

PLAN

I. Introduction :	7
II. Objectifs du travail	10
III. Patients et méthodes :	11
A. Type d'étude	12
B. Lieu et date de l'étude	12
C. Critères d'inclusion	12
D. Critères d'exclusion	12
E. Déroulement de l'étude	13
F. Analyse des résultats :	15
G. Aspects éthiques et légaux :	17
IV. Résultats :	18
A. Etude descriptive :	19
A.1. Caractéristiques socio- démographiques des patients atteints de PB	19
A.2. Antécédents des patients et histoire clinique	21
A.3. Caractéristiques cliniques des patients atteints de PB	23
A.4. Aspects histologiques et immunologiques	25
A.5. Aspect biologique : l'éosinophilie	25
A.6. La prise en charge	25
B. Etude analytique :	33
B.1. Facteurs qualitatifs et quantitatifs liés à la bonne réponse thérapeutique	33
B. 2. Facteurs évolutifs et effets secondaires liés au type de traitement	36
V. Discussion :	39
A. Etude descriptive :	40
A. 1. Incidence de la PB	40

A.2. Age	40
A.3. Sexe	41
A.4. Mode rural	42
A.5. Niveau socio-économique	43
A.6. Antécédents et comorbidités	44
A.7. Durée d'évolutivité de la maladie	44
A.8. Mode de début et clinique	45
A.9. Sévérité	45
A.10. Paraclinique.....	46
A.11. Le traitement	47
A.12. Les effets secondaires	47
B. Etude analytique :	49
B.1. Protocoles thérapeutiques	49
B.2. Evolution.....	52
B.3. Observance thérapeutique.....	55
B.4. Mortalité	56
B.5. Effets secondaires	57

Conclusion	60
VI. Limites et perspectives :.....	61
A. Limites	61
B. Perspectives	61
VII. Références	62
VIII. Annexes	71
IX. Résumé.....	76

Liste des abréviations

AVC : accident vasculaire cérébral

AZT : azathioprine

DC : dermocorticoïdes

DDS : disulone

EADV : European Academy of Dermatology and Venerology

HTA : hypertension artérielle

IFD : immunofluorescence directe

IFI : immunofluorescence indirecte

IS : immunosuppresseurs

MTX : méthotrexate

PB : pemphigoïde bulleuse

RC : rémission complète

RP : rémission partielle

SC : surface cutanée

Liste des tableaux et figures

Figure 1 : Répartition des cas de PB selon le sexe

Figure 2 : Répartition selon le mode de vie

Figure 3 : Répartition en fonction du niveau socio-économique

Figure 4 : Répartition selon le mode de début

Figure 5 : Répartition selon la topographie des lésions

Figure 6 : Répartition selon la sévérité à l'admission du patient

Figure 7 : Répartition en fonction du protocole thérapeutique établi

Figure 8 : Répartition en fonction de l'évolution.

Figure 9 : Panorama de photos des patients atteints de PB avant et après traitement.

Figure 10 : Répartition des effets secondaires des traitements.

Tableau 1 : Répartition selon les antécédents et comorbidités

Tableau 2 : Facteurs qualitatifs liés à la bonne réponse thérapeutique

Tableau 3 : Facteurs quantitatifs liés à la bonne réponse thérapeutique

Tableau 4 : Facteurs liés au type de protocole thérapeutique.

INTRODUCTION

La pemphigoïde bulleuse (PB) est la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes de l'adulte (1). Son incidence est en nette augmentation ces dernières années. En effet, elle a été multipliée par 3 en 15 ans (2). Elle atteint plus fréquemment les personnes âgées avec un âge moyen se situant autour de 80 ans (3). 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 (4).

Depuis plus de 30 ans, des progrès ont été réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de cette maladie. Elle est caractérisée par une perte de cohésion dermo-épidermique liée à des dépôts d'anticorps le long de la membrane basale. Ces anticorps sont représentés par des anticorps de l'antigène BP180 (BP180, BPAG2 ou aussi appelé collagène XVII) et de l'antigène BP230 (BP230 ou BPAG1), deux composants de la jonction dermo-épidermique et essentiels à sa cohésion (5).

Cette pathologie est caractérisée cliniquement par un prurit associé à des bulles d'apparition spontanée, tendues, à contenu séreux, souvent de grandes tailles reposant sur des placards urticariens et/ou eczématiformes (6). L'atteinte muqueuse est rare retrouvée dans 20 % des cas. Le diagnostic repose sur des critères cliniques et histologiques, il est confirmé par des examens complémentaires immunologiques, notamment l'immunofluorescence directe (IFD) sur biopsie en peau péri-bulleuse (5).

La PB est une affection d'évolution chronique marquée par des poussées et des rémissions avec des rechutes fréquentes durant la première année. Son traitement repose essentiellement sur la corticothérapie locale et systémique (7). Son pronostic est sévère. En effet, la mortalité dans la première année suivant le diagnostic est beaucoup plus supérieure à celle attendue dans la population du même âge (8). De

plus, les complications au cours de la PB sont permanentes, elles peuvent être directement liées à la maladie ou aux traitements utilisés chez cette tranche d'âge avancé dominés par les effets secondaires métaboliques de la corticothérapie orale (9). Pour éviter ces complications inévitables, plusieurs travaux élaborés ont prouvé la supériorité du protocole thérapeutique basé sur les dermocorticoïdes (DC) classe très forte 30 à 40 g/ j sur toute la surface cutanée avec après blanchiment cutané une dégression très lente sur 9 mois à 12 mois. Ce protocole était dernièrement préconisé en première intention dans les formes modérées à sévère dans les recommandations internationales (10). En cas d'échec d'autres protocoles en association ou seuls étaient proposés comme la corticothérapie systémique, les tétracyclines, la dapsone (DDS), les immunosuppresseurs (IS) et les biothérapies (11).

En absence de données nationales dans ce sujet, nous avons soulevé les questions et hypothèses suivantes : quel serait l'apport dans notre contexte de ce protocole de dermocorticoïdes forte dose, est ce qu'il est faisable et tolérable chez notre population ?

Objectifs du travail :

- Objectif principal :
 - Evaluer l'efficacité des dermocorticoïdes très forts dans le traitement des pemphigoïdes bulleuses ainsi que leurs effets secondaires chez notre population.
- Objectifs secondaires :
 - Identifier les caractéristiques épidémiologiques des patients atteints de pemphigoïde bulleuse au sein du CHU Hassan II de Fès.
 - Evaluer le profil clinique des pemphigoïdes bulleuses au sein du CHU Hassan II de Fès.
 - Préciser l'apport de l'anatomo-pathologie et de l'immunologie dans le diagnostic des pemphigoïdes bulleuses.
 - Déterminer les comorbidités associées à la pemphigoïde bulleuse chez la population étudiée.

PATIENTS ET METHODES

I– Type d'étude :

- Nous avons réalisé une étude épidémiologique observationnelle prospective et rétrospective unicentrique au sein du service de dermatologie du CHU Hassan II de Fès.

II– Lieu, date et durée de l'étude :

- Ce travail s'est étendu sur une période de 10 ans de Janvier 2009 au Décembre 2018.
- Le recrutement des patients a été réalisé via la consultation de dermatologie, les avis et à travers les malades consultants aux urgences de CHU HASSAN II de Fès.
- Ces patients ont bénéficié d'une hospitalisation et d'un suivi par la suite à la consultation des anciens malades au sein du service de dermatologie du CHU Hassan II de Fès.

III– Critères d'inclusion :

- Patients présentant une pemphigoïde bulleuse diagnostiquée sur des critères cliniques, histologiques et/ou immuno-histochimique (IFD).
- Nouveaux cas jamais traités auparavant par la corticothérapie locale/générale.
- Age $\geq$ 18 ans.

IV– Critères d'exclusion :

- Femmes enceintes ou allaitantes.
- Patients pour lesquels le diagnostic de pemphigoïde bulleuse est incertain.

V-Déroulement de l'étude :

1. Hospitalisation avant de commencer le traitement. (bilan, explication, soins et éducation thérapeutique)
2. Iconographie : photographies prise dès l'admission du patient.
3. Recueil des informations sur une fiche d'exploitation (voir annexe 1),
à savoir : les données sociodémographiques, les antécédents personnels et l'histoire clinique, les données de l'examen clinique complet (Tableau clinique de PB typique / non typique, l'existence ou non d'atteinte muqueuse, l'existence ou non d'atteinte : muqueuse, unguéale, du cuir chevelu, ... etc., la surface cutanée atteinte, la gravité de la forme : stades de sévérité : (Atteinte légère : malades présentant moins de 10 nouvelles bulles quotidiennes survenant sur un seul territoire anatomique/ atteinte modérée : < 10 nouvelles bulles quotidiennes sur plusieurs sites anatomiques/ atteinte sévère : > 10 nouvelles bulles quotidiennes survenant sur plusieurs sites anatomiques), les données de l'anatomo-pathologie (confirmation histologique, confirmation immunologique : par IFD ou IFI), les données biologiques (présence ou non d'hyperéosinophilie), le protocole thérapeutique, l'observance thérapeutique et l'évolution.
 - Le protocole thérapeutique choisi était :
 - Dermocorticoïde classe très forte (Bétaméthasone 0.05% crème 15g ou propionate de Clobétasol 10g) : 1 application de 30 g/j sur tt le corps sauf visage jusqu'à contrôle clinique, puis, traitement de consolidation de 15 jours :
 - ✓ Si contrôle clinique de la maladie après 15 jours de la dose d'attaque :
Protocole 1
 - ✓ Si absence de contrôle après 15 jours de la dose d'attaque : protocole 2
= autres protocoles

- Protocole 1 : Dégression des DC de 30 g / jour le 1^{er} mois, puis 30g un jour / 2 le 2^{ème} mois, puis 30 g 1 j / 3 le 3^{ème} mois, puis 30 g 1 x / semaine à partir du 4^{ème} mois, puis selon la réponse clinique:
 - ✓ Arrêter les DC après 4 mois de traitement, ou
 - ✓ continuer un traitement d'entretien 1 fois / semaine pendant 9 mois (puis arrêt).
- Protocole 2 : augmentation du nombre de tubes de Clobéatasol à 3 voire 4/jour : si toujours non contrôlé : passage à une corticothérapie générale (0,5 à 1 mg/kg/j) et/ou immunosuppresseur : méthotrexate (MTX : 7,5 à 12,5 mg une fois par semaine), azathioprine (AZT), ou DDS ou association de cyclines.
- Tous nos patients ont bénéficiés au cours de leur hospitalisation d'un traitement symptomatique incluant :
 - ✓ La prémédication antalgique avant les bains dans les cas très douloureux.
 - ✓ Les bains quotidiens avec un antiseptique : type Chlorhexidine, avec une asepsie rigoureuse.
 - ✓ Le port d'une casaque stérile.
 - ✓ La rupture aseptique des nouvelles bulles et le comptage de leur nombre.
 - ✓ Les mèches au niveau des plis.
 - ✓ Le changement quotidien de la literie.
 - ✓ Le contrôle du régime alimentaire (hyperprotidique, hypoglycémique et hypolipidique) et de l'hygiène.
- En cas de suspicion d'une surinfection herpétique : on réalisait le cytodiagnostics de Tzanck à la recherche de cellules ballonisantes, et on introduisait un traitement antiviral par voie générale.
- En cas de suspicion d'une surinfection bactérienne : on réalisait un prélèvement de pus, avec éventuellement une antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme.

- **L'évolution :**

- Pour évaluer l'évolution de nos malades, nous avons adopté les nomenclatures du consensus multicentrique suivantes :
 - ✓ Rémission partielle (RP) : Présence de nouvelles lésions transitoires qui guérissent spontanément en 1 semaine, après 2 mois d'arrêt du traitement ou lorsque le patient reçoit la dose minimale de corticothérapie.
 - ✓ Rémission complète (RC) : Pas de nouvelles lésions avec réépithélialisation des anciennes lésions après 2 mois d'arrêt du traitement ou de la dose minimale de corticothérapie.
- Par la suite, nous avons classés les patients selon leur évolution en 2 catégories :
 - ✓ Ceux ayant une bonne évolution : inclue les rémissions complète et partielle
 - ✓ Ceux ayant un échec thérapeutique
- **Les effets secondaires** cutanés et systémiques étaient recherchés et incluait principalement :
 - Les surinfections cutanées
 - L'atrophie cutanée
 - Les ecchymoses
 - Les effets secondaires métaboliques
 - La dermite cortisonique
 - Les cas de **décès** ont été recensés et leur cause a été recherchée.

Toutes les données étaient saisies sur Excel avec un codage.

4. Analyse des résultats :

- Nous avons réalisé une étude descriptive et analytique de nos résultats en utilisant le logiciel SPSS version 20, un degré de signification à 5% était fixé pour tous les tests statistiques.

- Méthode d'analyse :
 - Première étape : 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 de 95%.
 - ✓ Pour les variables qualitatives, elles sont représentées par des effectifs et des pourcentages.
 - Deuxième étape : méthode bivariée :
 - ✓ A chaque analyse, le choix d'un test statistique approprié est adapté au type de variables utilisées dans le plan d'analyse.
 - ✓ Le test de Chi 2 de Pearson était utilisé pour rechercher la relation entre 2 variables qualitatives. Le test de Fisher était utilisé quand les conditions n'étaient pas réunies pour l'utilisation du test Chi 2 (effectif théorique < 5). Alors que le test de Student était utilisé pour comparer les variables quantitatives.
 - ✓ Dans tous les tests, une valeur de "p" inférieure à 0,05% était considérée comme statistiquement significative.

5. Aspects éthiques et légaux :

- L'autorisation du comité d'éthique locale était accordée et un consentement verbal était suffisant puisque le protocole thérapeutique était un protocole reconnu dans la littérature.

RESULTATS

I. Etude descriptive :

- Sur une période 10 ans, 67 patients ont répondu à nos critères d'inclusion parmi les cas de pemphigoïdes recensés.

