : Plasminogene activateur tissulaire
TPMT : Thiopurine methyltransferase
uPA : urokinase plasminogene activateur
UV : Ultra violet
VEGF : Vascular endothelial growth factor
 γ GT : Gamma glutamyl-transpeptidases

Liste des figures

Figure 1 : Coupe histologique montrant un décollement sous épidermique avec visualisation de la membrane basale sans coloration spéciale (flèches) .	10
Figure 2: Microscopie électronique à faible grossissement.	10
Figure 3 : Schéma représentatif des différentes molécules de la jonction dermo-épidermique.	11
Figure 4: Représentation schématique de la structure des deux principaux antigènes de la pemphigoïde bulleuse avec leurs poids moléculaire	11
Figure 5: Schéma résumant les différentes étapes de la physiopathologie du décollement sous-épidermique au cours de la pemphigoïde bulleuse .	22
Figure 6 : Schéma représentatif des processus physiopathologiques impliqués dans la formation des bulles au cours de la pemphigoïde bulleuse	22
Figure 7: Bulles tendues à contenu séreux	33
Figure 8: Bulles et plaques inflammatoires au niveau de la face interne de la cuisse.	33
Figure 9: Lésions eczématiformes de la tête et du cou.	33
Figure 10: Erosions au niveau du palais osseux.	33
Figure 11: Lésions à type d'érythème centrifuge au niveau des jambes.	34
Figure 12: Grains de milium au niveau du dos de la main.	34
Figure 13: Lésions à type de prurigo au cours d'une pemphigoïde bulleuse.	34
Figure 14 : Pemphigoïde bulleuse vésiculeuse.	34
Figure 15(A et B): Pemphigoïde bulleuse dans sa forme érythrodermique.	35
Figure 16: Atteinte ombilicale au cours d'une pemphigoïde bulleuse	35
Figure 17: Lésions dysidrosiques au niveau des mains.	35
Figure 18 : Coupe histologique au faible grossissement d'une bulle entière sous-épidermique.	46

Figure 19: Coupe histologie montrant des éosinophiles à l'intérieure d'une bulle sous-épidermique.....	46
Figure 20: Coupe histologique montrant une spongiose intra-épidermique au cours d'une pemphigoïde bulleuse.....	46
Figure 21: Image histologique d'une bulle sous-épidermique avec une margination des éosinophiles le long de la membrane basale.	47
Figure 22 : A : Image histologique d'une bulle ancienne avec réépithélialisation, B : début de nécrose de l'ancien toit de la bulle avec un nouveau décollement sous-épidermique qui s'amorce.	47
Figure 23 : Image d'une immunofluorescence directe positive montrant un immunomarquage le long de la membrane basale (dépôts de C3).....	48
Figure 24: Aspect n-serrated à l'immunofluorescence directe haute résolution caractéristique du groupe pemphigoïde et aspect u-serrated caractéristique de l'EBA.....	48
Figure 25: Immunomarquage au niveau du toit de la bulle au cours d'une immunofluorescence indirecte sur peau clivée.	48
Figure 26 : Action des différentes thérapeutiques selon les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la pemphigoïde bulleuse	71
Figure 27: Diagramme de flux des cas de pemphigoïde bulleuse et des témoins.....	88
Figure 28 : Kit immunofluorescence indirecte sur double substrat (IIFT : <i>dermatology Mosaic</i> 20, Euroimmun).	95
Figure 29: Microscope Leica® utilisé dans la lecture de l'immunofluorescence directe et indirecte.....	95
Figure 30: Les deux plaques ELISA (BP230 et BP180) prêtes pour la lecture par le photomètre.	95
Figure 31 : Répartition des cas de pemphigoïde bulleuse selon le sexe.....	99

Figure 32 : Répartition selon les tranches d'âge	100
Figure 33 : Répartition des cas selon le centre hospitalier	101
Figure 34 : Répartition en fonction de la wilaya de résidence.....	101
Figure 35 : Répartition selon l'indice de Karnofsky	104
Figure 36 : Répartition selon le nombre de nouvelles bulles	105
Figure 37 : Répartition selon le type de lésions associées aux bulles	105
Figure 38 : Plaques inflammatoires du membre inférieur avec quelques lésions érosives.	106
Figure 39 : Plaques inflammatoires du tronc, surmontées par endroit de bulles.	106
Figure 40 : Plaques urticariennes et érosions au niveau du membre supérieur.....	106
Figure 41 : Lésions dysidrosiques plantaires au stade d'érosions.	106
Figure 42 : Pemphigoïde bulleuse avec des lésions eczématiformes au niveau des cuisses...	107
Figure 43 : Cicatrices à type de grain de milium.	107
Figure 44 (A et B) : lésions pigmentées associées aux bulles et aux plaques inflammatoires des jambes (A). Margination des éosinophiles associée à une incontinence pigmentaire (B).	107
Figure 45 : Répartition selon l'intensité du prurit.....	108
Figure 46 : Répartition selon la topographie des lésions.....	108
Figure 47 : Répartition selon le nombre de sites anatomiques touchés.....	109
Figure 48 : Répartition selon l'atteinte muqueuse	109
Figure 49 : Bulles et érosions de la muqueuse jugale.....	110
Figure 50 : Bulles et érosions de la muqueuse buccale.....	110
Figure 51 : Répartition selon le nombre de critères satisfaits	111
Figure 52 : Répartition selon le taux des éosinophiles circulants	112
Figure 53 : Répartition selon le contenu de la bulle.....	112
Figure 54 : Répartition selon le type de l'infiltrat dermique.....	113
Figure 55 : Répartition selon la margination des éosinophiles	113

Figure 56: Répartition selon les dépôts d'anticorps à l'IFD.....	114
Figure 57: Répartition selon les résultats de l'IFI sur substrat de l'œsophage de singe et sur substrat de peau clivée.....	114
Figure 58: Image histologique d'une bulle sous épidermique contenant des éosinophiles	115
Figure 59: Image histologique d'une importante margination des éosinophiles au cours d'une pemphigoïde bulleuse	115
Figure 60 : Dépôts d'IgG le long de la membrane basale à l'immunofluorescence directe...	115
Figure 61 : Immunomarquage au niveau du versant épidermique sur peau clivée	115
Figure 62: Répartition selon la positivité du test ELISA BP230 et BP180.....	116
Figure 63: Répartition selon l'utilisation des dermocorticoïdes	117
Figure 64: Répartition selon la classe de dermocorticoïde utilisée	117
Figure 65: Répartition selon l'utilisation de la corticothérapie	118
Figure 66: Répartition selon le type de corticoïde administré.....	118
Figure 67: Répartition selon les pathologies rencontrées chez les témoins	124
Figure 68 : Algorithme décisionnel pour le diagnostic de la pemphigoïde bulleuse	163

Liste des tableaux

Tableau I: Les différentes molécules de corticoïdes systémiques utilisées dans la pemphigoïde bulleuse	61
Tableau II: Tableau de contingence étude cas-témoins pemphigoïde bulleuse.....	85
Tableau III: L'âge moyen des cas de pemphigoïde bulleuse	100
Tableau IV: Répartition de l'âge moyen selon le sexe.....	100
Tableau V: Répartition selon les comorbidités et les antécédents	103
Tableau VI: Répartition selon les médicaments (classe thérapeutique) pris durant plus de ..	104
Tableau VII: Répartition selon les critères cliniques de diagnostic	111
Tableau VIII: Répartition selon les doses moyennes de la corticothérapie systémique.....	119
Tableau IX: Comparaison des caractéristiques cliniques, immunologiques et thérapeutiques entre la pemphigoïde bulleuse du sujet jeune et la pemphigoïde bulleuse du sujet âgé	120
Tableau X: Comparaison des caractéristiques cliniques, histopathologiques, immunologiques et thérapeutiques en fonction de la présence d'une affection neurologique associée	121
Tableau XI: Comparaison entre la pemphigoïde bulleuse extensive et la pemphigoïde bulleuse modérée selon la clinique, les examens complémentaires et le traitement	122
Tableau XII: Répartition de la population des témoins selon l'âge et le sexe	123
Tableau XIII: Caractéristiques des cas et des témoins selon l'âge et le sexe	125
Tableau XIV: Caractéristique des cas et des témoins selon les antécédents neurologiques et psychiatriques.....	125
Tableau XV: Caractéristiques des cas et des témoins selon les autres comorbidités	126
Tableau XVI: Caractéristiques des cas et des témoins selon les antécédents chirurgicaux ...	126

Tableau XVII: Caractéristiques des cas et des témoins selon les médicaments pris	127
Tableau XVIII: Comparaison univariée concernant les comorbidités associées	128
Tableau XIX: Comparaison univariée concernant les traitements pris au long cours	129
Tableau XX: Analyse en régression logistique multivariée des facteurs associés à la pemphigoïde bulleuse.....	130
Tableau XXI : Comparaison entre les études de différents pays selon l'incidence de la pemphigoïde bulleuse	132
Tableau XXII : Comparaison entre le pemphigus et la pemphigoïde bulleuse selon l'incidence et la fréquence rapportées par les différentes études	134
Tableau XXIII : Comparaison des études selon le sexe ratio et l'âge moyen	136
Tableau XXIV : Comparaison des études selon la prévalence des affections neurologiques au cours de la pemphigoïde bulleuse	138
Tableau XXV: Comparaison des études selon les différentes affections neurologiques associées pemphigoïde bulleuse	139
Tableau XXVI: Comparaison des études selon l'association de l'hypertension artérielle à la pemphigoïde bulleuse	140
Tableau XXVII: Comparaison des études selon l'association du diabète à la pemphigoïde bulleuse.....	141
Tableau XXVIII: Comparaison des études selon l'association d'insuffisance rénale chronique au cours de la pemphigoïde bulleuse	142
Tableau XXIX: Comparaison des études selon l'association d'une néoplasie au	143
Tableau XXX: Comparaison des études selon les médicaments associés à la pemphigoïde bulleuse.....	145
Tableau XXXI: Comparaison des études selon la sévérité de la pemphigoïde bulleuse	147
Tableau XXXII : Comparaison des études selon l'atteinte muqueuse	150

Tableau XXXIII : Comparaison des études selon la sensibilité et la spécificité des critères diagnostics cliniques.	151
Tableau XXXIV : Comparaison des études selon les résultats de l’histologie	152
Tableau XXXV : Comparaison des études selon les résultats de l’IFD	154
Tableau XXXVI : Comparaison des études selon les résultats de l’ELISA	155

Partie théorique

I. Introduction et généralités :

La peau est une structure complexe composée de l'épiderme, du derme et d'hypoderme. Le kératinocyte est la cellule principale de l'épiderme, l'adhésion des cellules kératinocytaires entre elles, ainsi qu'avec le derme, se fait par le biais de protéines qui ont un rôle-clé dans le maintien de l'intégrité cutanée [1].

La jonction dermo-épidermique comprend sur le plan moléculaire : les hémidesmosomes, les filaments d'ancrage et la lame basale, cette dernière est formée de deux couches (*lamina lucida*, *lamina densa*) [2].

L'hémidesmosome est une structure protéique intervenant dans la cohésion dermo-épidermique et comprend les deux antigènes mis en évidence par des techniques de biologie moléculaire : *bullous pemphigoid antigen 1* (BPAg1 ou BP230) localisé en intra-cytoplasmique et fixé à la plaque protéique de l'hémidesmosome (plectine) et *bullous pemphigoid antigen 2* (BPAg2 ou BP180) qui est transmembranaire [3] .

Certaines maladies congénitales comme les épidermolyses bulleuses héréditaires ou les dermatoses bulleuses acquises auto-immunes sont à l'origine de la survenue de bulles. La formation des bulles est due à l'absence totale de ces protéines d'adhésion dans le cas des épidermolyses bulleuses héréditaires et à la destruction de ces structures par des auto-anticorps au cours des dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI).

Les DBAI se subdivisent en deux groupes principaux :

- Les DBAI intra-épidermiques: c'est le groupe des pemphigus, qui est caractérisé par la fixation des auto-anticorps sur les desmosomes, provoquant ainsi une perte de la cohésion inter-kératinocytaires.
- Les DBAI sous-épidermiques caractérisées par la fixation des auto-anticorps sur les protéines responsables de l'adhésion dermo-épidermique, donnant des bulles sous-épidermiques. Ce groupe comporte plusieurs entités : la pemphigoïde bulleuse (PB), la pemphigoïde gravidique, la pemphigoïde cicatricielle, la dermatite herpétiiforme (DH), la dermatose à IgA linéaire et l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA). D'autres entités récemment identifiées sont incluses dans ce groupe, comme la pemphigoïde anti-p200 et le lichen plan pemphigoïde [4].

Les auto-anticorps anti-membrane basale peuvent être détectés par des techniques immunologiques, comme l'immunofluorescence directe (IFD), l'immunofluorescence indirecte (IFI) et les techniques ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) [5].

La PB est la plus fréquente des DBAI dans la population occidentale [6]. Son incidence est en nette augmentation ces dernières années [7]. Elle touche surtout les sujets âgés de plus de 70 ans [8]. Plusieurs facteurs de risque et des comorbidités sont associés à la PB, tels que les affections du système nerveux central et la prise de certains médicaments [9].

La fixation des auto-anticorps sur les cibles antigéniques, qui sont l'antigène 1 de la PB (BPAg1) et l'antigène 2 de la PB (BPAg2), induit une cascade immunologique et inflammatoire entraînant le clivage sous-épidermique [10].

Le diagnostic de la PB est suspecté cliniquement devant une éruption bulleuse prurigineuse, survenant chez un sujet âgé, associée à des plaques inflammatoires et/ou urticariennes. Les bulles sont tendues avec un signe de Nikolsky négatif, épargnant souvent les muqueuses, les lésions sont symétriques avec une prédilection pour les faces de flexion des membres, la face antéro-interne des cuisses et l'abdomen [4, 11, 12]. L'atteinte est classiquement étendue, on considère la PB étendue ou extensive si le nombre des nouvelles bulles par jour est supérieur à dix [13].

La biopsie d'une bulle intacte montre un décollement sous-épidermique, l'histologie ne permet pas de différencier la PB de la pemphigoïde cicatricielle, de l'EBA dans sa forme inflammatoire ou de la pemphigoïde p200 [14].

Les examens immunologiques sont nécessaires pour un diagnostic plus précis de la PB, tels que les techniques d'immunofluorescence et les techniques ELISA (BP230 et BP180) [15]. L'IFD sur une peau péri-bulleuse objective des dépôts d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale [16]. L'IFI permet de détecter dans le sérum des malades les anticorps circulants anti-membrane basale. À l'IFI sur peau clivée, les dépôts sont situés au niveau du versant épidermique [17].

Les techniques ELISA permettent de spécifier les auto-anticorps dirigés contre les deux principales cibles antigéniques de la BP (BP230 et BP 180) [18]. Plusieurs études ont démontré la corrélation entre le titre des anticorps anti-BP180 et la sévérité de la maladie [19].

Le traitement de la BP se base surtout sur la corticothérapie locale et systémique [20, 21]. Deux essais thérapeutiques ont confirmé l'efficacité de la corticothérapie locale seule dans le traitement de la PB, l'introduction des dermocorticoïdes en première intention dans le traitement de la PB a permis de diminuer les effets secondaires et la mortalité dus à la corticothérapie systémique et les traitements immunosuppresseurs [13, 22].

La BP est une affection d'évolution chronique marquée par des poussées rémissions, les rechutes à une année sont notées dans environ 29 % des cas [23].

Les complications au cours de la PB sont permanentes, elles sont directement liées à la maladie ou aux traitements utilisés [24].

Le taux de mortalité à 1 an est significativement élevé par rapport à la population témoin [7]. L'âge avancé des malades atteints de PB, les effets secondaires des traitements, les complications infectieuses et les comorbidités sont les facteurs liés à un taux élevé de mortalité [25].

II. Historique :

Le mot (pemphigoïde) vient du grec *pemphix* qui veut dire bulle et *eidos* pour forme. L'adjectif «bulleuse» est utilisé pour la distinguer des autres DBAI sous-épidermique.

L'histoire de la PB a commencé en 1940, par H. Talbott et WF. Lever, qui avaient suggéré dans un article publié dans le *Journal of investigative dermatology*, l'existence de deux formes de pemphigus vulgaire : une forme aiguë et une forme chronique. Dans cette dernière, l'évolution des lésions était plus lente avec une longue période asymptomatique et les lésions buccales, si elles sont présentes, apparaissent à un stade tardif [26]. Dans cette forme, le décès est dû surtout à l'âge avancé et aux comorbidités.

En 1942, Lever et Talbott ont soumis un article à la revue *Archives of Dermatology*, qui a été refusé par le comité de lecture de la revue. Dans cet article, ils ont repris les mêmes suggestions concernant les deux types de pemphigus vulgaire : un pemphigus malin dit aigu et un pemphigus bénin dit chronique [26].

En 1943, A. Civatte avait décrit la présence d'une acantholyse caractéristique au cours du pemphigus. Puis, il a reconnu, dans ses publications ultérieures, l'existence de deux

dermatoses bulleuses chroniques, le pemphigus avec une acantholyse et la DH avec une bulle sous-épidermique sans acantholyse [26].

Après la fin de la Seconde Guerre mondiale, Lever, en s'appuyant sur les travaux de Civatte, avait réexaminé son matériel histologique. Il a confirmé l'existence d'une acantholyse et d'une bulle intra-épidermique dans tous les cas de pemphigus vulgaire dit aigu. Par contre, dans les cas de pemphigus vulgaire dit chronique, l'acantholyse était absente avec une bulle sous-épidermique. Ensuite, il a démontré que le pemphigus dit chronique était différent du pemphigus vulgaire aigu sur le plan histologique et différent de la dermatite herpétiforme sur le plan clinique. Lever avait conclu qu'il s'agissait d'une entité différente du pemphigus et il a décidé de l'appeler *bullous pemphigoid* [26].

En 1953, Lever était le premier à décrire la PB comme une nouvelle entité dans un article publié dans la *revue Médecine*. Durant la même année, Brennan et Montgomery puis Rook et Waddington ont rapporté respectivement une série de 20 cas et de 38 cas de PB [27, 28].

En 1957, au cours du onzième congrès mondial de dermatologie, qui s'est tenu à Stockholm, Brocq avait reconnu la différence entre la PB et la DH et il a approuvé les résultats de Lever [26].

En 1964, Beutner et Jordan ont mis en évidence les anticorps anti-substance intercellulaire dans le pemphigus [29].

En 1966, Marks et *coll.* ont rapporté l'association de la DH à une malabsorption intestinale due à une atrophie villositaire, mais absente dans la PB [26].

En 1967, Jordon et *coll.* ont démontré par immunofluorescence que les patients atteints de PB présentaient des auto-anticorps circulants anti-membrane basale [30].

En 1971, Van Der Meer avait découvert que les dépôts anticorps étaient de type IgG dans la PB et de type IgA dans la DH [26].

III. Rappel histologique :

La structure de la peau est complexe. Elle comprend, avec ses annexes, tous les tissus histologiques, sauf les tissus osseux et cartilagineux. Elle se subdivise en 4 régions superposées de la surface vers la profondeur : l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme. La jonction dermo-épidermique comme son nom l'indique sépare l'épiderme du derme, la complexité de sa structure et son importance fonctionnelle en font une zone à part entière.

III.1. La jonction dermo-épidermique [2]

III.1.1. Histogenèse :

Des papilles dermiques dites primaires sont présentes dès le troisième mois de la vie intra-utérine. Secondairement à leur sommet, l'épiderme prolifère et s'enfonce dans la papille, créant une crête épidermique au sommet de laquelle débouche un canal excréteur de glande sudoripare, entourée de deux papilles dermiques secondaires.

III.1.2. Microscopie optique :

En microscope optique, la jonction dermo-épidermique n'est pas individualisée après une coloration de routine ; elle n'est vue qu'après colorations spéciales : *periodic acid schiff* (PAS), coloration argentique ou Giemsa lent sur coupes semi-fines (Fig.1). Elle apparaît entre les kératinocytes basaux et le derme papillaire comme une ligne ondulée, fine et homogène, de 0,5 à 1 μ d'épaisseur, où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme dites "crêtes épidermiques" et les saillies du derme dans l'épiderme dites "papilles dermiques". Au niveau de la peau fine, les papilles dermiques sont distribuées au hasard et leur présence ne se traduit pas au niveau de la surface de l'épiderme.

III.1.3. Microscopie électronique :

En microscopie électronique, la structure de la jonction dermo-épidermique est beaucoup plus complexe. Elle comprend de l'épiderme vers le derme :

- la membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme (kératinocytes, mélanocytes et cellules de Merkel) ;
- la *lamina lucida* claire aux électrons de 20 à 40 nm d'épaisseur ;
- la *lamina densa* dense aux électrons, d'épaisseur variable avec l'âge (30 à 60 nm).

En plus de cette ultrastructure basique, similaire à celle des autres lames basales de l'organisme, la jonction dermo-épidermique présente au niveau des kératinocytes basaux des complexes d'ancrage de l'épiderme sur le derme, constitués par (Fig.2) :

- Un hémidesmosome
- Des filaments d'ancrage
- Un épaissement de la *lamina densa*
- Des fibrilles d'ancrage
- Des plaques d'ancrage dermiques.

Les hémidesmosomes : d'une longueur de 200 nm, présentent une plaque dense intracytoplasmique, de 15 à 25 nm d'épaisseur, dédoublée avec une partie externe accolée à la membrane cytoplasmique des kératinocytes et une partie interne sur laquelle se fixent les tonofilaments. La ligne dense extracellulaire de 7 à 9 nm d'épaisseur, parallèle à la membrane cytoplasmique, est séparée d'elle par un espace de 10 nm d'épaisseur.

La *lamina lucida* : est traversée en regard des hémidesmosomes et perpendiculairement à la membrane cytoplasmique des kératinocytes par les **filaments d'ancrage** de diamètre 5 à 7 nm.

Les fibrilles d'ancrage : naissent perpendiculairement de la *lamina densa* et plongent dans le derme sur une longueur en moyenne de 340 nm. Elles s'enchevêtrent parfois à leurs extrémités formant ainsi des boucles allant d'une partie à l'autre de la *lamina densa*. Ailleurs, elles se terminent sur des structures dermiques dites "**plaques d'ancrage**". Elles ont une épaisseur de 20 à 60 nm s'élargissant à leur extrémité. Leur partie médiane présente des bandes de périodicité irrégulière : denses épaisses et claires fines.

Les "fibres de réticuline", constituées de collagène III à striation périodique, restent à distance de la *lamina densa*. Elles correspondent au matériel PAS positif observé en microscopie optique. En revanche, entre la *lamina densa* et les fibres d'élaunine (situées à la jonction du

derme papillaire derme réticulaire) sont tendues des microfibrilles correspondant aux fibres oxytalanes du réseau élastique cutané vues en microscopie optique.

III.1.4. Immunohistochimie :

Les études immunohistochimiques ont montré qu'il existe au niveau de la jonction dermo-épidermique des constituants spécifiques, différents des constituants universels des membranes basales, particulièrement importants dans le maintien de l'intégrité dermo-épidermique (Fig.3) :

- L'antigène BP 230 au niveau de la plaque d'ancrage des tonofilaments des hémidesmosomes ;
- L'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ et l'antigène BP 180 (ou collagène XVII), molécules transmembranaires des hémidesmosomes ;
- La laminine 5 et la laminine 6 au niveau des filaments d'ancrage ;
- le collagène VII au niveau des fibrilles d'ancrage.

III.1.5. Structure moléculaire de l'hémidesmosome :

III.1.5.1. Intégrine $\alpha 6 \beta 4$:

Dans son domaine intracellulaire, l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ interagit avec la plectine et la BPAg1 et permet une forte liaison avec les filaments intermédiaires de kératine [31].

Le domaine extracellulaire de la sous-unité $\alpha 6$ forme une liaison avec la BPAg2, le CD151 et la laminine 332 [32, 33].

III.1.5.2. Laminine :

Les laminines sont composées par l'assemblage de 3 chaînes polypeptidiques : α (alpha), β (bêta) et γ (gamma). Ces trois chaînes, codées par des gènes distincts, sont reliées entre elles par des ponts disulfures. Les laminines ont une morphologie en croix asymétrique avec trois bras courts et un bras long. Les extrémités N-terminal et C-terminal correspondent respectivement aux bras courts et au bras long.

Laminine 332:

La laminine 332 est le composant majeur des filaments d'ancrages, elle permet la liaison moléculaire entre les keratinocytes basaux et la partie supérieure du derme. Elle est composée de trois chaînes de polypeptide ($\alpha 3$, $\beta 3$, $\gamma 2$) [34]. La lamine 332 est la cible antigénique de la pemphigoïde cicatricielle.

Laminine $\gamma 1$:

La laminine $\gamma 1$ est le composant de plusieurs laminines telles que la laminine 111. Elle est responsable de l'interaction avec les intégrines et le collagène IV au niveau de la membrane basale [35]. La lamine $\gamma 1$ a été identifiée récemment comme la cible antigénique principale de la pemphigoïde p200 [36].

III.1.5.3. *Bullous Pemphigoid Antigen 1 (BPAG1) isoforme-e :*

La protéine BPAG1 fait partie de la famille des plakines (Fig.5), elle permet la liaison entre les intégrines et les filaments intermédiaires de cytokératines (K5, K14). La BPAG1 est l'antigène reconnu par le sérum des patients atteints de PB [37]. Le gène de la BPAG1 est localisé sur le chromosome 6p12.1 [38]. Il existe plusieurs isoformes, mais quatre variantes majeures sont rencontrées dans les différents tissus (BPAG1-a, BPAG1-b, BPAG1-e et BPAG1-n). On retrouve la PBAG1-a et la BPAG1-n dans le système nerveux, la BPAG1-b dans le muscle et la BPAG1-e dans la peau [39].

La BPAG1-e est le seul isoforme associé au hemidesmosome. C'est une protéine de 230 KD, elle présente une similitude avec la plectine. Elle comprend des sites de liaison avec l'intégrine $\alpha 6\beta 4$, BPAG2 et les filaments intermédiaires de kératine (K5 et K14) [40]. La liaison avec l'intégrine $\beta 4$ et l'BPAG2 est assurée par le domaine N terminal [41, 42]. La liaison à la K5 se fait par l'intermédiaire du domaine C terminal [43]. La BPAG1-e joue ainsi un rôle majeur dans la stabilité de l'hemidesmosome.

III.1.5.4. *Bullous Pemphigoid Antigen 2 (BPAG2)* :

La BPAG2 est une protéine, identifiée initialement comme un antigène reconnu par les anticorps des malades atteints de PB, puis incriminée plus tard dans les épidermolyses bulleuses jonctionnelles [44].

Le gène qui code pour la BPAG2 (COL17A), est localisé sur le chromosome 10q2 4.3[45, 46]. L'expression de la BPAG2 est limitée aux épithéliums stratifiés et pseudostartifiés [47]. C'est une protéine transmembranaire de 180 KD avec un domaine intra-cellulaire globulaire N terminal, un domaine transmembranaire court et une partie extracellulaire C terminal (Fig.5). Cette dernière est composée de 15 régions collagéniques, séparées par 16 régions non collagéniques. La région juxta membranaire du domaine extracellulaire est appelée domaine NC16A qui confère une flexibilité à la molécule [48].

Le domaine intra-cellulaire de la BPAG2 est en contact avec la plaque externe de l'hémidesmosome, le domaine extra-cellulaire traverse la lamina lucida et se met en contact avec la partie supérieure de la *lamina densa* [44].

La partie extra-cellulaire est constamment détachée de la surface cellulaire, par le biais des protéines ADAM (*A Disintegrin And Metalloproteinase*), donnant un fragment de 120 KD appelé aussi LAD.1 ou ectodomaine [49].

La BPAG2 contient plusieurs sites de liaison avec les protéines hémidesmosomales, le domaine cytoplasmique est liée à la plectine et l'intégrine $\beta 4$, le domaine extracellulaire est liée à l'intégrine $\alpha 6$ et la laminine 332 [41].

Le rôle exacte de la BPAG2 n'est pas connu, mais on suggère son implication dans la phase de détachement des keratinocytes de la membrane basale [50].

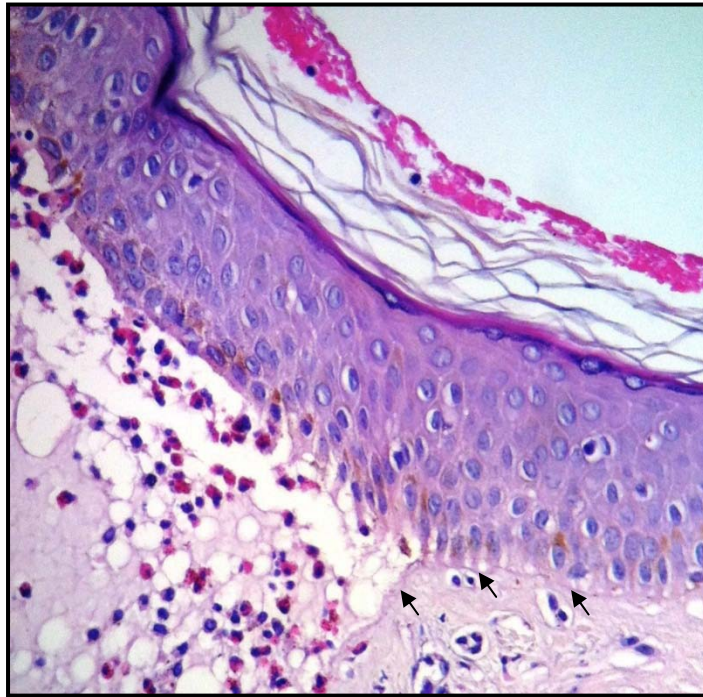


Figure 1 : Coupe histologique montrant un décollement sous épidermique avec visualisation de la membrane basale sans coloration spéciale (flèches).
Collection Dr MO. Ait Si Ali, Dr M. Medjamia

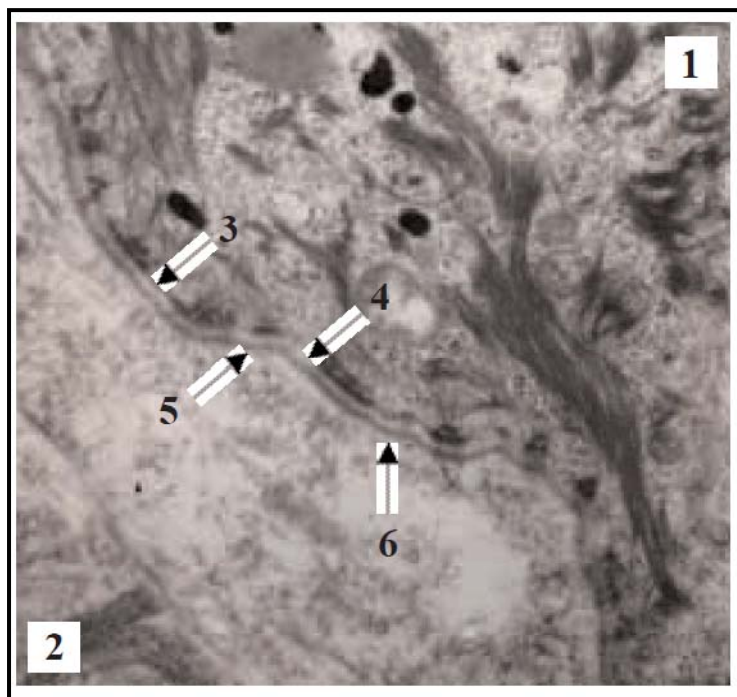


Figure 2: Microscopie électronique à faible grossissement.
1 = épiderme, 2 = derme, 3 = membrane cytoplasmique, 4 = *lamina lucida*, 5 = *lamina densa*, 6 = zone des fibrilles d'ancrage [2].

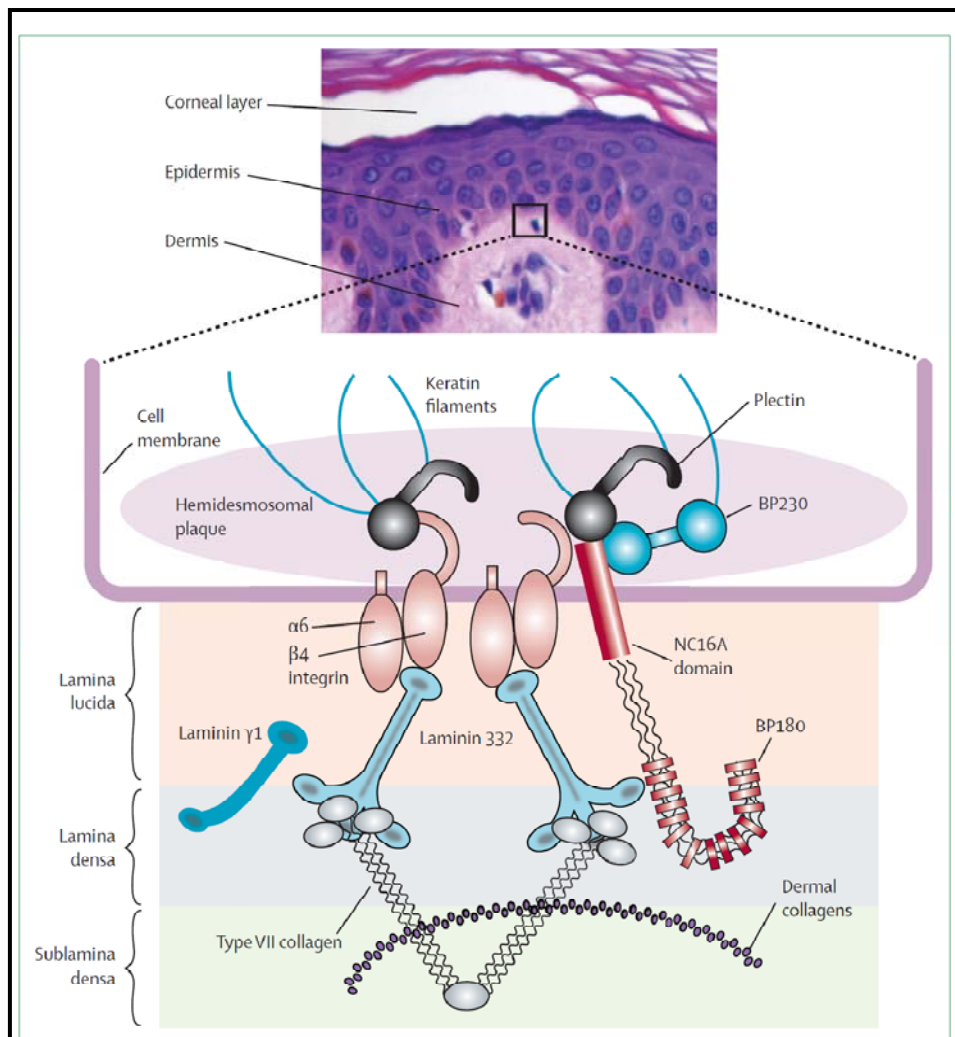


Figure 3 : Schéma représentatif des différentes molécules de la jonction dermo-épidermique [1].

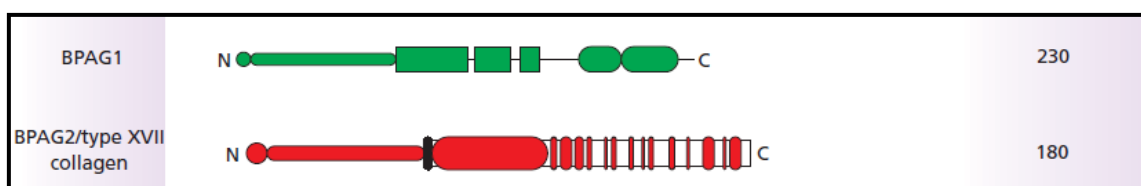


Figure 4: Représentation schématique de la structure des deux principaux antigènes de la pemphigoïde bulleuse avec leurs poids moléculaire, BPAG (antigène de la pemphigoïde bulleuse) [1].

IV. Epidémiologie :

IV.1. Incidence et prévalence :

La PB est la plus fréquente des DBAI dans l'occident [8, 51-53].

En 1995, l'incidence des DBAI en France était estimée à 10,4 (nouveaux cas par million d'habitants et par an), chaque année 406 à 436 nouveaux cas de PB sont diagnostiqués [51].

En fait, l'incidence de la PB varie selon les études et les pays, une augmentation de l'incidence était constatée dans plusieurs études [7, 52]. En Europe, l'incidence la plus élevée est rapportée en Grande-Bretagne avec 43 (nouveaux cas/1 million d'habitants/an) [8, 52, 54]. En France, l'incidence est passée de 7 (nouveaux cas/1 million d'habitants/an), en 1995 [51] à 21,7 (nouveaux cas/1 million d'habitants/an), en 2012 [7]. En Grande-Bretagne, l'incidence a presque quadruplé sur une période de 3 ans, elle est passée de 14 (nouveaux cas/1 million d'habitants/an), en 2005 [55] à 43 (nouveaux cas/1 million d'habitants/an), en 2008 [52].

L'augmentation de l'incidence de la PB en France et en Grande-Bretagne est due à plusieurs facteurs : le vieillissement de la population, l'augmentation de la fréquence des pathologies neurologiques, l'utilisation fréquente des médicaments tels que les diurétiques et les psychotropes ainsi que la description de plus en plus de formes cliniques atypiques [7].

L'incidence de la PB augmente significativement après l'âge de 75 ans, elle est estimée à 200 (nouveaux cas/1 million d'habitants/an) [55].

Au Moyen-Orient et en Tunisie, la PB est moins fréquente que le pemphigus [56-58].

En Tunisie, les DBAI représentaient 0,22 % de l'ensemble des affections dermatologiques, le pemphigus représentait 52,9 % et la PB 23,6 %, ce qui classe la PB en deuxième position après le pemphigus [58]. Des études iraniennes sur les DBAI avaient rapporté une fréquence de la PB située entre 8,61 % et 12,5 %, largement inférieure à celle du pemphigus, qui est évaluée entre 78 % et 82,9 % [59, 60]. La PB est deux fois moins fréquente que le pemphigus dans la population koweïtienne [57].

En Algérie, de rares études sur les DBAI, comme celle réalisée à Alger par Raissi-Kerboua et à Tlemcen par Boudghene-Stambouli, ont noté une légère prédominance de la PB par rapport au pemphigus et aux autres DBAI sous-épidermique [61, 62].

IV.2. L'âge :

IV.2.1. PB du sujet âgé :

La PB est une pathologie du sujet âgé au alentour de 70 ans [63]. L'âge moyen varie selon les études et les ethnies. En Europe, il est situé entre 77 et 82,6 ans [7, 8, 52]. Actuellement en France et en Grande-Bretagne la PB touche de plus en plus les sujets aux alentours de 80 ans [7, 24, 52, 64]. Une nette progression de la moyenne d'âge a été constatée par rapport aux années quatre-vingt-dix, ce qui a été expliqué par le vieillissement de la population générale [7]. En Guadeloupe, l'âge moyen est de 86,3 ans, au USA il est de 75,2 ans [65]. En Iran et en Corée du Sud, l'âge moyen est respectivement de 64 et 69 ans [59, 66]. En Tunisie, l'âge moyen est inférieur à 70 ans, il est situé entre 67 et 68 ans [56, 58]. En Algérie, Raissi Kerboua et *coll.* avaient rapporté un âge moyen de 57 ans [61].

Le risque de survenue de la PB chez les sujet âgés de plus de 90 ans est 297 fois supérieur par rapport aux sujets de 60 ans [63].

IV.2.2. PB du sujet jeune :

La PB reste l'apanage du sujet âgé, mais plusieurs observations ont été décrites chez les sujets de moins de 60 ans [61, 67].

IV.2.3. PB de l'enfant :

La PB de l'enfant est rare, son incidence est estimée à 23,6 (nouveaux cas/1 million d'habitants/an) [68]. La dermatose à IgA linéaire est la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes chez l'enfant (41,7%). La PB représente 16,7 % de l'ensemble des DBAI de l'enfant [69]. Il existe deux pics d'incidence chez l'enfant, un pic à 4 mois et un autre à 8 ans [68].

Quatre vingt et un cas de PB chez le nourrisson de moins de 1 an ont été publiés entre 1977 et 2013, l'âge moyen était de 4 mois, 80 % des nourrissons étaient âgés entre 3 et 5 mois [70].

La PB de l'enfant semble toucher les filles plus que les garçons, une étude israélienne avait rapporté 78 cas de PB de l'enfant, publiés jusqu'à 2008 [68].

IV.3. Le sexe :

La plupart des études ont rapporté une nette prédominance féminine de la PB. En Europe, le sexe ratio (femme/homme) est situé entre 1,04 et 1,59 [7, 8, 52, 63]. En Tunisie, on a rapporté une prédominance masculine avec un sexe ratio (femme/homme) de 0,64 [58]. Certaines études ont noté que le sexe masculin présente un risque de développer une PB 19 fois supérieur par rapport au sexe féminin [63].

IV.4. Facteurs de risque de la PB :

IV.4.1. Affections neurologiques et psychiatriques associées à la PB :

La prévalence des affections neurologiques au cours de la PB varie entre 16 et 55,8 % [24, 71-73]. Dans une étude polonaise, qui a englobé 94 cas de PB, la prévalence des affections neurologiques était de 27,66 %, les AVC représentaient 12 % [74].

Plusieurs études cas-témoins ont été menées sur les comorbidités associées à la PB, certains auteurs ont identifié plusieurs facteurs de risque de la PB. Les affections neurologiques et la prise au long cours de certains médicaments sont les facteurs les plus incriminés [75]. Une association significative était notée avec les AVC (OR : 3,3), la démence (OR : 4,81) et la schizophrénie (OR : 2,56) [9]. Les troubles neurologiques précèdent le tableau de PB dans 72 % des cas (en moyenne 5,5 ans) [72] .

La prévalence de la maladie de Parkinson dans la population polonaise est estimée à 5,32 % chez les patients atteints de PB [74]. Le risque de développer une PB chez des patients atteints d'une maladie de Parkinson est 8 fois supérieur par rapport aux témoins [76]. Dans une étude cohorte incluant 9317 PB, le risque relatif de survenue d'une affection neurologique motrice chez les patients atteints de PB est trois fois supérieur par rapport aux témoins et le risque relatif de survenue de PB chez des patients atteints d'une affection neurologique motrice est deux fois supérieur par rapport aux témoins [77].

IV.4.2. PB et psoriasis :

L'association PB et psoriasis a été décrite dans plusieurs études [78]. Dans une série de 145 cas de DBAI associés au psoriasis, la PB est la DBAI la plus associée au psoriasis (63,4 %), le délais entre le psoriasis et la survenue de la DBAI était de 14,6 ans en moyenne [79].

IV.4.3. PB et diabète :

L'association diabète et PB n'est pas fréquente, cependant quelques études ont rapporté une fréquence élevée du diabète chez les patients atteints de PB par rapport à la population générale [80]. Kibsgaard avait rapporté une prévalence du diabète de 14,7 % au cours de la PB, largement derrière les maladies cardiovasculaires et les affections neurologiques avec respectivement une prévalence de 71 % et de 37 % [24].

IV.4.4. PB et risque thrombotique :

Plusieurs études ont démontré une activation de la cascade hémostatique au cours de la PB. Marzano en 2009 puis Tedeschi et Cugno en 2015 ont démontré que la cascade hémostatique est activée dans la PB par les éosinophiles et corrélée avec la sévérité de la maladie, suggérant ainsi un possible risque de thrombose au cours de la PB [81-83]. L'éosinophile via les protéines cationiques qu'il sécrète, augmente les facteurs prothrombotiques (fragment F1 et F2 de la prothrombine, D-dimer) [83, 84]. On a objectivé une nette diminution des facteurs prothrombotiques au cours des PB en rémission [82].

IV.4.5. PB et néoplasie :

L'association PB et néoplasie est un sujet de controverse, une étude japonaise a rapporté une prévalence des néoplasies au cours de la PB de 10,4 % et une incidence de 33,3 % chez les sujets de plus de 50 ans [85]. Une association plus fréquente avec les cancers digestifs est décrite dans la population japonaise [86]. Dans la population allemande, c'est les hémopathies malignes qui sont le plus souvent associées à la PB. La prévalence de la PB chez les cancéreux est très faible, de l'ordre de (0,032 %) [87]. Dans 66,6 % des cas, le cancer était de survenue récente, mais l'association n'était pas significative par rapport aux témoins [88].

4.6. PB et médicaments :

La prise d'au moins un médicament est retrouvée chez 87 % des malades atteints de PB [73] . Les diurétiques et les neuroleptiques sont considérés comme des facteurs de risques de la PB. Il existe un risque élevé deux à trois fois de survenue d'une PB chez les patients sous diurétiques ou neuroleptiques par rapport aux témoins [89]. Les diurétiques de l'anse sont les plus incriminés (OR : 3,8) [90].

IV.5. Génétique et PB :

HLA-DQB1*0301 est associé à la PB chez les patients caucasiens [91]. HLA DRB1*04, DRB1*1101et DQB1*0302 augmentent la susceptibilité à la PB dans la société japonaise [92, 93]. Une étude allemande avait identifié une association entre le polymorphisme du gène mitochondrial qui code pour l'ATP synthétase 8 (*MT-ATP8*) et la susceptibilité à la PB [94].

V. Physiopathologie :

La PB est une maladie spécifique d'organe. La majorité des patients atteints de PB possèdent des auto-anticorps de type IgG anti-BP180 dirigés contre le domaine extracellulaire non collagénique juxta-membranaire de 16 AA (NC16A) et anti BP230. Des études récentes ont identifié la présence de lymphocyte B (LB) mémoire spécifique du domaine NC16A [95, 96]. Les sujets atteints de PB présentent des lymphocytes T (LT) auto-réactive reconnaissant le domaine NC16A et ils présentent un profil cytokinique mixte Th1/Th2. Le profil Th1 par l'intermédiaire de $INF\gamma$ induit la production des IgG1 et des IgG2, le profil Th2 par l'intermédiaire des cytokines IL4, IL5 et IL13 induit la production des IgG4 et des IgE. La détection des anticorps anti BP180 et BP230 type IgG1, IgG4 et IgE chez les patients atteints de PB suggère une réponse mixte Th1 et Th2 [97].

Chez les patients atteints de PB, les auto-antigènes de la membrane basale (BP180 et BP230) sont capturés et présentés aux LT par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) en liaison avec le complexe CMH, ces LT reconnaissent les épitopes spécifiques et déclenche la sécrétion des cytokines, induisant la stimulation des LB et la sécrétion des auto-anticorps [98].

Dans le pemphigus et les autres maladies auto-immunes, l'activation de l'auto-immunité est déclenchée par la perte de la tolérance en soi des LT et LB. On a suggéré un déséquilibre entre les LT helper (LTh) auto-réactives et les LT régulateurs (LTreg) à l'origine du déclenchement de la réaction auto-immune. Un déficit en LTreg était noté chez les sujets atteints de PB [99, 100].

Cette interaction entre les LT auto-réactives et les LTreg était abordée dans de nombreux travaux. Certains auteurs ont démontré un rôle important des LTreg surtout le sous-type Treg1s, mais d'autres n'ont pas observé de réduction des LTreg [101, 102].

En plus des mécanismes d'auto-immunité impliqués dans la pathogénie de la PB, l'inflammation occupe une place primordiale dans la formation des bulles, celle-ci est plus intense dans la PB par rapport à autres DBAI telle que le pemphigus [98].

La cascade inflammatoire, aboutissant à la formation des bulles, est déclenchée par les auto-anticorps via la voie LTh/LTreg et la voie des TLR ou bien par la voie des Th17 sans l'intervention des auto-anticorps (Fig.5).

V.1. Rôle pathogénique des anticorps anti BP180 et BP230 :

L'association significative entre l'augmentation des IgG anti-épitope du fragment extracellulaire de la BP180 (IgG1 et IgG4) et la sévérité de la maladie est connue universellement [103]. Récemment, il a été démontré aussi une augmentation des IgE anti BP180 et leur corrélation avec la sévérité de la maladie au cours de la PB [95].

Les IgG1, IgG4 et IgE sont les principaux auto-anticorps qui interviennent dans la formation des bulles quelque soit le mécanisme.

Une controverse concernant le rôle des anticorps anti BP230 a été soulevée, car l'antigène BP230 est intra-cytoplasmique, donc il est inaccessible aux auto-anticorps. Par ailleurs, il a été démontré que les anticorps anti BP230 sont activement impliqués dans les dommages tissulaires et ils sont capables d'atteindre leur cible intracellulaire et induire une réponse inflammatoire sans l'intervention des anticorps anti BP180 [104].

En 2007, Kasperkiewicz a suggéré un épiphénomène des kératinocytes altérés, qui est à l'origine de la formation isolée des bulles par les anticorps anti BP 230 [97]. Le même auteur avait aussi démontré que les anticorps anti BP230 sont souvent associés à des BP localisées [95, 97].

V.2. La voie des Toll Like Récepteur (TLR) :

D'autres mécanisme d'auto-immunité ont été explorés dans la PB, tels que la voie de l'activation des *Toll Like Récepteur* (TLR), déjà suggérée dans le pemphigus. Les auto-antigènes activent directement les LB indépendamment des LT par le biais de la voie ligand des récepteurs du LB (RLB) et TLR, provoquant une baisse de la tolérance du soi [99]. Secondairement, il y a activation des LT déclenchant ainsi une réaction auto-immune.

V.3. La voie TH17 :

Les lymphocytes Th17 avec les cytokines IL17 jouent un rôle supplémentaire dans la pathogénie de la PB. Cette voie est évoquée devant l'existence de l'infiltrat neutrophilique et éosinophilique au cours de la PB, qui n'est pas expliquée par la seule action des auto-anticorps. IL17 joue un rôle important dans de nombreuses maladies auto-immunes et participe

à la production des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL1, IL6, IL8, GMCSF, MMP9 et MMP13). Ces cytokines jouent un rôle dans la pathogénie de la PB et induisent le recrutement des polynucléaires neutrophiles (PNN) et éosinophiles (PNE), IL17 présente aussi une action sur la voie Th2 [105].

Plusieurs études ont évalué quantitativement l'IL17 lésionnel, au stade de début de la PB [106]. Les taux retrouvés sont plus élevés par rapport au pemphigus et l'effondrement des LTreg était plus important. Ces résultats expliquent la différence pathogénique entre le pemphigus et la PB, ainsi une inflammation intense est nécessaire pour provoquer le décollement dans la PB [107].

V.4. Formation des bulles :

Le mécanisme pathogénique induisant à la formation des bulles par l'action des anticorps anti-membrane basale se résume en 4 étapes (Fig.6) :

- 1- Activation du complément ;
- 2- Recrutement des cellules inflammatoires ;
- 3- Activation des enzymes protéolytiques ;
- 4- Interférence avec l'adhésion des molécules hemidesmosomales.

V.4.1. Activation du complément :

La neutralisation des auto-anticorps de la cible antigénique provoque une activation du complément. Le rôle du complément a été mis en évidence chez la souris, en fait les souris qui présentent un déficit en complément ne développent pas de lésions bulleuses [108].

Les anticorps de la PB fixent le complément in vitro et le C3 est détecté par l'IFD chez la majorité des patients atteints de PB le long de la membrane basale, en peau périlésionnel et lésionnel [97].

V.4.2. Dégranulation des cellules mastocytaires :

Les bulles sous-épidermiques induites par les auto-anticorps, dépendent des cellules mastocytaires, qui jouent un rôle essentiel dans la cascade inflammatoire. La dégranulation des mastocytes peut être induite par l'activation du complément (fragment C3a et C5a).

Le déficit total en C5 inhibe la dégranulation des mastocytes [97]. Par ailleurs, les IgE peuvent aussi provoquer la dégranulation des mastocytes.

Il a été suggéré que les IgE anti BP180 liés aux PNE et aux mastocytes présentent une grande affinité aux récepteurs IgE, au niveau de la peau lésionnelle, l'exposition de ces cellules au domaine NC16A déclenche la dégranulation [109].

Les arguments en faveur de cette voie sont la présence dans la peau des patients atteints de PB de cellules mastocytaires, des PNE liant les IgE et une corrélation du taux des IgE avec la sévérité de la maladie [95]. La dégranulation des mastocytes de plusieurs médiateurs de l'inflammation comme les leucotriènes, *palatet activator factor*, TNF α et les autres cytokines favorise le recrutement des cellules de l'inflammation.

V.4.3. Accumulation des polynucléaires éosinophiles, des polynucléaires neutrophiles et des enzymes protéolytiques :

La margination des PNE le long de la membrane basale et la libération de leurs enzymes protéolytiques, comme les élastases neutrophilique (EN), cathepsine G, collagénases, plasminogène activateur, plasmine et métalloprotéinases (MMP2, MMP9, MMP13) compromettent la cohésion dermo-épidermique [83, 97].

