

République du Mali
Un Peuple-Un But-Une Foi

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE

UNIVERSITÉ DE BAMAKO

**Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odonto-
Stomatologie**

ANNEE : 2007-2008

Thèse N°.....

***Etude épidémio-clinique et prise en
charge du pemphigus auto -immun au
CNAM (Ex-Institut Marchoux),
Bamako (Mali)***

Thèse présentée et soutenue publiquement le
Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odonto-Stomatologie
Par **Monsieur Amos Sidibé**
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

JURY :

Président du jury:

Pr Hamar Alassane Traore

Membres du jury:

Dr Karim Coulibaly

Codirecteur de thèse

-Dr Ousmane Faye

Directeur de thèse :

Pr Somita Keita

Je dédie ce travail à:

✚ l'Éternel mon Dieu,

Miséricordieux et compatissant qui a permis que ce jour arrive. Merci Seigneur pour ta fidélité; ta grâce et ton amour pour moi. Que toute la gloire et l'honneur reviennent à Dieu le créateur de l'univers, au nom du Seigneur **Jésus-Christ** mon Sauveur. Amen.

✚ mon père Nouhoum SIDIBE et ma mère Founè SOGOBA

Chers parents, certes le chemin a été long et difficile mais à travers votre soutien incommensurable; la grâce de Dieu m'a permis de réaliser ce travail. Sincèrement les mots me manquent pour vous remercier; car vous avez été pour moi comme « Aaron et Hour soutenant les mains de Moïse lors du combat...» Exode 17:12-13. Trouvez ici chers parents l'expression de ma profonde gratitude. Que l'Éternel vous bénisse.

✚ la mémoire de ma soeur **Haoua dite Eve SIDIBE**, toi qui a tant souhaité voir ce jour; mais gloire soit rendue à DIEU car « ...toutes choses concourent au bien de ceux qui aiment Dieu, de ceux qui sont appelés selon son dessein ». Romains 8: 28.

✚ mes frères: André, Emmanuel, Abraham et Isaac.

Ce travail est le fruit de votre soutien très précieux et significatif pour moi : votre amour, vos mots d'encouragement et vos prières. Je vous encourage à rester toujours fidèles, unis et sages ; car c'est dans le calme et la confiance que sera notre force. Que le TOUT-PUISSANT vous bénisse.

✚ Mme SIDIBE Eve TANGARA, les mots me manquent pour te remercier

car tes conseils, mais surtout ta patience et ta persévérance m'ont beaucoup motivé dans la réalisation de ce travail. Que le Seigneur te bénisse.

✚ tous les patients et en particulier ceux qui souffrent de pemphigus, ce

travail est le fruit de votre bonne collaboration. Je vous souhaite prompt rétablissement.

Remerciements

C'est l'occasion pour moi de dire merci:

- * A **tous les enseignants** de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie (FMPOS) du Mali, ce travail ne suffit pas pour vous remercier de vos multiples efforts dans la formation des cadres compétents dignes d'assurer la relève. Chers maîtres, soyez assurés de notre respectueuse gratitude.

- * A **la direction et tout le personnel du** Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM), pour la qualité de l'encadrement que vous offrez à tous les étudiants stagiaires et internes.

- * A tous mes maîtres de stages : **Pr Somita KEITA, Dr Pierre TRAORE, Dr Karim COULIBALY, Dr Ousmane FAYE, Dr Adama DICKO et Dr Awa SAGARA** pour votre disponibilité constante et la formation reçue durant notre séjour dans le service de la dermatovénérologie du CNAM. Ce travail ne saurait suffire pour vous témoigner toute notre reconnaissance.

- * Au **Dr Koni I. SOUMOUNOU** ce travail est le fruit de votre disponibilité constante et de vos conseils durant mes études médicales. Vos qualités humaines et sociales, surtout votre sens élevé de la responsabilité ont beaucoup attiré notre attention. Cher tonton, veuillez recevoir ici notre profonde gratitude.

- * A **Mr Josué Djiré et famille**, ce travail ne suffit pas pour vous remercier car votre soutien spirituel et vos conseils m'ont été d'un apport inestimable. Je vous dis sincèrement merci. Que Dieu vous bénisse.

Pemphigus auto-immun

- * Au **Dr Danaya KONE** et sa femme **Esther PANO**. Chers amis merci pour votre disponibilité durant la réalisation de ce travail. Que Dieu vous comble de bonheur. Je vous souhaite bonne carrière professionnelle.
- * Au **Dr Adama DIAKITE**, à **Mme DOUMBIA Mariam Niakaté**, **tout le personnel** et **stagiaires** du cabinet <<**BinkyI**>> trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.
- * A **tous les amis du GBEEM** (Groupe Biblique des Elèves et Etudiants du Mali) vous constituez la grande famille de bonne union pour moi. Beaucoup de courage car la moisson est grande.
- * A **tous mes amis**, je ne veux pas citer de noms dans le but de ne pas oublier quelqu'un ; vos conseils et vos encouragements m'ont beaucoup aidé dans la réalisation de ce travail. Je vous dis sincèrement merci.
- * Aux **majors, infirmiers, para-médicaux, stagiaires du service** ; votre collaboration sans limite a été d'un apport inestimable pour moi, et il fait bon d'être à votre compagnie ; merci pour tout.
- * A mes **aînés docteurs**, mes **camarades internes** de la dermatovénérologie pour votre collaboration franche et sincère, bonne carrière professionnelle.
- * A mes **cadets internes** de la dermatovénérologie, beaucoup de courage et bonne chance pour la suite.

Pemphigus auto-immun

* A **tous** ceux qui directement ou indirectement ont contribué à la réalisation de ce travail ; et qui ne verront pas leurs noms. Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

* *Merci Seigneur car tu fais toute chose bonne en bonne en son temps.*

Hommage

A notre Maître et Président du jury

Professeur Hamar Alassane Traoré

- Professeur titulaire de médecine interne.
- Coordinateur des enseignements de thérapeutique et de sémiologie médicale à la faculté de médecine de pharmacie et d'odonto-stomatologie de Bamako.
- Chef de service de médecine interne au CHU du Point G.

Cher maître

Nous saluons la promptitude avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury. Vos qualités d'homme de science et votre rigueur scientifique sont incontournables à nos yeux pour l'amélioration de ce travail. Honorable maître recevez à travers ces mots l'expression de notre profonde gratitude.

Pemphigus auto-immun

A notre Maître et Juge

Docteur Karim COULIBALY

Lieutenant colonel et spécialiste en dermato-vénérologie, en fonction au Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM).

Cher Maître

Nous sommes très honorés par votre présence dans ce jury de thèse.

Vos qualités humaines et sociales ; surtout votre simplicité, votre amour pour le travail bien fait et votre sens élevé de la responsabilité ont beaucoup attiré notre attention.

Veillez recevoir ici toute notre reconnaissance.

A notre Maître et Co-Directeur de thèse

Docteur Ousmane FAYE

- Spécialiste en dermatologie et en anatomopathologie dermatologique
- Chargé de recherche au Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie

Cher Maître

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans notre jury. Votre dynamisme, votre respect et votre amour pour le travail bien fait ont forcé notre estime et notre admiration. A présent, vous constituez pour nous un modèle de simplicité, de courtoisie et de cordialité.

Vous avez été d'un contact facile et toujours disponible durant la réalisation de cette thèse. Nous vous remercions pour votre engagement qui nous a beaucoup aidé.

Veillez trouver ici cher maître l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Directeur de thèse

Professeur Somita KEITA

- Professeur titulaire responsable de l'enseignement de la dermatologie, la vénéréologie, et la léprologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie (FMPOS)
- Chevalier du mérite de la santé du Mali
- Chef de l'unité de dermato-vénéréologie au Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie.

Cher Maître

Nous sommes très honorés d'avoir été choisi pour effectuer ce travail. Vous nous aviez confié ce travail et l'aviez dirigé avec bienveillance pendant toute sa réalisation. Vous êtes resté toujours disponible et c'est le moment de vous rendre un hommage mérité. Durant notre séjour dans votre service nous avons pu apprendre la rigueur scientifique, le sérieux dans le travail, le courage, la persévérance et l'esprit d'équipe. Toutes ces valeurs qui sont essentielles à l'accomplissement d'une carrière scientifique, nous les avons acquises à jamais. C'est pourquoi nous sommes fiers d'être parmi vos élèves. Si ce travail est une réussite, nous le devons à votre compétence et à votre savoir-faire.

Veillez recevoir ici le témoignage de toute notre reconnaissance.

Abréviations

AcP : Anticorps du Pemphigus

ANTICORPS ANTI-ICS : Auto-anticorps spécifiques dirigés contre la Substance intercellulaire épidermique

CAM : Cell adhésion molécules

CI : Cellules Immunocompétentes

CIn : Contre-indication

CNAM : Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie

Cp : Comprimés

DBAI : Dermatoses bulleuses auto-immunes

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

EPST : Etablissement public à caractère scientifique et technologique

Es : Effet secondaire

HTA : Hypertension Artérielle

IFD : Immunofluorescence Directe

IFI : Immunofluorescence Indirecte

Ig : Immunoglobulines

IP : Immunoperoxydases

JDE : Jonction dermo-épidermique

KE : Kératinocytes Epidermiques

Mg/kg : Milligramme par kilogramme poids

MGG : May-Grünwald-GIEMSA

NFS-VS : Numération formule Sanguine –Vitesse de Sédimentation

PAI : Pemphigus Auto -Immun

PFE : Pemphigus Foliacé Endémique

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

Sommaire

| | |
|--|----|
| Introduction | 1 |
| Objectifs | 3 |
| Généralités | 4 |
| Méthodologie | 32 |
| Résultats | 36 |
| Commentaires et Discussion | 46 |
| Conclusion et Recommandations | 52 |
| Références Bibliographiques | |
| Annexes | |

1. Introduction :

Le pemphigus est une dermatose auto-immune grave, actuellement bien individualisée sur les plans anatomo-clinique et immunologique [1].

En effet, cliniquement la maladie est caractérisée par la survenue de façon récidivante et prolongée des bulles sur la peau et les muqueuses; laissant rapidement place à des érosions.

Histologiquement, ces bulles apparaissent au sein d'un clivage intra épidermique par perte de la cohésion entre les cellules épidermiques. Ce phénomène est désigné sous le terme d'acantholyse, caractéristique de l'affection. Il résulte de l'action sur l'épiderme d'auto-anticorps spécifiques dirigés contre la substance intercellulaire épidermique (anticorps anti-ICS) [2]. La classification anatomoclinique des pemphigus permet de distinguer 2 principaux groupes : superficiel et profond. Le pemphigus est une maladie rare; son incidence en Europe est estimée à un cas par million d'habitants et par an dont 80% de pemphigus vulgaire. Cette incidence est plus importante dans certaines populations. Ainsi le pemphigus vulgaire est plus fréquent dans les populations juives. L'existence d'une susceptibilité génétique est également suggérée par l'association à certains haplo types HLA : l'antigène HLA-DR4 est présent chez 90% des juifs atteints de pemphigus vulgaire [3]. Cette susceptibilité est liée à la présence d'un allèle particulier (DRB1-0402) qui diffère de l'allèle sauvage par la substitution d'un seul acide aminé. Certaines formes de pemphigus superficiel sévissent à l'état endémique en Amérique centrale (Fogo Selvagem) et en Tunisie où leur incidence peut atteindre 25 cas par million d'habitants et par an [3].

En Afrique noire, à Dakar sur 10 ans (1970-1979), on a pu dénombrer 40 cas de pemphigus, soit 4 nouveaux cas par an [2]. Au Mali, à l'institut Marchoux (actuel CNAM), l'incidence a été estimée à 0,29cas pour 100000 habitants [4]. Le pemphigus qui était une maladie constamment

Pemphigus auto-immun

mortelle avant la corticothérapie générale, reste une maladie grave dont la mortalité se situe autour de 5% [3].

Cette gravité est liée surtout à sa chronicité, à sa possible résistance au traitement, et à ses conséquences psychosociales.

Actuellement, le pemphigus est parmi les maladies bulleuses auto-immunes, la première cause d'hospitalisation en dermatologie et cela depuis quelques années. Enfin le pemphigus s'associe fréquemment à d'autres maladies auto-immunes comme: le lupus érythémateux, la maladie de Gougerot-Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Basedow, la myasthénie et certaines glomérulonéphrites.

Très peu d'études ont été réalisées au MALI sur cette affection. Cependant Cissé I. dans sa thèse de Médecine a dégagé quelques particularités du PAI au Mali à partir de 15 observations [5]. D'autres caractères de la maladie méritent d'être rapportés notamment la gravité de l'atteinte cutanée pouvant entraîner une invalidité totale prolongée, le coût de la prise en charge et l'impact psychosocial.

Le but de ce travail était de rapporter les aspects épidémio-cliniques et les modalités de prise en charge du pemphigus auto-immun au Mali.

Objectifs :

*** Objectif général :**

Etudier les aspects épidémiocliniques et la prise en charge du pemphigus auto-immun au CNAM.

*** Objectifs spécifiques :**

- Décrire les caractères socio-démographiques et les profils épidémiologiques des patients pris en charge pour pemphigus auto-immun dans le service de dermatologie du CNAM;
- Décrire les caractères cliniques et histopathologiques des cas de pemphigus auto-immun inclus dans notre travail;
- Décrire les modalités de prise en charge des cas inclus et leurs résultats.

2. Généralités

2.1. Rappel de la structure de la peau :

La peau dérive de deux feuilletts embryonnaires :

- l'ectoderme qui donne naissance à l'épiderme;
- le mésoderme qui est à l'origine du derme et de l'hypoderme.

2.1.1. L'épiderme : est un épithélium malpighien pluristratifié dont le nombre de couches varie de 4 à 5. De la profondeur à la surface on note :

2.1.1.1. La couche basale ou assise germinative: est formée d'une seule assise de cellules cuboïdes contenant de nombreuses mitochondries et un appareil de Golgi très développé. Ces cellules sont unies entre elles par des desmosomes sur lesquels s'insèrent les tonofilaments. Cette couche est le siège d'une forte activité mitotique. Entre ces cellules nobles s'intercalent les mélanocytes, responsables de la melanogenèse ; les cellules de langherans et les cellules de Merckel.

2.1.1.2. Le corps muqueux de Malpighi: constitue la plus grande partie de l'épiderme [5]. Il comporte plusieurs assises de cellules disposées en mosaïque et dont la forme change en s'éloignant de la basale; d'abord polygonales, ces cellules s'aplatissent et prennent peu à peu un axe parallèle à la surface, en même temps que leur noyau plus clair que celui des cellules basales tend à s'estomper. Les ponts d'union ou « épines » amarrent les cellules entre elles et donnent au corps muqueux sa remarquable cohésion. Ils sont constitués par des expansions cytoplasmiques renfermant des tonofibrilles formées de protéines fibreuses.

Pemphigus auto-immun

2.1.1.3. **La couche granuleuse**: comprend une à quatre rangées de cellules basophiles. Celles-ci sont losangiques, aplaties parallèlement à la surface. Leur noyau est moins visible et entouré de grains arrondis dits « grains de kératohyaline ».