A. Caractéristiques socio- démographiques des patients atteints de PB :

1. Répartition des cas selon l'âge :

- L'âge moyen de nos patients est de 61,9 $\pm$ 17,7 ans avec des extrêmes allant de 18 ans à 113 ans.

2. Répartition selon le sexe :

- Dans notre série, on a noté une légère prédominance féminine avec un pourcentage des femmes de 55,2% contre 44,8% d'hommes, et un sexe ratio F/H de 1,23.

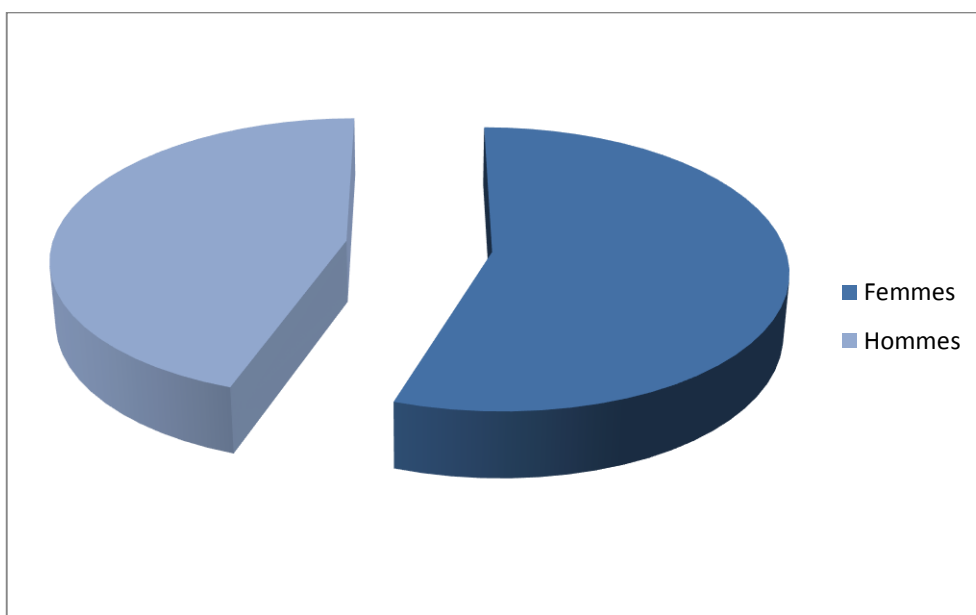


Figure 1 : Répartition des cas de PB selon le sexe

3. Répartition selon le mode de vie :

- La plupart de nos patients provenaient du milieu urbain, avec un pourcentage de 80,6%.

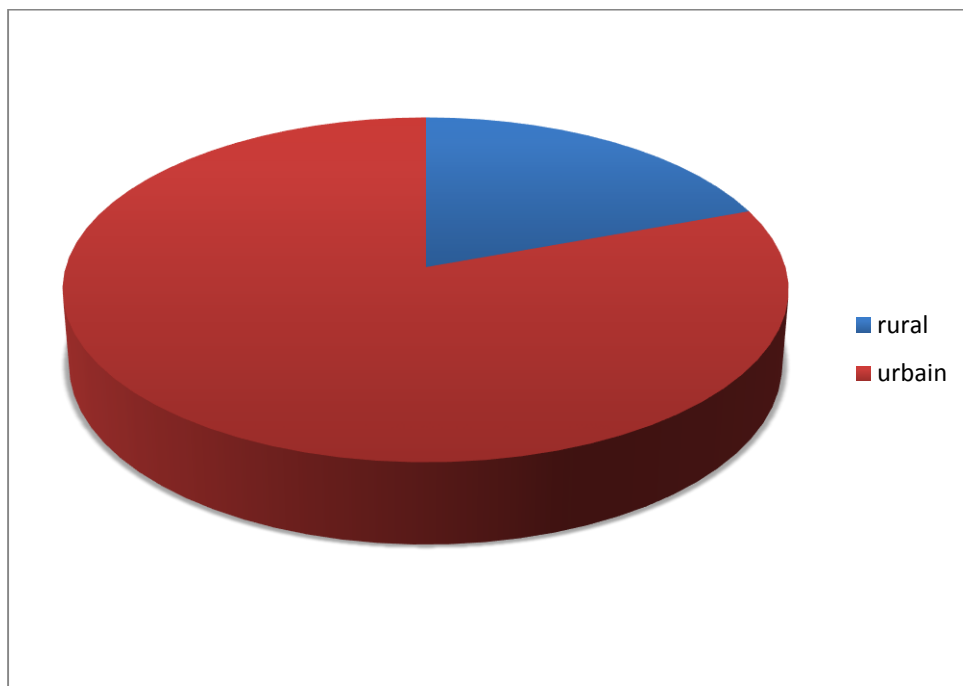


Figure 2 : Répartition selon le mode de vie

4. Répartition selon le niveau socio-économique :

- Nos malades étaient de niveau socio-économique bas dans plus de la moitié des cas (86,6% des cas).

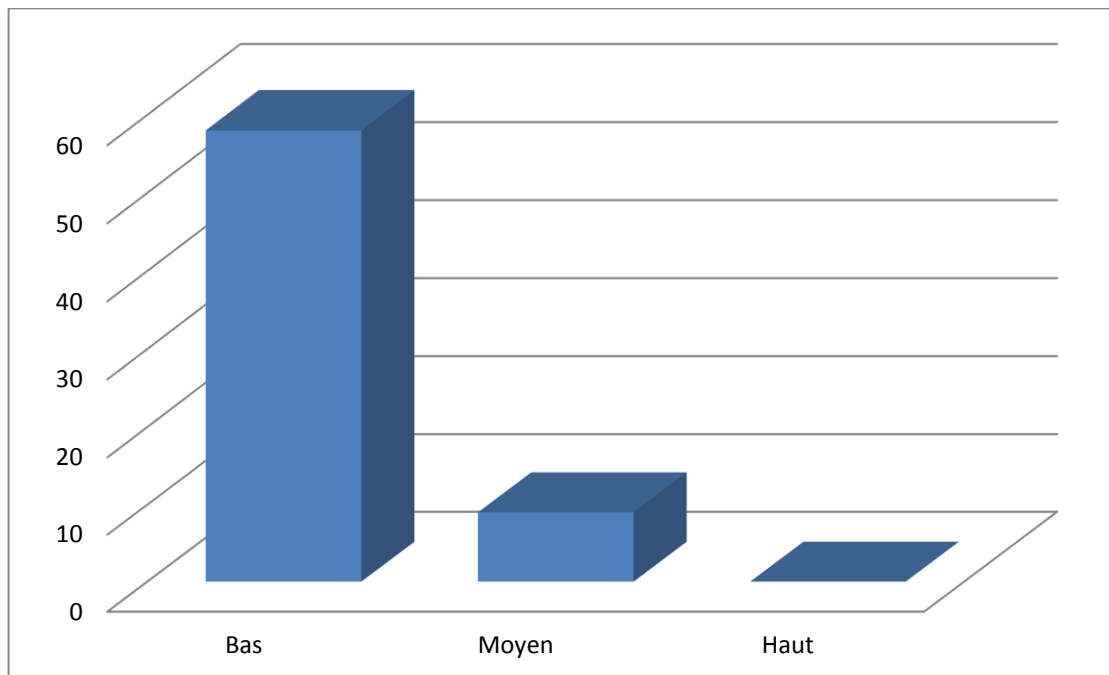


Figure 3 : Répartition en fonction du niveau socio-économique

B. Antécédents des patients et histoire clinique :

1. Répartition selon les ATCD personnels et comorbidités :

- Des antécédents pathologiques ont été retrouvés chez 62,7% de nos patients, représentés majoritairement par le diabète et l'HTA.
- Les antécédents de maladies auto-immunes à type de dysthyroïdies et de maladies neurologiques étaient présents chez seulement 6 % de nos patients.
- La prise médicamenteuse était retrouvée chez 1 seul patient. Elle était secondaire à la prise d'une antibiothérapie à base d'antistaphylococciques et d'amoxicilline protégée.
- D'autres antécédents étaient rencontrés chez 58,2 % des cas, faits principalement de syndrome métabolique, d'asthme et d'atopie.

Tableau 1 : Répartition selon les antécédents et comorbidités

Antécédents	Nombre	Pourcentage
Maladies auto-immunes	3	4,5%
Maladies neurologiques	1	1,5%
Prise médicamenteuse	1	1,5%
Autres	39	58,2%

2. Répartition selon les ATCD familiaux :

- Aucun cas de pemphigoïde familiale n'a été retrouvé.

3. Répartition selon la durée d'évolutivité de la maladie bulleuse avant la 1^{ere} consultation :

- Le délai moyen de consultation de nos patients avant l'apparition de bulles ou d'érosions était de 25,8 +/- 36,8 semaines, avec des extrêmes allant d'une semaine à 5 ans.

4. Répartition selon le mode de début :

- Presque la moitié de nos patients (49,3%) avaient un prurit chronique initial avant l'installation de lésions cliniques alors que l'autre moitié (50,7%) présentait d'emblée des lésions prurigineuses.

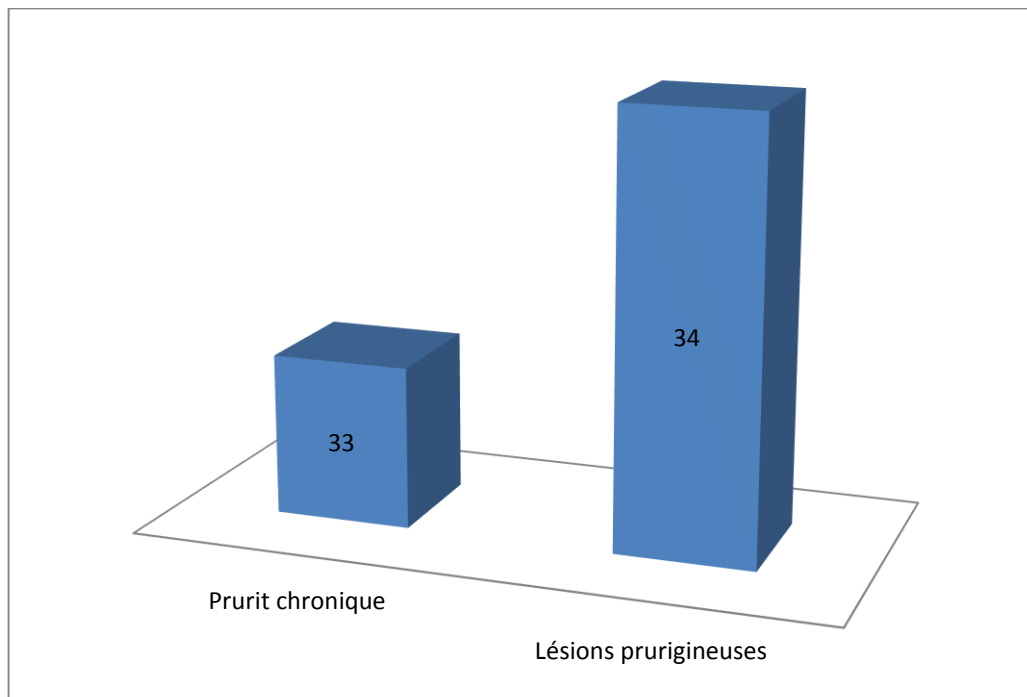


Figure 4 : Répartition selon le mode de début

C. Caractéristiques cliniques des patients atteints de PB :

1. Répartition selon le tableau clinique :

- Le tableau clinique était typique de PB chez 32 patients, soit 47,8% des cas.
- L'atteinte muqueuse était présente chez 40,3% des patients, intéressant essentiellement la muqueuse buccale.
- L'atteinte unguéale était présente chez 20,8% des cas, incluant principalement l'onycholyse.
- L'atteinte du cuir chevelu était objectivée dans 40,3% des cas, dominée par les érosions.
- Le Nikolsky était négatif à l'admission chez 84,6% de nos patients.

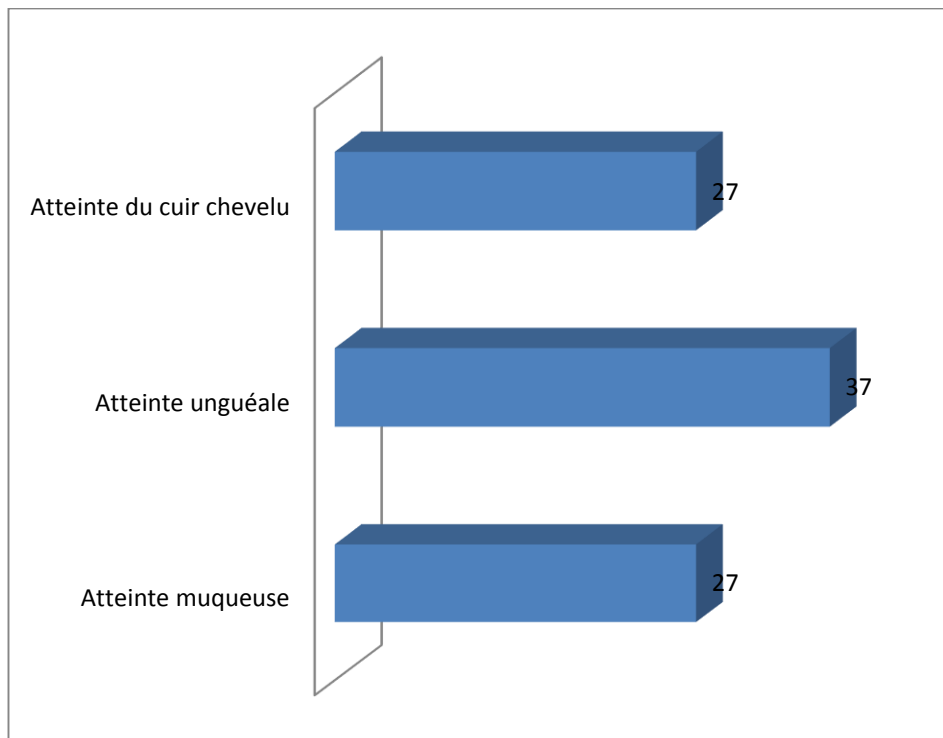


Figure 5 : Répartition selon la topographie des lésions

- La surface corporelle atteinte était en moyenne de 26,2% avec des extrêmes allant de 1 % à 70 % de SC totale.