Dans le modèle animal, c'est les PNN qui prédomine, alors que chez les patients atteints de PB les PNE sont majoritaires dans l'infiltrat inflammatoire. L'infiltration précoce par les PNE est cruciale pour le développement des lésions bulleuses. Dans la PB, on note une accumulation importante des cytokines et des facteurs solubles, qui provoquent un chimiotactisme et une activation des PNE. La sécrétion des MMPs, élastases et des gélatinases contribue aussi aux dommages tissulaires.

L'augmentation du taux de PNE dans le sang périphérique conforte cette voie et confirme le rôle des PNE dans le déclenchement et/ ou l'évolution de la PB chez l'Homme [81, 97].

V.4.4. Phénomènes protéolytiques et formation des bulles :

La libération des MMP9 et des EN par les polynucléaires (PNN et PNE) provoque une dégradation de la matrice protéique extra-cellulaire et l'ectodomaine de la BP 180, ce qui est à l'origine de la formation des bulles [97]. Dans le modèle expérimental, la souris modifiée génétiquement avec un déficit en EN ou en MMP9 ne développe pas de bulles [95].

Une interaction entre la MMP9, l'EN et le système plasminogène plasmine est noté durant la phase protéolytique de la PB expérimentale. Dans le stade initial du décollement, le MMP9 est fortement activé par le plasminogène formé par le plasminogène activateur tissulaire (tPA) et/ou urokinase plasminogène activateur (uPA). Une élévation de l'expression et de l'activité de la tPA dans les kératinocytes humains normaux, stimulés par des anticorps anti BP180 humains a été rapportée [98]. En plus du plasminogène, des protéases spécifiques mastocytaires (MCP-4 : chymase) sont aussi capables d'activer le MMP9. Le MMP9, à son tour, peut inactiver le α 1-protéinase inhibiteur (inhibiteur physiologique de EN) [95].

V.5. Mécanisme alternatif direct :

En plus de l'activation du complément, il a été suggéré une action directe des auto-anticorps sur les antigènes de la PB sans l'intervention des cellules inflammatoires, comme le modèle étudié dans le pemphigus [98]. Une simple liaison du domaine variable de l'auto-anticorps avec l'antigène BP180 déclenche la formation des bulles. En effet, chez les patients atteints de PB, on note une prédominance des auto-anticorps de sous classe IgG4, ces derniers ne fixent pas le complément. D'autres mécanismes directs de la formation des bulles par les auto-anticorps ont été explorés, tels que la voie de signalisation intra-cellulaire, qui peut engendrer un démontage de la structure hémidesmosomale [97].

En plus de la formation des bulles par un mécanisme direct des auto-anticorps, il existe la possibilité d'une cascade inflammatoire activée par les Th17/IL17. On a déjà démontré précédemment que l'IL17 peut provoquer, à elle seule, la formation des bulles. Elle est capable de stimuler les cytokines pro-inflammatoires et les enzymes protéolytiques, induire une activation et un recrutement des neutrophiles [106].

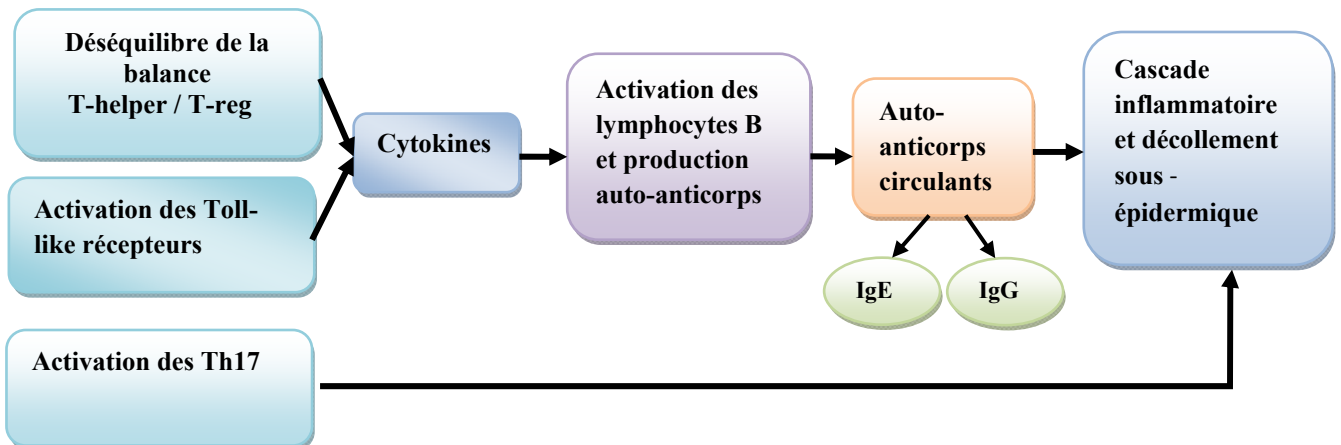


Figure 5 : Schéma résumant les différentes étapes de la physiopathologie du décollement sous-épidermique au cours de la pemphigoïde bulleuse [110].

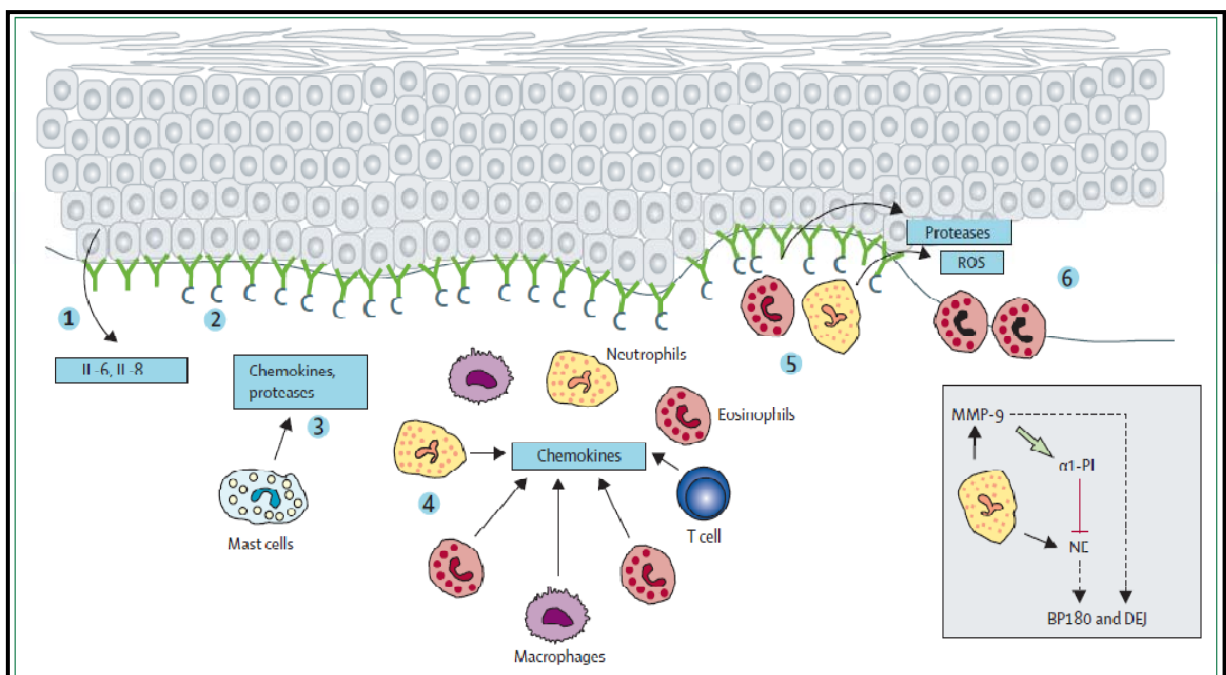


Figure 6: Schéma représentatif des processus physiopathologiques impliqués dans la formation des bulles au cours de la pemphigoïde bulleuse [4].

1 : fixation des auto-anticorps sur la cible antigénique de la jonction dermo-épidermique. 2 : Activation du complément. 3 : degranulation des mastocytes. 4 : chimiotactisme des cellules de l'inflammation. 5 : sécrétion des protéases et des espèces réactives à l'oxygène par les polynucléaires éosinophiles et neutrophiles. 6 : les métalloprotéinases 9 secrétées par les polynucléaires provoquant un décollement par une dégradation des protéines de la jonction dermo-épidermique.

V.6. Facteurs inducteurs :

Dans la plupart des cas de BP, on ne retrouve pas de facteurs inducteurs, mais un interrogatoire minutieux peut identifier des agents inducteurs. Venning et Wojnarowska ont identifié des facteurs inducteurs dans 15% des PB localisées [111].

Le mécanisme d'induction de la PB est inconnu, mais la majorité des auteurs rapportent une modification locale de la structure antigénique des constituants de la membrane basale, exposant ainsi de nouveaux épitopes [98].

Les facteurs favorisant de la PB chez des individus prédisposés génétiquement sont variables. On a incriminé les médicaments, les agents physiques, les infections virales et l'alimentation.

V.6.1. Pathogénie de la PB induite par les médicaments :

Le terme de *Drug-Induced Bullous Pemphigoid* (DIBP) désigne les cas de BP induite par la prise ou l'application de certains médicaments. La présentation clinique, histologique et immunopathologique est identique ou se rapproche de la PB idiopathique. Une prédisposition génétique a été évoquée. En fait, peu d'individus développent la PB après une prise de médicaments incriminés [112, 113].

Les médicaments peuvent induire la production des auto-anticorps après la liaison de leurs haptènes aux protéines de la *lamina lucida*, modifiant ainsi ces propriétés antigéniques. La modification des structures moléculaires et l'exposition des épitopes cachés stimulent la réponse immunitaire [114].

La BP peut être induite par l'administration des médicaments par voie locale ou systémique. La majorité des médicaments incriminés contiennent des groupes sulfhydriles (thiols : penicillamine, captopril, pénicilline et ses dérivés, furosémide, et certaines céphalosporines), d'autres médicaments agissent par le biais de leurs précurseurs ou leurs métabolites [115-118]. Certains médicaments sulfuriques comme la penicillamine peuvent avoir une action sur les cellules Treg, en diminuant l'activité immunosuppressive de ces cellules et stimulant la production des anticorps [115, 119].

Les médicaments contenant un cycle phénol (céphalosporine et aspirine) et les médicaments ne possédant ni de groupe thiol ni de cycle phénol (la majorité des anti-inflammatoires non stéroïdiens, nifedipine) peuvent induire aussi la PB [119-122].

On suppose que l'aspirine agit comme un haptène en modifiant les propriétés antigéniques de la *lamina lucida* ou en se liant aux cellules, provoquant la formation des auto-anticorps [119].

V.6.1.1. Anti TNF- α et PB :

Plusieurs cas de PB déclenchés par les TNF- α ont été rapportés. Le rôle du TNF- α dans le déclenchement de la PB n'est pas clair. Il a été impliqué auparavant dans le déclenchement de maladies auto-immunes chez des individus prédisposés, la diminution de l'activité du TNF- α par les anti TNF- α (etanercept, adalimumab) pourrait faciliter le développement de la PB chez ces patients [123, 124].

Inversement les anti TNF- α ont été déjà utilisés comme une alternative thérapeutique dans la PB, particulièrement quand celle-ci est associée au psoriasis [125].

V.6.1.2. Pemphigoïde de contact :

De nombreuses préparations pour application cutanées ou muqueuses ont été incriminées dans la PB. L'effet irritant de certaines préparations cutanées (benzyl benzoate) ou l'allergie de contact (5 FU) ont été identifiés, comme de véritables facteurs déclenchant la BP [112].

V.6.1.3. BP et vaccinations :

Moins de 20 cas de PB post-vaccination ont été rapportés ces dernières années. Le vaccin antigrippal [126], anti-tanique et le tétracoq [127] peuvent être des inducteurs de PB. La majorité des cas ont été déclenchés après le vaccin anti-grippal [128].

La relation entre PB et vaccination n'est pas claire. On suppose que la vaccination, par l'inflammation locale cutanée qu'elle provoque, peut altérer l'architecture de la membrane basale, engendrant une production d'anticorps spécifiques. La question qui se pose, c'est pourquoi la BP induite par la vaccination est rare, alors que la vaccination est largement répondue [98].

V.6.2. BP et les agents physiques :

Plusieurs cas de PB déclenchés par les UV (UVB et UVA), la radiothérapie, les brûlures thermiques ou électriques et les gestes chirurgicaux ont été rapportés [129]. Dans ces cas, la PB se généralise ou reste confinée aux sites traumatisés.

La réponse immunitaire contre la cible antigénique n'est pas fixe et peut se disséminer à distance incluant d'autres épitopes de la même protéine ou d'autres protéines du même tissu, ce phénomène peut être expliqué par la dissémination immunologique des épitopes (*epitopes spreading*) [130]. Les facteurs physiques induisent une modification au niveau des structures antigéniques de la membrane basale, quelque soit la localisation de la PB [131].

V.6.2.1. Radiothérapie et PB :

La PB induite par la radiothérapie (RT) est observée surtout chez les femmes atteintes de cancer du sein (78%) [132]. La BP peut apparaître dès les premières séances de RT ou tardivement.

La RT peut causer des altérations au niveau de la membrane basale, mettant en évidence des régions antigéniques immunogènes, provoquant la formation des auto-anticorps [133].

La RT augmente l'activité de la MMP-9 et les facteurs de croissance (VEGF). Elle peut aussi induire une modification de l'immunité locale par l'inhibition de la voie des Treg.

Chez les patients qui présentent la PB, le taux des anticorps anti-membrane basale est faible, mais l'altération due à la RT favorise les dépôts de ces anticorps par la modification de la perméabilité vasculaire.

V.6.2.2. Ultra-violet et PB :

Les ultraviolets (UV) sont un autre facteur physique capable d'induire la PB. Muramatsu avait suggéré que les antigènes de la BP sont sensible aux UV [134]. Plusieurs cas de PB post-UV ont été décrits chez des patients qui ont reçu un traitement par UV pour leur psoriasis (exposition solaire ou PUVA thérapie, UVA) [135, 136].

V.6.2.3. Brûlures thermiques ou électriques :

La PB apparaît habituellement sur les zones de brûlure thermique ou électrique, puis s'étend par la suite au reste du corps [137]. Les caractéristiques de cette forme sont : l'existence de la brûlure quelques semaines avant le tableau de la PB, présence de lésions bulleuses sur le site de la brûlure, puis extension à distance, après cicatrisation des lésions, aucune rechute n'est constatée [137, 138].

V.6.2.4. Geste chirurgical :

Le geste chirurgical est considéré comme un facteur externe inducteur de PB. Le traumatisme chirurgical ou accidentel peut être le point de départ d'une réponse immunitaire cutanée. La BP localisée au niveau des membres traumatisés ou amputés est un exemple typique d'une réponse immune anormale causée par un traumatisme [139].

Des lésions de BP apparaissent souvent sur des sites de techniques chirurgicales (gastrotomie percutanée endoscopique, urostomie, fistule artério-veineuse des dialysées) [140-142]. Ces cas sont liés probablement à des altérations de la JDE, occasionnant une activation de la réponse immune.

La majorité des cas décrits de PB étaient post-gastrotomie percutanée endoscopique, l'inflammation chronique et l'irritation de la peau par le suc gastrique provoque une activation du système immunitaire [140].

V.6.3. BP et transplantation :

La PB chez les transplantés est rare, peu de cas ont été rapportés dans la littérature, la plupart des cas sont associés à la greffe rénale [143]. On a rapporté chez deux patients qui ont présenté un rejet, une disparition des lésions cutanées après l'exérèse du greffon [144]. La formation des auto-anticorps au cours de l'allogreffe est due à la stimulation allogénique chronique. On a suspecté le rôle d'une réaction croisée entre la peau et le greffon dans la pathogénie de la PB chez le greffé [98]. D'autre part, les médicaments immunosuppresseurs administrés au cours de la greffe peuvent jouer aussi un rôle via la diminution des cellules Treg. On a constaté un effondrement du nombre des LTreg chez les patients sous Tacrolimus. Les cellules Treg ont besoin d'une faible dose d'IL-2 pour survivre et assurer leur fonction, le

Tacrolimus et les autres immunosuppresseurs bloquent l'expression du gène de l'IL-2, diminuant ainsi le nombre des LTreg [98, 144].

V.6.4. BP et infection :

La présence dans le liquide bulleux de virus tels que les virus de la famille des herpes humains (CMV, EBV, HHV-6) et la présence des anticorps anti HHV-8 chez les patients atteints de PB, suggèrent le rôle des virus dans la pathogénie de la PB. Les virus peuvent induire plusieurs maladies auto-immunes par divers mécanismes [145, 146] :

- modification et exposition des antigènes du soi ;
- création de nouveaux antigènes en incorporant des fragments cellulaires à son enveloppe ;
- réactions croisées par mimétisme des antigènes cellulaires ;
- et activation polyclonale des LB.

VI. Clinique :

Cliniquement le diagnostic de la PB est évoqué devant un patient âgé, qui présente une éruption bulleuse généralisée prurigineuse.

VI.1. Forme classique ou idiopathique :

VI.1.1. Atteinte cutanée :

Les bulles apparaissent sur une peau saine ou érythémateuse, elles sont tendues mesurant 1-3 cm de diamètre, le plus souvent à contenu clair ou hémorragique (fig.7). Après quelques jours, elles laissent place à des érosions et des croûtes.

Des plaques urticariennes infiltrées peuvent être associées ou précédées d'une année l'éruption bulleuse [4, 147-149].

Les lésions sont symétriques avec une prédilection pour les faces de flexion des membres, la face antéro-interne des cuisses et l'abdomen (fig.8). Rarement, elles touchent la région céphalique (fig.9).

Le signe de Nikolsky est négatif, mais il peut être positif dans de rares cas [150].

VI.1.2. Atteinte muqueuse :

Les lésions muqueuses sont observées chez une minorité de patients (10-30%) [151]. c'est la muqueuse buccale qui est touchée le plus souvent (fig.10). Les lésions muqueuses sont généralement asymptomatiques, laissant place à des érosions ou à des ulcérations. Les lésions siègent surtout le palais, la muqueuse jugale, les lèvres et la langue [152].

La muqueuse génitale est atteinte dans 9% des cas chez l'adulte et dans 40 % des cas chez l'enfant [153].

VI.1.3. Evolution des lésions :

Les bulles restent tendues et intactes durant plusieurs jours, leur contenu devient gélatineux après coagulation de la fibrine. Parfois, le contenu de la bulle peut se résorber, laissant en place l'épithélium, formant ainsi un pansement naturel.

Les bulles rompues laissent place à des érosions qui guérissent rapidement au dépend d'un érythème post inflammatoire. L'érythème en regard des sites lésionnels peut persister des

semaines ou des mois. Dans certains cas, l'érythème peut évoluer vers une pigmentation post-inflammatoire.

Des séquelles à type de grains de milium sont exceptionnelles, ces lésions se voient surtout dans les formes profuses et très inflammatoires (fig.11).

VI.2. Formes cliniques :

Durant les années 90, la tendance était de répertorier toutes les formes inhabituelles de la PB. Certaines formes atypiques ont été rapportées une ou deux fois, mais jamais décrites ultérieurement [154]. C'est le cas de la forme pigmentée ou pemphigoïde pigmentée, la pemphigoïde séborrhéique et la pemphigoïde polymorphe.

Le terme polymorphe a été utilisé auparavant dans la littérature, pour décrire des formes de chevauchement entre plusieurs DBAI sous-épidermiques, associant la PB à la DH ou à la dermatose à IgA linéaire [155].

Concernant la pemphigoïde pigmentée, un seul cas était rapporté, l'auteur a attribué cette forme au phototype IV du patient [156].

La forme séborrhéique a été expliquée par l'hyperséborrhée ou la présence d'une dermite séborrhéique associée, qui sont considérées comme des facteurs déclenchant comparables au phénomène de *Koebner*, deux cas de pemphigoïde séborrhéique ont été rapportés [157].

Actuellement, la PB est décrite comme forme atypique devant des lésions inhabituelles et/ou une localisation atypique.

VI.2.1. PB sans bulles :

La PB dans sa forme classique est caractérisée par une phase non bulleuse qui dure plusieurs semaines à plusieurs mois, parfois il s'agit de la seule manifestation. Les formes non bulleuses ont été rapportées dans 20% des cas [158, 159].

Les lésions sont sous forme de plaques érythémateuses, de lésions eczématiformes ou de plaques urticariennes [160].

Le diagnostic de la PB est difficile quand il n'existe pas de bulles, le tableau clinique n'est pas spécifique, mimant un prurigo, un eczéma, une urticaire ou une toxidermie [104, 154, 161].

VI.2.2. PB à type d'érythème figuré :

La PB peut se présenter sous forme de lésions ressemblant à un érythème figuré, érythème annulaire ou sous forme d'un érythème gyratum repens, avec un aspect polycyclique et annulaire (fig.12) [162-164]. Chez ces patients, une néoplasie sous-jacente était souvent associée [165]. Plusieurs examens sont nécessaires pour éliminer cette association.

VI.2.3. PB à type d'érythème polymorphe :

La PB à type d'érythème polymorphe a été décrite chez quatre patients [166-168]. Dans tous les cas, un tableau d'érythème polymorphe était associé à un tableau de PB (lésions en cibles et des lésions bulleuses). Les érosions muqueuses étaient sévères mimant un érythème polymorphe majeur. Chez ces malades, l'origine médicamenteuse était suspectée.

VI.2.4. PB nodulaire :

La PB se présente rarement sous forme de nodules. Le tableau ressemble à un prurigo nodulaire, les bulles siègent sur la peau normale ou sur les lésions nodulaires [122, 149].

Des nodules kératosiques, excoriées et prurigineux, siégeant au niveau des extrémités peuvent être les premiers signes de la maladie et précèdent pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois les lésions bulleuses.

Les lésions muqueuses peuvent manquer durant toute l'évolution de la PB rendant le diagnostic difficile [169-171].

Dans la majorité des cas, il s'agit d'une femme âgée avec des lésions de PB et de prurigo nodulaire, dans ces cas le titre des auto-anticorps est relativement faible, donc incapable d'induire un décollement, mais peut donner des formes frustes avec des excoriations et des nodules (fig.13) [172]. Cette forme est difficile à traiter, généralement elle est résistante aux corticoïdes locaux, le recours aux corticoïdes systémiques et aux immunosuppresseurs est nécessaire, les lésions peuvent persister pendant plusieurs années et les rechutes sont fréquentes [173].

VI.2.5. Lichen plan pemphigoïde :

Des lésions bulleuses associées à des papules licheniennes avec distribution acrale sont une autre possibilité. Cette présentation de la PB est définie comme un lichen plan pemphigoïde. Cette forme est caractérisée sur le plan histologique, par la combinaison d'images du lichen plan et de PB [174, 175]. Le lichen plan pemphigoïde touche surtout les sujets jeunes, autour de la cinquantaine avec une légère prédominance féminine. Les dommages de la membrane basale causés par le lichen plan, exposent les antigènes de la JDE aux LT autoréactifs, déclenchant par la suite un lichen plan pemphigoïde [176]. Cette forme répond généralement aux traitements standards et évolue favorablement.

VI.2.6. La pemphigoïde vésiculeuse :

La forme vésiculeuse de la PB se caractérise par des lésions bulleuses de petites tailles. Les patients présentent de multiples lésions vésiculeuses tendues reposant sur une peau érythémateuse ou urticarienne, elles sont localisées d'une façon symétrique sur les extrémités et le tronc, ressemblant à la DH (fig.14) [177, 178].

VI.2.7. PB érythrodermique :

Dans certains cas, la PB se manifeste par une érythrodermie, cette forme est très rare. Elle est caractérisée par l'apparition de bulles avant ou après le tableau de l'érythrodermie (fig.15) [179, 180]. L'érythème desquamatif sans lésions bulleuses est le plus souvent décrit [181]. Le diagnostic de la PB doit être évoqué devant toute érythrodermie non spécifique.

VI.2.8. La PB de l'enfant :

La PB de l'enfant est souvent différente de la forme adulte. En plus de l'atteinte génitale isolée chez l'enfant, la tête, les mains, les pieds et les orteils sont fréquemment touchés [68, 182].

L'atteinte palmo-plantaire est fréquente avant un an (79% des cas). Chez l'enfant de plus de un an, c'est l'atteinte génitale localisée qui est la plus rencontrée [68].

Le mécanisme pathogénique affectant cette différence selon l'âge est probablement lié à la possibilité d'expression des antigènes de la PB selon l'âge [183].

VI.2.9. PB localisée :

Dans la majorité des cas, la PB au stade de début est localisée, puis elle se généralise après quelques semaines ou quelques mois. Cependant, dans certains cas, les lésions restent localisées. Les facteurs déclenchant ou une faible activité de la maladie peuvent expliquer en partie le confinement de la PB à une zone limitée [184].

Il existe plusieurs formes localisées :

VI.2.9.1. PB ombilicale :

L'exemple type de la faible activité de la PB est la forme ombilicale avec des bulles et des érosions limitées à la région ombilicale. Cette région est une zone de prédilection dans la PB disséminée (fig16) [104, 184, 185].

VI.2.9.2. La PB prétybiale :

C'est une forme exceptionnelle de la PB avec des bulles tendues et des érosions, siégeant exclusivement au niveau de la région tybiale [186-188].

VI.2.9.3 La PB dysidrosique :

Elle se présente avec des vésicules et des bulles limitées initialement aux zones palmo-plantaires, ressemblant à une dysidrose palmo-plantaire [189-191]. La majorité des cas ont évolué vers une forme disséminée, seulement quelques malades ont présenté une forme purement dysidrosique. Le rôle des traumatismes répétés des mains et des pieds est suspecté dans cette forme. L'allergie aux métaux est considérée comme un facteur déclenchant. Dans certains cas, l'allergie au nickel est retrouvée.



Figure 7 : Bulles tendues à contenu séreux
Collection Dr MO. Ait Si Ali



Figure 8: Bulles et plaques inflammatoires
au niveau de la face interne de la cuisse.
Collection Dr MO. Ait Si Ali



Figure 9: Lésions eczématiformes de la
tête et du cou.
Collection Dr MO. Ait Si Ali

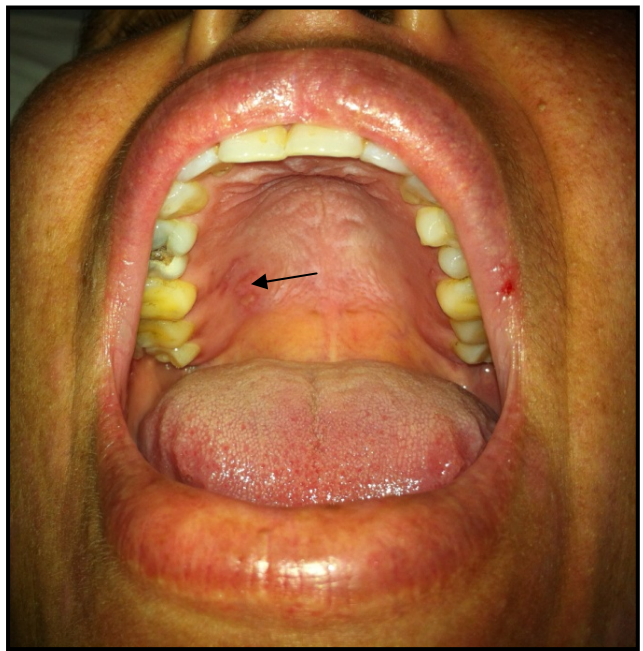


Figure 10 : Erosions au niveau du palais
osseux. Collection Dr MO. Ait Si Ali



Figure 11: Grains de milium au niveau du dos de la main.
Collection Dr MO. Ait Si Ali



Figure 12: Lésions à type d'érythème centrifuge au niveau des jambes. Collection Dr MO. Ait Si Ali



Figure 13: Lésions à type de prurigo au cours d'une pemphigoïde bulleuse
Collection Dr MO. Ait Si Ali, Pr A. Serradj



Figure 14 : Pemphigoïde vésiculeuse. Collection Dr MO. Ait Si Ali



Figure 15 (A et B): Pemphigoïde bulleuse dans sa forme érythrodermique.
Collection Dr MO. Ait Si Ali, Pr A. Serradj



Figure 16: Atteinte ombilicale au cours d'une pemphigoïde bulleuse.
Collection Dr MO. Ait Si Ali



Figure 17: Lésions dysidrosiques au niveau des mains. Collection Dr MO. Ait Si Ali, Dr A. Chiali

VI.2.9.4. La PB végétante :

C'est une forme rare, elle touche les plis. Elle est souvent associée aux maladies inflammatoires du tube digestif.

Cliniquement, c'est le même tableau que le pemphigus végétant avec des croûtes jaunâtres, des fissures au niveau des plis axillaires, inguinaux, le cou, les mains, les plis sous-mammaires, les paupières et la région péri-orale [192-194] .

Dans le cas où la PB végétante reste localisée aux plis, l'hypothèse d'une macération ou d'une surinfection mycosique agissant comme des facteurs déclenchant est évoquée.

VI.2.9.5. La PB post-radiothérapie :

Elle a été observée chez des femmes présentant un cancer du sein (78%), la majorité des bulles sont confinées au niveau du site irradié (89%), mais une généralisation des lésions peut se voir [98, 132, 133].

VI.2.9.6. La PB post-radiations ultra-violet :

Les radiations par UV peuvent induire aussi une PB localisée [134, 136]. Des cas de PB après une PUVA thérapie (psoralène associé aux UVA) ont été décrits [135]. Des cas de PB post-photothérapie dynamique (PDT) ont été rapportés dans la littérature [195]. Chan et coll. ont décrit une PB après photothérapie UVB dans sa forme lichen plan pemphigoïde [196].

VI.2.9.7. La PB post-brûlures thermique ou électrique :

Elle est rare, les bulles apparaissent après 2 semaines à 8 mois après les brûlures [137, 197]. Les lésions restent localisées ou évoluent vers la forme généralisée.

VI.2.9.8. La PB post-chirurgie :

La chirurgie et le traumatisme sont d'autres facteurs externes capables d'induire une PB, provoquant des lésions tissulaires et des altérations de la réponse immunitaire locale [140-142]. La PB peristomale est une forme très rare, difficile à reconnaître, dont le diagnostic différentiel est l'eczéma de contact [198].

VI.2.9.9. La PB unilatérale :

Elle a été décrite chez deux patients hémiparétiques qui présentaient une éruption bulleuse des zones paralysées [199].

La PB sur les sites ischémiques après revascularisation a été rapportée [200] .

VI.2.9.10. La BP de la vulve :

C'est une forme rare de la PB, elle touche surtout l'enfant. L'atteinte est localisée exclusivement à la vulve et évolue sans laisser de cicatrices. Quinze cas ont été rapportés dans la littérature, [153, 182, 201]. Cette forme répond très bien aux dermocorticoïdes, elle est confondue généralement avec des poussées herpétiques ou prise à défaut pour des abus sexuels [153].

VI.3. PB et médicaments :

L'aspect clinique de la PB induite par les médicaments est hétérogène avec des formes trompeuses difficiles à reconnaître.

Le tableau clinique est celui d'une forme classique ou atypique, des tableaux mimant un érythème polymorphe bulleux ou un pemphigus ont été rapportés [98, 122].

D'autres caractéristiques de la PB induite par les médicaments ; sont l'âge jeune des patients et la présence sur le plan histologique d'un infiltrat péri-vasculaire polymorphe, des vésicules intra-épidermiques, des foyers de nécrose kératinocytaires et des thrombus au niveau des vaisseaux dermiques [114].

L'évolution de la PB induite par les médicaments n'est pas uniforme, on distingue :

- Une forme aiguë résolutive après arrêt du médicament incriminé avec ou sans corticoïdes systémiques. Elle est considérée comme la vraie PB induite par les médicaments.
- La forme chronique qui semble être accentuée par la prise de médicaments et qui évolue à long terme vers la forme classique idiopathique, c'est la forme dite déclenchée par le médicament (*Drug triggered bullous pemphigoid*) [112].

Plusieurs médicaments peuvent déclencher ou induire une PB : sulfasalazine, pénicilline, fluoxétine, furosémide, inhibiteur de EC (IEC) et AINS [116, 121, 202-204].

Le diagnostic de la PB induite par les médicaments est difficile devant le polymorphisme lésionnel. Cependant, sur le plan histologique et immunopathologique, l'aspect est identique ou se rapproche de la forme idiopathique.

VII. Examens complémentaires :

VII.1. Bilan biologique :

L'hyperéosinophilie est présente dans 30% à 70% des cas et évocatrice de la PB [67, 80, 205]. Une augmentation des IgE totaux est retrouvée chez la majorité des patients atteints de PB [206, 207].

VII.2. Etude histopathologique :

VII.2.1. Histopathologie de la forme classique :

La biopsie cutanée (fragment mis dans du formol) d'une bulle intacte et récente ou à défaut une biopsie à cheval entre une bulle et la peau saine, objective un décollement sous-épidermique (fig.18 A et B). Il s'agit d'une bulle uniloculaire, dont le toit est constitué par un épiderme intact. La bulle contient de nombreux éosinophiles et neutrophiles (fig.19) [1, 12, 208].

La biopsie d'une bulle reposant sur une peau érythémateuse, retrouve un infiltrat inflammatoire composé d'éosinophiles et de neutrophiles avec quelques lymphocytes et histiocytes [208]. Il existe peu d'éosinophiles dans l'épiderme, parfois une spongiose à éosinophile peut être retrouvée dans 50% des cas (fig.20)[209].

Si la biopsie est faite sur une bulle reposant sur une peau saine, l'infiltrat dermique serait de faible intensité [208].

Les éosinophiles peuvent disposer le long de la JDE. Dans ce cas, on parle d'une margination des éosinophiles (fig.21), elle est observée dans 71% des cas [209].

Dans certains cas, l'infiltrat du derme papillaire est très dense, difficilement distinguable de celui de la DH.

Une biopsie faite sur une bulle ancienne peut montrer une réépithélialisation le long de la membrane basale, donnant un aspect artificielle de bulle intra-épidermique (fig.22 A et B) [208].

En 2008, Magro *et coll.* ont décrit une technique immunohistochimique basée sur l'immunomarquage au C3d et C4d le long de la membrane basale. Les auteurs ont rapporté une concordance de 100% avec les résultats de l'IFD au cours de la PB. Cette technique est utile dans le cas où une nouvelle biopsie pour l'IFD n'est pas possible [210].

VII.2.2. Histopathologie des variantes de la PB :

Lichen plan pemphigoïde :

L'image histologique montre une bulle sous-épidermique pauvre en cellules, avec seulement un infiltrat péri-vasculaire modéré fait de lymphocytes, de neutrophiles et d'éosinophiles. parfois un infiltrat lichenoïde est retrouvé en peau péri-bulleuse, une nécrose keratinocytaire est rarement objectivée dans l'épiderme qui forme le toit de la bulle [175, 176].

Pemphigoïde vésiculeuse :

Le décollement est de petite taille, formant une vésicule [208].

Pemphigoïde végétante :

Il existe une acanthose épidermique associée à un décollement sous-épidermique [194].

Pemphigoïde nodulaire :

En plus de l'acanthose, on retrouve une hyperkératose et une papillomatose modérée [211].

PB au stade prodromal et dans les formes sans bulles :

Il n'existe pas de décollement sous-épidermique, par contre on objective un œdème au niveau des papilles dermiques associé à un infiltrat péri-vasculaire et interstitiel au niveau du derme superficiel et moyen. L'infiltrat est composé de nombreux éosinophiles avec de rares lymphocytes et neutrophiles, [147].

VII.3. Techniques immunologiques :

La mise en évidence des dépôts d'anticorps au niveau de la membrane basale et des anticorps circulants, par les différentes techniques immunologiques, a permis de faire un grand pas en matière de diagnostic des DBAI. Actuellement, plusieurs techniques sont utilisées en routine dans le diagnostic de la PB, telles que l'IFD, l'IFI et les technique ELISA.

VII.3.1. Immunofluorescence directe :

C'est le gold standard dans le diagnostic des DBAI. L'IFD permet la détection des dépôts d'anticorps et du complément au niveau de l'épiderme ou de l'épithélium muqueux.

Dans la PB, le but de l'IFD est de mettre en évidence des dépôts d'anticorps le long de la JDE. L'IFD est réalisée le plus souvent sur une peau saine non clivée, rarement sur une peau clivée.

VII.3.1.1. L'IFD sur une peau non clivée :

Cette technique est réalisée sur une biopsie cutanée en peau péri-lésionnelle saine ou érythémateuse, à 2 cm d'une lésion bulleuse ou érosive.

Si la biopsie est réalisée sur une peau saine, les deux sites idéals pour la biopsie sont la face antérieure de la cuisse et la face antérieure de l'avant bras.

On peut aussi pratiquer une IFD sur une biopsie de la muqueuse buccale [1, 212].

Une biopsie non profonde est réalisée à l'aide d'un punch de 3-4 mm ou d'un bistouri. Le prélèvement est congelé dans de l'azote liquide ou transporté dans un milieu spécifique (liquide de Michel). Le transport dans du sérum salé isotonique est une alternative, mais la technique doit être réalisée dans les 24h [213]. Les prélèvements sont stockés dans un congélateur entre -20° et -80°C si la lecture est différée.

Après réalisation des cryosection de 4 µm et l'incubation des lames avec les anticorps anti-immunoglobulines humaines marquées à la fluorescéine (IgG, IgA, IgM, IgE) et anti-complément humain (C3c) marqué à la fluorescéine, la lecture est faite à l'aide d'un microscope à fluorescence [213] .

L'IFD montre des dépôts linéaires réguliers d'IgG et de C3 le long de la membrane basale dans 80% des cas (fig.23), des dépôts de C3 seul dans 15% des cas ou des dépôts d'IgG seuls dans 5% des cas [209] .

La sensibilité et la spécificité de l'immunofluorescence directe pour le diagnostic de la PB, sont respectivement de 90,8 et de 98% [17].

Des dépôts d'IgA et d'IgM sont présents dans environ 20% des cas [208].

Des dépôts d'IgE sont associés à des IgG et C3 dans 31% des cas, ils sont isolés dans 5% des cas de PB [214].

En pratique courante, la positivité de l'immunofluorescence directe constitue le critère diagnostique le plus sensible, même pour les PB atypiques.

L'aspect des dépôts le long de la JDE dessine des ondulations en forme de n (n-Serrated) est caractéristique du groupe pemphigoïde (fig.24). Il permet de faire la différence avec l'EBA, dont les dépôts sont en forme d'ondulations qui dessinent des u (u-Serrated) [215, 216].

VII.3.1.2. L'IFD sur une peau clivée :

Un clivage peut être obtenu artificiellement en incubant le fragment biopsique dans du sérum salé à 1 mol /L pendant 24 à 72 h à 4°C.

Les meilleures conditions pour obtenir un clivage rapide sont :

- l'incubation du prélèvement à température ambiante ;
- réaliser une congélation préalable de la biopsie à (-70°C) ;
- réaliser des coupes fines entre 0,4 à 1 mm [16].

Le niveau de clivage est situé entre la *lamina lucida* de la *lamina densa*.

Dans la PB, les dépôts sont localisés au niveau du versant épidermique (le toit) dans 85% des cas, et au niveau du versant épidermique et dermique (plancher) dans 15 % des cas [16].

D'autres techniques ont été utilisées pour provoquer un clivage dermo-epidermique telles que la bulle de succion, l'incubation dans de la thermolysine et l'immersion dans une solution de tampon phosphaté à 56 ° C pendant 30 à 60 secondes [217].

VII.3.2. Immunofluorescence indirecte :

VII.3.2.1. L'IFI sur substrat épithélial (non clivé) :

L'IFI permet dans la PB de détecter des anticorps circulants anti-membrane basale épidermique. Cette technique est réalisée sur un substrat épithélial (peau humaine, œsophage de singe ou de lapin). Le substrat est incubé avec le sérum du malade, le liquide de bulle ou rarement avec les urines, ces deux derniers prélèvements peuvent être utiles chez les enfants et les adultes non coopératifs [1].

Une réponse positive se traduit par un marquage linéaire de la membrane basale de l'épithélium. Le titre des anticorps correspond à la dernière dilution pour laquelle une réactivité positive est observée.

Les anticorps circulants anti-membrane basale sont présents chez environ 75% des patients atteints de PB. La sensibilité et la spécificité de l'IFI sont respectivement de 76 % et 96,5 % sur œsophage de singe, de 73,2 % et 97,1 % sur œsophage de lapin [17].

VII.3.2.2. IFI sur une peau humaine clivée :

Cette technique peut être réalisée sur un substrat de peau clivée humaine ou de singe par le NaCl à 1mol/L. Le décollement dermo-épidermique induit est situé entre la *lamina lucida* et la *lamina densa* [218].

L'IFI met en évidence dans la PB une fixation des anticorps sur le versant épidermique du clivage (fig.25). Un double marquage peut se voir sur les deux versants dermique et épidermique [4].

L'utilisation de la peau humaine clivée permet d'augmenter la spécificité de l'IFI dans la PB à 100% [17].

VII.3.3. Techniques d'immunotransfert :

Les techniques d'immunotransfert (immunoblot ou western-blot) permettent de détecter et de caractériser les anticorps anti-membrane basale circulants. Les antigènes cibles sont deux protéines des hémidesmosomes : l'antigène BP230 et l'antigène BP180 de la PB.

Elle permet de visualiser sur une membrane de nitrocellulose les polypeptides reconnus par ces auto-anticorps présents dans le sérum des patients et dirigés contre ces deux antigènes cibles [219].

La réactivité de ce test pour la BP180 et la BP230 est respectivement de 78% et de 52% [220]. Cette technique présente une sensibilité de 82% et semble surtout utile lorsque l'IFI est négative [221].

L'immunoblot est néanmoins progressivement abandonné au profit des techniques ELISA.

VII.3.4. Technique *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) :

VII.3.4.1. Test ELISA utilisant le système recombinant BP180 :

La technique ELISA BP180 permet de détecter et de mesurer la concentration des anticorps anti-BP180 dans le sérum.

Une protéine recombinante BP180-NC16A en phase solide est incubée avec le sérum des patients, puis secondairement incubée avec un conjugué (anticorps monoclonal anti-IgG humaine) couplé à la peroxydase, qui transforme un substrat non coloré en un substrat coloré [222]. Le titre des anticorps est quantifié en mesurant l'intensité de la réaction colorimétrique au spectrophotomètre. Les résultats sont exprimés de façon quantitative en U/mL.

Trois systèmes ELISA sont commercialisés avec une sensibilité et une spécificité identique, deux tests ELISA anti-BP180-NC16A (Euroimmun, Allemagne ; MBL, Japon) [223, 224] et un test IFI utilisant un tétrapeptide BP180-NC16A recombinant (BIOCHIP Mosaik, Euroimmun) [225, 226].

Environ 86% à 96% des patients atteints de PB présentent des anticorps anti BP180 NC16A [221, 227]. L'ELISA BP180 présente une sensibilité de 72% à 79% et une spécificité de 80% à 96% [17, 228, 229].

Dans une méta-analyse qui a regroupé 583 patients atteints de PB, la sensibilité de l'ELISA BP180-NC16A était de 87% (IC 95% : 85-89 %) et la spécificité de 98% (IC 95% : 98-99 %) [230].

Plusieurs études ont rapporté une corrélation entre le titre des anticorps anti BP180 et l'activité de la maladie. Cependant, une corrélation avec le titre des anticorps anti-membrane basale en IFI ou en immunoblot n'est pas retrouvée [19, 231].

VII.3.4.2. Test ELISA utilisant le système recombinant ELISA BP230 :

Un test ELISA BP 230 a également été développé, pour détecter les anticorps dirigés contre la BP230. Environ 59% des patients atteints de PB présentent des anticorps anti BP230 à l'ELISA [227]. Trois systèmes ELISA sont commercialisés avec une sensibilité et spécificité identique, deux tests ELISA anti-BP230 (Euroimmun, Allemagne ; MBL, Japon) [223, 224] et un test IFI utilisant un fragment C-terminale recombinant de BP230 (BIOCHIP Mosaik,

Euroimmun) [225, 226]. La sensibilité de ce test varie entre 50% à 72 % et sa spécificité entre 93% et 99,1% [17, 228, 232, 233].

La combinaison des tests ELISA BP180 et BP230 augmente la sensibilité entre 87% à 93% dans la PB [228].

Environ 10% des sérums de PB sont négatifs à l'ELISA BP180 et BP230 [96]. En combinant différents systèmes de détection (immunoblot) et en utilisant différents fragments recombinants de BP180 et/ou BP230, on peut détecter des anti-corps circulants, chez la totalité des patients atteints de PB.

VII.3.5. Immunoélectron microscopie :

Elle est pratiquée sur une biopsie cutanée de peau périlésionnelle. Lorsqu'elle est positive, elle montre des dépôts immuns fins et continus à la partie haute de la *lamina lucida* avec un renforcement en regard des hemidesmosomes.

L'immuno-microscopie électronique est une technique longue, coûteuse et difficile d'interprétation. Elle n'est réalisée qu'au niveau de certains centres de référence et en cas de doute diagnostique [234, 235].

VII.4. Autres techniques :

VII.4.1. Microscopie confocale par réflectance :

C'est une technique non invasive, qui analyse en temps réel l'image des couches superficielles de la peau, jusqu'au derme superficiel avec une résolution similaire à l'histopathologie conventionnelle.

Une étude publiée en 2013 avait montré une concordance entre l'histologie et les images de la microscopie confocale, cette technique est utile pour une confirmation rapide de la PB et peut apporter une aide pour orienter le site biopsique sur des lésions urticariennes [236].

VII.4.2. Technique de *Biochip* (biopuce) :

Elle est basée sur une mosaïque de six biochips : une section de l'œsophage de singe, une section de peau humaine ou de primate clivée, des protéines purifiées recombinantes de BP180, des cellules transgéniques HEK293 exprimant le domaine C-terminal globulaire de la BP230, la Dsg1 et la Dsg3. La sensibilité de cette technique est de 100% pour le substrat

BP180 et de 54,8% pour le substrat BP230, la spécificité est de 98,2% à 100% pour tous les substrats [226, 237].

VII.4.3. Technique de *Fluorescence Overlap Antigen Mapping* (FOAM) :

Elle se base sur la différence topographique, des dépôts d'IgG au niveau de la membrane basale épidermique. Une fluorescence multicolore est détectée à l'aide d'un système de vidéomicroscopie de haute résolution.

Pour localiser les dépôts d'anticorps le long de la membrane basale, cette technique utilise comme molécules de référence le collagène VII et l'intégrine $\beta 4$. Dans la PB, la fluorescence verte des dépôts d'IgG est localisée au niveau de la *lamina lucida* et elle n'est pas superposée à la fluorescence rouge du collagène VII [238, 239].

VII.4.4. Technique de *Laser Scanning Confocal Microscopy* (LSCM) :

Cette technique permet de localiser in vivo des dépôts d'IgG et de C3 le long de la membrane basale, sur une biopsie de peau péri-bulleuse par un balayage laser, en utilisant la microscopie confocale.

Le principe est de marquer par une fluorescence rouge trois zones de référence de la JDE. La molécule $\beta 4$ intégrine sert pour marquer la partie supérieure de la *lamina lucida*, la laminine 5 marque la partie supérieure de la *lamina densa* et le collagène IV marque la *lamina densa*. Dans la PB, les dépôts sous forme de fluorescence verte sont superposés à la $\beta 4$ intégrine et sont localisées au niveau du versant épidermique à distance du collagène IV [240].

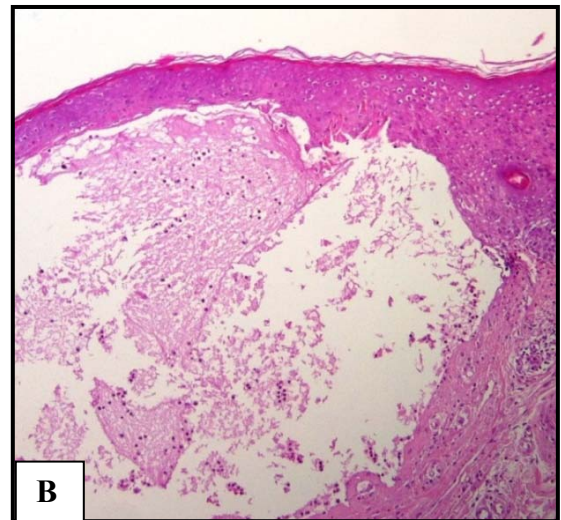
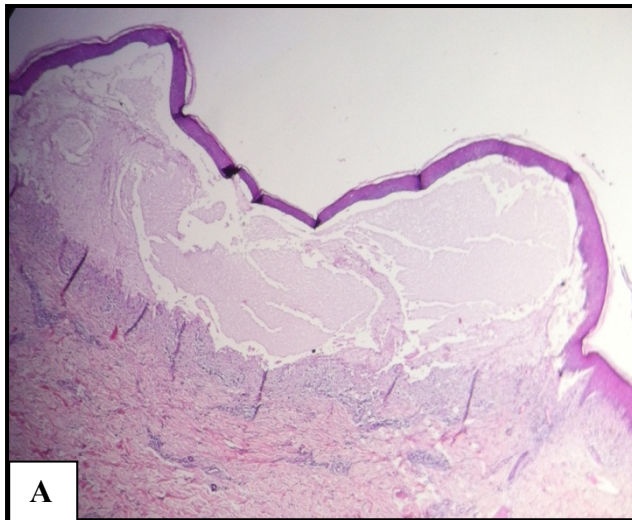


Figure 18 : Coupe histologique au faible grossissement d'une bulle entière sous épidermique (A). Bulle sous-épidermique remplie de fibrine et d'éosinophiles (B).
Collection Dr MO. Ait Si Ali, Dr M. Medjamia

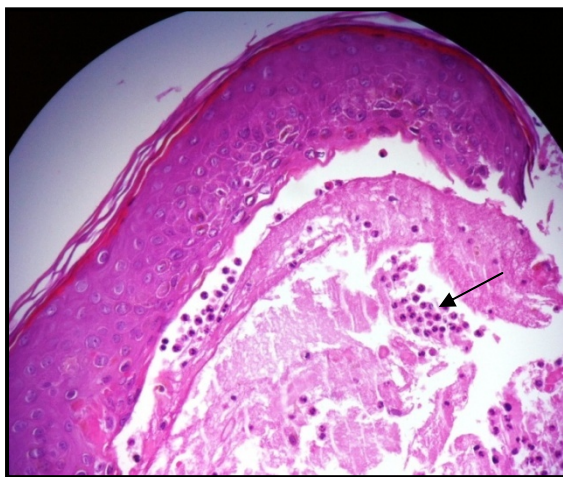


Figure 19: Coupe histologie montrant des éosinophiles à l'intérieure d'une bulle sous-épidermique.
Collection Dr MO. Ait Si Ali, Dr M. Medjamia

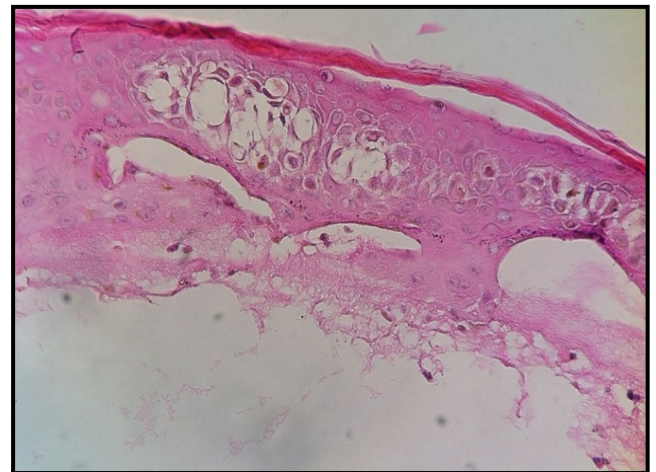


Figure 20: Coupe histologique montrant une spongiose intra-épidermique au cours d'une pemphigoïde bulleuse.
Collection Dr MO. Ait Si Ali, Dr M. Medjamia



Figure 21: Image histologique d'une bulle sous épidermique avec une margination des éosinophiles le long de la membrane basale.
Collection Dr MO. Ait Si Ali, Dr M. Medjamia

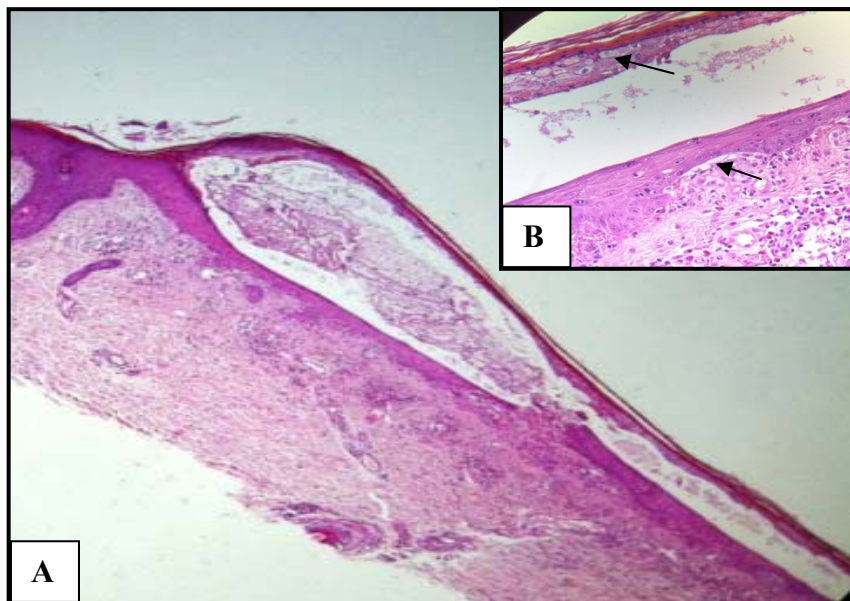


Figure 22 : Image histologique d'une bulle ancienne avec réépithélialisation (A), début de nécrose de l'ancien toit de la bulle avec un nouveau décollement sous-épidermique qui s'amorce (B). Collection Dr MO. Ait Si Ali, Dr M. Medjamia

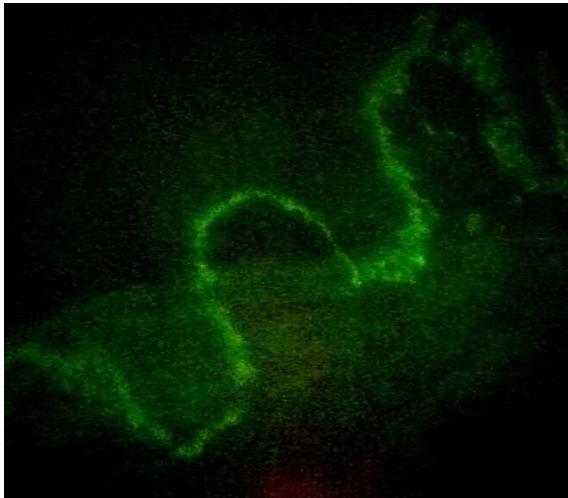


Figure 23 : Image d'une immuno-fluorescence directe positive montrant un immunomarquage le long de la membrane basale (dépôts de C3).
Collection Dr MO. Ait Si Ali, Dr M. Medjamia

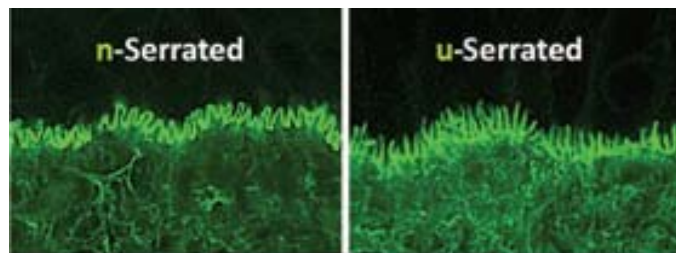


Figure 24: Aspect n-serrated à l'immunofluorescence directe haute résolution caractéristique du groupe pemphigoïde et aspect u-serrated caractéristique de l'épidermolyse bulleuse acquise [216].