2.1.1.4. **La couche claire (stratum lucidum)** : est formée d'une seule assise de cellules claires aplaties dépourvues de noyaux et d'inclusions.

2.1.1.5. **La couche cornée** : est la plus externe, son épaisseur varie suivant les régions. Elle est formée de cellules éosinophiles et homogènes dépourvues de noyau traduisant ainsi une kératinisation achevée.

2.1.2. Les systèmes de cohésion interkératinocytaire :

Ils jouent un rôle considérable au cours du PAI.

2.1.2.1. **La substance intercellulaire** : Sur une coupe histologique, les kératinocytes apparaissent étroitement accolés les uns aux autres. La microscopie électronique montre qu'il existe un espace de 200 Å entre les feuillettes externes des membranes cytoplasmiques. Cet espace est occupé par des glycoprotéines, qui représentent le manteau de surface que chaque kératinocyte exprime sur sa membrane externe et qui assure la cohésion interkératinocytaire [6]. Ainsi la plupart des éléments considérés par le passé comme « substances intercellulaires » sont des protéines ou glucoprotéines membranaires des kératinocytes. Parmi ces protéines, on a pu identifier des récepteurs de nombreuses substances endogènes (hormones, antigènes de groupes sanguins et du système HLA). Toutes ces molécules membranaires sont donc plus des systèmes de communication et de réception de message que des organes de cohésion [7].

2.1.2.2. **La cohésion interkératinocytaire**: Elle est assurée à la fois par les protéines d'adhésion (Zonula occludens et Zonula adhérens) et par les desmosomes (macula adhérens). Ces deux structures membranaires sont composées de protéines de surface qui font partie de la famille des « Cell adhésion molécules » (CAM) et des desmoglénines [5]. Ce sont des glycoprotéines transmembranaires dont la portion glycosylée se trouve

Pemphigus auto-immun

dans la partie externe de la membrane cytoplasmique. Leur rôle est de maintenir l'intégrité d'un tissu tel que l'épiderme. Les desmosomes réalisent une zone d'adhérence intercellulaire, mais sont également un lien entre les filaments de kératine et les membranes cellulaires.

La plaque desmosomiale est constituée de protéines intracellulaires et de protéines transmembranaires avec une partie extracellulaire glycosylée (voir tableau ci-dessous). Cette composition explique que la séparation des kératinocytes est obtenue à l'aide d'enzymes protéolytiques.

Les auto-anticorps des pemphigus vulgaires et foliacés reconnaissent des protéines constitutives des desmosomes différentes.

Tableau I : Constituants des desmosomes de l'épiderme humain [7]

| Appellation | Poids moléculaire | Localisation | Relation avec pathologie |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------|---|
| <i>Protéines non glycosylées</i> | | | |
| DPI Desmoplakin I | ≈ 250 KD | Plaque | DPI/II absent de la membrane des kératinocytes dans le pemphigus bénin familial (Hailey-Hailey) |
| DPII Desmoplakin II | ≈ 215 KD | Plaque | |
| DPIII Desmoplakin III | ≈ 83 KD | Plaque | |
| DPIV | ≈ 78 KD | Plaque | |
| <i>Protéines glycosylées</i> | | | |
| DGI Desmogléine I | ≈165KD | Core | Pemphigus foliacé |
| DGII Desmogléine II/III | ≈130/115KD | Core | |
| DGIV Desmogléine IV | ≈22KD | Core | |

Source : N Engl J Med [7]

2.1.3. La jonction dermo-épidermique (JDE) :

Elle est sous la dépendance d'un système complexe de structures lamellaires et fibrillaires. Il s'agit d'une zone très importante, du point de vue pathologique pour les bullozes sous-épidermiques, qui assure l'amarrage de deux tissus de structure très différente: le derme et l'épiderme. L'analyse des différentes structures de la JDE n'est possible

Pemphigus auto-immun

que par microscopie électronique qui montre qu'elle comporte quatre étages de l'épiderme vers le derme.

2.1.3.1. La membrane cytoplasmique des kératinocytes de la couche basale : Le pôle basal de ces cellules comporte comme tous les kératinocytes des zones d'adhésion spécialisées.

2.1.3.2. La lamina lucida : est une zone de 30 à 50 nm. Elle est traversée par des filaments verticaux (filaments d'ancrage) qui relient les hémi desmosomes à la lamina densa.

2.1.3.3. La lamina densa : est une zone de 50 à 80 nm.

2.1.3.4. Le réseau fibreux dermique : se confond avec le collagène du derme superficiel, et l'on distingue au moins 3 types de fibres.

Les plus importantes sont des fibres d'ancrage, de 20 à 60 nm de diamètre dont les extrémités viennent s'insérer sur la lamina densa, reliant ainsi la *lamina densa* au derme sous-jacent.

De nombreuses cellules inflammatoires : polynucléaires, mastocytes, monocytes relarguent des enzymes et peuvent donc en altérant la JDE induire des décollements de l'épiderme aboutissant aux maladies bulleuses sous-épidermiques.

2.1.4. Le derme : Couche moyenne de la peau qui sépare l'épiderme de l'hypoderme. Le derme est un tissu conjonctif constitué : de la substance fondamentale; des cellules dermiques (fibroblastes, histiocytes, mastocytes); des fibres conjonctives (fibres collagènes, élastiques, reticuliques). On distingue 3 parties dans le derme : le derme papillaire correspondant au derme superficiel; le derme réticulaire correspondant au derme moyen (ou chorion) et profond.

2.1.5. L'hypoderme : Est un tissu graisseux situé entre le derme et le tissu cellulaire sous-cutané. Il est cloisonné par des travées conjonctives élastiques qui délimitent des lobules remplis de cellules adipeuses. Il contient les glandes sudoripares et les racines des follicules pileux [8]. Il est parcouru par des vaisseaux plus volumineux que ceux du derme.

2.2. Rappel sur les pemphigus auto-immuns (PAI)

2.2.1. Historique ^[5] : Le terme de pemphigus dérive de « pemphix » mot grec qui signifie bulle. HIPPOCRATE l'utilisait pour désigner une affection fébrile non bulleuse « pemphigoïde pyretor ». Ce n'est qu'en 1760 que DE SAUVAGES l'a attribué aux affections bulleuses de courte durée. En 1791 WICHMAN a décrit pour la première fois un cas de pemphigus chronique et mortel. Cette notion de chronicité a été reprise par HEBRA en 1860. Les autres formes de pemphigus malin ont été individualisées plus tardivement. Le pemphigus foliacé a été décrit par CAZENAVE en 1844. NIKOLSKY a décrit la fragilité épidermique comme signe pathognomonique du pemphigus foliacé appelé depuis signe de NIKOLSKY. Le pemphigus végétant a été décrit en 1886 par NEUMANN. Le pemphigus séborrhéique a été individualisé en 1926 par SENEAR et USHER comme un type inhabituel de pemphigus associant ses caractères à ceux du lupus érythémateux. En 1933, ORMSBY a suggéré le terme de pemphigus érythémateux pour cette maladie. GWAY, en 1938 a été le premier à penser que le pemphigus érythémateux était une forme localisée de pemphigus foliacé. Sur le plan histopathologique, AUSPITZ en 1881 et PAVLOV en 1933 avaient mis en évidence l'acantholyse, mais ce n'est qu'en 1943 que CIVATTE démontrait que le pemphigus avait une image histologique spécifique de bulle intra-épidermique, acantholytique permettant ainsi d'en affirmer l'individualité nosologique. L'examen cytologique du plancher d'une bulle a été réalisé en 1947 par TZANCK : c'est un examen de premier ordre et de pratique aisée surtout pour diagnostiquer une forme de début de la maladie avec localisation muqueuse isolée, en montrant les altérations dégénératives des cellules acantholytiques. En 1961 LEVER et HASHIMOTO ont étudié au microscope électronique l'acantholyse et ont précisé ses différentes étapes, la dissolution de la substance intercellulaire étant le primum movens de l'acantholyse. En 1962 BASSET et al, rapportèrent à Dakar les premiers

Pemphigus auto-immun

cas de pemphigus auto-immuns en Afrique. En 1964 BEUTNER et JORDON ont précisé les caractères immunologiques de l'affection en découvrant les auto-anticorps, antisubstances intercellulaires de l'épiderme. Les études en immunofluorescence directe et indirecte illustrent cette découverte. STEINLEB et SCHEINBERG en 1964 décrivaient des accidents cutanés à type de pemphigus au cours du traitement de la maladie de WILSON par la D pénicillamine. Par la suite, de nombreux autres cas ont été publiés et d'autres drogues furent incriminées comme la rifampicine. En 1968 un aspect histologique particulier a été décrit par EMMERSON et WILSON Jones ; repris par la suite par des nombreux auteurs : la spongiose à éosinophiles constituée par un œdème dermo-épidermique et une exocytose à polynucléaires éosinophiles. Cet aspect de «spongiose à éosinophiles» disparaît volontiers au cours de l'évolution de la maladie prenant alors une allure semblable à celle d'un pemphigus superficiel ou vulgaire. DECHERD et coll. en 1972 ont utilisé pour la première fois la méthode d'immunofluorescence pour l'étude cytologique des lésions muqueuses du pemphigus. Ils ont démontré sur des frottis la déposition intercellulaire d'Ig G. ACOSTA et coll. en 1981 ont confirmé la spécificité des dépôts d'Ig G sur les frottis de pemphigus par l'immunofluorescence directe (IFD) en modifiant la technique de préparation. L'avancée majeure concernant la pathogénie de la maladie a été la caractérisation des antigènes cibles au cours des différentes formes cliniques du pemphigus. Ainsi les techniques d'immunoprécipitation et d'immunoblot ont permis d'individualiser l'antigène du pemphigus vulgaire (glycoprotéine de 210 KD constituée de deux chaînes de 130 et 85 KD) et de le différencier nettement de l'antigène du pemphigus superficiel (glycoprotéine de 160 KD correspondant à la desmogléine1). Le caractère particulier des pemphigus paranéoplasiques a pu être affirmé par l'étude des spécificités antigéniques des auto-anticorps qui reconnaissent 4 protéines : la desmoplakine I de 250 KD, l'antigène de la pemphigoïde

Pemphigus auto-immun

bulleuse de 230 KD et 2 autres molécules non identifiées de 210 et 190 KD. FARAVELLI et coll. ont montré en 1984 que l'utilisation de la technique d'immunoperoxydase par l'étude des frottis cytologiques préalablement colorés par des méthodes usuelles fournit un diagnostic précis du pemphigus. JORDON et coll. ont proposé en 1985 un mécanisme acantholytique du pemphigus.

2.2.2. Classification : Actuellement la classification admise des pemphigus auto-immuns est résumée dans le tableau ci-dessous :

Tableau II : Classification des pemphigus auto-immuns (PAI) [5]

| Principaux Groupes de PAI | Types de pemphigus |
|----------------------------------|---|
| Pemphigus "profonds" | Pemphigus vulgaire Pemphigus végétant |
| Pemphigus "superficiels" | Pemphigus érythémateux (séborrhéiques) Pemphigus foliacé |
| <i>Formes particulières</i> | Pemphigus herpétiforme Pemphigus avec spongiose à éosinophile Pemphigus induit par les médicaments Pemphigus paranéoplasique |

2.2.3. Etiopathogénie

2.2.3.1. **Les Hypothèses Etiologiques :** Plusieurs théories ont été avancées concernant l'étiopathogénie des pemphigus.

a). **La théorie auto-immune:** La découverte par BEUTNER et JORDON [9] d'auto-anticorps circulants et fixés sur le ciment intercellulaire a donné naissance à la théorie auto-immune qui est actuellement parfaitement admise. Le mécanisme de la maladie est actuellement établi, mais l'étiologie précise du déclenchement de la réaction auto-immune reste encore une énigme. Cependant, deux types de mécanismes étiologiques peuvent être évoqués :

Pemphigus auto-immun

*Il peut s'agir d'une réponse immunitaire anormale à un stimulus antigénique normal chez des sujets prédisposés. En faveur de cette hypothèse on peut citer :

- la survenue de cas familiaux
- la fréquence relative du pemphigus chez les individus porteurs de groupes HLA particuliers,
- l'association occasionnelle à d'autres maladies auto-immunes.

*Il peut s'agir d'une stimulation antigénique accidentelle et d'une réponse immunitaire anormale. En faveur de cette deuxième hypothèse on peut citer :

- les pemphigus survenant au décours des brûlures,
- les pemphigus après irradiations ultra-violettes,
- les pemphigus iatrogènes,
- le pemphigus brésilien (le rôle d'une "mouche noire", *Simulium Pruinosum*).

b). **La théorie enzymatique** : Ce concept d'enzymes catalyseurs comme mécanisme d'acantholyse date de 1959 lorsque STOUGHTON et BAGATELL présentèrent des preuves de la nature enzymatique de l'acantholyse induite par la cantharidine. FARB et al. démontrèrent que l'immunoglobuline G (IgG) du pemphigus stimulait la libération des protéinases dans leur système de culture cellulaire. HASHIMOTO et al. identifièrent un activateur plasminogène comme étant une protéinase libérée par les cellules épidermiques de l'IgG du pemphigus [10].

c). **La théorie virale** : L'origine virale du pemphigus n'a jamais pu être prouvée. La constatation occasionnelle de corpuscules ou d'inclusions virales en microscopie électronique n'est pas une preuve de l'étiologie virale de la maladie.