2. Répartition selon la sévérité à l'admission du patient :

- La plupart de nos patients avaient une atteinte initiale modérée à sévère avec un pourcentage de 40,3% et 41,8% respectivement. Alors que seul 17,9% de nos patients avaient une atteinte initiale légère.

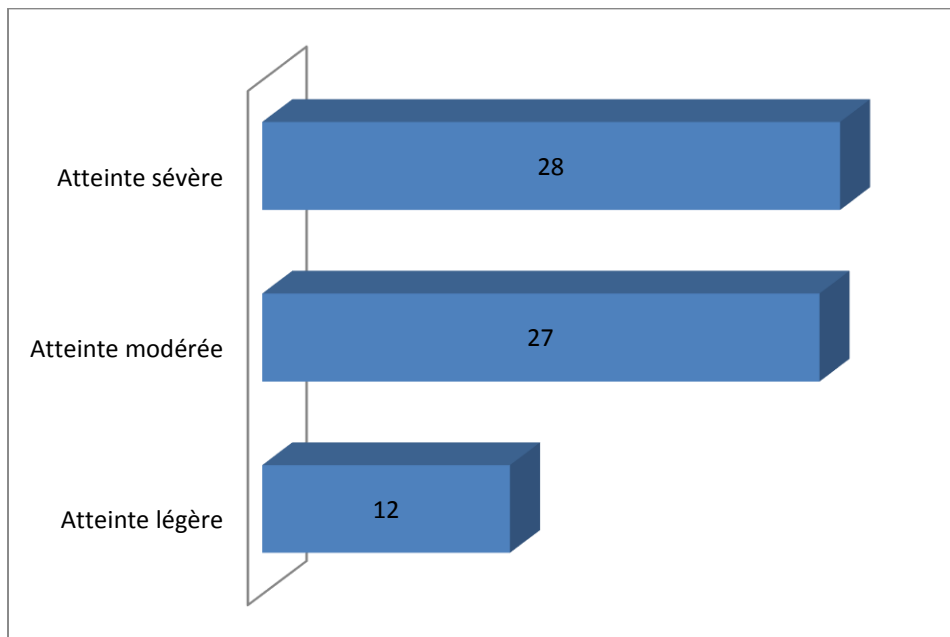


Figure 6 : Répartition selon la sévérité à l'admission du patient

D. Aspects histologiques et immunologiques :

- Tous nos patients ont bénéficié d'une biopsie cutanée avec immunofluorescence directe (IFD). L'histologie était concordante avec le diagnostic de PB chez tous nos malades alors que l'IFD s'était révélée négative chez 6 de nos patients, soit 9% des cas.

E. Aspect biologique : l'éosinophilie :

- L'hyperéosinophilie était objectivée chez 52,2 % de nos patients. Elle était modérée dans la plupart des cas.

F. La prise en charge :

- Tous nos patients ont bénéficié d'une hospitalisation au sein de notre service de dermatologie.

1. Le protocole thérapeutique :

- Tous nos patients ont été mis initialement sous dermocorticoïdes classe très forte à raison de 30g/j de propionate de Clobétasol. Néanmoins, seul 73,1% de nos patients ont continué le protocole 1, alors que les autres 26,9% des cas ont été mis sous protocole 2, et aucun cas n'a été contrôlé par le protocole de 4 mois.

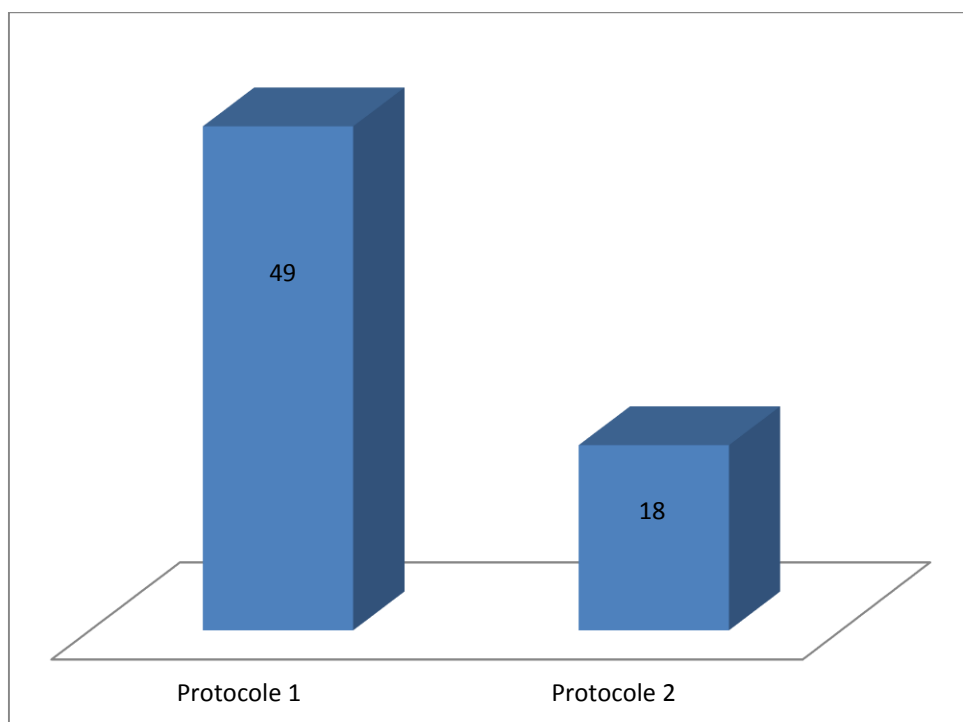


Figure 7 : Répartition en fonction du protocole thérapeutique établi

2. L'observance thérapeutique :

- 80,6 % de nos patients avaient une bonne observance thérapeutique.

3. L'évolution :

- Une bonne évolution témoignant d'une rémission complète ou partielle était notée chez 86,6 % des malades, alors que les 13,4% restants avaient présenté un échec thérapeutique.

- 31,3% des patients ont présenté une rechute de leur maladie. Ceci était dû à l'arrêt brutal du traitement chez 10,4 % et aux surinfections cutanées chez 20,9 % des cas.
- Le décès était noté chez 3 patients, la cause de la mort était dans tous les cas due à un choc septique à point de départ respiratoire chez 2 patients et cutané chez 1 patient.
- Une corticodépendance était retrouvée chez 3 de nos patients.

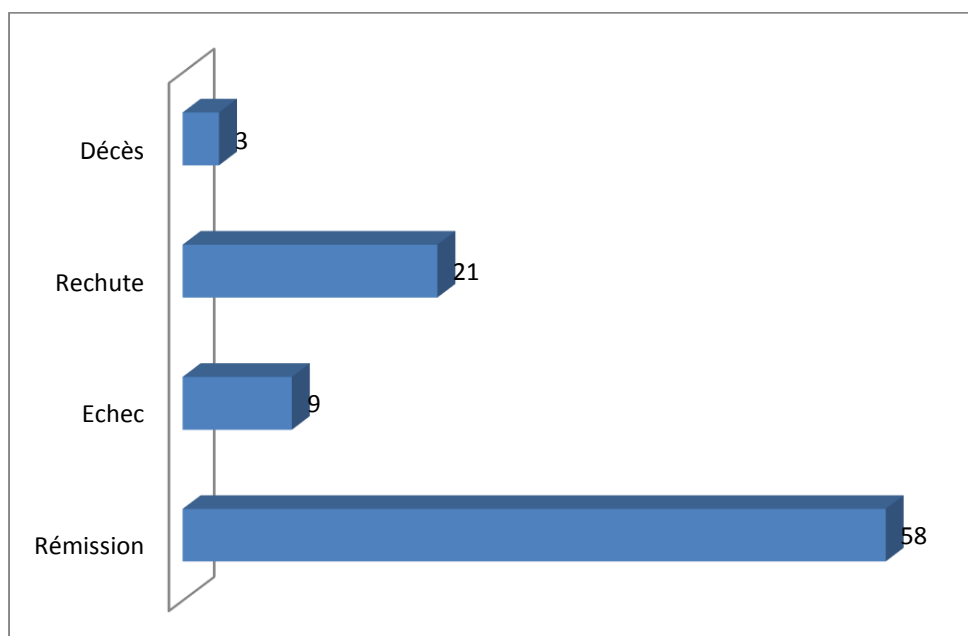


Figure 8 : Répartition en fonction de l'évolution





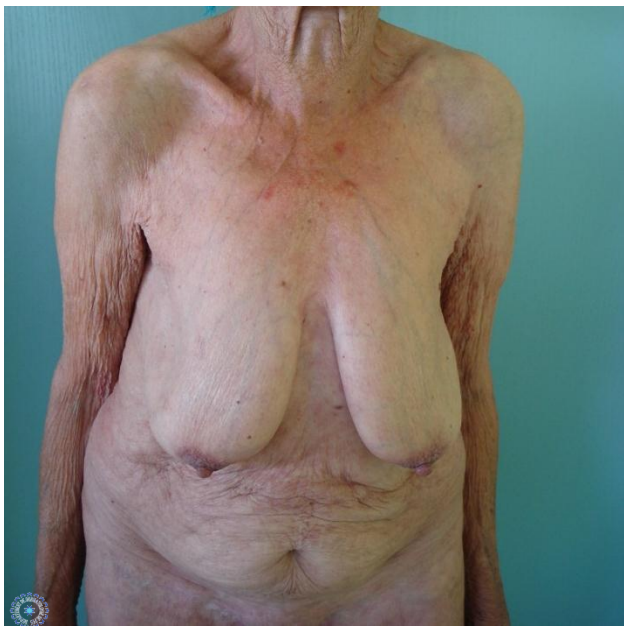




Figure 9 : Panorama de photos des patients atteints de PB avant et après traitement

4. Les complications du traitement :

- Des effets secondaires ont été observés dans 61,2 % des cas, dominés par les surinfections cutanées bactériennes chez 41,7% des patients et virales dans 35,8% des cas.
- Les troubles métaboliques étaient plus rencontrés chez les patients sous protocole 2 du traitement, à type surtout de diabète, d'hypertension artérielle (HTA) et de dyslipidémies.

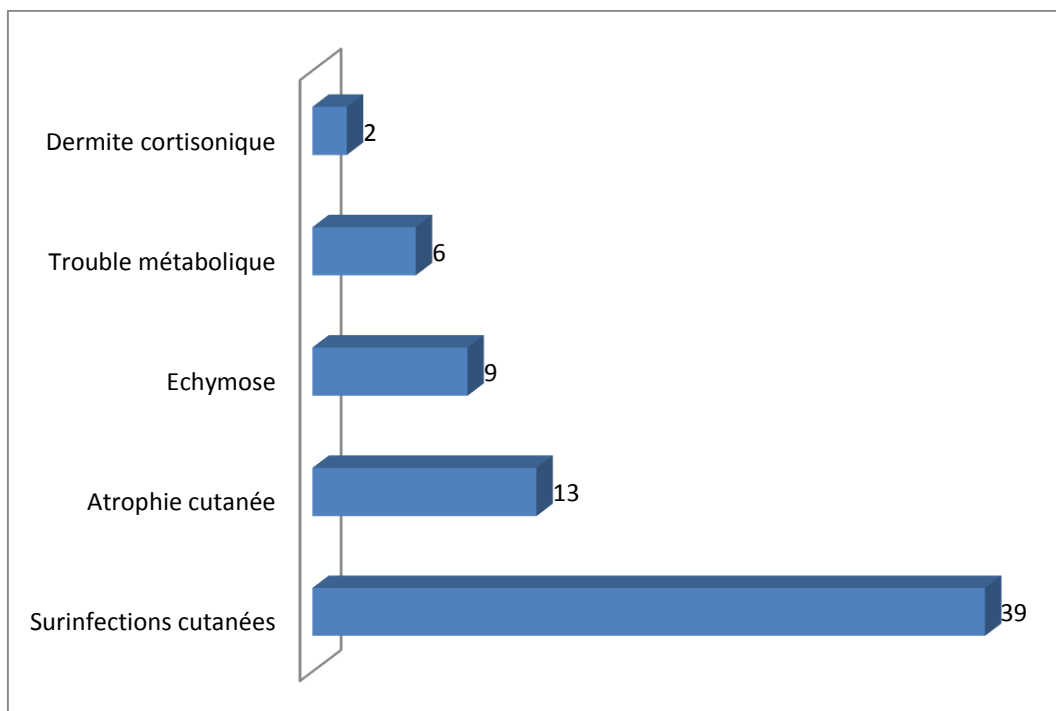


Figure 10 : Répartition des effets secondaires des traitements.

II. Etude analytique :

A. Facteurs qualitatifs et quantitatifs liés à la bonne réponse thérapeutique :

1. L'âge :

Plus l'âge des patients augmentait, plus l'évolution de la maladie était moins bonne ($p = 0,19$).

2. Le sexe :

Nous avons noté une bonne évolution clinique de la maladie avec une rémission chez les patients de sexe féminin par rapport à ceux de sexe masculin ($p = 0,008$).

3. Le niveau socio-économique :

L'évolution était meilleure chez les patients de moyen niveau socio-économique par rapport à ceux de bas niveau socio-économique. Néanmoins, cette association n'était pas statistiquement significative ($p = 0,34$).

4. Les antécédents personnels :

Il n'y avait pas de corrélation entre la présence d'effets secondaires et l'évolution de la maladie ($p = 1$).