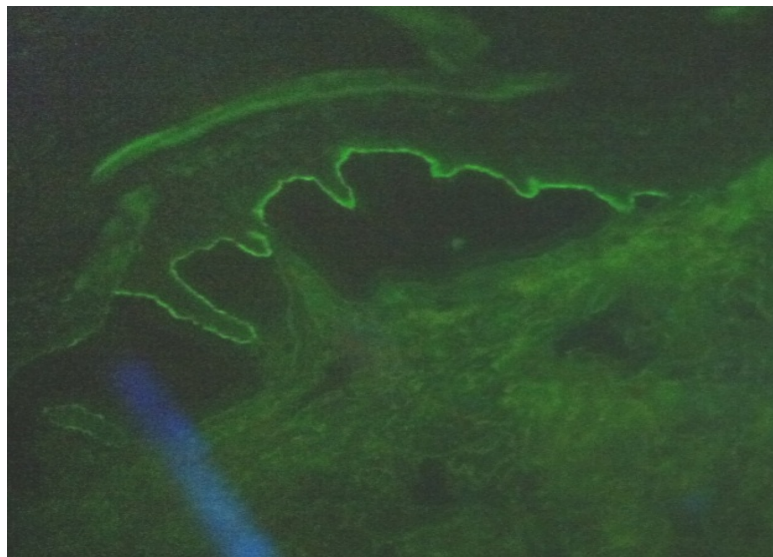


Figure 25: Immunomarquage au niveau du toit de la bulle au cours d'une immunofluorescence indirecte sur peau clivée. Collection Dr MO. Ait Si Ali, Dr M. Mehadji

VIII. Diagnostic positif :

Le diagnostic de PB est basé sur la combinaison de plusieurs critères englobant les caractéristiques cliniques, histologiques et immunologiques [21, 241].

Critères de diagnostic clinique :

Des critères diagnostic de PB validés ont été proposés par une équipe française [242] :

- Age supérieur à 70 ans ;
- Absence d'atteinte préférentielle de la tête, du cou et la moitié supérieure du tronc ;
- Absence de l'atteinte muqueuse ;
- Absence de cicatrices atrophiques.

En cas de DBAI sous-épidermique avec dépôts linéaires d'IgG et/ou C3 en IFD, la présence de trois critères sur quatre permet le diagnostic de PB avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 83%.

L'équipe de Pascal Joly avait réévalué en 2004, les critères diagnostic de PB décrits précédemment, en utilisant l'immunoblot comme le test diagnostic de référence. Le diagnostic de PB pourrait être porté avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 90%, la valeur prédictive positive de ces critères avoisinant les 95% si trois critères cliniques sont présents [243].

Critères histologiques et immunologiques :

La PB est suspectée devant un tableau clinique évocateur et un décollement sous-épidermique à l'histologie, le diagnostic doit être confirmé par au moins un des examens suivants [15, 20, 244] :

- L'IFD faite sur une biopsie de peau péribullueuse qui objective les dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale de l'épiderme ;
- La recherche des anticorps sériques anti-membrane basale de l'épiderme par IFI, de classe IgG. Si l'IFI est faite sur une peau humaine clivée par le NaCl molaire, les anticorps sériques anti-membrane basale se fixent au niveau du toit de la bulle ;
- La caractérisation des autoanticorps sériques dirigés contre l'AgPB230 et/ou l'AgPB180 par immunotransfert ou par ELISA ;
- L'immunomicroscopie électronique directe peut être utile dans certains cas atypiques.

Devant une DBAI avec un décollement sous-épidermique et, il est nécessaire de satisfaire au moins un des items suivants pour un bon diagnostic et une classification de la PB :

- 1- En cas de DBAI avec des dépôts linéaires d'IgG et/ou C3 le long de la membrane basale la présence de trois critères cliniques permet de poser le diagnostic de PB avec une grande sensibilité et spécificité ;
- 2- Détection au niveau du versant épidermique des anticorps circulants type IgG anti-membrane basale à IFI, sur une peau clivée au NaCl molaire ;
- 3- Détection des anticorps anti BP230 type IgG et/ou des anticorps de type IgG anti BP180 à l'ELISA.

IX. Diagnostic différentiel :

Devant le polymorphisme clinique de la PB, plusieurs auteurs la considèrent comme une grande simulatrice. La PB peut simuler plusieurs tableaux cliniques, selon les différents stades de la maladie.

IX.1. Diagnostic différentiel au stade de début :

Au cours de la phase prodromale ou dans les formes atypiques, la PB peut mimer plusieurs dermatoses, telles que la toxidermie localisée ou généralisée, l'eczéma de contact ou atopique, le prurigo, l'urticaire fixe, la vascularite urticarienne, les réactions aux piqûres d'insectes, la gale et même un pityriasis lichénoïde [1, 245].

Un interrogatoire minutieux, un bon examen clinique, les caractéristiques histologiques et surtout l'IFD sont essentiels pour distinguer la PB de ces affections [104].

Le développement des techniques ELISA avec une bonne sensibilité et spécificité a permis de poser un diagnostic sérologique, chez la plupart des patients atteints de la PB.

IX.2. Diagnostic différentiel au stade de bulles :

IX.2.1. Le diagnostic différentiel avec les dermatoses bulleuses non autoimmunes

Au stade de vésicules et de bulles, la PB peut ressembler à une dysidrose, une toxidermie bulleuse ou une pseudoporphyrie tardive.

Chez l'enfant, il faut surtout éliminer un impétigo bulleux, une épidermolyse bulleuse congénitale, une mastocytose bulleuse et une porphyrie héréditaire [70].

IX.2.2. Le diagnostic différentiel avec les autres DBAI :

IX.2.2.1. DBAI intra-épidermique :

Au stade de bulle, il est facile de différencier la PB du pemphigus sur le plan clinique. La PB se caractérise par des bulles larges tendues, alors que les bulles au cours du pemphigus sont petites, flasques, rapidement rompues, une atteinte muqueuse sévère est retrouvée particulièrement dans le pemphigus [1, 12].

IX.2.2.2. DBAI sous-épidermique :

Parfois le diagnostic différentiel est difficile entre PB, pemphigoïde cicatricielle, épidermolyse bulleuse acquise dans sa forme inflammatoire, dermatose à IgA linéaire et pemphigoïde anti-p200 /laminine γ 1.

La pemphigoïde cicatricielle :

La situation la plus difficile est de distinguer la PB de la pemphigoïde cicatricielle. Cette dernière se caractérise par une atteinte muqueuse prédominante, la présence de lésions cutanées étendues peut simuler une PB [215]. L'atteinte muqueuse peut aussi exister dans 10 à 30% des cas de PB [151]. Toutefois, dans la pemphigoïde cicatricielle, comme son nom l'indique, l'évolution des bulles se fait vers une cicatrice avec des synéchies oculaires et parfois des brides ou sténoses ORL. L'IFD est moins souvent positive et l'antigène cible est le même (BP180).

L'épidermolyse bulleuse acquise :

Elle est très rare. Les bulles prédominent souvent sur les zones de frottement. La forme inflammatoire de l'EBA peut mimer une véritable PB. L'antigène cible est le collagène VII présent sur le versant dermique de la bulle d'où des différences de marquage sur les techniques d'immunofluorescence (IFD, IFI) sur une peau clivée et en microscopie électronique [12].

Dermatose à IgA linéaire et dermatite herpétiforme :

Dans plusieurs cas atypiques sans bulles ou avec des lésions vésiculeuses et/ou annulaires, la PB peut ressembler à une dermatose à IgA linéaire ou une DH.

La dermatose à IgA linéaire est caractérisée par des dépôts d'IgA isolés ou prédominants le long de la JDE. Chez l'adulte jeune, elle est polymorphe simulant parfois une PB.

Chez l'enfant, les lésions sont polycycliques et annulaires siégeant au niveau des régions génitale et péri-orale [104].

Dans la DH, les résultats de l'IFI et surtout le profil sérologique (présence des anticorps de type IgA anti transglutaminase tissulaire et épidermique ainsi que les anti-gliadine) est caractéristique [245].

Dans les deux cas, l'aspect histologique et les examens immunologiques confirment le diagnostic [1].

Pemphigoïde anti-p200 /laminine $\gamma 1$:

Le tableau clinique est proche de la PB, avec une prédominance des lésions sur le tronc et les extrémités.

À l'IFI sur peau clivée, les dépôts siègent sur le versant dermique, près de 90% des sérums de patients atteints de la pemphigoïde p200 reconnaissent l'antigène laminine $\gamma 1$ [36].

3. Eruptions non spécifiques prurigineuses du sujet âgé :

Les éruptions non spécifiques prurigineuses du sujet âgé avec une sémiologie intermédiaire (vésiculobulles, érosions, prurigo) sont difficiles à classer. Surtout si le tableau clinique est associé à une hyperéosinophilie et des d'auto-anticorps avec une image histologique non spécifique. C'est en répétant les biopsies au cours de l'évolution, que le diagnostic est posé. Il s'agit alors souvent de formes indolentes ou débutantes [1, 12].

X. Scores et critères d'évaluations de la réponse thérapeutique :

X.1. Scores pour évaluer la qualité de vie :

Le taux de mortalité dans la PB a considérablement baissé ces dernières années, en raison de la mise en place de thérapeutiques efficaces avec moins d'effets secondaires. Cependant, la PB est une affection d'évolution chronique, sa prise en charge est longue et coûteuse. Les patients sont âgés, en mauvais état général avec souvent une atteinte des fonctions mentales. Donc l'impact sur la qualité de vie est considérable. Plusieurs score ont été développés pour évaluer la qualité de vie chez les patients atteints de DBAI comme le score ABQOL (*The Autoimmune Bullous Disease Quality of Life*) et le score TABQOL (*Treatment of Autoimmune Bullous Disease Quality of Life*) pour évaluer l'impact du traitement au cours des DBAI [246, 247].

X.2. Le score ABSIS :

Le score ABSIS (*The Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score*) a été introduit en 2007, pour évaluer la sévérité de la maladie et la réponse thérapeutique au cours du pemphigus (annexe I). L'utilisation du score ABSIS a été élargie vers d'autres dermatoses bulleuses auto-immunes, telles que la PB et l'épidermolyse bulleuse acquise [248]. Le score maximum est de 206 points, c'est le total de points récoltés après le calcul du score cutané, muqueux et fonctionnel (dysphagie). Le score ABSIS utilise la règle des 9, comme celle utilisée chez les brûlés pour déterminer le pourcentage de la surface cutanée atteinte. Puis, chaque pourcentage est multiplié par un facteur de 1,5 pour les lésions érosives exsudatives, facteur 1 pour les lésions érosives sèches et le facteur 0,5 pour les lésions en voie de cicatrisation (score totale de 150 points). L'atteinte muqueuse est évaluée en divisant la muqueuse buccale et pharyngé en 11 territoire (1 point pour chaque territoire touché, score maximum de 11 points). Le score fonctionnel est obtenu en évaluant la dysphagie aux liquides et solides avec un score maximum de 45 points [249] .

Patsatsi et coll. ont démontré que le titre des anticorps anti BP180 est corrélé au score ABSIS, chez les patients atteints de PB [248] .

X.3. Le score BPDAI :

En 2008, juste après l'élaboration du score d'activité du pemphigus (PDAI) par le groupe international de définition du pemphigus (IPDG), un groupe de définition de la PB a été mis en place. Ce groupe d'experts a organisé 7 réunions sur une période de 2 ans. La dernière réunion avait eut lieu à la Nouvelle-Orléans (USA) en 2011. À la fin des travaux, le groupe a émis des recommandations concernant la définition du score d'activité de la PB (PBDAI) et les critères d'évaluation de la réponse thérapeutique au cours de la PB [250]. Le but de ces recommandations est d'uniformiser les critères d'évaluation de la réponse thérapeutique dans les séries de cas et les essais thérapeutiques.

Le score BPDAI (*Bullous Pemphigoid Disease Area Index*) est adapté au PDAI avec un score total possible de 0-360 (120 points pour les bulles ou les érosions, 120 points pour les lésions urticariennes ou érythémateuses et 120 points pour les lésions muqueuses) (annexe II). Le BPDAI reflète bien les caractéristiques cliniques de la PB, en effet il y a plus de points attribués aux membres et au tronc par rapport au cuir chevelu et au visage [250, 251]. Dans le score BPDAI, les deux membres supérieurs ont un total de 20 points contre 10 points dans le score PDAI. La tête et le cou ont un total de 40 points dans le score PDAI alors que dans le score BPDAI, ce sont 20 points seulement.

Dans une étude prospective française, Lévy-Sitbon et coll. avaient évalué le score BPDAI durant la première phase de traitement chez 30 malades. Le score avait diminué rapidement durant la phase thérapeutique initiale. Au moment du diagnostic, le score BPDAI est corrélé avec la surface cutanée touchée, le nombre de nouvelles bulles par jour et le titre des anticorps anti BP180 à l'ELISA. Par contre, il n'existe pas de corrélation entre le score BPDAI et le titre des anticorps anti BP230. Les auteurs ont proposé un score BPDAI minimum de 56 pour définir la PB sévère avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 91 % [252].

X.4. Critères d'évaluation de la réponse thérapeutique et définition des différents stades de la maladie :

Pour évaluer la réponse thérapeutique et définir les différents stades de l'activité de la maladie, le groupe d'experts internationaux a proposé plusieurs définitions qui ont fait l'objet d'un consensus [250] (annexe III).

X.5. Définition de la sévérité de la maladie :

Il n'existe pas de consensus concernant la définition de la sévérité de la maladie [250]. Des études antérieures ont défini la PB extensive, par une surface cutanée atteinte plus de 20 à 40 % en utilisant la règle des 9 [65, 253, 254]. La plupart des experts s'accordent à définir trois formes selon la sévérité de la PB [21, 244] :

X.5.1. Pemphigoïde bulleuse extensive (sévère)

Malades ayant plus de dix nouvelles bulles quotidiennes survenant sur plusieurs sites anatomiques.

X.5.2. Pemphigoïde bulleuse limitée (modérée)

Malades ayant moins de dix nouvelles bulles quotidiennes survenant sur plusieurs sites anatomiques.

X.5.3. Pemphigoïde bulleuse localisée

Malades ayant moins de dix nouvelles bulles quotidiennes survenant sur un seul territoire anatomique.

XI. Traitement :

L'âge avancé des patients atteints de PB et la présence des comorbidités associées rendent la prise en charge difficile [255, 256]. L'objectif du traitement est de contrôler l'éruption bulleuse et le prurit avec un minimum d'effets secondaires.

Les différents traitements administrés doivent être capables de bloquer la production des auto-anticorps et inhiber la libération des médiateurs pro-inflammatoires.

XI.1. Buts du traitement :

Le but de la prise en charge est :

- de traiter l'éruption bulleuse, réduire le prurit, prévenir ou réduire les poussées ;
- améliorer la qualité de vie des patients ;
- limiter les effets secondaires liés aux médicaments introduits, surtout chez les sujets âgés.

L'hospitalisation est nécessaire dans les formes étendues, elle doit être maintenue jusqu'à l'arrêt de l'apparition des bulles et le début de la cicatrisation des érosions post bulleuses.

Dans les formes pauci-bulleuses ou localisées, l'hospitalisation est en fonction de l'autonomie du patients et des comorbidités associées.

XI.2. Principes du traitement de la PB :

Le traitement de la PB doit avoir une action sur les mécanismes pathogéniques multifactoriels, qui déclenchent l'inflammation et la formation des auto-anticorps.

Les trois principaux mécanismes pathogéniques qui induisent la formation des bulles sont [110] :

- le déséquilibre de la balance entre les LT autoréactifs et les LTrég ;
- l'activation des TLR ;
- l'activation de la voie Th17/IL17.

Les médicaments utilisés dans le traitement de la PB doivent avoir une action sur au moins une voie pathogénique citée ci-dessus (fig.26).

Trois familles de médicaments sont utilisées dans le traitement de la PB, avec des mécanismes d'action différents :

- Médicament avec une action anti-inflammatoire : dermocorticoïdes, dapsone, sulfamides, cyclines ;
- Médicaments qui bloquent la production des auto-anticorps (action immunosuppressive ou immunomodulatrice) : corticoïdes systémiques, azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, methotrexate, ciclosporine, rituximab ;
- Médicaments et techniques qui éliminent les auto-anticorps circulants : immunoglobuline IV et les échanges plasmatiques.

XI.3. Armes thérapeutiques :

XI.3.1. Dermocorticoïdes :

Les dermocorticoïdes étaient utilisés depuis de nombreuses années dans le traitement des formes localisées de PB avec des résultats satisfaisants, mais leur utilisation était considérée comme inadaptée dans les formes généralisées de la maladie [257].

L'efficacité des dermocorticoïdes très forts en première intention dans le traitement de la PB localisée ou modérée a été suggérée dans des études non contrôlées [258, 259]. C'est au début des années 2000 que l'efficacité des dermocorticoïdes a été démontrée par des essais thérapeutiques contrôlés [22].

XI.3.1.1. Action des dermocorticoïdes :

L'action des dermocorticoïdes s'exerce par différentes voies [260]:

- Action directe par l'activation des récepteurs aux glucocorticoïdes entraînant une production des protéines anti-inflammatoires ;
- Action indirecte en inhibant les facteurs de transcription AP-1 (*activator protein-1*) et NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) provoquant ainsi une diminution de l'inflammation, de la sécrétion des cytokines et des collagénases.

XI.3.1.2. Les propriétés des dermocorticoïdes [260]:

- **Action anti-inflammatoire :**

Cette activité est la plus utile en pratique clinique, mais les dermocorticoïdes ont également des propriétés vasoconstrictrices qui participent à leur effet anti-inflammatoire. La vasoconstriction locale permet en effet de diminuer rapidement l'érythème et l'œdème et donc d'agir sur les manifestations cliniques de l'inflammation.

- **Propriétés antimitotiques (ou antiprolifératives) :**

Les dermocorticoïdes ont une activité antiproliférative sur tous les composants cellulaires de la peau. Ces propriétés sont à l'origine des effets indésirables locaux (atrophie épidermique réversible, atrophie du derme non réversible par diminution de la synthèse du collagène).

XI.3.1.3. Biodisponibilité cutanée [260]:

La biodisponibilité cutanée, qui se traduit par la pénétration du dermocorticoïde dans les différentes couches de l'épiderme puis dans le derme, dépend des caractéristiques chimiques intrinsèques de la molécule (polarité, liposolubilité, taille, etc.), mais de nombreux autres facteurs influencent la pénétration cutanée :

- **Facteurs liés au dermocorticoïde [260]:**

- La liposolubilité de la molécule : pénétration favorisée par une forte liposolubilité.
- La concentration : la pénétration augmente avec la concentration.
- La nature de l'excipient : la pénétration est favorisée par une pommade (effet occlusif), par le propylène glycol (solubilisant).
- La présence d'adjuvants : l'acide salicylique (kératolytique) et l'urée (agent hydratant de la kératine) favorisent la pénétration.

- **Facteurs liés à la peau :**

- L'altération de l'épiderme : il y a une augmentation de la pénétration dans les dermatoses inflammatoires.
- Le degré d'hydratation : on a une meilleure diffusion dans un épiderme bien hydraté.
- Le site anatomique : la pénétration est en fonction de l'épaisseur de la couche cornée, qui est la principale barrière à la diffusion.

- L'âge du patient : l'absorption est plus importante chez le sujet âgé et surtout chez le prématuré. Chez l'enfant, le problème est surtout lié à un rapport surface corporelle/poids élevé.
- Température cutanée : une augmentation de la pénétration avec l'augmentation de la chaleur locale.
- **Facteurs liés au mode d'application**
 - La surface d'application.
 - La durée du contact.
 - L'occlusion multiplie l'absorption cutanée par un facteur 10 en augmentant le degré d'hydratation de la couche cornée, la température locale et le temps de contact.

XI.3.1.4. Effets indésirables locaux des dermocorticoïdes [260]:

- **Atrophie cutanée :**
 - Épidermique (réversible) : épiderme en « papier à cigarette », fragilité au moindre traumatisme, pseudocicatrices spontanées, retard de cicatrisation.
 - Dermique : purpura ecchymotique, télangiectasies, vergetures (définitives car rupture du derme, précoces chez les adolescents).
 - Hypodermique.
- **Dermites rosacéiformes du visage :**
 - Acné induite.
 - Aggravation d'une rosacée.
 - Dermite périorale.
- **Infections cutanées bactériennes, mycosiques, virales :**
 - Modification d'une dermatose infectieuse primitive : effet de masque par action anti-inflammatoire (dermatophytie, gale, etc.), aggravation d'une infection (herpès)
 - Infection secondaire sur dermatose suintante (rare).
- **Effets indésirables oculaires (traitement des paupières) :**
 - Glaucome.
 - Cataracte.
- **Dans les dermatoses d'étiologie non contrôlée :**
 - Phénomène de rebond à l'arrêt d'une corticothérapie locale prolongée (à éviter par une décroissance progressive).
 - Dépendance au traitement.

- **Autres (le plus souvent réversibles à l'arrêt) :**
 - Hypopigmentation (surtout chez les sujets à peaux pigmentées).
 - Hypertrichose.
 - Granulome glutéal (dérivés fluorés sur dermite du siège du nourrisson).
 - Sensibilisation (additifs ou corticoïde lui-même).

XI.3.1.5. Effets indésirables systémiques :

Bien que rapportés chez l'adulte, les effets indésirables systémiques des dermocorticoïdes sont surtout à redouter chez l'enfant en raison d'un rapport surface corporelle/poids plus important que chez l'adulte.

Des manifestations à type de syndrome de Cushing iatrogène, de retard de croissance, d'hypertension intracrânienne bénigne ont été décrites chez l'enfant après des traitements prolongés de dermatoses inflammatoires étendues par des dermocorticoïdes.

Chez l'adulte, l'application des dermocorticoïdes dans des PB extensives ou modérées donne peu d'effets secondaires systémiques. Dans une étude, qui a englobé 74 patients atteints de PB, qui ont reçu une corticothérapie locale, les effets secondaires systémiques étaient notés seulement dans 4 % des cas [261].

XI.3.1.6. Posologie dans la PB :

Depuis le début des années 2000, la corticothérapie locale de très forte activité est utilisée en France dans le traitement de la PB.

Dans le schéma initial, les doses d'attaque utilisées sont très importantes (dipropionate de clobétasol, 20 à 40 g/j) avec une décroissance lente sur 12 mois.

Ce mode de traitement a montré une efficacité non différente par rapport à la corticothérapie générale, avec une meilleure tolérance systémique que celle-ci, mais au prix d'effets indésirables locaux importants [22] .

Secondairement, un schéma « allégé » par 10 à 30 g/j suivi d'une décroissance sur 4 mois a montré une efficacité similaire tout en diminuant significativement le risque des effets indésirables graves [13]. La corticothérapie locale de très forte activité est ainsi considérée, comme le traitement de première intention de la PB.

XI.3.2. Corticothérapie systémiques :

Depuis les années 50 jusqu'au années 2000, la corticothérapie générale était le traitement de première intention dans les formes généralisées de la PB. L'effet était souvent rapide, après une à quatre semaines de corticothérapie systémique, on notait une nette diminution de l'inflammation et du nombre de bulles.

Les mécanismes d'action des corticoïdes systémiques et leurs propriétés sont identiques à celles des dermocorticoïdes.

XI.3.2.1. Molécules utilisées dans la PB :

Les trois principales molécules utilisées dans la PB sont par ordre de fréquence, la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone (tableau I).

Tableau I : Les différentes molécules de corticoïdes systémiques utilisées dans la PB

	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralo-corticoïde	Equivalence de doses	Demi-vie biologique (heures)
Hydrocortisone	1	1	20 mg	8-12
Prednisone (Cortancyl®)	3,5	0,8	5 mg	8 - 12
Prednisolone (Solupred®)	4	0.8	5 mg	12-36
Méthylprednisolone (Solumedrol®)	5	0.5	4 mg	12-36

3.2.2. Effets secondaires :

- **Désordres hydroélectriques :** Hypokaliémie, rétention hydrosodée.
- **Troubles endocriniens et métaboliques :**
 - Anomalies du métabolisme glucidique : intolérance glucidique, manifestation d'un diabète sucré latent.
 - Syndrome de Cushing iatrogène ou blocage parfois irréversible de la sécrétion physiologique d'ACTH.
- **Troubles musculosquelettiques :** atrophie musculaire avec faiblesse, ostéoporose, ostéonécrose aseptique de la tête du fémur, tassements vertébraux.

- **Troubles digestifs** : ulcères gastroduodénaux.
- **Problèmes cutanés** : atrophie cutanée, retards de cicatrisation, purpura, acné, hypertrichose.
- **Anomalies neuropsychiques** : excitation avec euphorie et troubles du sommeil, plus rarement : états dépressifs.

XI.3.2.3. Posologie :

Les doses recommandées sont comprises entre 0,5 et 0,75 mg/kg/jour [20, 22, 262]. Les doses élevées ne semblent pas améliorer l'efficacité, elles sont associées à un risque élevé d'effets secondaires et de mortalité.

La prescription des corticoïdes systémiques doit être associée à un traitement préventif de l'ostéoporose par une supplémentation phosphocalcique et en vitamine D. Un traitement préventif par les inhibiteurs de la pompe à proton doit être aussi prescrit pour prévenir l'ulcère gastroduodénal.

XI.3.3. Traitement adjuvant :

XI.3.3.1. Immunosuppresseurs :

Les immunosuppresseurs sont utilisés au cours de la PB dans un but d'épargne cortisonique et dans les formes corticorésistantes de la maladie. Ils présentent tous, à des degrés divers, un risque de complications hématologiques graves (leucopénie, anémie, voire pancytopenie) ou infectieuses.

Azathioprine :

L'azathioprine (Imurel®) est l'immunosuppresseur qui a été le plus utilisé et le plus étudié dans la PB [150]. C'est un dérivé imidazolé de la 6-mercaptopurine. Plusieurs études anciennes, non contrôlées, avaient suggéré son efficacité comme traitement adjuvant dans la PB.

Dans une étude qui date des années 1970, on a suggéré l'intérêt de l'azathioprine en association avec la prednisone dans un but d'épargne cortisonique [263].

Durant les années 1990, on avait démontré qu'il n'y avait pas de bénéfice en associant l'azathioprine en adjuvant à la prednisolone [264]. Des événements indésirables graves étaient souvent observés avec l'azathioprine.

Aux doses habituelles (2 à 3 mg/kg par jour), l'efficacité de l'azathioprine est lente à se manifester (après deux à trois semaines de traitement) [265]. Chez les patients qui présentent une activité effondrée ou indétectable de la thiopurine-méthyl-transférase (TPMT), l'azathioprine peut donner des complications hématologiques précoces et graves (neutropénie, pancytopenie).

L'activité de la TPMT est liée dans 95% des cas à trois mutations du gène qui code la TPMT. L'activité est déterminée par : le dosage de la TPMT intraérythrocytaire ou la détection de la mutation par PCR.

Mycophénolate mofétil :

Le mycophénolate mofétil (Cellcept® : 1 à 1,5 g/j) inhibe la synthèse de l'ADN. Il a été utilisé dans la PB, comme traitement adjuvant et en monothérapie [266]. Le seul essai randomisé mené dans la PB avec cette molécule avait comparé l'association méthylprednisolone (0,5 mg/kg par jour) + mycophénolate mofétil (2 g/jour) à l'association méthylprednisolone (0,5 mg/kg par jour) + azathioprine (2 mg/kg par jour) sur un effectif de 73 malades [267]. Aucune différence n'était détectée entre les deux groupes de traitement, en ce qui concerne le taux et la vitesse de rémission, la survenue de rechute lors de la décroissance du traitement ou la dose cumulée de méthylprednisolone utilisée. Il a été enregistré moins d'effets secondaires hépatiques (élévation des transaminases et des γ GT) dans le groupe, qui avait reçu le mycophénolate mofétil.

L'utilisation du mycophénolate mofétil comme traitement adjuvant en association à une corticothérapie n'a pas été démontré à ce jour.

Méthotrexate :

Le méthotrexate est utilisé par de nombreux dermatologues comme le traitement immunosuppresseur de première ligne dans la PB en monothérapie ou en association avec les dermocorticoïdes [268, 269].

C'est un antagoniste de l'acide folique, il est prescrit à faible dose (7,5 à 15 mg/ semaine), en association avec les corticoïdes, dans un but d'épargne cortisonique [150]. Le méthotrexate

est bien toléré par les malades et donne peu d'effets secondaires, son utilisation depuis des décennies dans le psoriasis, lui confère un large recul.

Dans une étude rétrospective multicentrique, qui a analysé une série de 70 patients, ayant reçu au début du methotrexate associé aux dermocorticoïdes très forts, pendant une courte période (12,3 semaines en moyenne) suivi du methotrexate seul durant une longue période (8,5 mois en moyenne), la dose moyenne était de 10 mg/semaine. Le contrôle de la maladie était obtenu dans 76% des cas, les auteurs ont conclu que le methotrexate à faible dose prescrit à long cours, précédée d'une courte période où il est associé avec les dermocorticoïdes, donne de bons résultats chez des patients bien sélectionnés [270].

Cyclophosphamide :

La toxicité du cyclophosphamide (Endoxan® ; 2 mg/kg par jour par voie orale) surtout hématologique et le risque de néoplasie, limite son utilisation dans la PB [271].

C'est un agent alkylant, il interfère avec la réplication de l'ADN et provoque la mort cellulaire. Il induit une diminution des LT et LB.

Il n'a jamais été évalué en monothérapie. À ce jour, on n'a pas démontré son intérêt en traitement adjuvant de la corticothérapie [265].

Dans une étude rétrospective qui a analysé une série de 20 malades traités par une faible dose de cyclophosphamide (50 mg/jour) en association avec le prednisone, une rémission complète était obtenue dans 58% des cas [272]. L'arrêt du cyclophosphamide était observé chez 15 % des malades, suite aux effets secondaires. Les auteurs préconisent l'utilisation du cyclophosphamide comme une alternative thérapeutique dans la PB modérée à sévère.

XI.3.3.2. Autres immunosuppresseurs :

Chlorambucil :

Le chlorambucil est un agent alkylant, utilisé surtout dans les leucémies. Il induit la mort cellulaire en se liant à l'ADN. Les effets secondaires sont surtout hématologiques (thrombopénie) et le risque de survenue de néoplasies, si le traitement est prolongé au-delà d'une année ou si la dose cumulée est supérieure à 1g.

En traitement adjuvant de la corticothérapie, le chlorambucil a fait l'objet de rares études non contrôlées. Une étude ouverte prospective des années 1990, avait évalué l'efficacité du

chlorambucil en association au prednisolone chez 23 malades [273]. La dose initiale était de 0,1 mg/kg maintenu pendant 2 semaines puis réduite à 2 mg/j. Pour les auteurs, l'utilisation du chlorambucil en traitement adjuvant permet de réduire la dose totale des corticoïdes et la durée du traitement, surtout dans les formes sévères. Une bonne tolérance était observée chez le sujet jeune.

Dans le même centre, une étude rétrospective menée par Chave *et coll.* [274] qui a comparé 26 patients traités par prednisolone seul à 19 patients traités par prednisolone associé au chlorambucil. Dans le groupe chlorambucil, la dose totale des corticoïdes et la durée du traitement ont été réduites significativement. Le chlorambucil constitue une alternative thérapeutique en association avec la corticothérapie.

Ciclosporine :

La ciclosporine per os n'est pas utilisable dans la PB, en raison de la mauvaise tolérance rénale de cette molécule chez le sujet âgé. La ciclosporine était rarement utilisée dans la PB. Deux séries englobant 7 patients traités par la ciclosporine ont été rapportées [275]. Une bonne réponse était constatée chez deux patients sur quatre, qui ont reçu la ciclosporine seule. Une augmentation de la créatinine était observée chez la plupart des malades.

Tacrolimus :

Le tacrolimus est un inhibiteur des calcineurines (Protopic pommade à 0,1 % et 0,03 %). Des cas isolés ont été rapportés concernant la prescription du tacrolimus dans la PB. Il est utilisé surtout dans les formes localisées ou peu étendues [187, 276]. Deux cas de PB généralisées ont été traités avec succès par le tacrolimus (pommade 0,1 %, 3-5 g/jour), le tacrolimus avait permis une réduction de la dose des corticoïdes systémiques et un contrôle de la maladie au bout de deux semaines [277]. Le tacrolimus était aussi utilisé dans les formes vésiculeuses [178]. L'irritation locale et le coût élevé du tacrolimus par rapport aux dermocorticoïdes, limitent son utilisation, mais il reste une alternative thérapeutique dans la PB localisée [241].

Leflunomide :

La prescription du leflunomide per os en adjuvant d'une corticothérapie générale a été rapportée d'une façon anecdotique [278].

XI.3.3.3. Antibiotiques et apparentés :

Chez les patients qui répondent partiellement aux corticoïdes ou qui présentent des effets secondaires post-corticothérapie, l'introduction d'une thérapie non immunosuppressive est possible, telle que les cyclines, l'érythromycine, la dapsons et le nicotinamide. Ces traitements donnent moins d'effets secondaires et constituent une bonne indication chez les patients âgés et les enfants.

Cyclines :

Les cyclines ont une action inhibitrice sur le chimiotactisme des polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles) et bloque certaines métalloprotéases [279]. Elles sont fréquemment associées au nicotinamide. Le nicotinamide agit sur les différentes phases de l'inflammation.

En Allemagne, 10 % des dermatologues utilisent l'association antibiotiques + nicotinamide en première intention dans la PB [280]. En Angleterre, dans une enquête sur le traitement de la BP, 80 % des participants déclarent utiliser les cyclines dans le traitement de la BP [281].

L'efficacité des tétracyclines seules [282] ou en association avec le nicotinamide dans la PB a été rapporté dans plusieurs séries de cas [283, 284]. La dose de la tétracycline était de 2g par jour et le nicotinamide était donné entre 1,5 g et 2g par jour. Le contrôle de la maladie est obtenu entre 4 et 6 semaines.

Dans un essai thérapeutique ouvert de faible effectif, on n'a pas constaté de différence entre l'association tétracycline (2 g/jour) + nicotinamide (1,5 g/jour) et la prednisone (40-80 mg/jour), ni en termes de contrôle de la maladie après huit semaines de traitement, ni en termes de mortalité après six mois [285].

Un essai thérapeutique randomisé en double aveugle sur les cyclines est en cours de réalisation, en Angleterre, par le groupe bulle [286]. Le but de cette étude est de comparer l'efficacité de la doxycycline (200 mg/jour) à la prednisone (0,5 mg/kg/ jour). L'objectif des auteurs, c'est de prouver la non infériorité de la doxycycline par rapport à la prednisone à six semaines de traitement.

Les effets secondaires des cyclines sont surtout des troubles digestifs et les infections candidosiques.

Les tétracyclines et le nicotinamide constituent une bonne alternative thérapeutique dans la PB en association avec les dermocorticoïdes [241].

Dapsone :

Le mécanisme d'action des sulfones n'est pas élucidé complètement, mais il est clair que la dapsonne agit sur l'inflammation en inhibant l'adhésion des neutrophiles à l'endothélium vasculaire, le chimiotactisme, la production des lipoxigenases et l'action des myeloperoxydases produites par les polynucléaires éosinophiles et neutrophiles [150].

La dapsonne (50 à 100 mg/jour) est utilisée en monothérapie ou en traitement adjuvant. Son efficacité a été évaluée entre 15 et 44 % [287, 288]. Dans une étude rétrospective englobant 36 patients, la dapsonne utilisée en monothérapie donne 7 % de réponse complète et 20 % de réponse partielle, après un mois de traitement [289].

Dans une série de 62 patients traités par la dapsonne (0,5 mg – 1 mg/kg/ jour) associée à la méthylprednisolone (0,5 mg /kg/jour) et à des dermocorticoïdes, la rémission complète était obtenue dans 32 % des cas à deux semaines de traitement [290].

Le traitement par la dapsonne nécessite une surveillance hématologique et hépatique étroite, surtout durant les premiers mois. Un déficit en glucose-6-phosphate déhydrogénase doit être exclu chez les sujets prédisposés, avant de mettre en route le traitement.

Le risque de survenue des effets secondaires est imprévisible, essentiellement chez les sujets âgés. Dans cette tranche d'âge, l'utilisation de la dapsonne peut être envisagée dans le cas où les autres traitements s'avèrent inefficaces. La dose initiale doit être faible (50 mg/j), puis augmentée par palier de 50 mg sur deux semaines, pour atteindre une dose maximale de 150 – 200 mg/ jour [241, 289].

XI.3.3.4. Echanges plasmatiques (plasmaphérèse) et immunophérèse :

La plasmaphérèse est une technique lourde, coûteuse et non disponible dans tous les centres. Durant les années 1980, plusieurs études ont évalué l'intérêt de la plasmaphérèse dans le traitement de la PB.

Un essai randomisé français avait d'abord comparé chez 41 malades l'association prednisolone (0,3 mg/kg par jour en attaque, puis augmentation progressive des doses) + échanges plasmatiques versus prednisolone seule (0,3 mg/kg par jour en attaque, puis

augmentation progressive des doses) sur une période d'un mois. Dans cet essai, le pourcentage des malades contrôlés à un mois était plus élevé dans le groupe prednisolone + échanges plasmatiques (95 % vs 53 %). Un effet d'épargne des corticoïdes était démontré avec l'adjonction d'échanges plasmatiques en termes de doses cumulatives de prednisolone [291].

Un second essai français a démontré qu'il n'existe aucun bénéfice en associant quatre échanges plasmatiques à la prednisolone (1 mg/kg par jour en attaque) [264] .

L'immunophérèse est une technique qui permet d'éliminer les autoanticorps circulants sans passer par les échanges plasmatiques. Peu de cas ont été rapportés dans la littérature concernant l'utilisation de l'immunophérèse comme traitement adjuvant dans la PB. Cette technique permet une rémission rapide avec une épargne cortisonique [292, 293].

La plasmaphérèse et l'immunophérèse ne sont pas indiquées en routine dans le traitement de la PB. Leurs utilisation peut être envisagée, comme traitement adjuvant dans les formes réfractaires ou quand il existe des effets secondaires graves, rendant la réduction des traitements immunosuppresseurs nécessaire [241, 265].

Compte tenu de sa lourdeur et du risque iatrogène, notamment chez le sujet âgé, de son coût et de son bénéfice marginal et transitoire, ce traitement doit rester d'utilisation exceptionnelle dans la PB [265]

XI.3.3.5. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses :

Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) utilisées dans beaucoup de maladies auto-immunes permettent une réduction rapide et efficace des auto-anticorps circulants.

Les IgIV à forte dose (2g/kg en une séance ou 0,4/kg cinq jours de suite, rythme mensuel) ont été utilisées dans un petit nombre de cas en association avec la corticothérapie systémique. L'introduction des IgIV en monothérapie a permis le contrôle de la maladie chez 15 patients avec une PB sévère et qui n'ont pas répondu à la prednisone ou aux immunosuppresseurs [294]. Quand les IgIV sont utilisées seules, une rémission rapide et courte suivie d'une rechute ont été observées après deux semaines, nécessitant l'introduction d'une corticothérapie ou d'un immunosuppresseur [295].

Les IgIV sont bien tolérées, mais leur coût reste élevé. L'Association Anglaise de Dermatologie recommande l'utilisation des IgIV dans la PB sévère, quand une rémission rapide est nécessaire ou devant une résistance aux traitements conventionnels [241].

XI.3.3.6. Biothérapie :

Quelques cas traités par les anti-TNF α et l'anti-CD20 ont été rapportés. Les résultats sont variables avec beaucoup d'effets secondaires.

Rituximab :

C'est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, qui agit sur les lymphocytes B circulants. Le rituximab induit une déplétion des LB durant 6 à 12 mois. De rares cas de BP traités par le rituximab ont été rapportés, incluant les cas pédiatriques [296-298].

La plupart des auteurs préconisent une dose de 375 mg/m² en IV une fois par semaine, pendant 4 semaines, suivi d'une deuxième cure dans quelques cas [299]. Tous les cas rapportés ont présentait une résistance aux traitements conventionnels.

En général, l'introduction du rituximab a permis de diminuer la dose des autres traitements immunosuppresseurs et de contrôler la maladie. Des effets secondaires à type de complications infectieuses ont été notés avec le rituximab (20 % des cas), conduisant aux décès des patients dans 12,5 % des cas [296].

Le rituximab pourrait être utilisé dans la PB, comme une alternative aux traitements standards chez les patients, qui ne répondent pas aux autres traitements ou s'il existe une intolérance médicamenteuse [262, 297].

Les anti-TNF α :

Il n'existe pas des essais cliniques ou de larges séries concernant cette thérapeutique. L'utilisation des anti-TNF α dans le traitement de la PB est contradictoire. En effet, plusieurs cas de PB induits par le anti-TNF α ont été rapportés dans la littérature.

L'etanercept était utilisé avec succès dans un cas de PB associé au psoriasis [125]. Par contre, dans un autre cas l'etanercept prescrit au long cours dans le traitement d'une polyarthrite rhumatoïde était suspecté dans l'induction d'une PB [123].

Omalizumab :

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé, qui neutralise l'activité des IgE et par conséquent il induit une réduction du nombre des polynucléaires éosinophiles. Dans une série de six patients, l'omalizumab a donné de bons résultats chez cinq patients avec une bonne tolérance [300].

Les biothérapies sont relativement coûteuses et associées parfois à des effets secondaires graves, leur utilisation reste limitée dans la PB [241]. Leur efficacité reste à démontrer par des études bien conduites.

XI.4. Soins locaux :

L'utilisation de bains contenant des antiseptiques et/ou de l'amidon de blé est recommandée. En cas de lésions érosives étendues, celles-ci peuvent être couvertes par des pansements utilisant différents types de compresses, de préférence non adhérentes, pour réduire la surinfection, diminuer les douleurs et faciliter la cicatrisation des lésions érosives [244, 301].

Il est préférable de laisser les bulles de petite et moyenne taille intactes. Les bulles de grande taille sont percées en laissant en place le toit, qui va servir de pansement naturel. Si la bulle est déjà rompue, il faut détacher la peau libre [20].

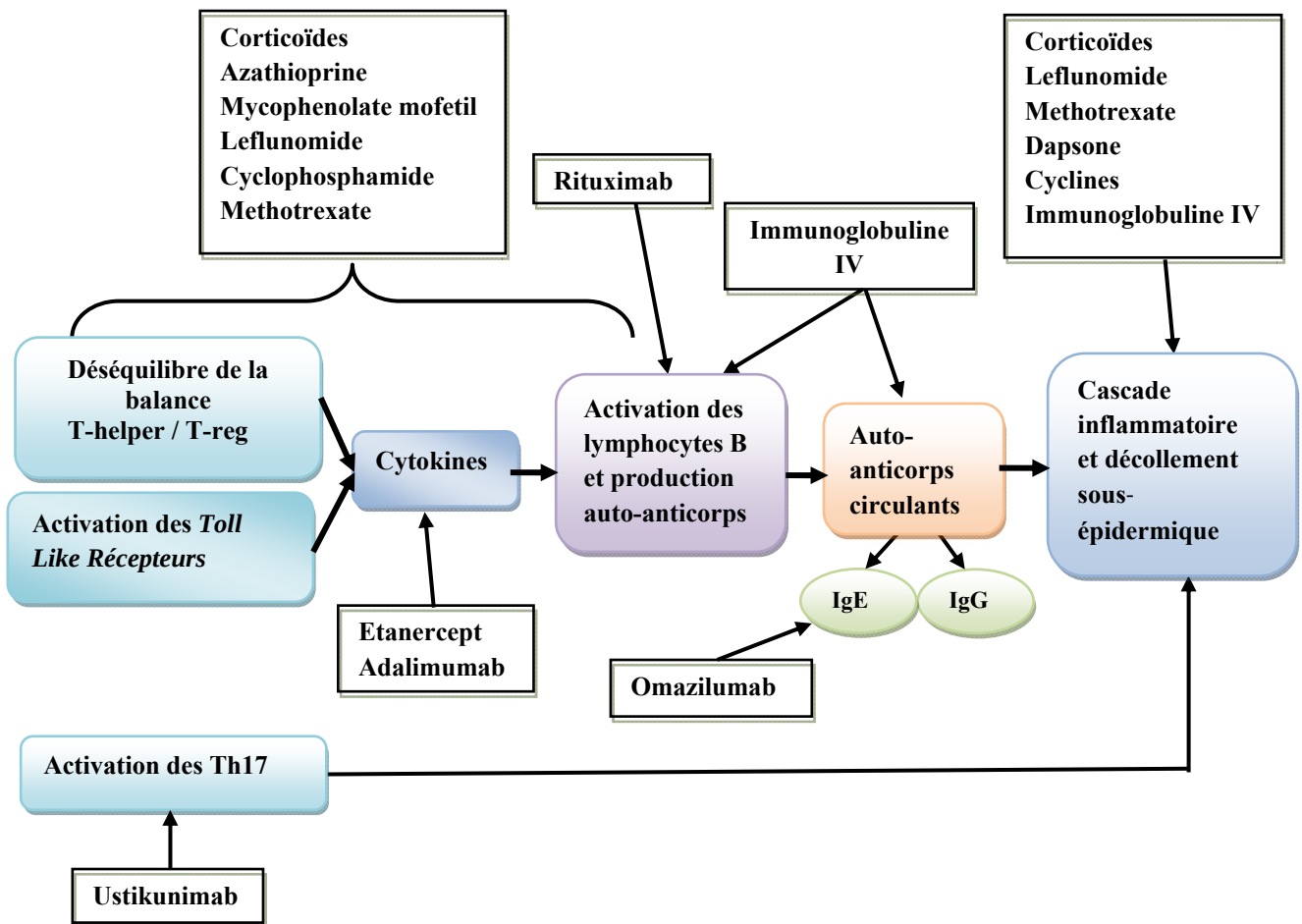


Figure 26 : Action des différentes thérapeutiques selon les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la pemphigoïde bulleuse [110].

XI.5. Autres mesures :

- Régime hypercalorique hyperprotidique chez les patients dénutris.
- Il est conseillé aux patients recevant une corticothérapie générale ou un traitement immunosuppresseur de se faire vacciner contre la grippe saisonnière, la grippe A H1N1 et le pneumocoque. Certains médicaments immunosuppresseurs contre-indiquent la pratique des vaccins vivants atténués [21].
- Supplémentation phosphocalcique si la durée de la corticothérapie générale est supérieure à 3 mois. Le traitement par les biphosphonates (alendronate, risedronate) est recommandé chez les patients à risque (homme âgé de plus de 50 ans, femme ménopausée, corticothérapie générale supérieure à 3 mois) afin de prévenir l'ostéoporose [302].

XI.6. Bilan préthérapeutique :

Un bilan préthérapeutique doit être demandé avant l'introduction d'un traitement, d'autant plus que les patients atteints de PB sont âgés et présentent souvent des comorbidités associées.

Le bilan est orienté en fonction du traitement envisagé :

- Numération formule sanguine, plaquettes ;
- Urée, créatinémie, ionogramme sanguin ;
- Glycémie à jeun ;
- Transaminases, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine (si recours au méthotrexate envisagé) ;
- Albumine, préalbumine si signes de dénutrition (l'albuminémie doit par ailleurs être dosée si recours au méthotrexate envisagé) ;
- Sérologies hépatite B, C et VIH si traitement immunosuppresseur envisagé ;
- HCG : si patiente en âge de procréer (très rare au cours de la PB), avant la mise en place d'immunosuppresseur ;
- Dosage de la thiopurine méthyltransferase si traitement par azathioprine envisagé (optionnel) ;
- Radiographie pulmonaire, mammographie, frottis cervicovaginaux ;
- PSA (si recours à un immunosuppresseur envisagé) ;
- Ostéodensitométrie (optionnel ; si corticothérapie générale) ;
- Prélèvement bactériologique local initial si aspect impétiginisé des lésions ;
- Echographie cardiaque avant mise en route d'une corticothérapie générale ou d'un traitement par dapsone chez un sujet ayant une insuffisance cardiaque ;
- Dosage des IgA si traitement par IgIV envisagé.

XI.7. Indication :

Selon les recommandations françaises des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes et selon les recommandations du Forum Européen en Dermatologie en collaboration avec la Société Européenne de Dermatologie [21, 244] :

XI.7.1. Pemphigoïde bulleuse extensive (sévère) :

Traitement d'attaque :

- Propionate de clobétasol : 30 g/j en un ou deux applications quotidiennes sur tout le corps sauf le visage si celui-ci est épargné (20 g/j si poids inférieur à 45 kg).
- Traitement est à poursuivre jusqu'à 15 jours après le contrôle clinique (disparition des bulles et cicatrisation des érosions).

Schéma de décroissance :

- Traitement quotidien le premier mois.
- Traitement tous les deux jours le deuxième mois.
- Traitement deux fois par semaine le troisième mois.
- Traitement une fois par semaine à partir du quatrième mois.

Traitement d'entretien :

Deux options sont possibles après quatre mois de traitement :

- Continuer un traitement d'entretien une fois par semaine pendant huit mois (puis arrêt).
- Arrêter le traitement (risque plus élevé de rechutes après arrêt).