2.2.3.2. Pathogénie

a). **Les anticorps du pemphigus (AcP)** : On admet couramment que les anticorps du pemphigus sont les agents fondamentaux pathologiques

Pemphigus auto-immun

dans la pathogénie du pemphigus vulgaire (P.V). Les AcP qui à la fois circulent dans le sérum et se fixent dans la peau lésionnelle et dans les muqueuses des patients avec P.V sont capables d'induire une acantholyse in vitro et in vivo [11]. Les AcP sont un groupe hétérogène d'Ig G, qui sont principalement représentés par IgG4. L'étude de ces AcP est d'une grande importance clinique. Leur titre sérique est un critère adéquat à la fois de la présence de la maladie dans la forme active et du degré de sévérité. Ce titre d'AcP doit être pris en considération pour déterminer le dosage des préparations de glucocorticoïdes. Le dynamisme de décroissance du titre des AcP pendant le traitement prouve son efficacité [11]. On a trouvé que la fixation de l'AcP dans l'épiderme classiquement indemne était accompagnée de changements ultra structuraux à la fois dans les kératinocytes épidermiques (K.E) et dans la zone des contacts intercellulaires. L'AcP réagit avec la glucoprotéine membraneuse des cellules de l'épithélium stratifié. Après interaction de l'antigène du pemphigus sur le récepteur ou ligand, les AcP sont individualisés sur les K.E provoquant ainsi des modifications métabolique et morphologique des cellules cibles [12]. L'effet pathogénique des AcP se traduit par la perte de l'adhésion des K.E spineux avec transformation ultérieure en des cellules en voie de dégénérescence d'aspect rond, avec un cytoplasme basophile et un grand noyau (cellules de Tzanck).

b). **L'antigène du pemphigus (AgP)** : Les antigènes épidermiques qui réagissent avec les auto-anticorps du pemphigus sont des composants transmembranaires des desmosomes, appartenant à la famille des cadhérines desmosomales. Ces cadhérines desmosomales impliquées dans les phénomènes d'adhésion entre les kératinocytes, comportent deux grandes familles : les desmoglénines et les desmocollines. Les pemphigus vulgaires dont l'antigène est la desmoglénine 3 se caractérisent par un clivage supra-basal, alors que les pemphigus superficiels dont l'antigène est la desmoglénine 1 sont associés à un clivage haut situé dans

Pemphigus auto-immun

l'épiderme sous-corné. Les desmocollines sont les antigènes des pemphigus à Immunoglobulines A (IgA) [6].

c). **Médiateurs de l'inflammation** : Bien que le complément ne soit pas essentiel pour l'induction de l'acantholyse in vitro, l'activation du système du complément est un fait prouvé chez les patients atteints de P.V. L'interaction AcP avec l'antigène du pemphigus déclenche une cascade de réactions dans le système du complément avec formation d'un complexe attaquant la membrane qui endommage la cellule. Les protéinases endogènes sérines deviennent aussi activées après formation d'un complexe antigène AcP, ce qui se traduit ainsi par un dommage de la cellule épidermique et par l'apparition de l'acantholyse [5].

d). **Les cellules immunocompétentes (C.I)** : Pendant longtemps, il fut admis que le rôle des C.I dans l'agression auto-immune contre le K.E au cours du pemphigus était réduit à un fait : les B-lymphocytes dans le P.V sont capables de produire des AcP in vitro sous l'effet de stimulation antigénique. On n'a pas fait d'association entre l'image de spongieuse à éosinophile décrite il y'a longtemps dans la peau malade de P.V et la participation cellulaire du système immunitaire dans la pathogénie de la maladie. Le rejet de la possibilité d'une participation des C.I dans les dégâts épidermiques s'explique probablement par le fait que dans le P.V, les malades ne montrent pas de signes visibles morphologiques de participation des lymphocytes et des autres cellules mononuclées. Toutefois, des publications soulignent la participation des effecteurs de l'immunité cellulaire (en plus de celle humorale) dans la pathologie du pemphigus [13].

2.2.4. Mécanisme de formation et types de bulles dans les pemphigus :

Bien que l'afflux de sérosité constitue un élément d'accompagnement de tous les types de bulles, il représente très rarement le mécanisme pathogénique primitif. Ce n'est pas l'afflux de sérosité qui "décolle" le derme de l'épiderme ou sépare les kératinocytes mais plutôt un défaut

Pemphigus auto-immun

préalable et spécifique des systèmes de cohésion. [14]. L'acantholyse dans le pemphigus résulte de l'interaction des anticorps du pemphigus avec les antigènes de la surface des cellules épidermiques. L'activation du complément et de la plasmine apparaît médier le détachement des cellules. Les causes de formation de bulles sont très nombreuses ; mais elles relèvent de deux types de séparation : intra épidermique et sous épidermique. Nous évoquerons seulement le premier type de séparation. Dans ce cas, les bulles intra épidermiques résultent de trois mécanismes distincts : l'acantholyse, la spongiose et la nécrose. En effet le mécanisme qui caractérise le pemphigus est l'acantholyse. Les bulles du pemphigus

sont appelées des bulles acantholytiques. Ces bulles correspondent à une perte primitive de la cohésion interkératinocytaire, sans lésion majeure préalable de la cellule (kératinocyte). L'acantholyse est induite par un mécanisme auto-immun (PAI). Dans ce cas, l'auto anticorps IgG se fixe à un antigène situé sur la membrane du kératinocyte ; celui-ci répond par l'activation et la libération d'enzymes protéolytiques qui détruisent les systèmes de cohésion interkératinocytaire.

2.2.5. Intérêt :

- Le pemphigus est le plus fréquent des dermatoses bulleuses auto-immunes observées en dermato-vénérologie au CNAM.
- Le pemphigus est une affection grave, souvent mortelle pouvant entraîner une incapacité temporaire.
- Le traitement est long, coûteux et les conséquences souvent imprévisibles.

2.2.6. Epidémiologie :

Le pemphigus est une maladie sporadique dans le monde, dont les taux d'incidence varient de 0,8 à 34 nouveaux cas par million d'habitants et par an selon les pays et l'origine ethnique des patients. En Amérique du nord et en Europe, le pemphigus vulgaire est le plus fréquent. Il touche les 2 sexes après la quatrième décennie. L'incidence est de l'ordre de 1 à

Pemphigus auto-immun

3 nouveaux cas par million d'habitants et par an. En Amérique du sud, le pemphigus foliacé (Fogo selvagem) est endémique avec une incidence atteignant 34 nouveaux cas par million d'habitants et par an dans certaines régions rurales [15]. Il survient en général chez l'adulte d'âge moyen, mais il a été rapporté aussi chez des enfants de 3 ans et chez les sujets âgés de 89 ans [5]. Même si le pemphigus a été rapporté dans toutes les races et les groupes ethniques, une prévalence notable accrue de la maladie a été observée au niveau de la population juive. Une prédisposition génétique au pemphigus est suggérée par la découverte d'une fréquence accrue du haplo type HLA-A10 chez les patients atteints de pemphigus. Le pemphigus foliacé a une prévalence 5 fois plus importante au Brésil qu'en Amérique du Nord [16]. Il est plus fréquent chez les sujets jeunes. Dans plus de 70% des cas, il survient avant 30ans. Il touche surtout le sexe féminin. Un cas de foyer endémique aurait aussi été signalé en Tunisie (1985-1987). En Afrique Noire l'incidence annuelle est de l'ordre de 1 cas sur 1000 consultants [2].

2.2.7. LES SIGNES

2.2.7.1 Les signes cliniques :

2.2.7.1.1. Le Type de description : Le pemphigus vulgaire. C'est une maladie cutanéomuqueuse; qui atteint surtout le sujet d'âge mur.

➤ **Le début :** est insidieux et peut se révéler de plusieurs manières :

– soit par des bulles, plus ou moins longtemps localisées dans un territoire cutané ou muqueux. L'atteinte buccale est plus fréquente que les atteintes génitales et oculaires ; et précède de plusieurs semaines ou mois les lésions cutanées. Elle se traduit par une érosion buccale, traînante et douloureuse ;

– soit par une seule bulle, se renouvelant durant un certain temps au même endroit ;

– soit d'emblée par une éruption bulleuse disséminée.

➤ **La période d'état :**

Pemphigus auto-immun

- Les signes fonctionnels : généralement aucune douleur n'annonce la formation des bulles qui cependant, peut s'accompagner de prurit. Après rupture des bulles, lorsque le corps se couvre de multiples érosions, les douleurs peuvent être très vives. De même, les ulcérations bucco-pharyngées sont causes de violentes douleurs expliquant ainsi l'association de dysphagie et par conséquent de perte de poids en cas de telles lésions.

- Les signes généraux : On observe plus fréquemment une atteinte de l'état général. La fièvre précoce ou tardive, est presque toujours présente avec des clochers contemporains des poussées bulleuses. Assez souvent on observe un état de frilosité chez les patients après les bains.

- les lésions cutanées : la lésion essentielle est la bulle. L'apparition des bulles se fait sur peau saine. Au bout de quelques heures peut apparaître un halo inflammatoire périphérique. Elles sont de taille variable allant de celle d'un pois à celle d'une noix, parfois plus grandes. Ces bulles peuvent confluer et provoquer alors de vastes décollements à contours polycycliques. Elles sont flasques, arrondies ou ovalaires ; et contiennent un liquide sereux clair au début pouvant devenir louche, purulent ou hémorragique par la suite. Au début les bulles moins nombreuses se multiplient par poussées et peuvent alors envahir tout le territoire cutané. Elles prédominent au niveau des membres et des plis, dans les régions inguinales, axillaires, sous mammaires et ombilicales, ainsi qu'au pourtour des ongles et sur les zones exposées à des pressions. Au bout d'un certain temps, les bulles se rompent et se dessèchent ; laissant des érosions et des croûtes qui font place à des macules pigmentées. Les divers stades évolutifs: exulcérations, croûtes, reliquats pigmentés; créent un polymorphisme qui, en fait n'est que l'expression des diverses étapes parcourues par une seule lésion, la bulle.

Pemphigus auto-immun

Le frottement appuyé de la peau détache la couche superficielle de l'épiderme : le signe de Nikolsky, qui existe à distance des lésions mais dans certains cas il ne peut être mis en évidence qu'à leur voisinage.

Ce signe n'est ni constant, ni pathognomonique du pemphigus.

- Les lésions des muqueuses : elles sont extrêmement fréquentes, toutes les muqueuses peuvent être atteintes. Elles sont associées aux lésions cutanées dans 85 à 90% des cas [5]. La muqueuse buccale est touchée dans 80 à 90% des cas environ. Son atteinte est si habituelle qu'elle représente classiquement une des manifestations essentielles de la maladie. L'atteinte oculaire est rare, elle se traduit par une inflammation conjonctivale, des vésicules puis des ulcérations. Celles-ci peuvent alors provoquer des synéchies mais n'entraînent jamais ni cicatrice oculaire, ni cécité [17]. En effet "Le pemphigus malin à bulle extensive": individualisé par BROcq en 1911 est considéré actuellement comme une forme de pemphigus vulgaire. Les caractéristiques principales de cette forme sont:

L'extension des soulèvements bulleux avec larges surfaces dénudées qui ne s'épidermisent pas; une évolution plus rapide; et un pronostic beaucoup plus grave que celui du pemphigus vulgaire.

➤ **L'évolution** : Le pemphigus vulgaire a une évolution chronique avec des poussées successives, de plus en plus rapprochées, entraînant, en l'absence de traitement le décès du malade en quelques mois dans un état de cachexie et de surinfection. Par ailleurs un traitement bien suivi entraîne la guérison du malade.

2.2.7.1.2. **Les Formes cliniques :**

a). **Le pemphigus végétant** : présente quelques caractères particuliers, mais il doit être considéré comme une variété de pemphigus vulgaire. Il peut débiter soit par :

- des bulles cutanées ou muqueuses, qui se rompent, laissant des érosions qui deviennent vite végétantes;

Pemphigus auto-immun

- des végétations d'emblée, sans stade bulleux préalable;
- un pemphigus vulgaire devenant végétant secondairement.

Les bulles au début sont fragiles et laissent des érosions sur lesquelles se développent en quelques jours des végétations mamelonnées, rouges, molles, pouvant confluer avec une sérosité fétide; rappelant l'aspect de syphilis secondaires hypertrophiques. Les sièges de prédilection sont les aisselles, les régions inguinales, les commissures labiales, les plis interfessiers et sous mammaires, l'ombilic, les sillons retro-auriculaires, les espaces interdigitaux; mais tout le tégument peut être atteint. Le signe de Nikolsky est présent dans la majorité des cas. Les lésions végétantes sont presque toujours suivies d'une pigmentation résiduelle. A côté de ce pemphigus végétant type NEUMANN, existe une autre forme de pemphigus végétant où l'on n'observe aucune bulle et dont la lésion élémentaire est une pustule [18] : le pemphigus végétant type Hallopeau. Il peut être rattaché au pemphigus par des critères immunologiques [19].

b). **Le Pemphigus Séborrhéique de Senear Usher** (Pemphigus Erythémateux). Il débute à l'âge adulte, et se caractérise par :

- Les placards érythémato-squameux d'aspect séborrhéique rappelant la dermatite séborrhéique par leur aspect et leur localisation à la face (sillons naso-géniens, front) au cuir chevelu, aux régions medio-thoracique et inter scapulaire. Des placards verruqueux peuvent simuler des verrues séborrhéiques. L'aspect de lupus érythémateux est beaucoup plus inconstant : les squames sont sèches et s'accompagnent de télangiectasies avec discrète atrophie simulant un masque de lupus érythémateux.
- Les bulles isolées ou groupées, de petite taille, flasques et très fragiles, faisant rapidement place à des érosions suintantes, puis à des croûtes jaunâtres, grasses ou sèches.
- Le signe de Nikolsky n'est souvent retrouvé qu'au voisinage des lésions bulleuses.

Pemphigus auto-immun

- Le prurit fréquent, à l'opposé du pemphigus vulgaire, précède souvent l'éruption.
- L'absence des signes généraux et le respect des muqueuses.

c). **Le pemphigus Foliacé** : Il se subdivise en deux sous-groupes :

➤ **Pemphigus foliacé de CAZENAVE** :

Après un stade initial de décollement bulleux très superficiel se constitue en quelques semaines ou mois une grande érythrodermie exfoliante et suintante, où les rares bulles doivent être recherchées au fond des plis et au niveau des extrémités [20]. Il s'agit de bulles flasques et pâles. Les muqueuses sont indemnes. Le diagnostic différentiel se pose avec toutes les érythrodermies exfoliantes.

➤ **Pemphigus foliacé brésilien** : [21] Le pemphigus foliacé endémique

(PFE) ou "Fogo selvagem" (FS) est caractérisée cliniquement par des érosions et des bulles superficielles provoquées par l'acantholyse sous cornée, elle-même due à un auto-anticorps dirigé contre un antigène de surface des kératinocytes (la desmogleine1). Ce type de pemphigus est similaire cliniquement, histologiquement et immunologiquement au pemphigus foliacé décrit par CAZENAVE et trouvé sporadiquement en Amérique du Nord et en Europe. Les aspects épidémiologiques propres au PFE différencient celui-ci du pemphigus foliacé de CAZENAVE. Des cas sont survenus endémiquement dans quelques provinces du Brésil et d'autres pays de l'Amérique du Sud (à cause de cela il est également connu sous le nom de "pemphigus foliacé brésilien" ou "pemphigus foliacé sud-américain"). Ces cas prédominent chez les jeunes gens de tous les sexes sans prédilection de race. Des cas familiaux ont été rapportés. Les foyers principaux de la maladie seraient les zones rurales, sauvages proches des rivières. Une "mouche noire" *Simulium Pruinosum* pourrait être en cause. A Brasilia, on l'a observé surtout de septembre à mars, ce qui correspond dans cette région à la saison des pluies et à l'augmentation

Pemphigus auto-immun

des insectes, surtout dans la zone rurale. On a également constaté que le patient rechutait dès qu'il retrouvait l'ambiance où il avait contracté la maladie après une longue période d'éloignement. Le pemphigus brésilien débute sur le cuir chevelu, le visage ou le thorax (zone séborrhéique) par des bulles flasques avec signe de Nikolsky positif. Après quelques semaines voire des années, survient une érythrodermie exfoliante.