5. La surface cutanée atteinte :

Nous avons noté une meilleure évolution clinique chez les patients présentant une atteinte cutanée moins étendue ($p = 0,01$).

6. La sévérité de la maladie :

Nous avons remarqué que tant que la sévérité de la maladie diminuait, tant que l'évolution était bonne ($p = 0,16$).

7. L'éosinophilie :

La présence ou non d'éosinophilie n'a pas modifié l'évolution de la maladie dans notre échantillon de patients ($p = 1$).

8. Le protocole thérapeutique :

Nous n'avons pas remarqué une grande différence quant à l'évolution sous traitement chez les patients traités par dermocorticoïdes en comparaison avec ceux mis sous autres traitements ($p = 0,69$). Néanmoins, Les cas de rechutes étaient plus rencontrés chez les patients mis sous protocoles systémiques ($p = 0,55$).

9. L'observance thérapeutique :

Nous avons noté une forte association statistique entre l'observance thérapeutique et l'évolution de la maladie ($p = 0,001$). Les meilleurs patients observant étant ceux qui répondent le mieux au traitement.

Dans le même sens, l'association entre l'observance thérapeutique et les rechutes était franchement positive ($p = 0$). En effet, tous les patients qui avaient rechuté ne suivaient pas correctement leur traitement.

Tableau 2 : Facteurs qualitatifs liés à la bonne réponse thérapeutique

Caractéristiques	Evolution		p Valeur
	Mauvaise N (%)	Bonne N (%)	
Sexe :			
Homme	8 (26,7%)	22 (73,3%)	0,008
Femme	1 (2,7%)	36 (97,3%)	
Niveau socio-économique :			
Bas	9 (15,5%)	49 (84,5%)	0,34
Moyen	0 (0%)	9 (100%)	
Haut	0 (0%)	0 (0%)	
ATCD personnels:			
Présents	6 (14,3%)	36 (85,7%)	1
Absents	3 (12%)	22 (88%)	
Sévérité de la maladie :			
Légère	0 (0%)	12 (100%)	0,16
Modérée	4 (14,8%)	23 (85,2%)	
Sévère	5 (17,9%)	23 (82,1%)	
Hyperéosinophile :			
Présente	5 (14,7%)	30 (85,7%)	1
Absente	4 (12,5%)	28 (87,5%)	
Protocole thérapeutique :			
Protocole 1	6 (12,2%)	43 (87,8%)	0,69
Protocole 2	3 (16,7%)	15 (83,3%)	
Observance thérapeutique :			
Bonne	3 (5,6%)	51 (94,4%)	0,01
Mauvaise	6 (46,2%)	7 (53,8%)	

Tableau 3 : Facteurs quantitatifs liés à la bonne réponse thérapeutique

Caractéristiques	Evolution		p Valeur
	Mauvaise Moy +/- écart type	Bonne Moy +/- écart type	
Age (années)	69,5 +/- 17,6	60,7 +/- 17,5	0,19
Surface cutanée atteinte (%)	39,8 +/- 15,2	24 +/- 16,4	0,01
Délai de maladie avant 1 ^{ere} consultation (sem)	18 +/- 17,7	27 +/- 38,9	0,25

B. Facteurs évolutifs et effets secondaires liés au type de traitement :

1. L'évolution :

Nous n'avons pas remarqué une grande différence quant à l'évolution sous traitement chez les patients traités par dermocorticoïdes en comparaison avec ceux mis sous autres traitements, avec une évolution favorable (rémission complète ou partielle) plus marquée chez les patients sous dermocorticoïdes ($p = 0,69$).

2. Les effets secondaires :

La survenue d'effets secondaires était plus retrouvée chez les patients mis sous autres traitements systémiques par rapports à ceux mis sous dermocorticoïdes ($p = 0,77$).

En effet, les patients mis sous protocole de dermocorticoïdes présentaient plus d'effets secondaires cutanés à type de surinfections cutanées, d'atrophie cutanée, d'ecchymoses et de dermite cortisonique ($p = 0,15$); alors que ceux mis sous autres traitements systémiques présentaient plus d'effets secondaires systémiques à type de troubles métaboliques ($p = 0,04$).

3. La corticodépendance :

La corticodépendance était plus rencontrée chez les patients mis sous protocoles autres que les dermocorticoïdes ($p = 0,17$).

4. L'observance thérapeutique :

L'observance thérapeutique était meilleure pour les patients mis sous protocoles systémiques par rapport à ceux mis sous dermocorticoïdes ($p = 0,48$).

5. Les rechutes :

Les cas de rechutes étaient plus rencontrés chez les patients mis sous protocoles systémiques ($p = 0,55$).

6. Le décès :

Nous avons constaté que les cas de décès étaient plus rencontrés chez les patients mis sous traitements systémiques par rapport à ceux mis sous dermocorticoïdes ($p = 0,17$).

Tableau 4 : Facteurs liés au type de protocole thérapeutique.

Caractéristiques	Traitements		p Valeur
	Protocole 1 N (%)	Protocole 2 N (%)	
Evolution :			
Bonne	43 (87,8%)	15 (83,3%)	0,69
Mauvaise	6 (12,2%)	3 (16,7%)	
Effets secondaires :			
Présents	29 (59,2%)	12 (66,7%)	0,77
Absents	20 (40,8%)	6 (33,3%)	
Surinfections cutanées :			
Présentes	29 (59,2%)	10 (55,6%)	0,78
Absentes	20 (40,8%)	8 (44,4%)	
Atrophie cutanée :			
Présente	12 (24,5%)	1 (5,9%)	0,15
Absente	37 (75,5%)	16 (94,1%)	
Ecchymoses :			
Présentes	7 (14,3%)	2 (11,8%)	1
Absentes	42 (85,7%)	15 (88,2%)	
Dermite cortisonique :			
Présente	2 (4,1%)	0 (0%)	1
Absente	47 (95,9%)	18 (100%)	
Troubles métaboliques :			
Présents	2 (4,1%)	4 (22,2%)	0,04
Absents	47 (95,9%)	14 (77,8%)	
Corticodépendance :			
Présente	1 (2%)	2 (11,1%)	0,17
Absente	48 (98%)	16 (88,9%)	
Observance thérapeutique :			
Bonne	38 (77,6%)	16 (88,9%)	0,48
Mauvaise	11 (22,4%)	2 (11,1%)	
Rechute :			
Présente	14 (28,6%)	7 (38,9%)	0,55
Absente	35 (71,4%)	11 (61,1%)	
Décès :			
Présent	1 (2%)	2 (11,1%)	0,17
Absent	48 (98%)	16 (88,9%)	

DISCUSSION

1. Etude descriptive :

Incidence de la PB :

La PB est la dermatose bulleuse auto-immune la plus répandue dans les pays européens tels que la France, l'Allemagne et l'Angleterre (12-14). Son incidence a augmenté en Europe de 2 à 4,8 fois depuis 15 ans (7,15), et elle se situe autour de 23,3 cas par million d'habitants et par an (16). Cette augmentation d'incidence s'explique en grande partie par une meilleure connaissance de la maladie, notamment de ses formes cliniques précoces ou atypiques, et par une amélioration des outils diagnostiques de routine. L'hypothèse du vieillissement de la population pouvant également être invoquée (16). Joly et coll. (2) ont suggéré que l'incidence accrue de démence et d'autres troubles neurologiques invalidants, qui sont des facteurs de risque majeurs de la PB chez les patients âgés (4,17,18), ainsi que l'utilisation croissante de certains médicaments tels que les diurétiques et les psychotroques, sont considérés comme des facteurs de risque de PB chez les personnes âgées (19), et pourraient constituer une autre explication de cette hausse (15).

En contrepartie, il existe une grande variation géographique de l'incidence de la PB (1): les incidences les plus faibles ayant été rapportées dans les pays arabes (comme la Tunisie (20) et le Koweït (1)), de l'Europe de l'Est, de l'Asie et en Turquie (21). Alors que les incidences les plus élevées ont été rapportées dans les populations occidentales (Europe de l'Ouest, USA) et en Grande-Bretagne avec 43 nouveaux cas/1 million d'habitants/an (22).

Malheureusement, ce paramètre n'a pas pu être apprécié dans notre étude.

Age :

La PB est une pathologie du sujet âgé (23). En effet, l'âge de prédilection se situe entre 60 et 80 ans (14). **Notre étude vient confirmer ceci en montrant un âge moyen de 61,9 ans de nos patients.** Ceci a été également rapporté dans plusieurs

séries retrouvées dans la littérature, tels que celle décrite par Benihashemi et coll. (23) où plus de 78% des patients avaient plus de 60 ans (24–26). Ce qui rejoint les résultats rapportés par les études faites en Tunisie avec un âge moyen de 67,2 ans (27), en Iran (65 ans) (28), en Pologne (67,25 ans) (25) et au Koweït (65 ans) (28,29). Néanmoins, cet âge moyen est inférieur à celui retrouvé dans la plupart des études françaises décrites habituellement dans la littérature (10,30), et dans des études menées à Singapour, en Roumanie, en Grèce, en Angleterre, en Italie et en Écosse (22,25,26,31–33), où il se situe aux alentours de 80 ans (14). Une moyenne d'âge aux environs de 70 ans était quant à elle retrouvée dans des études réalisées aux Etats unis (77 ans) (34), en Suisse (77,2 ans) (3), au Singapour (77 ans), en Allemagne (77 ans) (35), et en Écosse (79,2 ans) (15,33). A noter qu'en Algérie, la moyenne d'âge rapportée dans la série de Raissi–Karboua et coll. était de 57 ans, ce qui était légèrement inférieur à notre étude. Ceci a été expliqué par les auteurs de cet article par l'inclusion de formes pédiatriques dans leur étude ce qui aurait pu influencer sur l'âge moyen de leurs patients (36).

Sexe :

Dans notre série, on a noté une légère prédominance féminine avec un pourcentage des femmes de 55,2% contre 44,8% d'hommes, et un sexe ratio F/H de 1,23. Ceci est similaire aux autres données publiées dans la littérature (2,21,22,32). En effet, il y avait une prédominance féminine dans les séries rapportées en Algérie, en Iran et en Allemagne. A noter qu'en France (16), au Thailand (14) et au Koweït (26) le sex ratio F/H était très élevé, de l'ordre de 5,1 (28). Néanmoins, cette atteinte était plus fréquente chez les hommes en Asie (37–39), en Tunisie (27) et en Suisse (3). Alors que le sex-ratio était de 1 aux États-Unis (34).

De plus, l'incidence semble être plus élevé chez les femmes jusqu'à l'âge de 75 ans, puis au-delà, elle devient plus élevée chez les hommes. Ceci a été rapporté dans

plusieurs études, notamment celle de Jolly et coll., quoi que l'explication de ces constatations n'est toujours pas claire (2,3,15).

Mode rural :

Peu d'études se sont intéressées au mode de vie rural ou urbain des patients. Néanmoins, dans notre série, 80,6 % des patients étaient issus du milieu urbain alors que seul 19,4 % des cas vivaient au milieu rural.

Niveau socio-économique :

La plupart de nos patients étaient de bas niveau socio-économique avec un pourcentage de 86,6 % de l'ensemble des cas, contre seulement 13,4 % des patients qui étaient de moyen niveau socio-économique dont la plupart avaient une bonne couverture sociale. Ceci pourrait expliquer le long délai de consultation de nos patients ainsi que leur mauvaise compliance aux traitements onéreux vu la chronicité de la maladie.

Antécédents et comorbidités :

Dans notre série, des antécédents pathologiques ont été retrouvés chez 62,7% des patients, représentés majoritairement par le diabète et l'HTA. En effet, L'HTA représentait la comorbidité la plus courante dans plusieurs séries rapportées dans la littérature (14,23,39), et sa prévalence variait entre 31 et 60% (40-42). Cependant, d'après une revue systématique faite en Iran par Haghdoust et coll. (43), la fréquence de l'hypertension artérielle est inférieure à celle retrouvée dans la population iranienne normale âgée de plus de 55 ans (23). De plus, aucune étude cas-témoin n'a identifié l'HTA comme facteur de risque de la PB (37,39). L'association au diabète, quant à elle, a été également rapportée dans plusieurs séries de la littérature (23,39). Cette association était jugée significative dans l'étude de Gual et coll. où elle avait intéressée 22,7% des patients étudiés (40). S'agit-il d'une association qui s'explique par l'âge puisque l'HTA et le diabète sont fréquents à cet âge dans notre population (40).

Plusieurs autres études ont suggéré la relation entre PB et certaines affections neurologiques. Auparavant, des études descriptives ont confirmé cette association. Par la suite, des études cas-témoins ont démontré que cette association constitue un facteur de risque de PB (44). En effet, la prévalence des maladies neurologiques et des AVC chez les patients atteints de PB était significativement plus élevée que celle retrouvée chez les patients atteints d'autres dermatoses bulleuses auto-immunes (14,16,39,45). Ces affections neurologiques incluaient la démence, les séquelles d'AVC et la maladie de Parkinson (45). De plus, une récente étude prospective cas-témoin a montré que les déficiences cognitives majeures, le confinement au lit et les troubles neurologiques constituaient des facteurs de risque de BP en analyse multivariée (4). A noter que la fréquence de ces pathologies neurologiques était la plus élevée en France et en République Tchèque, où les chiffres avoisinaient les 50% (46,47). Alors qu'elle était la plus faible en Grande-Bretagne et aux Etats unis avec un taux respectivement de 21,6% et 23% (18,48). **Néanmoins, dans notre étude, cette association était très faible et n'a été rapportée que chez 1,5% de nos patients.**

En dehors des affections métaboliques et neurologiques, d'autres paramètres ont été décrits, comme facteurs de risque de PB, à savoir :

- L'association entre PB et néoplasie est toujours un sujet de controverse. L'existence de PB paranéoplasique étant largement débattue (49). Cette association a été fortement rapportée dans des études japonaises où elle était de l'ordre de 5,8 à 10,4%, les cancers digestifs étant le type le plus rencontré (50,51). Alors que plusieurs autres séries ont démontré qu'il n'existait aucune preuve précise de cette association, et que cela pouvait résulter d'une simple coïncidence vu que le taux de néoplasies est augmenté chez cette tranche d'âge de patients (23,39). **Ce qui rejoint les données de notre série où seul 3 cas ont été rapportés.** Ces résultats discordants peuvent être expliqués par une différence dans les méthodologies et les populations d'études, la fréquence de cette association étant la plus décrite dans les études japonaises, où la prévalence des cancers digestifs est très forte dans cette population.