Conduite à tenir en l'absence de contrôle après 15 jours de la dose d'attaque :

- Augmentation du nombre de tubes de clobétasol à trois voire quatre par jour.
- Si non contrôlé : discuter le passage à une corticothérapie générale (prednisone : 0,5 à 1 mg/kg par jour) et/ou immunosuppresseur : méthotrexate (7,5 à 12,5 mg une fois par semaine ; voie orale ou intramusculaire ou sous cutanée), azathioprine ou mycophénolate mofétil.

XI.7.2. Pemphigoïde bulleuse limitée (modérée)

Traitement d'attaque :

- Propionate de clobétasol : 20 g/j en une application quotidienne sur tout le corps sauf le visage (10 g/j si poids < 45 kg) ;
- Le traitement est à poursuivre jusqu'à 15 jours après le contrôle clinique (disparition des bulles et cicatrisation des érosions) ;
- Le schéma de décroissance et traitement d'entretien sont identiques à la forme extensive.

Conduite à tenir en l'absence de contrôle après 15 jours de la dose d'attaque :

- Augmentation du nombre de tubes de clobétasol à trois voire quatre par jour ;
- Discuter l'association à du méthotrexate (7,5 à 12,5 mg une fois par semaine par voie orale ou intramusculaire ou sous-cutanée), voire des tétracyclines.

Si contre-indication ou mauvaise tolérance des dermocorticoïdes :

- Discuter le méthotrexate ou les cyclines.

Alternative thérapeutique (traitement d'attaque) :

- Chez les patients âgés de moins de 80 ans, en bon état général, une corticothérapie générale à dose moyenne (prednisone : 0,5 mg/kg par jour) peut être discutée en première intention.

XI.7.3. Pemphigoïde bulleuse localisée

Traitement d'attaque :

- Propionate de clobétasol : 10 g/j en une application quotidienne sur la zone atteinte, traitement à poursuivre jusqu'à 15 jours après le contrôle clinique (disparition des bulles et cicatrisation des érosions) ;

- Le schéma de décroissance et traitement d'entretien sont identiques à la forme extensive.

Conduite à tenir en cas d'extension après 15 jours de la dose d'attaque :

- Augmentation du nombre de tubes de clobétasol à deux voire trois par jour ;
- Discuter l'association au méthotrexate (7,5 à 12,5 mg une fois par semaine ; voie orale ou intramusculaire ou sous-cutanée).

XI.7.4. Pemphigoïde bulleuse corticodépendante ou traitement local impossible :

Chez les patients rechutant à plusieurs reprises lors de la décroissance de la corticothérapie locale ou de son arrêt, les traitements suivants pourront être discutés :

- corticothérapie générale à faible dose, tétracyclines, méthotrexate, autres immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil).

XI.7.5. Pemphigoïde bulleuse corticorésistante :

Chez les patients n'étant pas contrôlés malgré une dermocorticothérapie forte de plusieurs semaines, les traitements suivants pourront être discutés :

- Méthotrexate (7,5 à 12,5 mg une fois par semaine par voie orale ou IM ou sous-cutané).
- Autres immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil).

XI.7.6. Cas particuliers des sujets en très mauvais état général :

Lorsqu'elle est réalisable, recommander l'utilisation de la dermocorticothérapie forte par propionate de clobétasol et discuter les tétracyclines en cas d'atrophie cutanée majeure ou d'effets secondaires de la corticothérapie locale.

Dans le cas contraire, une corticothérapie générale à faible dose (prednisone 0,2 à 0,3 mg/kg par jour) peut être proposée.

XI.7.7. Traitement de la PB de l'enfant :

La PB est rare chez l'enfant, le tableau clinique est semblable à celui de l'adulte. L'atteinte palmo-plantaire et l'atteinte valvulaire sont caractéristiques chez l'enfant [153, 182, 303].

Devant le caractère exceptionnel de la PB de l'enfant, il n'existe pas des essais thérapeutiques concernant les cas pédiatriques.

Le traitement habituel de la PB de l'enfant est la prednisolone à 1 mg/kg/jour, elle est augmentée à 2 mg/kg/jour dans certains cas [68].

D'autres traitements ont donné de bon résultats chez l'enfant tels que les dermocorticoïdes, l'érythromycine en monothérapie ou en association avec le nicotinamide, le methotrexate, la sulfapyridine et la dapsone. Ces traitements sont utilisés seuls ou en association avec la prednisolone [69, 304]. Les IgIV, le mycophenolate mofetil, le rituximab et l'omalizumab ont été introduits dans un petit nombre de cas [305-308].

XII. Le suivi :

La BP est une affection chronique qui peut persister pendant des années en l'absence de traitement et tend à rechuter.

XII.1. L'objectif :

- L'évaluation de l'efficacité et la tolérance du traitement.
- Planifier la décroissance thérapeutique, la durée du traitement d'entretien et son arrêt.

XII.2. Fréquence des consultations :

La fréquence des contrôles cliniques et biologiques est en fonction de :

- l'état clinique du patient ;
- la sévérité et l'évolution de la maladie ;
- les traitements utilisés ;
- et l'efficacité du traitement est évaluée par l'examen clinique.

Le suivi se fait une fois par semaine au minimum jusqu'au contrôle clinique de la maladie, il est mensuel pendant les trois mois suivants, puis plus espacé (bimestriel ou trimestriel) jusqu'à l'arrêt du traitement.

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale, il précise :

- Si la dermatose est contrôlée cliniquement : il faut rechercher l'absence de prurit et de plaques érythémateuses ou urticariennes, absence ou très faible nombre de bulles récentes (en pratique, moins de trois nouvelles bulles quotidiennes).
- L'absence des effets indésirables liés au traitement : le degré d'atrophie cutanée, l'existence d'un déséquilibre tensionnel ou d'une décompensation cardiaque (corticothérapie).
- La survenue de troubles respiratoires, de signes cliniques d'anémie (méthotrexate).
- La survenue d'infections, notamment respiratoires (corticothérapie, immunosuppresseurs).

XII.3. Examens complémentaires :

Ils sont destinés à la surveillance des effets indésirables, leurs nature varie selon les traitements mis en œuvre.

XII.4. Arrêt du traitement :

La durée du traitement est en moyenne d'un an, 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 égal à 7 mg/j) ou topiques (propionate de clobétasol inférieur ou égal à 20 g/semaine) ou d'immunosuppresseurs.

Avant l'arrêt du traitement, on pourra éventuellement vérifier la négativité de l'IFD cutanée et l'absence de titres élevés d'anticorps anti-PB180 par ELISA (supérieurs à 27 UI), qui sont des facteurs immunologiques prédictifs d'une rechute après l'arrêt du traitement [103, 309, 310].

Un dosage de la cortisolémie à huit heures plus ou moins un test au Synacthène® immédiat sont recommandés, en fin de traitement, chez les patients ayant eu une corticothérapie locale très prolongée.

XIII. Pronostic et mortalité :

La PB est caractérisée par une évolution chronique avec des poussées remissions, elle est associée à une morbidité importante, surtout s'il existe un prurit intense, des lésions bulleuses et érosives étendues ou une surinfection. L'impact sur la qualité de vie est significatif, d'autant plus que la PB survient chez des patients âgés, présentant le plus souvent plusieurs affections associées.

La guérison spontanée peut survenir après des mois ou des années au cours d'une PB non traitée. L'éruption peut évoluer pendant de nombreuses années. La durée d'évolution est en général de 3-6 ans, la plupart des patients peuvent atteindre une rémission complète sans traitement, après cette période [1, 245].

La PB peut être fatale, en particulier au cours de la phase bulleuse chez des sujets âgés multitarés. Lever et coll. avaient rapporté un taux de mortalité à 1 an de 18 %, chez des patients non traités [28].

Malgré les récentes avancées dans le traitement de la BP, il existe une morbidité et un risque de mortalité élevé. Dans la littérature, le taux de mortalité de la BP à 1 an est très variable, il varie entre 6% et 48%. Les taux les plus bas sont rapportés aux USA (11- 23 %)[25, 65, 285, 311].

En Europe, on a enregistré des taux plus élevés, atteignant les 41% [7, 52, 256, 312]. Dans des séries françaises, le taux de mortalité est compris entre 26 et 41%, ces taux sont considérés comme les plus élevés en Europe [7, 22, 255, 310].

En Asie, le taux de mortalité est proche de celui enregistré aux USA, il est de 12% à 26,7% [66, 313-315].

Pascal Joly avait expliqué cette mortalité élevée, en France, par l'âge avancé des patients français, les comorbidités associées et les effets secondaires des médicaments [7]. Par ailleurs, il a expliqué les chiffres bas rapportés dans des séries suisses, anglaises et surtout américaines étaient influencés par le nombre élevé de perdus de vue dans certaines séries européennes et l'âge jeune des patients américains.

Colbert (USA) avait rapporté un taux de mortalité de 11%, il a expliqué ces chiffres par une durée d'hospitalisation nettement inférieure par rapport à l'Europe (1,5 jour VS 11 à 25 jours)

et des pratiques médicales différentes [25]. D'après Hogan, la faible mortalité observée aux USA, est due à une qualité de soins meilleure par rapport à l'Europe [316].

Le risque de mortalité chez les patients atteints de PB est deux à six fois supérieur par rapport à la population générale, les facteurs associés à une mortalité élevée sont l'âge avancé (> 80 ans), le sepsis, les comorbidités (démence, AVC, dépression, diabète), le retard diagnostic, l'albumine bas, la vitesse de sédimentation supérieure à 30 mm/h et la corticothérapie systémique supérieure à 37 mg/j [65, 66, 312, 317].

Phoon et coll. [318] avaient rapporté des complications infectieuses au cours de la PB dans 56 % des cas. La durée médiane de survenue d'une infection après le diagnostic était de 3 mois, environ 26% des décès sont attribués aux infections. Les auteurs ont identifié comme facteurs de risque d'infections, un indice de Karnofsky (annexe IV) inférieure à 60 (OR : 3,3) et l'existence d'une démence (OR : 4,2).

XIV. Travail expérimental :

XIV.1. Problématique :

La PB est la plus fréquente des DBAI sous-épidermiques en Occident [6]. Au Maghreb, c'est en Tunisie que deux études ont été réalisées. La première publiée, en 2000 qui a décrit le profil de 47 cas de PB dans un seul centre, sur une période de 16 ans. La deuxième publiée en 2011, elle s'est intéressée au spectre des DBAI sur une période de 11 ans [56, 58]. Cette dernière classe la fréquence de la PB en deuxième position après le pemphigus, avec une moyenne d'âge inférieur à 70 ans.

A notre connaissance, en Algérie, aucune étude n'a été réalisée sur la BP, hormis quelques études qui se sont intéressées à toutes les DBAI [61, 62].

La PB est associée le plus souvent à des affections du système nerveux central (SNC), telles que la démence, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'épilepsie et la maladie de Parkinson [319, 320]. Certains médicaments ont été incriminés dans l'induction et le déclenchement de la PB, tels que les antihypertenseurs et les neuroleptiques [90].

Le diagnostic de la PB repose sur des critères cliniques, histologiques et confirmé par des examens immunologiques : (IFD, IFI, ELISA) [5, 15]. En Algérie, peu de centres disposent des techniques d'IFD, d'IFI et d'ELISA, ce qui rend le diagnostic de la PB imprécis dans la plupart des cas.

Le traitement de la PB a connu durant la dernière décennie une nouvelle approche, en introduisant les dermocorticoïdes comme le traitement de première intention. Cette approche a permis de réduire considérablement les effets secondaires de la corticothérapie systémique et des immunosuppresseurs [22, 244, 261].

Il n'existe pas de consensus concernant le traitement de la PB. Plusieurs groupes de dermatologues dans de nombreux pays ont proposé des recommandations, dans le but de faciliter la prise en charge de la PB [21, 150].

Les rechutes sont fréquentes au cours de la dégression ou après l'arrêt du traitement de la PB. Plusieurs études ont rapporté une corrélation entre le titre des anticorps anti-BP180 et la

survenue de rechutes. Des facteurs prédictifs de rechutes tels que l'association à une démence et les formes d'emblée extensives ont été rapportés dans la littérature [23, 321].

Le pronostic de la PB est greffé d'un taux de mortalité situé entre 6 % et 48% à 1 an. Il est influencé par les comorbidités, les effets secondaires des traitements, la durée d'hospitalisation et les sepsis [53, 312].

Ces dernières années, la PB a fait l'objet de plusieurs publications scientifiques. La majorité des études se sont penchées sur les facteurs de risques, les facteurs pronostics et les comorbidités associées à la PB. Les scientifiques s'intéressent à cette affection, parce qu'il s'agit de la plus fréquente des DBAI d'une part, d'autre part elle pose un problème de prise en charge à cause de sa morbi-mortalité élevée.

En Algérie, aucun travail de recherche n'a été réalisé sur la PB. Le profil épidémiologique de la PB, en Algérie, et particulièrement à Oran n'est pas connu. Notre travail permettra d'identifier les caractéristiques épidémiologiques, concernant l'incidence de la PB, la tranche d'âge touchée, le sexe ratio et les comorbidités associées.

XIV.2. Objectifs et buts de l'étude :

A travers cette étude, nous avons fixé, comme objectifs :

- **Objectif principal :**

- Identifier les caractéristiques épidémiologiques des patients atteints de PB, diagnostiqués au niveau de la région d'Oran.

- **Objectifs secondaires :**

- Décrire le profil histologique et immunologique (IFD, IFI, ELISA) des malades atteints de PB.
- Déterminer les comorbidités associées à la PB dans la population étudiée.
- Répertorier les différents traitements donnés chez les patients qui présentent une PB.

- **Buts :**

- Améliorer la prise en charge de la PB au niveau de la région d'Oran.

XIV.3. Matériel et méthodes :

XIV.3.2. Methodes de l'étude :

Notre étude s'est déroulée en deux temps, une étape descriptive et une étape analytique.

XIV.3.2.1. La première étape (descriptive) :

Pour décrire les caractéristiques épidémiologiques de la population des patients atteints de PB, dans la région d'Oran, nous avons procédé par une étude descriptive prospective multicentrique, s'étalant sur une période de deux ans (janvier 2014 à décembre 2015). Durant cette phase descriptive, nous avons décrit le profil épidémiologique des patients atteints de PB, au niveau de trois centres hospitaliers de la wilaya d'Oran (CHU d'Oran, EHU d'Oran et l'Hôpital Militaire d'Oran). Nous avons étudié le profil démographique, les antécédents

(comorbidités associées et la prise de médicaments), les caractéristiques cliniques, le profil immunopathologique et les traitements administrés chez les patients au moment du diagnostic.

Le recrutement de nos patients était prospectif, donc on a constitué un groupe de patients recrutés d'une façon consécutive, sur une période de deux ans. Devant la difficulté de prise en charge de la PB sur le plan diagnostic et thérapeutique, nous avons supposé que tous les cas de PB de la wilaya d'Oran ont été adressés aux trois centres hospitaliers, durant la période de l'étude. Donc, il était possible d'estimer l'incidence (la densité d'incidence) de la PB dans la wilaya d'Oran.

Incidence :

L'incidence mesure le nombre de nouveaux cas (I) d'un problème de santé donné survenu dans une population d'effectif (N) pendant une période (T).

- La densité d'incidence :

C'est le rapport entre le nombre de nouveaux cas (I) et l'effectif moyen des personnes susceptibles d'être atteintes par un problème de santé (N) multiplié par la période (T) [322]. Le résultat s'exprime en nombre de nouveaux cas par personnes-temps.

Dans notre étude, le I (numérateur) correspond au nombre de nouveaux cas de PB, dans la wilaya d'Oran, le N (dénominateur) correspond à la population moyenne de la wilaya d'Oran multiplié par T (durée de l'étude : deux ans).

$$\text{Densité de l'incidence} = \frac{\text{nombre de nouveaux cas (I)}}{\text{population (N) } \times \text{durée (T année)}}$$

Du fait de la possibilité que certains cas de PB, surtout dans sa forme limitée peuvent échapper au recrutement hospitalier, nous avons estimé que l'incidence calculée est une incidence minimale.

XIV.3.2.2. La deuxième étape (analytique) :

Afin d'identifier les comorbidités associées à la PB, nous avons jugé utile de réaliser une étude analytique de type cas-témoins. Les affections associées à la PB et certains

médicaments pris par les patients, sont considérés comme des facteurs de risque de la PB, notamment les affections neurologiques et la prise de diurétiques.

Les études analytiques ont pour but de rechercher les facteurs de risques d'une pathologie donnée. Elles se divisent en étude cas-témoins et étude cohorte.

Les études cas-témoins sont de loin les plus fréquentes des études épidémiologiques analytiques. En effet, ces études sont souvent courtes, elles nécessitent moins de sujets, elles sont moins coûteuses que les études cohortes, mais elles posent beaucoup de problèmes de biais.

Principes de l'étude cas témoins :

L'objectif est de comparer entre deux groupes la fréquence d'exposition antérieure à un facteur donné. Les deux groupes sont formés par les cas (personnes présentant la PB) et les témoins (personnes ne présentant pas la PB).

Il existe un facteur à expliquer qui est la maladie (dans notre cas c'est la PB) et un ou plusieurs facteurs explicatifs représentés par la (ou les) exposition(s) antérieure(s). Ces facteurs sont soit des facteurs de risques soit des facteurs protecteurs.

Dans notre étude, les facteurs d'exposition à rechercher chez les cas et les témoins sont les comorbidités associées et la prise antérieure de médicaments.

L'association entre la maladie et l'exposition peut être mesurée par le calcul d'un rapport de cote ou l'Odds Ratio (OR).

L'OR est le rapport de deux probabilités complémentaires : la probabilité P de survenue d'un événement (risque) divisée par la probabilité (1 - P) que cet événement ne survienne pas (non risque).

Le calcul de l'OR peut se faire dans un tableau de contingence suivant :

Tableau II: Tableau de contingence étude cas-témoins PB

	PB+ (cas)	PB- (témoins)
Exposition +	a	b
Exposition -	c	d
Total	a + c	b + d

Exposition+ : existence des comorbidités et/ou prise de médicaments

Exposition- : pas de comorbidités ou de prise de médicaments

PB+ : patients atteints de PB, PB- : témoins indemnes de PB

L'OR est le rapport de l'Odds des comorbidités dans la PB divisé sur le rapport de cote des comorbidités chez les témoins.

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

L'OR : est une estimation, il faut le présenter et l'interpréter avec son intervalle de confiance à 95% (IC 95%) :

Interprétation de l'OR :

Le sens de l'association :

- **OR > 1** : Facteur de risque (les comorbidités et la prise de médicaments sont des facteurs de risques de la PB).
- **OR ≈ 1** : Absence d'association (les comorbidités et la prise de médicaments ne sont pas des facteurs de risques à la PB).
- **OR < 1** : Facteur protecteur (les comorbidités et la prise de médicaments sont des facteurs protecteurs de la PB).

La significativité de l'association :

La significativité de l'association est interprétée par rapport à l'intervalle de confiance à 95%. Si l'intervalle de confiance contient le chiffre 1, l'association n'est pas significative.

On considère que l'OR est un bon estimateur du risque relatif ($OR \approx RR$) :

- Si la maladie est rare dans la population source (prévalence $< 1\%$), c'est le cas de la PB.
- Si les témoins sont représentatifs des non-malades.

XIV.3.3. Population d'étude et recrutement des cas :

Population cible :

Ce sont tous les patients pris en charge par les trois centres hospitaliers de la wilaya d'Oran.

Population source :

Ce sont tous les patients pris en charge par les trois services de dermatologie de la région d'Oran.

Echantillon :

Il est constitué par les cas de PB diagnostiqués au niveau des trois services de dermatologie concernés par l'étude.

Le nombre de sujets nécessaires :

Pour réaliser l'étude cas témoins, le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé sur le site BiostatTGV (www.marne.u707.jussieu.fr).

On a utilisé les paramètres suivants :

- Odds-Ration minimum détectable = 3,5
- Proportion attendue chez les témoins exposés = 0,25 [76, 323]
- Nombre de témoins par cas = 2
- Risque de première espèce $\alpha = 0,05$
- Puissance $(1-\beta) = 0,8$
- Nature du test = bilatéral

Résultats : Nombre total de sujets = 114

Groupe 1 (les cas) = 38 malades

Groupe 2 (les témoins) = 76 témoins

XIV.3.4. Sujets éligibles :

- **Les cas :**

Il s'agit de tous les cas de PB, diagnostiqués au niveau des trois services de dermatologie, de la région d'Oran, durant la période allant de janvier 2014 à décembre 2015 (fig.27).

- **Sujets éligibles pour le calcul de l'incidence :**

Pour le calcul de la densité d'incidence de la PB au niveau de la wilaya d'Oran, nous n'avons inclu que les nouveaux cas, résidant à Oran.

- **Les témoins :**

Ils ont les mêmes caractéristiques que les cas, mais ils ne sont pas atteints de PB. Nos témoins ont été sélectionnés parmi les malades pris en charge au niveau des services de dermatologie concernés par l'étude, durant la même période. Le recrutement était aléatoire, il était fait sur dossier de malade (fig.27).

- **Appariement selon l'âge et le sexe :**

Les témoins ont été appariés aux cas de PB selon l'âge et le sexe. L'appariement a été justifié par les données de la littérature, qui ont démontré que la PB est la pathologie du sujet âgé avec une prédominance féminine.

Pour chaque cas de PB, deux témoins du même sexe ont été sélectionnés (± 5 ans l'âge du cas correspondant).

XIV.3.5. Critères d'inclusion et de non inclusion :

- **Critères d'inclusion pour les cas :**

- Des signes cliniques évocateurs de PB selon les critères du groupe Français des bullozes [242].
- Une image histologique compatible avec le diagnostic de PB : décollement sous-épidermique, présence de polynucléaires éosinophiles dans le derme.

- Présence de dépôts linéaires de C3 et/ou d'IgG le long de la jonction dermo-épidermique à l'IFD.
- **Critères de non-inclusion pour les cas :**
 - Les patients pour lesquels le diagnostic de PB était incertain (doute avec une autre dermatose bulleuse sous épidermique) sur le plan clinique ou histologique.
 - IFD négative.
- **Critères d'inclusion pour les témoins :**
 - Malades hospitalisés ou suivis à l'hôpital du jour pour des affections dermatologiques autres que la PB, au niveau des trois services concernés par l'étude.
- **Critères de non-inclusion pour les témoins :**
 - Nous avons exclu les patients hospitalisés ou suivis pour une dermatose bulleuse auto-immune.

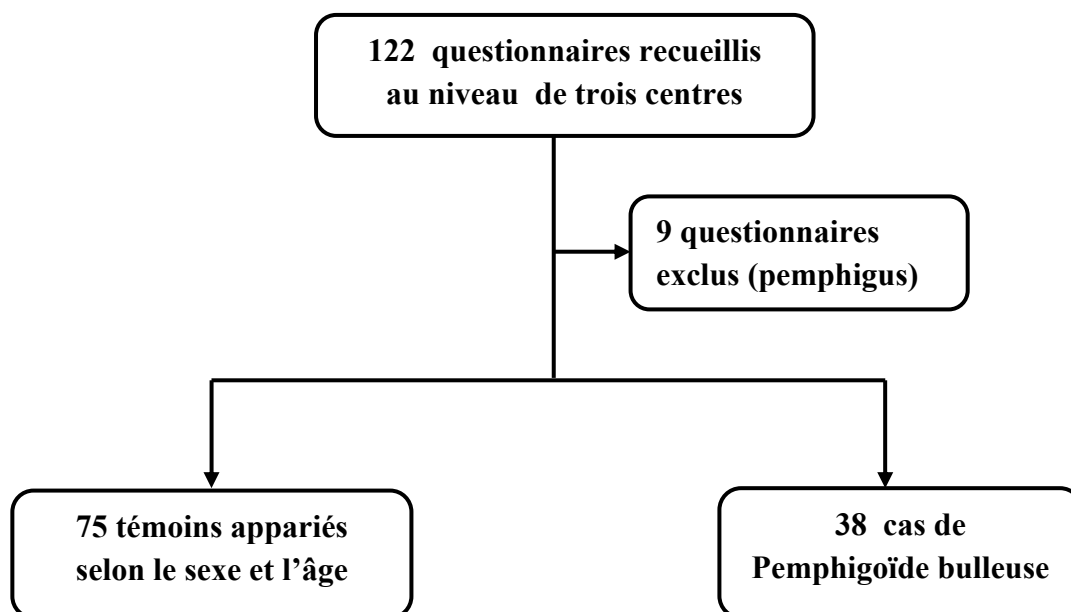


Figure 27: Diagramme de flux des cas de pemphigoïde bulleuse et des témoins

XIV.3.6. Recueil des données :

Après un consentement éclairé, un questionnaire préétabli (annexe IV) est rempli pour chaque patient inclus, puis complété par l'enquêteur principal.

Pour les témoins, les données ont été récoltées à partir des dossiers de malades hospitalisés, durant la même période de l'étude.

Préalablement, nous avons testé le questionnaire avec les médecins traitants au niveau des différents centres, afin de vérifier la pertinence et la clarté des questions posées. Ce test nous a permis de faire quelques modifications concernant le nombre de nouvelles bulles et les lésions associées aux bulles. Nous avons supprimé du questionnaire la question sur les érosions sans bulles et nous avons réduit les catégories de nombre de nouvelles bulles par jour à deux au lieu de quatre.

Les réponses aux questions sont soit de type binaire (oui /non), soit de type multiple codé préalablement selon la progression géométrique (1, 2,3.....).

Ce travail a été effectué en collaboration avec le service de biostatistique de la faculté de médecine d'Oran.

La saisie des données a été réalisée sur le support informatique, en utilisant le logiciel SPSS version 20 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Pour faire valider l'information saisie, nous avons effectué un tri à plat, qui nous a permis de mettre en évidence des valeurs aberrantes et ou manquantes pour les variables étudiées.

XIV.3.6.1. Les informations recueillies à l'inclusion des cas de PB et des témoins :

La première partie du questionnaire concerne le recueil des données anamnestiques (pour les cas et témoins), cliniques et biologiques (pour les cas) par l'enquêteur principal en collaboration avec les médecins traitants.

- **Les données d'identifications et démographiques :**

Pour chaque patient, il a été relevé :

- le nom, prénom, âge, sexe
- lieu de résidence

- **Les antécédents personnels et comorbidités :**

- Antécédents neurologiques : accident vasculaire cérébrale (ischémique et hémorragique), démence, maladie de Parkinson et autres affections neurologiques.
- Antécédents psychiatriques.
- Antécédent d'hypertension artérielle.
- Antécédent de diabète (type de diabète).
- Antécédents chirurgicaux.
- Prise de médicaments à long cours (plus de trois mois avant l'apparition de la PB) et précision des classes thérapeutiques.

- **Les données de l'examen clinique :**

Pour chaque patient il a été noté :

- L'indice de Karnovsky (annexe V) pour apprécier l'état général des patients.
- Le nombre de nouvelles bulles par jour au moment du diagnostic et avant toute thérapeutique.
- Les lésions associées aux bulles : plaques inflammatoires, plaques urticariennes, lésions eczématiformes, lésions dysidrosiques et lésions à type de prurigo.
- Les lésions séquellaires : pigmentation, grain de milium.
- L'intensité du prurit (faible, modéré, intense).
- Le signe de Nikolsky.
- La topographie des lésions : le corps a été divisé en sept parties (tête et cou, thorax antérieur, thorax postérieur, membres supérieurs, membres inférieurs, abdomen et pelvis, lombes et fesses).
- L'existence d'une atteinte muqueuse.

- **Les données biologiques :**

Taux des polynucléaires éosinophiles circulants à la formule numération sanguine

- **Les traitements reçus en première intention :**

On précise les molécules, voie d'administration, les doses et la date de début.

XIV.3.6.2. Le Recueil des résultats histopathologiques et immunologiques :Devant la suspicion clinique de la PB, une biopsie sur bulle intacte, une biopsie sur peau peribulleuse et un prélèvement sanguin sur tube sec ont été réalisés chez tous les malades.

Les résultats de l'histologie, de l'IFD et de l'IFI ont été recueillis dans un délai compris entre 15 et 30 jours. Les résultats de l'ELISA BP230 et BP180 ont été recueillis à la fin de l'étude. Pour des raisons pratiques, les tests ELISA ont été lancés après avoir récolté le maximum de sérums.

- **Histologie standard :**

Une biopsie d'une bulle intacte a été réalisée chez tous les malades, soit par le médecin traitant, soit par l'enquêteur principal.

Matériel utilisé pour la biopsie :

- Instruments : bistouri, une pince, porte-aiguille
- Consommable : fil de suture, désinfectant (Bétadine), seringue à insuline, compresse, gant stérile, sparadrap
- Anesthésiant : Lidocaine inj

Technique de biopsie :

- On choisit une bulle intacte et récente, de préférence de petite taille ;
- La désinfection du site de prélèvement est à éviter parce qu'on risque de rompre la bulle ;
- L'injection de l'anesthésiant au niveau des quatre coins cardinaux du site de prélèvement doit se faire à quelques mm de la bulle pour éviter son éclatement par passage du produit dans la cavité ;



- L'incision à l'aide d'un bistouri est pratiquée en dessinant un fuseau de par et d'autre de la bulle ;
- Décollement et prélèvement de la bulle ;
- Désinfection de la plaie ;
- Réalisation des sutures ;
- Recouvrement de la plaie par un pansement.

Le prélèvement est fixé dans du formol diluée à 10 %, puis acheminé vers le laboratoire d'anatomopathologie de l'hôpital militaire d'Oran.

Le prélèvement est réceptionné par le technicien de laboratoire, qui enregistre le prélèvement et donne un numéro d'ordre.

Technique d'examen anatomopathologique de la bulle :

Le traitement de la biopsie passe par plusieurs étapes (annexe VI).

Les lames sont lues par le même anatomopathologiste, qui nous précise sur un compte rendu :

- le niveau du clivage,
- le contenu de la bulle,
- la nature de l'infiltrat dermique,
- et l'existence ou non d'une margination des éosinophiles le long de la membrane basale.

• Immunofluorescence directe :

Une IFD a été réalisée chez tous les patients. Le prélèvement est pratiqué sur une peau péri-bulleuse saine ou érythémateuse.

La biopsie mise dans un tube sec ou dans du sérum salé est transportée dans l'heure qui suit le prélèvement, vers le laboratoire d'anatomopathologie de l'hôpital militaire d'Oran.

La technique de l'IFD était réalisée selon le protocole utilisé au niveau du laboratoire d'anatomopathologie de l'hôpital militaire d'Oran (annexe VII).

La lecture est faite par l'anatomopathologiste sur un microscope à fluorescence, il nous précise sur un compte rendu :

- l'existence ou non de dépôts d'immunoglobulines ou de C3 ;
- la nature des dépôts s'ils sont présents : IgG, IgA, IgM, C3.

- **Immunofluorescence indirecte :**

L'IFI a été réalisée chez 34 patients au niveau du laboratoire d'immunologie de l'hôpital militaire d'Oran :

- Les prélèvements de sang sur tube sec ont été transportés vers le laboratoire d'immunologie de l'hôpital militaire d'Oran, où une centrifugation à 1800 tours/minute était réalisée.
- Le sérum ainsi recueilli est congelé à (-30° C).
- Lorsque le nombre de sérum était atteint pour lancer la technique, on procède à la décongélation.

Des lames prêtes contenant deux substrats ont été utilisées (Kit : IIFT : *dermatology Mosaic* 20, Euroimmun) (fig.28) : œsophage de singe et une peau de singe clivée au NaCl.

Technique de l'IFI selon le protocole utilisé au niveau du laboratoire d'immunologie de l'hôpital militaire d'Oran:

- Dilution du sérum à 1/10.
- Dépôt de 50 µl de sérum par puits ainsi que le témoin positif et le témoin négatif.
- Incubation pendant 1h à température ambiante.
- Trois lavages de 10 mn chacun.
- Dépôt de 50 µl de conjugué : anticorps anti-immunoglobuline humaine marqué à la fluorescéine.
- Incubation pendant 30 mn à température ambiante.
- Trois lavages.
- Lecture en microscope à fluorescence (Leica DMLB) (fig.29).

L'immunologue nous précise sur un compte rendu s'il existe :

- un immunomarquage ou non de la membrane basale ;
- et si oui la localisation des dépôts sur la peau clivée (versant épidermique ou dermique).

- **Technique ELISA :**

Le test ELISA était réalisé chez 24 patients, pour les autres patients, il n'a pas pu être réalisé du fait que le sang était soit hémolysé soit serum insuffisant.

Le test ELISA BP230 et BP180 était pratiqué au niveau du laboratoire d'immunologie de l'hôpital militaire d'Oran.

Les prélèvements de sang sur tube sec sont transportés vers le laboratoire d'immunologie de l'hôpital militaire d'Oran.

Tous les tests ont été lancés en même temps en utilisant un Kit ELISA Anti-BP230-CF (IgG) et un Kit ELISA Anti-BP180-NC16A-4X (IgG) du laboratoire Euroimmun (fig.30).

Technique ELISA selon le protocole utilisé au niveau du laboratoire d'immunologie de l'hôpital militaire d'Oran :

- Dilution du sérum au 1:101 dans un tampon échantillon (10 µl de sérum dans 1 ml de tampon échantillon et mélanger au vortex).
- Incubation des échantillons dans les puits à 30 mn.
- Lavage : trois de suite avec un tampon de lavage.
- Incubation du conjugué enzymatique (anti-IgG humaine couplé à la peroxydase) pendant 30 mn à température ambiante (+ 18°C à 25°C).
- Lavage : trois cycles au tampon de lavage.
- Incubation du substrat : dépôt de 100 µl de la solution de chromogène/substrat dans chaque puits.
- Incubation pendant 15 mn à température ambiante.
- Arrêt de la réaction : dépôt de 100 µl de la solution d'arrêt dans chaque puits.
- Lecture : la mesure photométrique est faite sur un lecteur de densité optique (DO) à une longueur d'onde de 450 nm, dans les 30 mn qui suivent l'arrêt.
- Pour un dosage quantitatif on trace une courbe point à point reliant les valeurs de DO mesurées pour les 3 calibrateurs (calibrateur 1 de 200 UR/ml , calibrateur 2 de 20 UR/l, calibrateur 3 de 2 UR/l).
- On rapporte les DO de nos échantillons sur la courbe tracé préalablement.
- Les résultats sont donnés en unités relatives (UR/ml).
- On considère que le test est négatif si le résultat est < à 20 UR/ml et un test est positif si le résultat est ≥ à 20 UR/ml.



Figure 28 : Kit immunofluorescence indirecte sur double substrat (IIFT : *dermatology Mosaic 20*, Euroimmun).
Collection Dr MO. Ait Si Ali, Dr M. Mehadji



Figure 29: Microscope Leica® utilisé dans la lecture de l'immunofluorescence directe et indirecte.
Collection Dr MO. Ait Si Ali, Dr M. Medjamia

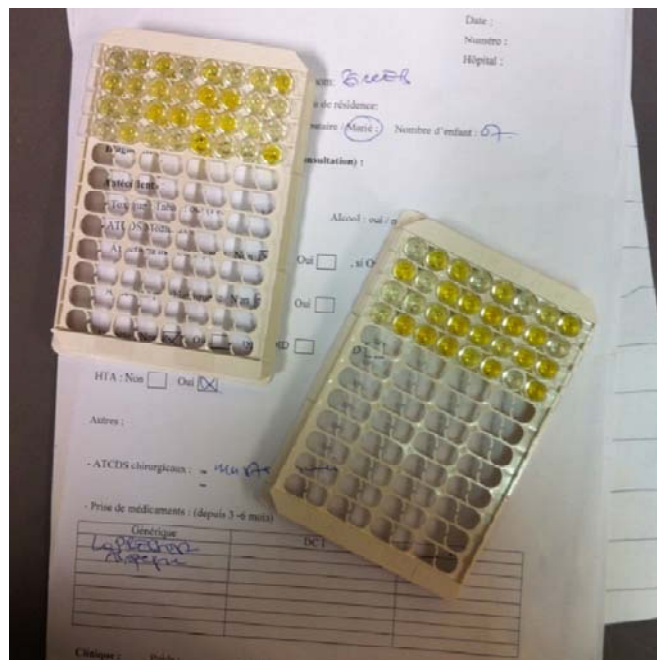


Figure 30: Les deux plaques ELISA (BP230 et BP180) prêtes pour la lecture par le photo-spectromètre.
Collection Dr MO. Ait Si Ali, Dr M. Mehadji

XIV.3.7. Analyse statistique des données :

L'analyse des données a été faite sur le logiciel SPSS version 20. Nous avons procédé d'abord à l'analyse descriptive de notre population de malades atteints de PB, puis dans un deuxième temps, nous avons analysé les données de l'étude cas-témoins.

XIV.3.7.1. Analyse descriptive :

Les variables suivantes ont été étudiées :

- **Variables qualitatives :**

- Lieu de résidence
- Le sexe
- Antécédents neurologiques : (AVC, démence, maladie de Parkinson, autres affections neurologiques)
- Antécédents psychiatriques
- Antécédent d'HTA et d'affections cardiovasculaires
- Antécédent de diabète
- Autres antécédents médicaux
- Antécédents chirurgicaux
- Prise de médicaments au long cours (classe thérapeutique)
- Lésions associées aux bulles
- Intensité du prurit
- Topographie des lésions
- L'aspect histologique
- L'aspect de l'IFD
- L'aspect de l'IFI
- Traitements reçus (molécules)

- **Variables quantitatives :**

- Nombre de cas par centre
- Âge
- Indice de Karnofsky

- Nombre de nouvelles bulles par jour
- Nombre de sites touchés
- Nombre de critères diagnostic de la PB
- Taux des polynucléaires éosinophiles à la FNS
- Taux des anticorps anti-BP180 à l'ELISA
- Dose des traitements reçus.

- **Méthodes d'analyse :**

- **Méthode univariée :**

Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les paramètres de disposition et les paramètres de dispersion (moyenne, médiane, écart type, variance).

Les valeurs obtenues sont représentées avec un intervalle de confiance à 95 % (moyenne $\pm$ 2 Ecarts Types).

Pour les variables qualitatives, elles sont représentées par des pourcentages.

La densité de l'incidence est donnée avec son intervalle de confiance à 95 % ($1,96\sqrt{Id / PA}$).

- **Méthode bivariée :**

A chaque analyse, le choix d'un test statistique approprié et adapté au type de variables utilisées dans le plan d'analyse.

Le test de Chi 2 de Pearson est utilisé pour rechercher la relation entre deux variables qualitatives. Le test de Student est utilisé pour comparer deux moyennes. Le test de Fisher est utilisé quand les conditions ne sont pas réunies (effectif théorique $<$ à 5). Le test ANOVA pour la comparaison de deux variances et plus.

Dans l'interprétation des résultats, le test statistique est donné avec son degré de significativité (p) au seuil de $\alpha = 0,05$ %.

XIV.3.7.2. Analyse des données de l'étude cas-témoins :

- **Méthode multi-variée :**

Pour analyser les données de l'étude cas témoins, nous avons utilisé la méthode multi-variée.

Nous avons pris comme variables à expliquer la PB, les variables explicatives sont :

- Sexe
- Âge
- Antécédents neurologiques (AVC, démence, maladie de Parkinson, autres affections neurologiques)
- Antécédents psychiatriques
- Antécédent d'HTA
- Antécédent de diabète
- Autres antécédents médicaux
- Antécédents chirurgicaux
- Prise de médicaments au long cours
- Classe de médicaments.

Pour chaque variable, des OR sont évalués en analyse univariée avec un intervalle de confiance à 95 %. Ce sont les variables avec des OR bruts dont la significativité était $\leq 0,20$, qui seront retenues pour l'analyse multivariée, en utilisant le test de régression logistique avec un seuil de significativité de 0,05.

XIV.4. Résultats :

Durant la période de l'étude, nous avons recruté 38 patients atteints de PB. Nous avons décrit dans un premier temps, le profil démographique, clinique, anatomopathologique, immunologique et thérapeutique de la population de patients atteints de PB, puis dans un deuxième temps, nous avons exposé les résultats de l'étude cas témoins.

XIV.4.1. Etude descriptive de la population des patients atteints de PB :

XIV.4.1.1. Caractéristiques démographiques des patients atteints de PB :

Répartition des cas de PB selon le sexe :

Sur les 38 cas de PB, nous avons noté une répartition équitable entre femme et homme, le sexe ratio (sexe masculin/sexe féminin) était de 1 (fig.31).

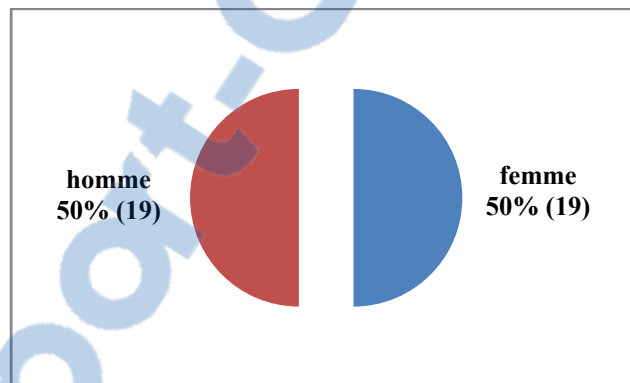


Figure 31 : Répartition des cas de PB selon le sexe

Age de la population des cas de PB :

L'âge moyen des patients atteints de PB était de $72,21 \pm 15,35$ ans avec des extrêmes allant de 35 ans à 99 ans. Nous avons constaté que 50 % de nos malades avaient un âge supérieur à 76 ans (tableau III).

Tableau III: L'âge moyen des cas de pemphigoïde bulleuse

	Cas de pemphigoïde bulleuse
Nombre	38
Moyenne	72,21
Ecart type	15,35
Age minimum	35
Age maximum	99

Age moyen selon le sexe :

L'âge moyen était de $74,37 \pm 13,48$ ans pour le sexe masculin et de $70,05 \pm 17,11$ ans pour le sexe féminin (tableau IV). La comparaison des moyennes d'âge entre les deux groupes n'a pas montré de différence significative ($p = 0,1$).

Tableau IV: Répartition de l'âge moyen selon le sexe

	Sexe masculin	Sexe féminin	p
Age moyen	$74,37 \pm 17,11$	$70,05 \pm 13,48$	0,1
Limites	38 - 99	35 - 92	

Répartition selon les tranches d'âge :

Nous avons constaté que 36,8 % (14 cas) de nos patients avaient 80 ans ou plus, 31,6 % (12 cas) étaient âgés entre 70 et 79 ans, 21,1 % (8 cas) étaient âgés moins de 69 ans et 10,5 % (4 cas) avaient un âge compris entre 60 et 69 ans (fig.32).

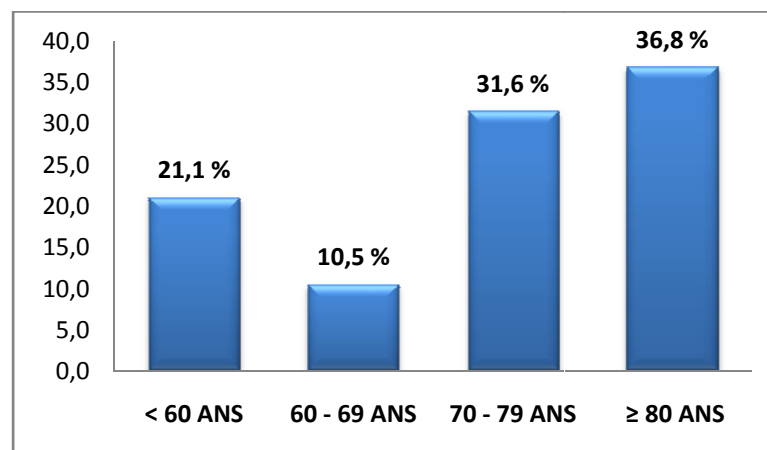
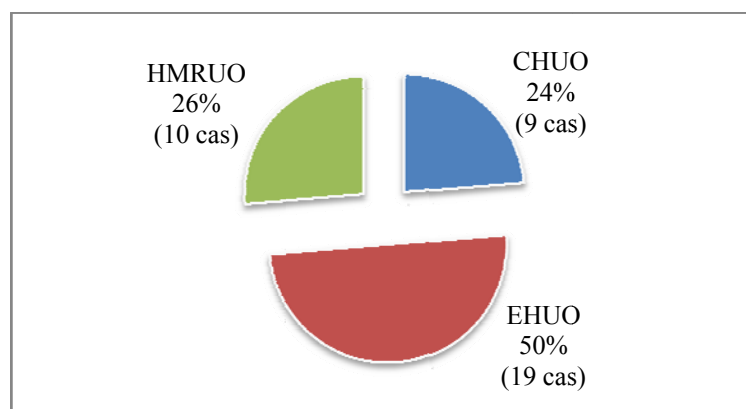


Figure 32 : Répartition selon les tranches d'âge

Répartition selon le centre hospitalier :

La moitié de nos patients (19 cas) ont été pris en charge par le service de dermatologie de l'EHU Oran, les autres cas ont été recrutés au niveau de l'unité de dermatologie de l'HMRU Oran avec 10 cas et le service de dermatologie du CHU Oran avec 9 cas (fig.33).



EHUO : Etablissement Hospitalier Universitaire d'Oran, CHUO : Centre Hospitalier Universitaire d'Oran, HMRUO : Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran

Figure 33 : Répartition des cas selon le centre hospitalier

Répartition selon le lieu de résidence :

Sur un total de 38 cas de PB, nous avons noté que près de la moitié (44,7 %), ce qui correspond à 17 patients proviennent de la wilaya d'Oran, le reste provient de la wilaya de Tiaret avec 5 patients (13,2 %), de la wilaya de Relizane, Mostaganem et Chlef avec 3 patients chacune (7,9 %), pour la wilaya de Ain Témouchent, Sidi Bel-Abbes, Tissemsilt, Béchar et Tindouf nous avons enregistré un patient par wilaya (fig.34).

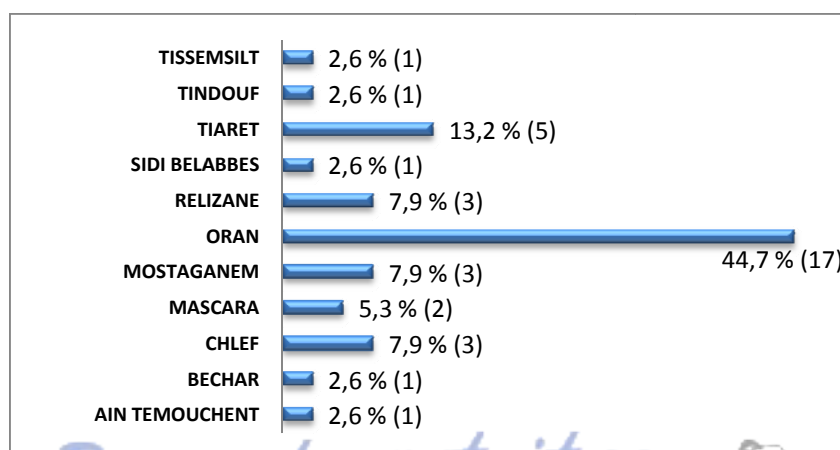


Figure 34 : Répartition en fonction de la wilaya de résidence

Estimation de la densité l'incidence :

Pour calculer la densité de l'incidence, nous avons pris en considération les paramètres suivants :

- Nombre de nouveaux cas pour la wilaya d'Oran : 17 cas
- La population moyenne, durant la période d'étude est estimée à 1643381 habitants [324] (ONS 2008 : population estimée à 1454078 habitants avec un taux d'accroissement de 1,9)
- Durée de l'étude : deux ans

Densité de l'incidence est estimée à **5,17 (nouveaux cas /1 millions d'habitants / an) $\pm$ 2,45**

XIV.3.1.2. Antécédents, comorbidités et prise de médicaments :

Répartition selon les comorbidités :

Nous avons noté des antécédents neurologiques dans 36,8% des cas (au moins une affection), parmi ces affections l'AVC représentait 18,4 % et la démence 10,5 %. La maladie de Parkinson était retrouvée chez un seul patient. La survenue de l'affection neurologique était antérieure à la PB, sauf chez une patiente qui a développé un AVC hémorragique au cours de son hospitalisation. L'hypertension artérielle était la comorbidité la plus fréquente (42,1 %) chez nos malades. Le diabète était associé à la PB dans 28,9 % des cas. Cinq pour cent (5%) des patients avaient comme antécédent une insuffisance rénale chronique ou un asthme. Deux patients avaient une néoplasie dans leurs antécédents et un seul patient avait présenté un accident de thrombose (tableau V).

Tableau V: Répartition selon les comorbidités et les antécédents

Comorbidités + Antécédents	PB (n= 38)	
	Effectif n	Pourcentage %
Antécédents neurologiques	14	36,8
AVC	7	18,4
AVC ischémique	6	15,7
AVC hémorragique	1	2,6
Démence	4	10,5
Maladie de Parkinson	1	2,6
Autres affections neurologiques	2	5,2
Affections psychiatriques	3	7,9
Diabète	11	28,9
Diabète type 1	4	10,5
Diabète type 2	7	18,4
HTA	16	42,1
IRC	5	13,1
Asthme	5	13,1
Affections CV	4	10,5
Néoplasie	2	5,2
Thrombose	1	2,6

AVC : accidents vasculaire cérébral, HTA : hypertension artérielle,

IRC : insuffisance rénale chronique, CV : cardiovasculaire

Répartition selon la prise de médicaments :

Plus de 64 % des patients ont pris un ou plusieurs médicaments, au moins trois mois, avant l'apparition de la PB. Les antihypertenseurs sont les médicaments les plus utilisés chez nos patients (44,7 % des cas). La prise de diurétiques de l'anse (Furosémide) était retrouvée dans 10,5 % des cas. Les inhibiteurs calciques, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), les bêta bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont été administrés respectivement dans 21,1 %, 18,4 %, 15,8 % et 10,5 % des cas. La prise d'antidiabétiques oraux a été constatée dans 15,8 % et celle des neuroleptiques dans 13,2 % (tableau VI).

Tableau VI: Répartition selon les médicaments (classe thérapeutique) pris durant plus de moins 3 mois avant le début de la pemphigoïde bulleuse

	Oui n (%)	Non n (%)
Prise de médicaments plus de 3 mois	25 (64,8)	13 (34,2)
Antihypertenseurs	17 (44,7)	21 (55,3)
Diurétiques	5 (13,2)	33 (86,8)
Spironolactone	1 (2,6)	37 (97,4)
Benzothiazides	1 (2,6)	37 (97,4)
Furosémide	4 (10,5)	34 (89,5)
IEC	4 (10,5)	34 (89,5)
Béta Bloquants	6 (15,8)	32 (84,2)
ARA II	7 (18,4)	31 (81,6)
Inhibiteurs Calciques	8 (21,1)	30 (78,9)
Antiarythmiques	1 (2,6)	37 (97,4)
Digitaliques	1 (2,6)	37 (97,4)
Neuroleptiques	5 (13,2)	33 (86,8)
Anti-diabétiques Oraux	6 (15,8)	32 (84,2)
Insuline	4 (10,5)	34 (89,5)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	6 (15,8)	32 (84,2)
Hypolipémiants	2 (5,3)	36 (94,7)
Anti-vitamine K	2 (5,3)	36 (94,7)

ARA II : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, IEC: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

XIV.4.1.3. Caractéristiques cliniques des patients atteints de PB :

Etat général (Indice de Karnofsky) :

L'indice de Karnofsky moyen était de $65 \pm 23,56$ %, il était inférieur à 50 % dans 39,5 % des cas. Nous avons constaté que 18,42 % des malades étaient sévèrement handicapés et totalement dépendants (fig.35).

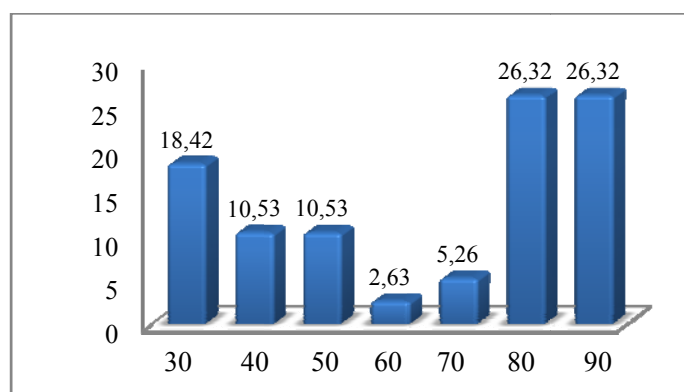


Figure 35: Répartition selon l'indice de Karnofsky

Répartition selon le nombre de nouvelles bulles par jour :

Nous avons noté que 52,6 % des malades avaient présenté plus de dix nouvelles bulles par jour et 47,4 % des malades avaient développé moins de dix nouvelles bulles par jour (fig.36).