Si les muqueuses sont respectées, l'atteinte des phanères (alopécie, altération unguéale) est fréquente. Les signes fonctionnels sont : le prurit, la sensation de brûlure, la douleur. En l'absence de traitement la mort survient en 2-30 ans dans près de la moitié des cas.

d). Formes particulières :

➤ **Le pemphigus Herpétiforme:** est caractérisée par une disposition « en rosette » des lésions. Les bulles superficielles sont très fugaces et rapidement remplacées par des lésions squamo-croûteuses, parfois prurigineuses, prédominant dans les régions séborrhéiques. Il n'existe habituellement pas d'atteinte muqueuse [3]. L'histologie révèle un aspect soit de pemphigus superficiel, soit de spongiose à éosinophile.

L'immunofluorescence directe permet de rattacher l'affection au groupe des pemphigus auto-immuns en montrant les aspects de pemphigus vulgaire ou érythémateux.

➤ **Spongiose à éosinophiles:** Ils'agit d'un aspect histologique, dans lequel l'épiderme est infiltré d'œdème et de polynucléaires éosinophiles qui peuvent se grouper en abcès intra épidermique. L'acantholyse peut être retrouvée ou non. Cet aspect histologique n'est pas spécifique du pemphigus, on le rencontre aussi dans la pemphigoïde bulleuse et d'autres dermatoses [22]. Cliniquement, il s'agit de lésions annulaires pouvant simuler un érythème polymorphe.

➤ **Les Pemphigus induits par les médicaments :** Les premiers cas de pemphigus iatrogènes ont été rapportés chez les patients traités par D-penicillamine pour une maladie de Wilson ou une polyarthrite

Pemphigus auto-immun

rhumatoïde. L'induction du pemphigus par la D penicillamine est maintenant bien documentée sur plus de 78 cas publiés [23]. Ces observations ont été étendues à des médicaments de structure voisine (Pyritinol, Captopril, Thiopronine, Pénicilline, Ampicilline) ou non (Rifampicine, Phénylbutazone, Piroxicam) [23, 24]. Le tableau clinique ressemble dans la majorité des cas à celui d'un pemphigus superficiel (séborrhéique ou foliacé), mais les décollements bulleux superficiels flasques et les érosions doivent faire évoquer la maladie.

Plus rarement l'aspect est celui d'un pemphigus vulgaire; ou herpétiforme. Les lésions muqueuses sont peu fréquentes mais peuvent néanmoins être retrouvées. En raison de ce polymorphisme clinique une étiologie médicamenteuse doit être évoquée devant tous cas de pemphigus. Environ 80% des médicaments en cause possèdent un groupe thiol, des ponts disulfures ou un cycle contenant un soufre.

A l'histologie : On observe l'image caractéristique de pemphigus superficiel, associée dans la moitié des cas à des signes de toxidermie : nécrose du toit de la bulle ou des cellules acantholytiques, infiltrat dermique péri vasculaire [25]. Un aspect de spongieuse à éosinophiles a été souvent observé.

➤ **Le Pemphigus paranéoplasique** [3] : Dans cette forme les lésions débutent par des érosions buccales traînantes et douloureuses avec parfois une atteinte oesophagienne. L'atteinte érosive du versant externe des lèvres est proche de celle observée dans le syndrome de Stevens-Johnson. Une conjonctivite pseudomembraneuse et une atteinte génitale sont souvent associées. L'atteinte cutanée est polymorphe et peut réaliser des lésions bulleuses de type pemphigoïde, des lésions en cocarde de type érythème polymorphe ou des lésions lichénoïdes. Une hémopathie lymphoïde, un thymome ou une maladie de Castlemann sont le plus souvent associés à cette forme de pemphigus.

➤ **Le pemphigus chronique bénin familial (maladie de Hailey-Hailey)** : c'est une maladie rare, caractérisée par une éruption récurrente

Pemphigus auto-immun

de vésicules et de bulles. Ces lésions prédominent au niveau des grands plis. Son caractère familial et son pronostic bénin permettent de faire la différence avec les autres formes de pemphigus.

2.2.7.2. Les Signes para cliniques :

a). **Le Cytodiagnostic de Tzanck** : L'examen cytologique introduit par Tzanck [26] ; est un examen simple, économique et rapide dans toutes les formes de pemphigus. Il doit être un réflexe devant une ulcération traînante de la muqueuse buccale où la biopsie est difficile à réaliser et à faire accepter par le malade. Le produit du grattage du plancher de la bulle est étalé sur lame et coloré au May-Gründwald-Giemsa (MGG), ou au bleu de Toluidine. L'examen microscopique trouve dans le pemphigus auto-immun un frottis monomorphe riche en cellules malpighiennes encore appelées cellules de Tzanck. Ce sont des cellules volumineuses, arrondies ou ovalaires, avec noyau boursoufflé et gros nucléoles ; isolées ou groupées en placards. Leur cytoplasme est abondant, fortement basophile avec une condensation périphérique prenant plus fortement le colorant réalisant la classique image de « cerne de deuil ». Le cytodagnostic de Tzanck ne doit pas remplacer l'examen histologique [27].

b). **Histologie** : La biopsie est indispensable et montre :

- La bulle intra épidermique : Le niveau de la formation de la bulle au sein de la couche épidermique varie suivant le type de pemphigus. Selon le siège préférentiel du clivage, il existe les pemphigus superficiels et les pemphigus profonds. Dans les pemphigus profonds (PV) le clivage est horizontal intra-épidermique, suprabasal ; tandis que dans les superficiels, il est haut situé dans l'épiderme au niveau de la couche granuleuse avec formation d'une bulle sous cornée [14].

- L'acantholyse : elle correspond à une perte de la cohésion inter-kératinocytaire. Les ponts d'union se désagrègent, et disparaissent, les cellules deviennent arrondies, volumineuses et présentent surtout des altérations cytoplasmiques dégénératives avec de gros noyaux irréguliers.

Pemphigus auto-immun

c). **Immunologie:** Deux réactions immunologiques sont utilisées pour le diagnostic du pemphigus.

C1. L'immunofluorescence (IF) : les études immunologiques [9] ont permis de découvrir l'existence dans le sérum des malades atteints de pemphigus, des anticorps circulants qui se fixent au niveau des cellules de l'épithélium Malpighien ainsi que l'existence d'immunoglobulines fixées in vivo dans les espaces intercellulaires de ces épithéliums. Le diagnostic de l'IF est effectué par l'IFI et par l'IFD.

- L'immunofluorescence indirecte (IFI) : le sérodiagnostic est basé sur la recherche des anticorps circulants anti- ICS de l'épiderme.

- Technique : Le sérum à étudier est déposé sur des coupes au cryostat d'un bloc de tissus frais congelés (peau humaine, lèvre de lapin...) Après incubation, les coupes sont lavées (pour éliminer les anticorps non fixés), puis recouvertes d'un sérum anti-immunoglobuline immun marqué par un fluorochrome. La fixation de ce sérum immun sur les immunoglobulines humaines est révélée par une microscopie à fluorescence verte.

- Spécificité : La spécificité des auto-anticorps du pemphigus a suscité de nombreuses discussions car, ils ont été retrouvés au cours d'autres affections telles que les brûlures, le syndrome de LYELL, les toxidermies d'origine médicamenteuse, les pemphigoïdes bulleuses cicatricielles.

- Le Titre : Le titre est apprécié en fonction de l'échelle des dilutions suivantes : 1/10, 1/50, 1/100, 1/200, 1/400, 1/800 et plus. Il reflète en général l'intensité de l'atteinte cutanée.

- Valeur pronostique : plusieurs auteurs s'accordent à penser que le sérodiagnostic permet de suivre l'évolution du pemphigus.

- L'Immunofluorescence Directe (IFD) : Elle permet de mettre en évidence en peau lésée, en zone péri lésionnelle et même en peau saine, la présence d'anticorps fixés au niveau de la substance intercellulaire épidermique.

Pemphigus auto-immun

- La Technique : consiste à incuber un fragment biopsique, coupé en cryostat avec des antiglobulines humaines marquées par l'isothiocyanate de fluorescéine. Les auto-anticorps fixés sur la substance intercellulaire se révèlent sous forme d'une résille brillante entre les kératinocytes. Les immunoglobulines fixées sont des IgG plus ou moins IgM, ou IgA. Le complément total ou les fractions des compléments : C₃, C_{1q}, C₄ et les pro activateurs de C₃ peuvent être détectés mais de façon inconstante.

- La sensibilité et la spécificité de ce test sont considérées par la plupart des auteurs comme excellente [18, 19]. Les examens négatifs correspondent à des pemphigus en rémission post-thérapeutique.

- Les résultats :

*le pemphigus séborrhéique : la fluorescence intercellulaire peut être accompagnée d'un marquage granulaire épais de la jonction dermo-épidermique;

*le pemphigus foliacé : la fluorescence intercellulaire est fréquemment superficielle, uniquement sous cornée;

*le pemphigus végétant : la localisation des anticorps est superposable à celle du pemphigus vulgaire.

Il est à noter que le fragment biopsique lorsqu'il est fixé au formol ou dans le microformol de BOUIN perd la plupart des antigènes; le spécimen de peau doit donc être plutôt congelé, sans fixation préalable dans l'azote liquide et conservé entre -20°C et -70°C. S'il n'est pas possible de congeler immédiatement le spécimen dans l'azote liquide, ou si le spécimen doit être expédié à un laboratoire distant du milieu du prélèvement, l'utilisation d'un milieu de transport salin (milieu de Michel) permet de le conserver de manière très satisfaisante jusqu'à 7 jours sans altérer ni ses propriétés antigéniques, ni sa morphologie.

C2. L'immunoperoxydase (IP) : C'est une technique comparable à l'IF, utilisant comme marqueur une enzyme qui est la peroxydase.

Comme l'immunofluorescence, l'immunoperoxydase peut être réalisée en réaction directe ou en réaction indirecte. Le principe de la réaction est le

Pemphigus auto-immun

même que celui de l'IF. Elle utilise comme conjugué une immunoglobuline humaine marquée par la peroxydase. L'activité peroxydasique du conjugué est révélée lors de l'adjonction du 3-3' diaminobenzidine en présence de H₂O₂ (milieu de GRAHAM-KARNOVSKY). Son intérêt est de pouvoir pratiquer une biopsie incluse en paraffine, donc de supprimer l'étape de congélation. Elle n'est cependant pas encore de réalisation courante [5].

2.2.8. Le Diagnostic :

2.2.8.1. **Le Diagnostic Positif :** est évoqué par des signes cliniques, et confirmé par les signes histopathologique et immunopathologique.

a). **Arguments Cliniques :** L'interrogatoire minutieux associé à certains éléments cliniques nous permettent d'évoquer l'hypothèse diagnostique. Ces signes sont : des bulles flasques et/ou des érosions cutanées et muqueuses ; des lésions squamo-croûteuses plus ou moins prurigineuses ; le signe de Nikolsky.

b). **Signes histopathologiques :** l'examen microscopique du fragment biopsié nous permet d'observer une perte de la cohésion entre les cellules épidermiques ; un clivage de siège intra-épidermique superficiel ou profond, et des modifications cellulaires avec de gros noyaux irréguliers.

c). **Signes immunopathologiques :** l'aspect en maille de filet (ou en résille) des dépôts d'immunoglobulines est visible à l'immunofluorescence directe d'un fragment biopsique de la peau péribulleuse.

2.2.8.2. **Diagnostic différentiel :**

a). **Lésions cutanées**

❖ **La pemphigoïde bulleuse (de LEVER) :** survient en général chez le sujet âgé de plus de 60 ans. Son diagnostic repose sur :

-la clinique : éruption de grosses bulles sur peau érythémateuse précédée de prurit, souvent diffuse, parfois localisée aux muqueuses. Le signe de Nikolsky est négatif.

Pemphigus auto-immun

-l'histologie : retrouve une bulle sous-épidermique sans acantholyse et des polynucléaires éosinophiles au sommet des papilles.

-l'immunofluorescence directe décèle des anticorps le long de la membrane basale d'aspect linéaire et de type IgG.

❖ **La dermatite herpétiforme** [5] : Cliniquement: elle atteint en général les malades jeunes et se caractérise par un polymorphisme lésionnel avec des petites bulles sur bases érythémateuses à groupement herpétiforme, un prurit intense respectant le plus souvent les muqueuses ; sans signe de Nikolsky, sans atteinte de l'état général.

Histologiquement : elle est caractérisée par la présence de bulle sous-épidermique, sans acantholyse et avec des nids de polynucléaires neutrophiles au sommet des papilles.

Immunologiquement : en IFD, on trouve des dépôts d'Ig A dans les papilles dermiques.

Du point de vue thérapeutique : elle est sensible aux sulfamides et aux sulfones. L'évolution est favorable sous ces médicaments et le régime sans gluten.

❖ **Dermatose acantholytique transitoire (maladie de GROVER) :** Cette dermatose non auto-immune acantholytique n'est pas rare. Elle touche surtout les hommes adultes, mais peut atteindre les jeunes enfants. La lésion élémentaire est une petite papule rouge ou violacée, plus rarement une papulovésicule vite recouverte de squame et croûte, qui reste isolée ou se groupe en petites plaques. Le siège électif est la région thoracique antérieure, le dos et la région lombaire. Un prurit d'intensité variable est fréquemment présent [14]. Le diagnostic est confirmé par l'histologie.

❖ **Toxidermies bulleuses :** Il s'agit de l'érythème pigmenté fixe, du syndrome de Stevens Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique. Le début brutal, la notion de prise médicamenteuse comme facteur déclenchant, l'évolution favorable à la suppression du médicament

Pemphigus auto-immun

causal, la nécrose kératinocytaire de l'épiderme sans acantholyse permettent d'évoquer une toxidermie.

❖ **Un lichen bulleux** : (fréquent chez l'Africain) On note des bulles sur peau érythémateuse papuleuse et prurigineuse, cicatrices pigmentées post-bulleuses. Histologie : bulle sous épidermique, grignotement de la basale par les lymphocytes, disparition des fibres élastiques.

b). **Lésions muqueuses** :

❖ **Aptose** : Affection caractérisée par la présence d'aphtes sur les muqueuses buccale et génitale, les pseudo-folliculites, les pustules au point de piqûres, etc.... Les sujets atteints sont pour la plupart porteurs de l'antigène HLA B5. La maladie évolue par poussées et le pronostic est lié à l'existence de lésions vasculaires, rétiniennes ou cérébrales.

Le diagnostic repose sur les signes cliniques et l'hypersensibilité retardée non spécifique

❖ **Pemphigoïde cicatricielle** : cette dermatose bulleuse auto-immune (DBAI) touche surtout le sujet âgé et est caractérisée par l'atteinte élective des muqueuses : buccale (gingivite érosive, stomatite bulleuse ou érosive) ; oculaire (conjonctivite synéchiante avec risque de cécité par opacification cornéenne) ; génitale (vulvite ou balanite érosive).

L'IFD est analogue à celle de la pemphigoïde bulleuse. L'immunomicroscopie électronique directe est souvent nécessaire au diagnostic de certitude montrant des dépôts immuns épais dans la lamina lucida, débordant sur la lamina densa.