- Malgré l'association rapportée entre PB et de certaines maladies auto-immunes, Taylor et coll. (52) ont montré qu'il n'existait aucune preuve permettant de la confirmer (23). Néanmoins, dans des études cas-témoins, l'association avec le psoriasis et le lichen plan a été observée (23). **Dans notre série, la prévalence des maladies auto-immunes était de l'ordre de 4,5%, à type de dysthyroïdies.**
- De nombreux cas de PB déclenchée par une prise médicamenteuse ont été rapportés dans la littérature (53). Les médicaments les plus incriminés étant les antihypertenseurs, les diurétiques, les neuroleptiques et les antibiotiques (54-56). **Dans notre série, la prise médicamenteuse n'était retrouvée que chez 1,5% des patients.** Nos chiffres sont largement inférieurs à ceux rapportés par Lloyd-Lavery en Grande-Bretagne, qui a retrouvé 62,8% des cas de PB sous antihypertenseurs et 41,9% sous diurétiques (57).

Durée d'évolutivité de la maladie :

Dans une étude réalisée au Thaïlande, le délai moyen entre l'apparition des premiers signes cliniques et la consultation était de 30 jours, avec des intervalles entre 1 et 730 jours (14). **Ce délai était largement inférieur à celui retrouvé dans notre série où il était de l'ordre de 25,8 semaines, avec des extrêmes allant d'une semaine à 5 ans.** Ce délai long de consultation peut expliquer la prédominance des formes modérées à sévères dans notre contexte, ainsi que les difficultés de prise en charge de nos malades.

Mode de début et clinique :

À l'instar d'autres études, dans une série réalisée en Iran, des bulles étaient apparues après une phase prodromique (faite de lésions urticariennes et érythémateuses ou de lésions eczématiformes) dans la majorité des cas (69,5%), et la plupart des patients se plaignaient de prurit (58). De même, le prurit représentait le

mode la plus fréquent de début de la maladie dans la littérature (14), **ce qui rejoint nos données où ce symptôme était présent chez presque la moitié de nos patients, et ce avant l'apparition de tout autre signe clinique.**

De plus, la majorité de nos patients présentaient des lésions cutanées, aussi bien dans la littérature que dans notre série où l'atteinte cutanée était retrouvée dans tous les cas (14). Cependant, bien que les lésions de PB touchent principalement la peau (14), l'atteinte buccale était présente chez 40,3 % de nos patients. Nos chiffres sont largement supérieurs à ceux rapportés dans la littérature, où cette atteinte est généralement considérée comme rare et n'est retrouvée que dans 10 à 30% des cas (59). Ceci pourrait constituer une particularité de nos patients atteints de PB. En effet, cette atteinte est moins fréquemment rapportée en Iran (27%) et au Koweït (37%) (26,28), alors qu'elle est minime dans les séries françaises où elle se situe entre 5 et 15% (59), au Taiwan (12,8%) (24), et au Singapore où elle ne représente que 1,7% des cas (60). En contrepartie, l'atteinte unguéale était rencontrée chez 20,8% de nos patients, et incluant principalement l'onycholyse. Ceci n'a pas pu être comparé aux données de la littérature vu la pauvreté d'études s'intéressant à cette topographie dans la PB.

Sévérité :

Il n'existe pas de consensus concernant la sévérité de la PB. Néanmoins, la plupart des essais cliniques se basent sur la classification de l'équipe de Joly et coll. (10). Dans notre série, la plupart des patients avaient une atteinte initiale modérée à sévère avec un pourcentage respectif de 40,3% et 41,8%. Ceci se rapproche des résultats rapportés par Joly (61), Fichel (6), Chevalier (59) et Sobocinski (62) où les taux d'atteinte sévère de PB étaient respectivement de 55%, 44%, 52% et 50%. Ceci a été expliqué par certains auteurs par un éventuel biais de recrutement, vu que nos

centres constituent des structures tertiaires spécialisées, les malades avec des formes légères de PB ayant pu être traités par des dermatologues privés ou au niveau d'autres hôpitaux périphériques (45). Cependant, dans notre contexte, le long délai entre l'apparition des premiers symptômes et la consultation ainsi que la méconnaissance de cette pathologie par les patients et les médecins généralistes peuvent constituer la principale cause de cette forte prévalence des formes sévères dans notre contexte, notamment pour les formes prurigineuses pures sans lésions associées initialement.

Paraclinique :

La phase aiguë de la PB est généralement accompagnée d'une leucocytose et d'une hyperéosinophilie sanguine, cette dernière est présente chez près de la moitié des patients (14,24). **Ce qui rejoint les résultats de notre série où cette hyperéosinophilie a été objectivée chez 52,2 % de nos patients.** Mais ce taux est supérieur aux taux rapportés dans la littérature dans les séries de Esmaili et coll. (28) et en Taiwan (24) où elle était rencontrée chez 30% des cas, et dans les études de Bourdon-Lanoy et Tedeschi où elle fut retrouvée respectivement chez 64% et 18% des patients (28). Ce taux élevé pourrait être expliqué par le retard de consultation de nos patients ainsi que la prédominance des formes modérées à sévères dans notre contexte, lesquelles formes étant plus associées à une hyperéosinophilie.

L'histologie cutanée d'une bulle intacte ou récente objective généralement un décollement sous épidermique. Il s'agit d'une bulle uniloculaire dont le toit est constitué par un épiderme intact, contenant de nombreux éosinophiles et neutrophiles, avec parfois la présence d'un infiltrat dermique inflammatoire composé d'éosinophiles et de neutrophiles avec quelques lymphocytes et histiocytes (27). **Dans notre série, l'histologie était réalisée chez tous les patients et était concordante avec le diagnostic de PB chez tous nos malades.**

Les études d'immunofluorescence constituent un élément clé dans le diagnostic de la PB. L'IFD montrant généralement des dépôts d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale chez presque tous les patients atteints de PB dans la littérature. L'IIF quant à elle a révélé la présence d'autoanticorps type IgG anti MB chez environ 70% à 80% des patients (5,14). Dans notre série, l'IFD s'était révélée négative chez 9% de nos patients. Néanmoins, l'IFI n'a pas été réalisée dans notre série vu que son intérêt avait été jugé limité vu le grand nombre de faux positifs et de faux négatifs.

Le traitement :

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/j). Fichel et coll. ont également 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 BP-180, confirmant ainsi leur efficacité dans la PB (10). Parallèlement dans notre étude, tous nos patients ont été mis initialement sous dermocorticoïdes classe très forte à raison de 30g/j de propionate de Clobétasol. Néanmoins, seul 73,1% de nos patients ont continué ce traitement durant 9 mois, alors que les autres 26,9% des cas ont été mis sous traitements systémiques devant la non amélioration de leur symptomatologie.

Les effets secondaires :

Un grand essai clinique contrôlé a alors démontré que la corticothérapie locale à fortes doses (clobétasol 30 à 40g/j) améliorait la survie des patients atteints d'une

PB étendue et diminuait considérablement la survenue d'effets indésirables sévères liés au traitement par rapport à la prednisone par voie orale à 1 mg/kg/j (30). En effet, le taux d'effets indésirables graves observé, dans une étude réalisée par Joly et coll en 2002 utilisant la corticothérapie orale à la dose de 0,5 mg/Kg/j, était comparable aux précédentes études utilisant la corticothérapie locale à fortes doses. Cependant, on sait que la corticothérapie locale à doses réduites utilisable pour les PB paucibulleuses permet une réduction du nombre d'effets indésirables graves rattachés au passage systémique des corticoïdes locaux tels que le diabète ou les pathologies cardio-vasculaires qui sont **dans notre étude**, les deux classes d'effets indésirables les plus fréquemment retrouvées sous corticothérapie orale (10). **Dans notre série**, des effets secondaires ont été objectivés dans 61,2 % des cas, dominés par les surinfections cutanées bactériennes chez 41,7% des patients et virales dans 35,8% des cas. Tandis que les troubles métaboliques, à type surtout de diabète, d'hypertension artérielle et de dyslipidémies, étaient plus retrouvés chez les patients sous traitements systémiques.

2. Etude analytique :

Protocole thérapeutique :

Dermocorticoïdes :

Le traitement de la PB peut constituer un challenge chez les personnes âgées, vu qu'elles sont les plus susceptibles d'être touchées par cette pathologie (surtout après l'âge de 80 ans) (7). De plus, le traitement de la PB a connu des changements évidents durant ces dernières années, et plusieurs auteurs ont considéré les dermocorticoïdes comme étant le traitement de première intention (28,63). En effet, les dermocorticoïdes de classe très forte se sont révélés extrêmement efficaces et plus sûrs que les fortes doses de corticostéroïdes oraux dans le traitement de la PB (10,61). Ceci a été démontré dans quatre études incluant un total de plus de 1000 patients atteints de PB, chez qui plus de 95% ont réussi à maîtriser leur maladie sous DC très forts après un délai moyen de 7 à 15 jours (45,62,64). D'autres études ont renforcé ce constat, citons l'étude multicentrique randomisée réalisée par Joly chez 341 patients atteints de PB et qui a révélé que les corticostéroïdes topiques seuls étaient efficaces pour le traitement des formes modérées et sévères de PB (10). Ceci rejoint les données de la littérature qui ont démontré la supériorité des fortes doses de clobétasol (30 à 40 g/j) par rapport à la corticothérapie orale à la dose d'1 mg/Kg/j dans le traitement de la PB, et ce depuis une quinzaine d'années, dans l'étude menée par Joly et coll. Ce dernier a considéré la corticothérapie locale comme étant le traitement de première intention dans la PB, quel que soit la sévérité et l'étendue des lésions (10). Malheureusement, les auteurs ont souligné la difficulté de sa bonne réalisation, dépendant souvent d'une aide d'une tierce personne chez des personnes âgées ayant perdu leur autonomie. **Dans notre étude, tous nos patients ont reçu une corticothérapie locale au début du traitement faite de dermocorticoïdes classe très forte à raison de 30g/j de propionate de Clobétasol. Néanmoins, seuls 73,1% d'entre**

eux ont continué leur prise de dermocorticoïdes vu leur bonne réponse thérapeutique, alors que 26,9% d'entre eux ont été mis sous autres traitements systémiques, vu la non amélioration de leurs lésions, la mauvaise observance à cause des moyens et du non recours à des soins infirmiers à domicile. Ce qui prouve la bonne réponse de nos malades à ce protocole thérapeutique à base de dermocorticoïdes.

En contrepartie, Terra et coll. Bien qu'ils ont rapporté une efficacité de la corticothérapie locale dans le traitement de la PB modérée à sévère, ils ont objectivé qu'ils étaient pourvoyeurs d'effets secondaires locaux cutanés considérables (atrophie et purpura) et d'effets systémiques acceptables (64). Ceci rejoint les données de la revue Cochrane réalisée en 2010 (65) qui avait évalué l'efficacité de différents traitements de la PB, en analysant des essais cliniques randomisés menés sur la PB. Les auteurs avaient conclu à une efficacité et une bonne tolérance des dermocorticoïdes très forts, cependant, ils ont souligné que leur utilisation était limitée dans les formes étendues à cause des effets secondaires et des contraintes pratiques (65). A noter que dans notre série, les effets secondaires locaux étaient fréquemment rencontrés chez 61,2 % de nos patients, dominés par les surinfections cutanées bactériennes et virales.

De plus, le groupe bulle français et les recommandations de l'European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) considèrent que la corticothérapie locale forte est efficace quel que soit l'étendue des lésions (66,67). Les recommandations anglaises préconisent également l'utilisation des dermocorticoïdes forts en 1^{ère} intention dans les formes modérées et localisées. Par contre, leur utilisation est limitée dans les formes étendues, selon eux, à cause des contraintes d'ordre pratique (68).