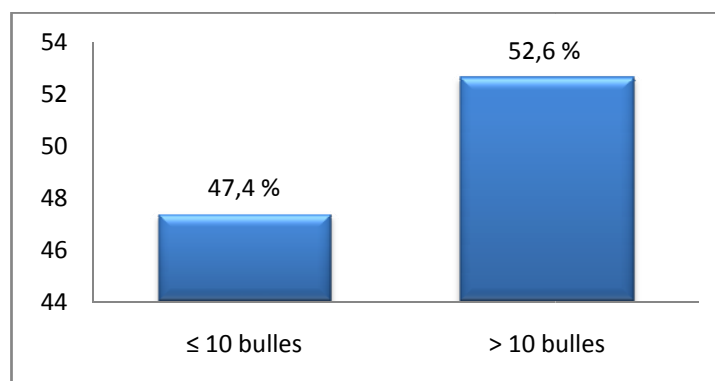


Figure 36: Répartition selon le nombre de nouvelles bulles

Répartition selon les lésions associées aux bulles (fig.37) :

Les lésions inflammatoires (fig.38 et 39) et urticariennes (fig.40) sont les plus associées aux bulles retrouvées respectivement dans 63,2 % et 60,5 % des cas. Les lésions dysidrosiques étaient présentes dans 31,6 % des cas (fig.41) suivi des lésions eczématiformes (fig.42) dans 18,4 % des cas. Nous avons noté des lésions à type de prurigo dans un cas. Les lésions séquellaires à type de grains de milium étaient associées aux bulles dans 5,26 % des cas (fig.43) et à type de pigmentations post-inflammatoires dans 10,5 % des cas (fig.44).

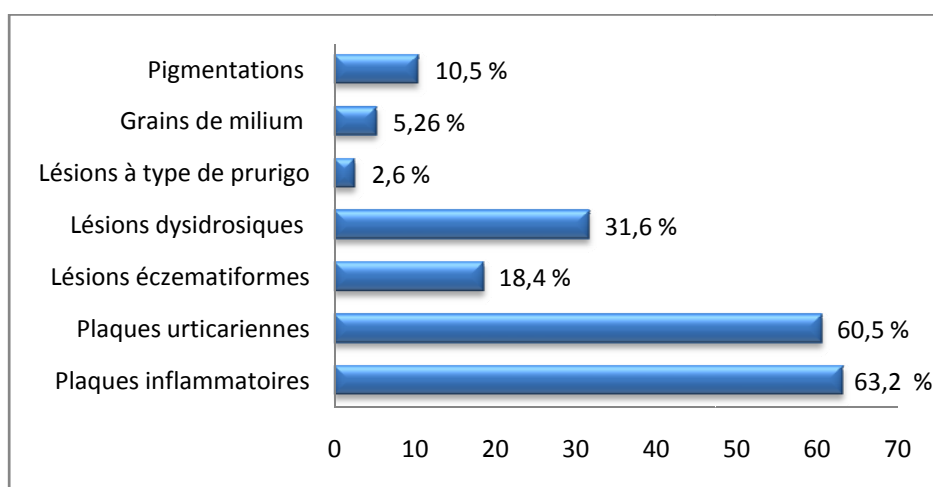


Figure 37: Répartition selon le type de lésions associées aux bulles



Figure 38: Plaques inflammatoires du membre inférieur avec quelques lésions érosives. Collection Dr MO. Ait Si Ali, Dr A. Chiali



Figure 39: Plaques inflammatoires du tronc Collection Dr MO. Ait Si Ali, Dr A. Chiali



Figure 40 : Plaques urticariennes et érosions au niveau du membre supérieur. Collection Dr MO.Ait Si Ali, Pr A. Serradj



Figure 41: Lésions dysidrosiques plantaires au stade d'érosions. Collection Dr MO. Ait Si Ali



Figure 42 : Pemphigoïde bulleuse avec des lésions eczématiformes au niveau des cuisses.
Collection Dr MO. Ait Si Ali, Pr A. Serradj



Figure 43 : Cicatrices à type de grains de milium dans une pemphigoïde bulleuse très inflammatoire.
Collection Dr MO. Ait Si Ali

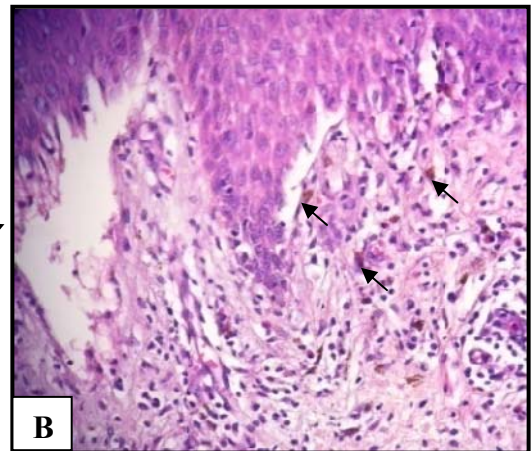


Figure 44 (A et B): Lésions pigmentées associées aux bulles et aux plaques inflammatoires (A). Margination des éosinophiles associée à une incontinence pigmentaire (flèches) (B).
Collection Dr MO. Ait Si Ali, Dr M. Medjamia

Répartition selon l'intensité du prurit :

Le prurit était présent chez tous les patients, intense dans 57,9 %, modéré dans 39,5 % et faible dans 2,6 % (fig.45).

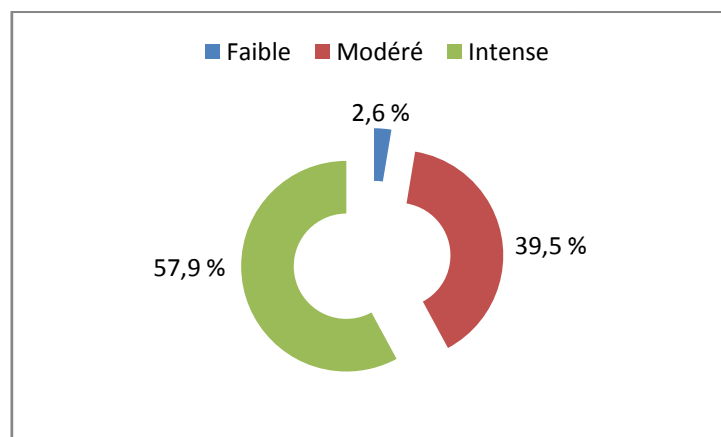


Figure 45: Répartition selon l'intensité du prurit

Répartition selon la topographie des lésions :

Les membres supérieurs et inférieurs étaient les sites les plus touchés chez nos malades dans respectivement 100 % et 97,4 % des cas suivis du thorax postérieur avec 76,3 % des cas, des lombes et fesses dans 68,4 % des cas (fig. 46). L'atteinte du thorax antérieur et de l'abdomen était constatée respectivement dans 65,8 % et 60,5 % des cas. La tête et le cou étaient touchés dans la moitié des cas (50 %).

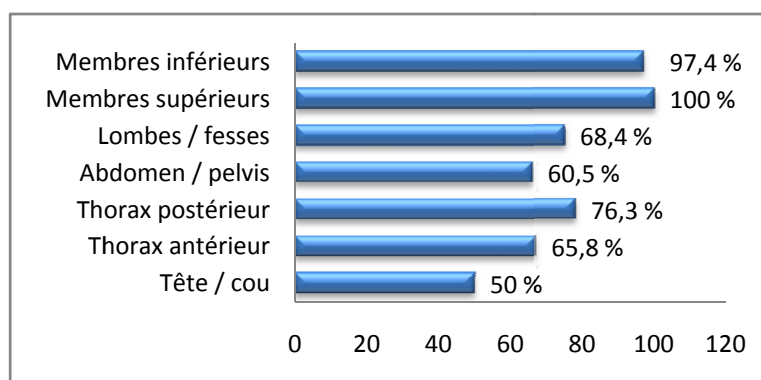


Figure 46: Répartition selon la topographie des lésions

Répartition selon le nombre de sites anatomiques touchés :

Nous avons constaté que 35 patients (92,1 %) avaient une forme étendue de PB (plus de 2 sites anatomiques atteints) et trois patients (7,9 %) avaient une forme limitée (maximum 2 sites atteints) (fig. 47).

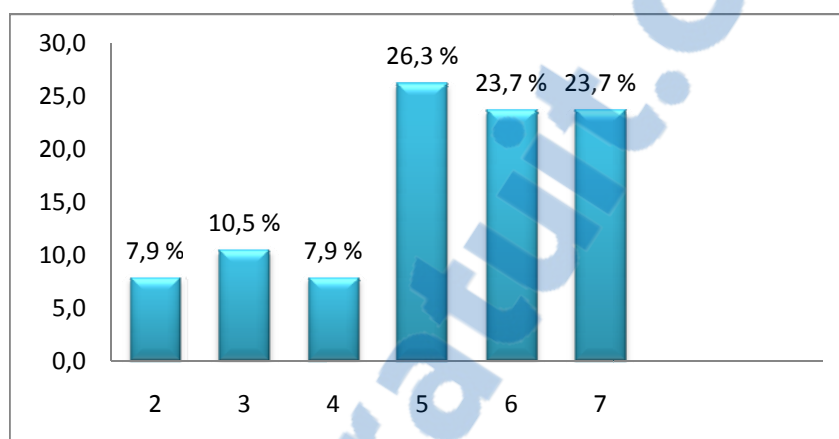


Figure 47: Répartition selon le nombre de sites anatomiques touchés

Répartition selon l'atteinte des muqueuses :

L'atteinte de la muqueuse buccale était associée aux lésions cutanées dans 21 % des cas, on n'a pas enregistré d'atteinte génitale chez nos patients (fig.48, fig.49, fig.50).

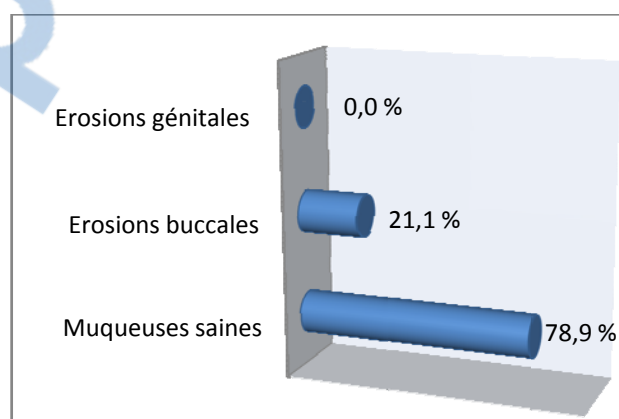


Figure 48: Répartition selon l'atteinte muqueuse

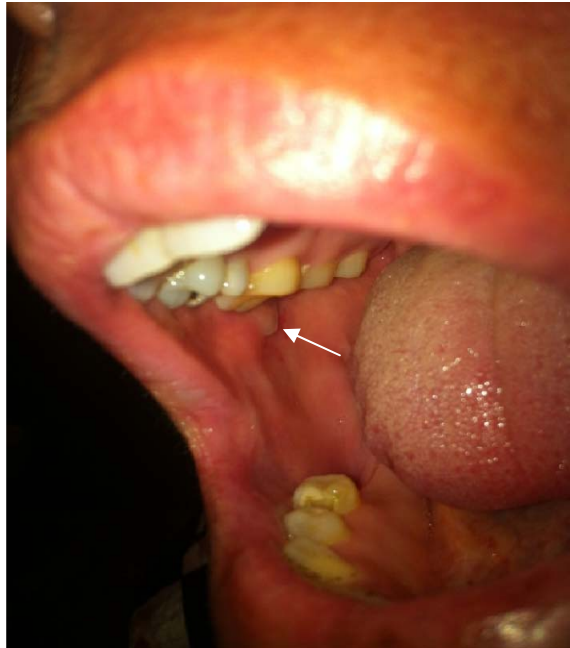


Figure 49 : Bulle intacte de la muqueuse jugale. Collection Dr MO. Ait Si Ali



Figure 50 : Bulles et érosions de la muqueuse jugale.
Collection Dr MO. Ait Si Ali

Répartition selon les critères cliniques de diagnostic de la PB :

L'application des critères diagnostics de la PB du groupe français des bullozes sur nos patients nous a permis de noter la présence du critère âge (âge > à 70 ans) dans 68,4 % des cas. Le critère (absence d'atteinte muqueuse) était satisfait dans 81,6 % des cas. Le critère (absence de cicatrices atrophiques) et le critère (absence de prédominance des lésions sur la tête et le cou) ont été satisfaits chez tous les patients (tableau VII).

Tableau VII: Répartition selon les critères cliniques de diagnostic

Critères	Oui n (%)	Non n (%)
Age > à 70 ans	26 (68,4)	12 (31,6)
Absence de cicatrices atrophiques	38 (100)	0 (0)
Absence d'atteinte muqueuse	31 (81,6)	7 (18,4)
Absence de prédominance des lésions sur la tête et le cou	38 (100)	0 (0)

Répartition selon le nombre de critères satisfaits par les patients :

Nous avons noté que le diagnostic de PB était retenu sur le plan clinique dans 89,5 % des cas ($\geq$ à 3 critères). Tous les critères (4) étaient présents dans 60,5 % des cas. Dans 10,5 % des cas deux critères sur quatre ont été satisfaits (fig.51).

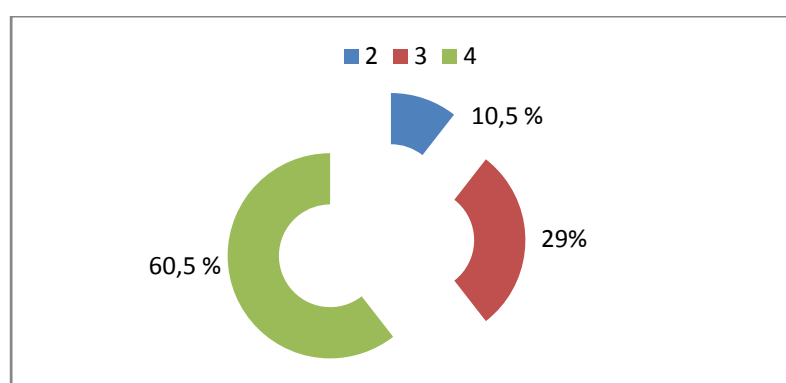


Figure 51: Répartition selon le nombre de critères satisfaits par les patients

XIV.4.1.4. Résultats des examens complémentaires :

Répartition selon le taux de polynucléaires éosinophiles circulants :

Le taux de PNE était réalisé chez 27 malades, le taux moyen était de 1489 éléments/mm³ avec des limites allant de 184 éléments à 6500 éléments. Nous avons noté un taux inférieur à 500 éléments/mm³ dans 40,7 % des cas. Le taux d'éosinophiles était entre 501 et 1000 éléments/mm³ dans 11,1 % des cas, entre 1001 et 1500 éléments/mm³ dans 18,5 % des cas et supérieur à 1500 éléments dans 29,6 % des cas (fig.52).

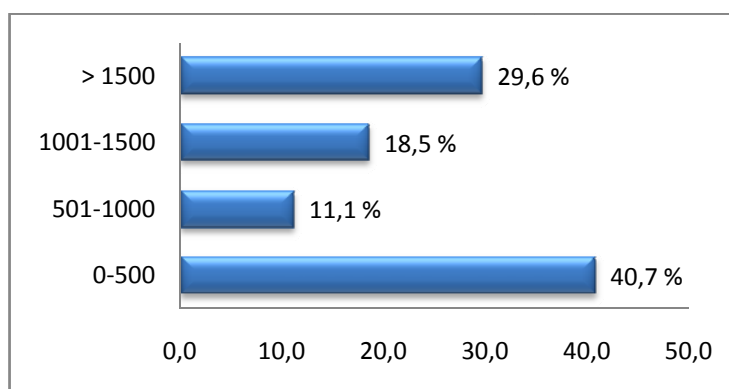


Figure 52: Répartition selon le taux des éosinophiles

Répartition selon les résultats de l'histologie :

Le contenu de la bulle :

Le décollement sous-épidermique était objectivé chez tous les malades, le contenu de la bulle était à prédominance de PNE dans 31,6 % des cas, mixte (PNE + PNN) dans 65,8 % des cas et exceptionnellement à prédominance de PNN (2,6 %) (fig.53, fig.58).

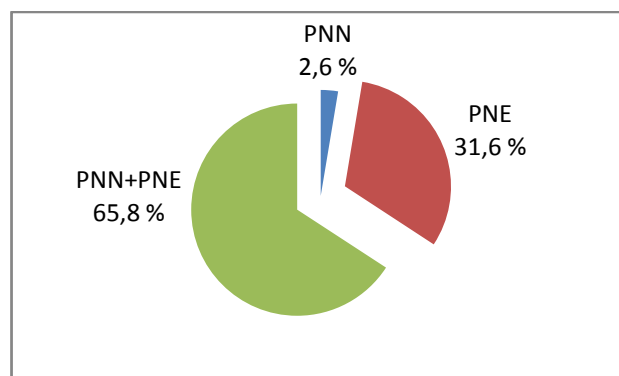


Figure 53: Répartition selon le contenu de la bulle

Type de l'infiltrat dermique :

Dans la majorité des cas (76,3 %), l'infiltrat dermique était mixte (PNN+PNE) et à prédominance de PNE ou de PNN dans respectivement 15,8 % et 7,9 % des cas (fig.54).

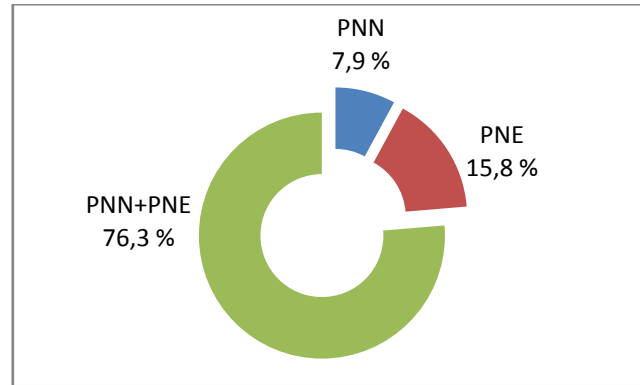


Figure 54: Répartition selon le type de l'infiltrat dermique

Margination des polynucléaires éosinophiles

Nous avons constaté une margination des PNE le long de la membrane basale chez 73,7 % des malades (fig.55, fig.59).

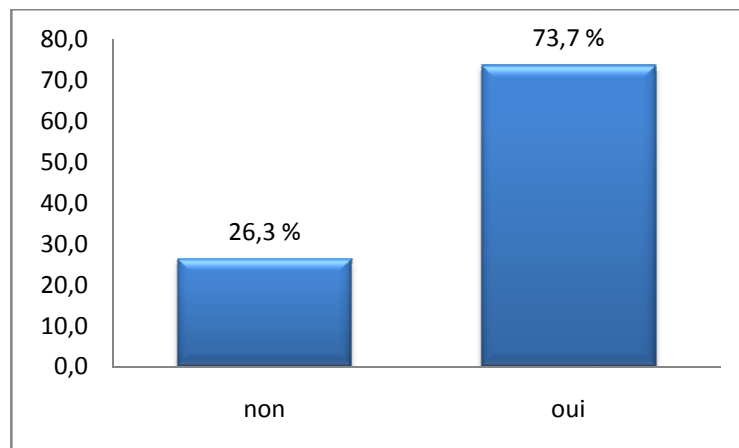


Figure 55: Répartition selon la margination des éosinophiles

Répartition selon les résultats de l'IFD :

Les dépôts d'anticorps le long de la JDE à l'IFD étaient de type IgG associé à du C3 dans la majorité des cas (73,7 %), isolé à IgG dans 15,8 % des cas et isolé à C3 dans 10,5 % des cas (fig.56, fig.60). Des dépôts d'IgA ont été associés à des dépôts de C3 et d'IgG dans 7,9 % des cas.

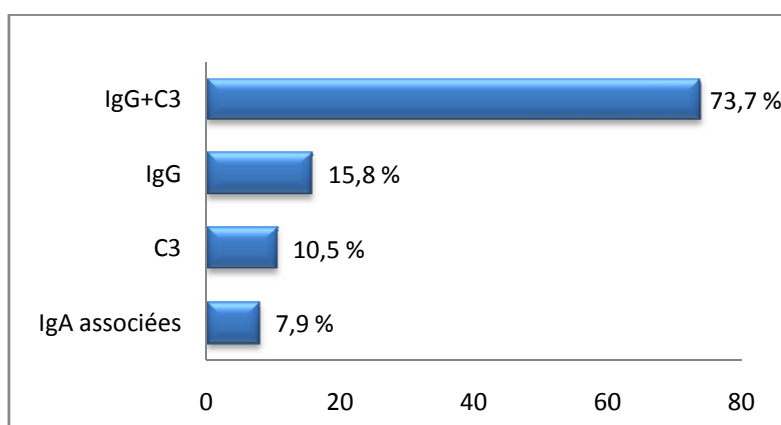
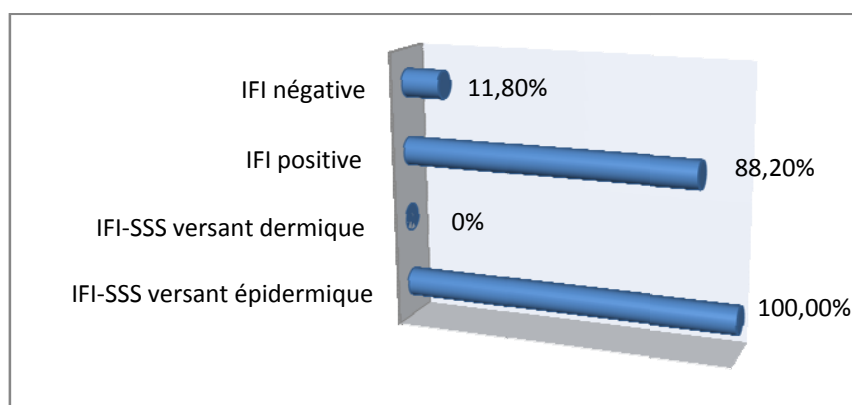


Figure 56: Répartition selon les résultats de l'IFD

Répartition selon les résultats de l'IFI :

L'IFI réalisée sur le substrat d'œsophage de singe était positive dans 88,2 % des cas (30 sur 34 cas). Sur substrat de peau clivée, les dépôts étaient localisés au niveau du versant épidermique dans 100 % des cas (fig.57, fig.61).



IFI : immunofluorescence indirecte, SSS : peau clivée

Figure 57: Répartition selon les résultats de l'IFI sur substrat de l'œsophage de singe et sur substrat de peau clivée

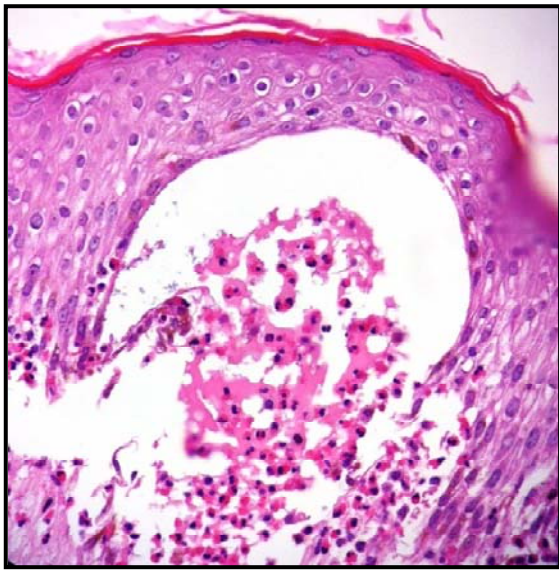


Figure 58: Image histologique d'une bulle sous épidermique contenant des éosinophiles
Collection Dr MO. Ait Si Ali, Dr M. Medjamia

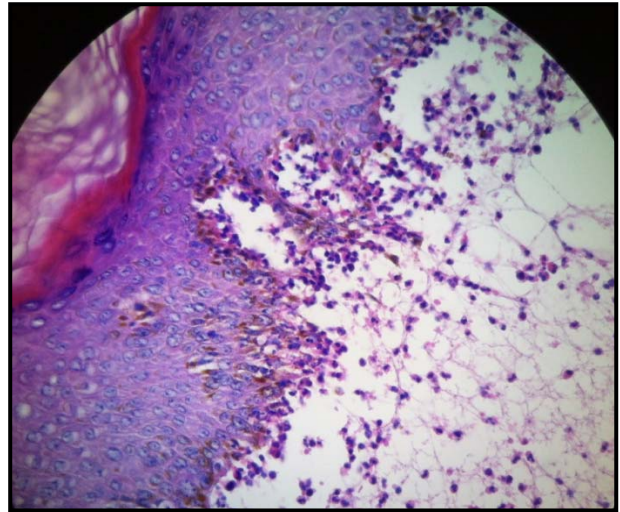


Figure 59: Image histologique d'une importante margination des éosinophiles au cours d'une pemphigoïde bulleuse
Collection Dr MO. Ait Si Ali, Dr M. Medjamia

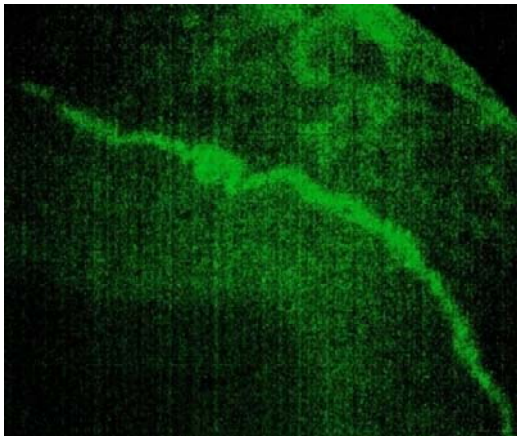


Figure 60 : Dépôts d'IgG le long de la membrane basale à l'immunofluorescence directe
Collection Dr MO. Ait Si Ali, Dr M. Medjamia

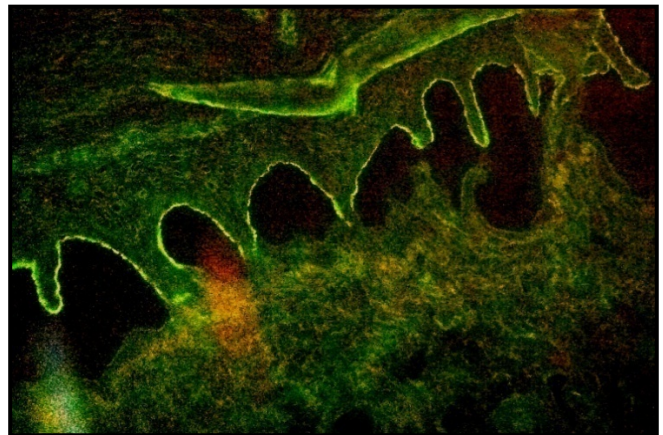


Figure 61 : Immunomarquage au niveau du versant épidermique sur peau clivée à l'immunofluorescence indirecte. Collection Dr MO. Ait Si Ali, Dr M. Mehadji

Répartition selon les résultats de l'ELISA BP230 et BP180 :

Nous avons réalisé un test ELISA chez 24 malades (63,2 % des cas). Il était positif pour la BP230 dans 66,7 % des cas et pour la BP180 dans 83,3 %. Les deux tests étaient positifs chez le même patient dans 54,16 % des cas (fig.62). Le titre moyen des anticorps anti-BP230 et BP180 était respectivement de $92,7 \pm 77,2$ RU/ml et de $134,2 \pm 75,5$ RU/ml.

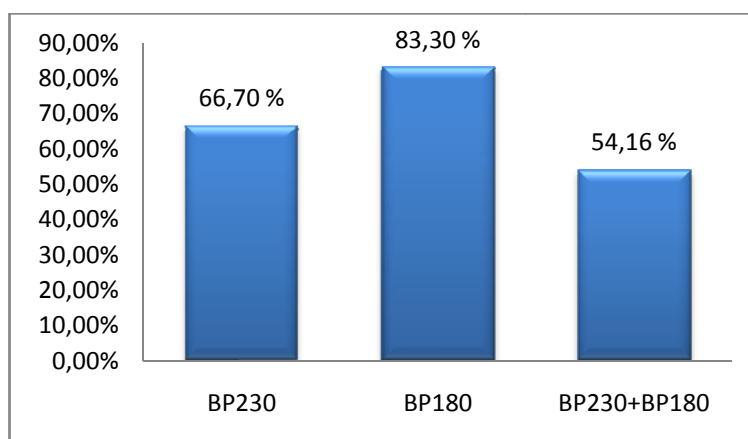


Figure 62: Répartition selon la positivité du test ELISA BP230 et BP180

XIV.4.1.5. Répartition selon les armes thérapeutiques :

Dermocorticoïdes :

Les dermocorticoïdes ont été utilisés en première intention chez 34 patients (89,5 %), la corticothérapie locale était le seul traitement d'attaque de la PB dans 34,2 % des cas (fig.63). La dose moyenne des dermocorticoïdes en traitement d'attaque est de $34,26 \pm 12,56$ g/ jour.

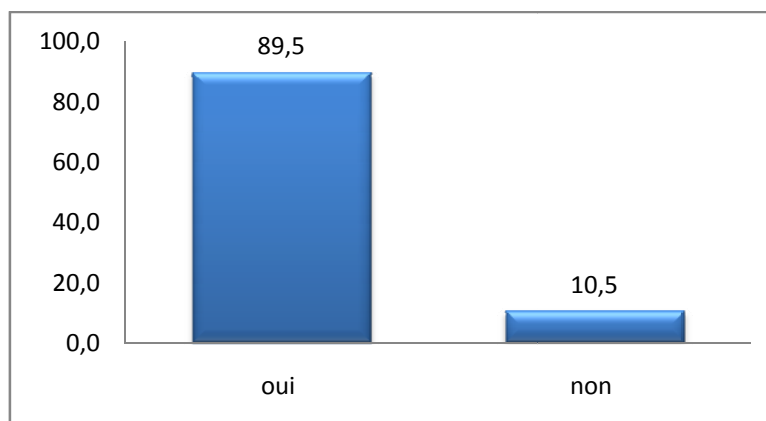


Figure 63: Répartition selon l'utilisation des dermocorticoïdes

Répartition selon le type de dermocorticoïde appliqué

Le propionate de clobetasol en gel 0,05 % (Clotasol®, tube de 45 g) est le dermocorticoïde de classe très forte, qui a été utilisée dans la majorité des cas (58,8 %). La bethametasone dipropionate pommade 0,1 % (Betasone®, tube de 15g) et l'hydrocortisone butyrate pommade 0,1 % (Locoid®, tube de 30 g) ont été utilisés respectivement dans 29,4 % et 11,8 % des cas. Les deux dernières molécules sont de classe forte (fig.64).

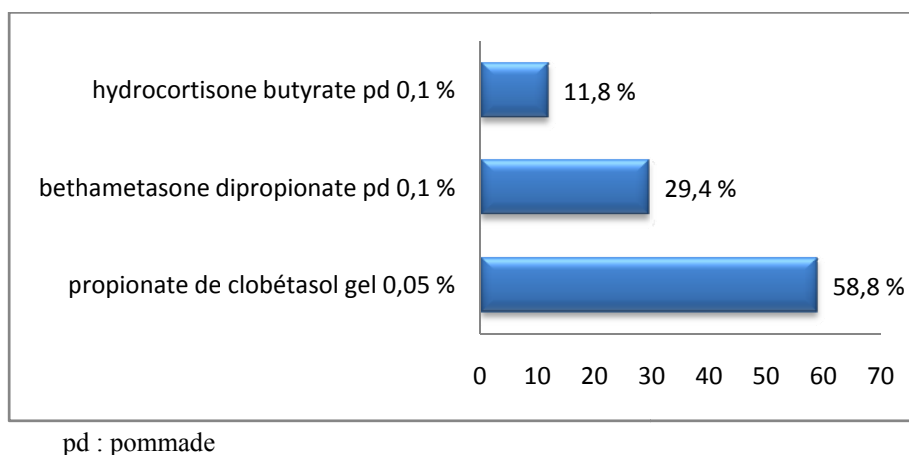


Figure 64: Répartition selon la classe de dermocorticoïde utilisée

Corticothérapie systémique :

La corticothérapie systémique a été utilisée dans 65,8 % des cas (25 malades), comme traitement d'attaque (fig.65). Elle est associée aux dermocorticoïdes dans la majorité des cas (89,5 %).

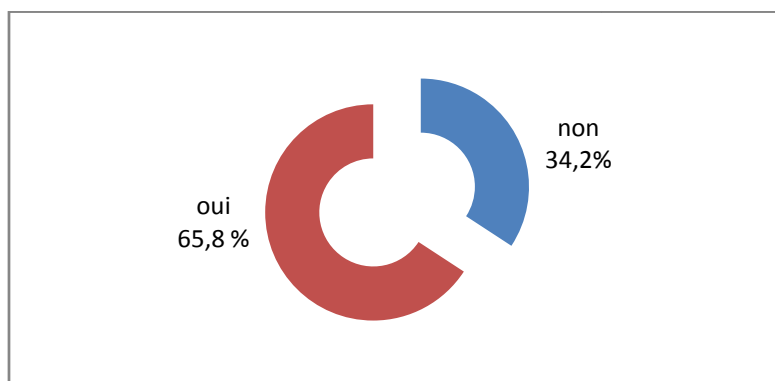


Figure 65: Répartition selon l'utilisation de la corticothérapie systémique

Répartition selon le type de corticoïde administré par voie systémique :

Nous avons noté que chez les malades mis sous corticothérapie systémique le prednisone est la molécule la plus utilisée en traitement d'attaque (60 % des cas), suivi du prednisolone dans 32 % des cas. La méthylprednisolone est rarement prescrite (8 % des cas) (fig.66).

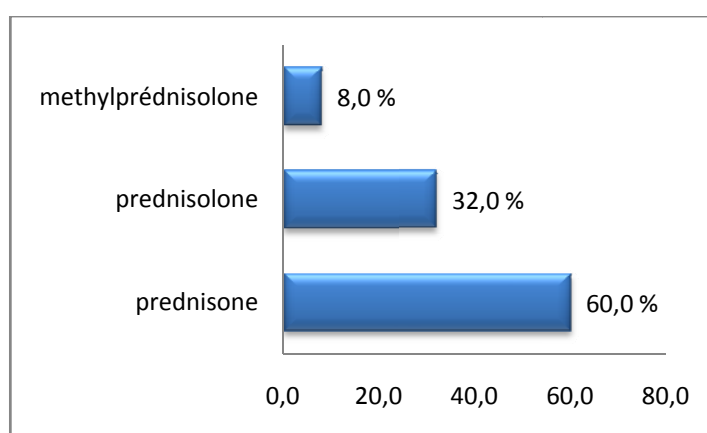


Figure 66: Répartition selon le type de corticoïde administré par voie systémique

Répartition selon les doses de la corticothérapie systémique :

La prednisone a été administrée à une dose d'attaque, qui varie entre 0,3 – 0,75 mg/kg/j avec une moyenne de 0,48 mg/kg/j. la prednisolone était donnée à une dose moyenne de 0,73 mg/kg/j avec des limites allant de 0,4 à 1 mg/kg/j. Le méthylprednisolone a été utilisé chez deux malades seulement à une dose de 0,5 mg/kg/j (tableau VIII). Chez un malade la corticothérapie locale était associée au méthotrexate en traitement d'attaque et chez deux malades la corticothérapie systémique était associée à l'azathioprine comme traitement adjuvant.

Tableau VIII: Répartition selon les doses moyennes de la corticothérapie systémique

	n (%)	Dose moyenne	limites
Prednisone	15 (60)	0,48 ± 0,1 mg/kg/j	0,3 – 0,75 mg/kg/j
Prednisolone	8 (32)	0,73 ± 0,24 mg/kg/j	0,4 – 1 mg/kg/j
Méthylprednisolone	2 (8)	0,5 mg/kg/j	-

XIV.4.1.6. Comparaison entre la PB du sujet jeune et la PB du sujet âgé

La comparaison des caractéristiques cliniques, immunologiques et thérapeutiques entre la PB du sujet jeune (moins de 60 ans) et la PB du sujet âgé (60 ans et plus), nous a permis de constater une association significative aux comorbidités neurologiques dans la PB du sujet âgé ($p : 0,017$). Sur le plan clinique, l'atteinte muqueuse était plus fréquente chez le sujet jeune (50%) avec une différence significative ($p : 0,044$). Pour le reste des paramètres on n'a pas noté de différences significatives entre les deux groupes (tableau IX).

Tableau IX: Comparaison des caractéristiques cliniques, immunologiques et thérapeutiques entre la PB du sujet jeune et la PB du sujet âgé

Variables	PB sujet jeune < 60 ans (n= 8)	PB sujet âgé ≥ 60 ans (n= 30)	p value
Sexe :			
Féminin n (%)	6 (75)	17 (56,6)	0,23
Masculin n (%)	2 (25)	13 (43,4)	
Antécédents neurologiques n (%)	0	14 (46,7)	0,017
PB extensive ^a n (%)	4 (50)	16 (53,3)	1
Atteinte céphalique + cou n (%)	2 (25)	6 (0,2)	1
Atteinte muqueuse n (%)	4 (50)	4 (13,3)	0,044
AC anti-BP180 positif ^b n (%)	4 (80)	16 (84,2)	0,82
Titre moyen des AC anti BP180 ± DS	117 ± 80	139 ± 76	0,58
AC anti-BP230 positif ^b n (%)	2 (40)	14 (73,7)	0,28
Titre moyen des AC anti BP230 ± DS	46 ± 51	105 ± 79	0,13
Traitement par DCTC seul n (%)	2 (25)	11 (36,6)	0,68
Traitement par CTCs + DCTC	5 (62,5)	16 (53,3)	0,7

DS : dérivation standard, PNE : polynucléaire éosinophile, AC : anticorps, DCTC : dermocorticoïde, CTCs : corticothérapie systémique

^a ≥ à 10 nouvelles bulles par jour, ^b titre > à 20 RU/ml au test ELISA BP230 et BP180 (test réalisé chez 24 malades)

XIV.4.1.7. Comparaison en fonction de la présence d'une affection neurologique associée à la PB :

La comparaison des caractéristiques cliniques, histopathologiques, immunologiques et thérapeutiques en fonction de la présence d'une affection neurologique chez nos patients, nous a permis de noter un âge moyen de $80,64 \pm 7,37$ ans chez les malades avec affections neurologiques et de $67,29 \pm 16,73$ ans chez les malades sans affection neurologique ($p : 0,008$). Sur le plan clinique, les malades avec une affection neurologique avaient un indice de Karnofsky de $42,86 \pm 18,15$ et ceux sans affection neurologique avaient un indice de $77,92 \pm 15,31$ ($p < 0,001$). Sur le plan clinique, histopathologique, immunologique et thérapeutique, il n'existait pas de différences significatives entre les deux groupes (tableau X).

Tableau X: Comparaison des caractéristiques cliniques, histopathologique, immunologiques et thérapeutiques en fonction de la présence d'une affection neurologique associée

Variabes	PB + maladie neurologique (n= 14)	PB sans maladie neurologique (n= 24)	p value
Age moyen $\pm$ DS	$80,64 \pm 7,37$	$67,29 \pm 16,73$	0,008
Indice de Karnofsky moyen $\pm$ DS	$42,86 \pm 18,15$	$77,92 \pm 15,31$	< 0,001
PB extensive ^a n (%)	9 (64,2)	11 (45,8)	0,32
Atteinte muqueuse n (%)	1 (7,1)	7 (29,2)	0,21
Margination des PNE ^b	8 (57,1)	20 (83,3)	0,12
AC anti BP180 positif ^c n (%)	6 (42,8)	14 (58,3)	0,83
Titre moyen des AC anti BP180 $\pm$ DS	136 ± 78	134 ± 76	0,94
AC anti BP230 positif ^c n (%)	5 (20,8)	11 (45,8)	0,74
Titre moyen des AC anti BP230 $\pm$ DS	86 ± 80	95 ± 78	0,81
Traitement par DCTC seul n (%)	5 (35,7)	8 (33,3)	1
Traitement par CTCs + DCTC	6 (42,8)	15 (58,3)	0, 13

DS : dérivation standard, PNE : polynucléaire éosinophile, AC : anticorps, DCTC : dermocorticoïde, CTCs : corticothérapie systémique

^a $\geq$ à 10 nouvelles bulles par jour, ^b margination des PNE le long de la membrane basale,

^c titre $>$ à 20 RU/ml au test ELISA BP230 et BP180 (test réalisé chez 24)

XIV.4.1.8. Comparaison entre les cas de PB extensive et les cas de PB modérée :

La comparaison entre le groupe PB modérée et le groupe PB extensive nous a permis de noter que 55,5 % (10 patients) des formes modérées ont été traitées par des dermocorticoïdes seuls et dans le groupe avec PB extensive les dermocorticoïdes ont été utilisés dans 15% des cas ($p : 0,016$). Pour le reste des paramètres, nous n'avons pas retrouvé de différence significative (tableau XI).

Tableau XI: Comparaison entre la PB extensive et la PB modérée selon la clinique, les examens complémentaires et le traitement

Variables	PB modérée ≤ à 10 bulles/ jour (n= 18)	PB extensive > à 10 bulles/ jour (n= 20)	p value
Age moyen ± DS	73,33 ± 12,92	71,2 ± 17,53	0,67
Indice de Karnofsky moyen ± DS	68,89 ± 22,46	61,5 ± 24,55	0,34
Atteinte neurologique n (%)	5 (36,3)	9 (37)	0,32
Atteinte muqueuse n (%)	2 (11,1)	6 (30)	0,23
Taux moyen des PNE ^a ± DS	914 ± 890	1948 ± 1937	0,1
Margination des PNE ^b	12 (66,7)	16 (80)	0,46
AC anti BP180 positif ^c n (%)	8 (72,37)	12 (92,3)	0,3
Titre moyen des AC anti-BP180 ± DS	104 ± 82	160 ± 61	0,07
AC anti BP230 positif ^c n (%)	8 (72,7)	8 (61,5)	0,67
Titre moyen des AC anti-BP230 ± DS	86 ± 74	97 ± 82	0,72
Traitement par DCTC seul n (%)	10 (55,5)	3 (15)	0,016

DS : dérivation standard, PNE : polynucléaire éosinophile, AC : anticorps, DCTC : dermocorticoïde,

^a taux de PNE réalisé chez 27 malades, ^b margination des PNE le long de la membrane basale,

^c titre > à 20 RU/ml au test ELISA BP230 et BP180 (test réalisé chez 24)

XIV.4.2. Résultats de l'étude cas témoins :

Nous avons sélectionné pour chaque cas (patient qui présente une PB) deux témoins appariés selon le sexe, l'âge et le centre de recrutement, sauf pour un patient âgé de 99 ans, où un seul témoin a été apparié. Les témoins ont été sélectionnés parmi les patients hospitalisés ou pris en charge au niveau de l'hôpital du jour pour diverses maladies, ainsi nous avons sélectionné 75 témoins pour 38 cas de PB.

XIV.4.2.1. Caractéristiques démographiques de la population de témoins :

La moyenne d'âge chez les témoins est de $72,08 \pm 15,03$ ans avec des limites allant de 31 à 93 ans. Nous avons constaté que 66,7 % des témoins étaient âgés plus de 70 ans. Nous avons recruté 37 patients de sexe masculin et 38 patients de sexe féminin (sexe ratio = 0,97) (tableau XII).

Tableau XII: Répartition de la population des témoins selon l'âge et le sexe

Caractéristiques	Témoins (n= 75)
Age : Moyenne d'âge Limites d'âge	$72,08 \pm 15,03$ ans 31 – 93 ans
Classe d'âge n (%) : < 60 ans 60 – 69 ans 70 – 79 ans ≥ à 80 ans	16 (21,3) 9 (12) 24 (32) 26 (34,7)
Sexe n (%) : Masculin Féminin Sexe ratio (masculin/féminin)	37 (49,3) 38 (50,7) 0,97

XIV.4.2.2. Répartition selon les pathologies rencontrées chez les témoins :

Les témoins choisis parmi les patients pris en charge, au niveau des trois services concernés par l'étude, avaient diverses affections dermatologiques. Les néoplasies cutanées malignes représentent 53,3 % de l'ensemble des affections rencontrées chez les témoins, réparties comme suit : (mélanomes : 10 témoins, lymphomes cutané : 9 témoins, carcinome basocellulaire : 8 témoins, carcinome épidermoïde : 7 témoins, maladie de Kaposi : 6 témoins). Le reste des affections est représenté par les pathologies infectieuses, les maladies de système, le psoriasis et les toxidermies (fig.67).

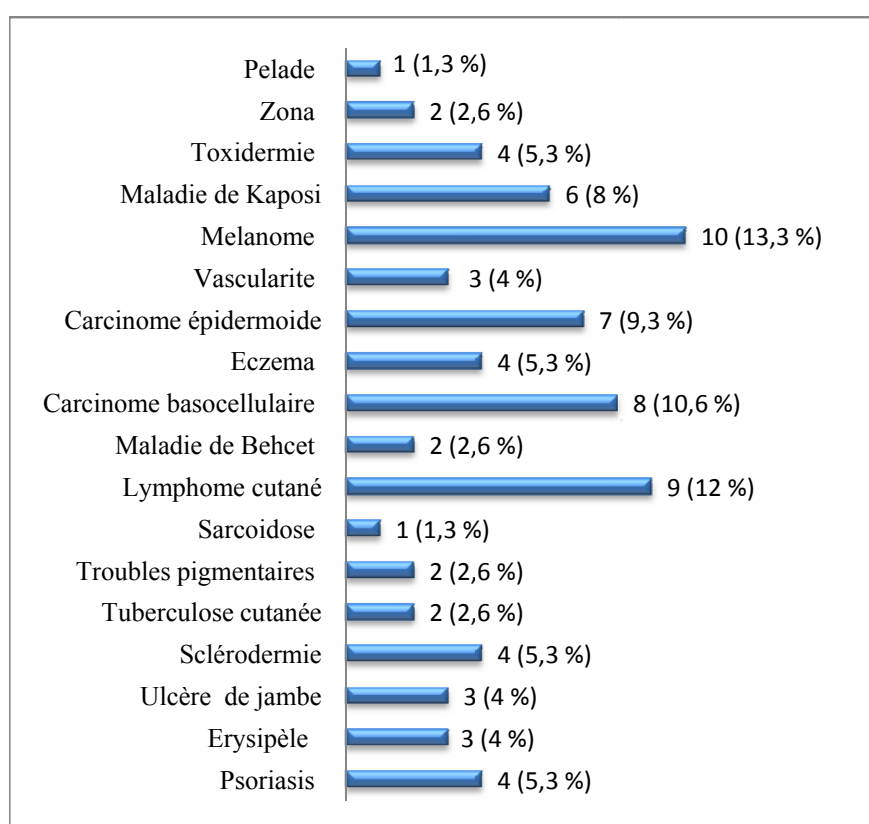


Figure 67: Répartition selon les pathologies dermatologiques rencontrées chez les témoins

XIV.4.2.3. Caractéristiques des cas et des témoins :

Age et le sexe :

Il n'existait pas de différences significatives entre les cas de PB et les témoins concernant l'âge (p : 0,96), les classes d'âge (p : 0,99) et le sexe (p : 0,94) (tableau XIII).

Tableau XIII: Caractéristiques des cas et des témoins selon l'âge et le sexe

Variable	Cas (PB) n = 38	Témoins n = 75	p value*
Age moyen	72,21 ± 15,35	72,08 ± 15,03	0,96 ^a
Age < 60 ans n (%)	8 (21,1)	16 (21,3)	0,99 ^b
60 – 69 n (%)	4 (10,5)	9 (12)	
70 - 79 n (%)	12 (31,6)	24 (32)	
≥ 80 ans n (%)	14 (36,8)	26 (34,7)	
Sexe féminin n (%)	19 (50 %)	38 (50,6 %)	0,94 ^c
Sexe masculin n (%)	19 (50 %)	37 (49,4 %)	

a : Test de Student, b : Test exact de Fisher, c : Test de Chi 2, * : p < 0,05 : significatif

Affections neurologiques et psychiatriques :

La comparaison entre les cas et les témoins concernant la fréquence des affections neurologiques en général a permis de constater une différence significative (p : < 10³). Pour le type d'affection neurologique, une différence significative était notée avec les AVC (p : 0,007) et la démence (p : 0,042). Il n'existe pas de différence significative concernant la maladie de Parkinson et les affections psychiatriques (tableau XIV).

Tableau XIV: Caractéristique des cas et des témoins selon les antécédents neurologiques et psychiatriques

	Cas (PB) n = 38	Témoins n = 75	p value
Affections neurologiques n (%)	14 (36,8)	5 (8)	< 10 ³
Accident vasculaire cérébral n (%)	7 (18,4)	2 (2,73)	0,007
AVC ischémique	6 (15,8)	1 (1,33)	0,006
AVC hémorragique	1 (2,63)	1 (1,33)	1
Démence n (%)	5 (13,2)	2 (2,7)	0,042
Maladie de Parkinson n (%)	1 (2,6)	1 (1,3)	0,62
Affections psychiatriques n (%)	3 (7,9)	1 (1,3)	0,11

Autres comorbidités :

Nous n'avons pas constaté de différence significative avec le diabète ($p : 0,28$) et l'HTA ($p : 1$) après comparaison des deux groupes. Par contre, une différence significative était notée avec l'insuffisance rénale chronique ($p : 0,042$) (tableau XV).

Tableau XV: Caractéristiques des cas et des témoins selon les autres comorbidités

		Cas (PB) n = 38	Témoins n = 75	p value
Diabète n (%)	Non	27 (71,1)	63 (84)	0,13
	Type 1	3 (7,9)	3 (4)	
	Type 2	8 (21,1)	9(12)	
HTA n (%)	Non	22 (57,9)	43 (57,3)	1
	Oui	16 (42,1)	32 (42,7)	
IRC n (%)	Non	33 (86,9)	73(97,4)	0,042
	Oui	5 (13,1)	2 (2,6)	

HTA : hypertension artérielle, IRC : insuffisance rénale chronique

Antécédents chirurgicaux :

Il n'existe pas de différence significative entre les cas et les témoins concernant les antécédents chirurgicaux (tableau XVI).

Tableau XVI: Caractéristiques des cas et des témoins selon les antécédents chirurgicaux

		Cas (PB) n = 38	Témoins n = 75	p value
Antécédents chirurgicaux n (%)	Oui	10 (26,3)	24 (32)	0,53
	Non	28 (73,7)	51 (68)	

Prise de médicaments au long cours (plus de trois mois) :

Nous n'avons pas noté de différence significative avec la prise de médicaments au long cours (plus de trois mois) entre les cas et les témoins. En détaillant les différentes classes thérapeutiques, nous avons constaté une différence significative avec les neuroleptiques (p : 0,016), pour le reste des classes aucune différence significative n'a été constatée (tableau XVII).

Tableau XVII: Caractéristiques des cas et des témoins selon les médicaments pris au long cours

	Cas (PB) n = 38	Témoins n = 75	P value
Prise de médicaments > à 3 mois	25 (65,8)	46 (61,3)	0,64
Antihypertenseurs n (%)	17 (44,7)	29 (38,7)	0,53
Diurétiques n (%)	5 (13,2)	10 (13,3)	1
Spironolactone n (%)	1 (2,6)	4 (5,3)	0,62
Benzothiadiazides n (%)	1 (2,6)	2 (2,6)	1
Furosemide n (%)	4 (10,5)	5 (6,6)	0,71
IEC n (%)	4 (10,5)	4 (5,3)	0,32
Bétabloquants n (%)	6 (15,8)	11 (14,7)	0,87
ARA II n (%)	7 (18,4)	10 (13,3)	0,47
Inhibiteurs calciques n (%)	8 (21,1)	16 (21,3)	0,97
Antiarythmiques n (%)	1 (2,6)	1 (1,3)	0,97
Digoxine n (%)	1 (2,6)	3 (4)	1
Neuroleptiques n (%)	5 (13,2)	1 (1,3)	0,016
AINS n (%)	6 (15,8)	11 (14,7)	0,87
ADO n (%)	6 (15,8)	7 (9,3)	0,35

IEC: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, ARA II : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II,
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien, ADO : antidiabétiques oraux.

XIV.4.2.4. Résultats de l'analyse multivariée :

Un modèle de régression logistique type Wald descendante pas à pas a été retenu pour réaliser une analyse multivariée. Dans un premier temps, nous avons procédé à une analyse en régression logistique univariée des facteurs associés (comorbidités et médicaments) dans la population d'étude, tous les facteurs ayant un $p \leq 0,2$ ont été inclus dans le modèle final en analyse multivariée.