2.2.9. Traitement :

2.2.9.1. But :

- Soulager le malade des symptômes gênants
- Prévenir les complications de la corticothérapie générale
- Obtenir la rémission complète en utilisant les fortes doses de corticoïdes durant une période courte.

2.2.9.2. Les Moyens :

- Locaux :

Pemphigus auto-immun

-Permanganate de potassium : Eviter le contact avec les yeux.

Effet secondaire (Es) : hypersensibilité au niveau de la zone de contact.

-Auréomycine 3%: Contre-indication (CIn): les lésions suintantes.

-Eosine aqueuse à 2% : CIn : les lésions sèches. Es : ce produit colore la peau en rouge.

-Pommade Dalibour: CIn: les lésions sèches. Es: dessèchement cutané.

-Hexétidine (HEXTRIL*): CIn: chez l'enfant de moins de 30mois.

Es : déséquilibre de la flore microbienne normale de la cavité buccale

-Lidocaïne (XYLOCAÏNE VISQUEUSE*): CIn: allergie au produit.

Es: vertige, état de torpeur

-Bétaméthasone (DIPROLENE* ; DIPROSONE*): CIn: lésions infectées, lésions ulcérées, acné. Es : fragilité cutanée, vergeture, dépigmentation.

➤ **Généraux**

La **Prednisone** (CORTANCYL*) et la **Prednisolone** (SOLUPRED*) existent sous forme de comprimé per os

La **Methylprednisolone** (SOLUMEDROL*) est la forme injectable

-CIn : ulcère gastro-duodéal évolutif, zona, cirrhose alcoolique.

-Es : immunodépression générale, fragilité et atrophie cutanées, HTA, Diabète, atrophie musculaire, ostéoporose, phénomène de rebond.

➤ **Adjuvants :**

-Le régime alimentaire hyposodé ; le calcium ; le potassium ; la vitamine D ; les antiacides ; les déparasitants sont utilisés dans le but de prévenir ou de diminuer certains troubles de la corticothérapie.

-Les immunosuppresseurs (Imurel *), Les sels d'or (Allochrysine*), les Plasmaphérèses, La Dapsone (DDS*, Disulone*) sont utilisés pour l'épargne en corticoïdes.

2.2.9.3. **Les indications et les posologies**

2.2.9.3.1. **Le traitement local :**

a. Antiseptiques : sont utilisés pour la prévention et le traitement des surinfections.

Pemphigus auto-immun

➤ **Lésions cutanées :**

Permanganate de potassium : le comprimé (ou le sachet) est dilué à 1/10000 pour lavage des lésions, détersion des croûtes 1-2fois/jour.

Auréomycine 3% : est appliquée sur les ulcérations et les croûtes sèches 1-2fois/j.

Eosine aqueuse à 2% : est appliquée sur les lésions suintantes 1-2fois/j.

Pommade Dalibour : est appliquée sur les lésions humides et suintantes.

➤ **Lésions buccales :**

Hexétidine (HEXTRIL*) : s'emploie pur en bains de bouche ou en gargarismes à la dose d'une cuillerée à soupe(c à s) 2-3fois/j après repas ;

Lidocaïne (XYLOCAÏNE VISQUEUSE*) : 1 c à s est repartie dans la cavité buccale avant les repas ; anesthésie de contact, elle permet une alimentation orale sans douleur.

b. Anti-inflammatoires, immunosuppresseurs:

➤ Sur les lésions cutanées : l'application de ces produits est indiquée sur les lésions post-bulleuses asséchées par les antiseptiques et sur le pemphigus végétant.

La Bétaméthasone (dipropionate): (DIPROLENE*): est utilisée pure ou diluée dans un excipient gras (Vaseline) en 1-2 applications/j.

➤ Sur les lésions muqueuses : une corticothérapie locale peut être utilisée, la difficulté étant l'absence de forme galénique appropriée:

Bétaméthasone (BETNEVAL buccal*): 5-10 glossettes/j placées dans la bouche en regard de la lésion à traiter sans être croquées, sucées ou avalées jusqu'à délitement complet.

La pulvérisation de béclométasone 250ug (BECOTIDE*): 1-4 fois/j ;

La préparation magistrale d'un dermocorticoïde de classe II à part égale avec Orobase* sont des alternatives dont l'efficacité est plus plausible [28].

Pemphigus auto-immun

2.2.9.3.2. **La corticothérapie générale:** se fait en 2 phases (une phase d'attaque et une phase d'entretien). Les molécules suivantes sont utilisées:

La Prednisone (CORTANCYL*) : est utilisée à la dose de 1-1,5mg/kg/j par voie orale. Le traitement d'attaque est poursuivi une quinzaine de jours après le contrôle de la maladie (Assèchement des bulles). La corticothérapie est ensuite diminuée progressivement de 10-15% tous les 15 jours pour avoir la dose d'entretien variable selon les malades.

Un arrêt thérapeutique peut être obtenu après une durée moyenne de traitement d'environ 1an. Cette corticothérapie nécessite certaines mesures d'accompagnement: le régime alimentaire désodé; la supplémentation en potassium, en calcium, en vitamine D ; l'administration d'antiacides et d'antiparasitaires.

La Prednisolone (SOLUPRED*):(referer ci-dessus) 1-1,5mg/kg/j per os

La Methylprednisolone (SOLUMEDROL*) : est utilisée à la dose de 1g/j soit en injection intramusculaire, soit en injection intraveineuse pendant 3-7jours ; puis elle est relayée par la corticothérapie per os.

2.2.9.3.3. **Le traitement adjuvant** : est généralement indiqué dans les cas de résistance, les médicaments qu'on peut utiliser sont :

a). **Les immunosuppresseurs**

De nombreux produits ont été utilisés dans des séries plus ou moins importantes, en particulier :

L'Azathioprine (Imurel *) : 100-150mg/j

Le Cyclophosphamide (Endoxan*) : 50-200mg/j

Le Méthotrexate (Méthotrexate Bellon*) : la dose habituelle est de 30 mg/semaine. La voie intramusculaire est plus efficace que la voie orale.

La Ciclosporine (Néoral*) a été essayée en monothérapie dans quelques cas ; mais les résultats ont été diversement appréciés. Elle est donc prescrite en adjuvant des corticoïdes, à des doses supérieures ou égales à 5mg/kg/j.

Pemphigus auto-immun

Le Mycophénolate mofétil (Cellcept*) C'est le dernier venu des immunosuppresseurs utilisés dans le pemphigus. Sa seule indication actuelle est la transplantation d'organe et il est réservé à l'usage hospitalier. Il a été utilisé en adjonction aux corticoïdes dans quelques cas de pemphigus, à la dose de 1,5 à 2g/j (6-8 cp).

b) **Les sels d'or** (Allochryisine*) : la posologie est de 50 mg/semaine en IM après une dose test de 10 mg.

c) **Les Plasmaphérèses** Il s'agit d'une méthode qui diminue les anticorps du sérum, bien que temporairement elle ait été employée avec succès pour traiter certaines maladies auto-immunes à base d'anticorps.

La méthode est théoriquement intéressante car, en enlevant les anticorps indésirés, elle vise à contrôler la cause d'une maladie plutôt que les symptômes seulement. Pour la réduction efficace des niveaux d'anticorps, la procédure doit être appliquée plusieurs fois par semaine et l'utilisation

doit aller de pair avec l'administration de drogues immunosuppressives comme les corticoïdes pour empêcher une récurrence. La plasmaphérèse est une méthode relativement dangereuse avec notamment le risque viral transfusionnel (hépatites, sida, etc.). Donc ce traitement ne doit pas être envisagé que dans les cas exceptionnels.

d) **La Dapsone** (DDS*, Disulone*) elle est administrée à une dose initiale de 100mg/j et augmentée hebdomadairement de 50 à 100mg/j selon la tolérance des patients ou jusqu'à une dose finale de 300mg/j.

e) **Les Corticoïdes Intra lésionnels** : Cette méthode est généralement employée comme un complément dans le traitement du pemphigus au Centre médical de l'Université de New York [29].

Cette méthode est pratiquée dans deux situations :

-contrôler un pemphigus modéré, qui se manifesterait seulement par quelques lésions,

Pemphigus auto-immun

-dans les maladies plus extensives, accélérer la résolution des lésions réfractaires ou traiter quelques nouvelles lésions sans avoir recours à l'augmentation de la dose des médicaments systémiques.

Ces auteurs utilisent normalement l'acétonide de la triamcinolone (Kenacort retard*) diluée à 3 ou 4mg/ml dans du sérum physiologique. Des concentrations supérieures (7 à 10mg/ml) sont utilisées pour traiter les lésions orales. Les injections sont faites dans le derme superficiel.

2.2.9.4. Les effets secondaires et la surveillance

Les effets secondaires sont :

- Désordres hydro-électrolytiques : hypokaliémie, rétention hydrosodée avec parfois hypertension artérielle, voire insuffisance cardiaque
- Troubles endocriniens et métaboliques: syndrome de cushing, atrophie cortico-surrénale, diabète
- Troubles musculo-squeletiques : atrophie musculaire, ostéoporose, fractures pathologiques
- Troubles digestifs : ulcères gastro-duodénaux
- Troubles cutanés : atrophie cutanée, acné, hypertrichose
- Troubles neuropsychiques : état dépressif à l'arrêt du traitement
- Troubles oculaires : glaucome, cataracte
- Phénomène de rebond

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

2.2.9.5. Evolution et Pronostic : A partir des années 1970, la mortalité causée par le pemphigus a nettement diminué. Elle est passée de 30% vers les années 1950 à 5% vers les années 1970.

Cette diminution importante du taux de mortalité durant cette période est due à plusieurs facteurs :

- l'utilisation plus convenable des corticoïdes,
- l'introduction des adjuvants et surtout des immunosuppresseurs,
- le diagnostic et le traitement précoces des formes modérées.

Pemphigus auto-immun

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

3. Méthodologie :

3.1. Cadre d'étude :

L'étude a été menée dans le service de dermato-vénérologie du Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM).

- Le CNAM est un établissement public à caractère scientifique et technologique (EPST) créé par l'ordonnance N° 036 du 15 Août 2001, ratifiée par la loi N° 02-009 du 04 Mars 2002. Né de la restructuration de l'Institut Marchoux, il est rattaché au secrétariat général du Ministère de la Santé. Ses missions principales sont : la Formation Médicale Continue (FMC), la recherche opérationnelle et vaccinologique, l'appui au programme de lutte contre la maladie. Son domaine d'action couvre la lèpre, la dermatologie, les Infections Sexuellement Transmissibles et SIDA (IST/SIDA), la tuberculose, le paludisme et les autres maladies endémo-épidémiques.

- L'unité de dermato-vénérologie est spécialisée dans la prise en charge des dermatoses, des IST/SIDA et de la lèpre. Ce service se compose de : 5 salles de consultation, une salle d'anatomo-pathologie, une salle réservée à la petite chirurgie et 2 pavillons d'hospitalisation (**Laviron et Pierre Richet**).

3.2. Type et durée d'étude :

Nous avons mené une étude descriptive avec recueil prospectif des données pendant 18 mois (Octobre 2005 - Mars 2007).

3.3. Population d'étude :

Tous les malades consultants dans le service de dermatologie du CNAM pour dermatose bulleuse ou suspicion de maladie bulleuse.

3.4. Echantillonnage :

3.4.1. Critères d'inclusion : Tout patient hospitalisé qui présentait :

- Cliniquement des bulles flasques et/ou des érosions post- bulleuses, un érythème diffus desquamatif, et/ou un signe de Nikolsky positif.

Pemphigus auto-immun

- Microscopiquement (la cytologie et l'histologie) des cellules de Tzanck, et une image d'acantholyse. Tout cas conforme à cette définition était inclu.

Une classification des cas inclus a été faite selon la sévérité des lésions :

*sévères : il s'agissait des patients qui présentaient de multiples bulles, des érosions post-bulleuses, d'érythème diffus desquamatif

*moins sévères : il s'agissait des patients qui présentaient moins de 10 bulles sans érosions ; ou des lésions localisées au niveau des grands plis.

3.4.2. Critères de non inclusion : Les dermatoses bulleuses sous épidermiques (pemphigoïde, dermatite herpétiforme) ; et tout patient non conforme à la définition du cas; n'étaient pas inclus.

3.5. Matériels utilisés :

- La cytologie: les matériels utilisés étaient le désinfectant, la lame de bistouri, la lame porte-objet, le colorant (MGG), le microscope.
- La biopsie: les matériels étaient constitués d'antiseptique, de la lame de bistouri, de seringue, des pinces, de la xylocaïne 2%, du fil à peau, des compresses, du sparadrap, un flacon contenant du formol 10%, du colorant(HES), du microscope.

3.6. Schéma thérapeutique

➤ Les schémas thérapeutiques suivants étaient appliqués selon l'évolution de la maladie:

Regime1 : corticothérapie générale était administrée seule en per os; ou par voie parentérale initialement jusqu'à l'assèchement des bulles. A ce stade une reprise de la voie per os était faite en traitement d'entretien. Les molécules utilisées étaient: Prednisone (CORTANCYL) en per os à la dose de 1mg/kg/j; Methylprednisolone (SOLUMEDROL*) par voie parentérale à la même dose.

*Regime2 : Devant la persistance des bulles sous une dose élevée de la corticothérapie générale, la Disulone était associée à la dose de 100mg/j.

Pemphigus auto-immun

*Régime3 : La corticothérapie locale a été administrée initialement sur les lésions du pemphigus végétant et en traitement d'entretien chez les malades ayant bénéficiés des régimes 1 et 2. La Bétaméthasone seule était appliquée 2fois /jour sur les lésions limitées ; ou associée à la vaseline blanche avec une concentration de 60% sur les lésions disséminées. L'urée 3 ou 5% était associée au régime2 pour les lésions sèches squamo-croûteuses.

➤ Les traitements adjuvants suivants étaient instaurés :

*Le Régime hyposodé était adopté chez les malades des régimes 1 et 2

*Le déparasitage systématique était effectué chez les malades 1fois/mois

*L'administration de calcium, potassium, vitamine D, pansement gastrique, antibiotique en cas de surinfection.

*Localement on utilisait les : antiseptiques (KMnO₄=permanganate de potassium); antibiotiques locaux (Auréomycine 3%) sur les érosions ; asséchants (Dalibour pommade) dans les formes bulleuses suintantes.

*Les autres traitements variaient en fonction des maladies associées ou induites par la corticothérapie générale. On peut citer : les anti-hypertenseurs pour l'HTA, les anti-diabétiques pour le Diabète, etc. Ces traitements étaient administrés sur conseil des médecins internistes.

➤ Les conditions de prise en charge des patients :

-Tous les patients étaient initialement hospitalisés jusqu'à la stabilisation des lésions. Le suivi des malades était quotidien et comportait :

*le comptage des nouvelles bulles, l'estimation de l'intensité du prurit, l'identification de signe de surinfection et d'œdème facio-tronculaire

*le contrôle de la pression artérielle, la prise de la température de l'aisselle.

-Les malades libérés du service étaient suivis en ambulatoire par semaine et les données ci-dessus étaient recueillies.