Traitements systémiques :

La prédnisone constituait le corticoïde oral de référence dans la PB décrit dans certaines séries de la littérature (67). Cependant, l'utilisation de bolus de corticoïdes par voie intraveineuse, dans les premiers jours de traitement, ne semblait pas présenter de bénéfice supplémentaire selon Siegel et coll. (69). En contrepartie, dans une étude réalisée par Kulthanank et coll., l'utilisation de la dapsons en monothérapie ou en association à la prédnisolone s'est révélée efficace chez environ 45% des patients atteints de PB. Ceci dit, la dapsons était le traitement adjuvant le plus fréquemment utilisé dans certaines publications (14). D'autres molécules ont également été rapportées dans la littérature, Fivenson et coll. ont rapporté que le nicotinamide associé à la tétracycline, était bénéfique en tant que traitement alternatif aux corticostéroïdes systémiques (14). En ce qui concerne l'azathioprine, 2 ECR ont prouvé son rôle comme épargneur cortisonique dans le traitement des patients atteints de PB (39). En effet, Burton et coll. ont constaté une réduction significative de la dose annuelle moyenne de prédnisolone chez les patients mis sous association d'azathioprine et prédnisolone par rapport à ceux mis sous prédnisolone seule. Ils avaient donc conclu que l'azathioprine devrait être un utilisé comme un traitement adjuvant standard de la corticothérapie systémique chez les patients atteints de PB (39). **Par contre, dans notre étude, seuls 26,9% des patients ont nécessité le recours au traitement systémique après échec du traitement par dermocorticoïdes classe très forte. Ces traitements incluaient la corticothérapie orale (n= 15 patients), la dapsons (n= 3), les cyclines (n= 2), le méthotrexate (n= 1) et l'azathioprine (n= 1).**

Evolution :

Sous dermocorticoïdes :

Le traitement de PB est difficile en raison de l'âge plus avancé des patients et de la fréquence des comorbidités associées. Joly et coll. ont signalé que l'application topique de propionate de clobétasol sur tout le corps avait une efficacité similaire à la corticothérapie orale dans le traitement des formes sévères de PB, avec un contrôle de la maladie dans plus de 98% des cas à 12 mois, au prix d'une morbidité et d'une mortalité beaucoup plus faibles (réduction de 50%) (10,61,64). La fréquence globale de récurrence sous forme d'une atteinte légère était de 43%, alors qu'elle était de 35% pour les atteintes sévères, et ce sous schéma thérapeutique de dermocorticoïdes allégé (de quatre mois) (64). Dans le même sens, une étude rapportée par Terra et coll. (64), a objectivé un taux élevé de contrôle de la maladie (90%) dans les formes légères de PB au bout de quatre mois de traitement à base de DC (61). Néanmoins, ce taux était inférieur dans les formes sévères de PB (73,6%) par rapport à celui rapporté par Joly et coll. (90%) (61), Ce qui a mené les auteurs à conclure que l'application de propionate de clobétasol en monothérapie suffisait à contrôler la maladie dans les formes légères à sévères de la PB (64). **Dans notre étude, le protocole allégé n'a pas été instauré vu le contrôle juste partiel à 4 mois; ceci peut être expliqué par la fréquence élevée des formes sévères dans notre étude.**

La survenue globale d'une rechute, quant à elle, était similaire à celle de l'étude de Joly et coll. aussi bien dans les formes légères (56%) que sévères (56%) de PB. Ces taux de rechute sont plus faibles que ceux retrouvés chez les patients sous corticothérapie systémique (60–80%) (10,61). Cependant, ces rechutes ayant principalement été observées après l'arrêt du traitement à quatre mois, un traitement d'entretien semble utile pour maintenir la maladie en rémission après la phase d'attaque par le clobétasol (64). **Ce qui était le cas dans notre contexte où la plupart**

de nos patients ont été mis sous protocole de dermocorticoïdes classe très forte, et chez qui on avait opté pour une durée plus longue de traitement, dépassant les 4 mois, vu le non contrôle de la maladie et dans le but d'améliorer l'évolution des malades.

En effet, une étude réalisée par Beisserts et coll. a confirmé que les DC très forts constituaient le traitement le plus efficace de la PB, y compris des formes étendues, limitant au moins initialement le besoin de médicaments immunosuppresseurs, mal tolérés chez ces patients âgés (70). Cette efficacité extrêmement élevée des DC très forts a été expliquée par leurs effets à la fois locaux et systémiques. Cependant, ces derniers étaient plus efficaces que les corticostéroïdes oraux dans la première étude réalisée par Joly et coll. en 2002 avec moins d'effets secondaires (10). Ceci a mené les auteurs à conclure qu'il était possible que l'absorption systémique du DC très forts permettait d'avoir des taux systémiques de stéroïdes de façon prolongée, bien que potentiellement inférieurs à ceux induits par les corticoïdes systémiques, d'où la faible prévalence des effets secondaires systémiques et de la toxicité des DC malgré leur efficacité (10,61). Ceci intéressait principalement les effets secondaires systémiques, tels que la septicémie et le diabète sucré, qui sont classiquement rapportés avec les corticostéroïdes systémiques à forte dose. Ce qui a poussé les autres à suggérer que les corticostéroïdes topiques doivent être considérés comme le traitement standard chez les patients présentant une PB étendue, vu leur faible toxicité (10).

Sous traitements systémiques :

Dans une étude réalisée par Esmaili et coll., 46% des patients étaient complètement contrôlés sous traitement systémique, 42% partiellement contrôlés, alors que 12% n'étaient pas contrôlés. Les taux des patients complètement contrôlés étaient les plus élevés dans les séries réalisées au Taiwan et au Koweït (26), avec un

pourcentage respectif de 30% et 32% (28). Néanmoins, dans une étude réalisée par Kulthanank et coll., le contrôle de la maladie était atteint chez presque tous les patients, tandis que la rémission (hors traitement) ne l'était que chez 17,2% d'entre eux (14). De plus, dans la plupart des cas, la PB s'améliore après instauration du traitement, mais des rechutes sont possibles (24,26). De même, dans une étude réalisée par Benihashemi et coll., 18% des patients ont eu une rechute due dans la plupart des cas à une régression soudaine de la dose de corticothérapie orale (23). Par contre, dans notre étude, une bonne évolution témoignant d'une rémission complète ou partielle était notée chez 86,6 % des malades, et ce indépendamment du traitement pris, alors que les 13,4% restants avaient présenté un échec thérapeutique. Toutefois, 31,3% des patients ont présenté une rechute de leur maladie. Ceci était dû principalement à l'arrêt brutal du traitement et aux surinfections cutanées.

Parallèlement, dans un travail mené par Joly et coll., le taux de contrôle de la maladie était relativement haut sous corticothérapie orale à la dose de 0,5 mg/Kg/j (73% des patients), mais cela concernait plus les patients ayant des formes paucibulleuses (84%) que ceux ayant une PB multi-bulleuse (48%). De plus, ces résultats étaient inférieurs à ceux concernant la corticothérapie locale (40g/j de propionate de clobétasol), où ce taux était de 99% (10). Dans la même étude, 39% des patients contrôlés avaient rechuté. Ce taux de rechute était comparable à celui observé avec le traitement local (35% chez les PB paucibulleuses et 37% chez les PB multi-bulleuses) (10,61). Ces résultats ne sont pas comparables à la littérature mais semblent inférieurs à ceux observés en pratique clinique que ça soit avec la corticothérapie locale à fortes doses ou à doses réduites du fait d'un taux de rémission complète moindre pour le traitement systémique et d'un taux de rechute comparable (10).

A travers notre série, nous n'avons également pas remarqué une grande différence quant à l'évolution sous traitement chez les patients traités par

dermocorticoïdes en comparaison avec ceux mis sous autres traitements ($p = 0,69$). De plus, les cas de rechutes étaient plus rencontrés chez les patients mis sous protocoles systémiques ($p = 0,55$). En analyse bivariée, nous avons remarqué que les facteurs liés à la bonne réponse thérapeutique, dans notre contexte, et qui se sont révélés significatifs étaient le sexe féminin, la surface cutanée atteinte réduite et le délai court d'évolution de la maladie, alors que les autres facteurs étudiés n'étaient pas significatifs.

Observance thérapeutique :

L'ensemble des difficultés pratiques d'utilisation de la corticothérapie locale pourraient nuire à l'adhérence des patients au traitement (62). En effet, dans une étude réalisée par Sobocinski (62), une mauvaise adhésion au traitement par DC était associée à un risque deux fois plus élevé de rechute de la PB. Ce risque était plus élevé chez les patients traités par DC seuls, alors que le taux de rechute n'était pas modifié chez ceux recevant un traitement combiné (associant un traitement systémique). En effet, cette étude a démontré que la mauvaise observance thérapeutique constitue un facteur de risque majeur de rechute chez les patients atteints de PB traités par DC (62). Parallèlement, une mauvaise adhésion au traitement par DC était observée chez 15% des patients. Elle était due principalement à une réticence au traitement par DC (dans 24% des cas), à une mauvaise compréhension du schéma thérapeutique (dans 58% des cas) et à un effet secondaire du traitement, dominé par l'irritation et le purpura (dans 6% des cas). De plus, il est important de noter que l'erreur la plus communément commise par les patients, leurs proches et même par certaines infirmières était de considérer que l'application des DC n'était plus nécessaire une fois les lésions cutanées étant complètement réépithélialisées et que le prurit ayant disparu (62). Dans notre série, l'observance thérapeutique était meilleure pour les

patients mis sous protocoles systémiques par rapport à ceux mis sous dermocorticoïdes ($p = 0,48$), de plus cette observance thérapeutique s'améliorait après la première récurrence de la maladie. C'est pourquoi, des efforts devraient être faits dans ce sens en essayant au mieux de faciliter la compliance des patients aux traitements par DC. En effet, l'implication active des membres de la famille des patients dans les programmes d'éducation thérapeutique pourrait favoriser la réussite du traitement par DC et fut proposée comme élément pouvant améliorer l'adhérence au traitement par certains auteurs (62). **Tel est le cas dans notre étude également.**

Mortalité :

La pemphigoïde bulleuse est caractérisée par une mortalité et une morbidité élevées (28). De plus, il existe une grande hétérogénéité entre les études européennes et les études américaines concernant la mortalité à un an par PB, dont le taux variait de 6% à 41% dans la littérature (22,29,30,34,40,41,71,72). En effet, dans les études européennes, la mortalité intéressait 13% à 41% des patients, ce qui était largement supérieur aux études américaines où elle ne concernait que 6 à 28% des patients (34,72). **Nos résultats se situent plutôt dans la fourchette des études américaines avec un taux de décès de 4,4%.** Ces décès étaient essentiellement dus à un sepsis, de plus, ils étaient plus rencontrés chez les patients mis sous traitements systémiques par rapport à ceux mis sous dermocorticoïdes (0,17). Ce faible taux de mortalité retrouvé dans certaines séries pourrait être lié à un âge plus jeune des patients, comme **c'était le cas dans notre série.** En effet, ce taux est le plus faible dans les séries Suisses et américaines où l'âge moyen des patients est de 76,4 ans et 75,2 ans respectivement, alors qu'il est aux alentours de 82 ans dans les séries européennes (9,73). A noter que les causes de décès les plus rapportées dans la littérature sont dominées par le sepsis (principalement les infections respiratoires suivies des infections urinaires et

cutanées), les maladies cardiovasculaires (syndrome coronarien aigu, insuffisance cardiaque), les accidents vasculaires cérébraux, les néoplasies, l'insuffisance rénale chronique et les troubles neurologiques (30,41,72,73). Les décès dus aux maladies cardiovasculaires et aux accidents vasculaires cérébraux pouvant s'expliquer par l'inflammation chronique et l'utilisation de corticostéroïdes constituant des facteurs contribuant à l'athérogénèse (72). Néanmoins, la variété des taux de mortalité entre les études peut être due aux différences entre la gravité de la maladie et les schémas thérapeutiques (14). En effet, il est important de noter que dans les études européennes, la mortalité à un an est nettement inférieure chez les patients mis sous DC (taux de 20%) (8,64), par rapport à ceux mis sous corticothérapie orale (35 à 40%) (10,29). Ceci a été rapporté aussi bien dans des séries anciennes que dans de nouvelles études (62).

Effets secondaires :

La tolérance au traitement constitue un point crucial chez les patients fragiles atteints de PB, en particulier chez les personnes âgées présentant des comorbidités importantes, souvent nombreuses, et des troubles neurologiques associés (64). Des études françaises ont été réalisées dans ce sens, et ont observé des effets indésirables chez 29% des patients traités avec du propionate de clobétasol topique. Ils étaient principalement de types locaux, faits d'atrophie cutanée ou de purpura, ne nécessitant pas l'abandon du traitement. Les effets indésirables systémiques ont été rarement rapportés sous DC et concernaient surtout les patients présentant une forme sévère, ils étaient fait essentiellement d'hypertrichose, de thrombose veineuse profonde et d'insuffisance corticosurrénale. Ce faible taux d'effets secondaires systémiques sous DC démontre la sécurité de ce traitement chez cette tranche de patients fragilisés (64). **En effet, dans notre série, nous avons remarqué que taux des effets secondaires était**

moindre chez les patients mis sous dermocorticoïdes par rapport aux autres traitements. Néanmoins, les effets secondaires cutanés étaient plus présents sous dermocorticoïdes, à type de surinfections cutanées, d'atrophie cutanée, d'ecchymoses et de dermite cortisonique, par rapport aux autres thérapeutiques.

Parallèlement, l'utilisation de doses initiales plus faibles de propionate de clobétasol topique (protocole allégé de DC) et d'une durée de traitement plus courte (4 mois au total) a entraîné une réduction de 70% des doses cumulatives de DC appliqué. En effet, certaines études ont observé une réduction significative des effets secondaires graves du traitement sous protocole allégé de DC, en particulier ceux dus à l'absorption systémique des DC, tels que le diabète sucré insulino-dépendant sévère et les troubles cardiovasculaires. Ces derniers étant favorisés par l'application de doses élevées de DC sur une période prolongée (61).

En revanche, la corticothérapie systémique était considérée depuis 40 ans comme traitement standard de la PB par plusieurs auteurs (10), et a fait l'objet de recherches approfondies (10,39). Malheureusement, ce traitement était responsable de nombreux effets secondaires qui sont plus marqués chez les personnes âgées (10). En effet, dans notre série, on a remarqué que la survenue d'effets secondaires était plus rencontrée chez les patients mis sous autres traitements systémiques par rapports à ceux mis sous dermocorticoïdes ($p = 0,77$). Néanmoins, il faut noter que les patients mis sous protocole de dermocorticoïdes présentaient plus d'effets secondaires cutanés à type de surinfections cutanées, d'atrophie cutanée, d'ecchymoses et de dermite cortisonique ($p = 0,15$); alors que ceux mis sous autres protocoles présentaient plus d'effets secondaires systémiques à type de troubles métaboliques ($p = 0,04$). De plus, des études ont également démontré que les

glucocorticoïdes systémiques représentaient un facteur de mauvais pronostic de la PB lié à une augmentation de la mortalité à un an (39), les infections et les maladies cardiaques étant les principales causes de décès (40,73). En effet, Il a été prouvé que l'incidence des effets indésirables graves liés aux glucocorticoïdes (septicémie, diabète sucré, troubles psychiatriques) augmentait en fonction de la posologie (0,5 mg/kg/j versus 1 mg/kg/j) et de la forme d'administration (topique versus orale) (10), d'où l'intérêt d'adjonction de traitements épargnateurs de corticoïdes en cas de mise sous corticothérapie générale chez les patients présentant un risque accru de pathologies cardiovasculaires (39).

Dans le même sens, dans la série de Kulthanank et coll (14), les effets indésirables secondaires à la prise de corticothérapie systémique étaient survenus chez 17,2% des patients atteints de PB. Ils étaient dominés par les infections (46,2%), l'aspect Cushingoïde (30,8%) et l'anémie (23,1%) (14). A noter que les infections graves constituaient la principale cause de décès, d'où l'intérêt d'une surveillance étroite des patients atteints de PB mis sous corticothérapie orale. De même, Wojnarowska et coll. ont suggéré l'intérêt d'ajuster les doses de corticothérapie orale en fonction de l'évolution afin que la dose prise par le patient ne soit pas supérieure à celle requise, et ce dans le but de limiter la survenue d'effets secondaires (14). Toutefois, certains auteurs ont objectivé que la tolérance de la corticothérapie orale à la dose de 0.5 mg/kg/j était bonne avec un taux de survenue d'effets indésirables graves comparable à celui de la corticothérapie locale à fortes doses pour les PB sévères, mais supérieur à la corticothérapie locale à doses réduites utilisée dans le traitement des formes pauci-bulleuses de PB. Ainsi, les auteurs avaient souligné l'intérêt de la mise sous corticothérapie locale par clobétasol à doses réduites, qui reste toutefois plus efficace et mieux tolérée pour les PB pauci-bulleuses (10).

Conclusion :

A travers notre étude, nous avons constaté que la pemphigoïde bulleuse est une pathologie sévère dont la prise en charge est lourde et de longue durée nécessitant une bonne adhérence du patient au traitement. Nous avons également pu ressortir certaines particularités de notre série par rapport à celles de la littérature, et qui avaient conditionné notre choix thérapeutique, à savoir : la fréquence des formes sévères de PB dans notre formation associée au délai de consultation prolongé, la fréquence de l'atteinte de la muqueuse buccale qui constitue une particularité de notre série et la fréquence des comorbidités associées à type de syndrome métabolique principalement, de néoplasies et de prise médicamenteuse qui limite en partie le recours aux traitements systémiques lourds.

De là, nous avons pu adopter le protocole le plus optimal à notre contexte. Ceci dit, les DC constituaient le traitement de 1^{ère} intention dans notre étude à l'instar des autres publications. Le protocole le plus adapté était à base de DC classe très forte sur une période d'1 an, alors que le protocole allégé de DC ne s'est pas avéré efficace et n'était pas adapté à notre contexte.

De plus, la mauvaise observance thérapeutique ainsi que le manque de moyens chez nos patients nous avait menés dans certains cas à l'utilisation de la corticothérapie orale associée ou non à des épargneurs cortisoniques dont la dapsons, le méthotrexate, l'azathioprine et les cyclines, après échec du traitement local. Cependant, le recours à ces traitements était limité par la fréquence de survenue des effets secondaires, plus rencontrés sous ces traitements systémiques surtout chez cette tranche d'âge de patients multitarés et vulnérables.

Des efforts devraient être déployés par les praticiens dans ce sens afin d'améliorer la compliance et l'observance des patients et de leurs famille aux DC, certes efficaces, mais d'utilisation contraignante.

Limites et perspectives :

Limites :

- Au cours de notre étude, nous avons été limités par le faible nombre de nos malades et l'hétérogénéité des formes cliniques malgré leur sévérité.
- Le bas niveau socio-économique retrouvé chez la plupart de nos patients nous limitait en matière de bilan de confirmation chez quelques patients (IFD).
- Le manque d'études à l'échelle nationale limitait notre aptitude à dégager un profil particulier des patients atteints de PB dans notre population marocaine.

Perspectives :

- Il est nécessaire de multiplier les études sur la PB au niveau des autres régions du Maroc pour décrire les caractéristiques propres à chaque région, et de là dégager un profil plus précis de la PB dans la population marocaine.
- De larges études avec un échantillonnage plus grand devraient être réalisées afin d'établir le protocole le plus adapté et efficace avec le moins d'effets secondaires.
- Essayer dans les formes sévères des traitements immunomodulateurs comme la disulone, les cyclines en association avec les DC classe très forte pour un contrôle plus solide de la maladie.

Références :

1. Alpsoy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. Arch Dermatol Res. Mai 2015;307(4):291-8.
2. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. J Invest Dermatol. Août 2012;132(8):1998-2004.
3. Marazza G, Pham HC, Schärer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. Br J Dermatol. Oct 2009;161(4):861-8.
4. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. J Invest Dermatol. Mars 2011;131(3):637-43.
5. Hadi SM, Barnetson RS, Gawkrödger DJ, Saxena U, Bird P, Merrett TG. Clinical, histological and immunological studies in 50 patients with bullous pemphigoid. Dermatologica. 1988;176(1):6-17.
6. Fichel F, Barbe C, Joly P, Bedane C, Vabres P, Truchetet F, et al. Clinical and immunologic factors associated with bullous pemphigoid relapse during the first year of treatment: a multicenter, prospective study. JAMA Dermatol. Janv 2014;150(1):25-33.
7. Schwartz RA, Janniger CK. Topical high potency steroid proclaimed optimal therapy for bullous pemphigoid in the elderly. Dermatol Ther. Janv 2017;30(1).
8. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. Br J Dermatol. Avr 2015;172(4):867-77.

9. Parker SRS, Dyson S, Brisman S, Pennie M, Swerlick RA, Khan R, et al. Mortality of bullous pemphigoid: an evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States. *J Am Acad Dermatol*. Oct 2008;59(4):582-8.
10. Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med*. 31 Janv 2002;346(5):321-7.
11. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. Mars 2012;66(3):479-85.
12. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol*. Janv 1995;131(1):48-52.
13. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ*. 9 Juill 2008;337:a180.
14. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Tuchinda P, Sirikudta W, Pinkaew S. Prevalence and clinical features of Thai patients with bullous pemphigoid. *Asian Pac J Allergy Immunol*. Mars 2011;29(1):66-72.
15. Kridin K, Bergman R. Ethnic variations in the epidemiology of bullous pemphigoid in Israel. *Int J Dermatol*. Janv 2018;57(1):34-9.
16. Cordel N, Renier M, Samyn A, Fauvel C, Hope-Rapp E, Gilbert D, et al. [Epidemiology of bullous pemphigoid in Guadeloupe (French West Indies)]. *Ann Dermatol Venereol*. Déc 2009;136(12):907-9.

17. Langan SM, Groves RW, West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol.* Mars 2011;131(3):631-6.
18. Taghipour K, Chi C-C, Vincent A, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia: a case-control study. *Arch Dermatol.* Nov 2010;146(11):1251-4.
19. Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C, et al. Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol.* Mars 1996;132(3):272-6.
20. Marzano AV, Tedeschi A, Polloni I, Crosti C, Cugno M. Prothrombotic state and impaired fibrinolysis in bullous pemphigoid, the most frequent autoimmune blistering disease. *Clin Exp Immunol.* Janv 2013;171(1):76-81.
21. Uzun S, Durdu M, Akman A, Gunasti S, Uslular C, Memisoglu HR, et al. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol.* Mai 2006;45(5):523-8.
22. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ.* 9 Juill 2008;337:a180.
23. Banihashemi M, Zabolinejad N, Vahabi S, Razavi HS. Survey of bullous pemphigoid disease in northern Iran. *Int J Dermatol.* 2015 Nov;54(11):1246-9.
24. Chang YT, Liu HN, Wong CK. Bullous pemphigoid--a report of 86 cases from Taiwan. *Clin Exp Dermatol.* Janv 1996;21(1):20-2.
25. Serwin AB, Bokinić E, Piascik M, Masny D, Chodyncka B. Epidemiological and clinical analysis of pemphigoid patients in northeastern Poland in 2000-2005. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* Août 2007;13(8):CR360-364.

26. Nanda A, Al-Saeid K, Al-Sabah H, Dvorak R, Alsaleh QA. Clinicoepidemiological features and course of 43 cases of bullous pemphigoid in Kuwait. *Clin Exp Dermatol*. Mai 2006;31(3):339-42.
27. Triki Ben Ammar S, Mokhtar I, Fazaa B, Kharfi M, Kamoun MR. [Profile of bullous pemphigoid. A report of 47 cases]. *Tunis Med*. Oct 2000;78(10):584-8.
28. Esmaili N, Hallaji Z, Soori T, Chams Davatchi C. Bullous pemphigoid in Iranian patients: a descriptive study on 122 cases. *Acta Med Iran*. 2012;50(5):335-8.
29. Rzany B, Partscht K, Jung M, Kippes W, Mecking D, Baima B, et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol*. Juill 2002;138(7):903-8.
30. Joly P, Benichou J, Lok C, Hellot MF, Saiag P, Tancrede-Bohin E, et al. Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch Dermatol*. Juin 2005;141(6):691-8.
31. Wong SN, Chua SH. Bullous pemphigoid seen at the National Skin Centre: a 2-year retrospective review. *Ann Acad Med Singapore*. Mars 2002;31(2):170-4.
32. Cozzani E, Parodi A, Rebora A, Delmonte S, Barile M, Nigro A, et al. Bullous pemphigoid in Liguria: a 2-year survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. Juill 2001;15(4):317-9.
33. Gudi VS, White MI, Cruickshank N, Herriot R, Edwards SL, Nimmo F, et al. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol*. Août 2005;153(2):424-7.
34. Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, Fairley JA. Mortality rate of bullous pemphigoid in a US medical center. *J Invest Dermatol*. Mai 2004;122(5):1091-5.

35. Wong SN, Chua SH. Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: a 2-year review. *Br J Dermatol*. 2002;147(3):476-80.
36. 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 Venerol*. 2009; 136S: F117-F8.
37. Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, Liao KK, Chen YC, et al. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol*. Sept 2011;165(3):593-9.
38. Yang Y-W, Chen Y-H, Xirasagar S, Lin H-C. Increased risk of stroke in patients with bullous pemphigoid: a population-based follow-up study. *Stroke*. Févr 2011;42(2):319-23.
39. 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 Derm Venereol*. Mars 2015;95(3):307-11.
40. Gual A, Mascaró JM, Rojas-Farreras S, Guilabert A, Julià 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 JEADV*. Avr 2014;28(4):500-6.
41. Cai SCS, Allen JC, Lim YL, Chua SH, Tan SH, Tang MBY. Mortality of bullous pemphigoid in Singapore: risk factors and causes of death in 359 patients seen at the National Skin Centre. *Br J Dermatol*. Juin 2014;170(6):1319-26.
42. Li J, Zuo Y-G, Zheng H-Y, Qiu-Ning S. Association between bullous pemphigoid and internal diseases. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. Mars 2013;11(3):263-4.

43. Haghdoost A-A, Sadeghirad B, Rezazadehkermani M. Epidemiology and heterogeneity of hypertension in Iran: a systematic review. *Arch Iran Med*. Juill 2008;11(4):444-52.
44. Cordel N, Chosidow O, Hellot M-F, Delaporte E, Lok C, Vaillant L, et al. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatol Basel Switz*. 2007;215(3):187-91.
45. Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Roujeau JC, Wolkenstein P, Chosidow O. Management of bullous pemphigoid with topical steroids in the clinical practice of a single center: outcome at 6 and 12 months. *Dermatol Basel Switz*. 2011;222(2):176-9.
46. Jedlickova H, Hlubinka M, Pavlik T, Semradova V, Budinska E, Vlasin Z. Bullous pemphigoid and internal diseases – A case-control study. *Eur J Dermatol EJD*. Févr 2010;20(1):96-101.
47. Teixeira VB, Cabral R, Brites MM, Vieira R, Figueiredo A. Bullous pemphigoid and comorbidities: a case-control study in Portuguese patients. *An Bras Dermatol*. Avr 2014;89(2):274-8.
48. 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*. Déc 2014;71(6):1191-7.
49. Balestri R, Magnano M, La Placa M, Patrizi A, Angileri L, Tengattini V, et al. Malignancies in bullous pemphigoid: A controversial association. *J Dermatol*. Févr 2016;43(2):125-33.
50. Iwashita K, Matsuyama T, Akasaka E, Mizutani K, Yamamoto K, Kondoh A, et al. The incidence of internal malignancies in autoimmune bullous diseases. *Tokai J Exp Clin Med*. 20 Mars 2007;32(1):42-7.

51. Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, Kitamura K, Sasai Y, Imamura S, et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci*. Mars 1995;9(2):136-41.
52. Taylor G, Venning V, Wojnarowska F, Welch K. Bullous pemphigoid and autoimmunity. *J Am Acad Dermatol*. Août 1993;29(2 Pt 1):181-4.
53. Ren Z, Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Langan SM, Silverberg JL. Hospitalization, inpatient burden and comorbidities associated with bullous pemphigoid in the U.S.A. *Br J Dermatol*. Janv 2017;176(1):87-99.
54. Popadic S, Skiljevic D, Medenica L. Bullous pemphigoid induced by penicillamine in a patient with Wilson disease. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(1):36-8.
55. Mendonça FMI, Martín-Gutierrez FJ, Ríos-Martín JJ, Camacho-Martinez F. Three Cases of Bullous Pemphigoid Associated with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors – One due to Linagliptin. *Dermatol Basel Switz*. 2016;232(2):249-53.
56. Yoshiji S, Murakami T, Harashima S-I, Ko R, Kashima R, Yabe D, et al. Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A report of five cases. *J Diabetes Investig*. Mars 2018;9(2):445-7.
57. Lloyd-Lavery A, Chi C-C, Wojnarowska F, Taghipour K. The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study. *JAMA Dermatol*. Janv 2013;149(1):58-62.
58. Sun C, Chang B, Gu H. Non-bullous lesions as the first manifestation of bullous pemphigoid: a retrospective analysis of 24 cases. *J Dermatol Treat*. 2009;20(4):233-7.
59. Chevalier V, Barbe C, Reguiat Z, Plée J, Grange F, Bernard P. Impact pronostique des maladies neurologiques au cours de la pemphigoïde bulleuse : étude rétrospective de 178 cas. [/data/revues/01519638/v143i3/S0151963816000053/](https://data.revues.org/01519638/v143i3/S0151963816000053/) [Internet]. 20 Mars

- 2016 [cité 21 févr 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1040509>
60. Kyriakis KP, Pappas VA, Panteleos DN, Tosca AD. Re-evaluation of the natural course of bullous pemphigoid. A prospective study. *Int J Dermatol*. Déc 1999;38(12):909-13.
61. Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol*. Juill 2009;129(7):1681-7.
62. Sobocinski V, Duvert-Lehembre S, Bubenheim M, Lesage C, Bernard P, Bénichou J, et al. Assessment of adherence to topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. Avr 2016;174(4):919-21.
63. Joly P, Fontaine J, Roujeau J-C. The role of topical corticosteroids in bullous pemphigoid in the elderly. *Drugs Aging*. 2005;22(7):571-6.
64. Terra JB, Potte WJB, Jonkman MF. Whole body application of a potent topical corticosteroid for bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. Juin 2014;28(6):712-8.
65. Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo NP. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 Oct 2010;(10):CD002292.
66. Bernard P, Bedane C, Prost C, Ingen-Housz-Oro S, Joly P, Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie. [Bullous pemphigoid. Guidelines for the diagnosis and treatment. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie]. *Ann Dermatol Venereol*. Mars 2011;138(3):247-51.

67. Bernard P, Charneux J. [Bullous pemphigoid: a review]. *Ann Dermatol Venereol*. Mars 2011;138(3):173-81.
68. Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, Highet AS, Kirtschig G. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol*. Déc 2012;167(6):1200-14.
69. Siegel J, Eaglstein WH. High-dose methylprednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. Sept 1984;120(9):1157-65.
70. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. Déc 2007;143(12):1536-42.
71. Cortés B, Khelifa E, Clivaz L, Cazzaniga S, Saurat JH, Naldi L, et al. Mortality rate in bullous pemphigoid: a retrospective monocentric cohort study. *Dermatol Basel Switz*. 2012;225(4):320-5.
72. 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*. Janv 2015;54(1):56-61.
73. Cortés B, Marazza G, Naldi L, Combescure C, Borradori L, Autoimmune Bullous Disease Swiss Study Group. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study. *Br J Dermatol*. Août 2011;165(2):368-74.

Annexes :

• Annexe 1 : Fiche d'exploitation PB :

ROYAUME DU MAROC
MINISTÈRE DE LA SANTÉ
CHU HASSAN II – FES



المملكة المغربية
وزارة الصحة
المركز الاستشفائي الحسن الثاني

SERVICE DE DERMATOLOGIE

Pemphigoïde bulleuse (PB)

FICHE D'EXPLOITATION N° :

N° D'ENTREE : N° D'ORDRE : ANNEE :
N°TEL : N°PHOTO :
ADRESSE PAR :
NOM :
PRENOM :
AGE :
SEXE : ☐ F ☐ M
PROFESSION :
ORIGINE : LIEU DE RESIDENCE : ☐ RURAL ☐ URBAIN
NIVEAU SOCIOECONOMIQUE : ☐ BAS ☐ MOYEN ☐ ELEVE

ATCD :

Médicaux :
☐ Tuberculose ☐ MST ☐ Diabète ☐ HTA
☐ Néphropathie ☐ Hépatopathie ☐ cardiopathie
☐ Dysthyroïdie ☐ maladie auto-immune ☐ Atopie
☐ Neuropathie, si oui : type : ☐ maladie de Parkinson ☐ AVC ☐ Autres
Chirurgicaux : OUI ☐ NON ☐
Toxiques :
☐ Tabagisme ☐ alcool
☐ Médicaments : ☐ antihypertenseur ☐ diurétiques
☐ anti-inflammatoire ☐ neuroleptiques

Familiaux :

CLINIQUE A L'ADMISSION:
DATE DE DEBUT DE LA MALADIE :
S. FONCTIONNELS : PRURIT OUI ☐ NON ☐
LÉSIONS ÉLÉMENTAIRES:
☐ Vésicules ☐ Erosions
☐ Bulles, si oui : Type : ☐ Hémorragiques ☐ Claires ☐ Autres
☐ Erythème ☐ Lésions urticariennes ☐ Lésions eczématiformes
Sx DE NICOLSKY: OUI ☐ NON ☐ , si oui, éliminer : ☐ infection ☐ fragilité cutanée

ATTEINTE MUQUEUSE : OUI ☐ NON ☐
ATTEINTE MUQUEUSE BUCCALE : OUI ☐ NON ☐ , si oui, type :
ATTEINTE UNGUEALE : OUI ☐ NON ☐
ATTEINTE DU CUIR CHEVELU : OUI ☐ NON ☐

SITES ATTEINTS :



SURFACE ATTEINTE :

SEVERITE : LEGERE ☐ MODEREE ☐ SEVERE ☐

HISTOLOGIE :

Clivage sous épidermique OUI ☐ NON ☐
Acantholyse OUI ☐ NON ☐
 Infiltrat inflammatoire éosinophile OUI ☐ NON ☐

IFD :

Dépôts linéaires le long de la JDE OUI ☐ NON ☐

EXAMEN BIOLOGIQUE :

Eosinophilie.....

HOSPITALISATION :

NOMBRE	1ere	2ème	3ème	4ème	5ème	6ème	7ème	8ème
DUREE (jours)								

TRAITEMENT :

ETAT CUTANE AVANT INTRODUCTION DU TRAITEMENT :

☐ FRAGILITE CUTANEE ☐ PURPURA SENILE ☐ INTERTRIGO

PROTOCOLE : DIPROLENE(15g) / DERMOVAL(30g).....

DOSE CUMULEE DES DERMOCORTICOIDES :.....COUT.....DH

DUREE DU TRAITEMENT:.....

L'INTERVALLE DE CONTRÔLE DE L'ACTIVITE DE LA MALADIE :.....

EVOLUTION :

	REMISSION COMPLETE	REMISSION PARTIELLE	RECHUTE	ECHEC	DECES
DUREE					
CAUSE					

EFFETS SECONDAIRES THERAPEUTIQUES :

CUTANES :

INFECTIEUSES : ☐ Mycosique ☐ Bactérienne

☐ Virale ☐ Parasitaire

☐ ATROPHIE CUTANEE ☐ TELANGIECTASIES ☐ VERGETURES

☐ ECCHYMOSES ☐ R. CICATRISATION

☐ HYPERTRICHOSE ☐ D.ROSACEIFORMES ☐ HYPOPIGMENTATION

SYSTEMIQUES :

☐ Métaboliques ☐ Tissulaires ☐ Neurologiques

CORTICORESISTANCE ☐ **CORTICODEPENDANCE** ☐

AUTRES :

NB :

- S.LEGERE: < 10 nouvelles bulles/jour
- S.MODEREE: > 10 bulles/jour sur moins de 20% de la surface du corps
- S.SEVERE: nombreuses lésions sur plus de 60% de la surface corporelle

• **Annexe 2 : Demande du comité éthique :**

SERVICE DE DERMATOLOGIE

CHU HASSAN II- FES



A MONSIEUR LE PRESIDENT DU COMITE D'ETHIQUE LOCAL DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE DE FES

OBJET: DEMANDE DE CERTIFICAT D'ETHIQUE

IDENTIFICATION DU PROJET: TRAITEMENT de la pemphigoïde bulleuse par les dermocorticoïdes au
service de dermatologie

A- DUREE D'ETUDE: 10 ANS

B- LIEU D'ETUDE : SERVICE DE DERMATOLOGIE AU CHU HASSAN II DE FES

C- COORDONNEES DU CHERCHEUR PRINCIPAL :

Nom : FATIMA ZAHRA MERNISSI_____

Etablissement d'attache :

SERVICE DE DERMATOLOGIE _____ Téléphone :0661305831

E- SUJETS/PARTICIPANTS PRESENTIS: ADULTES participants

F- PROJET NON FINANÇÉ PAR UN ORGANISME OU UN LABORATOIRE

3. APPRECIATION DU NIVEAU DE RISQUE DU PROJET

Le risque minimal se définit de la façon suivante : « Lorsque l'on a toutes les raisons de penser que les sujets pressentis estiment que la probabilité et l'importance des éventuels inconvénients associés à une recherche sont comparables à ceux auxquels ils s'exposent dans les aspects de leur vie quotidienne reliés à la recherche»

Selon vous, ce projet est-il situé :

☐ au-delà du seuil du risque minimal?

☐ sous le seuil du risque minimal ?

- **Annexe 3 : Protocole détaillé :**

Protocole 1 :

+ Dose d'attaque :

Dermocorticoïdes classe très forte (Diprolène* 15g ou propionate de clobétasol (Dermoval*) 10g) : application de 30 g/ j (soit 2 tubes de Diprolène* ou 3 tubes de Dermoval*) sur tout le corps sauf le visage jusqu'à contrôle clinique (absence d'apparition de nouvelles lésions avec début de cicatrisation des anciennes lésions).

Ensuite, traitement de consolidation de 15 jours, puis dégression :

+ Schéma de décroissance :

- ✓ 30 g / jour le 1er mois, puis 30g un jour / 2 le 2eme mois, puis 30 g 1 j / 3 le 3eme mois, puis 30 g 1 x / semaine à partir du 4eme mois,
- ✓ puis arrêt si IFD négative sur une peau saine.

+ Traitement d'entretien : 2 options sont possibles après 4 mois de traitement, en fonction de la tolérance de la corticothérapie :

- ✓ continuer un traitement d'entretien 1 fois / semaine pendant 9 mois (puis arrêt)
- ✓ arrêter le traitement (risque plus élevé de rechutes après arrêt).

CAT en l'absence de contrôle après 15 jours de la dose d'attaque :

- ✓ augmentation du nombre de tubes de clobétasol à 3 voire 4/jour ;
- ✓ si non contrôlé : **Protocole 2** : discuter le passage à une corticothérapie générale (0,5 à 1 mg/kg/j) et/ou immunosuppresseur1 : méthotrexate (7,5 à 12,5 mg une fois par semaine), azathioprine ou mycophénolate mofétil.

N.B. : le contrôle des lésions est défini par la survenue d'au maximum 3 nouvelles bulles/jour (ou moins) et le début de cicatrisation des lésions érosives.

Résumé:

Introduction : La pemphigoïde bulleuse (PB) est la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes de l'adulte. Son évolution est chronique marquée par des poussées et des rémissions avec des rechutes fréquentes et son pronostic est sévère. L'objectif de notre travail était d'évaluer l'efficacité de la corticothérapie locale dans le traitement des pemphigoïdes bulleuses de notre population, leurs effets secondaires, ainsi que de décrire le profil épidémio-clinique de cette pathologie.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle prospective et rétrospective unicentrique réalisée au sein du service de dermatologie du CHU Hassan II de Fès durant une période de 10 ans s'étalant de Janvier 2009 au Décembre 2018. Les données épidémio-clinique, thérapeutiques et évolutives ont été recensées dans une fiche d'exploitation puis sur Excel. Le score de sévérité était évalué initialement puis après traitement. Le protocole thérapeutique se basait sur la corticothérapie locale classe très forte à raison de 30 g/j avec, en cas d'échec, la mise en place d'un traitement systémique. L'analyse statistique descriptive et analytique était effectuée par le logiciel SPSS version 20.

Résultats : Sur une période de 10 ans, 67 patients ont été recensés. L'âge moyen était de 61,9 ans avec une légère prédominance féminine. 86,6% de nos patients étaient de bas niveau socio-économique et 80,6% vivaient au milieu urbain. Les antécédents pathologiques étaient retrouvés chez 62,7% de nos patients dominés par les troubles métaboliques dans 58,2% des cas. Le délai moyen entre le début de la maladie et la première consultation était de 25,8 semaines et le tableau clinique était la forme classique chez près de la moitié des cas. La surface cutanée atteinte était en moyenne de 26,2% et la plupart de nos patients présentaient une atteinte d'emblée sévère à modérée. La confrontation anatomo-clinique était réalisée chez tous nos

patients avec une IFD positives chez 91% des patients. L'hyperéosinophilie était rencontrée chez 52,2% de nos patients. Sur le plan thérapeutique, tous nos patients ont été mis initialement sous dermocorticoïdes classe très forte, mais seuls 73,1% d'entre eux ont continué le même traitement, alors que les autres 26,9% des cas ont été mis par la suite sous traitement systémique, avec une bonne observance thérapeutique chez 80,6% des cas. L'évolution était bonne chez 86,6% de nos patients avec des échecs chez 13,4% des malades et des rechutes chez 31,3% des cas. 3 patients étaient décédés suite à des chocs septiques. Des effets secondaires suite à la prise des traitements étaient constatés chez 61,2% des malades dominés par les surinfections cutanées. En analyse bivariée, nous avons identifié les facteurs liés au choix du traitement et ceux influençant la bonne réponse thérapeutique. En effet, le principal facteur lié au choix du traitement était la survenue d'effets secondaires, alors que la bonne réponse thérapeutique était dépendante du sexe, de la surface cutanée atteinte et de l'observance thérapeutique.

Conclusion : Ces résultats montrent que la pemphigoïde bulleuse est une pathologie sévère dont la prise en charge est lourde et de longue durée nécessitant une bonne adhérence du patient au traitement en particulier aux dermocorticoïdes dont l'utilisation chronique est contraignante. L'évolution de la maladie est fortement influencée par sa sévérité initiale, d'où l'intérêt de sensibiliser les patients sur l'importance de consulter précocement afin d'améliorer l'évolution de cette pathologie.