Résultats de l'analyse en régression logistique univariée :

Comorbidités associées :

Après une comparaison univariée entre les cas et les témoins, nous avons constaté une association significative entre les antécédents neurologiques (quelque soit l'affection) et la PB avec un OR= 8,16 (IC à 95% : 2,66 – 25), parmi ces affections une association significative était retrouvée avec les AVC (OR= 8,24 IC 95% : 1,62–41,92) et la démence (OR= 5,53 IC 95% : 1,02 – 29,99). Pour les autres comorbidités, nous avons retenu les affections psychiatriques OR= 6,34 (IC 95% : 0,63 – 63,18), le diabète OR= 2,13 (IC 95% : 0,63 – 63,18) et l'insuffisance rénale chronique avec un OR= 5,53 (IC à 95% : 1,02 – 29,99) (tableau XVIII).

Tableau XVIII: Comparaison univariée concernant les comorbidités associées

Variables	OR	IC à 95 %	p value*
Antécédents neurologiques	8,16	2,66 – 25,06	< 10³
AVC	8,24	1,62 – 41,92	0,011
Démence	5,53	1,02 – 29,99	0,047
Maladie de Parkinson	2	0,12 – 32,88	0,62
Affections psychiatriques	6,34	0,63 – 63,18	0,11
Diabète	2,13	0,84 – 5,44	0,11
Diabète type 1	2,33	0,44 – 12,30	0,31
Diabète type 2	2,07	0,72 – 5,94	0,17
HTA	0,97	0,44 – 2,15	0,95
IRC	5,53	1,02 – 29,99	0,047
Antécédents chirurgicaux	0,75	0,31 – 1,811	0,53

AVC : accident vasculaire cérébral, HTA : hypertension artérielle, IRC : insuffisance rénale chronique

* : p significatif < 0,2

Prise de médicaments au long cours :

L'analyse en régression logistique univariée des médicaments pris au long cours (au moins trois mois) avait permis de retrouver une association significative entre la PB et la prise de neuroleptiques avec un OR= 11,21 (IC à 95% : 1,22 – 99,77), l'association avec le reste des classes thérapeutiques n'est pas significative (tableau XIX).

Tableau XIX: Comparaison univariée concernant les traitements pris au long cours

Variables	OR	IC à 95 %	p value*
Prise de médicaments > à 3 mois	1,21	0,53 – 2,74	0,64
Diurétiques	0,98	0,31 – 3,11	0,97
Spironolactones	0,48	0,05 – 4,44	0,51
Benzothiadiazides	0,98	0,08 – 11,23	0,99
Furosemide	1,64	0,41 – 6,52	0,47
Antihypertenseurs	1,28	0,58 – 2,83	0,53
IEC	2,08	0,49 – 8,85	0,31
Bétabloquants	1,09	0,51 – 4,22	0,87
ARA II	1,46	0,84 – 5,444	0,47
Inhibiteurs calciques	0,98	0,37 – 2,55	0,97
Antiarythmiques	2	0,12 – 32,88	0,62
Digoxine	0,64	0,06 – 6,45	0,71
Neuroleptiques	11,21	1,26 – 99,77	0,03
AINS	1,09	0,37 – 3,21	0,53
ADO	1,82	0,56 – 5,86	0,31

IEC: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, ARA II : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien, ADO : antidiabétiques oraux. * : p significatif < 0,2

Au terme de cette analyse, nous avons retenu pour le modèle final en analyse multivariée les variables suivantes :

- Accidents vasculaires cérébraux : OR= 8,24 (IC 95% :1,62 – 41,9) (**p : 0,011**)
- Démence : OR= 5,53 (IC 95% :1,02 – 29,99) (**p : 0,047**)
- Affections psychiatriques : OR= 6,34 (IC 95% :0,63 – 63,18) (**p : 0,11**)
- Diabète : OR= 2,13 (IC 95% :0,84 – 5,44) (**p : 0,11**)
- Insuffisance rénale chronique : OR= 5,53 (IC 95% :1,02 – 29,99) (**p : 0,047**)
- Prise de neuroleptiques : OR= 11,21 (IC 95% :1,26 – 99,77) (**p : 0,03**)

Résultats de l'analyse en régression logistique multivariée :

L'analyse en régression logistique multivariée du modèle final (tableau XX), nous a permis de retenir deux facteurs associés à la PB :

- Les accidents vasculaires cérébraux : **OR = 9,44** IC à 95% (1,80 – 49,27) avec un p significatif de **0,008**
- La démence : **OR = 6,44** IC à 95% (1,14 – 36,35) avec un p significatif de **0,035**

Tableau XX: Analyse en régression logistique multivariée des facteurs associés à la PB

Variables	OR	IC à 95 %	p value*
AVC	9,44	1,80 – 49,27	0,008
Démence	6,44	1,14 – 36,35	0,035
Affections psychiatriques	7,06	0,64 – 77,53	0,11
Diabète	1,5	0,44 – 5,14	0,51
IRC	5,11	0,86 – 30,20	0,07
Prise de neuroleptiques	6,35	0,6 – 66,33	0,12

IRC : insuffisance rénale chronique, * : p significatif < 0,05

XIV.5. Biais de l'étude :

Notre étude comporte plusieurs biais inhérents à la conception de toute étude descriptive et analytique de type cas-témoins.

XIV.5.1. Biais de sélection :

Cas : Certains cas de PB dans sa forme limitée peuvent échapper au recrutement. Pour neutraliser ce biais, nous avons procédé par un recrutement multicentrique afin de diminuer l'effet de ce biais sur l'interprétation de nos résultats.

Témoins : Une randomisation de la sélection des témoins n'a pas été réalisée. Nos témoins ont été sélectionnés en partie au niveau de l'hôpital du jour, alors que les cas de PB sont hospitalisés dans la majorité des cas.

XIV.5.2. Biais de classement :

Le recueil des données concernant les cas de PB a été réalisé par un personnel médical sensibilisé au préalable par l'enquêteur principal.

Pour les témoins, le recueil d'informations a été fait sur le dossier de malades avec le risque d'informations qui peuvent manquer.

Le diagnostic des affections neurologiques et psychiatriques chez les cas de PB n'ont pas été confirmées par un neurologue ou un psychiatre, surtout en cas de démence.

Pour le diagnostic de la PB, les critères cliniques, histologiques et immunopathologiques (IFD) peuvent ne pas différencier entre certaines DBAI sous-épidermiques (PB, emphigoïde cicatricielle avec des lésions cutanées, EBA inflammatoire), nous avons utilisé d'autres moyens diagnostics tels que l'IFI sur peau clivée et l'ELISA BP230 et BP180, pour tempérer ce biais.

XIV.5.3. Biais de confusion :

L'âge et le sexe sont considérés comme des biais de confusion dans la PB, pour neutraliser ce biais dans l'enquête cas-témoins, nous avons apparié nos cas avec les témoins, selon l'âge et le sexe.

XIV.6. Discussion :

XIV.6.1. Aspects démographiques :

Incidence de la PB :

Dans notre étude, nous avons estimé l'incidence de la PB à 5,17 nouveaux cas par un million d'habitants et par an au niveau de la wilaya d'Oran. Le recrutement prospectif et multicentrique des nouveaux cas de PB nous a permis d'estimer la densité d'incidence minimale. Cette incidence est probablement sous-estimée du fait que certains patients ont pu être pris en charge par des dermatologues libéraux, surtout devant des formes limitées.

L'incidence calculée dans notre étude se rapproche de celle rapportée par Zaraa et *coll.* en Tunisie (3,84) et par Nanda et *coll.* au Koweït (2,6). Elle reste faible par rapport aux incidences rapportées dans les pays occidentaux, où elle est estimée entre 12 et 43 (nouveaux cas par un million d'habitants et par an) (tableau XXI).

L'incidence la plus élevée était enregistrée en Grande-Bretagne avec 43 (nouveaux cas/un million d'habitants/an) [52].

Tableau XXI : Comparaison entre les études de différents pays selon l'incidence de la PB

Références/ Année	Pays	Type d'étude	Patient (n)	Durée d'étude (année)	Incidence*
Bernard P [51] / 1995	France	Prospective	69	3	7
Wong SN [325] / 2002	Singapour	Rétrospective	59	2	7,6
Gudi VS [55] / 2005	Grande-Bretagne	Rétrospective	83	10	14
Nanda A [57] / 2006	Koweït	Rétrospective	43	14	2,6
Uzun S [326] 2006	Turquie	Prospective	29	6	0,047
Cordel N [54] / 2008	Guadeloupe	prospective	26	2,5	23,3
Langan S [52] / 2008	Grande-Bretagne	Rétrospective	869	10	43
Brick K E [53]/ 2009	USA	Rétrospective	87	50	24
Marazza G [8] / 2009	Suisse	Prospective	140	2	12,1
Bertram [327] / 2009	France	Prospective	27	1,5	13,4
Zaraa [58] / 2011	Tunisie	Rétrospective	41	11	3,84
Joly P [7] / 2012	France	Rétrospective	502	6	21,7
Serwin AB [328] / 2014	Pologne	Prospective	122	13	7,38
Notre étude / 2016	Algérie (Oran)	Prospective	17	2	5,17

* : Nouveaux cas / un million d'habitants / an

Une augmentation de l'incidence de la PB était constatée dans plusieurs pays occidentaux. En France, elle a triplé en 17 ans, passant de 7 à 21,7 (nouveaux cas/un million d'habitants/an) [7, 51].

En Grande-Bretagne, l'incidence a presque quadruplé en trois ans, elle est passée de 14 à 43 (nouveaux cas /un million d'habitants /an) [52, 55].

Selon Joly et *coll*, l'augmentation de l'incidence de la PB, en France et en Grande-Bretagne, est due essentiellement au vieillissement de la population, l'augmentation de la fréquence des pathologies neurologiques (démence), l'utilisation fréquentes des médicaments tels que les diurétiques et les psychotropes ainsi que la description de plus en plus de formes cliniques atypiques [7].

L'incidence la plus faible a été enregistrée en Turquie, elle est de 0,047 (nouveaux cas/un million d'habitants/an) [326].

Il existe une grande variation géographique de l'incidence de la PB [6] : les incidences les plus faibles ont été rapportées dans les pays arabes, de l'Europe de l'Est, de l'Asie et les incidences les plus élevées ont été rapportées dans les populations occidentales (Europe de l'Ouest et les USA).

Des études iraniennes sur les DBAI avaient rapporté une fréquence de la PB située entre 8,61 % et 12,5 %, elle est largement inférieure à celle du pemphigus, qui est évaluée entre 78 % et 82,9 % [59, 60].

Au Koweït, Nanda et *coll*. avaient rapporté une fréquence de la PB estimée à 27 % [57].

En Tunisie, la PB représente 23,6 % de l'ensemble des DBAI, largement derrière le pemphigus dont la fréquence est évaluée à 52,9 % [58].

En Algérie (Alger), Raissi-Karboua et *coll*. avaient rapporté sur une période de 13 ans, 603 cas de DBAI dont 429 cas de DBAI sous-épidermique (71,14 %) et 174 cas de pemphigus (28,85%). La PB était la plus fréquente des DBAI avec 176 cas, ce qui représente 29,18 % de l'ensembles des DBAI [61]. L'incidence n'a pas été précisée vu que le recrutement dans les centres hospitaliers n'était pas toujours respecté selon les régions.

Dans la région de Tlemcen, Boudghene-Stambouli et *coll.* avaient rapporté 28 cas de PB sur une période de 15 ans [62]. La PB était la plus fréquente parmi les DBAI (28 sur 55 cas) avec une incidence annuelle de 1,8 nouveau cas.

L'incidence de la PB retrouvée dans notre étude est quatre fois plus élevée que celle du pemphigus rapportée par Serradj et *coll.* au niveau de la région d'Oran. Mais le nombre de nouveaux cas par année est presque identique entre les deux affections (9,8 cas de pemphigus/8,5 cas de PB par année) (tableau XXII).

La même distribution était notée à Alger (13,4 cas de pemphigus/13,5 cas de PB par année) et à Tlemcen (1,3 cas de pemphigus/1,8 cas de PB par année). Ces résultats suggèrent une distribution égale, des deux DBAI dans la population algérienne.

Cependant, on ne peut pas conclure, vu que la période et la méthodologie des études sont différentes.

Tableau XXII : Comparaison entre le pemphigus et la PB selon l'incidence et la fréquence rapportées par les différentes études.

	Raissi-Karboua [61]	Serradj [329]	Boudghene-Stambouli [62]	Zaraa [58]	Marazza [8]	Notre étude
Pemphigus :						
n (%)	174 (28,85)	98	20 (36,3)	92 (52,9)	7 (4,16)	NC
Incidence*	-	1,35	-	8,62	0,6	
Cas/année	13,4	9,8	1,3	8,4	3,5	
PB :						
n (%)	176 (29,18)	-	28	41 (23)	140 (83,3)	17
Incidence*	-	-	-	3,84	12,1	5,17
Cas/année	13,5	-	1,8	4	70	8,5
Type d'étude	Rétrospective	Rétrospective	Retrospective	Rétrospective	Prospective	Prospective
Pays :	Algérie	Algérie	Algérie	Tunisie	Suisse	Algérie
Région	Alger	Oran	Tlemcen			Oran

PB : Pemphigoïde bulleuse, NC : Non concerné par l'étude,

* : Nouveaux cas /un million d'habitants /an.

L'âge :

La PB est une pathologie du sujet âgé, son incidence augmente considérablement avec l'âge. Joly et *coll.* ont rapporté une incidence de 507 cas/million d'habitants/an chez les sujets âgés de 85 ans ou plus [7].

Dans l'étude de Jung et *coll.*, le risque de développer une PB chez les sujets âgés de plus de 90 ans est de 300 fois plus élevé par rapport aux sujets âgés de moins de 60 ans [63].

Dans notre étude, l'âge moyen était de 72,21 ans avec des limites allant de 35 ans à 99 ans.

L'âge moyen rapporté en Europe est supérieur à celui de notre série, il est de 82,6 ans en France et de 80 ans en Grande-Bretagne [7, 52].

L'âge moyen retrouvé dans notre étude se rapproche de celui rapporté par d'autres auteurs, en Allemagne par Zillikens (73,7 ans) et Jung (73,6) ans, en Roumanie par Baican (73 ans) [63, 330, 331].

Par contre, l'âge moyen rapporté en Tunisie par Zaraa (68,6 ans) et au Koweït par Nanda de (65,2 ans) est nettement inférieur à celui de nos patients [57, 58].

En Algérie, la moyenne d'âge rapportée dans la série de Raissi-Karboua et *coll.* était de 57 ans avec des limites de 6 mois à 95 ans [61]. Elle est largement inférieure à celle de nos malades. Ceci peut être expliqué par l'inclusion de trois formes pédiatriques dans cette étude, qui ont probablement influencé sur l'âge moyen (tableau XXIII).

L'âge avancé des patients atteints de PB dans notre étude est dû probablement au vieillissement de la population algérienne. En effet les caractéristiques démographiques de notre population se rapprochent de la société occidentale.

La PB touche rarement les sujets de moins de 60 ans, dans notre série, nous avons décrit 8 cas (21%) de PB du sujet jeune.

Bourdon-Lanoy et *coll.* ont étudié les caractéristiques de la PB du sujet jeune, dans une série de 74 cas de PB de moins de 60 ans. Ils ont constaté qu'elle est plus sévère et les lésions céphaliques sont plus fréquentes (un tiers des cas). Les auteurs ont suggéré le rôle des anticorps anti-BP180 dans cette forme particulière du sujet jeune [67].

Dans notre étude, nous avons constaté une atteinte muqueuse plus fréquente dans la PB du sujet jeune (50% vs 13,3 %). Un échantillon plus représentatif que le nôtre serait nécessaire pour décrire les caractéristiques de cette forme particulière du sujet jeune, dans notre population.

Le sexe :

Une prédominance féminine était rapportée dans la plupart des études. Par contre, en Tunisie, Zaraa et *coll.* avaient rapporté une prédominance masculine avec un sexe ratio (F/M) de 0,64 (tableau XXIII).

Dans notre étude, la répartition est égale entre les sujets de sexe féminin et les sujets de sexe masculin avec un sexe ratio de 1 (19 femmes/19 hommes).

Dans la série de Raïssi-Karboua et *coll.*, le sexe ratio était de 1,3 avec une prédominance féminine, cette distribution est différente de la nôtre. Le sexe ratio rapporté par Sobhan (F/M : 1,1) en Iran et par Jung (F/M : 1,04) et Zillikens (F/M : 1,1) en Allemagne, est proche de celui décrit dans notre étude (tableau XXIII).

Tableau XXIII : Comparaison des études selon le sexe ratio et l'âge moyen

	Sobhan [60]	Jung [63]	Raïssi-Karboua [61]	Zaraa [58]	Notre étude
Sexe ratio (F/M)	1,1	1,04	1,3	0,64	1
Age moyen	71,19	73,7	57	68,6	72,21

Dans l'étude de Marazza et *coll.* et de Joly et *coll.*, l'incidence de la PB est élevée chez les femmes avec respectivement 13,3/un million et 25,7/un million dans le sexe féminin et 10,6/million et 17,5/un million dans le sexe masculin [7, 8]. Cependant, après l'âge de 80 ans, une prédominance masculine de la PB était notée.

En Europe, il existe une prédominance féminine dans la tranche des sujet âgés, donc le sexe féminin est plus susceptible d'être touché par la maladie [6]. Dans notre population générale, le sexe ratio est de 0,99 au niveau de la région d'Oran [324]. Cette distribution démographique de la population générale a peut-être influencé la répartition de la PB selon un sexe ratio de 1.

XIV.6.2. Facteurs associées

Antécédents d'affections neurologiques et psychiatriques :

Plusieurs études ont suggéré la relation entre la PB et certaines comorbidités, surtout les affections neurologiques. Auparavant, des études descriptives ont confirmé cette association [332]. Puis des études de type cas-témoins ont démontré que l'association des affections neurologiques au cours de la PB constitue un facteur de risque.

Dans notre étude, la prévalence des affections neurologiques était de 36,8 % chez les cas et de 8 % chez les témoins ($p : < 10^3$). Nos résultats sont compris dans l'intervalle des différentes prévalences rapportées dans la littérature (21% et 55,8 %).

Les plus faibles prévalences ont été rapportées en Grande-Bretagne et aux USA avec respectivement 21,6 % et 23 % [72, 76].

En France et en République Tchèque, la fréquence des maladies neurologiques est plus élevée que celle décrite dans notre étude. Les chiffres avoisinent les 50 % (Tableau XXIV).

Sur le plan physiopathologique, plusieurs hypothèses ont été émises concernant l'association avec les maladies neurologiques. Parmi ces hypothèses, la plus pertinente est celle d'une réaction croisée entre l'antigène BPAG1-e qui est exprimé dans le tissu épithélial et son isoforme BPAG1-a identifié dans le tissu neuronal cérébral [333].

Au cours des maladies neurologiques, la dégénérescence cérébrale déclenche initialement la production des anticorps contre l'isoforme neuronal. Puis secondairement, une réaction croisée avec les antigènes cutanés déclenche la PB [227, 334].

Dans notre étude, hormis l'indice de Karnofsky ($p : 0,008$) qui est plus bas et l'âge moyen ($p < 0,001$) qui est plus élevé dans le groupe avec des affections neurologiques, la comparaison entre les cas de PB avec affections neurologiques et les cas de PB sans affections neurologiques n'a pas objectivé de différence significative. Ce résultat était prévisible, vu le retentissement des maladies neurologiques sur l'état général, dans le groupe avec affections neurologiques.

Nos résultats rejoignent ceux retrouvés par Chevalier *et coll.* [323] pour l'indice de Karnofsky et par Cordel *et coll.* [332] concernant l'âge moyen.

Taghipour et *coll.* n'ont pas trouvé de profil sérologique spécifique des anticorps anti-BP 230 et BP180 dans la PB associée aux maladies neurologiques [335], comme ce fut le cas dans notre étude.

Tableau XXIV : Comparaison des études selon la prévalence des affections neurologiques au cours de la PB

Référence/ année/ pays	Type d'étude	n (PB/Témoins)	(%) PB/ Témoins
Teixeira/ 2014/ France [73]	cas-témoins	77 / 176	55,8 vs 20,5
Jedlickova /2010/ RT [336]	cas-témoins	89 / 89	42,7 vs 19,1
Taghipour/ 2010/ GB [72]	cas-témoins	90 / 141	46 vs 11
Brick/ 2014/ USA [76]	cas-témoins	87 / 141	23 vs 4
Kibsgaard/ 2015/ Danemark [24]	série de cas	98	37,7
Langan/2011/GB [337]	cas-témoins	868 / 3453	21,6 vs 9,6
Chevalier/2016/ France [323]	série de cas	178	47,2
Notre étude/ 2016 / Algérie	Cas-témoins	38 / 75	36,8 vs 8

RT : République Tchèque, GB : Grande Bretagne, USA : Etat Unis d'Amérique

L'étude cas-témoins nous a permis de constater que la présence d'antécédents neurologiques augmente de 8 fois le risque de survenue de la PB. En analyse multivariée, l'AVC augmente de 9 fois ce risque et la démence de 6 fois. Ces chiffres sont proches de ceux observés par Teixeira et Brick (tableau XXV) [73, 76].

D'autres études ont rapporté un risque plus faible avec l'AVC et la démence. [319, 337]. Pour la maladie de Parkinson et les affections psychiatriques, nous n'avons pas constaté de différence significative entre les cas et les témoins.

La relation entre la maladie de Parkinson et la PB n'a pas été retrouvée dans notre étude, on a enregistré un cas de maladie de parkinson dans chaque groupe.

Bastuji-Grain *et coll.* avaient retrouvé une association significative avec la maladie de Parkinson (OR : 2,16) [75].

Aucun antécédent d'épilepsie n'a été enregistré dans notre population d'étude. Par contre, Brick *et coll.* ont rapporté une prévalence de l'épilepsie de 4,7 % avec un OR de 11,54 [76].

Des études plus puissantes sur le plan épidémiologique ont confirmé ces différentes associations avec la PB, telle que l'étude cas-témoins nichée dans une cohorte, réalisée par

Chen et *coll.* dans la population taïwanaise, qui a totalisé 3485 cas de PB et 17425 témoins [9].

Tableau XXV: Comparaison des études selon les différentes affections neurologiques associées la PB

	Toutes les affections neurologiques	AVC	Démence	Maladie de Parkinson
Kwan/ 2015/ [319] Malaisie	44,2 % OR : 3,5 p= 0,011	30,2 % OR : 1,9 NS	20,9 % - p= 0,02	2,3 % - p= 1
Brick/ 2014 [76] USA	23 % OR : 6,85 p < 0,001	-	10 % OR : 6,75 p= 0,002	3 % OR : 9 NS
Teixeira/2014 [73] Portugal	55,8 % OR : 5,36 p < 0,001	35,1 % OR : 8,10 p < 0,001	37,7 % OR : 5,25 p < 0,001	5,2 % OR : 4,91 NS
Langan/ 2011[337] Grande-Bretagne	21,6 %	8 % OR : 1,8 p < 0,001	7 % OR : 3,4 p < 0,001	3 % OR : 3 p < 0,001
Notre étude/ 2016 Algérie (Oran)	36,8 % OR : 8,16 p < 0,001	18 % OR : 9,44 p= 0,008	13,2 % OR : 6,44 p < 0,035	2,6 % -

Une étude cohorte incluant 9317 PB, réalisée par Hui Ong et *coll.* avait démontré que la présence d'une affection neurologique motrice augmente de 3 fois le risque de survenue de la PB [77].

Dans notre série de PB, nous n'avons pas noté d'affections neurologiques motrices, telles que la sclérose latérale amyotrophique.

Chez nos malades, les affections psychiatriques étaient associées à la PB dans 7,9 % des cas, nous n'avons pas noté de différence significative avec les témoins.

Par contre, dans l'étude de Bastuji-Garin et *coll.* la présence de trouble unipolaire ou bipolaire augmente de 5 fois le risque de survenue de la PB [75]. Chen et *coll.* ont noté que la schizophrénie augmente de 2 fois ce risque [9].

Les résultats de notre étude confirment l'association de la PB aux maladies neurologiques.

Il faut noter, que la présence d'un AVC ou d'une maladie dégénérative confine le malade au lit, rendant ainsi la prise en charge de la PB plus complexe avec un risque élevé de mortalité [75, 323].

Autres comorbidités associées à la PB :

En dehors des affections neurologiques, d'autres pathologies ont été décrites, comme facteurs de risque de la PB :

L'hypertension artérielle :

Dans notre étude, la prévalence de l'HTA était de 42,1 % chez les cas. Elle constitue la pathologie la plus associée à la PB. Mais, il n'existait pas de différence significative avec les témoins ($p : 1$).

Dans la littérature, la prévalence de l'HTA varie entre 31 et 60 % [71, 312, 314] (tableau XXVII). Aucune étude cas-témoins n'a identifié l'HTA comme facteur de risque de la PB [71, 336].

Tableau XXVI: Comparaison des études selon l'association de l'hypertension artérielle au cours de la PB

HTA	Li et coll [71]	Gual 2013 [312]	Teixeira [73]	Notre étude
Fréquence	31 %	59,8 %	58,4 %	42,1 %
OR	1,05	-	0.46	0,97
IC à 95%	(0,67- 1,62)	-	(0,26 – 0,83)	0,44 – 2,15
p	NS	-	0,008	0,95
Type d'étude	Cas--témoins	Descriptive	Cas-témoins	Cas-témoins

Le diabète :

Durant les années 80, Chuang et *coll.* avaient décrit dans une étude cas-témoins une prévalence de diabète de l'ordre de 20 % dans le groupe PB et de 2,5 % chez les témoins ($p : 0,004$). Les auteurs ont conclu à une association significative entre le diabète et la survenue de PB.

Chez nos malades, le diabète était associé à la PB dans 29 % des cas et dans 16 % des cas chez les témoins. En analyse bivariée, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes ($p : 0,28$). En analyse multivariée, nos résultats sont similaires à ceux décrits par la plupart des études récentes, qui ne considèrent pas le diabète comme facteurs de risque de la PB [71, 73] (tableau XXVII).

Tableau XXVII: Comparaison des études selon l'association du diabète à la PB

Diabète	Li et coll [71]	Gual et coll [312]	Bastuji-Garin [75]	Notre étude
Fréquence	14 %	22,7 %	6 %	29 %
OR	1.8	-	1,26	1,5
IC à 95%	(0.93 – 3.46)	-	-	0,44 – 5,14
p	0,1	-	NS	0,51
Type d'étude	Cas-témoins	Descriptive	Cas-témoins	Cas-témoins

L'insuffisance rénale chronique :

La fréquence des pathologies rénales chroniques, rapportées dans la littérature au cours de la PB, est comprise entre 5 % et 11,4 % [71, 312, 314]. Cependant, aucune étude cas-témoins n'a objectivé de relation entre la PB et les pathologies rénales chroniques [71]. Nous avons noté dans notre étude 5 cas d'IRC (13,1 %) dans le groupe PB et 2 cas (2,6 %) dans le groupe témoins. L'analyse en régression logistique univariée nous a permis de constater une association significative avec la PB (OR : 5,5 et $p : 0,047$). Mais en régression logistique multivariée, cette association a disparu du modèle (OR : 5,11 et $p : 0,07$).

L'association avec l'IRC peut être expliquée dans notre étude par la prévalence élevée de l'HTA et du diabète dans le groupe PB. Ces deux pathologies sont les principales étiologies de l'IRC.



Tableau XXVIII: Comparaison des études selon l'association d'une insuffisance rénale chronique au cours de la PB

IRC	Li et coll [71]	Gual et coll [312]	Cai et coll [314]	Notre étude
Fréquence	5 %	9,28 %	11,4 %	13,1 %
OR	0.56	-	-	5,11
IC à 95%	(0.25 – 1.27)	-	-	0,86 – 30,20
p	0,13	-	NS	0,07
Type d'étude	Cas-témoins	Descriptive	Cohorte (étude de survie)	Cas-témoins

Néoplasie :

L'association PB et néoplasie est un sujet de controverse. L'existence de PB bulleuse paranéoplasique est largement débattue [338].

Dans notre étude, deux patientes avaient des antécédents de carcinome mammaire. Le lien entre PB et néoplasie chez ces deux patientes n'a pas été établi. Elles ont présenté toutes les deux une forme classique avec une bonne réponse la corticothérapie.

Des études japonaises ont rapporté une forte prévalence des néoplasies au cours de la PB, estimée entre 5,8 % et 10,4 % [85],[86] . Les cancers digestifs étaient les plus rencontrés avec la PB [86].

Dans notre étude, la comparaison avec les témoins n'était pas possible. En effet, un nombre important de nos témoins était choisi parmi les patients qui ont été pris en charge pour des néoplasies cutanées malignes (53,3 % de nos témoins).

Des études récentes avec un nombre important de sujets n'ont pas objectivé d'association significative entre la PB et les néoplasies telles que l'étude de Hui Ong et coll. [87].

Schulze et coll, dans une étude réalisée entre 2008 et 2011, englobant une population de 8,3 millions patients, ont constaté une association significative entre les hémopathies malignes et la PB, OR : 2,55 ($p < 0.001$) [339]. Il faut noter que la prévalence des hémopathies malignes était très élevée dans cette large cohorte (49 %).

Ces résultats discordants peuvent être expliqués par une différence dans les méthodologies et les populations de malades. Les études japonaises ont décrit des PB associées à des néoplasies

digestives, ceci est probablement lié à une forte prévalence des cancers digestifs dans la société japonaise.

D'après Balestri et *coll*, une néoplasie doit être évoquée devant : une forme à début précoce, des antécédents de néoplasie, des signes cliniques en faveur d'une néoplasie et une résistance aux traitements immunosuppresseurs [338].

Tableau XXIX: Comparaison des études selon l'association d'une néoplasie au cours de la PB

Néoplasies	Li [71]	Teixeira [73]	Hui Ong [77]	Notre étude
Fréquence	7 %	10,4 %	0,032 %	5,26 %
OR	4.95	-	0.96	-
IC à 95%	(1,40 – 17,54)	-	(0,88 – 1,04)	-
p	0,027	-	NS	
Type d'étude	Cas-témoins	Descriptive	Cohorte	Descriptive

Psoriasis :

Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de cas de psoriasis associés à la PB.

Ohata et *coll*. avaient décrit dans une série de 145 patients atteints de DBAI associées au psoriasis, une prévalence de 63,3 % de PB. Sur le plan physiopathologique, on a suggéré des altérations antigéniques au niveau de la membrane basale, induites par les traitements physiques du psoriasis (ultra-violet), qui sont à l'origine du déclenchement de la PB [136].

L'identification du psoriasis comme facteur de risque de PB est contradictoire.

Chen et *coll*. avaient rapporté une augmentation de 2 fois le risque de développer une PB si le psoriasis existait dans les antécédents [9]. Dans l'étude de Bastuji-Garin, l'association entre le psoriasis et la PB n'était pas significative [75].

Thrombose :

Plusieurs études ont démontré une activation de la cascade hémostatique au cours de la PB. Marzano en 2009 [81] puis Tedeschi en 2015 [83] ont démontré que les éosinophiles activent la cascade hémostatique au cours de la PB. Une corrélation entre les marqueurs biologiques de la cascade hémostatique et la sévérité de la maladie était constatée par les auteurs [81, 83], suggérant un risque élevé de thrombose au cours de la PB.

Cugno et *coll.* ont rapporté une augmentation de 15 fois le risque de survenue d'une thrombose veineuse au cours de la phase aigüe de la PB [340]. Ce risque est corrélé avec la sévérité de la maladie et les facteurs de risques associés.

Nous avons noté un cas de PB avec des antécédents de thrombose veineuse, l'évaluation du risque thrombotique n'était pas possible avec l'étude cas-témoins. Une étude de survie est mieux adaptée pour mesurer cette complication.

Le risque de thrombose au cours de la PB nous impose une surveillance étroite de nos patients, particulièrement au cours de la phase aigüe. Un traitement prophylactique anti-thrombotique semble nécessaire au cours de la phase aigüe, surtout chez les sujets alités.

Prise de médicaments au long cours :

Les médicaments sont incriminés dans l'induction de plusieurs maladies auto-immunes (le lupus et le pemphigus). De nombreux cas de PB déclenchés par la prise de médicaments ont été rapportés dans la littérature. Les médicaments les plus incriminés sont les antihypertenseurs, les diurétiques, les neuroleptiques et les antibiotiques [115-118] .

Devant ce constat, plusieurs hypothèses ont été émises concernant la PB induite par les médicaments. Pour évaluer le rôle des médicaments dans le déclenchement de la PB, des études cas-témoins ont été réalisées en France (Bastuji-Garin et *coll.* 1996 et 2011) [75, 89] et en Grande-Bretagne (Lloyd-Lavery et *coll.* en 2013) [90].

Dans notre étude, la prise de médicaments au long cours avant l'apparition de la PB était constatée dans 64,8 % des cas, les antihypertenseurs étaient les plus utilisés (44,7 %). La prise de diurétiques avant l'apparition de la PB était notée dans 13,1 % des cas.

Nos chiffres sont largement inférieurs à ceux rapportés par Lloyd-Lavery, qui a retrouvé 62,8 % de cas de PB sous antihypertenseurs et 41,9 % sous diurétiques.

L'étude de Bastuji-Garin et *coll*, réalisée en 1996, avait identifié les diurétiques comme étant associés à la PB, particulièrement la spironolactone avec un OR de 2,8 (p : 0,001) [89]. Puis en 2011, la même équipe a confirmé cette association. En plus de la spironolactone, qui augmente de 2 fois le risque de survenue de la PB, les neuroleptiques (phénothiazines) ont été aussi inclus comme facteurs de risque de la PB (OR : 3,7) [75].

En Angleterre, Lloyd-Lavery et *coll*. avaient incriminé les diurétique de l'anse (Furosémide) (OR : 3,8) [90].

Aucun diurétique n'a été identifié comme facteurs de risque chez nos malades.

Dans notre étude, les neuroleptiques ont été pris dans 13,1 % des cas. L'analyse en régression logistique univariée avait montré une association significative entre la PB et les neuroleptiques avec un OR de 11,21 (IC 95% 1,26 –99,77) et (p : 0,03).

Après l'analyse multivarié les neuroleptiques n'avaient pas été retenus comme facteurs de risque de la PB (OR : 6,3 et p :0,12).

Tableau XXX: Comparaison des études selon les médicaments associés à la PB

	Bastuji-Garin [89] (1996)	Bastuji-Garin [75] (2011)	Lloyd-Lavery [90] (2013)	Notre étude 2016
Diurétiques	36,2 %	36,3 %	41,9 %	13,1 %
Spironolactone	12,9 % OR : 3,1 IC 95% : (1,4 – 7,1) p= 0,001	12,9 % OR : 2,3 IC 95% (1,2 – 4,46) p= 0,013	3,5 % OR : 0,9 IC 95 % (0,2 – 4,0) p= 0,93	2,6 % OR : 0,48 IC95% (0,05–4,44) p= 0,51
Furosémide	14,7 % OR : 1,2 IC 95% : (0,6 – 2,3) NS	24,4 % OR : 1,21 IC95% (0,79–1,84) p= 0,38	23,3 % OR : 3,8 IC 95% : (1,5 – 9,7) p= 0,006	10,5 OR : 1,64 IC95% (0,41–6,52) p= 0,47
Neuroleptiques	15,5 % OR : 2 IC 95% : (1,0 – 4,1) p< 0,03	52,7 % OR : 3,7 IC95% (1,21-11,3) p= 0,022	23,3 % OR : 3,3 IC95% (0,6 – 18,7) p=0,18	10,5 % OR : 6,35 IC95% (0,6–66,33) p=0,12
Type d'étude	cas-témoins	cas-témoins	cas-témoins	cas-témoins

XIV.6.3. Aspects cliniques :

Indice de Karnofsky :

L'indice de Karnofsky permet d'apprécier l'état général du patient. Dans notre étude, l'indice de Karnofsky moyen était de $65 \pm 23,56$ %. Nous avons constaté une différence significative ($p < 0,001$) entre l'indice moyen dans la PB avec les affections neurologiques et l'indice moyen dans le groupe sans affections neurologiques (42,86 vs 77,92). L'existence des comorbidités associées, particulièrement neurologiques et l'âge avancé abaissent le score de Karnofsky.

Phoon et *coll.* avaient rapporté qu'un indice de Karnofsky bas (< 60) constitue un facteur de risque dans la survenue des complications infectieuses au cours de la PB [318].

Dans une étude réalisée par Joly et *coll.* sur les facteurs associés à la mortalité chez les patients avec une PB, l'indice de Karnofsky bas (< 40) et l'âge (> 83 ans) sont des facteurs liés à une mortalité élevée [255].

Dans notre étude cas-témoins, la comparaison entre les cas et les témoins concernant l'état général n'a pas été réalisée. En fait, l'indice de Karnofsky n'a pas été mentionné dans les dossiers de témoins sélectionnés.

Sévérité selon le nombre de nouvelles bulles par jour :

Il n'existe pas de consensus concernant la définition de la sévérité de la PB.

Le groupe français des bullozes définit la PB multi-bulleuse ou extensive par un nombre de nouvelles bulles (> 10 bulles /jour) et une PB modérée ou pauci bulleuse par un nombre de nouvelles bulles (≤ 10 bulles /jour).

Dans notre étude, 20 patients (52,6 %) avaient présenté une forme extensive et 18 patients (47,4 %) avaient développé une forme modérée.

Cette classification a été utilisée pour la première fois, par l'équipe de Joly et *coll.* dans un essai clinique [22]. Puis elle a été reprise dans d'autres essais et études descriptives.

La proportion des formes extensives, constatée dans notre étude, est proche de celle rapportée par Joly et Chevalier [323] (tableau XXXI).

Dans notre étude, la comparaison entre le groupe des PB extensives et le groupe des PB modérées avait permis de constater une différence significative ($p : 0,016$) concernant la prescription des dermocorticoïdes seuls. Les dermocorticoïdes ont été utilisés dans 72,7 % des cas de PB modérée.

La classification de la sévérité selon le nombre de nouvelles bulles par jour est une méthode simple et rapide. Elle permet de guider la prise en charge en fonction de la sévérité. Cependant, cette classification présente des limites, surtout devant des formes avec prédominance de lésions non bulleuses (urticariennes, érythémateuses).

Tableau XXXI: Comparaison des études selon la sévérité de la PB

	Joly [13]	Fichel [23]	Chevalier [323]	Notre étude
PB extensive > 10 bulles/jour	55,1 %	44,2 %	52,8 %	52,6 %

Lésions associées aux bulles :

Sur le plan clinique, en plus des lésions bulleuses, nos patients avaient présenté dans la majorité des cas des lésions associées, à type de plaques urticariennes (60,5 %) ou inflammatoires (63,2 %).

Dans un cas, les lésions étaient érythémato-squameuses psoriasiformes sous forme d'érythrodermie.

Dans notre étude, les lésions urticariennes et/ou érythémateuses étaient associées aux bulles au moment du diagnostic, donc le diagnostic clinique de PB était évident.

Le diagnostic de la PB est difficile devant des lésions urticariennes ou érythémateuses isolées, surtout au cours de la phase prodromale.

Hannon et *coll.* avaient identifié des lésions urticariennes isolées dans 4 % des cas de PB [148].

Dans une série de 54 cas de PB, Kulthanan et *coll.* avaient objectivé 39,7 % de lésions urticariennes [80].

La forme érythrodermique de la PB est très rare, la plupart des cas décrits sont de sexe féminin [179, 180]. L'érythrodermie était souvent associée aux bulles et aux érosions.

Dans notre cas, il s'agissait d'une patiente qui a présenté un tableau d'érythrodermie desquamative très prurigineuse surmontée de bulles et d'érosions. La présence de bulles et les résultats de l'histologie et de l'IFD ont rendu le diagnostic de PB plus aisé.

Les lésions dysidrosiques palmo-plantaires étaient identifiées dans 31,6 % de nos malades. Elles sont associées aux lésions bulleuses sur le reste du corps, chez tous les malades.

Esmaili et *coll.* avaient rapporté des lésions dysidrosiques dans 8,2 % des cas [205].

Les lésions dysidrosiques isolées posent un problème diagnostique. Le tableau clinique peut mimer un eczéma ou une dysidrose palmo-plantaire [341]. Dans les formes dysidrosiques isolées, on a suspecté des facteurs déclenchant tels que les traumatismes répétés [189].

Après un mois de traitement d'attaque, l'une de nos patientes avait présenté sur les anciennes lésions des nodulaires hyperkératosiques à type de prurigo. Chez cette patiente, les lésions bulleuses typiques ont précédé l'apparition de nodules hyperkeratosiques, donc le tableau de PB était évident.

Plusieurs cas de PB nodulaire ont été rapportés dans la littérature [173], la plupart des malades sont âgés, de sexe féminin et les lésions siègent au niveau des extrémités. C'est le cas pour notre patiente.

Généralement cette forme s'accompagne d'un faible titre d'anticorps. Dans notre cas, nous avons noté un taux élevé d'anticorps anti-BP 230 (190 U/ml) et BP180 (200 U/ml) [172].

Les auteurs ont suggéré dans cette forme un titre bas auto-anticorps, qui est incapable d'induire un décollement, mais peut provoquer des lésions nodulaires [154].

Dans notre série, quatre patients (10,5 %) avaient présenté des lésions séquellaires à type de pigmentations post-inflammatoires et deux (5,26 %) avaient des cicatrices à type de grain de milium. Les séquelles à type de pigmentations sont habituelles, mais les cicatrices à type de grain de milium sont exceptionnelles.

Les lésions bulleuses et urticariennes étaient étendues avec une inflammation intense, dans les deux cas avec des grains de milium.

La présence de grains de milium au cours d'une PB fait discuter d'autres BDAI sous-épidermiques telles que l'EBA dans sa forme inflammatoire et la dermatose à IgA linéaire. Dans notre étude, la multiplication des examens immunologiques (IFI sur une peau clivée et test ELISA) nous a permis de poser le diagnostic de PB et d'éliminer les autres DBAI sous-épidermiques.

Intensité du prurit :

Au cours de la PB, le prurit est quasi constant, sa répercussion sur la qualité de vie est à prendre en considération, surtout chez les sujets âgés.

Dans notre étude, le prurit était présent chez la totalité des malades. Il était souvent modéré (57,9 %) ou intense (39,5 %). Schröder et coll. avaient noté dans une série de 30 dermatoses auto-immunes, que l'origine du prurit était attribuée à la PB dans plus de 50% des cas [342].

Certains patients peuvent présenter des tableaux atypiques de PB avec un prurit intense et des excoriations sans bulles. Dans ce cas, le diagnostic de PB reste difficile à poser [149].

La présence d'un prurit, au cours de la PB, peut être expliquée par une inflammation importante provoquée par les dépôts auto-anticorps et la xérose cutanée due à l'âge avancé des patients.

Dans le score PBDIA, on a inclus le prurit comme index subjectif de la PB, le score attribué est de 30 point. Ceci montre toute l'importance donnée pour ce signe fonctionnel dans la PB [250].

Sévérité selon les territoires anatomiques atteints :

L'appréciation de l'étendue des lésions a été obtenue dans notre étude, par la division du corps en sept territoires anatomiques. Plus de 92 % de nos patients avaient plus de deux sites anatomiques touchés et dans 7,9 % des cas la PB était limitée (maximum 2 sites atteints).

Pour apprécier l'étendue des lésions, nous avons utilisé la même méthode que Le Blanc et coll.[343].

Nous avons utilisé cette méthode parce qu'elle est facile et elle permet d'évaluer rapidement la sévérité de la PB.

D'autres auteurs ont utilisé la règle des 9, employée chez les brûlés pour calculer la surface cutanée atteinte. La PB de sévérité légère est définie par une surface cutanée atteinte de moins de 20 %. La PB modérée par une surface atteinte comprise entre 20 et 30 %. La PB sévère par une surface cutanée atteinte supérieure à 30 % [65].

Actuellement, il existe des scores de sévérité plus précis, tels que le score ABSIS et le score PBDIAI.

Nous n'avons pas utilisé le score PBDAl pour des raisons pratiques. Le score PBDAl est calculé en répondant à 360 items (score de 0 à 360). Afin d'éviter de surcharger notre questionnaire, nous avons opté pour la méthode des territoires anatomiques.

Atteinte muqueuse :

Dans notre étude, l'atteinte de la muqueuse buccale était présente dans 21,1 %. Aucun malade n'a présenté d'atteinte de la muqueuse génitale.

L'atteinte de la muqueuse buccale est rare dans la PB, elle est présente dans 10 à 30 % des cas. Nos chiffres sont en concordance avec la littérature. Par contre, dans les séries françaises, l'atteinte est moins fréquente, elle est située entre 5 et 15 % [323, 343].

Des chiffres plus élevés ont été rapportés en Iran par Esmaili et coll.(27 %) et au Koweït par Nanda et coll. (37%) (Tableau XXXII).

Tableau XXXII : Comparaison des études selon l'atteinte muqueuse

	Esmaili [205] n= 122	Nanda [57] n= 43	Chevalier [323] n= 178	Notre étude n= 38
Atteinte muqueuse	27 %	37 %	15 %	21 %

Critères diagnostics de la PB :

L'application des critères diagnostics cliniques sur nos patients nous a permis de poser le diagnostic clinique dans 89,5 % des cas (3 ou 4 critères). Quatre malades n'ont pas répondu aux critères diagnostics (2 critères). Les deux critères qui n'ont pas été satisfaits par les quatre malades sont l'âge (< à 70) et l'atteinte muqueuse. Cependant, ils avaient tous une IFI (marquage du versant épidermique) ou un test ELISA positif.

Les critères diagnostics permettent de suspecter une PB avant de la confirmer par des examens complémentaires. Dans certaines formes atypiques qui ne répondent pas aux critères, le recours aux examens immunologiques est indispensable.

Les critères diagnostics ont une sensibilité de 86 % et une spécificité de 90 %, si trois critères sont présents [243].

Dans notre étude, nous avons évalué la sensibilité des critères à 89,5 %. Elle est comprise dans l'intervalle des sensibilités rapportées par Vaillant et Joly [242, 243] (tableau XXXIII).

Nous n'avons pas calculé la spécificité. Cette dernière est calculée dans des études d'évaluation de test diagnostic et ce n'est pas le cas de notre étude.

Tableau XXXIII : Comparaison des études selon la sensibilité et la spécificité des critères diagnostics cliniques

Critères diagnostics	Vaillant [242]	Joly [243]	Notre étude
Sensibilité	90 %	86 %	89,5 %
Spécificité	83 %	90 %	-

XIV.6.4. Examen complémentaire :

Taux de PNE :

Dans notre étude, le taux moyen des éosinophiles circulants était de 1489 éléments/mm³, une hyperéosinophilie sanguine était notée dans 59,3 % des cas.

Le taux moyen des éosinophiles circulant enregistré dans notre étude est inférieur par rapport au taux moyen rapporté par Bourdon-Lanoy et Tedeschi [67, 83], qui sont respectivement de 1920 éléments/mm³ et de 1826 éléments par mm³. L'hyperéosinophilie (> à 500 éléments/mm³) était constatée chez 59,3 % de nos malades, elle était de 64 % dans l'étude de Bourdon-Lanoy [67] et de 18 % dans l'étude de Tedeschi [83].

Terra *et coll.* avaient démontré qu'après application des dermocorticoïdes, le taux des éosinophiles redevient normal au bout de 6 jours de traitement en moyenne [261].

D'après Tedeschi, le taux d'éosinophiles n'est pas corrélé avec la surface cutanée atteinte et le score ABSIS [83].

Le dosage des éosinophiles au cours d'une DBAI permet d'orienter le diagnostic vers la PB, quand le taux est élevé.

Examen histopathologique :

Sur le plan histopathologique, le décollement sous-épidermique était noté chez tous nos patients. Dans un cas, on a retrouvé une réépithélialisation du toit de la bulle.

Le contenu de la bulle était mixte, formé par des PNE et des PNN dans 65,8 % des cas et à prédominance de PNE dans 31,6 % des cas.

Dans l'étude de Courville et *coll.*, la présence de PNE dans l'épiderme (avec ou sans spongiose) était objectivée dans 50 % des cas [209].

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés au contenu de la bulle, qui est à prédominance de PNE dans 31,6 %. Nos chiffres sont inférieurs par rapport à ceux rapportés par Courville [209], probablement en raison de la non comptabilisation des cas de spongiose à éosinophile dans notre étude.

Nos résultats concernant la margination des PNE sont proches de ceux rapportés par Courville et *coll.* (71 % vs 73,7 %) (tableau XXXIV).

En fait, Courville et *coll.* avaient identifié 7 critères en faveur du diagnostic histologique de PB. La présence d'un clivage jonctionnel et l'existence d'une margination de PNE le long de la jonction dermo-épidermique sont considérés comme les deux critères majeurs.

La présence de polynucléaires éosinophiles dans l'épiderme, l'absence de nécrose kératinocytaire, l'absence de vascularite, l'absence d'acantholyse et l'absence de fibrose dermique sont considérés comme les 5 critères mineurs.

La présence de tous les critères était en faveur d'une image histologique très évocatrice de PB, retrouvée dans 50% des cas. Dans 37% des cas, l'image était évocatrice (1 critère majeur et 3 critères mineurs). L'image histologique n'était pas spécifique dans 13% des cas (formes atypiques).

Tableau XXXIV: Comparaison des études selon les résultats de l'histologie

	Courville et <i>coll.</i>	Notre étude
PNE dans l'épiderme	50 %	31,6 %
Margination des PNE	71 %	73,7 %

Immunofluorescence directe :

L'IFD était positive chez tous les malades inclus. Des dépôts mixtes à IgG et C3 ont été objectivés dans 73,7 % des cas.

Chaidemenos et *coll.* avaient noté 87 % de dépôts mixtes [344] et Mysorekar et *coll.* avaient noté 83 % de dépôts mixtes (IgG+C3) [345]. Les dépôts de C3 seuls ont été retrouvés dans un tiers des cas dans l'étude de Chaidemenos et dans 16,7 % dans l'étude de Mysorekar [344, 345].

Chez nos malades, des dépôts isolés de C3 ont été notés dans seulement 10,5 % des cas.

Les dépôts des IgG seuls ont été objectivés dans 15,8 % des cas, dans notre étude contre 3 % dans l'étude de Chaidemenos [344].

Nos résultats de l'IFD sont différents de ceux rapportés par Chaidemenos et Mysorekar, surtout en ce qui concerne les dépôts isolés de C3 ou d'IgG.

D'après les auteurs, les dépôts de C3 seuls avec une fluorescence intense sont caractéristiques de la PB et les dépôts d'IgG seuls sont rencontrés surtout dans l'EBA [344, 346].

L'intensité de la fluorescence n'a pas été recherchée dans notre étude.

Dans notre étude, l'IFI sur une peau clivée était positive (versant épidermique) dans les six cas qui avaient des dépôts isolés d'IgG seuls et le test ELISA (BP230 et PB180) était positif dans 4 cas sur 6.

Raissi-Kerboua et *coll.* avait rapporté une prévalence élevée des dépôts de C3 seuls (46%) et une prévalence basse des dépôts d'IgG associés au C3 (40 %) par rapport à notre étude (tableau XXXV) [61].

La faible prévalence des dépôts isolés de C3 dans notre étude par rapport aux autres études peut être expliquée par la nature des anticorps utilisés dans l'IFD. Dans notre cas, nous avons utilisé ceux du laboratoire DAKO, dans l'étude de Chaidemenos et Mysorekar l'origine des anticorps n'était pas précisée. Il y a aussi le siège de la biopsie qui semble influencer la nature des dépôts, ainsi les dépôts de C3 seul sont souvent rencontrés sur des biopsies faites au niveau du membre supérieur [347]. Chez nos patients, le siège de la biopsie n'a pas été précisé.

Tableau XXXV: Comparaison des études selon les résultats de l'IFD

Dépôts à l'IFD	Chaidemenos [344]	Mysorekar [345]	Raissi-Kerboua [61]	Notre étude
IgG + C3	87 %	83 %	40 %	73,7 %
C3	28,5 %	16,7 %	46 %	10,5 %
IgG	3 %	-	-	15,8 %

L'immunofluorescence indirecte :

Dans notre étude, l'IFI était positive dans 88,2 % des cas. Nous avons utilisé un BIOCHIP qui contient deux substrats : un fragment d'œsophage de singe et un fragment de peau clivée. Les dépôts étaient localisés au niveau du versant épidermique chez tous les patients qui avaient une IFI positive (30 cas).

Dans l'étude de Fichel et *coll.* l'IFI standard réalisée chez 82 patients était positive dans 73,2 % des cas et l'IFI sur peau clivée était positive dans 75,5 % des cas (37 sur 49 patients) [23].

La combinaison des critères cliniques avec une IFI positive permet d'obtenir une sensibilité de 52 % et une spécificité de 99 %. La sensibilité augmente à 98 % si l'IFI est associée à une IFD et une clinique compatible avec la BP [344].

Sardy et *coll.* ont démontré que la sensibilité de l'IFI sur œsophage de singe et sur une peau clivée est de 73 % avec une spécificité respective de 97,1 % et de 100 % [17]. Dans la même étude, l'IFI sur une peau clivée avait une meilleure valeur prédictive positive, qui est de 100 % [17].

Dans notre étude, nous avons utilisé l'IFI sur peau clivée dans le but d'éliminer d'autres DBAI sous-épidermiques, telles que l'EBA inflammatoire et la pemphigoïde p200, dont l'aspect de l'IFD et de l'IFI standard est identique à celui de la PB. Une IFI sur peau clivée montrant des dépôts au niveau du versant épidermique permet d'orientation le diagnostic vers la PB.

Dans les 4 cas qui n'ont pas répondu aux critères de diagnostics, l'utilisation de l'IFI sur peau clivée avait permis d'éliminer d'autres DBAI sous-épidermiques.

L'IFI standard et sur peau clivée trouve sa place dans les cas où l'IFD n'est pas disponible, ce qui est le cas de la plupart des centres hospitaliers, en Algérie.

L'ELISA BP230 et BP180 :

Dans notre étude, le test ELISA était réalisé chez 24 malades, l'ELISA BP230 était positive dans 60,7 % et l'ELISA BP180 dans 83,30 %.

Nos résultats sont proches de ceux retrouvés par Chevalier et Fichel [23, 323] (tableau XXXVI) . D'autres chiffres plus bas, ont été rapportés dans la littérature, par Ingen-Housz-Oro et *coll.* [348] qui sont de 53 % pour l'ELISA BP230 et de 75 % pour l'ELISA BP180.

La combinaison des deux tests permet d'augmenter la sensibilité de la BP180 de 8 %, elle passe de 79 % à 87 % [228]. Dans notre étude, la combinaison des deux tests a permis de poser un diagnostic sérologique de PB dans 23 cas.

Tableau XXXVI: Comparaison des études selon les résultats de l'ELISA

	Fichel [23]	Chevalier [322]	Notre étude
BP230 positif n (%)	72 (60)	77 (59,2)	16 (66,7)
BP180 positif n (%)	108 (90)	144 (86,2)	20 (83,3)

Plusieurs études ont confirmé la corrélation entre le titre des anticorps anti-BP180 et l'activité de la maladie [19, 231, 321] .

Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé d'association significative ($p : 0,07$) entre l'activité de la PB selon le nombre de nouvelles bulles par jour et le titre des anticorps anti-BP230 et BP180 à l'ELISA. Nos résultats sont comparables à ceux de Roussel et *coll.* qui n'ont pas noté de relation entre le titre des anticorps et l'activité de la PB [228].

L'utilisation des tests ELISA n'est pas indiquée en routine selon Roussel [228], il préconise l'utilisation de l'ELISA BP230 devant des lésions muqueuses ou quand l'ELISA BP180 est négative.

Bernard et *coll.* avaient rapporté que le titre élevé des anticorps BP180 et une IFD positive, chez les patient sous traitement ou en rémission sont des facteurs prédictifs de rechute [321].

Dans l'étude d'Ingen-Housz-Oro et *coll.* une IFD positive est meilleure par rapport aux titres des anticorps anti-BP230 et BP180, pour prédire une rechute après l'arrêt du traitement [348].

À notre connaissance, aucun centre en Algérie, n'utilise les tests ELISA dans le diagnostic de la PB. C'est un examen qui est relativement coûteux et un nombre suffisant de cas est nécessaire pour lancer la technique (entre 48 et 96 sérums). Pour une incidence 5,17 cas/un million d'habitants/an, la technique ne peut être réalisée que dans des centres qui recrutent des malades à l'échelle nationale.

XIV.6.5. Traitement :

Dermocorticoïdes :

Dans notre étude, les patients ont reçu une corticothérapie locale dans 89,5 % des cas, elle était très forte dans 58,8 % des cas (propionate de clobetasol).

La corticothérapie locale reste le traitement de première intention dans la PB, quelque soit la sévérité et l'étendue des lésions. Cette conduite thérapeutique est basée sur le premier essai thérapeutique mené par Joly et *coll.* en 2002, qui a démontré la supériorité des dermocorticoïdes (40 g/ jour de propionate de clobetasol) par rapport à la corticothérapie systémique (1 mg/kg/jour) [22].

Fichel et *coll.* ont démontré dans une étude prospective multicentrique, incluant 120 patients, que les dermocorticoïdes utilisés seuls dans 83 % des cas, ont permis d'obtenir une nette diminution des anticorps anti-BP180, confirmant ainsi leur efficacité dans la PB [23].

Dans notre étude, la corticothérapie locale seule était administrée dans 34,2 % des cas. La difficulté d'appliquer le dermocorticoïde sur tout le corps par le malade ou le personnel soignant peut expliquer le faible pourcentage de patients mis sous dermocorticoïdes.

En 2009, Joly et *coll.* avaient comparé un protocole allégé de dermocorticoïdes (propionate de clobetasol : 10-30 g/jour en attaque) sur 4 mois par rapport à un protocole standard (propionate de clobetasol : 40 g/jour en attaque) sur un an. Dans cet essai, on a démontré l'absence d'infériorité du protocole allégé, en effet le taux de survie et le taux de contrôle de la PB étaient identiques dans les deux bras. Un bénéfice en termes de survie était en faveur de la corticothérapie locale allégée uniquement dans le sous-groupe des malades ayant une PB modérée [13].

La dose moyenne des dermocorticoïdes dans notre étude est de $34,26 \pm 12,56$ g/ jour. Ces doses sont proches de celles utilisées dans le protocole allégé de Joly et *coll.*

Fichel et coll. avaient observé 24 % de rechute chez les patients traités par les dermocorticoïdes seuls [23].

Terra et coll. avaient rapporté une efficacité de la corticothérapie locale appliquée sur tout le corps dans la PB modérée et sévère. Ils ont démontré que les dermocorticoïdes ont une action locale et systémique (passage transcutané) avec des effets secondaires cutanés considérables (atrophie et purpura) et des effets systémiques acceptables [261].

En 2010, la revue Cochrane [262] avait évalué l'efficacité des différents traitements de la PB, en analysant les essais cliniques randomisés menés sur la PB. Les auteurs ont conclu à une efficacité et une bonne tolérance des dermocorticoïdes très fort, mais leur utilisation est limitée dans les formes étendues à cause des effets secondaires et des contraintes pratiques. Dans les formes modérées, le protocole allégé (propionate de clobetasol : 10-30 g/jour en attaque) est efficace avec moins d'effets secondaires.

Le groupe bulles français et les recommandations de l'Académie Européenne de Dermatologie considèrent que la corticothérapie locale forte (20 à 40 g/jour en dose d'attaque) est efficace quelque soit l'étendue des lésions [21, 244, 265].

Les recommandations anglaises préconisent l'utilisation des dermocorticoïdes forts en première intention dans les formes modérées et localisées. Par contre, leur utilisation est limitée dans les formes étendues, à cause des contraintes d'ordre pratique [241].

Notre étude (observationnelle) n'avait pas permis d'étudier la réponse aux dermocorticoïdes et leurs tolérances chez nos patients, vu que le suivi des patients n'est pas inclus dans nos objectifs.

Corticothérapie systémique :

La corticothérapie systémique a été utilisée chez 65,8 % de nos malades, la prednisone (Cortancyl®, Precortyl®) était la molécule la plus prescrite (60 %), suivie de la prednisolone (Solupred®) dans 32 % des cas et la méthylprednisolone (Solumederol®) dans 8 % des cas.

On a rapporté sept essais cliniques contrôlés qui ont utilisé la corticothérapie générale comme groupe témoin au cours de la PB [262].

Les essais menés sont de faible puissance et les critères de jugements sont variables, à l'exception de l'étude de Joly et coll.[22].

Aucun essai n'a été mené contre un placebo pour valider l'efficacité de la corticothérapie systémique dans la PB.

Gual et *coll.* avaient recensé 70,4 % de patients atteints de PB sous corticothérapie orale, dans une série de PB diagnostiquées entre 1990 et 2010 [312].

Parker et *coll.* ont rapporté dans une étude sur la mortalité de la PB entre 1998 et 2003 que les corticoïdes systémiques ont été utilisés dans 79 % des cas [65].

La fréquence de l'utilisation des corticoïdes systémiques dans notre étude était inférieure à celle rapportée par Gual et Parker. Cette différence peut être expliquée par l'inclusion dans ces deux études des patients diagnostiqués avant la publication des travaux concernant l'efficacité de la corticothérapie locale.

Les doses de la corticothérapie générale administrées ont fait l'objet de deux essais randomisés multicentriques [349, 350]. Dans un essai randomisé ouvert, on n'a pas enregistré de différence entre le groupe qui a reçu la dose de 0,75 mg/jour et celui qui a reçu la dose de 1,25 mg/ jour [349]. Dans un autre essai randomisé multicentrique en double aveugle, il n'existait pas de différence significative entre le groupe méthylprednisolone per os (dose moyenne de 1,17 mg/kg/jour) et le groupe prednisolone per os (dose moyenne de 1,16 mg/kg/jour [350].

La prednisone (Cortancyl®) constitue le corticoïde oral de référence dans la PB, [21, 241, 265], c'est le cas dans notre étude. D'autres molécules ont également été évaluées en monothérapie telles que la prednisolone ou la méthylprednisolone [264, 350].

L'utilisation de bolus de corticoïdes par voie intraveineuse, dans les premiers jours de traitement, ne semble pas présenter de bénéfice supplémentaire [351].

Dans notre étude, les doses moyennes de la prednisone étaient de $(0,48 \text{ mg} \pm 0,1) \text{ mg/kg/jour}$ et celles de la prednisolone de $(0,73 \pm 0,24) \text{ mg/kg/jour}$, ces doses sont proches de celles recommandées par Joly et *coll.* en traitement d'attaque [22]. Dans notre série, aucun patient n'a reçu de bolus de corticoïdes.

XIV.7. Conclusion :

Au terme de notre étude, qui a comporté :

- une analyse descriptive de 38 cas de PB, diagnostiqués entre janvier 2014 et décembre 2015 dans la région d'Oran (19 cas/année) ;
- une étude cas-témoins, qui a comparé les 38 cas de PB avec 75 témoins.

Nous avons dégagé le profil suivant :

La PB est une DBAI rare dans la région d'Oran, son incidence est estimée à 0,51 cas/100000 habitants/an.

L'incidence de la PB est relativement élevée par rapport à celle du pemphigus (0,13 cas/100000 habitants/an) rapportée par Serradj et coll. dans la même région.

La PB dans notre population touche surtout les sujets âgés de plus de 70 ans, avec une moyenne d'âge de 72 ans, cet âge est proche de celui rapporté dans la population européenne. Par contre, un âge plus jeune (67 ans) était rapporté, en Tunisie.

Le sexe ratio de nos malades était de 1, il n'existe pas une prédominance de sexe féminin, comme rapportée en Occident ou de prédominance de sexe masculin observée en Tunisie et au Koweït.

La prévalence des affections neurologiques chez nos patients était de 36,8 %. Cette prévalence est considérée comme étant moyenne, par rapport aux données de la littérature.

Les accidents vasculaires cérébraux et la démence constituent les deux facteurs de risque associés à la PB dans notre population avec les OR respectifs de 9,44 IC à 95% (1,80 – 49,27) et de 6,44 IC à 95% (1,14 – 36,35). Ces résultats rejoignent ceux rapportés par la plupart des études qui ont étudié les facteurs de risque de la PB.

Le profil épidémiologique dégagé par notre étude sur la PB, au niveau de la région d'Oran, se rapproche de celui décrit dans la population occidentale concernant l'âge, le sexe ratio et les facteurs de risque neurologiques.

La majorité de nos malades (92,1 %) ont satisfait aux trois critères cliniques pour le diagnostic de la PB.

Les dermocorticoïdes sont largement utilisés chez nos malades (83,2 %), mais leur prescription seule en traitement d'attaque est moins fréquente (34,2 %). D'après les recommandations, on devrait les utiliser seuls dans toutes les formes modérées rencontrées chez nos patients (47,4%). La dose moyenne de la corticothérapie locale est de $34,26 \pm 12,56$ g/jour, elle est équivalente aux doses du protocole allégé recommandé par le groupe français des bullozes.

La corticothérapie systémique était employée en traitement d'attaque dans 65,8 % des cas, la prednisone est la molécule la plus utilisée à une dose moyenne de $0,48 \pm 0,1$ mg/kg/ jour. Les doses de la corticothérapie utilisées chez nos patients sont semblables à celle utilisée dans la plupart des protocoles rapportés dans la littérature.

Notre étude sur la PB n'a concerné qu'une région du pays, néanmoins elle a complété l'étude sur le pemphigus réalisée dans la même région.

Notre travail constitue une étape préliminaire qui devrait ouvrir la voie à d'autres études à l'échelle nationale, pour confirmer ou non le profil de la PB décrit dans l'Oranie.

XIV.8. Recommandations et perspectives :

Le profil de la PB décrit dans notre étude nous a permis de proposer quelques recommandations pour la prise en charge de la PB. Elles sont en fonction des caractéristiques propres à notre population et les moyens diagnostics disponibles dans nos centres hospitaliers.

Devant une DBAI avec un décollement sous-épidermique à l'histologie, le diagnostic de la PB doit se reposer uniquement sur les critères cliniques.

A défaut d'une IFD, ce qui est le cas dans la majorité des centres hospitaliers, en Algérie, la confirmation diagnostique des formes typiques doit être faite par l'IFI. Devant les formes atypiques, l'IFI sur peau clivée est recommandée (fig.68).

Il est nécessaire de multiplier les études sur la PB au niveau des autres régions du pays pour décrire les caractéristiques propres à chaque région, ceci dans le but de dégager un profil plus précis de la PB, dans la population algérienne.

Il est important d'encourager les anatomopathologistes à développer l'IFD cutanée, surtout au niveau des grands centres hospitaliers qui disposent de services de dermatologie et mettre en place les moyens nécessaires (microscopes à fluorescence et les réactifs).

Selon les résultats de notre étude, la PB est associée à plusieurs comorbidités surtout neurologiques. Donc une prise en charge multidisciplinaire (neurologues, internistes, kinésithérapeutes, etc.) est nécessaire afin de diminuer la morbi-mortalité au cours de la PB.

Les dermocorticoïdes doivent être privilégiés en première intention, devant les formes modérées et localisées de la PB.

Devant les formes étendues, il est préférable d'introduire une faible corticothérapie générale, vu que l'application des dermocorticoïdes sur tout le corps est difficile à réaliser par le personnel paramédical ou le malade.

Il faut former le personnel paramédical pour la prise en charge des DBAI (soins locaux, contage des bulles).

On propose la création d'un groupe de travail sur les DBAI, qui englobera des dermatologues, des dermato-anatomopathologistes et des immunologues issus des différentes régions du pays, dans le but d'uniformiser la prise en charge des DBAI, dans notre pays.

En résumé, nous proposons un algorithme qui peut être utilisé devant une PB (fig.68).

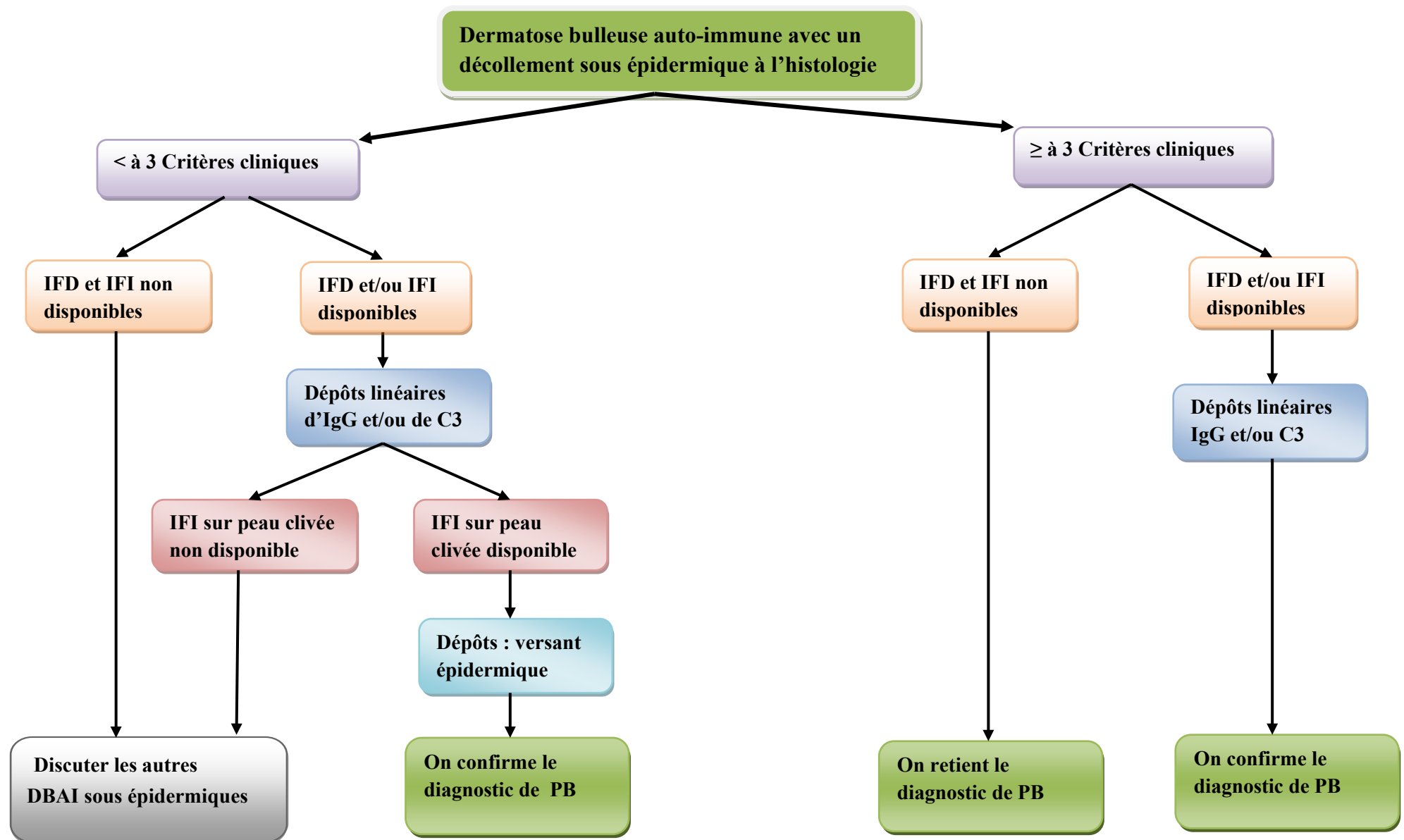


Figure 68 : Algorithme décisionnel pour le diagnostic de la PB

Référence :

- [1] **Burns T**, Breathnach S, Griffiths C, Cox N. Immunobullous Diseases. Rook's Textbook of Dermatology. 8 ed. UK: Blackwell Publishing Ltd; **2010**. p. 40.30-40.31.
- [2] **Prost-Squarcioni C**, Heller M, Fraitag S. Comprendre la peau, Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. Ann Dermatol Venereol. **2005**;132:8S5-48.
- [3] **Todorovic V**, Kligys KR, Dusek RL, et al. Desmosomes and Hemidesmosomes. **2013**;636-43.
- [4] **Schmidt E**, Zillikens D. Pemphigoid diseases. The Lancet. **2013**;381(9863):320-32.
- [5] **Kershenovich R**, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. Autoimmunity reviews. **2014**;13:477-81. Epub 2014/01/16.
- [6] **Alpsoy E**, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. Archives of dermatological research. **2015**;307(4):291-8.
- [7] **Joly P**, Baricault S, Sparsa A, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. The Journal of investigative dermatology. **2012**;132(8):1998-2004.
- [8] **Marazza G**, Pham HC, Scharer L, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. The British journal of dermatology. **2009**;161(4):861-8.
- [9] **Chen YJ**, Wu CY, Lin MW, et al. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. British Association of Dermatologists. **2011** 165:593-9.
- [10] **Doffoel-Hantz V**, Cogne M, Drouet M, Sparsa A, Bonnetblanc JM, Bedane C. Physiopathology of bullous pemphigoid. Ann dermatol venereol. **2009**;136(10):740-7.
- [11] **Della Torrea R**, Cortes B, Marazza G, et al. Présentation clinique et analyse du retard diagnostique dans la pemphigoïde bulleuse étude prospective au sein d'une cohorte nationale. Ann dermatol venereol. **2011**;138 : A66.
- [12] **Beneton-Benhard N**. Bullous pemphigoid. Presse Med. **2010**;39(10):1058-65.
- [13] **Joly P**, Roujeau J, Benichou J, et al. A Comparison of Two Regimens of Topical Corticosteroids in the Treatment of Patients with Bullous Pemphigoid: A Multicenter Randomized Study. Journal of Investigative Dermatology **2009**;129:1681-7.

- [14] **Rose C**, Schmidt E, Kerstan A, et al. Histopathology of anti-laminin 5 mucous membrane pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. **2009**;61:433-40.
- [15] **Schmidt E**, Goebeler M, Hertl M, et al. S2k guideline for the diagnosis of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges*. **2015** 13(8):833-44.
- [16] **Gammon W. R**, Fine J.D, Forbes M. Immunofluorescence on split skin for the detection and differentiation of basement membrane zone autoantibodies. *J Am Acad Dermatol*. **1992**;27:79-87.
- [17] **Sardy M**, Kostaki D, Varga R, et al. Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. **2013**;69(5):748-53.
- [18] **Schmidt E**, Zillikens D. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. *Autoimmunity reviews*. **2010**;10(2):84-9.
- [19] **Schmidt E**, Obe K, Brocker E-B, et al. serum levels of Autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with Bullous Pemphigoid. *Arch Dermatol*. **2000**;136:174-8.
- [20] **Feliciani C**, Joly P, Jonkman MF, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol*. **2015**;172:867-77.
- [21] **Bernard P**, Bedane C, Prost C, et al. Bullous pemphigoid. Guidelines for the diagnosis and treatment. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie. *Ann Dermatol Venereol*. **2011**;138:247-51.
- [22] **Joly P**, Roujeau J, Benichou J, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *The New England journal of medicine*. **2002**;346(05):321-7.
- [23] **Fichel F**, Barbe C, Joly P, et al. Clinical and immunologic factors associated with bullous pemphigoid relapse during the first year of treatment: a multicenter, prospective study. *JAMA dermatology*. **2014**;150:25-33.
- [24] **Kibsgaard L**, Bay B, Deleuran M, Vestergaard C. A retrospective consecutive case-series study on the effect of systemic treatment, length of admission time, and co-morbidities in 98 bullous pemphigoid patients admitted to a tertiary centre. *Acta dermato-venereologica*. **2015**;95(3):307-11.

- [25] **Colbert RL**, Allen DM, Eastwood D, et al. Mortality Rate of Bullous Pemphigoid in a US Medical Center. *J Invest Dermatol.* **2004**;122:1091 –5.
- [26] **Lever WF**. Historical perspective of bullous pemphigoid. *Clinics in dermatology.* **1987**; 5(1):1-5.
- [27] **Sneddon IB**, Church R. Diagnosis and treatment of pemphigoid: report on 22 cases *Br Med J.* **1955**;2:1360-3.
- [28] **Lever W**. Pemphigus. *Medicine.* **1953**;32:2-132.
- [29] **Beutner E**, Jordon R. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proc Sot Exp Biol Med* **1964**;117:505-10.
- [30] **Jordon R**, Beutner E, Witebsky E, et al. Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. *JAMA dermatology.* **1967**;200:751-6.
- [31] **Koster J**, vanWilpe S, Kuikman I, et al Role of binding of plectin to the integrin beta4 subunit in the assembly of hemidesmosomes. *Mol Biol Cell.* **2004**;15:1211-23.
- [32] **Spinardi L**, Einheber S, Cullen T ea. A recombinant tail-less integrin beta 4 subunit disrupts hemidesmosomes, but does not suppress alpha 6 beta 4-mediated cell adhesion to laminins. *J Cell Biol.* **1995**;129:473-87.
- [33] **Kazarov A**, Yang X, Stipp C, et al An extracellular site on tetraspanin CD151 determines alpha 3 and alpha 6 integrin-dependent cellular morphology. *J Cell Biol* **2002**;158:1299-309.
- [34] **Aumailley M**. The laminin family. *Cell Adh Migr.* **2013**;7:48-55.
- [35] **Eklblom P**, Lonai P, Talts J. Expression and biological role of laminin-1. *Matrix Biol* **2003**;22:35-47.
- [36] **Goletz S**, Hashimoto T, Zillikens D, Schmidt E. Anti-p200 pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* **2014**;71(1):185-91.
- [37] **Stanley J**, Tanaka T, Mueller S, et al. Isolation of complementary DNA for bullous pemphigoid antigen by use of patients' autoantibodies. *J Clin Invest.* **1988**;82:1864-70.
- [38] **Copeland N**, Gilbert D, Li K, et al Chromosomal localization of mouse bullous pemphigoid antigens. BPAG1 and BPAG2: identification of a new region of homology between mouse and human chromosomes. *Genomics.* **1993**;15:180-1.
- [39] **Suoizzi K**, Wu X, Fuchs E. Spectraplakins: master orchestrators of cytoskeletal dynamics. *J Cell Biol.* **2012**;197:465-75.

- [40] **Bouameur J**, Favre B, Borradori L. Plakins, a versatile family of cytolinkers: roles in skin integrity and in human diseases. *J Invest Dermatol Clin*. **2014**;134:885-94.
- [41] **Koster J**, Geerts D, Favre B, et al. Analysis of the interactions between BP180, BP230, plectin and the integrin $\alpha 6 \beta 4$ important for hemidesmosome assembly. *J Cell Sci*. **2003**;116:387-99.
- [42] **Hopkinson S**, Jones J. The N terminus of the transmembrane protein BP180 interacts with the N-terminal domain of BP230, thereby mediating keratin cytoskeleton anchorage to the cell surface at the site of the hemidesmosome. *Mol Biol Cell* **2000**;11:277-86.
- [43] **Fontao L**, Favre B, Riou S, et al. Interaction of the bullous pemphigoid antigen 1 (BP230) and desmoplakin with intermediate filaments is mediated by distinct sequences within their COOH terminus. *Mol Biol Cell*. **2003**;14:1978-92.
- [44] **Has C**, Kern J. Collagen XVII. *Dermatologic clinics*. 2010;28:61-6.
- [45] **Li K**, Sawamura D, Giudice G, et al Genomic organization of collagenous domains and chromosomal assignment of human 180-kDa bullous pemphigoid antigen-2, a novel collagen of stratified squamous epithelium. *J Biol Chem*. **1991**;266:24064-9.
- [46] **Li K**, Tamai K, Tan EM. J Cloning of type XVII collagen. Complementary and genomic DNA sequences of mouse 180-kilodalton bullous pemphigoid antigen (BPAG2) predict an interrupted collagenous domain, a transmembrane segment, and unusual features in the 5'-end of the gene and the 3'-untranslated region of the mRNA. *J Biol Chem*. **1993**;268:8825-34.
- [47] **Fairley J**, Heintz P, Neuburg M, et al. Expression pattern of the bullous pemphigoid-180 antigen in normal and neoplastic epithelia. *The British journal of dermatology*. 1995;133:385-91.
- [48] **Hirako Y**, Usukura J, Nishizawa Y et al. Demonstration of the molecular shape of BP180, a 180-kDa bullous pemphigoid antigen and its potential for trimer formation. *J Biol Chem*. **1996**;271:13739-45.
- [49] **Franzke C**, Tasanen K, Schacke H, et al. Transmembrane collagen XVII, an epithelial adhesion protein, is shed from the cell surface by ADAMs. *EMBO J*. 2002;21:5026-35.
- [50] **Hirako Y**, Yoshino K, Zillikens D, et al. Extracellular cleavage of bullous pemphigoid antigen 180/type XVII collagen and its involvement in hemidesmosomal disassembly. *J Biochem*. **2003**;133:197-206.

- [51] **Bernard P**, Vaillant L, Labeille B, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. Arch Dermatol. **1995** Jan;131(1):48-52.
- [52] **Langan S**, Smeeth L, Hubbard R, et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris-incidence and mortality in the UK: population based cohort study. Br Med J. **2008**; 337: 160-162.
- [53] **Brick KE**, Weaver CH, Lohse CM, et al. Incidence of bullous pemphigoid and mortality of patients with bullous pemphigoid in Olmsted County, Minnesota, 1960 through 2009. J Am Acad Dermatol. **2014** ;71(1) :92-99.
- [54] **Cordel N**, Renier M, Samyn A, et al. Epidemiology of bullous pemphigoid in Guadeloupe. Ann Dermatol Venereol. **2009**;136:907-9.
- [55] **Gudi VS**, White MI, Cruickshank N, et al. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. Br J Dermatol. **2005**;153:424-7.
- [56] **Triki Ben Ammar S**, Mokhtar I, Fazaa B, et al Profile of bullous pemphigoid. A report of 47 cases. La Tunisie medicale. **2000**;78:584-8.
- [57] **Nanda A**, Al-Saeid K, Al-Sabah H, et al. Clinicoepidemiological features and course of 43 cases of bullous pemphigoid in Kuwait. Clinical and experimental dermatology. **2006**;31(3):339-42.
- [58] **Zaraa I**, Kerkeni N, Ishak F, et al. Spectrum of autoimmune blistering dermatoses in Tunisia: an 11-year study and a review of the literature. International journal of dermatology. **2011**;50:939-44.
- [59] **Jowkar F**, Sadat Sadati M, Tavana S, et al. Epidemiology of Autoimmune Bullous Diseases and Therapeutic Modalities During a 10 Year Period in Iran. Acta dermatovenerologica Croatica : ADC. **2014**;22(4):246-9.
- [60] **Sobhan M**, Farshchian M, Tamimi M. Spectrum of autoimmune vesiculobullous diseases in Iran: a 13-year retrospective study. Clinical, cosmetic and investigational dermatology. 2016;9:15-20.
- [61] **Raissi Kerboua D**, Larbi R. profil des dermatoses bulleuses auto-immunes intra et sous épidermique en Algérie sur une période de 13 années. Ann Dermatol Venereol. **2009**;136S:F117-F8.
- [62] **Boudghene-Stambouli O**. Profil epidemiologique des affections dermatologiques dans la wilaya de Tlemcen 1981-1995. Tlemcen : These médecine ; **1999**.

- [63] **Jung M**, Kippes W, Messer G, et al. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol.* **1999**;41:266-8.
- [64] **Doffoel-Hantza V**, Sparsaa A, Marinb B, et al. Profil évolutif des patients atteints de pemphigoïde bulleuse au cours de la première année de traitement. *Ann Dermatol Venereol.* **2009**;136:407—11.
- [65] **Parker SR**, Dyson S, Brisman S, Pennie M, Swerlick RA, Khan R, et al. Mortality of bullous pemphigoid: an evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States. *J Am Acad Dermatol.* **2008**;59(4):582-8.
- [66] **Lee JH**, Kim S-C. Mortality of patients with bullous pemphigoid in Korea. *J Am Acad Dermatol.* **2014**;71:676-83.
- [67] **Bourdon-Lanoy E**, Roujeau J, Joly P, et al Bullous pemphigoid in young patients: a retrospective study of 74 cases. *Ann dermatol venereol.* **2005**;132:115-22.
- [68] **Waisbourd-Zinman O**, Ben-Amitai D, Cohen AD, et al. Bullous pemphigoid in infancy: Clinical and epidemiologic characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:41-8.
- [69] **Kong YL**, Lim YL, Chandran NS. Retrospective Study on Autoimmune Blistering Disease in Paediatric Patients. *Pediatric dermatology.* **2015** ; 32 (6) :845-852.
- [70] **Schwieger-Briel A**, Moellmann C, Mattulat B, et al. Bullous pemphigoid in infants characteristics, diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases.* 2014;185(9).
- [71] **Li J**, Zuo YG, Zheng HY, Qiu-Ning S. Association between bullous pemphigoid and internal diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* **2013**;11(3):263-4.
- [72] **Taghipour K**, Chi C-C, Vincent A, et al. The Association of Bullous Pemphigoid With Cerebrovascular Disease and Dementia. *Arch Dermatol.* **2010**;146(11):1251-4.
- [73] **Teixeira VB**, Cabral R, Brites MM, et al. Bullous pemphigoid and comorbidities: a case-control study in Portuguese patients. *Anais brasileiros de dermatologia.* **2014**;89(2):274-8.
- [74] **Pietkiewicz P**, Gornowicz-Porowska J, Bowszyc-Dmochowska M, Bartkiewicz P, Dmochowski M. Bullous pemphigoid and neurodegenerative diseases: a study in a setting of a Central European university dermatology department. *Aging clinical and experimental research.* **2015**.

- [75] **Bastuji-Garin S**, Joly P, Lemordant P, et al. Risk Factors for Bullous Pemphigoid in the Elderly: A Prospective Case–Control Study. *J Invest Dermatol*. **2011**; 131:637-43.
- [76] **Brick KE**, Weaver CH, Savica R, Lohse CM, Pittelkow MR, Boeve BF, et al. A population-based study of the association between bullous pemphigoid and neurologic disorders. *J Am Acad Dermatol*. **2014**;71(6):1191-7.
- [77] **Hui Ong EL**, Goldacre R, Taghipour K. The relationship between motor neuron disease and bullous pemphigoid: An English cohort study. *J Am Acad Dermatol*. **2013**;69(5):836-7.
- [78] **Wilczek A**, Sticherling M. Concomitant psoriasis and bullous pemphigoid: coincidence or pathogenic relationship. *International journal of dermatology*. **2006**;45:1353-7.
- [79] **Ohata C**, Ishii N, Koga H, et al. Coexistence of autoimmune bullous diseases (AIBDs) and psoriasis: A series of 145 cases. *J Am Acad Dermatol*. **2015**;73:50-5.
- [80] **Kulthanan K**, Chularojanamontri L, Tuchinda P, al. Prevalence and clinical features of Thai patients with bullous pemphigoid. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. **2011**;29:66-72.
- [81] **Marzano AV**, Tedeschi A, Fanoni D, et al. Activation of blood coagulation in bullous pemphigoid: role of eosinophils, and local and systemic implications. *Br J Dermatol*. **2009** 160:266-72.
- [82] **Cugno M**, Tedeschi A, Borghi A, et al. Activation of Blood Coagulation in Two Prototypic Autoimmune Skin Diseases: A Possible Link with Thrombotic Risk. *PloS one*. **2015** 10(6):1-15.
- [83] **Tedeschi A**, Marzano AV, Lorini M, et al. Eosinophil cationic protein levels parallel coagulation activation in the blister fluid of patients with bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. **2015**;29(4):813-7.
- [84] **Marzano AV**, Tedeschi A, Polloni I, et al. Prothrombotic state and impaired fibrinolysis in bullous pemphigoid, the most frequent autoimmune blistering disease. *Clinical and experimental immunology*. **2013**;171(1):76-81.
- [85] **Iwashita K**, Matsuyama T, Akasaka E, et al. The incidence of internal malignancies in autoimmune bullous diseases. *J Exp Clin Med*. **2007**;32(1):42-7.
- [86] **Ogawa H**, Sakuma M, Morioka S, et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *Journal of dermatological science*. **1995**;9:136-41.

- [87] **Ong E**, Goldacre R, Hoang U, et al. Associations between bullous pemphigoid and primary malignant cancers: an English national record linkage study, 1999–2011. *Arch Dermatol research*. **2014**;306:75-80.
- [88] **Cai S**, Allen J, Lim Y, et al. Association of bullous pemphigoid and malignant neoplasms. *JAMA dermatology*. **2015**;151:665-7.
- [89] **Bastuji-Garin S**, Joly P, Picard-Dahan C, et al. Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol*. **1996**;132(3):272-6.
- [90] **Lloyd-Lavery A**, Chi C-C, Wojnarowska F. The Associations Between Bullous Pemphigoid and Drug Use. *JAMA dermatology*. **2013**;149(1):158-62.
- [91] **Delgado J**, Turbay D, Yunis Eea. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1* 0301 is present in clinical variants of pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci*. **1996**;6(93):8569-71.
- [92] **Okazaki A**, Miyagawa S, Yamashina Y, et al. Polymorphisms of HLA-DR and -DQ genes in Japanese patients with bullous pemphigoid. *The Journal of dermatology*. **2000**;27:149-56.
- [93] **Zakka L**, Reche P, Ahmed A. Role of MHC Class II genes in the pathogenesis of pemphigoid. *Autoimmunity reviews*. **2011**;11:40-7.
- [94] **Hirose M**, Schilf P, Benoit S, et al. Polymorphisms in the mitochondrially encoded ATP synthase 8 gene are associated with susceptibility to bullous pemphigoid in the German population. *Experimental dermatology*. **2015**;24:713-22.
- [95] **Kasperkiewicz M**, Zillikens D, Schmidt E. Pemphigoid diseases: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Autoimmunity*. **2012**;45:55-70.
- [96] **Di Zenzoa G**, Thoma-Uszynskib S, Fontaoc L, et al. Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in BP. *Clinical Immunology*. **2008**;128:415-26.
- [97] **Kasperkiewicz M**, Zillikens D. The pathophysiology of bullous pemphigoid. *Clinical reviews in allergy & immunology*. **2007**;33(1-2):67-77.
- [98] **Lo Schiavo A**, Ruocco E, Brancaccio G, et al. Bullous pemphigoid: Etiology, pathogenesis, and inducing factors: Facts and controversies. *Clinics in dermatology*. **2013**;31(4):391-9.
- [99] **Grando S**. Pemphigus autoimmunity: hypothesis and realities. *Autoimmunity*. **2012**;45:7-35.
- [100] **Antiga E**, Quaglino P, Volpi W, et al. Regulatory T cells in skin lesions and blood of patients with bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. **2014**;28 222-30.

- [101] **Rensing-Ehl A**, Gaus B, Bruckner-Tuderman L, Martin S. Frequency, function and CLA expression of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in bullous pemphigoid. *Experimental dermatology*. **2007**;16:13-21.
- [102] **Hertl M**, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *J Clin Invest*. **2006**;116:1159-66.
- [103] **Zhou X-P**, Liu B, Xu Q, et al. Serum levels of immunoglobulins G1 and G4 targeting the non-collagenous 16A domain of BP180 reflect bullous pemphigoid activity and predict bad prognosis. *Journal of Dermatology*. **2015**;42:1-8.
- [104] **Di Zenzo G**, Marazza G, Borradori L. Bullous pemphigoid: physiopathology, clinical features and management. *Adv Dermatol*. **2007**;23:257-88.
- [105] **Toosi S**, Bystryrn J. Potential role of interleukin-17 in the pathogenesis of bullous pemphigoid. *Med Hypothesis*. **2010**;74:727-8.
- [106] **Le Jan S**, Plee J, Vallerand D, Dupont A, Delanez E, Durlach A, et al. Innate immune cell-produced IL-17 sustains inflammation in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol*. **2014**;134(12):2908-17.
- [107] **Arakawa M**, Dainichi T, Ishii N ea. Lesional Th17 cells and regulatory T cells in bullous pemphigoid. *Experimental dermatology*. **2011**;20:1011-37.
- [108] **Liu Z**, Giudice G, Swartz SJ ea. The role of complement in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest* **1995**;95:1539-44.
- [109] **Iwata Y**, Komura K, Kodera M. Correlation of IgE Autoantibody to BP180 With a Severe Form of Bullous Pemphigoid. *Arch Dermatol*. **2008**;144(1):41-8.
- [110] **Ruocco E**, Wolf R, Caccavale S, et al. Bullous pemphigoid: Associations and management guidelines: Facts and controversies. *Clinics in dermatology*. **2013**;31(4):400-12.
- [111] **Venning V**, Wojnarowska F. Induced bullous pemphigoid. *Br J Dermatol Clin*. **1995**;132:831-2.
- [112] **Stavropoulos PG**, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid a review of the literature. *JEADV*. **2014**;28:1133-40.
- [113] **Vassileva S**. Drug-induced pemphigoid: bullous and cicatricial. *Clin Dermatol*. **1998**;16:379-87.
- [114] **Ruocco V**, Sacerdoti G. Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs. *International journal of dermatology*. **1991**;30:307-12.



- [115] **Popadic S**, Skiljevic D, Medenica L. Bullous pemphigoid induced by penicillamine in a patient with Wilson disease. *Am J Clin Dermatol*. **2009**;10:36-8.
- [116] **Mallet L**, Cooper J, Thomas J. Bullous pemphigoid associated with captopril. *DICP*. **1989**;23:63.
- [117] **Hodak E**, Ben-Shetrit A, Ingber A, et al Bullous pemphigoid an adverse effect of ampicillin. *Clinical and experimental dermatology*. **1990**;15:50-2.
- [118] **Conti G**, Paradisi M, Angelo C, Atzori F, Puddu P. Amoxicillin-induced bullous pemphigoid in a child. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. **1996**;6(2):167-72.
- [119] **Durdu M**, Baba M, Seçkin D. A case of bullous pemphigoid induced by aspirin. *Am J Clin Dermatol*. 2011;65:443-4.
- [120] **Smith E**, Taylor T, Meyer L, et al. Antigen identification in druginduced bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. **1993**;29:879-82.
- [121] **Laing V**, Sheretz E, Flowers F. Pemphigoid-like bullous eruption related to ibuprofen. *Am J Clin Dermatol*. **1998**;19:91-4.
- [122] **Ameen M**, Harman K, Black M. Pemphigoid nodularis associated with nifedipine. *Br J Dermatol Clin*. **2000**;142:575-7.
- [123] **Bordignon M**, Belloni-Fortina A, Pigozzi B, et al. Bullous pemphigoid during long-term TNF-alpha blocker therapy. *Dermatology*. **2009**;219:357-8.
- [124] **Toosi S**, Bystryn J. Does adalimumab cause bullous pemphigoid. *Clinical and experimental dermatology*. **2010**;35:795.
- [125] **Yamauchi PS**, Lowe NJ, Gindi V. Treatment of coexisting bullous pemphigoid and psoriasis with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *Am J Clin Dermatol*. 2006;54(3, Supplement 2):S121-S2.
- [126] **Walmsley N**, Hampton P. Bullous pemphigoid triggered by swine flu vaccination: case report and review of vaccine triggered pemphigoid. *Journal of dermatological case reports*. **2011**;5:74-6.
- [127] **Baykal C**, Okan G, Sarica R. Childhood bullous pemphigoid developed after the first vaccination. *J Ame Acad Dermatol*. **2001**;44:348-50.
- [128] **García-Doval I**, Mayo E, Nogueira Fariña J, Cruces M. Bullous pemphigoid triggered by influenza vaccination? Ecological study in Galicia, Spain. *Br J Dermatol*. **2006**;155:820-3.
- [129] **Khandpur S**, Verma P. Bullous pemphigoid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* **2011**;77:450-5.

- [130] **Chan L**, Vanderlugt C, Hashimoto T, et al. Epitope spreading lessons from autoimmune skin diseases. *J Invest Dermatol.* **1998**;110:103-9.
- [131] **Ruocco V**, Brunetti G, Puca R, et al The immunocompromised district: a unifying concept for lymphoedematous, herpes-infected and otherwise damaged sites. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* **2009**;23:1364-7.
- [132] **Isohashi F**, Konishi K, Umegaki N, et al. A case of bullous pemphigoid exacerbated by irradiation after breast conservative radiotherapy. *J Clin Oncol* **2011**;41:811-3.
- [133] **Srifi N**, Benomar S, Zaghba N, et al. Generalized bullous pemphigoid induced by radiotherapy. *Ann Dermatol Venereol.* **2011**;138:311-4.
- [134] **Washio H**, Hara H, Suzuki H, et al Bullous pemphigoid in psoriasis lesions after UVA radiation. *Acta dermato-venereologica.* **2005**;85:561-3.
- [135] **Kao C**, Krathen R, Wolf JJ, et al Psoralen plus ultraviolet A-induced bullous pemphigoid. *Journal of drugs in dermatology : J Drugs Dermatol.* **2008**;7:695-6.
- [136] **Barnadas M**, Gilaberte M, Pujol R, et al Bullous pemphigoid in a patient with psoriasis during the course of PUVA therapy: study by ELISA test. *Int J Dermatol.* **2006**;45:1089-92.
- [137] **Bachmeyer C**, Cabanne-Hamy A, Moguelet P, et al. Bullous pemphigoid after boiling water burn. *Southern medical journal.* **2010**;103:1175-7.
- [138] **Kluger N**, Laipio J, Virolainen S, et al A fatal case of hot air sauna burn in an elderly patient initially misdiagnosed as bullous pemphigoid. *Acta dermato-venereologica.* **2011**;91:732-3.
- [139] **Sen BB**, Ekiz O, rifaioğlu EN, et al. Localized pemphigoid occurring on surgical scars. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* **2013**;79:554.
- [140] **Nozu T**, Mita H. Bullous pemphigoid and percutaneous endoscopic gastrostomy. *Intern Med.* **2010**;49:971-5.
- [141] **Batalla A**, Peón G, De la Torre C. Localized bullous pemphigoid at urostomy site. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* **2011**;77:625.
- [142] **Yesudian P**, Dobson C, Ahmad R, et al Trauma-induced bullous pemphigoid around venous access site in a haemodialysis patient. *Clinical and experimental dermatology.* **2002**;27:70-2.

- [143] **Liaw T-Y**, Hwang S-J, Hwang D-Y, Chen G-S. Bullous pemphigoid in a chronic renal allograft rejection patient: a case report and review of the literature. *Dermatologica Sinica*. **2011**;29(3):94-7.
- [144] **Rodríguez-Caruncho C**, Bielsa I, Bayés B, et al. Bullous pemphigoid associated with chronic renal allograft rejection: Resolution after transplantectomy. *J Am Acad Dermatol*. **2011**;65(3):e89-e90.
- [145] **Drago F**, Nozza P, Casazza S, et al. Human herpesviruses in bullous pemphigoid lesions. *Br J Dermatol*. **2005**;152:375-6.
- [146] **Sagi L**, Baum S, Agmon-Levin N, et al. Autoimmune bullous diseases the spectrum of infectious agent antibodies and review of the literature. *Autoimmunity reviews*. **2011**;10:527-35.
- [147] **Lamb PM**, Abell E, Tharp M, et al Prodromal bullous pemphigoid. *Int J Dermatol*. 2006;45:29-214.
- [148] **Hannon GR**, Wetter DA, Gibson LE, al. Urticarial dermatitis: Clinical features, diagnostic evaluation, and etiologic associations in a series of 146 patients at Mayo Clinic (2006-2012). *Am J Clin Dermatol*. **2014**;70:263-8.
- [149] **Bakker CV**, Terra JB, Pas HH, Jonkman MF. Bullous pemphigoid as pruritus in the elderly: a common presentation. *JAMA dermatology*. **2013**;149(8):950-3.
- [150] **Fuertes de Vega I**, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galyb JM. Bullous Pemphigoid: Clinical Practice Guidelines. *Actas dermo-sifiliograficas*. **2014** ; 328 (4): 328-346.
- [151] **Budimir J**, Mihić L, SitumM B, et al. Oral lesions in patients with pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Acta Clin Croat*. **2008**;47:13-8.
- [152] **Mustafa MB**, Porter SR, Smoller BR, Sitaru C. Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases. *Autoimmunity reviews*. **2015**;14(10):930-51
- [153] **Farrell A**, Kirtschig G, Dalziel K, et al. Childhood vulval pemphigoid: a clinical and immunopathological study of five patients. *Br J Dermatol*. **1999**;140:308-12.
- [154] **Cozzani E**, Gasparini G, Burlando M, et al. Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects. *Autoimmunity reviews*. **2015**;14(5):438-45.
- [155] **Bernard P**. Polymorphic pemphigoid. Is it still worth using this terminology. *Dermatologica Sinica*. **1989**;178:181-3.
- [156] **Poulain J**, Carmi E, Thelu F, et al. Pigmented pemphigoid. *Ann Dermatol Venereol*. **1999**;126:616-8.

- [157] **Schneider I**, Husz S. Seborrheic pemphigoid. *Hautarzt*. **1986**;37:149-51.
- [158] **Di Zenzo G**, Della Torre R, Zambruno G, et al. Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. *Clinics in dermatology*. **2012**;30:3-16.
- [159] **Michael M**, Begum R, Fong K, et al. BPAG1-e Restricts Keratinocyte Migration through Control of Adhesion Stability. *J Invest Dermatol*. **2014**;134:773–82.
- [160] **James W**, Berger T, Elston D. *Andrews' diseases of the skin. Clinical Dermatology*. 11th ed Saunders Elsevier. **2011**.
- [161] **Strohal R**, Rappersberger K, Pehamberger H, et al. Nonbullous pemphigoid Prodrome of bullous pemphigoid or a distinct pemphigoid variant? *J Am Acad Dermatol*. **1993**;29:293-9.
- [162] **Mussani F**, Siddha S, Rosen C. Figurate erythema: an unusual presentation of the nonbullous phase of bullous pemphigoid. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. **2012**;16:61-3.
- [163] **Reynoso-von Drateln C**, Balderrama-Vargas C, Martinez-Baumbach E, et al. . Bullous pemphigoid with figurate erythema. A case report. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. **2008**;46:427-30.
- [164] **Dolenc-Voljč M**, Žgavec B, Alenka Vizjak, et al. Figurate erythema in a patient with bullous pemphigoid and Toxocara infection. *Acta Dermatovenerol APA*. **2013**;22:87-9.
- [165] **Gilmour E**, Bhushan M, Griffiths C. Figurate erythema with bullous pemphigoid: a true paraneoplastic phenomenon? *Clinical and experimental dermatology*. **1999**;24:446-8.
- [166] **Hirano S**, Mason A, Harvey V, et al Erythema multiforme-like bullous pemphigoid associated with furosemide. *J Clin Exp Dermatol Res*. **2011**;2:123.
- [167] **Hayakawa K**, Shiohara T. Atypical bullous disease showing features of both erythema multiforme and bullous pemphigoid. *Acta dermato-venereologica*. **2002**;82:196-9.
- [168] **Mehravarani M**, Gyulai R, Husz S, et al Drug-induced erythema multiformelike bullous pemphigoid. *Acta dermato-venereologica*. **1999**;79:233.
- [169] **Das D**, Bandyopadhyay D. Juvenile pemphigoid nodularis: report of a rare case. *Ind Dermatol Online J*. **2014**;5:189-92.

- [170] **Tashiro H**, Arai H, Hashimoto T, et al Pemphigoid nodularis: two case studies and analysis of autoantibodies before and after the development of generalized blistering. *J Nippon Med Sch.* **2005**;72:60-5.
- [171] **Lehman J**, Kalaaji A, Rogers R, et al Pemphigoid nodularis: a case report. *Cutis.* **2011**;88:224-6.
- [172] **Matsudate Y**, Ansai S, Hirose K, et al Pemphigoid nodularis: the importance of ELISA for diagnosis. *Eur J dermatol.* **2009**;19:83-4.
- [173] **Cliff S**, Holden C. Pemphigoid nodularis A report of three cases and review of the literature. *Br J Dermatol.* **1997**;136:398-401.
- [174] **Sekiya A**, Kodera M, Yamaoka T, et al. A case of lichen planus pemphigoides with autoantibodies to the NC16a and C-terminal domains of BP180 and to desmoglein-1. *Br J Dermatol.* **2014**;171:1230-05.
- [175] **Zaraa I**, Mahfoudh A, Sellami M, et al. Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature. *Int J Dermatol.* **2013**;52:406-12.
- [176] **Gawkrodger D**, Stavropoulos P, McLaren K, et al Bullous lichen planus and lichen planus pemphigoides: clinicopathological comparisons. *Clinical and experimental dermatology.* **1989**;14:150-3.
- [177] **Lai FJ**, Sheu HM, Lee J, et al. Vesicular pemphigoid with circulating autoantibodies against 230-kDa and 180-kDa proteins, and additional autoantibodies against 97-kDa and 45-kDa proteins. *Int J Dermatol.* **2007**;46:206-9.
- [178] **Chuh AAT**. The application of topical tacrolimus in vesicular pemphigoid. *Br J Dermatol.* **2004**;150:596-624.
- [179] **Korman N**, Woods S. Erythrodermic bullous pemphigoid is a clinical variant of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* **1995**;133 :967-71.
- [180] **Amato L**, Gallerani I, Mei S, et al. Erythrodermic bullous pemphigoid. *International journal of dermatology.* **2001**;40:343-6.
- [181] **Alonso-Llamazares J**, Dietrich S, Gibson L. Bullous pemphigoid presenting as exfoliative erythroderma. *J Am Acad Dermatol.* **1998**;39:827-30.
- [182] **Fisler R**, Saeb M, Liang M, et al. Childhood bullous pemphigoid: a clinicopathologic study and review of the literature. *The American Journal of dermatopathology.* **2003**;25:183-9.
- [183] **Hamm G**, Wozniak K. Bullous pemphigoid antigen concentration in normal human skin in relation to body area and age. *Arch Dermatol research.* **1988**;280:416-9.

- [184] **Schmidt E**, Benoit S, Bröcker E. Bullous pemphigoid with localized umbilical involvement. *Acta dermato-venereologica*. **2009**;89:419-20.
- [185] **Tambe S**, Häfliger S, Borradori L. Clinical challenges and recent advances in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Discl Expert Rev Dermatol*. **2013**;8:407-16.
- [186] **Wantz M**, Perceau G, Goeldel A, et al. Erosive pustular dermatosis of the legs: retrospective study of 16 cases. *Ann Dermatol Venereol*. **2011**;138:93-9.
- [187] **Calcaterra R**, Carducci M, Franco G, et al Topical tacrolimus treatment for localized pretibial bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. **2009**;23:177-9.
- [188] **Kakurai M**, Demitsu T, Azuma R, et al. Localized pemphigoid (pretibial type) with IgG antibody to BP180 NC16a domain successfully treated with minocycline and topical corticosteroid. *Clinical and experimental dermatology*. **2007**;32:759-61.
- [189] **Knees-Matzen S**, Proksch E, Meigel WN. Dyshidrosiform bullous pemphigoid: trigger factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. **1996**;7(3):257-62.
- [190] **Chang Y**, Liu H, Wong C. Bullous pemphigoid a report of 86 cases from Taiwan. *Clinical and experimental dermatology*. **1996**;21:20-2.
- [191] **Caldarola G**, Fania L, Cozzani E, et al Dyshidrosiform pemphigoid: a well-defined clinical entity. *Eur J dermatol*. **2011**;21:112-3.
- [192] **Ghohestani RF**, Novotney J, Chaudhary M, et al. Bullous pemphigoid: from the bedside to the research laboratory. *Clinics in dermatology*. **2001**;19(6):690-6.
- [193] **Kim J**, Chavel S, Girardi M, et al. Pemphigoid vegetans: a case report and review of the literature. *Journal of cutaneous pathology*. **2008**;35:1144-7.
- [194] **Nagamoto E**, Fujisawa A, Jinnin M, et al. Case of pemphigoid vegetans positive with both BP180 and BP230 in enzyme-linked immunosorbent assays. *J Dermatol*. **2014**;41:667-8.
- [195] **Rakvit P**, Kerr A, Ibbotson S. Localized bullous pemphigoid induced by photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. **2011**;27:251-3.
- [196] **Chan W**, Lee J, Theng C, et al Narrowband UVB-induced lichen planus pemphigoides. *Dermatol Rep*. **2011**;3:3.
- [197] **Kluger N**, Laipio J, Virolainen S, et al A fatal case of hot air sauna burn in an elderly patient initially misdiagnosed as bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol* **2011**;91:732-3.

- [198] **Salomon R**, Briggaman R, Wernikoff S, et al Localized bullous pemphigoid. A mimic of acute contact dermatitis. Arch Dermatol. **1987**;123:389-92.
- [199] **Long CC**, Lever LR, Marks R. Unilateral bullous pemphigoid in a hemiplegic patient. Br J Dermatol. **1992**;126:614-6.
- [200] **Twine CP**, Malik G, Street S, et al. Bullous pemphigoid presenting as dry gangrene in a revascularized limb. Journal of vascular surgery. **2010**;51(3):732-4
- [201] **Fukuda S**, Tsuruta D, Uchiyama M, et al. Brunsting-Perry type pemphigoid with IgG autoantibodies to laminin-332, BP230 and desmoplakins I/II. Br J Dermatol. **2011**;165:433-5.
- [202] **Vaccaro M**, D'Amico D, Borgia F, et al. Bullous pemphigoid following use of sulphasalazine for ulcerative colitis: drug-induced eruption or true association? Dermatology. **2001**;203:194-5.
- [203] **Rault S**, Grosieux-Dauger C, Verraes S, et al. . Bullous pemphigoid induced by fluoxetine. Br J Dermatol. **1999**;141:755-6.
- [204] **Lee JJ**, Downham T. Furosemide-induced bullous pemphigoid: case report and review of literature. J Drugs Dermatol. 2006;5:562-4.
- [205] **Esmaili N**, Hallaji Z, Soori T, et al. Bullous Pemphigoid in Iranian Patients A Descriptive Study on 122 Cases. Acta medica Iranica. **2012**;50(5):335-8.
- [206] **Messingham KN**, Holahan HM, Frydman AS, Fullenkamp C, Srikantha R, Fairley JA. Human eosinophils express the high affinity IgE receptor, FcepsilonRI, in bullous pemphigoid. PloS one. **2014**;9(9):e107725.
- [207] **Messingham KA**, Noe MH, Chapman MA, et al . A novel ELISA reveals high frequencies of BP180-specific IgE production in bullous pemphigoid. Journal of immunological methods. **2009**;346(1-2):18-25
- [208] **Weedon D**. The vesiculobullous reaction pattern. Weedon's skin pathology. China Churchill Livingstone Elsevier; **2010**. p. 153-8.
- [209] **Courville P**, Kupfer I, Gilbert D. Evaluation of histological criteria for bullous pemphigoid. Correlation with antigens recognized by immunoblotting of anti-epidermal autoantibodies. Ann Pathol. **2000**;20(6):564-9.
- [210] **Magro CM**, Dyrsen ME. The use of C3d and C4d immunohistochemistry on formalin-fixed tissue as a diagnostic adjunct in the assessment of inflammatory skin disease. J Am Acad Dermatol. **2008**;59(5):822-33.

- [211] **Schachter M**, Brieva JC, Jones JC, Zillikens D, Skrobek C, Chan LS. Pemphigoid nodularis associated with autoantibodies to the NC16A domain of BP180 and a hyperproliferative integrin profile. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(5):747-54.
- [212] **Sladden C**, Kirchhof MG, Crawford RI. Biopsy Location for Direct Immunofluorescence in Patients with Suspected Bullous Pemphigoid Impacts Probability of a Positive Test Result. *Journal of cutaneous medicine and surgery.* 2014;18(6):392-6.
- [213] **Vodegel RM**, de Jong MC, Meijer HJ, et al. Enhanced diagnostic immunofluorescence using biopsies transported in saline. *BMC dermatology.* 2004;4:10.
- [214] **Yayli S**, Pelivani N, Beltraminelli H, et al Detection of linear IgE deposits in bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid: a useful clue for diagnosis. *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1133-7.
- [215] **Terra JB**, Pas HH, Hertl M, et al . Immunofluorescence serration pattern analysis as a diagnostic criterion in antilaminin-332 mucous membrane pemphigoid: immunopathological findings and clinical experience in 10 Dutch patients. *Br J Dermatol.* 2011;165(4):815-22. Epub 2011/06/23.
- [216] **Terra JB**, Meijer JM, Jonkman MF, Diercks GF. The n- vs. u-serration is a learnable criterion to differentiate pemphigoid from epidermolysis bullosa acquisita in direct immunofluorescence serration pattern analysis. *Br J Dermatol.* 2013;169(1):100-5.
- [217] **Feliciani C**, Di Muzio M, Pour SM, Allegretti T, Amerio P, Toto P, et al. 'Suction split' as a routine method to differentiate epidermolysis bullosa acquisita from bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998;10(3):243-7.
- [218] **Gammon W**, Briggaman R, Inman AO ea. Differentiating anti-lamina lucida and anti-sublamina densa anti-BMZ antibodies by direct immunofluorescence on 1M sodium chloride-separated skin. *The Journal of investigative dermatology.* 1984;82:139- 44.
- [219] **Eslami A**, Lujan J. Western blotting: sample preparation to detection. *J Vis Exp.* 2010;44:2359.
- [220] **Machado P**, Michalaki H, Roche P, et al. Serological diagnosis of bullous pemphigoid (BP): comparison of the sensitivity of indirect immunofluorescence on salt-split skin to immunoblotting. *Br J Dermatol.* 1992;126(3):236-41.

- [221] **Chan Y**, Sun Y, Ng P, et al. Comparison of immunofluorescence microscopy, immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay methods in the laboratory diagnosis of bullous pemphigoid. *Clinical and experimental dermatology*. **2003**;28(6):651-6.
- [222] **Harman K**. New laboratory techniques for the assessment of acquired immunobullous disorders. *Clinical and experimental dermatology*. **2002**;27(1):40-6.
- [223] **Kobayashi M**, Amagai M, Kuroda-Kinoshita K, et al. BP180 ELISA using bacterial recombinant NC16a protein as a diagnostic and monitoring tool for bullous pemphigoid. *Journal of dermatological science*. **2002**;30:224-32.
- [224] **Sitaru C**, Dahnrich C, Probst C, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay using multimers of the 16th non-collagenous domain of the BP180 antigen for sensitive and specific detection of pemphigoid autoantibodies. *Experimental dermatology*. **2007**;16:770-7.
- [225] **Zarian H**, Saponeri A, Michelotto A, et al. . Biochip technology for the serological diagnosis of bullous pemphigoid. *ISRN Dermatol*. **2012**;2012:1-4.
- [226] **Van Beek N**, Rentzsch K, Probst C, et al. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet journal of rare diseases*. **2012**;7:49.
- [227] **Charneux J**, Lorin J, Vitry F, et al. Usefulness of BP230 and BP180-NC16a Enzyme-Linked Immunosorbent Assays in the Initial Diagnosis of Bullous Pemphigoid. *Arch Dermatol*. **2011**;147(3):286-91.
- [228] **Roussel A**, Benichou J, Randriamanantany ZA, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for the combination of bullous pemphigoid antigens 1 and 2 in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. **2011**;147(3):293-8.
- [229] **Reguiat Z**, Tabary T, Tancrede-Bohin E. Intérêt de la recherche d'anticorps anti-pb180 par elisa (NC16A) pour le diagnostic et le suivi de la pemphigoïde bulleuse. *Ann Dermatol Venereol*. **2005**;132(HS3):97.
- [230] **Tampoia M**, Giavarina D, Di Giorgio C, Bizzaro N. Diagnostic accuracy of enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) to detect anti-skin autoantibodies in autoimmune blistering skin diseases: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*. **2012**;12(2):121-6.

- [231] **Feng S**, Wu Q, Jin P, et al. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Int J Dermatol*. **2008**;47 :225–8.
- [232] **Yoshida M**, Hamada T, Amagai M, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay using bacterial recombinant proteins of human BP230 as a diagnostic tool for bullous pemphigoid. *Journal of dermatological science*. **2006**;41(1):21-30.
- [233] **Kromminga A**, Sitaru C, Hagel C, et al. Development of an ELISA for the detection of autoantibodies to BP230. *Clin Immunol*. **2004**;111(1):146-52.
- [234] **Shimizu H**, Hayakawa K, Nishikawa T. A comparative immunoelectron microscopic study of typical and atypical cases of pemphigoid. *Br J Dermatol*. **1988**;119(6):717-22.
- [235] **Prost C**, Labeille B, Chaussade V, et al. Immunoelectron Microscopy in Subepidermal Autoimmune Bullous Diseases: A Prospective Study of IgG and C3 Bound In Vivo in 32 Patients. *J Invest Dermatol*. **1987**;89:567-73.
- [236] **Ardigo M**, Agozzino M, Amorosi B, Moscarella E, Cota C, de Abreu L, et al. Real-time, non-invasive microscopic confirmation of clinical diagnosis of bullous pemphigoid using in vivo reflectance confocal microscopy. *Skin Res Technol*. **2014**;20(2):194-9.
- [237] **Damoiseaux J**, van Rijnsingen M, Warnemunde N, al e. Autoantibody detection in bullous pemphigoid: clinical evaluation of the EUROPLUS Dermatology Mosaic. *Journal of immunological methods*. **2012**;382(1-2):76-80.
- [238] **Bruins S**, De Jong M, Heeres K, et al. Fluorescence overlay antigen mapping of the epidermal basement membrane zone, III: topographic staining and effective resolution. *J Histochem Cytochem*. **1995**;43:649-56.
- [239] **De Jong M**, Bruins S, Heeres K, et al. Bullous Pemphigoid and Epidermolysis Bullosa Acquisita. Differentiation by Fluorescence Overlay Antigen Mapping. *Arch Dermatol*. **1996**;132:151-7.
- [240] **Woźniak K**, Kazama T, Kowalewski C. A Practical Technique for Differentiation of Subepidermal Bullous Diseases. *Arch Dermatol*. **2003**;139(8):1007-11.
- [241] **Venning VA**, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *British Association of Dermatologists*. **2012** 167:1200–14.
- [242] **Vaillant L**, Bernard P, Joly P, et al. Evaluation of Clinical Criteria for Diagnosis of Bullous Pemphigoid. *Arch Dermatol*. **1998**;134:1075-80.

- [243] **Joly P**, Courville P, Lok C, et al. Clinical criteria for the diagnosis of bullous pemphigoid: a reevaluation according to immunoblot analysis of patient sera. *Dermatology*. **2004**;208(1):16-20.
- [244] **Feliciani C**, Joly P, Jonkman MF, et al. Guideline-on-the-diagnosis-and-treatment-of-autoimmune-bullous-diseases-Pemphigoid. *European Dermatology Forum*.**2014**.
- [245] **Schmidt E**, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Immunology and allergy clinics of North America*. **2012**;32(2):217-32.
- [246] **Tjokrowidjaja A**, Daniel BS, Frew JW, et al. The development and validation of the treatment of autoimmune bullous disease quality of life questionnaire, a tool to measure the quality of life impacts of treatments used in patients with autoimmune blistering disease. *Br J Dermatol*. **2013**;169(5):1000-6.
- [247] **Sebaratnam D**, Frew J, Davatchi F, et al. Quality-of-life measurement in blistering diseases. *Dermatologic clinics*. **2012**;30:301-7.
- [248] **Patsatsi A**, Kyriakou A, Pavlitou-Tsiontsi A, et al. Association of autoantibodies to BP180 with disease activity in Greek patients with bullous pemphigoid. *Clinical & developmental immunology*. 2012:854795.
- [249] **Pfutze M**, Niedermeier A, Hertl M, Eming R. Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus. *Eur J Dermatol*. **2007**;17(1):4-11.
- [250] **Murrell DF**, Daniel BS, Joly P, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: Recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. **2012**;66(3):479-85.
- [251] **Zhao CY**, Murrell DF. Outcome measures for autoimmune blistering diseases. *J Dermatol*. **2015**;42(1):31-6.
- [252] **Levy-Sitbon C**, Barbe C, Plee J, Goeldel AL, Antonicelli F, Reguiat Z, et al. Assessment of bullous pemphigoid disease area index during treatment: a prospective study of 30 patients. *Dermatology*. **2014**;229(2):116-22.
- [253] **Thoma-Uszynski S**, Uter W, Schwietzke S, et al. Autoreactive T and B cells from bullous pemphigoid (BP) patients recognize epitopes clustered in distinct regions of BP180 and BP230. *J Immunol*. **2006**;176:2015-23.
- [254] **Nakashima H**, Fujimoto M, Asashima N, et al. Serum chemokine profile in patients with bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2007;156:454-9.

- [255] **Joly P**, Benichou J, Lok C, Hellot et al. Prediction of Survival for Patients With Bullous Pemphigoid. *Arch Dermatol*. **2005**;141:691-8.
- [256] **Cortes B**, Marazzaa G, Combescurec C, et al. Mortalité de la pemphigoïde bulleuse étude prospective en Suisse. *Ann Dermatol Venereolo*. **2011** ;132 :A67.
- [257] **Fine J**. Management of auto-immune bullous disases. *The New England journal of medicine*. **1995**;333:1475-84.
- [258] **Zimmermann R**, Faure M, Claudy A. Prospective study of treatment of bullous pemphigoid by a class I topical corticosteroid. *Ann Dermatol Venereol*. **1999**; 126:13- 6.
- [259] **Westerhof W**. Treatment of bullous pemphigoid with topical clobetasol propionate. *J Am Acad Dermatol*. **1989**;20:458-61.
- [260] **Lebrun-Vignes B**, Chosidow O. Dermocorticoïdes. EMC (Elsevier Masson, SAS, Paris), Dermatologie, **2011**. 98-900-A-10.
- [261] **Terra JB**, Potze WJ, Jonkman MF. Whole body application of a potent topical corticosteroid for bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. **2014**;28(6):712-8.
- [262] **Kirtschig G**, Middleton P, Bennett C, et al. Interventions for bullous pemphigoid (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue **2010**;Art. No.:CD002292.
- [263] **Burton J**, Harman R, Peachy R, et al. Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. *Br Med J*. **1978**;2:1190–1.
- [264] **Guillaume J**, Vaillant L, Bernard P, et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. **1993**;129:49-56.
- [265] **Bernard P**, Charneux J. Bullous pemphigoid: a review *Ann Dermatol Venereol*. **2011**;138(3):173-81.
- [266] **Grundmann-Kollmann M**, Korting H, Behrens S, et al. Mycophenolate mofetil: a new therapeuticoption in the treatment of blistering autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol*. **1999**;40:957-60.
- [267] **Beissert S**, Werfel T, Frieling U, et al. A Comparison of Oral Methylprednisolone Plus Azathioprine or Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Bullous Pemphigoid. *Arch Dermatol*. **2007**;143(12):1536-42.
- [268] **Heilborn J**, Stahle-Backdahl M, Albertioni F, et al. Low-dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. **1999**;40:741-9.

- [269] **Bara C**, Maillard H, Briand Nea. Methotrexate for bullous pemphigoid: preliminary study. *Arch Dermatol*. **2003**;139:1506-7.
- [270] **Du-Thanh A**, Merlet S, Maillard H, Bernard P, Joly P, Esteve E, et al. Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol*. **2011**;165(6):1337-43.
- [271] **Emadi A**, Jones R, Brodsky R. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol*. **2009**;6:638-47.
- [272] **Gual A**, Iranzo P, Mascaró Jr JM. Treatment of bullous pemphigoid with low-dose oral cyclophosphamide: a case series of 20 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. **2014**;28(6):814-8.
- [273] **Milligan A**, Hutchinson P. The use of chlorambucil in the treatment of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. **1990**;22:796-801.
- [274] **Chave TA**, Mortimer NJ, Shah DS, al e. Chlorambucil as a steroid-sparing agent in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. **2004**;151:1103–13.
- [275] **Barthelemy H**, Thivolet J, Cambazard F, et al. Cyclosporin in the treatment of bullous pemphigoid: preliminary study. *Ann Dermatol Venereol*. **1986**;113:309-13.
- [276] **Ko M-J**, Chu C-Y. Topical tacrolimus therapy for localized bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. **2003**;149:1079-80.
- [277] **Chu J**, Bradley M, Marinkovich M. Topical tacrolimus is a useful adjunctive therapy for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. **2003**;139:813-15.
- [278] **Nousari H**, Anhalt G. Bullous pemphigoid treated with leflunomide. *Arch Dermatol*. **2000**;136:1204-5.
- [279] **Monk E**, Shalita A, Siegel D. Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology. *Pharmacol Res*. **2011**;63(2):130-45.
- [280] **Hofmann S**, Kautz O, Hertl M, et al. Results of a survey of German dermatologists on the therapeutic approaches to pemphigus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges*. **2009**;7:227-33.
- [281] **Taghipour K**, Mohd Mustapa M, Highet A, et al. The approach of UK dermatologists to the treatment of bullous pemphigoid - results of a national survey. *Clinical and experimental dermatology*. **2013**;38(3):311-3.
- [282] **Thomas I**, Khorenian S, Arbesfeld DM. Treatment of generalized bullous pemphigoid with oral tetracycline. *J Am Acad Dermatol*. **1993**;28:74-7.

- [283] Kolbach DN, Remme JJ, Bos WH, et al. Bullous pemphigoid successfully controlled by tetracycline and nicotinamide. *Br J Dermatol*. **1995**;133:88-90.
- [284] **Hornschuh B**, Harem H, Wever S, et al. Treatment of 16 patients with bullous pemphigoid with oral tetracycline and niacinamide and topical clobetasol. *J Am Acad Dermatol*. **1997**;36:101-3.
- [285] **Fivenson D**, Breneman D, Rosen G, et al. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. **1994**;130:753-8.
- [286] **Chalmers J**, Wojnarowska F, Kirtschig G, et al. A randomized controlled trial to compare the safety and effectiveness of doxycycline (200 mg daily) with oral prednisolone (0,5 mg/ kg/ daily) for initial treatment of bullous pemphigoid: a protocol for the Bullous Pemphigoid Steroids and Tetracyclines (BLISTER) Trial. *Br J Dermatol*. **2015**;173:227-34.
- [287] **Venning V**, Millard P, Wojnarowska F. Dapsone as firstline therapy for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. **1989**;120:83-92.
- [288] **Jeffes E**, Ahmed A. Adjuvant therapy of bullous pemphigoid with dapsone. *Clinical and experimental dermatology*. **1989**;14:132-6.
- [289] **Bouscambt F**, Chosidow O, Picard-Dahan C, et al. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone Retrospective study of thirty-six cases. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:683-4.
- [290] **Schmidt E**, Kraensel R, Goebeler M, et al. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone, methylprednisolone, and topical clobetasol propionate: a retrospective study of 62 cases. *Cutis*. **2005**;76:205-9.
- [291] **Roujeau J**, Guillaume J, Morel P, et al. Plasma exchange in bullous pemphigoid. *Lancet*. **1984**;2:486-8.
- [292] **Muller P**, Brocker E, Klinker E, et al. Adjuvant treatment of recalcitrant bullous pemphigoid with immunoadsorption. *Dermatology*. **2012**;224:224-7.
- [293] **Kasperkiewicz M**, Schulze F, Meier M, van Beek N, Nitschke M, Zillikens D, et al. Treatment of bullous pemphigoid with adjuvant immunoadsorption: a case series. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5):1018-20.
- [294] **Ahmed AR**. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol*. **2001**;45:825-35.

- [295] **Gaitanis G**, Alexis I, Pelidou Sea. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of adult patients with bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol*. **2012**;22:363-9.
- [296] **Shetty S**, Ahmed A. Treatment of bullous pemphigoid with rituximab: critical analysis of the current literature. *J Drugs Dermatol*. **2013**;12(6):672-7.
- [297] **Reguiat Z**, Tchen T, Perceau G, Bernard P. Efficacy of rituximab in a case of refractory bullous pemphigoid. *Ann Dermatol Venereol*. **2009**;136(5):431-4.
- [298] **Kasperkiewicz M**, Shimanovich I, Ludwig RJ, et al. Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: A case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol*. **2011**;65:552-8.
- [299] **Hertl M**, Zillikens D, Borradori L, et al. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges*. **2008**;6(5):366-73.
- [300] **Yu KK**, Crew AB, Messingham KA, Fairley JA, Woodley DT. Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. **2014**;71(3):468-74. Epub 2014/06/24.
- [301] **Le Roux-Villet C**, Prost-Squarcioni C, Oro S, et al. . Role of the nurse in care of bullous pemphigoid. *Rev Infirm*. **2010**;160:38-40.
- [302] **Tee SI**, Yosipovitch G, Chan YC, Chua SH, Koh ET, Chan YH, et al. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in immunobullous diseases with alendronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol*. **2012**;148(3):307-14.
- [303] **Chimanovitch I**, Hamm H, Georgi M, al e. Bullous Pemphigoid of Childhood. *Arch Dermatol*. **2000**;136:527-32.
- [304] **Ayala-Cortes AS**, Gonzalez JE, Rosales-Solis GM, et al. Childhood bullous pemphigoid treated with a combination of prednisone and methotrexate: A case report. *J Am Acad Dermatol*. **2014**;70(5, Supplement 1):AB95.
- [305] **Sugawara N**, Nagai Y, Matsushima Y, Aoyama K, Ishikawa O. Infantile bullous pemphigoid treated with intravenous immunoglobulin therapy. *J Am Acad Dermatol*. **2007**;57(6):1084-9.
- [306] **Fox J**, Kenkare S, Petronic Rosic V, et al. . Bullous pemphigoid in late childhood successfully treated with mycophenolate mofetil as an adjuvant therapy. *Pediatric dermatology*. **2010**;27:537-9.

- [307] **Schulze J**, Bader P, Henke U, et al. Severe bullous pemphigoid in an infant - successful treatment with rituximab. *Pediatric dermatology*. **2008**;25:462-5.
- [308] **Dufour C**, Souillet A, Chaneliere C, et al. Successful management of severe infant bullous pemphigoid with omalizumab. *Br J Dermatol*. **2012**;166:1140-2.
- [309] **Schmidt T**, Sitaru C, Amber K, et al. BP180- and BP230-specific IgG autoantibodies in pruritic disorders of the elderly: a preclinical stage of bullous pemphigoid? *Br J Dermatol*. **2014**;171:212-9.
- [310] Bernard P, Bedane C, Bonnet Blanc J-M. Anti-BP180 autoantibodies as a marker of poor prognosis in bullous pemphigoid: a cohort analysis of 94 elderly patients. *Br J Dermatol*. **1997**;136:694-69.
- [311] **Ahmed A**, Maize J, Provost T. Bullous pemphigoid: clinical and immunologic follow-up after successful therapy. *Arch Dermatol* **1977**;113:1043-6.
- [312] **Gual A**, Mascaro JM, Jr., Rojas-Farreras S, Guilabert A, Julia M, Iranzo P. Mortality of bullous pemphigoid in the first year after diagnosis: a retrospective study in a Spanish medical centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. **2014**;28(4):500-6.
- [313] **Zhang L**, Wu J, Xiao T, et al. Treatment and mortality rate of bullous pemphigoid in China: a hospital-based study. *Eur J Dermatol*. **2013**;23:94-8.
- [314] **Cai SC**, Allen JC, Lim YL, et al. Mortality of bullous pemphigoid in Singapore: risk factors and causes of death in 359 patients seen at the National Skin Centre. *Br J Dermatol*. **2014**;170(6):1319-26.
- [315] **Li J**, Zuo Y, Zheng H. Mortality of bullous pemphigoid in China. *JAMA dermatology*. **2013**;149:106-8.
- [316] **Hogan DJ**. Mortality of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* **2009**;60(4):704.
- [317] **Barrick BJ**, Lohse CM, Lehman JS. Specific causes of death in patients with bullous pemphigoid as measured by death certificate data: a retrospective cohort study. *Int J Dermatol*. **2015**;54(1):56-61.
- [318] **Phoon YW**, Fook-Chong SM, Koh HY, Thirumoorthy T, Pang SM, Lee HY. Infectious complications in bullous pemphigoid: an analysis of risk factors. *J Am Acad Dermatol*. **2015**;72(5):834-9.
- [319] **Kwan Z**, Lai YN, Ch'ng CC, et al. The Association Between Bullous Pemphigoid and Neurological Disorders in A Selected Malaysian Population. *Med J Malaysia* **2015**;70(2):81-5.

- [320] **Casas-de-la-Asunción E**, Ruano-Ruiz J, Rodríguez-Martín AM, et al. Association Between Bullous Pemphigoid and Neurologic Diseases: A Case-Control Study. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. **2014**;105(9):860-5.
- [321] **Bernard P**, Reguiat Z, Tancrede-Bohin E, et al. Risk Factors for Relapse in Patients With Bullous Pemphigoid in Clinical Remission. *Arch Dermatol*. **2009**;145(5):537-42.
- [322] **Giard M**, Debeaudrap P, Vanhems P. Incidence et prévalence. *Hygiènes*. **2005**; XIII (1):7-8
- [323] **Chevalier V**, Barbe C, Reguiat Z, et al. Impact pronostique des maladies neurologiques au cours de la pemphigoïde bulleuse étude rétrospective de 178 cas. *Ann Dermatol Venereol*. **2016**.
- [324] **Office national des statistiques (ONS)**. Recensement générale de la population algérienne **2008**.
- [325] **Wong S**, Chua S. Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: a 2-year review. *Br J Dermatol*. **2002**;147:476-80.
- [326] **Uzun S**, Durdu M, Akman A, et al. Pemphigus in the mediterranean region of Turkey: a study of 148 case. *Int J Dermatol* **2006**;45:523-8.
- [327] **Bertram F**, Brocker E, Zillikens D, et al. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*. **2009**; 7:434-40.
- [328] **Serwin AB**, Musialkowska E, Piascik M. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in north-east Poland (Podlaskie Province), 1999–2012: a retrospective bicentric cohort study. *Int J Dermatol*. **2014**;53:e432-e7.
- [329] **Serradj A**. Pemphigus à Oran: Etude épidémiologique, clinique, immunologique et thérapeutique. Oran: These. Médecine **2010**.
- [330] **Zillikens D**, Wever S, Roth A, et al. Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. *Arch Dermatol research*. **1995**;131:957-8.
- [331] **Baican A**, Baican C, Chiriac G, et al. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol*. **2010**;49:768-74.
- [332] **Cordel N**, Chosidow O, Hellot MF, et al. Neurological Disorders in Patients with Bullous Pemphigoid. *Dermatology*. **2007**;215:187-91.

- [333] **Brown A**, Lemieux N, Rossant J, et al. Human homolog of a mouse sequence from the dystonia musculorum locus is on chromosome 6p12. *Mamm Genome*. **1994**;5:434-7.
- [334] **Laffitte E**, Burkhard PR, Fontao L, et al. Bullous pemphigoid antigen 1 isoforms: potential new target autoantigens in multiple sclerosis? *Br J Dermatol*. **2005**;152:537-40.
- [335] **Taghipour K**, Chi C-C, Bhogal B, et al. Immunopathological characteristics of patients with bullous pemphigoid and neurological disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. **2014**;28:569-73.
- [336] **Jedlickova H**, Hlubinka M, Pavlik T, et al. Bullous pemphigoid and internal diseases - a case-control study. *Eur J Dermatol*. **2010**;20:96-101.
- [337] **Langan SM**, Groves RW, West J, et al. The Relationship between Neurological Disease and Bullous Pemphigoid: A Population-Based Case-Control Study. *J Invest Dermatol*. **2011**;131:631-6.
- [338] **Balestri R**, Magnano M, La Placa M, et al. Malignancies in bullous pemphigoid: A controversial association. *The Journal of dermatology*. **2015**;42:1-9.
- [339] **Schulze F**, Neumann K, Recke A, et al. Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases. *J Invest Dermatol*. **2015**;135 (5):1445-7.
- [340] **Cugno M**, Marzano A, Bucciarelli P, et al. Increased risk of venous thromboembolism in patients with bullous pemphigoid. The INVENTEP (INCidence of VENous ThromboEmbolism in bullous Pemphigoid) study. *Thromb Haemost*. **2015**;115(1):193-9.
- [341] **Lupi F**, Masini C, Ruffelli M, et al. Dyshidrosiform palmoplantar pemphigoid in a young man: response to dapsone. *Acta dermato-venereologica*. **2010**;90(1):80-1.
- [342] **Schröder L**, Hertl M, Chatzigeorgakidis E, et al. Chronic pruritus in autoimmune dermatoses : results of a comparative survey. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. **2012**;63(7):558-66.
- [343] **Le Blanc C**. Comparaison des patients atteints de pemphigoïde bulleuse suivis en milieux hospitalier et libéral en Haute-Normandie. Rouen :Thèse Médecine; **2012**.
- [344] **Chaidemenos G**, Maltezos E, Chrysomallis F, et al. Value of routine diagnostic criteria of bullous pemphigoid. *Int J Dermatol*. **1998**;37:206-10.

- [345] **Mysorekar VV**, Sumathy TK, Shyam Prasad AL. Role of direct immunofluorescence in dermatological disorders. Indian dermatology online journal. **2015**;6(3):172-80.
- [346] **Smoller B**, Woodley D. Differences in direct immunofluorescence staining patterns in epidermolysis bullosa acquisita and bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol. **1992**;27:674-8.
- [347] **Weigand D**. Effect of anatomic region on immunofluorescence diagnosis of bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol. **1985**;12:274-8.
- [348] **Ingen-Housz-Oro S**, Plee J, Belmondo T, et al. Positive Direct Immunofluorescence Is of Better Value than ELISA-BP180 and ELISA-BP230 Values for the Prediction of Relapse after Treatment Cessation in Bullous Pemphigoid: A Retrospective Study of 97 Patients. Dermatology. **2015**;231(1):50-5
- [349] **Morel P**, Guillaume J. Traitement de la pemphigoïde bulleuse par la prednisolone seule : 0,75 mg/kg par jour contre 1,25 mg/kg par jour. Étude randomisée multicentrique. Ann Dermatol Venereol. **1984**;111:925-8.
- [350] **Dreno B**, Sassolas B, Lacour P, et al. Methylprednisolone versus prednisolone methylsulfobenzoate in pemphigoid: a comparative multicenter study. Ann Dermatol Venereol. **1993**;120:518-21.
- [351] **Siegel J**, Eaglstein W. High-dose methylprednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. Arch Dermatol. **1984** ; 120:1157-65.

ANNEXES

ANNEXE I: Autoimmune bullous skin disorder intensity score (ABSIS)

Date:

Patient's weight (kg):

Legend for weighting factor (most dominant appearance of skin lesions):

1.5 Erosive, exudative lesions

1 Erosive, dry lesions

0.5 Reepithelialized lesions

Skin Involvement (Max BSA)	Patient's BSA	Weighting factor
Head & neck (9%):		
L Arm including hand (9%):		
R Arm including hand (9%):		
Trunk (front & back) (36%):		
L Leg (18%):		
R Leg (18%):		
Genitals (1%):		

(Skin involvement total score: % BSA x weighting factor = 0-150 points)

Oral Involvement:

I. Extent (enter 1 for presence of lesions, 0 absence of any lesion):

Upper gingival mucosa		Tongue	
Lower gingival mucosa		Floor of the mouth	
Upper lip mucosa		Hard palate	
Lower lip mucosa		Soft palate	
Left buccal mucosa		Pharynx	
Right buccal mucosa			

(Total score ranges from 0-11)

Severity (discomfort during eating/drinking)

Food	Level	Factor of Discomfort	Severity score
Water	1		
Soup	2		
Yogurt	3		
Custard	4		
Mashed potatoes/ scrambled egg	5		
Baked fish	6		
White bread	7		
Apple/ raw carrot	8		
Fried steak/ whole-grain bread	9		

(Severity score= Level multiplied by the factor of discomfort= 0-45 points)

Legend for factor of discomfort

1 Pain/bleeding occurred always

0.5 Pain/bleeding occurred sometimes

0 Never experienced problems

ANNEXE II : Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI)

BPDAI					
SKIN	ACTIVITY		ACTIVITY		DAMAGE
Anatomical location	Erosions/Blisters	Number of Lesions if <3	Urticaria/ Erythema / Other	Number of Lesions if <3	Pigmentation / Other
	0 absent		0 absent		Absent 0, present 1
	1 1-3 lesions, none > 1 cm diameter		1 1-3 lesions, none >6 cm diameter		
	2 1-3 lesions, at least one > 1 cm diameter		2 1-3 lesions, at least one lesion > 6 cm diameter		
	3 >3 lesions, none > 2 cm diameter		3 >3 lesions, or at least one lesion > 10 cm		
	5 >3 lesions, and at least one >2 cm		5 >3 lesions and at least one lesion > 25 cm		
	10 >3 lesions, and at least one lesion >5 cm diameter or entire area		10 >3 lesions and at least one lesion > 50 cm diameter or entire area		
Head					
Neck					
Chest					
Left arm					
Right arm					
Hands					
Abdomen					
Genitals					
Back/Buttocks					
Left leg					
Right leg					
Feet					
Total skin	/120		/120		
MUCOSA	Erosions/Blisters				
	1 1 lesion				
	2 2-3 lesions				
	5 >3 lesions, or 2 lesions >2cm				
	10 entire area				
Eyes					
Nose					
Buccal mucosa					
Hard palate					
Soft palate					
Upper gingiva					
Lower gingiva					
Tongue					
Floor of Mouth					
Labial Mucosa					
Posterior Pharynx					
Anogenital					
Total Mucosa	/120				

ANNEXE III:

Critères d'évaluation de la réponse thérapeutique et définition des différents stades de la maladie (traduction en français)

La phase d'évaluation initiale :	
Le début de l'observation	Premier jour de l'introduction du traitement par le médecin.
Le contrôle de la maladie	Le moment où il y a plus de nouvelles lésions et les anciennes lésions commencent à guérir ou le prurit en voie de régression
Le temps nécessaire pour le contrôle de la maladie	L'intervalle entre le début du traitement et le contrôle de la maladie
La fin de la phase d'attaque	Le moment où il y a plus de nouvelles lésions ou de prurit pendant 2 semaines au minimum et la majorité (environ 80 %) des anciennes lésions ont cicatrisé
La durée de la phase d'attaque	Le temps entre le contrôle de la maladie et la fin de la phase d'attaque
La phase d'évaluation intermédiaire :	
on commence généralement la dégression des corticoïdes et les autres traitements	
Lésions transitoires	Nouvelles lésions, qui guérissent sans traitement au bout d'une semaine ou un prurit qui régresse après une semaine
Lésions non transitoires	Nouvelles lésions qui guérissent avec ou sans traitement après une semaine ou un prurit qui persiste après une semaine
Une rémission complète durant la phase de dégression	Absence de lésions non transitoires, quant le patient reçoit une dose plus que la dose minimale
La phase d'évaluation tardive :	
La rémission complète	Absence de nouvelles lésions ou des anciennes lésions depuis au moins deux mois
La rémission complète après arrêt du traitement	Absence de nouvelles ou anciennes lésions ou l'absence de prurit, depuis au moins deux mois après arrêt de toute thérapeutique
La rémission complète sous traitement	Absence de nouvelles lésions ou anciennes ou prurit, depuis au moins deux mois, quant le patient reçoit une dose thérapeutique minimale.
La rémission partielle après arrêt du traitement	Nouvelles lésions qui guérissent au bout d'une semaine sans traitement, quant le patient est sans traitement depuis au moins deux mois
La rémission partielle sous traitement minimal	Nouvelles lésions qui guérissent au bout d'une semaine, quant le patient reçoit une dose thérapeutique minimale.
La dose minimale	Dose inférieure ou égale à 0,1 mg/kg/j de prednisone (ou équivalent) ou 20 g par semaine de propionate de clobetasole et/ou une dose minimale de traitement adjuvant ou un traitement d'entretien depuis au moins deux mois
La dose minimale des traitements adjuvants	Méthotrexate (5mg/semaine), azathioprine (0,7mg/kg/j), mycophenolate mofetil (500 mg/j) ou (dapsone 50 mg/jour)
La poussée	L'apparition de 3 nouvelles lésions et plus par mois (bulles, lésions eczématiformes ou urticarienne) ou des plaques eczématiformes ou urticarienne dans ou moins une supérieure à 10 cm, qui ne guérissent pas au bout d'une semaine, ou extension des lésions anciennes ou prurit quotidien chez les patients en fin de contrôle de la maladie
La poussée modérée	Apparition de moins de 3 lésions par mois (bulles, lésions eczématiformes ou urticariennes) qui ne guérissent pas après une semaine ou l'extension des lésions anciennes ou prurit une fois par semaine chez un patient en phase de contrôle de la maladie
Echec thérapeutique	Développement de nouvelles lésions ou l'extension des anciennes lésions ou non disparition des lésions anciennes ou prurit quotidien, malgré des doses élevées de corticoïdes ou d'un traitement adjuvants
Une rechute thérapeutique	0,75 mg/kg/j ou équivalent depuis au moins 3 semaines Propionate de clobetasole à 40 g/jour pendant 4 semaines Tétracycline à la dose complète pendant 4 semaines Dapsone 1,5 mg/kg/jour pendant 4 semaines Méthotrexate 15mg/semaine pendant 4 semaines Azathioprine 2,5 mg/kg/jour pendant 4 semaines Mycophenolate mofetil 40mg/kg/jour pendant 4 semaine

ANNEXE IV :

Questionnaire Pemphigoïde Bulleuse

Numéro de fiche:

Date :

Hôpital : EHU ☐ / CHU ☐ / HMRUO ☐

Nom:

Prénom:

Age:

Sexe: M ☐ / F ☐

Lieu de résidence (wilaya):

Antécédents :

- ATCDS Médicaux :

Affections neurologiques : non / oui

si oui type d'affection:

Affections psychiatriques : non / oui

si oui type d'affection:

Diabète : non / oui

si oui type : 1 ☐ / 2 ☐

HTA : non / oui

Autres :

- ATCDS chirurgicaux :

- Prise de médicaments : (depuis plus de 3 mois) : oui / non

Si oui classe thérapeutique:

Clinique :

- Indice de Karnofsky :

- Nombre de nouvelles bulles par jour : ≤ à 10 bulles ☐ / > à 10 bulles ☐

- Lésions associée aux bulles

Plaques inflammatoire : oui / non

Lésions dysidrosiques (palmo-plantaire) : oui / non

Lésions urticariennes : oui / non

Lésions eczématiformes : oui / non

Lésions à type de prurigo : oui / non

Lésions à type de prurigo : oui / non

- **Lésions cicatricielles : Grain de milium** : oui / non - **Pigmentation** : oui / non

- **Prurit** : oui / non **Intensité du prurit** : faible ☐ modéré ☐ intense ☐

- **Signe de Nikolsky** : oui / non

- **Topographie** :

Tête et cou ☐ Thorax antérieur ☐ Thorax postérieur ☐ Abdomen / pelvis ☐

Lombes/ fesses ☐ Membres supérieurs ☐ Membres inférieurs ☐

- **Atteinte des muqueuses** : oui / non Muqueuse buccale ☐ Muqueuse génitale ☐

Examens complémentaires :

- **FNS** : - PNE (taux) : - Autres (si anomalies) :

- **Histologie** : - Décollement sous épidermique : oui / non

- Contenu de la bulle : - PNN : oui / non - PNE : oui / non

- Infiltrat dermiques : - PNN : oui / non - PNE : oui / non

- Margination des PNE le long de la JDE : oui / non

- Autres aspect histologiques :

- **IFD** : - IgG oui / non - C3 oui/non - IgA oui/non

- **IFI** : Présence d'anti AC anti membrane basale : oui / non

- **IFI sur peau clivée** : oui / non, si oui : - Versant dermique ☐ - Versant épidermique ☐

- **Test ELISA** :

- BP 230 positif : oui / non

- BP180 positif : oui (titre :) / non

Traitement d'attaque :

- **Dermocorticoïde** : - Molécule : - Classe :

- Nombre de tube /J :

- **Corticoïdes généraux** : - Molécule : - Dose/j :

- **Autres traitements systémiques** : (préciser les molécules et les doses) :

ANNEXE V:

Indice de Karnofsky

Définition	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler ; pas besoin de soins particuliers	100	Normal ; pas de plaintes ; pas d'évidence de maladie
	90	Capable d'une activité normale ; signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins	70	Capacité de subvenir à ses besoins ; incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins ; requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide ; requiert des soins et une assistance importants
	30	Sévèrement invalide ; hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Extrêmement malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement actif de soutien nécessaire

ANNEXE VI :

Technique d'examen anatomopathologique de la bulle selon le protocole utilisé au niveau laboratoire d'anatomopathologie de l'hôpital militaire d'Oran:

Le traitement de la biopsie passe par plusieurs étapes :

- Fixation dans du formol pendant 24 h au minimum.
- Examen macroscopique du prélèvement par l'anatomopathologiste.
- Déshydratation par des bains d'alcool de degré croissant.
- Eclaircissement : élimination de l'alcool par un solvant (xylène).
- Inclusion en paraffine et confection des blocs de paraffine.
- Réalisation des coupes à l'aide d'un microtome (coupe de 5µm).
- Etalement et collage des coupes sur des lames de verre.
- Coloration des lames à l'hématoxyline / éosine.
- Le montage des lames.

ANNEXE VII :

Technique de l'IFD selon le protocole utilisé au niveau laboratoire d'anatomopathologie de l'hôpital militaire d'Oran:

- Le prélèvement est congelé à (-30° C) dès sa réception par le technicien de laboratoire.
- Réalisation de coupes au cryostat à (- 25° C) sur lames stérilisées par deux bains d'alcool.
- Fixation des lames à l'acétone 1 h au frais.
- Lavage au tampon PBS 7%.
- Incubation des lames avec des anticorps anti immunoglobulines Humaines (IgG, IgA, IgM) et anti C3, marquées à la fluorescéine (Laboratoire DAKO), pendant 30 mn dans l'obscurité à température ambiante 22° C.
- Lavage dans l'obscurité : deux bains de tampons PBS.
- Montage des lames à la solution de montage (Faramount).
- Lecture a l'aide d'un microscope à fluorescence (Leica DMLB2)

Résumé :

Introduction : La pemphigoïde bulleuse (PB) est la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes dans la population occidentale. Elle touche surtout le sujet âgé de plus de 70 ans. En Tunisie et au Moyen-Orient, la PB semble moins fréquente et les patients sont plus jeunes (< 70 ans). Plusieurs études ont confirmé l'association de la PB avec des comorbidités, telles que les affections neurologiques et la prise chronique de certains médicaments. En Algérie, peu d'études ont été menées sur la PB.

Objectif : Décrire le profil épidémiologique de la PB et déterminer les facteurs de risque associés à la PB au niveau de la région d'Oran.

Matériel et méthodes : Nous avons recruté prospectivement tous les malades qui ont présenté une PB sur une période de deux ans (janvier 2014 – décembre 2015) au niveau de trois centres. Une description du profil épidémiologique des cas de PB était réalisée dans un premier temps. Puis, nous avons recherché les facteurs de risques associés à la PB dans un deuxième temps, en menant une étude cas-témoins.

Résultats : Nous avons recensé 38 cas de PB. L'incidence est estimée à 5,17 cas/million d'habitants/an. L'âge moyen est $72,21 \pm 15,35$ ans et le sexe ratio de 1.

Les 38 cas de PB ont été comparés à 75 témoins appariés selon l'âge et le sexe. Au moins une affection neurologique était présente chez 36,8 % des patients atteints de PB contre 8 % chez les témoins ($p < 10^{-3}$). En analyse univariée, nous avons noté une association de la PB avec les accidents vasculaires cérébraux, la démence, le diabète, l'insuffisance rénale chronique, les affections psychiatriques et la prise de neuroleptiques. En analyse multivariée, les accidents vasculaires cérébraux OR= 9,44 [IC à 95% (1,80 – 49,27)] et la démence OR= 6,44 [IC à 95% (1,14 – 36,35)] ont été retenus, comme facteurs associés à la PB.

Conclusion : Le profil épidémiologique de la PB dans notre population est proche de celui décrit dans la population occidentale. Notre étude confirme l'association entre la PB et les affections neurologiques, en particulier les accidents vasculaires cérébraux et la démence.

Mots clés : Pemphigoïde bulleuse, Epidémiologie, Cas-témoins, Affections neurologiques, Accidents vasculaires cérébraux, Démence, Oran

Summary:

Introduction: The Bullous pemphigoid (BP) is the most common subepidermal autoimmune bullous disease in the western population. Mainly affects elderly patients more than 70-year-old. In Tunisia and in the Middle East the PB seems less frequent and affects young adults. Several studies have suggested a relationship between BP and comorbid conditions like neurological diseases and chronic use of several drugs. In Algeria, few surveys have been carried out to describe the profil of BP.

Objective: Describe the epidemiological profile of the PB and determine the risk factors associated to the PB in région of Oran.

Material and methods: We prospectively recruited all BP cases seen during tow year (January 2014 through December 2015) in three dermatology departments in region of Oran (Algeria).

Firstly, we described the epidemiological profile of BP cases. Then secondly we conducted a multicenter case-control study to evaluate risk factors for BP.

Results: A total of 38 patients with PB were identified. The estimated annual incidence of BP was 5,17 cases per million. The mean age of patients was $72,21 \pm 15,35$ years. the sexe ratio of 1.

Thirty eight cases of BP were compared with 75 age- and gender-matched controls. At least one neurological disease was present in 36,8 % of BP patients compared with 8 % controls ($p < 10^{-3}$). Unsing univariate analysis, we have noticed an association between PB with stroke, dementia, diabetes, chronic renal failure, psychiatric disorders and chronic use of neuroleptics. Factors associated with BP by multivariate analysis were strok OR= 9,44 [95 % CI (1,80 - 49,27)] and dementia OR = 6,44 [95 % CI (1,14 - 36,35)].

Conclusion: The epidemiological profile of the PB in our population is almost identical to that described in the western population. The results of this study confirm the association between BP and neurological diseases, particularly strok and dementia.

Keywords: bullous pemphigoid, epidemiology, case-control, neurological disease, strok, Oran

الملخص:

مقدمة:

الفَقَّاعُ شَبِيهُ الفُقَّاعِيّ هو داءُ المَنَاعَةِ الفُقَّاعِيّ الدَّائِيّ تَحْتَ البَشَرَةِ الأكثر شيوعاً في البلدان الغربية. يصيب في أكثر الأحيان المسنون أكثر من 70 سنة. في تونس والشرق الأوسط يبدو أقل شيوعاً ويصيب الشباب. وقد اقترحت العديد من الدراسات وجود علاقة بين الفَقَّاعُ شَبِيهُ الفُقَّاعِيّ و الحالات المرضية مثل : الأمراض العصبية و استخدام المزمّن لبعض الأدوية. في الجزائر القليل من الدراسات نفذت لوصف مرض الفَقَّاعُ شَبِيهُ الفُقَّاعِيّ.

الغرض:

وصف الوبائية الفَقَّاعُ شَبِيهُ الفُقَّاعِيّ وتحديد عَوَامِلُ الإخْطَار في منطقة وهران

الأساليب والوسائل:

قمنا بجلب بطريقة استقباليه كل المرضى المصابون بداء الفَقَّاعُ شَبِيهُ الفُقَّاعِيّ على مستوى ثلاث مصالح لأمراض الجلدية بمدينة وهران بين جافني 2014 و ديسمبر 2015 أولاً: وصفنا الوبائية للحالات الفَقَّاعُ شَبِيهُ الفُقَّاعِيّ. ثانياً: أجرينا دراسة الحالات و الشواهد لتحديد عَوَامِلُ الإخْطَار المرتبطة بهذا المرض.

النتائج:

تم إحصاء 38 مريض مصاب بالفَقَّاعُ شَبِيهُ الفُقَّاعِيّ. معدل الإصابات السنوية تقدر 5,17 حالة لكل مليون ساكن. معدل العمر للحالات $15,35 \pm 72,21$ سنة ومعامل الجنس هو 1. تمت مقارنة 38 حالة الفَقَّاعُ شَبِيهُ الفُقَّاعِيّ مع 75 من شواهد متطابقين في السن والجنس باستعمال التحليل الأحادي المتغير. وجد مرض عصبي على الأقل في 36,8 % لدى حالات الفَقَّاعُ شَبِيهُ الفُقَّاعِيّ و 8 % عند الشواهد ($p < 10^{-3}$).

لاحظنا وجود ارتباط بين الفَقَّاعُ شَبِيهُ الفُقَّاعِيّ مع السكتة الدماغية، تدهور الوظائف العقلية، مرض السكري، الفشل الكلوي المزمن، اضطرابات نفسية و استخدام المزمّن لمُضادّ الدّهان. العوامل المرتبطة بعد التحليل بأكثر من بديل هما السكتة الدماغية و تدهور الوظائف العقلية.

الخاتمة:

خصائص وبائية الفَقَّاعُ شَبِيهُ الفُقَّاعِيّ في بلدنا قريبة من التي وصفت في المجتمع الغربي. الدراسة التي قمنا بها تأكد العلاقة بين مرض الفَقَّاعُ شَبِيهُ الفُقَّاعِيّ و الأمراض العصبية، لسيما الجلطة العصبية وتدهور الوظائف العقلية.

كلمات المفتاحية:

الفَقَّاعُ شَبِيهُ الفُقَّاعِيّ، الوبائية، دراسة الحالات و الشواهد، الأمراض العصبية، الجلطة العصبية، تدهور الوظائف العقلية، وهران.