Par ailleurs la glycémie à jeun, la créatinémie et les transaminases étaient contrôlés mensuellement pendant et après l'hospitalisation.

Pemphigus auto-immun

- Les résultats thérapeutiques étaient évalués selon l'évolution de la maladie. Ainsi la maladie était considérée comme un état :
 - *de Blanchiment : devant l'absence de nouvelles bulles, d'érosions et du signe de Nikolsky.
 - *Stationnaire : en cas de persistance de bulles ou de quelques lésions post-bulleuses malgré la poursuite du traitement.
 - *de Résistance : devant l'apparition de nouvelles bulles chez les malades sous traitement.
- le coût du traitement a été évalué chez les patients réguliers.

3.7. Recueil des données :

Notre support a été un questionnaire comportant:

- Les données socio-démographiques et épidémiologiques: nom, prénom, âge, sexe, profession, ethnie, lieu de résidence,
- Les renseignements cliniques: le motif de consultation, la durée d'évolution avant la consultation, les signes généraux (TA, examen général), les signes dermatologiques (prurit; douleur; présence de bulles, d'érosions, d'érythème ou de surinfection), les pathologies associées.
- Les résultats des examens microscopiques :

Le cytodiagnostics était pratiqué chez les patients présentant des bulles.

L'examen histopathologique était demandé devant la présence:

- *de bulles avec résultat de cytodiagnostics non spécifique,
- *d'érosions post bulleuses, *d'érythème diffus desquamatif.

- Un bilan de faisabilité de la corticothérapie était demandé:

NFS-VS (Numération formule Sanguine –Vitesse de Sédimentation); transaminases hépatiques; créatinémie; glycémie à jeun; ECBU (Examen Cytobactériologique des Urines) ; parasitologie des selles.

- La sérologie VIH/SIDA était demandée dans les cas graves après consentement éclairé des patients.

3.8. Considérations éthiques: Notre travail n'était pas un essai clinique. Ainsi, tous les examens et bilans proposés entraient dans le

Pemphigus auto-immun

cadre du diagnostic de la pathologie comme c'est le cas en pratique clinique courante. Mais avant de procéder aux examens microscopiques (le cytodiagnostics de Tzanck et l'histologie), une explication claire et précise était donnée aux patients dans le but d'avoir leur consentement éclairé. Nous avons entrepris tous les efforts pour minimiser la nuisance physique que leur prise en charge pouvait occasionner.

Cependant la gratuité du traitement de certains malades inclus était assurée en grande partie par le service.

3.9. Méthodes d'analyse des données :

Les données ont été saisies sur EPI-INFO-6 et analysées sur SPSS 11.0.

4. Résultats

4.1. Résultats globaux : Pendant la période d'étude nous avons observé 45 cas de dermatoses bulleuses hospitalisées sur 12000 consultations par an. 22 cas de pemphigus ont été inclus dans notre étude.

4.2. Résultats descriptifs

4.2.1. Aspects épidémiologiques :

Tableau III: Répartition de l'échantillon selon le sexe

| Sexe | Fréquence | Pourcentage |
|--------------|------------------|--------------------|
| Féminin | 15 | 68,2 |
| Masculin | 7 | 31,8 |
| Total | 22 | 100 |

Le sex-ratio était de 2,1 en faveur des femmes

Tableau IV: Répartition de l'échantillon selon l'âge

| Age | Fréquence | Pourcentage |
|--------------|------------------|--------------------|
| 20-40 ans | 14 | 63,6 |
| >40 ans | 8 | 36,4 |
| Total | 22 | 100 |

La tranche d'âge de 20-40 ans représentait 63,6% des cas

Pemphigus auto-immun

Tableau V: Répartition de l'échantillon selon la provenance

| Provenance | Fréquence | Pourcentage |
|-------------------|------------------|--------------------|
| Bamako | 6 | 27,3 |
| Ségou | 5 | 22,7 |
| Sikasso | 4 | 18,2 |
| Koulikoro | 3 | 13,6 |
| Kayes | 2 | 9,1 |
| Mopti | 2 | 9,1 |
| Total | 22 | 100 |

Les cas de PAI provenaient du district plus 5 régions sur 8 du Mali.

Tableau VI: Répartition de l'échantillon selon la profession

| Profession | Fréquence | Pourcentage |
|-------------------|------------------|--------------------|
| Ménagère | 15 | 68,2 |
| Paysan | 5 | 22,7 |
| Commerçant | 2 | 9,1 |
| Total | 22 | 100 |

68,2% des femmes étaient des ménagères, les hommes étaient composés de 22,7% de paysans et 9,1% de commerçants.

Pemphigus auto-immun

Tableau VII: Répartition de l'échantillon par ethnie

| Ethnie | Fréquence | Pourcentage |
|---------------|------------------|--------------------|
| Sarakolé | 6 | 27,3 |
| Bambara | 4 | 18,2 |
| Peulh | 4 | 18,2 |
| Minianka | 3 | 13,6 |
| Malinké | 3 | 13,6 |
| Senoufo | 2 | 9,1 |
| Total | 22 | 100 |

Les différentes ethnies des régions d'où provenaient les cas étaient représentées dans l'échantillon.

4.2.2. Aspects cliniques et histologiques :

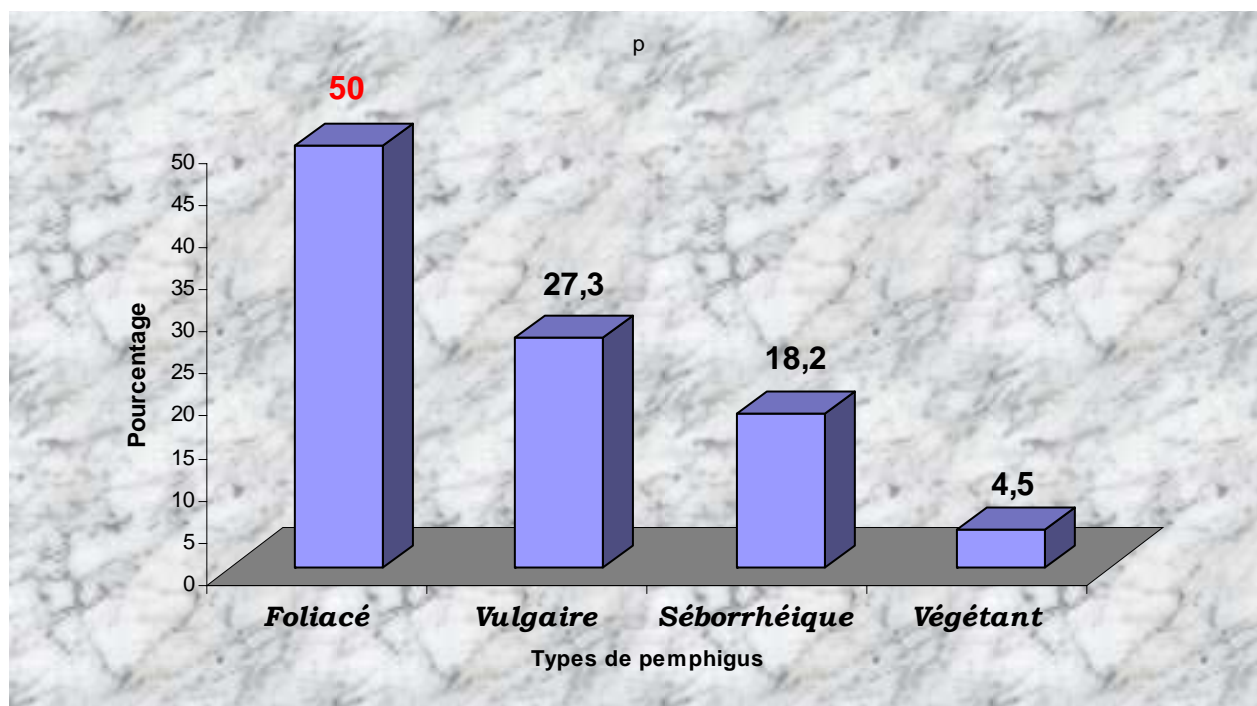


Figure 1: Répartition de l'échantillon selon les formes anatomo-cliniques.

Nous avons observé 11 cas de Pemphigus (P.) Foliacé, 6 cas de P. Vulgaire, 4 cas de P. Séborrhéique et 1 cas de P. Végétant

Pemphigus auto-immun

Tableau VIII : Répartition de l'échantillon selon le motif de consultation

| Motif de consultation | Fréquence | Pourcentage |
|------------------------------|------------------|--------------------|
| Eruptions bulleuses | 13 | 59,1 |
| Erosions post bulleuses | 6 | 27,3 |
| Lésions squamo-croûteuses | 2 | 9,1 |
| Placard végétant | 1 | 4,5 |
| Total | 22 | 100 |

L'éruption bulleuse constituait le motif le plus fréquent de consultation (59,1% des cas).

Tableau IX : Répartition de l'échantillon selon le délai de consultation

| Délai de consultation | Fréquence | Pourcentage |
|------------------------------|------------------|--------------------|
| <3mois | 14 | 63,6 |
| 3mois et plus | 8 | 36,4 |
| Total | 22 | 100 |

63,6% des malades ont consulté dans les 3 premiers mois qui ont suivi l'apparition des signes.

Pemphigus auto-immun

Tableau X : Répartition de l'échantillon selon la température à l'entrée.

| Température | Fréquence | Pourcentage |
|--------------------|------------------|--------------------|
| ≥ 38,5 | 14 | 63,6 |
| < 38 | 8 | 36,4 |
| Total | 22 | 100 |

36,4% des malades n'avaient pas de fièvre.

Tableau XI : Répartition de l'échantillon selon l'état général

| Etat général | Fréquence | Pourcentage |
|---------------------|------------------|--------------------|
| Conservé | 11 | 50,0 |
| Altérée | 11 | 50,0 |
| Total | 22 | 100 |

50 % des patients de notre étude avaient un état général altéré.

Pemphigus auto-immun

Tableau XII : Répartition de l'échantillon selon le nombre des bulles à l'entrée.

| Nombre des bulles | Fréquence | Pourcentage |
|--------------------------|------------------|--------------------|
| <10 | 11 | 50 |
| 10-50 | 9 | 40,9 |
| >50 | 2 | 9,1 |
| Total | 22 | 100 |

50% des malades avaient moins de 10 bulles ; 9,1 % des cas plus de 50 bulles.

Tableau XIII : Répartition de l'échantillon selon le siège des lésions.

| Siège des lésions | Fréquence | Pourcentage |
|--------------------------|------------------|--------------------|
| Tronc+Membres | 14 | 63,7 |
| Généralisé | 5 | 22,7 |
| Visage+Tronc | 2 | 9,1 |
| Plis | 1 | 4,5 |
| Total | 22 | 100 |

63,7% des lésions étaient localisées sur le tronc et les membres.

Pemphigus auto-immun

Tableau XIV : Répartition de l'échantillon selon le signe de Nikolsky.

| Signe de Nikolsky | Fréquence | Pourcentage |
|--------------------------|------------------|--------------------|
| Positif | 20 | 90,9 |
| Non recherché | 2 | 9,1 |
| Total | 22 | 100 |

Le signe de Nikolsky était positif dans 90,9% des cas.

Tableau XV : Répartition des patients selon la localisation du prurit.

| Localisation du prurit | Fréquence | Pourcentage |
|-------------------------------|------------------|--------------------|
| Diffus | 13 | 59,1 |
| Localisé | 6 | 27,3 |
| Absent | 3 | 13,6 |
| Total | 22 | 100 |

Dans 59,1% des cas le prurit était diffus et absent dans 13,6%.

4.2.3. Proportion du cytodiagnostics réalisé/non réalisé chez les malades

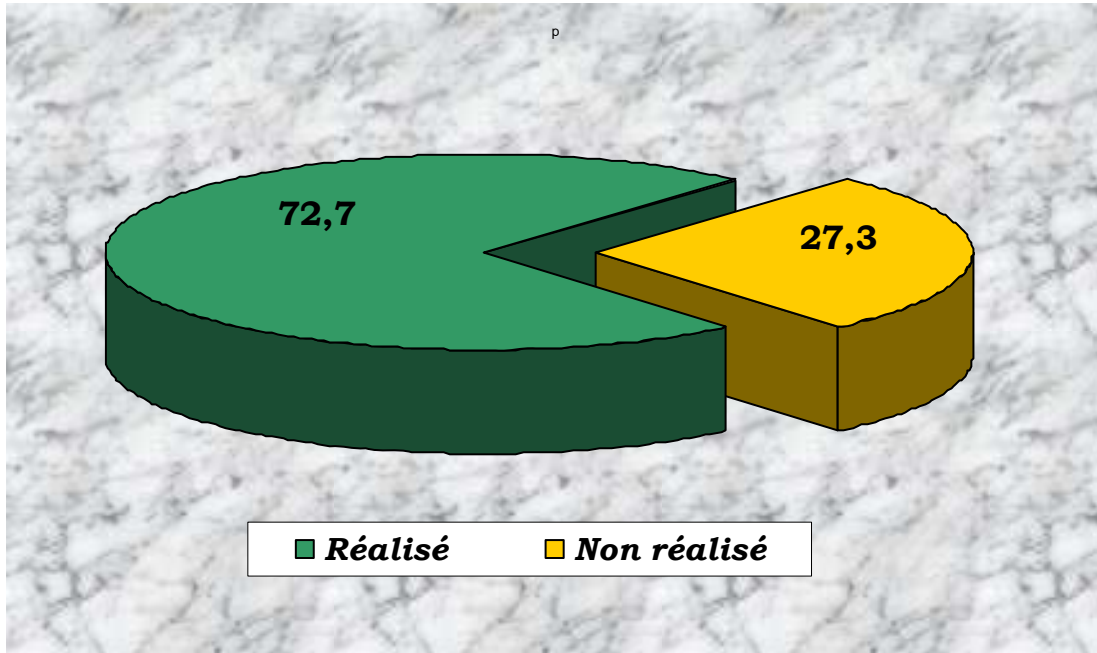


Figure 2: Répartition des patients selon la réalisation du cytodiagnostics.

Tous les cas de cytodiagnostics spécifiques ont révélé l'image de « cerne de deuil » : cellules malpighiennes dissociées par l'acantholyse, groupées en placards. Le cytoplasme est abondant et fortement basophile avec une condensation périphérique assez sombre.

4.2.4. Résultats thérapeutiques :

Tableau XVI : Répartition des cas selon la dose d'attaque des 3 régimes.

| Dose d'attaque (mg/Kgp) | Nombre de cas | Pourcentage |
|-------------------------|---------------|-------------|
| 1,00 | 17 | 77,3 |
| 1,25 | 2 | 9,1 |
| 0,50 | 2 | 9,1 |
| 0,00 | 1 | 4,5 |
| Total | 22 | 100 |

Chez 77,3% des cas la dose d'attaque était égale à 1mg/kg/j ; il n'y a pas eu de corticothérapie générale dans 4,5% des cas. Chez ces cas une corticothérapie locale était instituée.

Tableau XVII : Répartition des cas selon les complications observées au cours des différents régimes.

| Complications | Régime thérapeutique (N=22) | | | | | |
|---------------------------|-----------------------------|------|------------|----|------------|---|
| | 1 (n=19) | | 2 (n=2) | | 3 (n=1) | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Acné+Faciès de cushing | 6 | 31,6 | 1 | 50 | 0 | 0 |
| Surinfection | 4 | 21,1 | 1 | 50 | 0 | 0 |
| Epigastralgie | 3 | 15,8 | 1 | 50 | 0 | 0 |
| Diabète induit | 3 | 15,8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| HTA induite | 1 | 5,3 | 1 | 50 | 0 | 0 |

n : Nombre de cas

Dans le 1^{er} régime, 6 patients sur 19 (31,6%) présentaient une acné avec faciès cushingoïde.

Pemphigus auto-immun

Tableau XVIII : Répartition des cas selon les résultats thérapeutiques.

| Etat du malade | Fréquence | Pourcentage |
|-----------------------|------------------|--------------------|
| Blanchiment | 16 | 72,7 |
| Rechute | 4 | 18,2 |
| Stationnaire | 2 | 9,1 |
| Total | 22 | 100 |

Il y avait 72,7% de blanchiment et 9,1% d'état stationnaire

Tableau XIX: Evaluation de la durée et du coût du traitement chez les patients réguliers durant la période d'étude (n=10 patients).

| Patients | Durée en semaines | Dose en mg | Nombre de Boîtes | Coût (en franc CFA) |
|-----------------|--------------------------|-------------------|-------------------------|----------------------------|
| 1 | 70 | 10.940 | 73 | 150.015 |
| 2 | 65 | 12.025 | 80 | 164.400 |
| 3 | 66 | 13.545 | 90 | 184.950 |
| 4 | 59 | 8.820 | 59 | 121.245 |
| 5 | 39 | 10.465 | 70 | 143.850 |
| 6 | 29 | 9.275 | 62 | 127.410 |
| 7 | 36 | 9.695 | 65 | 133.575 |
| 8 | 33 | 9.555 | 64 | 131.520 |
| 9 | 30 | 6.650 | 44 | 90.420 |
| 10 | 25 | 9.065 | 60 | 123.300 |
| Total | 452 | 100.035 | 667 | 1.370.685 |

La durée moyenne de la prise en charge a été de 45 semaines (70 - 25).

Le coût moyen a été estimé à 137068 FCFA.

Pemphigus auto-immun

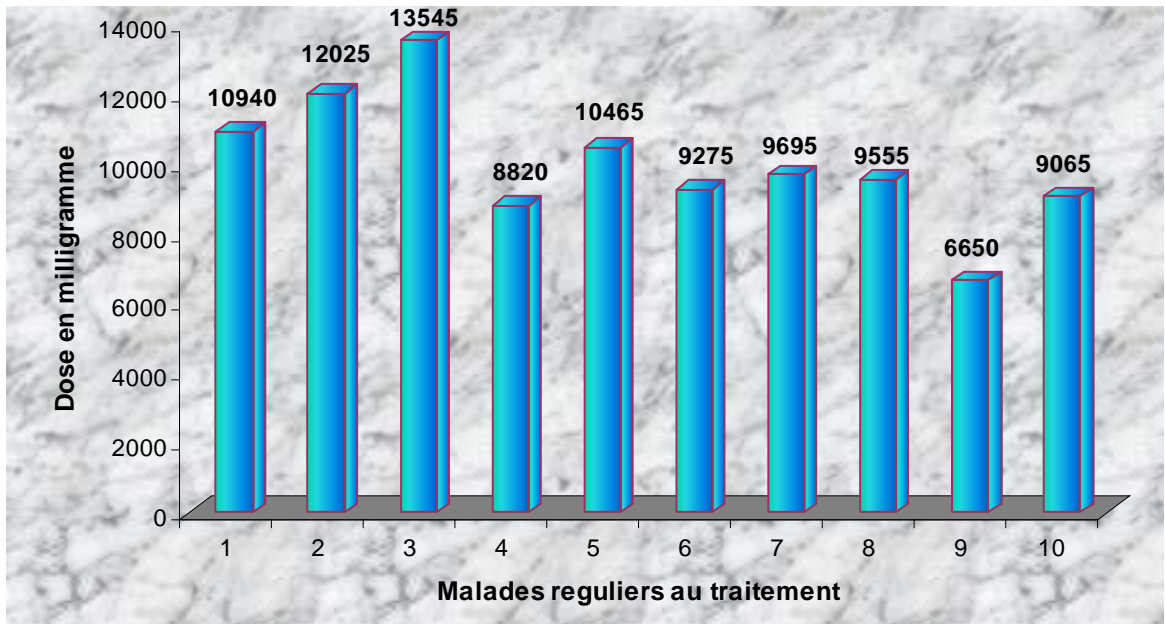


Figure 3: La dose de corticoïdes administrés chez les patients réguliers.
La dose maximale de corticoïdes administrée était de 13545mg

Pemphigus auto-immun



Figure 4 PAI: Eruption bulleuse du membre
(Photo: S. KEITA)



Figure 5 PAI : Erosion + croûtes du dos
(Photo: S. KEITA)



Figure 6 PAI : Lésions croûteuses du visage
(Photo: O. FAYE)



Figure 7 PAI: Lésions squamo-croûteuses
(Photo: O. FAYE)

5. Commentaires et Discussion

5.1. Méthodologie : Nous avons mené une étude descriptive avec recueil prospectif des données pendant 18 mois (Octobre 2005 à Mars 2007).

En effet toutes les dermatoses bulleuses sous épidermiques et les dermatoses non conformes à la définition du cas ont été exclues. Seulement 22 cas de pemphigus auto-immun ont été retenus pour l'étude. La confirmation du diagnostic clinique était faite à partir du cytodiagnostics de Tzanck et l'examen histologique d'une biopsie de bulle ou de lésion superficielle. Les examens immunopathologiques bien que très importants dans le diagnostic n'ont pas été réalisés à cause de leur non disponibilité au Mali. Nous avons évalué seulement le coût de la corticothérapie générale chez les patients réguliers au traitement.

5.2. Aspects épidémiologiques

5.2.1 Sexe : Cette étude nous montre une prédominance du sexe féminin avec un ratio de 2,1 en leur faveur. Ce ratio a été estimé à : 1,6 ; 2,3 et 5,5 toujours en faveur du sexe féminin respectivement au Maroc [30] en Tunisie [27] et dans une étude effectuée au Mali en 1992 [5]. Donc nous pouvons dire que le pemphigus ne fait pas exception à cette prédominance féminine observée dans la plupart des maladies auto-immunes.

5.2.2 Age : La moyenne d'âge de cette étude était de 42,9 ans avec des extrêmes allant de 25 à 90 ans. Aucun cas n'a été observé avant 20ans. La tranche d'âge de 20-40 ans était prédominante. Le pemphigus est une maladie de l'adulte hormis la forme brésilienne qui atteint les tranches d'âge plus jeunes allant de 5 à 30 ans [5]. Une étude réalisée au Sénégal à propos de 40 cas montrait une atteinte de la deuxième moitié de la vie avec des extrêmes de 22 et 75 ans. Au Maroc on a trouvé une moyenne d'âge de 47ans avec des extrêmes de 18 et 89 ans [30].

5.2.3 Provenance : 27,3% de nos malades résidaient à Bamako. 72,7% des malades provenaient des autres régions du Mali à l'exception de Gao, Tombouctou et Kidal.

Pemphigus auto-immun

Cette distribution dans le pays à l'exception des zones du nord peut s'expliquer par :

- la rareté de la maladie dans ces populations,
- la prise en charge de ces patients dans les pays limitrophes ou
- des problèmes d'accessibilité géographique. Cette dernière éventualité paraît peu probable car ces populations consultent dans le service pour d'autres affections graves comme les ulcères de jambe, les mycétomes...

5.2.4 Profession : Dans notre étude la totalité des femmes étaient des ménagères soit 68,2%; tandis que les hommes étaient composés de 22,7% de paysans et de 9,1% de commerçants. La prédominance des ménagères et des paysans peut être reliée à leur proportion dans la population générale.

5.3. Aspects cliniques et histologiques:

5.3.1. **Les formes de PAI :** Nous avons trouvé 15 cas de pemphigus superficiels (11 formes Foliacées, 4 formes Séborrhéiques), 7 cas de pemphigus profonds (6 formes Vulgaires et 1 forme Végétante). Cette prédominance des formes superficielles a été également décrite au Brésil (98% des cas) [5] et au Sénégal (52,5%) [2]. Par contre, en Europe 80% des pemphigus sont de type vulgaire [3]. Il faut signaler que nous n'avons pas observé de pemphigus induit malgré un interrogatoire approfondi mené devant chaque cas. Dans la littérature, de nombreuses publications font état de pemphigus induit [23, 24]; secondaire dans la plupart des cas à des médicaments du groupe thiol. En outre, aucun cas familial, ni infantile n'a été retrouvé. Ces données rejoignent les études américaines et européennes où les formes sporadiques infantiles sont exceptionnelles [29]. En revanche, au Brésil, VIEIRA a pu rapporter 18% de cas avant 14 ans sur un total de 460 malades [5].

5.3.2. **Motifs de consultation et mode de début :** L'éruption bulleuse constituait le motif le plus fréquent de consultation. Le siège du début

Pemphigus auto-immun

des lésions peut être cutané, muqueux, ou cutané-muqueux. Mais dans notre étude il n'y a pas eu de début à la fois cutané et muqueux.

Le début cutané était exclusif dans les formes superficielles, alors que le début muqueux surtout buccal n'intéressait que les formes profondes. Le début cutané exclusif dans les formes superficielles a été aussi observé dans la littérature [2 ; 5].

5.3.3. Etat général : Dans la moitié des cas l'état général était altéré et observé surtout dans les formes profondes. Cette altération était due à plusieurs raisons :

-le retard à la consultation spécialisée

-la déshydratation créée par les bulles

-les lésions muqueuses buccales douloureuses le plus souvent cause de gêne à l'alimentation. Dans une série Sénégalaise, on a noté l'altération de l'état général dans 15 cas [2]. Cependant l'atteinte de l'état général était autrefois grave; mais avec l'avènement des antibiotiques et l'utilisation précoce des corticoïdes; l'état général est le plus souvent conservé.

5.3.4. Lésions dermatologiques :

Les bulles : Au cours de notre étude nous avons observé dans la majorité des cas la présence de bulles flasques de taille variable. Dans plus de la moitié des cas les lésions siégeaient sur les troncs et les membres. Les lésions des muqueuses : à type de bulles éphémères ou d'érosions ont été retrouvées seulement dans les cas de pemphigus vulgaire. La muqueuse buccale a été la seule touchée au cours de notre étude, peut être par défaut d'exploration systématique des autres muqueuses. Par contre dans l'étude Sénégalaise sur 40 observations on a noté 20 cas d'atteintes muqueuses et à plusieurs niveaux : buccal, conjonctival, génital, anal [2]. Le signe de Nikolsky était positif dans 90,9% cas ; non recherché dans 9,1% des cas. Le prurit était absent dans 13,6% des cas ; diffus dans 59,1% des cas et localisé dans 27,3% des cas. Cette existence du prurit assez impressionnante est exceptionnellement décrite dans la littérature

Pemphigus auto-immun

européenne. Cependant le prurit était présent avec une remarquable fréquence de 70% au Sénégal [2] ; et de 82% en Tunisie [5].

5.3.5. Le cytodiagnostics de Tzanck : il a été pratiqué chez 16 patients avec 4 résultats non spécifiques. Ces 4 cas étaient probablement le reflet d'un mauvais prélèvement. Cet examen est d'une grande utilité dans un pays comme le Mali qui ne dispose pas de moyens performants de diagnostic tel que l'immunofluorescence. Mais sa négativité n'exclut pas le diagnostic. Cependant il ne doit pas remplacer l'examen histologique.

Il n'a qu'une valeur d'orientation puisque diverses affections vesiculobulleuses et pustuleuses comportent parfois quelques cellules acantholytiques qui peuvent prêter à confusion [27].

5.3.6. L'Histologie: Elle a été pratiquée dans 15 cas; non faite dans 7cas. Ces 7 cas étaient dus à des difficultés de prélèvement; mais ils avaient été confirmés par le cytodiagnostics de Tzanck et la clinique.

5.3.7 Les autres examens: étaient réalisés pour le bilan pré-thérapeutique et la surveillance des malades; et ils n'avaient aucun intérêt pour le diagnostic. Ainsi tous nos patients ont fait l'objet d'un bilan systématique avant le début du traitement comportant: NFS-VS; glycémie à jeun; créatinémie; transaminases hépatiques; selles et urines parasites. La sérologie VIH/SIDA a été demandée dans les cas graves mais tous les résultats étaient négatifs. Cependant la VS était accélérée dans les cas graves avec surinfection et quelques fois une légère anémie qui rentraient dans l'ordre après une couverture antibiotique et un régime équilibré. Ces résultats se rapprochent à ceux retrouvés dans la littérature [27] où le bilan biologique montre souvent des troubles minimes: une anémie discrète, une leucocytose modérée à prédominance de polynucléaires neutrophiles. La VS est généralement accélérée, et proportionnelle à la sévérité de la maladie.

5.4. Les modalités thérapeutiques :

Aucours de notre étude le traitement de première intention a été la corticothérapie selon 3 régimes. Ces 3 régimes étaient administrés selon le stade évolutif de la manière suivante:

-régime 1 : cas sévères

-régime 2 : cas stationnaire sous corticoïde

-régime 3 : cas minime

Durant le premier régime la molécule la plus utilisée a été la prednisone par voie orale, en prise unique le matin après le petit-déjeuner. Les doses variaient entre 1-1,25mg/kg/j. Deux de nos patients ont reçu des bolus de méthylprednisolone par voie parentérale durant 3 jours puis relayés par la corticothérapie per os. La faible utilisation de méthylprednisolone dans notre étude s'explique par le coût élevé de cette molécule, sinon elle a été efficace dans le contrôle des poussées.

Dans le régime 2 : la dose de corticoïde était de 0,5 mg/kg/j associée à 100mg/j de disulone pendant 3-4 semaines.

Par ailleurs dans le régime 3 : le cas de pemphigus végétant a bien répondu au seul traitement local avec l'application 2 fois /j de dermocorticoïde (betaméthasone).

Dans les 2 premiers régimes la dose initiale de corticoïde a été maintenue jusqu'au contrôle de la poussée, puis diminuée de 5mg en moyenne toutes les 2 semaines. Les complications observées au cours de ces 2 régimes étaient : acné et aspect cushingoïde, surinfection, épigastralgie, diabète induit, HTA induite. Les complications infectieuses étaient fréquentes surtout au moment des poussées. Les cas de diabète ont été traités par les antidiabétiques après avis du spécialiste.

Les cas d'HTA étaient traités par les antihypertenseurs centraux. Mais dans un cas il y'a eu l'intervention du cardiologue à cause de la résistance et l'association d'autres troubles. Les lésions d'acné et d'aspect cushingoïde disparaissaient avec la diminution de la dose de corticoïde. La douleur épigastrique était secondaire à l'arrêt du

Pemphigus auto-immun

pansement gastrique. Cependant ces complications sont bien soulignées dans la littérature avec une fréquence élevée du diabète cortico-induit de 16,8 à 44,7% [30]. Les résultats thérapeutiques obtenus au cours de nos 3 régimes étaient : 72,7% de blanchiment; 18,2% de cas de récurrence; 9,1% d'état stationnaire. En effet les cas de récurrence étaient dus à l'arrêt ou à une mauvaise observance du traitement. A la fin de notre étude nous avons enregistré 4 cas de décès. Ces cas de décès ont semblé être liés à la non-acceptation des règles du traitement.

Enfin nous avons estimé le coût moyen du traitement à 137068fcfa (avec des extrêmes de 184950 – 90420 fcfa) chez les patients réguliers au cours des régimes 1 et 2. Cette somme représente seulement le coût de la corticothérapie générale.

Ce coût a été majoré par le prix des autres traitements utilisés pour la prévention des conséquences de la corticothérapie, et la maîtrise de la surinfection. Cela laisse supposer que le coût moyen estimé à partir du traitement spécifique peut être comparée à la partie visible de l'iceberg. Ainsi la prise en charge du pemphigus pose tout le problème de la difficulté thérapeutique pour une population qui vit en dessous du seuil de pauvreté.

6. Conclusion et Recommandations :

6.1. Conclusion :

Le pemphigus auto-immun figure parmi les dermatoses nécessitant une prise en charge urgente et prolongée dans le service de dermatologie du CNAM. L'insuffisance de travaux ayant rapporté les aspects épidémiocliniques, histologiques et thérapeutiques nous, a incité à faire ce travail. Nous avons mené une étude descriptive avec recueil prospectif des données épidémiologique, clinique et thérapeutique. Vingt deux (22) cas de pemphigus ont été inclus. Les résultats obtenus ont révélé :

- une fréquence non négligeable de cas de pemphigus dans le service de dermatologie du CNAM.
- une absence de foyer « d'endémie » telle qu'elle est signalée au Brésil ou en Tunisie,
- une faible représentation ou l'absence de malades venant de trois régions du nord du Mali (Gao, Tombouctou et Kidal),
- l'adulte jeune surtout du sexe féminin est le plus touché,
- une fréquence inhabituelle du prurit, une prédominance des formes superficielles notamment le pemphigus foliacé,
- une confirmation du diagnostic clinique à partir des examens microscopiques (cytodiagnostic de Tzanck et histopathologie),
- une absence d'alternative à la corticothérapie générale, qui reste la pierre angulaire du traitement des pemphigus.

6.2. Recommandations :

A l'issue de ce travail nous formulons les recommandations suivantes :

➤ A la population :

- de venir rapidement à la consultation devant toute lésion bulleuse, ou érosion buccale traînante;
- d'éviter l'automédication.

➤ Aux malades : d'accepter les contraintes du traitement et se faire suivre rigoureusement.

➤ Aux agents sanitaires : de référer tous les cas de dermatoses bulleuses le plutôt possible en vue d'une prise en charge adéquate.

➤ Aux dermatologues :

- de faire un examen complet et minutieux des malades devant les lésions bulleuses ;
- d'encourager les patients à accepter les contraintes du traitement et du suivi.

➤ Aux autorités sanitaires du pays :

- de considérer les pemphigus auto-immuns (PAI) comme une maladie sociale, et de permettre une prise en charge gratuite de ces malades

- d'équiper le laboratoire d'anatomopathologie du service, qui malgré la modestie de ses moyens, continue à jouer un rôle non négligeable dans le diagnostic des dermatoses bulleuses.

- de réaliser des essais thérapeutiques de nouvelles molécules en vue de trouver une alternative à la corticothérapie générale.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **CHEVRANT -BRETON (J).**
Dermatoses bulleuses immunologiques. Rev Prat 1980; 53: 3712-35
2. **NDIAYE A, STOBEL M, BALL M.**
Le pemphigus au Sénégal à propos de 40 observations.
Dakar Médical 1982; 27: 97-102.
3. **JOLY P.**
Maladies bulleuses auto-immunes. Rev Med-Interne 1999; 20: 26-38
4. **Mahé A, Flageul B, Cissé I, Kéita S, Bobin P.**
Pemphigus in Mali: a study of 30 cases. Br J Dermatol 1996; 34:114-9.
5. **CISSE I.**
Pemphigus auto-immun au Mali à propos de 15 observations à l'Institut
Marchoux. Thèse, Méd, Mali, 1992; 3.
6. **STAQUET MJ, NICOLAS JF.**
Le rôle des molécules d'adhésion dans les dermatoses bulleuses
acquises. bedc 1995; 10: 459-467.
7. **KORMAN NJ, EYRE RW, KLAUS-KOVTUN V.**
Demonstration of an adhering-junction molecule in the autoantigens of
pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris.
N Engl J Med 1989; 178: 8-11.
8. **CIVATTE J.**
Histopathologie cutanée. Flammarions med Science 2^e edition 1982: 3-7.
9. **BEUTNER EH, JORDON RE.**
Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients
by indirect immunofluorescent staining. Pratique Med 1984; 7: 73-84.
10. **HASHIMOTO T, SUGIURAN, KURIHARA.**
In vitro complement activation by intercellular antibodies.
J Invest Dermatol 1982; 4: 316-18.
11. **GRANDO SA.**
Pemphigus vulgaire: mécanismes humoraux et cellulaires de
l'immunopathogénie. Nouv Dermatol 1991; 10: 747-56.

Pemphigus auto-immun

12. **PATEL HP, DIAZ LA, ANHALT GJ, LABIB S, TAKAHASHI Y.**

Demonstration of pemphigus antibodies on the cell surface of murine epidermal cell monolayers and their internalization.

J Invest Dermatol 1984; 83: 409-15.

13. **NALLY FF.**

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

14. **SAURAT JH, BORRADORI L.**

Les maladies bulleuses. Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles 3è édition 1999 : 251-74.

15. **BASTUJI GS, TURKI H, MOKHTAR I, NOUIRA R, FAZAA B, JOMAA B, et al.**

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

Ann Dermatol Venereol 2003; 130: 743-51.

16. **DIAZ LA, SAMPAIO SA, RIVITI EA.**

Endemic pemphigus foliaceus current and historic epidemiologic studies.

J Invest Dermatol 1989; 92: 4-12.

17. **DOUKALI M.**

Pemphigus dans le sud Tunisien à propos de 22 cas

Thèse, Méd, Tunisie, 1983, 44.

18. **LEROYD.**

Pemphigus vegetant à type clinique de dermatite pustuleuse d'Hallopeau.

Ann Dermatol Venerol 1982; 109: 549-55.

19. **BINET O.**

Dermatose bulleuse. La pratique Médicale 1984; 7: 11-32.

20. **LARREGUE.**

Pemphigus foliacé de l'enfant. Ann Dermatol Venerol 1980; 107: 389-95.

21. **CAMPBELL IT.**

Pemphigus foliacé endémique à Brasilia à propos de 60 cas.

Nouvel Dermatol 1991; 10: 450-52.

Pemphigus auto-immun

22. **CROTTY C.**

Spongiose à éosinophiles. J Am Acad Dermatol 1983; 8: 337.

23. **BIALY GA.**

Pemphigus induit par D-penicillamine.

J Am Acad Dermatol 1996; 35: 732.

24. **RUOCCO V.**

Pemphigus induits par d'autres médicaments.

Int J Dermatol 1991; 30: 307.

25. **VERRET JL.**

Clinique, histologie et immunofluorescence du pemphigus induit à propos de 3 cas. Le journal des agrégés J.A.G 1983; 5: 212-13.

26. **TZANCK A.**

Le cytodagnostic immédiat en dermatologie.

Ann Dermatol et syphil 1984; 8: 205-18.

27. **MOALLA F.**

Le pemphigus Revue de la littérature et étude analytique de 41 cas.

Thèse, Méd, Tunisie, 1982, 879.

28. **ROUJEAU JC.**

Pemphigus. Thérapeutique dermatologique, médecine sciences.

Flammarion 2001 W.W.W. therapeutique-dermatologique.

Org/article.php ?article_id=261 du 22/01/07.

29. **BYSTRYN JC, STEINMANN NM.**

The Adjuvant therapy of pemphigus.

An update Arch Dermatol 1996; 132: 203-12.

30. **BENCHICHI H, GHAFOUR S, DISKY A, JANATI K, BICHRA L, LAKHDAR H.**

Pemphigus: modalités thérapeutiques et évolution de 122 cas.

Ann Dermatol Venerol 2006; 133: 1012-14.

Pemphigus auto-immun

FICHE D'ENQUETE N°

NOM:PRENOMS:.....
AGE: |__|__|
SEXE : |__| 1=Masculin 2=Féminin
ETHNIE |__| 1=Bambara 2=Minianka 3=Peulh 4=Sarakolé 5=Senoufo
6=Malinké 9=Autre à
préciser.....
PROVENANCE |__| 1=Bamako 2=Koulikoro 3=Sikasso 4=Ségou 5=Mopti
6=Kayes 9=Autres à préciser
.....
PROFESSION |__| 1=Ménagère 2=Paysan 3=Ouvrier 4=Commerçant
5=Fonctionnaire 9=Autre à
préciser.....
NATIONALITE |__| 1=Maliennne 9=Autre à préciser
Episode: |__|__|

A/ Hospitalisation:

Date d'entrée:Date de sortie:
Motifs d'hospitalisation:
Délai entre le début de la maladie et la consultation:
Cas dans la famille |__| [1=Oui 2=Non] Si Oui préciser:

B/ Etude clinique:

1. Examen général:

1.1. Etat général: |__| 1=Bon 2= Passable 3= Altéré
1.2. Conjonctives: |__| 1= Bien colorées 2= Moyennement colorées 3= Pales
1.3. Température en degré Celsius: 1.4. Pouls en battements / min:
.....
1.5. Tension artérielle (T.A) en cm Hg: 1.6. Poids en Kg:

2. Examen dermatologique:

2.1. Mode de début: |__| 1= Spontané 2= Provoqué
Si provoqué préciser
2.2. Siège de début: |__| 1= Cutané 2= Muqueux 3= Cutanéomuqueux
2.3. Lésions dermatologiques:
2.3.1. Bulles: |__| 1= Oui 2= Non. Si Oui:
2.3.1.1. Disposition: |__| 1= Groupées 2= Disséminées 3= Confluentes
2.3.1.2. Consistance: |__| 1= Flasque 2= Tendue
2.3.1.3. Contenu: |__| 1= Clair 2= Trouble 3= Hémorragique
2.3.1.4. Nombre: |__| 1= Moins de 10 2= 10-50 3= Plus de 50
2.3.1.5. Siège:
2.3.2. Erosions: |__| 1= Oui 2= Non
Si Oui Siège:
2.3.3 Squames et croûtes: |__| 1= Oui 2= Non
Si Oui Siège:
2.3.4 Prurit: |__| 1= Localisé 2=Diffus 3= Absent
Si localisé préciser siège:
2.3.5 Nikolsky: |__| 1= Positif 2= Négatif 3= Non recherché
2.3.6 Autres:

3. Examen des muqueuses et Phanères: Atteinte

Pemphigus auto-immun

- 3.1. Buccale |__| 1= Oui 2= Non Si oui type:
3.2. Ano-génitale |__| 1= Oui 2= Non Si oui type:
3.3. Oculaire |__| 1= Oui 2= Non Si oui type:
3.4. Phanères: |__| 1= Oui 2= Non Si oui type:

4 Examens des autres appareils :

- 4.1. Adénopathie |__| 1= Oui 2= Non Si oui siège:
4.2. Pneumopathie |__| 1= Oui 2= Non Si oui type:
4.3. Cardiopathie |__| 1= Oui 2= Non Si oui type:
4.4. Gastroentéropathie |__| 1= Oui 2= Non Si oui type:
4.5. Neuropathie |__| 1= Oui 2= Non Si oui type:
4.6. Autres:.....
.....

C/ Examens complémentaires:

1. Cytodiagnostic de Tzanck: |__| 1= Fait 2= Non fait
Si pratiqué, résultat: |__| 1= Positif 2= Négatif
2. Biopsie: |__| 1= Faite 2= Non faite
Si pratiquée, résultat: |__| 1= Confirmé 2= Non confirmé
3. Diagnostic retenu:

D/ Bilan pré thérapeutique:

1. NFS/VS:
.....
2. Glycémie: 3. Créatinémie:
4. Transaminases: 4.1. GOT (ASAT)..... 4.2. GPT (ALAT).....
5. Selles POK:
6. Autres:
.....

E/ Traitement:

1. De Fond: Début :.....Dose d'attaque :..... Durée :.....
1.1. Regime1:
1.1.1 Corticothérapie per os |__|
1.1.2. Corticothérapie parentérale puis per os |__|
1.2. Regime2: Corticothérapie per os plus Disulone |__|
1.3. Regime3: Corticothérapie locale |__|
2. Adjuvants :
2.1. Antiacide|__| 2.2. Calcium|__| 2.3. Potassium|__| 2.4. Vitamine D|__|
2.5. Autres à préciser:
3. Symptomatique: |__| 1= Oui 2=Non
Si Oui préciser.....
.....

F/ Evolution:

- Dose d'entretien de la corticothérapie générale :.....
Résultat thérapeutique |__| 1= Guérison 2= Stationnaire 3= Poussée
4= Décès

Fiche Signalétique

Nom : SIDIBE

Prénom : AMOS

Titre de la thèse : Etude épidémiologique et prise en charge du pemphigus auto-immun au CNAM (Ex-Institut Marchoux), Bamako (Mali).

Année universitaire : 2007-2008

Service d'étude : Dermato-vénérologie du CNAM.

Pays d'origine : Mali

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie.

Résumé: Nous avons mené une étude descriptive avec recueil prospectif des données pendant 18 mois (Octobre 2005-Mars 2007). Vingt deux cas de PAI, affection considérée comme rare chez le sujet de race noire selon les auteurs américains, ont été pris en charge durant notre étude. Nos objectifs étaient de décrire les aspects épidémiologiques; et de rapporter les modalités de prise en charge du pemphigus auto-immun. La confirmation du diagnostic clinique était basée sur le cytodiagnostics de Tzanck et l'histopathologie. Cette étude nous a permis de noter :

- des difficultés socio-économiques de prise en charge de tels malades dans le contexte africain
- une prédominance féminine avec un sex-ratio égal à 2,1
- une fréquence plus élevée des formes superficielles
- une fréquence remarquable du prurit
- une absence d'alternative à la corticothérapie générale
- des complications : acné, faciès de cushing, HTA et diabète induits
- une durée de suivi imprévisible.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'**Hippocrate**, je promets et je jure, au nom de l'**Etre Suprême**, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure