

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE

DIRECTION NATIONALE DE
L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE-UN BUT-UNE FOI

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DU MALI

LES PEMPHIGUS AUTO-IMMUNS AU MALI

(A propos de 15 observations à
l'Institut Marchoux)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le.....1992
devant l'Ecole Nationale de Médecine et de
Pharmacie du Mali

Par : Idrissa B. CISSE
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(DIPLOME D'ETAT)

JURY

Président : Professeur Aly Nouhoum DIALLO

Membres : Dr Antoine MAHE (Directeur)

Dr Pierre BOBIN

Professeur Eric Pichard

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI
ANNEE UNIVERSITAIRE 1991-1992

LISTE DES PROFESSEURS

Professeur Issa	TRAORE	Doyen
Professeur Boubacar S.	CISSE	Premier Assesseur
Professeur Amadou	DOLLO	Deuxième Assesseur
Docteur Bernard	CHANFREAU	Consieller Technique
Professeur Bakary M.	CISSE	Secrétaire Général

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Abdel Karim	KOUMARE	Chef D.E.R. de Chirurgie
Professeur Mamadou Lamine	TRAORE	Chirurgie Générale
Professeur Aliou	BAH	Ophtalmologie
Professeur Bocar	SALL	Ortho. Traumat. Secourisme
Professeur Sambou	SOUWARE	Chirurgie Générale
Professeur Abdou Alassane	TOURE	Ortho. Traumat.
Professeur Amadou	DOLO	Gynéco-Obstétrique

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUES

Docteur Madame SY Aïda	SOW	Gynéco-Obstétrique
Docteur Kalilou	OUATARA	Urologie
Docteur Mamadou L.	DIOMBANA	Odonto-Stomatologie
Docteur Djibril	SANGARE	Chirurgie-Générale
Docteur Salif	DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Docteur Abdoulaye	DIALLO	Ophtalmologie
Docteur Alhousseïny Ag	MOHAMED	O.R.L.
Docteur Madame DIANE F.S.	DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Docteur Abdoulaye	DIALLO	Anesth.-Réanimation
Docteur Sidy Yaya	TOURE	Anesth.-Réanimation
Docteur Gangaly	DIALLO	Chirurgie Générale
Docteur Sékou	SIDIBE	Ortho-Traumatologie
Docteur A.K. TRAORE dit	DIOP	Chirurgie Générale

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Bréhima	KOUMARE	Microbiologie
Professeur Siné	BAYO	Anatomie-Path.
Professeur Gaoussou	KANOUTE	Chimie Analytique
Professeur Yaya	FOFANA	Hématologie

2. DOCTEURS D'ETAT

Professeur Yéya Tiémoko	TOURE	Biologie
Professeur Amadou	DIALLO	Chef D.E.R. Sciences Fond.

3. DOCTEURS 3^e CYCLE

Professeur Moussa	HARAMA	Chimie Organique
Professeur Massa	SANOGO	Chimie Analytique
Professeur Bakary M.	CISSE	Biochimie
Professeur Mahamadou	CISSE	Biologie
Professeur Sékou F.M.	TRAORE	Entomologie médicale
Professeur Abdoulaye	DABO	Malacologie, Biologie Animale
Professeur N'Yenigue S.	KOITA	Chimie Organique

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Ogobara	DOUMBO	Parasitologie
Docteur Abderhamane S.	MAIGA	Parasitologie
Docteur Anatole	TOUNKARA	Immunologie
Docteur Amadou	TOURE	Histo-Embryologie

5. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Abdrahamane	TOUNKARA	Biochimie
Docteur Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Abdoulaye Ag	RHALY	Chef D.E.R. Médecine
Professeur Souleymane	SANGARE	Pneumo-Phtisiologie
Professeur Aly	GUINDO	Gastro-Entérologie
Professeur Mamadou K.	TOURE	Cardiologie
Professeur Mahamane	MAIGA	Néphrologie
Professeur Aly Nouhoum	DIALLO	Médecine Interne
Professeur Baba	KOUMARE	Psychiatrie
Professeur Moussa	TRAORE	Neurologie
Professeur Issa	TRAORE	Radiologie
Professeur Mamadou M.	KEITA	Pédiatrie
Professeur Eric	PICHARD	Médecine Interne
Professeur Toumani	SIDIBE	Pédiatrie

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Abdel Kader	TRAORE	Médecine Interne
Docteur Moussa Y.	MAIGA	Gastro-Entérologie
Docteur Balla	COULIBALY	Pédiatrie
Docteur Boubacar	DIALLO	Cardiologie
Docteur Dapa Aly	DIALLO	Hémato-Médec. Interne
Docteur Somita	KEITA	Dermato-Léprologie
Docteur Bah	KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Docteur Hamar A	TRAORE	Médecine Interne

D.E.R. DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Boubacar CISSE Toxicologie

2. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Boulkassoum HAIDARA Légist. Gest. Pharm.
Docteur Elimane MARIKO Pharmacodynamie
Docteur Arouna KEITA Matière Médicales
Docteur Ousmane DOUMBIA Chef D.E.R. SCES PHARM.
Docteur Drissa DIALLO Matière Médicales

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Sidy Yaya SIMAGA Santé Publique (Chef DER)
Docteur Hubert BALIQUE Maître de Conf. Santé Pub.

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Moussa A. MAIGA Santé Publique
Docteur Bernard CHANFREAU Santé Publique
Docteur Pascal FABRE Santé Publique
Docteur Bocar G. TOURE Santé Publique

CHARGES DE COURS

Docteur Mme CISSE A. GAKOU Galénique
Professeur N`Golo DIARRA Botanique
Professeur Bouba DIARRA Bactériologie
Professeur Salikou SANOGO Physique
Professeur Daouda DIALLO Chimie Générale et Min.
Professeur Bakary I. SACKO Biochimie
Professeur Yoro DIAKITE Maths
Professeur Sidiki DIABATE Bibliographie
Docteur Salikou Aliou KEITA Galénique
Docteur Boubacar KANTE Galénique
Docteur Souleymane GUINDO Gestion
Docteur Mrs Sira DEMBELE Maths
Mr Modibo DIARRA Nutrition
Mrs MAIGA Fatoumata SOKONA Hygiène du Milieu

ASSISTANTS

Docteur Nouhoum	ONGOIBA	Chirurgie
Docteur Saharé	FONGORO	Néphrologie
Docteur Bakoroba	COULIBALY	Psychiatrie
Docteur Benoît	KOUMARE	Chimie Analytique
Docteur Ababacar I.	MAIGA	Toxicologie
Docteur Mamadou	DEMBELE	Médecine Interne

C.E.S.

Docteur Daba	SOGODOGO	Chirurgie Générale
Docteur Georges Yaya	(Centrafrique)	Ophtalmologie
Docteur Abdou Isssa	(Niger)	Ophtalmologie
Docteur Amadou	DIALLO (Sénégal)	Ophtalmologie
Docteur Askia	MOHAMED (Niger)	Ophtalmologie
Docteur Oumar	BORE	Ophtalmologie
Docteur N'DJIKAM	Jonas (Cameroun)	Ophtalmologie
Docteur DEZOUMBE	Djoro (Tchad)	Ophtalmologie
Docteur Aboubacrine A.	MAIGA	Santé Publique
Docteur Dababou	SIMPARA	Chirurgie Générale
Docteur Mahamane	TRAORE	Chirurgie Générale
Docteur Mahamen Ag	BENDECH	Santé Publique
Docteur Mamadou	MAIGA	Dermatologie

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur J. P.	BISSET	Biophysique
Professeur F.	ROUX	Biophysique
Professeur G.	FARNARIER	Physiologie
Professeur G.	GRAS	Hydrologie
Professeur E. A.	YAPO	Biochimie
Professeur Boubacar	FAYE	Pharmacodynamie
Professeur Mamadou	BADIANE	Pharmacie Chimique
Professeur Issa	LO	Législation

PERSONNELS RESSOURCES

Professeur	ZAHAF	Dermato. SFAX (Tunisie)
Docteur B.	FLAGEUL	Ana. Path. (Paris)
Docteur L.	BLANC	Epidémio. (Institut MARCHOUX)
Docteur J.M.	HALNA	Dermato. (Strasbourg).

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A mon père : El Hadji Boubacar CISSE

Homme dévoué pour les causes justes, tu a acquis par tes qualités humaines la confiance de ceux qui t'ont connu et approché. Toi qui fut le premier à me conduire sur le chemin de l'école et ayant constamment à l'esprit : avoir un fils est bien, faire de lui un homme dans la vie est encore mieux ; que ce travail soit l'expression de ma gratitude et de mon amour familial.

A ma mère et à ma tante :

Pour les sacrifices qu'elles ont consenti pour mon éducation. En faible témoignage de ma très grande affection et de ma reconnaissance pour tout ce que je leur dois.

Puisse ce travail vous assurer de mon soutien familial et toute ma tendresse.

A mes frères et soeurs :

- Hamidou CISSE
- Djibril CISSE
- Oumar CISSE
- Maimouna CISSE
- Safiatou CISSE
- Abdoulaye CISSE

Pour l'amour et le respect qu'ils me portent, que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et de l'affection que je leur porte.

A mon beau frère : Seydou DIALLO

Toute argumentation me manque pour t'exprimer ma reconnaissance. Ta haute compréhension de la vie et ton amour pour le prochain, font de toi cet homme modèle et admirable. Mes sincères remerciements.

A mes confrères :

- Soumaïla DEMBELE
- Jacob DABO
- Dr Tahirou SANOGO
- Dr Fatogoma CISSE
- Dr Soumaïla SANGARE
- Dr Djola KEITA
- Zeïna SISSOKO

Pour leur de garder le courage et l'amitié.

AUX MEMBRES DU JURY

Au Président du Jury : Monsieur le Professeur Aly Nouhoum DIALLO,
Maître de Conférence, agrégé de Médecine
Interne en service à l'Hôpital du Point G.

C'est du fond du coeur que nous vous adressons nos vifs remerciements pour l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Par votre sens du travail bien accompli qui nous a servi et nous servira toujours d'exemple, vous avez fait de nous aujourd'hui ce que nous avons souhaité toujours être sans trop savoir comment y parvenir. Tous nos voeux de plein succès dans votre nouvelle mission de Président de l'Assemblée Nationale.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

R E M E R C I E M E N T S

Au Docteur Sominta KEITA :

Vous avez su attirer notre intérêt pour la dermatologie. Vos conseils dans la réalisation de ce travail nous ont été très utiles. Soyez en remercié.

Au Docteur J. M. HALNA

Pour tous vos conseils à la réalisation de ce travail.

A l'ensemble du personnel de la Dermatologie de l'Institut MARCHOUX en particulier à la secrétaire Sira SAMAKE et à la laborantine Sanata KONE pour leur contribution à cette thèse.

A Monsieur Hamadoun TRAORE

A Fousseïny CISSE

A Samba DICKO

A Maître Aguibou TALL

A tous les étudiants de l'École Nationale de Médecine et de Pharmacie

Enfin à tous ceux qui d'une manière ou d'une autre ont contribué à la réalisation de ce travail.

A Monsieur le Docteur Pierre BOBIN,
Spécialiste de Dermato-Léprologie,
Directeur de l'Institut MARCHOUX.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant malgré vos multiples préoccupations de prendre part dans ce jury. Nous ne cesserons jamais de vous remercier des gros efforts déployés pour la réalisation de ce travail.

Veillez accepter ici l'expression de notre profonde sympathie.

Au Professeur Eric PICHARD,
Aggrégé de Médecine Tropicale,
Chargé de cours à l'Ecole Nationale de Médecine
et de Pharmacie.

Nous avons eu le privilège d'avoir été votre étudiant au cours
de notre cycle d'étude de Médecine.

Les connaissances et les pratiques médicales que nous avons
reçu de vous, sont un acquis qui nous servira à jamais. Nous
sommes honoré de votre appartenance à ce jury de thèse et vous
rassurons de notre attachement profond.

A mon Directeur de Thèse Antoine MAHE,
Spécialiste de Dermatologie et d'Anatomie Pathologie,
Chef de l'Unité Dermatologie de l'Institut MARCHOUX.

Votre brillant esprit de recherche, votre doigté et votre endurance seront pour nous un bel exemple. Vos directives et vos conseils n'ont cessé de nous éclairer tout au long de ce travail.

Veillez retrouver ici l'expression de ma reconnaissance et rassurez-vous de la sensibilité humaine qu'à votre contact j'ai développé.

S O M M A I R E

	Pages
I. INTRODUCTION.....	1
II. DEFINITION	2
III. INTERET DE LA QUESTION.....	4
IV. GENERALITES.....	5
1. Rappel embryologique de la structure de la peau..	5
2. Rappel histologique de la peau	5
3. Mécanisme de formation et types de bulles dans le pemphigus.....	10
4. Historique.....	12
5. Classification des pemphigus auto-immuns.....	14
6. Epidémiologie.....	15
7. Etiopathogénie.....	17
8. Formes cliniques.....	20
9. Démarche diagnostique.....	28
10. Diagnostic différentiel.....	32
11. Pemphigus et pathologies associées.....	35
12. Traitement.....	38
13. Evolution et pronostic.....	48
PEMPHIGUS AUTO-IMMUNS : Etude de 15 cas observés à l'Institut MARCHOUX.	
I. PATIENTS ET METHODES.....	49
II. NOS OBSERVATIONS.....	53
III. RESULTATS.....	58
IV. DISCUSSION.....	73
V. CONCLUSION.....	95
VI. BIBLIOGRAPHIE	
VII. ANNEXES	
VIII. ICONOGRAPHIE.	

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

Le Pemphigus auto-immun est une dermatose bulleuse grave, caractérisée par l'apparition d'auto-anticorps dirigés contre certains constituants de la cohésion épidermique, aboutissant à la formation de bulles. Il en existe plusieurs formes cliniques, mais toutes ont en commun le même mécanisme auto-immun et la lésion élémentaire histologique et physiopathologique fondamentale : l'acantholyse, c'est à dire la dissociation de cellules malpighiennes par suite de la disparition de leurs ponts d'union, soit isolées, soit en placards de volumineuses cellules à gros noyaux hyperchromatiques et à cytoplasme basophile.

L'évolution spontanée sans traitement se fait inéluctablement vers le décès, du fait des complications infectieuses et de la dénutrition entraînée par la répétition incessante des bulles. Le pronostic a été transformé par la corticothérapie générale, mais la maladie reste grave par les complications iatrogènes liées aux fortes posologies nécessaires ainsi qu'à la durée prolongée du traitement.

A l'Institut MARCHOUX, nous avons pu observer au cours des deux dernières années quinze cas de cette maladie considérée comme relativement rare. Il nous a paru intéressant d'effectuer une étude rétrospective de ces quinze malades afin d'en dégager éventuellement certaines caractéristiques communes et notamment d'étudier les particularités pouvant être liées à leur survenue au Mali, la plupart des études dans la littérature ayant porté sur des cas survenus en Europe ou aux Etats-Unis d'Amérique.

Nous nous sommes proposés dans ce travail d'entreprendre une étude épidémiologique, clinique, histo-immunologique et thérapeutique de ces quinze cas de Pemphigus. Nos résultats seront comparés à ceux retrouvés dans la littérature. Cette étude comportera en préliminaire une revue de la littérature concernant surtout le mécanisme immuno-pathologique, la clinique, l'histologie l'immunologie et le traitement de cette maladie.

DEFINITION

II. DEFINITION (123)

Le Pemphigus auto-immun est une dermatose bulleuse acquise auto-immune d'étiologie inconnue défini par plusieurs critères :

- histologique : représenté par l'acantholyse ou destruction du dispositif d'union des cellules épithéliales avec dissociation de ces cellules, altérations dégénératives et constitution d'une bulle intra-épidermique ;

- immunologique : défini par la présence d'auto-anticorps inter-cellulaires épidermiques mis en évidence par l'immunofluorescence tant dans le sérum (immunofluorescence indirecte : IFI) qu'au niveau des lésions (immunofluorescence directe : IFD) ;

- pathogénique : le rôle dans l'acantholyse des anticorps anti-substance intercellulaire est bien démontré ;

- évolutif : correspondant à une évolution spontanée qui se fait en l'absence de traitement vers la mort du fait de la dénutrition et des complications infectieuses provoquées par la répétition incessante des bulles ;

- thérapeutique : les médicaments majeurs comme la corticothérapie générale et les immunosuppresseurs ont totalement modifié le pronostic autrefois constamment mortel, mais l'affection demeure sévère, la mort pouvant encore survenir du fait des complications engendrées par la thérapeutique.

Par ailleurs, il convient d'éliminer de cette étude un certain nombre d'affections bulleuses qui ont été historiquement dénommées également Pemphigus et qui sont :

- le Pemphigus bénin familial de Hailey-Hailey, maladie génétique, non immunologique qui en diffère par le caractère familial, l'atteinte exclusive des plis, la bénignité et l'absence de monstruosité des cellules acantholytiques et d'anticorps anti-substance intercellulaire ;

- le "Pemphigus aigu fébrile de Nodet" qui est une forme particulière de septicémie ;

- le "Pemphigus syphilitique" consistant en une éruption bulleuse palmo-plantaire rencontrée au cours de la syphilis congénitale précoce ;

- le "Pemphigus congénital" appelé dorénavant épidermolyse bulleuse qui correspond à une géno-dermatose congénitale où il n'existe pas d'acantholyse ;

- le "Pemphigus oculaire" appelé dorénavant dermite bulleuse muco-synechiante et atrophiante de Lortat-Jacob (bulles sous épidermiques sans acantolyse, évoluant vers l'atrophie et les synechies).

INTERET DE LA QUESTION

III. INTERET DE LA QUESTION

L'intérêt de l'étude des pemphigus auto-immuns au Mali repose sur quatre points essentiels :

- a°) la relative fréquence : il s'agit de la plus fréquente des maladies bulleuses auto-immunes observées à l'Institut MARCHOUX ;
- b°) la recherche de particularités du pemphigus auto-immun au Mali ;
- c°) les difficultés techniques de diagnostic dans un pays comme le Mali. Normalement, les critères de diagnostic du pemphigus auto-immun sont précis (chapitre Conduite diagnostique). Or certains examens de diagnostic ne sont pas disponibles au Mali (immunofluorescence directe IFD, immunofluorescence indirecte IFI) et d'autres sont de réalisation difficile (histologie). Nous verrons au cours de cette étude les difficultés auxquelles nous nous sommes heurtées et leurs solutions éventuelles.
- d°) les difficultés de prise en charge thérapeutique : du fait notamment des difficultés d'observance et de surveillance d'une corticothérapie générale et prolongée à forte dose.

GENERALITES

IV. GENERALITES

1. Rappel Embryologique de la structure de la peau

Deux feuillets embryonnaires différents interviennent dans la constitution et le développement de la peau :

- le feuillet superficiel (ectoderme) donne naissance à l'épithélium cutané ou épiderme ;
- le feuillet moyen (mesoderme ou mesenchyme) est à l'origine du derme et de l'hypoderme qui sont de nature conjonctive.

L'épiderme ne comporte d'abord qu'une couche de cellules, puis se stratifie tandis que sa face profonde émet des bourgeons cellulaires. Ceux-ci donnent naissance, d'une part, aux glandes sudoripares eccrines et, d'autre part, aux poils.

A cette dualité embryologique correspondent deux types histologiques de tissus : l'épiderme, et le derme auquel on rattache l'hypoderme.

2. Rappel histologique de la peau

2.1. L'Epiderme : est un épithélium malpighien kératinisant, composé de plusieurs assises de cellules : de bas en haut, on a :

2.1.1. la couche basale ou assise germinative : elle est pratiquement formée d'une seule rangée de cellules plus ou moins verticalement implantées sur la jonction dermo-épidermique prenant ainsi une disposition palissadique. Ce sont des cellules cylindriques à noyau volumineux, ovale, "foncé", basophile occupant presque tout le corps cellulaire.

2.1.2. Le Corps muqueux de malpighi : constitue la plus grande partie de l'épiderme. 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'applatissent 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 et qui seraient formées de protéines fibreuses (voir plus loin).

2.1.3. La couche granuleuse : comprend suivant l'épaisseur de l'épiderme et surtout de la couche cornée une à quatre rangées de cellules basophiles. Celles-ci sont losangiques, aplaties parallèlement à la surface. Leur noyau est moins visible et est entouré de grains arrondis dits "grains de kératohyaline" chromatophiles.

2.1.4. La couche cornée : est celle dont l'épaisseur varie le plus selon les régions. Elle est formée de cellules dont l'aspect éosinophile et homogène du cytoplasme et dont l'absence de noyau traduisent une kératinisation achevée.

2.2. Les systèmes de cohésion interkératinocytaire

En raison de leur importance au cours du PAI, nous avons choisi de développer ce chapitre.

2.2.1. La substance intercellulaire :

Sur une coupe histologique, les kératinocytes semblent étroitement accolés les uns aux autres. En fait, la microscopie électronique montre qu'il existe un espace de 200 Å environ entre les feuilletts externes des membranes cytoplasmiques, cet espace est "rempli" de glycoprotéines qui correspondent au manteau de surface (glycocalyx) que chaque kératinocyte exprime sur sa membrane cytoplasmique externe. Ainsi la plupart des éléments considérés par le passé comme "substances intercellulaires" sont des protéines ou glycoprotéines membranaires des kératinocytes. Parmi ces protéines, on a pu identifier des récepteurs à de nombreuses substances endogènes (hormones, insuline, 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 (138).

2.2.2. 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 desmogleines (voir tableau ci-dessous). Ce sont des glycoprotéines probablement transmembranaires dont la portion glycosylée se trouve dans la partie externe de la membrane cytoplasmique. Leur rôle est donc 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 soit obtenue à l'aide d'enzymes protéolytiques. Les auto-anticorps des pemphigus vulgaires et foliacés reconnaissent des protéines constitutives des desmosomes différentes.

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

Constituants des desmosomes de l'épiderme humain (138)

2.3. Jonction dermo-épidermique

Elle est sous la dépendance d'un système complexe de structures lamellaires et fibrillaires, la zone de jonction dermo-épidermique ou JDE.

Il s'agit d'une zone très importante, du point de vue pathologique pour les bulloses sous-épidermiques, qui assure l'amarrage de deux tissus de structures très différentes : le derme et l'épiderme.

L'analyse des différentes structures de la JDE n'est possible que par microscopie électronique qui montre qu'elle comporte quatre étages de l'épiderme vers le derme.

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

2.3.2. La lamina lucida : est une zone de 30 à 50 nm. Elle est traversée par des filaments verticaux (filaments d'ancrage) qui semblent relier les hémidesmosomes à la lamina densa.

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

2.3.4. Le réseau fibreux dermique : est une zone qui se confond avec le collagène du derme superficiel où 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 une extrémité vient toujours s'insérer sur la lamina densa.

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.

2.4. Le derme :

2.4.1. Les cellules dermiques appartiennent à plusieurs groupes selon le système dont elles font partie :

- fibroblastes : provenant du système reticulo-endothélial, leur cytoplasme est pâle, mal visible à noyau assez clair et fusiforme.

- histiocytes : dérivent également du système reticulo-endothélial, mais mobiles (différence avec le fibroblaste) avec pouvoir phagocytaire, noyau plus grand, plus pâle, plus arrondi.

- mastocytes : qui sont des basophiles tissulaires identifiés par leur granulation

2.4.2. Fibres collagènes : leurs faisceaux forment des bandes onduleuses allongées en tous sens et entrecroisées

2.4.3. Fibres élastiques : elles sont sinueuses, elles n'atteignent pas le derme.

2.5. L'hypoderme (73)

est un tissu graisseux situé entre le derme et le tissu cellulaire sous-cutané. Il est cloisonné par des tracées conjonctives élastiques qui délimitent des lobules remplis de cellules adipeuses. Il contient les glandes sudoripares et les racines des follicules pileux.

3. 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 préalable et spécifique de(s) système(s) de cohésion. Il peut s'agir d'une anomalie structurale et/ou biochimique de ces systèmes, alors souvent héréditaire d'une lésion acquise de l'un de ces systèmes par un agent toxique, ou d'une réaction immunologique qui libère des enzymes qui altèrent la synthèse et/ou la dynamique des systèmes de cohésion.

Bien que les causes de formation de bulles soient ainsi très nombreuses, elles induisent schématiquement deux types de séparation : intra-épidermique, et sous-épidermique (nous n'évoquerons pas cette dernière car ceci sort du cadre de notre étude).

3.1. Bulles Intra-Épidermiques

Elles résultent de trois mécanismes physiopathologiques, l'acantholyse, la spongiose et la nécrose. Dans cette étude nous nous intéresserons surtout aux bulles résultant du premier de ces mécanismes.

3.1.1. Bulles acantholytiques : elles correspondent à une perte primitive de la cohésion interkératinocytaire sans lésion majeure préalable de la cellule. L'acantholyse peut être induite par un mécanisme auto-immun (pemphigus auto-immun). 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 interkératinocytaires. L'acantholyse peut aussi résulter d'une anomalie génétique (maladie de Hailey-Hailey), d'une transformation néoplasique (kératoses actiniques, épithélioma spinocellulaire) et être due à une toxine bactérienne (épidermolysine ou exfoliatine staphylococcique dans l'impétigo bulleux). Chacun de ces facteurs étiologiques localisent le maximum de l'acantholyse à des niveaux variables dans l'épiderme.

3.1.2. Bulles spongiotiques : la spongiose est un oedème qui distend les espaces inter-cellulaires. Il s'agit d'un signe non spécifique d'inflammation épidermique. La pression hydrostatique qui en résulte est sans doute un facteur important dans la formation de vésicules et de bulles intraépidermiques mais la souffrance des kératinocytes intervient également. La vésiculo-bulle spongiotique s'observe dans tous les types d'eczéma, dans les viroses et infections mycosiques et peut accompagner certaines inflammations primitives dermiques.

3.1.3. Bulles cytolytiques : elles sont dues à la nécrose individuelle ou massive des kératinocytes. Ce type de bulle résulte d'une agression physique externe (chaud, froid) ou de processus complexes de mécanismes souvent mal compris comme dans la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de LYELL).

4. Historique

Le terme de pemphigus dérive du mot grec "pemphix" 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. WICHMAN, en 1791 a décrit pour la première fois un cas de pemphigus avec chronicité et issue fatale. 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 ces caractères à ceux du lupus érythémateux.

En 1933, ORMSBY a suggéré le terme de pemphigus érythémateux pour cette maladie. Elle pouvait rester localisée aux régions séborrhéiques chez certains patients et par contre, chez d'autres, elle pouvait se transformer en pemphigus vulgaire ou foliacé.

GWAY, en 1938 a été le premier à penser que le pemphigus érythémateux était une forme localisée de pemphigus foliacé.

Du point de vue 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 (98) : 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 acantholysées.

En 1961, LEVER et HASHIMOTO (57) ont étudié au microscope électronique l'acantholyse et ont précisé ces différentes étapes, la dissolution de la substance intercellulaire étant le primun movens de l'acantholyse.

En 1962, BASSET et al. rapportèrent à Dakar les premiers cas de pemphigus auto-immuns en Afrique (11').

En 1964, BEUTNER et JORDON (17) 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 SCHIENBERG en 1964 (121) 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 (53).

En 1968, un aspect histologique particulier a été décrit par EMMERSON et WILSON Jones (43) et repris par la suite par de nombreux auteurs (9, 38, 45, 83) ; la spongiose à éosinophiles constituée par un oedème dermoépidermique 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. (37) en 1972 ont utilisé pour la première fois la méthode d'immunofluorescence (IF) pour l'étude cytologique des lésions muqueuses du pemphigus. Ils ont démontré sur des frottis la déposition intercellulaire d'IgG.

ACOSTA et coll., en 1981 ont confirmé la spécificité des dépôts d'IgG sur les frottis de pemphigus par l'immunofluorescence directe (IFD) en modifiant la technique de préparation (2).

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 80 KD) et de le différencier nettement de l'antigène du pemphigus superficiel (glycoprotéine de 160 KD correspondant à la desmogléine) (44).

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 bulleuse de 230 KD et 2 autres molécules non identifiées de 210 et 190 KD. (7).

FARAVELLI et coll. ont montré en 1984 que l'utilisation de la technique d'immunoperoxidase par l'étude des frottis cytologiques préalablement colorés par des méthodes usuelles fournit un diagnostic précis du pemphigus (50).

JORDON et coll. ont proposé en 1985 un mécanisme (77) de l'acantolyse du pemphigus : l'acantolyse dans le pemphigus résultant de l'interaction des anticorps du pemphigus avec les antigènes de la surface des cellules épidermiques. L'activation du complément et de la plasmine apparaissent médier le détachement des cellules.

5. Classification des PAI (71)

Actuellement la classification admise des pemphigus auto-immuns (PAI) est la suivante :

	Types de pemphigus
Pemphigus auto immuns - Pemphigus "profonds" - Pemphigus "superficiels"	Pemphigus vulgaire Pemphigus végétant Pemphigus erythémateux (ou séborrhéiques) Pemphigus foliacé
- A côté de cette classification anatomo-clinique, on a individualisé certaines formes particulières suivant l'aspect clinique, histologique et étiologique valables pour tous les pemphigus auto-humains.	Pemphigus herpétiforme Pemphigus avec spongiose à eosinophile Pemphigus induits par les médicaments Pemphigus paraneoplasique

6. Epidémiologie

Le pemphigus est une maladie rare. En Europe et dans les pays tempérés, l'incidence varie de 0,5 à 3,2 cas par population de 100 000 habitants par an (91) avec une incidence plus élevée pour la population juive (112). Il survient en général chez l'adulte d'âge moyen, mais a été rapporté également chez des enfants de trois ans (16) et chez les sujets âgés de 89 ans (62). Dans la majeure partie des cas, il a été trouvé que la maladie affecte les hommes et les femmes de façon égale. Même si le pemphigus a été rapporté au niveau de toutes les races et groupes ethniques, une prévalence notable accrue de la maladie a été observée au niveau de la population juive (112). Une prédisposition génétique au pemphigus est suggérée par la découverte d'une fréquence accrue du haplotype HLA₁₀ chez les patients atteints de pemphigus (80).

Le pemphigus foliacé a été individualisé par CAZENAVE en 1844 en France. Il représente environ 6% de toutes les formes de pemphigus (1). Cependant, il est rare en dehors des zones endémiques. Dans certaines régions du Brésil, cette forme de pemphigus existe à l'état endémique. Elle est connue sous le nom de pemphigus brésilien ou "Fogo selvagem". Ce n'est qu'en 1905 que CANDIDO TEIXEIRA suggérait que le Fogo selvagem ("Wild Fire") était une forme de pemphigus foliacé (125). Le pemphigus foliacé a une prévalence 5 fois plus importante au Brésil qu'en Amérique du Nord (125).

Le pemphigus endémique est plus fréquent chez les jeunes ayant atteint l'âge de la puberté. Dans plus de 70% des cas (125), il survient avant 30 ans. Il peut se voir chez l'enfant mais pas avant l'âge de 5 ans. Il touche surtout le sexe féminin (35, 123).

Un cas de foyer endémique aurait aussi été signalé en Tunisie portant sur l'observation de 23 cas de pemphigus entre 1985 et 1987. Ces 23 cas de pemphigus n'ont pas de particularités anatomo-cliniques ou immunologiques mais des particularités épidémiologiques très singulières les distinguent des pemphigus européens et nord-américains et les rapprochant des pemphigus foliacés brésiliens :

- une large prépondérance des pemphigus superficiels par rapport aux pemphigus vulgaires (20 cas sur 3),

- une incidence plus élevée (4 par million par an contre 1 par million par an), cependant encore éloignée de celle du pemphigus brésilien,

- jeune âge de survenue (28 ans contre 40 à 50 ans), comme dans le pemphigus foliacé brésilien (âge moyen 30 ans avec pic entre 16 et 18 ans) (41, 106, 110),

- provenance en majorité rurale des patients comme dans le pemphigus foliacé brésilien qui, touche surtout les populations défavorisées (41).

Cependant, deux aspects distinguent ces pemphigus tunisiens des pemphigus brésiliens :

* exclusivement féminins, alors que les pemphigus brésiliens ont un sex ratio proche de 1 (41, 106, 110),

* absence de cas familiaux contrairement au pemphigus foliacé brésilien où ils sont fréquents (41, 110).

En Afrique Noire, dans une étude faite à Dakar en 10 ans (1970-1979), 40 cas de pemphigus ont été observés à la clinique dermatologique du CHU (104'). Tous les sujets concernés sont des sénégalais de race noire. Il apparaît une maladie rare : un malade sur 1000 consultants avec 4 nouveaux cas chaque année. La maladie est habituellement répartie de façon égale entre les sexes. Le sex ratio étant de 60% en faveur des femmes. La maladie atteint les sujets de 47,5 ans en moyenne. Il n'a été noté aucune forme familiale, aucune association morbide significative, aucune exposition patente, notamment à un toxique médicamenteux, aucune prédilection pour un groupe ethnique ou socio-professionnel.

7. Etiopathogénie

7.1. Les Hypothèses Etiologiques

Nous ne ferons que citer les théories microbiennes endocriniennes et nerveuses qui ont été rapidement abandonnées. Par la suite d'autres théories ont été évoquées :

7.1.1. La théorie auto-immune

La découverte en 1964 par BEUTNER et JORDON (17) 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. Il s'agit soit d'une réponse immunitaire anormale à un stimulus antigénique normal, soit d'une réponse normale à un stimulus antigénique anormal, parfois encore les deux mécanismes pourraient être intriqués :

* en faveur d'un trouble de la réponse immunitaire :

- les quelques cas familiaux décrits,
- la fréquence du pemphigus chez les juifs,
- la fréquence relative du pemphigus chez les individus porteurs de groupes HLA particuliers,
- l'association occasionnelle à d'autres maladies autoimmunes.

* en faveur d'une stimulation antigénique normale :

- les pemphigus au decours des brûlures,
- les pemphigus après irradiations ultra-violettes,
- les pemphigus iatrogènes,
- peut être le pemphigus brésilien (rôle d'une "mouche noire", *Similium Pruinosum*).

7.1.2. La théorie enzymatique :

Ce concept d'enzymes catalyseurs comme mécanisme d'acantholyse date de 1959 lorsque STOUGHTON et BAGATELL (120) présentèrent des preuves de la nature enzymatique de l'acantholyse induite par la cantharidine. FARB et al. (46) démontrèrent que l'IgG du pemphigus stimulait la libération des protéinases dans leur système de culture cellulaire (46).

HASHIMOTO et also (60) récemment identifièrent un activateur plasminogène comme étant une protéinase libérée par les cellules épidermiques de l'IgG du pemphigus.

7.1.3. 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.

7.2. Pathogénie

7.2.1. Les anticorps du pemphigus (AcP) :

On admet couramment que les AcP sont les agents fondamentaux pathologiques dans la pathogénie du PV. Les AcP qui à la fois circulent dans le serum (17) et se fixent dans la peau lésionnelle et dans les membranes muqueuses des patients avec PV (18) sont capables d'induire une acantholyse in-vitro (46) et in vivo (1). Les AcP sont un groupe hétérogène d'immunoglobulines G, qui sont principalement représentés par IgG 4 (119).

L'étude de ces AcP est d'une grande importance clinique. Le titre sérique des AcP 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. La dynamisme de décroissance du titre des AcP pendant le traitement prouve son efficacité.

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 métaboliques et morphologiques des cellules cibles (113, 193).

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).

7.2.2. L'antigène du pemphigus :

Selon les concepts modernes, l'antigène du PV est présenté par une plakoglobine.

C'est une molécule d'adhésion de jonction de la surface des cellules spineuses de l'épithélium stratifié : c'est un peptide de poids moléculaire 210 KD avec des chaînes disulfide de 130 et 85 KD (44, 87).

Dans le pemphigus foliacé, l'antigène reconnu est différent ; il s'agit d'un complexe comprenant une glycoprotéine et une desmoglérine de PM 165 K Da.

7.2.3. Médiateurs de l'inflammation :

Bien que le complément ne soit pas essentiel pour l'induction de l'acantholyse in-vitro (99), l'activation du système du complément est un fait prouvé chez les patients atteints de PV (76).

L'interaction AcP avec l'antigène pemphigus déclenche une cascade de réactions dans le système du complément avec formation d'un complexe attaquant la membrane qui endommage la cellule (136). Les protinases endogènes sérines deviennent aussi activées après formation d'un complexe antigène AcP ce qui ainsi se traduit par un dommage de la cellule épidermique et par l'apparition de l'acantholyse (127).

7.2.4. Les cellules immunocompétentes

Pendant longtemps, il fut admis que le rôle des CI dans l'agression auto-immune contre le KE dans le pemphigus était réduit à un fait : les B lymphocytes dans le PV sont capables de produire des AcP in-vitro sous l'effet de stimulation antigénique (49). On n'a pas fait d'association entre l'image de spongiose à éosinophile décrite il y'a longtemps dans la peau malade de PV (43) et la participation cellulaire du système immunitaire dans le pathogène de la maladie. Un si long refus de la possibilité d'une participation des CI dans les dégâts épidermiques s'explique probablement par le fait que dans le PV, les malades ne montrent pas de signes visibles morphologiques de participation des lymphocytes et des autres cellules mononuclées. Néanmoins, de temps en temps, des publications soulignent indirectement la participation des effecteurs de l'immunité cellulaire (en plus de celle humorale) dans la pathologie du pemphigus (58, 104).

8. Les Formes Cliniques

8.1. Le Pemphigus vulgaire :

C'est la forme la plus fréquente dans les pays tempérés (19, 82, 114, 123) où environ 80% des cas de pemphigus sont de ce type (81, 116). Elle touche le plus souvent le sujet initialement en bonne santé. Cependant, l'altération de l'état général, si elle existe, peut précéder de plusieurs mois l'éruption cutanée.

8.1.1. Le début : peut se manifester de la manière suivante :

- soit par des bulles, plus ou moins longtemps localisées dans un territoire cutané ou muqueux. C'est ainsi que le début buccal est particulièrement fréquent et environ 60% des patients se présentent au début avec des lésions uniquement orales (81, 116) ;

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

- soit d'emblée par une éruption bulleuse disséminée.

8.1.2 La période d'état

- les lésions cutanées : les bulles constituent la lésion essentielle. Elles apparaissent sur peau saine et non sur une base erythémateuse comme dans la pemphigoïde bulleuse. 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. Tendues ou flasques, arrondies ou ovalaires, elles contiennent un liquide sereux clair au début pouvant devenir louche, purulent ou hémorragique par la suite.

Peu nombreuses au début, les bulles 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 (4, 36, 123). Au bout d'un certain temps, les bulles se rompent et se dessèchent et laissent 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.

Le signe de Nikolsky (un frottement appuyé de la peau détache la couche superficielle de l'épiderme) existe à distance des lésions mais dans certains cas il ne peut être mis en évidence qu'à leur voisinage. Ce signe du pemphigus n'est pas pathognomonique, il peut se voir dans d'autres dermatoses, il n'est pas constant dans le 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 (107).

. La muqueuse buccale est touchée dans presque 80 à 90% des cas (10, 81, 100, 116). Son atteinte est si habituelle qu'elle représente classiquement une des manifestations essentielles de la maladie. Les lésions peuvent se situer sur les lèvres, les gencives, la muqueuse jugale, la langue ou la voûte palatine. L'extension à la muqueuse oesophagienne est possible (85, 134).

. Les muqueuses naso laryngo-pharyngées (21) sont le siège de lésions érosives.

. L'atteinte du col utérin : bien que rare, elle est déjà connue et étudiée par SAGHER dès 1957 et MKAHAIL en 1967 (97, 122).

. 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.

. Autres localisations possibles : urétrale (4), rectale (42), vésicale (39, 123), génitale (97, 122, 123).

. Les signes fonctionnels : généralement aucune douleur, ni démangeaison n'annoncent la formation des bulles. Cependant, on observe parfois un certain degré 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 (137).

. Les signes généraux et viscéraux : l'atteinte de l'état général était autrefois très grave. La fièvre est presque toujours présente, précoce ou tardive avec des clochers contemporains des poussées bulleuses. L'amaigrissement, souvent important, s'accompagnait d'asthénie puis de cachexie.

"Le Pemphigus malin à bulle extensive" :

Individualisé par BROCCQ en 1911 est considéré actuellement comme une forme de pemphigus vulgaire. Cette forme est caractérisée par l'extension des soulèvements bulleux avec larges surfaces dénudées qui ne s'épidermisent pas, par une évolution plus rapide, plus aiguë et par un pronostic beaucoup plus grave que celui du pemphigus vulgaire.

8.1.3. Evolution :

L'évolution du pemphigus vulgaire est chronique avec des poussées successives, de plus en plus rapprochées, entraînant, en l'absence de traitement la mort en quelques mois dans un état de cachexie et de surinfection.

8.1.4. Le Cytodiagnostic de TZANCK :

Il doit être un réflexe devant une ulcération traînant de la muqueuse buccale où la biopsie est difficile à réaliser et à faire accepter par le malade. Le produit de grattage de la bulle est étalé sur lame et coloré au GIEMSA. L'examen microscopique trouve un frottis monomorphe riche en cellules volumineuses arrondies ou ovalaires, très basophiles, à noyaux boursouflés, à gros nucléoles le cytoplasme est abondant, fortement basophile avec condensation périphérique prenant fortement le colorant réalisant la classique image de "cerne de deuil" (cellules de Tzanck).

8.1.5. Histologie : On observe une bulle intra épidermique. Le clivage se fait au niveau du corps muqueux à une hauteur variable le plus souvent au dessus de la couche basale. Le plancher est représenté par la couche germinative qui apparaît sinueuse, déchiquetée, moulée sur le corps papillaire auquel elle demeure adhérente. Sur le pourtour de la cavité, sur le toit comme sur le plancher, on voit des cellules acantholysées. La sérosité qui remplit la bulle renferme outre les cellules acantholysées, des lymphocytes, histiocytes et des polynucléaires surtout éosinophiles.

8.1.6. Immunofluorescence :

- IFD : elle permet de mettre en évidence en peau lésée, en zone périlésionnelle et même en peau saine la présence d'anticorps fixés au niveau de la substance intercellulaire épidermique. Il s'agit de dépôts d'IgG parfois associés à des IgM et IgA. La fixation des fractions du complément (C3, C1q, C4) est inconstamment retrouvée.

- IFI : présence des anticorps circulants dirigés contre la substance intercellulaire (18) à des taux ± élevés corrélés à l'activité clinique.

8.2. Le Pemphigus Végétant :

Décrit par NEUMANN (1876), le pemphigus végétant présente quelques caractères particuliers, mais il doit être regardé comme une variété de pemphigus vulgaire qui représente 1 à 2% de toutes les formes. On décrit 3 modes de début (14) :

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

- par des végétations d'emblée, sans stade bulleux préalable ;

- par un pemphigus vulgaire devenant végétant en un second temps.

Les bulles au début sont des bulles flasques, se rompent et font place à des érosions sur lesquelles se développent en quelques jours des végétations mamelonnées, rouges, molles, suintantes, pouvant confluer et laissant sourdre une sérosité fétide et rappelant l'aspect de syphilides 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 généralité 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 (94) : le pemphigus végétant type Hallopeau, décrit en 1889 (89, 111) et qui peut être rattaché au pemphigus par des critères immunologiques (24).

8.3. Le Pemphigus Séborrhéique (de Senear Usher) (Pemphigus Erythémateux)

Forme spéciale de pemphigus, il débute à l'âge adulte. Il représente environ 8 à 10% de toutes les formes de pemphigus (116).

- les placards érythémato-squameux d'aspect séborrhéique rappellent la dermatite séborrhéique par leur aspect et leur localisation à la face (sillons naso-géniens, front), au cuir chevelu, aux régions medio-thoraxiques et interscapulaire.

- les bulles isolées ou groupées, sont de petite taille, flasques et très fragiles, faisant rapidement place à des érosions suintantes, puis à des croûtes jaunâtres, grasses ou sèches.

Des placards verruqueux peuvent simuler des verrues séborrhéiques (23).

Le signe de Nikolsky n'est souvent retrouvé qu'au voisinage des lésions bulleuses.

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.

Le prurit est fréquent, et à l'opposé du pemphigus vulgaire, précède souvent l'éruption.

Les muqueuses sont indemnes et les signes généraux absents.

8.4. Le Pemphigus Foliacé :

Décrit par CAZENAVE (1844), il représente 6% de toutes les formes de pemphigus. (19, 116).

Le pemphigus foliacé peut être divisé en deux sous types :

Le premier n'est pas endémique et se rencontre dans toutes les régions du globe.

Le second est au contraire endémique et sévit principalement en Amérique du Sud, et tout récemment des cas similaires ont été signalés en Afrique (Tunisie).

8.4.1. Pemphigus foliacé de CAZENAVE

Après un stade initial de décollement bulleux très superficiel se constitue en quelques semaines ou mois une grande erythrodermie exfoliante et suintante, où les rares bulles doivent être recherchées au fond des plis et au niveau des extrémités (92).

Il s'agit de bulles flasques et pâles. Les muqueuses sont indemnes.

Le diagnostic se pose avec toutes les érythrodermies exfoliantes.

8.4.2. Pemphigus foliacé brésilien (63)

Le pemphigus foliacé endémique (PFE) ou "Fogo selvagem" (FS) est une maladie cutanée 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 du kératinocyte (la desmogleïne 1) (41).

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"). Les cas prédominent chez des jeunes gens de n'importe quel sexe ou race., des cas familiaux ont été rapportés, ainsi que des foyers principaux de la maladie dans les zones rurales, sauvage et proches des rivières (existence d'une "mouche noire" Simulium Pruinorum dont le rôle dans la survenue est à discuter).

A Brasilia, on a observé surtout de septembre à mars, ce qui correspond dans cette région à la saison des pluies et à l'augmentation 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. Secondairement après quelques semaines voire des années, survient une erythrodermie exfoliante. Si les muqueuses sont respectées, l'atteinte des phanères (alopecie, altération ungueale) est fréquente. Les signes fonctionnels sont : le prurit, sensation de brûlures, douleurs.

En l'absence de traitement la mort survient en 2 à 30 ans dans près de la moitié des cas (124).

8.5. Le Pemphigus Herpétiforme

Il s'agit d'une variété de pemphigus qui se présente cliniquement comme une dermatite herpétiforme (c'est à dire des lésions érythémateuses ou papuleuses urticariennes surmontées de vésiculo-bulles. Le groupement en médaillon, en anneau, herpétiforme) et dont 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.

8.6. Spongiose à éosinophiles :

Il s'agit d'un aspect histologique, dans lequel l'épiderme est infiltré d'oedème 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 (33). Cliniquement, il s'agit de lésions annulaires pouvant simuler un érythème polymorphe.

8.7. Formes particulières :

8.7.1. Les Pemphigus induits :

8.7.1.1. Médicaments

L'existence de pemphigus induits (Pi) est bien établie et admise (130) depuis les premières publications de Degos et coll. en 1969 (35) et Hewitt et coll. en 1971 (35).

La plupart des cas concerne des malades traités par des médicaments thiols (médicaments à radical sulfhydrile).

Exemple d'étude : D penicillamine (56).

- Aspects cliniques (67) : dans la majorité des cas est réalisé un tableau de pemphigus de type 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 classique ou même d'une dermatite herpétiforme (15, 101).

Les lésions muqueuses sont peu fréquentes mais peuvent néanmoins être présentes.

- Aspects histologiques (67) : ils réalisent 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 acantholysées, infiltrat dermique périvasculaire. Un aspect de spongiose à éosinophiles a été souvent observé.

- Immunofluorescence (67).

* IFD : s'est toujours révélée positive sauf dans un cas (101) montrant une fluorescence inter-cellulaire avec l'IgG et/ou le complément.

* IFI : les anticorps anti-substances intercellulaires circulants sont présents dans la majorité des cas mais leur titre est généralement peu élevé.

* Médicaments (autres)

- Pyritinol (encéphabol*) : utilisé autrefois comme psycho stimulant et actuellement comme le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (72).

- Captopril, inhibeur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine utilisé dans le traitement de l'HTA (32) comportant également un radical sulfure.

- Penicilline : qui a été considérée comme agent responsable dans 3 cas de pemphigus (48).

- Rifampicine : qui a été impliquée dans un cas de pemphigus (53).

- Thiopromine : 1 cas (5)

- Association Propranolol-Meprobamate (54) donnant un aspect de dermatite herpétiforme à propos de 1 cas.

- β bloquant (Practolol) (31).

- Il faut rappeler enfin que des anticorps anti substance intercellulaire circulants ont été retrouvés en règle à des taux très faibles lors des toxidermies induites par divers médicaments (Phenolphthaléine, Chlorpromazine, Phenyl-butazone, salicylés, Chloramphénicol etc ...).

Le problème est différent car il n'existe aucune manifestation clinique de pemphigus. (67).

8.7.1.2. Les Pemphigus induits par les radiations ultra-violettes :

Une agression physique minime tel qu'un coup de soleil a été noté dans les antécédents de certains malades atteints de pemphigus (28).

Depuis lors de nombreux travaux on étudie le mécanisme d'action des radiations ultra-violettes au cours des dermatoses bulleuses (29, 115).

Ainsi GRAM, en 1965, a induit une acantholyse en peau saine chez un sujet atteint de pemphigus foliacé quelques heures après irradiation par les rayons UV à dose minimale érythémateuse.

M GROB et coll. (79), ont rapporté un cas de pemphigus post-radiothérapie d'un carcinome basocellulaire.

8.7.1.3. Les Pemphigus après brûlure :

De rares observations mentionnent la survenue d'authentiques pemphigus à la suite de brûlures récentes ou anciennes. Ces pemphigus sont caractéristiques, avec une acantholyse et des anticorps anti substances intercellulaire. Les lésions restent d'abord localisées au territoire de la brûlure puis s'étendent au reste du tégument.

CHORZELSKY et coll. (28) en ont rapporté deux cas et un cas a été rapporté par KUDEJKO et coll. Mais du fait de la rareté de ces observations, on ne peut établir une conclusion formelle.

8.7.2. Le Pemphigus de l'enfant et de l'adolescent :

Dans ce cadre, deux grands groupes sont distingués :

- d'une part, les pemphigus relevant de la zone endémique brésilienne sont nombreux, sur 460 cas VIEIRA en 1942 on note 18% des cas débutant avant 14 ans.

- d'autre part, les formes sporadiques en dehors des zones d'endémie sont rares car nous avons trouvé seulement 37 cas dans la littérature (3, 40, 95, 126).

Comme chez l'adulte, plusieurs variétés de pemphigus peuvent être distinguées chez l'enfant : nous avons colligé dans la littérature 23 cas de P.V, 2 cas de P à spongiose à éosinophiles, 11 cas de pemphigus superficiel ou érythémateux :

* sur 23 P.V : 9 filles et 14 garçons. L'âge de début se situe en moyenne à 12 ans.

* P à spongiose à éosinophile : 1 fille et 1 garçon de 3 ans.

* P séborrhéiques : 9 garçons et 3 filles de 1 an et 1/2 à 15 ans.

Un cas de pemphigus superficiel induit par amoxicilline est rapporté par Toan (132).

9. Démarche diagnostique

9.1. Interrogatoire et Examen clinique :

9.1.1. Interrogatoire : Il est d'un apport précieux et permet de préciser :

- le début de la maladie,
- les circonstances d'apparition des lésions,
- le siège de début des premières lésions,
- la notion de prise médicamenteuse.

9.1.2. Examen clinique : un bon examen clinique portera sur la peau. On apprécie :

- l'état des muqueuses buccales +++,
- le nombre de bulles, apprécié quotidiennement,
- la taille des bulles,
- le contenu des bulles,
- le signe de Nikolsky : un frottement appuyé de la peau détache la couche superficielle de l'épiderme sous forme d'une mince pellicule. Si ce signe peut se voir dans d'autres dermatoses, et n'est pas constant dans le pemphigus, il n'en conserve pas moins une valeur sémiologique indéniable ;
- l'état général sera apprécié (poids, fonction cardio-vasculaire, ATCD, âge).

9.1.3. Le Cytodiagnostic de Tzanck :

L'examen cytologique a été introduit par Tzanck en 1947 (128). C'est un examen simple, économique et rapide de toutes les formes de pemphigus.

Il doit être un réflexe devant une ulcération traînante de la muqueuse buccale ou 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 lames et coloré au MGG (May-Grün-Wald-GIEMSA) 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, très basophiles, à noyaux boursoufflés, à 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" (74).

Leur noyau hypertrophié riche en chromatine, contient de gros nucléoles présentant des anomalies nucléaires.

Le cytodagnostic de Tzanck ne doit pas remplacer l'examen histologique. Il n'a qu'une valeur d'orientation puisque diverses affections vésiculo-bulleuses et pustuleuses de pathogénie différente comportent parfois quelques cellules acantholytiques qui peuvent prêter à confusion (102).

9.1.4. Histologie :

La bulle du pemphigus, a deux caractères essentiels : elle est intra-épidermique, et résulte d'un processus d'acantholyse.

* la bulle intra-épidermique : elle a été décrite par Achille Civatte en 1943. Le niveau de formation de la bulle au sein de cette couche épidermique varie suivant le type de pemphigus. Selon cette variation du siège de la bulle, l'on a pu classer les pemphigus en pemphigus superficiels et profonds (voir tableau classification).

* l'acantholyse : elle a été décrite par Auspitz en 1881 ; elle consiste en une rupture des lésions intercellulaires des kératinocytes. Les ponts d'union se désagrègent, et disparaissent, les cellules épineuses se trouvent dissociées et un certain nombre d'entre elles tombent dans la cavité de la bulle. Les tonofilaments intra-cellulaires se condensent autour du noyau, les cellules deviennent arrondies, volumineuses et présentent surtout des altérations cytoplasmiques dégénératives avec de gros noyaux irréguliers. La sérosité qui remplit la bulle, renferme outre les cellules acantholysées, des lymphocytes, des histocytes et les polynucléaires surtout éosinophiles.

9.1.5. Diagnostic immunologique :

Deux réactions immunologiques sont utilisées pour le diagnostic du pemphigus.

9.1.5.1. l'immunofluorescence (IF) : les études immunologiques faites par BEUTNER et JORDON en 1964 (17) ont découvert 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.

La recherche des auto-anticorps est ainsi effectuée par l'immunofluorescence indirecte et par l'immunofluorescence directe

- l'immunofluorescence indirecte (IFI) : le sérodiagnostic est basé sur la recherche des anticorps circulants anti-substances intercellulaires 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, oesophage de singe).

Après incubation, les coupes sont lavées (pour éliminer les anticorps non fixés), puis recouvertes d'un serum 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, des 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. Il a été noté que le titre des anticorps est très élevé dans le pemphigus foliacé notamment le pemphigus foliacé "marocain" non endémique (10 fois plus élevé que dans le pemphigus vulgaire) et dans le pemphigus foliacé endémique brésilien (123).

* Valeur pronostique : plusieurs auteurs s'accordent à penser que le séro-diagnostic présente un outil de surveillance de l'évolutivité du pemphigus. Dès 1965, BEUTNER et JORDON ont souligné l'intérêt de suivre le taux des anticorps sériques du pemphigus pour surveiller l'évolution de la maladie.

- l'immunofluoresce directe (IFD) :

Elle permet de mettre en évidence en peau lésée en zone périlésionnelle et même en peau saine, la présence d'anticorps fixés au niveau de la substance intercellulaire épidermique.

* Technique :

Elle 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 parfois associées à des IgM ou à des IgA.

Le complément total ou les fractions du compléments : C₃, C_{1q}, C₄ et les proactivateurs de C₃ peuvent être détectés mais de façon inconstante (Hashimoto et coll. ... 1978).

* La sensibilité : est considérée par la plupart des auteurs comme excellente (24, 39). Les examens négatifs correspondent à des pemphigus en rémission post-thérapeutique.

* La spécificité : la spécificité des anticorps fixés à la substance intercellulaire de l'épiderme est également excellente.

* Résultats : en fonction des formes cliniques de pemphigus :

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

- dans le pemphigus foliacé, la fluorescence intercellulaire est fréquemment superficielle, uniquement sous cornée ;

- dans 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 picroformol de BOUIN perd la plupart des antigènes ; le spécimen de peau doit donc être plutôt congelé, sans fixation préalable dans de l'azote liquide et conservé entre -20°C et -70°C.

S'il n'est pas possible de congeler immédiatement le spécimen dans de l'azote liquide, ou si le spécimen doit être expédié à un laboratoire distant du milieu de prélèvement, l'utilisation de d'un milieu de transport salin (milieu de Michel) (139) permet de le conserver de manière très satisfaisante jusqu'à 7 jours sans altérer ni ses propriétés anti-géniques, ni sa morphologie.

- l'immunoperoxydase (IP)

C'est une technique comparable à l'IF, utilisant comme marqueur une enzyme qui est la peroxydase. Elle s'est développée en 1966 par ARRAMEAN et coll. (8).

Comme en l'immunofluorescence, l'immunoperoxydase peut être réalisée en réaction directe ou en réaction indirecte.

Le principe de la réaction est le même que celui de l'IF. Elle utilise comme conjugué une immunoglobuline humaine marquée par la peroxydase. L'activité peroxydasique du conjugué est révélée lors de l'adjonction du 3-3' diaminobenzidine en présence de H₂O₂ (milieu de GRAHAM-KARNOVSKY).

Son intérêt est de pouvoir se pratiquer sur biopsie incluse en paraffine, donc de supprimer l'étape de congélation. Elle n'est cependant pas encore de réalisation courante.

10. Diagnostic différentiel

10.1. Pemphigus vulgaire : cliniquement, il faut surtout discuter :

10.1.1. 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.

- 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.

10.1.2. La dermatite herpétiforme :

. Cliniquement : cette maladie atteint en général les malades jeunes et se caractérise par un polymorphisme lésionnel avec des petites bulles sur bases érythémateuses à groupement herpétiforme, avec un prurit intense, respectant le plus souvent les muqueuses, sans signe de Nikolsky, sans atteinte de l'état général.

. Histologiquement : on note au cours de cette maladie, une bulle sous-épidermique, sans acantholyse et avec des nids de polynucléaires neutrophiles au sommet des papilles.

. Immunologiquement : on trouve en IFD, des dépôts d'immunoglobuline 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 glutène. En effet, il existe dans la plupart des cas : 80% des cas lorsque les biopsies sont multiples (123), une atrophie villositaire avec infiltration lymphocytaire du grêle sensible au régime sans glutène (le plus souvent en rapport avec une maladie coeliaque inapparente).

10.1.3. La dermatite à IgA linéaire : voisine de la dermatite herpétiforme, survient également chez l'enfant. L'IFD révèle un dépôt linéaire d'IgA au sommet des papilles dermiques, elle répond également aux sulfamides (dapsone).

10.1.4. Le pemphigus chronique bénin familial ou maladie de Hailey-Hailey

Qui est une affection familiale bénigne avec acantolyse mais sans altération dégénérative des cellules et sans anticorps, anti-substances intercellulaires, touchant uniquement les grands plis (aines, aisselles, cou, avec aspect en "Rhagade").

10.1.5. La dermatite bulleuse mycosynechiante et atrophiante de Laortat Jacob

Où cliniquement, les lésions oculaires prédominent et sont à type de bulles conjonctivales et de synéchies conjonctivo-palpébrales.

Histologiquement, la bulle est sous-épidermique et ne s'accompagne pas d'acantholyse. L'IFD trouve des dépôts linéaires d'immunoglobuline (IgG, IgM, IgA) ainsi que des fractions du complément au niveau de la membrane basale.

10.1.6. Toxidermie :

La notion de prise médicamenteuse comme facteur déclenchant et l'évolution favorable à la suppression du médicament causal, les nécroses kératinocytaires à l'histologie.

10.1.7. Un lichen plan bulleux : (fréquent chez l'Africain)

Bulles sur peau erythémateuse papuleuse et prurigineuse, cicatrices pigmentées post-bulleuses.

Histologie : bulle sous épidermique, grignottement de la basale par les lymphocytes, disparition des fibres élastiques.

10.1.8. Les autres diagnostics à évoquer :

- le prurigo bulleux
- érythème polymorphe
- porphyrie.

10.2. Pemphigus Végétant :

Au début, le diagnostic différentiel du pemphigus végétant ne diffère pas de celui du pemphigus vulgaire.

A la phase végétante, lorsque le décollement bulleux n'est pas visible, on devra éliminer les syphilides secondaires, la tuberculose et les toxidermies végétantes dues aux halogènes : iodes et bromes.

Mais en règle, l'examen histopathologique et surtout les données immunologiques permettent de résoudre facilement le problème.

10.3. Pemphigus Séborrhéiques de SENEAR USHER :

On élimine facilement les eczématides séborrhéiques. Quant au lupus érythémateux, il peut prêter à confusion, mais, l'examen histologique et surtout l'immunofluorescence permettent de trancher. Pour certains, l'association pemphigus séborrhéique et lupus érythémateux est fréquente.

10.4. Pemphigus Foliacé

A la phase de début, le diagnostic se pose avec les autres dermatoses bulleuses.

A la phase d'état, c'est le problème du diagnostic des erythrodermies exfoliatives (Toxidermies, forme érythrodermique d'une dermatose : psoriasis, eczéma, lichen plan, hémato-dermie...).

10.5. Pemphigus Herpétiforme :

Le diagnostic différentiel se pose avec la dermatite herpétiforme. L'histologie de spongiose à éosinophiles et l'immunologie permettent de résoudre le problème.

11. Pemphigus et Pathologie Associés :

11.1. Association du pemphigus aux autres dermatoses bulleuses :

KNIGHT et coll. en 1976 (83), Baranco en 1974 (10) Floden et Gentelé en 1955 (45) ont montré des associations de pemphigus avec une spongiose à éosinophiles.

D'autres associations sont décrites : pemphigus avec une dermatite herpétiforme EMMERSON et WILSON Jones 1968 (43), Dermatose de GROVER 1973 (38) ou avec une pemphigoïde bulleuse CHOIZELSKE 1974 : 3 cas, Harrington 1978 (60).

11.2. Association pemphigus - thymome et/ou myasthème :

Depuis le premier cas rapporté par KOUGH et BARNES en 1964, l'on en denombre plus d'une vingtaine de cas publiés.

Les associations myasthénie - Thymome - pemphigus sont rares mais non exceptionnelles. Des associations incomplètes : pemphigus et myasthénie sans thymome, pemphigus et thymome sans myasthénie, peuvent être observées. Les différents cas ont été colligés dans la littérature par Touraine (131) et Souteyran (112). Dans cette étude, il ressort que cette association se voit avec une nette prédominance chez l'homme (72% des cas), le plus souvent entre 40 et 50 ans (2/3 des cas).

- Cliniquement : le tableau est le plus souvent celui d'un pemphigus superficiel ou celui d'un vulgaire, plus rarement celui d'un pemphigus foliacé. Celui d'un pemphigus à spongiose à éosinophiles peut être rencontré (123).

L'apparition de la maladie thymique peut être parallèle à celle du pemphigus ou la précéder de quelques mois à 19 ans. A l'inverse, le pemphigus peut précéder la myasthénie et le thymome.

La thymectomie améliore presque toujours la myasthénie mais agit de façon variable sur le pemphigus.

- Immunologiquement : les anticorps anti-substance intercellulaire sont constamment retrouvés. Il faut signaler que dans de rares cas, l'IFD décèle des anticorps anti-substance intercellulaire chez les malades atteints de myasthénie, grave sans lésion cutanée.

11.3. Pemphigus + lupus érythémateux disséminé

L'association de pemphigus séborrhéique et lupus érythémateux aigu avec traduction clinique et biologique demeure tout à fait exceptionnelle. (27).

Mais grâce à des examens biologiques systématiques, l'on a retrouvé au cours d'un pemphigus de SENEAR USHER des stigmates purement biologiques soit d'une maladie lupique systématique soit d'un lupus érythémateux chronique : anticorps anti-nucléaires, dépôts d'IgG et C₃ à la jonction dermo-épidermique et exceptionnellement cellules LE.

Thivolet et coll. en 1977, quant à eux, ont découvert des stigmates immunologiques d'un pemphigus au cours d'un lupus érythémateux chronique.

Grunwald et coll. en 1984 (55) ont trouvé chez un malade âgé de 74 ans atteint de pemphigus vulgaire un taux élevé d'anticorps anti-nucléaires.

Fong et coll. ont publié en 1985 (51) un cas d'association de pemphigus vulgaire et de lupus érythémateux systémique observé chez une femme âgée de 59 ans.

11.4. Pemphigus + néoplasie viscérale cutanée ou lymphome malin

Dans ces associations, le plus souvent, il s'agissait de pemphigus vulgaire et plus rarement de pemphigus séborrhéique.

Dans plus de la moitié des cas, il s'agit d'affections malignes du système lymphoïde, ou d'angiosarcome de Kaposi (106).

Les autres cas concernent des néoplasies de divers organes : utérus (chorio-carcinomes, cancer de l'endomètre, ovaire, sein (78), estomac oesophage, bronches et voies urinaires.

ANHALT et coll. (7) ont rapporté 5 patients ayant un pemphigus associé à un cancer (lymphomes, LLC : leucémie lymphoïde chronique, thymome, sarcome). Ces pemphigus étaient particuliers par la présence d'un prurit, de lésions à type d'érythème polymorphe et à l'histologie une dégénérescence vacuolaire de la basale avec nécrose kératinocytaire associées à l'acantholyse. Dans ces cas de pemphigus paranéoplasiques, la tumeur pourrait sécréter un auto-anticorps déclenchant l'auto-immunisation, celle-ci étant pérennisée par la baisse des fonctions immunitaires induites par la néoplasie.

L'association d'un pemphigus à une néoplasie doit maintenant faire étudier les spécificités antigéniques des auto-anticorps. A défaut la recherche d'auto-anticorps circulants sur l'épithélium de vessie pourrait être suffisante pour dépister les anticorps des pemphigus paranéoplasiques (7).

11.5. Les autres associations : elles sont resumées dans le tableau ci-dessous mais une association fortuite ne peut être exclue.

	Auteur	Type de pemphigus	Maladie associée
1973	Mackie (132)	Pemphigus buccal typique + spongieuse à éosinophile	Anémie de Biermer
1974	Basler (11)	Pemphigus séborrhéique	Adénome parathyroïdien
1979	Wallach (135)	Pemphigus vulgaire	Syndrome sec de Gougerot-Sjögren
1979	Falk Es (47)	Pemphigus foliacé	Polyarthrite Rhumatoïde et syndrome de Sjögren
1980	Neumann Jensen (103)	Pemphigus vulgaire	Lichen plan oral
		Pemphigus foliacé	Lichen plan oral
1981	Blanchet et coll. (22)	Pemphigus superficiel	Thymome+syndrome néphrotique + biologie lupique
1982	Levine (93)	Pemphigus foliacé	Maladie de Basedow
1982	Ruocco (117)	Pemphigus foliacé	Hémophilie A
1985	Rosin (118)	Pemphigus foliacé	Pelade
1985	Lee (34)	Pemphigus foliacé	Psoriasis
1986	Kahna (86)	Pemphigus foliacé	Goitre multinodulaire toxique
1989	Lauvrances (96)	Pemphigus vulgaire	Sclérodémie

12. Traitement :

Le traitement du pemphigus comporte :

- des mesures générales,
- un traitement symptomatique, local et général,
- le traitement proprement dit reposant essentiellement sur la corticothérapie.

12.1. Les Mesures Générales :

12.1.1 Hospitalisation des malades :

Pour certains, l'hospitalisation s'impose même dans les formes limitées vu la gravité de la maladie, la nécessité des soins locaux bien conduits et l'importance du traitement général (102).

12.1.2. Correction des désordres hydroélectrolytiques :

Elle peut se faire soit par voie orale, soit par perfusions le moins prolongées possibles, le risque de septicémie étant majoré par celle-ci (30).

L'utilisation d'une nutripompe facilite énormément la tâche (24) dans les formes les plus graves.

12.1.3. Lutte contre l'infection :

Comme pour les grands brûlés, l'infection est un risque essentiel chez les sujets atteints de pemphigus cutanéomuqueux étendu.

L'antibiothérapie ne doit en aucun cas être systématique, elle n'est de mise que lorsque l'infection est manifeste (30, 90).

12.2. Le traitement local :

Il consiste :

- en l'ouverture des grosses bulles qui provoquent une sensation de tension pénible.

- à pratiquer des bains de permanganate de potassium à 1/10000 une à deux fois/j suivis de badigeonnage par des colorants (eosine aqueuse, solution de Milian, solution aqueuse de Nitrate d'argent à 1% etc...).

- dans les cas de lésions buccales, pratiquer des bains de bouche avec des antiseptiques non irritants suivis d'attouchement avec une préparation corticoïde en solution et éventuellement des anesthésiques locaux type Xylocaïne visqueuse.

12.3. Le traitement de fond :

Le traitement du pemphigus reste axé depuis 1950 sur la corticothérapie générale (129).

Ce traitement institué pendant une longue période est grevé d'une lourde morbidité chez les patients (104').

Les différents essais thérapeutiques, ces dernières années, ont surtout cherché à évaluer plus précisément l'intérêt éventuel des thérapeutiques dites "adjuvantes" pouvant permettre une épargne de corticoïdes.

12.3.1. La Corticothérapie :

Le traitement du pemphigus n'était pas satisfaisant jusqu'à la venue des glucocorticostéroïdes dans les années 1950. Avant cette disponibilité, la mortalité de pemphigus était de l'ordre de 60 à 90 % (26).

Si l'emploi des corticoïdes a permis de transformer le pronostic du pemphigus, les complications inhérentes à ces traitements sont aujourd'hui la cause d'une grande partie des décès, notamment du fait de complications infectieuses (selon Ahmed et coll. (4)). Dans une revue générale récente, des 84 malades qu'il traite et suit depuis 1961 (90) Lever distingue 6 décès sur les 84 malades par suite des conséquences des hautes doses de corticoïdes.

L'effet bénéfique majeur est lié à leur capacité de diminuer les degrés d'autoanticorps (6').

Les tout premiers régimes de traitement mirent l'accent sur l'importance d'employer efficacement des doses élevées de glucocorticostéroïdes pour ramener la maladie active rapidement sous contrôle.

- Lever et White suggèrent une dose d'attaque de prednisone avec 120 à 180 mg/j chez les patients avec maladie grave, si pas d'amélioration des augmentations de 60 à 120 mg tous les 5 jours seront possibles jusqu'à ce que de nouvelles lésions cessent d'apparaître.

Ils recommandèrent que la dose exigée pour contrôler la maladie soit continuée de 6 à 8 semaines après guérison totale ensuite maintenir à une dose fixe (88).

Utilisant ce régime, le contrôle de la maladie fut efficace, mais les effets secondaires de la thérapie des corticostéroïdes pouvant aller de l'ordre de 500 à 1000 mg de prednisone par jour devinrent un problème clinique majeur. Les effets secondaires des stéroïdes étant nombreux (voir plus loin).

- Pour Bystryn 1984 (25), la thérapie commence avec 80 mg/j de prednisone donnée en une seule prise. La dose totale est augmentée de 50% tous les 4 ou 7 jours selon la rapidité de la progression jusqu'au contrôle de l'activité de la maladie. La prednisone est donnée en doses fractionnées trois fois/j, quand le total de la dose journalière est supérieure à 120 mg.

- Selon Lever (88) le traitement d'attaque s'il est bien supporté est poursuivi 6 à 8 semaines jusqu'à l'obtention d'une amélioration clinique. La décroissance pouvant se faire par le schéma préconisé par HADIDA et coll. (1970) et DEGOS (1977) avec une diminution d'1 mg tous les 4 à 8 jours en fonction de la surveillance immunoclinique en adoptant une dose minimale de 10mg par jour ou de 20 à 30 mg un jour sur deux.

Complications de la Corticothérapie générale

Elles sont multiples (voir tableau ci-dessous).

* Les plus couramment rencontrées dans notre étude sont :

- le diabète bien souligné dans des séries d'étude (8, 39, 104'), reste une complication fréquente (27%). Il s'agit d'un diabète cortisoné sensible ou non aux antidiabétiques oraux (glucophage et/ou glucidoral) et qui souvent nécessite un recours à l'insuline.

Ce diabète regresse le plus souvent lors de la dégression des corticoïdes.

- Complications cardio-vasculaires :

. HTA : les corticoïdes viennent le plus souvent aggraver une HTA déjà existante.

Cette HTA amène à associer au traitement corticoïde un anti-hypertenseur le plus souvent central.

. Insuffisance cardiaque

- les complications neuropsychiques : sont plus fréquentes en cas de traitement par soludecadron (42,9% sur étude faite sur 7 malades traités au soludecadron, thèse Doctorat : Tunisie Mars 1988 et 6,3% pour cortancyl, même étude de thèse).

- la septicémie a été observée chez 8 malades soit environ 12,7% (avec staphylocoque, klebsiella, cocco bacille, candida albican) selon la même étude de thèse.

- la prise pondérale : elle se voit aussi au décours de cette corticothérapie au long cour.

- les infections urinaires : de diagnostic difficile car les prélèvements bactériologiques sont dans la plupart du temps contaminés

- syndrome de Cushing

- complications parasitaires : surtout les anguilluloses malignes souvent mortelles.

. diarrhées amibiennes.

- complications digestives : ulcères gastro-duodénaux.

- autres complications mineures :

* acnées cortisoniques

* vergetures : surtout dans les cas où, à la corticothérapie générale, sont associés des corticoïdes locaux.

Complications de la Corticothérapie générale

1°) Complications infectieuses

a) Bactériennes

- conjonctivite
- abcès
- otites
- septicémie
- bronchite
- pneumothorax
- pleurésie bactérienne
- tuberculose
- staphylococcie de la face
- érysipèle.

b) Virales

- kératoconjonctivite
- verrues vulgaires
- herpès cornéen
- herpès du visage
- zona.

c) Mycosiques

- candidoses
- trichophyties
- pytiriasis versicolor.

d) Parasitaires

- anguillulose
- amibiase
- gâle.

2°) Complications digestives

- gastralgie
- gastrite congestive
- oesophagite
- ulcérations oesophagiennes
- ulcérations gastriques ou duodénales.

3°) Complications neuro psychiques

a) Complications mineures

- perturbation du sommeil
- anxiété
- troubles du comportement
- euphorie
- boulimie.

b) Accidents psychiatriques

- état d'agitation
- état dépressif
- délire
- hallucination
- confusion mentale
- tentative d'homicide.

4°) Complications métaboliques

- prise pondérale
- aspect cushingoïde
- diabète
- chute des cheveux
- ostéoporose
- HTA
- Hirsutisme
- vergetures
- ecchymoses.

5°) Autres complications

- Amenorrhée
- cataracte
- Acnée cortisonique
- Phlébite (due à l'alitement).

12.3.2. Le traitement adjuvant

12.3.2.1. Les immunosuppresseurs (64)

Les drogues immunosuppressives les plus couramment employées pour traiter le pemphigus sont : le cyclophosphamide (Endoxan), l'azathioprine (Imurel) et le méthotrexate.

* le Méthotrexate : a été introduit dès 1969 par Lever qui a bien codifié les règles de son emploi (123) :

- . la dose habituelle est de 30mg/semaine (89),
- . la voie musculaire est plus efficace que la voie orale, elle est également mieux tolérée,
- . la surveillance hématologique, ainsi que celle des fonctions hépatiques et rénales, doivent être rigoureusement et régulièrement effectuées (nécessité d'une PBH annuelle du fait du risque à bas bruit de cirrhose).
- . la durée du traitement est variable, elle est guidée par l'évolution clinique et immunologique.

Le méthotrexate représente un complément intéressant de la corticothérapie, permettant une réduction plus rapide de la dose d'attaque.

Actuellement l'utilisation du méthotrexate devient plus rare car favorise les infections (114).

* l'azathioprine et/ou le cyclophosphamide :
Sont employés à des doses de 50 à 150mg.

On pense qu'il y'a une période latente de 3 à 6 semaines avant que ces drogues ne deviennent efficaces.

Leurs avantages sont considérés comme étant des deux types suivants :

- seuls, ils pouvaient contrôler la maladie chez certains patients avec pemphigus moins sévère.

- employés de pair avec les stéroïdes, ils peuvent avoir un effet épargnant en corticostéroïdes chez des patients dans les cas plus graves.

Ces impressions sont basées sur des observations faites au niveau de patients individuels, mais malheureusement elles ne sont pas confirmées par des analyses statistiques de groupes importants de patients.

Cependant leur efficacité est largement admise. Au cours de leur traitement une surveillance hématologique et rénale est indispensable.

12.3.2.2 Les sels d'or

L'or est probablement la 2ème forme courante utilisée dans le traitement associé du pemphigus.

Ils furent tout d'abord introduits dans l'évaluation du pemphigus par Penneys et al. (108).

Un résumé de l'emploi des drogues a été publié par Penneys (109) : sur 18 patients traités par les sels d'or, l'amélioration a été notée dans 72% des cas, il n'y a pas eu de décès, les remissions complètes étaient vues chez 8 malades (44%).

Cependant, la majorité des patients traités par l'or y compris ceux traités par Penneys et al. ont reçu simultanément des corticoïdes. Il est aussi difficile voire même impossible de déterminer laquelle des 2 drogues est responsable et dans quelle proportion de cette amélioration. L'état de certains malades traités par l'or seul, par Penneys et al. s'est amélioré.

Posologie :

Injections intramusculaires hebdomaires. La posologie est de 60 mg/semaine. Si pas de réponse la dose peut être augmentée à 75 mg /semaine une fois la remission obtenue, le traitement d'entretien est de 0,05g / mois.

Mais leur utilisation doit tenir compte de l'existence d'effets secondaires dont les plus courants sont les effets hématologiques (leucopénie, thrombocytopénie, éosinophilie), la toxicité rénale (proténuirie), les réactions cutanées allergiques, d'autres effets plus rares (oculaires, pulmonaires, neurologiques, vasomoteurs) sont possibles. (1).

En résumé des travaux de Penneys les sels d'or seuls pourraient profiter à quelques patients dont la maladie est moins grave. Toutefois les sels d'or pourraient être une indication important en association avec les corticoïdes au Mali en cas d'effets secondaires du fait de son coût assez faible et de sa commodité relative d'emploi.

12.3.2.3. Les Plasmaphérèses

Il s'agit d'une méthode qui diminue les anticorps du sérum, bien que temporairement, elle a été employée avec succès pour traiter certaines maladies auto-immunes à base d'anticorps (13).

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 rechute.

La plasmaphérèse est une méthode relativement dangereuse avec notamment le risque viral transfusionnel (hépatites, sida, etc..). Elle a surtout comme intérêt de "passer un cap " chez les malades gravissimes.

12.3.2.4. La Dapsone (DDS, Disulone)

Ce médicament est utilisé pour traiter le pemphigus en Inde bien que les références actuelles de son usage dans cette maladie soient clairsemées, sauf pour les innombrables cas de rapport individuel et d'étude de petits groupes de patients (56).

Le pemphigus superficiel et le pemphigus avec spongiose à éosinophiles (66, 84), semble-t-il, répondent bien à la dapsone.

Recentement, un groupe de 9 patients de pemphigus foliacé furent traités par dapsone. 5 de ces patients, tous avec des taux bas ou négatifs d'anticorps circulants, répondirent au traitement par dapsone avec au moins une baisse de 50% au niveau des lésions pour deux semaines de traitement. (12).

La dapsone 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 (25).

Effets secondaires : anémie hémolytique surtout en cas de déficit en G6PD agranulocytose, toxidermie, hépatite cholestatique, méthémoglobinémie.

12.3.2.5. Corticoïdes Intralésionnels

Cette méthode est généralement employée comme un complément dans le traitement du pemphigus au Centre médical de l'Université de New York (25).

Cette méthode du traitement est pratique dans deux situations :

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

- 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 triamcinolone diluée à 3 ou 4 mg/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.

Une atrophie ou une dyschromie temporaire de la peau peuvent avoir lieu.

12.3.2.6. Les Beta bloquants

On relève quelques essais de traitement du pemphigus par les beta bloquants d'ailleurs associés aux corticoïdes = propranolol SNIGH et al. (125').

Le traitement, qui dure selon les cas de 30 jours à 1 an et demi n'est suivi d'aucune complication, il serait surtout efficace dans le pemphigus séborrhéique.

13. 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 du traitement adjuvant et surtout des immunosuppresseurs,
- . l'utilisation précoce du traitement et le diagnostic précoce des formes modérées de la maladie.

PEMPHIGUS AUTO-IMMUNS

ETUDE DE 15 CAS OBSERVES

A L'INSTITUT MARCHOUX

PATIENTS ET METHODES

I. PATIENTS ET METHODES

1°) PATIENTS

Ont été inclus dans cette étude tous les malades vus entre octobre 1990 et avril 1992 chez lesquels le diagnostic de pemphigus auto-immun a été affirmé sur les critères suivants :

- bullose chronique (durant plus de 2 mois),
- acantholyse intra-épidermique à l'histologie,
- un cytodiagnostics de Tzanck mais dont la négativité n'exclut pas le diagnostic,
- une immunofluorescence directe positive lorsqu'elle a été pratiquée,
- élimination d'une toxidermie et d'un Hailey-Hailey.

Ces critères ont permis de retenir 15 malades et d'assurer leur suivi.

2°) METHODES

Les caractéristiques de nos 15 malades sont inscrites sur des fiches portant le nom, le prénom, l'âge, le sexe, l'ethnie, l'origine, la profession et les renseignements cliniques.

Ainsi nos observations ont été rapportées dans un tableau les groupant suivant l'origine, le sexe, l'âge (tableau 1).

Chaque malade est soumis à un interrogatoire minutieux (voir en annexe) portant sur :

- les circonstances de début (prurit, cuisson, ou spontané)
- mode de début (cutané, muqueux ou cutané-muqueux)
- siège de début
- antécédents personnels pathologiques
- première poussée ou récurrence

et d'un examen clinique approfondi appréciant l'état de la peau, des muqueuses, des phanères, de l'état général, du signe de Nikolsky (tableau 2).

Tous nos malades ont eu au moins une biopsie cutanée d'une bulle jeune. Celle-ci a été examinée au microscope optique après coloration classique à l'hématéine éosine, safran et relue pour les besoins de la thèse.

Le cytodiagnostics a été pratiqué chez tous nos malades : le produit de grattage du plancher de la bulle cutanée ou muqueuse lorsqu'elle était présente est étalé sur lame et coloré au Giemsa.

L'examen microscopique montre typiquement un frottis riche en cellules malpighiennes dystrophiques encore appelés cellules de "TZANCK".

L'immunofluorescence directe a été pratiquée récemment chez 9 de nos patients. Là, le fragment biopsique de la peau péribulleuse est mis dans le milieu de transport "Michel" puis expédié dans les 3 jours qui suivent en France en vue de l'examen en immunofluorescence.

Le résultat de l'ensemble de nos malades pour histologie, le cytodagnostic et l'immunofluorescence directe sont consignés dans le tableau 3.

Les corticoïdes étant le traitement de base et compte tenu des effets secondaires de ces médicaments, un bilan pré-corticoïde a été effectué chez tous les malades, bilan comportant NFS, VS, glycémie, azotémie, transaminases, examen parasitologique (selles, urines), une radio des poumons, une IDR, un test VIH.

En plus, une cure de Minthazol a été effectuée chez tous les malades systématiquement (même après un examen de selles négatif).

Tous ont bénéficié d'un traitement général et des soins locaux.

Le traitement local a consisté en des bains de permanganate de potassium à 1/10000 suivi par des badigeonnages des lésions par de l'éosine aqueuse à 2% ou du nitrate d'argent à 1%. Des bains de bouche ou des antalgiques (Xylocaïne visqueuse) ont été prescrits en cas de lésion muqueuse.

Le traitement général a consisté en une corticothérapie chez tous les malades. Le dérivé cortisoné le plus utilisé est la prednisone associée au potassium et à un régime sans sel strict.

Une seule fois la dexaméthasone a été donnée mais les doses ont été exprimées en équivalence de prednisone.

Une surveillance clinique (tension artérielle, poids) et biologique (glycémie) était effectuée une fois par semaine au début.

Les immunosuppresseurs ont été parfois associés à la corticothérapie : un seul type a été utilisé (azathioprine = Imurel*) à la dose de 100 à 150 mg/jour pour une durée de 6 mois avec une surveillance régulière de la fonction hématologique et rénale.

Les sulfones (DDS = Dapsone) ont été essayés parfois seuls au départ puis associés aux corticoïdes à une dose variant entre 100 et 200 mg/jour avec une surveillance de la NFS. Les sels d'or (allochrysine) ont aussi été utilisés en association avec les corticoïdes avec une surveillance régulière de la fonction hématologique et rénale (NFS, plaquettes, urée, protéinurie).

L'antibiothérapie par voie générale a été associée presque dans tous les cas au traitement d'attaque. Le choix s'est en général porté sur les macrolides.

Les malades en cours de traitement sont régulièrement soumis à des contrôles cliniques (température, tension artérielle, poids et le comptage des bulles). Ce comptage de bulles est effectué quotidiennement chez les malades hospitalisés : il s'agit du principal argument de suivi de l'efficacité ou non du traitement.

NOS OBSERVATIONS

II. NOS OBSERVATIONS

Nous présenterons 6 observations détaillées, deux de chaque forme clinique (deux pemphigus vulgaires, deux pemphigus séborrhéïques, deux pemphigus foliacés).

Observation N°1

Femme de 30 ans, traitée en 1990 pour des ulcérations de la muqueuse buccale avec dysphagie importante et amaigrissement sans lésions cutanées.

Ces ulcérations étaient prises pour une angine et traitées par l'O.R.L. avec des antiseptiques locaux (Hextril) et antibiotiques (Pénicilline G 1M UI / jour pendant 10 jours).

Ce traitement entraîne une amélioration des lésions, et la patiente devait entrer quinze jours plus tard dans son village (Djénné).

Le 22/06/91 elle se présente à l'Institut MARCHOUX, dans un tableau d'éruption bulleuse généralisée avec de multiples ulcérations buccales et une dysphagie importante. Etat général altéré avec fièvre à 38° C et amaigrissement (perte de plus de 4 Kg).

A l'examen : on note de grosses bulles flasques à liquide clair voire purulent et un signe de Nikolsky positif sur tout le tégument.

Un cytodiagnostics de Tzanck a été effectué sur les ulcérations buccales et sur le plancher d'une bulle cutanée montrant la présence de nombreuses cellules acantholytiques.

Malade hospitalisée le 22/06/91 et est pratiquée chez elle, la biopsie cutanée sur une bulle récente (pour histopathologie) et sur peau péribulleuse pour IFD.

L'Histologie montre un décollement bulleux supra-basal avec acantholyse.

L'IFD pratiquée le 02/12/91 met en évidence un dépôt d'IgG intercellulaire .

Le diagnostic du pemphigus vulgaire est retenu (sans attendre l'IFD).

Traitement : Prednisone 1mg / Kg / j + 100 mg de DDS/j
Bain permanganaté, une couverture à l'érythromycine 1,5 g / j pendant 15 j et des bains de bouche au bicarbonate.

Xylocaïne visqueuse sur les ulcérations buccales. Au bout de 20 jours de traitement seules persistent les lésions muqueuses avec amélioration de l'état général.

L'introduction de Betneval glossette a entraîné une amélioration de la lésion muqueuse.

A 1 mois du traitement, un état de confusion mentale, d'euphorie s'est installé conduisant à une hospitalisation en service de psychiatrie. Elle reçoit comme traitement Tranxène 10 un comprimé tous les soirs, avec sa dose de cortancyl initialement baissée à 30 mg / j (45 mg au départ pour 45 kg). La patiente exige sa sortie de l'hôpital. Son état psychique s'étant amélioré, elle sort avec 30 mg de cortancyl / jour.

Nous apprenons 15 jours plus tard son décès après arrêt délibéré du traitement Cortancyl au profit du traitement traditionnel.

Observation N°2

Femme de 20 ans ayant présenté en janvier 1990 des lésions muqueuses qui ont été considérées comme une angine et traitées par Clamoxyl 500 (1g/j pendant 10 jours, puis Penicilline 1 million en IM/j pendant 20 jours).

D'autres traitements ont été tentés sans succès tels que Gentamycine 80, Bactrim ...

Après 1 mois d'évolution, apparition d'une éruption bulleuse cutanée faite de grosses bulles tendues à liquide clair intéressant surtout les membres, le visage, le thorax.

Vue en consultation en Unité Dermatologie le 21/11/91 dans un tableau d'altération de l'état général avec une fièvre à 38°, une éruption bulleuse de grosses bulles de survenue spontanée avec une tendance à la généralisation. Lésions muqueuses importantes avec gêne alimentaire.

Surinfection importante, Nikolsky +

Le cytodiagnostics pratiqué sur les ulcérations muqueuses buccales montre de nombreuses cellules acantholytiques.

L'histologie montre un décollement bulleux supra-basal avec image de spongiose à éosinophile.

L'IFD pratiquée le 29/11/91 montre un dépôt d'IgG intercellulaire.

Le diagnostic de Pemphigus vulgaire avec spongiose à éosinophile est retenu (avant le résultat de l'IFD).

A reçu 1 mg / kg / j soit 35 mg de prednisone, de la DDS 100 mg en association / j et de la Xylocaïne visqueuse pour les lésions buccales.

En 10 jours de traitement aucune lésion cutanée, et au 20^e jour les lésions muqueuses buccales avaient disparu.

Sort le 24/01/91 avec 30mg de cortancyl dans un état satisfaisant.

Actuellement elle est à 10mg de cortancyl en dose d'entretien depuis le 08/08/92.

Le bilan biologique est resté normal.

Observation N°3

Femme âgée de 60 ans. Reçue en Dermatologie le 11/02/91 pour des lésions squamo-croûteuses et prurigineuses évoluant depuis 2 mois localisées au visage, thorax et membres avec à ce niveau de petits décollements bulleux. Pas de lésions muqueuses.

Le cytodiagnostics pratiqué au niveau de la bulle cutanée met en évidence de nombreuses cellules acantholytiques.

L'examen histopathologique confirme le pemphigus superficiel avec un décollement bulleux sous corné avec acantholyse.

L'IFD non faite (non disponible à ce moment là).

Le diagnostic de pemphigus séborrhéique est retenu. Hospitalisée le même jour et mise sous 60 mg /j de cortancyl + 100 mg de DDS /j.

Une dégression rapide tous les 15 jours de 5 mg est effectuée et au bout de 3 mois une guérison est obtenue. La patiente sort de l'hôpital avec 10 mg de cortancyl et devait être revue au bout de 1 mois pour contrôle.

La malade n'est plus revenue. Nous avons appris son décès 2 mois plus tard.

A sa sortie, tout le bilan biologique effectué était normal.

Observation N°4

Femme de 50 ans vue en consultation pour la première fois en Avril 1991 pour une histoire de lésions squamo-croûteuses et prurigineuses du visage et du cuir chevelu.

Le diagnostic de dermite séborrhéique est posé et le traitement a été à base de Cidermex (Corticoïde local) en application une fois/j pendant 15 jours au bout desquels une amélioration est obtenue.

Un mois plus tard, suite à un prurit localisé au visage apparition de petites formations bulleuses avec une tendance à la généralisation en deux mois.

Hospitalisée le 20/09/91 pour éruption bulleuse généralisée avec un aspect squamo-croûteux du visage. Nikolsky +. Pas de lésions muqueuses.

A l'examen, un cytodiagnostics de Tzanck met en évidence des cellules acantholytiques.

Histologiquement : bulle intra-épidermique intra-granuleuse.
La cavité de cette bulle contient des polynucléaires neutrophiles et des cellules acantholytiques.

Existence d'un infiltrat inflammatoire avec des lymphocytes et polynucléaires neutrophiles.

L'IFD met en évidence le complément (Cs) intercellulaire.

Le diagnostic de Pemphigus superficiel est retenu et plus précisément de pemphigus séborrhéique (avec tendance à la diffusion).

Mise à 1 mg / kg de Cortancyl (60 mg/j) + 100 mg de DDS.

Bonne évolution sous traitement au bout de 3 mois. Sort avec 30 mg de Cortancyl.

Un diabète avec acidocétose, et une HTA, induits au cours du traitement ont amené un arrêt du traitement à l'hôpital du Point G où elle était hospitalisée (décembre 1991).

Une nouvelle rechute le 23/01/91 et rehospitalisation à l'Institut MARCHOUX. Elle est remise à 40 mg de cortancyl + 1 injection intra-musculaire de sel d'or à la dose de 0,05 g par semaine (avec au préalable une protéinurie - et dosage des plaquettes normal).

Un suivi de la patiente en Médecine Interne pour bilan HTA et diabète est effectué tous les 15 jours. Une thrombopénie asymptomatique à 16 000 survient et entraîne l'arrêt définitif des sels d'or.

Avec une dose actuelle de 20 mg de Cortancyl, il y'a aucune bulle.

Son diabète est équilibré actuellement sous glucophage et pour l'HTA un traitement par Aldactone est en cours.

Observation N°5

Un homme âgé de 63 ans avec un bon état général a présenté en avril 1991 suite à un prurit généralisé un aspect d'érythrodermie sèche desquamative ; hospitalisé le 15/08/91 et traité comme un eczéma érythrodermique aux corticoïdes locaux pendant 1 mois.

C'est au cours de ce traitement que sont apparus de petits décollements bulleux avec accentuation du prurit, bulles situées sur le thorax et le visage. Pas de lésion muqueuse.

Le signe de Nikolsky recherché en zone péri-bulleuse est positif.

Un cytodiagnostics sur le plancher d'une bulle montre de nombreuses cellules acantholytiques.

L'histologie d'une bulle récente montre d'une part (à la première biopsie) un clivage avec acantholyse dans la couche granuleuse.

La bulle contenant des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles puis intra-muqueux à la 2ème biopsie.

L'IFD montre des dépôts d'IgG intercellulaires.

Les examens ainsi pratiqués (cytodiagnostic, histo et IFD) en plus de l'aspect clinique des lésions ont permis de poser le diagnostic de pemphigus de type foliacé.

Il a été mis sous cortancyl 1 mg / kg soit 50 mg /jour pendant 15 jours puis association au traitement de sels d'or (allochrysine) à la dose de 0,05 mg / semaine (après un dosage des plaquettes normal et une protéinurie négative):

Après 3 mois de traitement : amélioration nette avec persistance quelques fois d'une à deux bulles aux avant-bras par jour.

Malade toujours hospitalisé et maintenu à une dose d'entretien de 30 mg avec une injection par mois d'allochrysine.

Sous traitement une poussée d'insuffisance cardiaque avec hypertension a été notée mais vite jugulée par le traitement : Aldomet + Lasilix.

Le bilan biologique est resté jusque là normal.

Le malade sort au mois de mars 1992 avec 30 mg de prednisone par jour et les sels d'or à 0,10 g / mois.

Nouvelle récurrence en mai suite à l'arrêt délibéré par le malade du traitement.

Rehospitalisé et remis à 40 mg de cortancyl par jour, arrêt des sels d'or.

Actuellement assèchement des lésions. Pas de bulles.

Observation N°6

Femme de 40 ans qui a présenté en janvier 1991 à la suite d'un prurit généralisé, une éruption bulleuse prédominant sur les membres et le visage avec une sensation de cuisson sous la peau. Pas de lésion muqueuse, état général altéré avec fièvre à 38°5.

A l'examen cutané, un polymorphisme lésionnel : des lésions pigmentées post bulleuses, des lésions squamo-croûteuses du visage et des bulles flaquas diffuses érythrodermiques à contenu trouble voire purulent.

Le signe de Nikolsky est positif.

Cytodiagnostic : présence de cellules acantholytiques nombreuses.

Histologie : décollement bulleux dans la couche cornée avec des images de spongiose à éosinophiles.

IFD non faite.

L'aspect histologique et clinique (tendance erythrodermique des lésions) ont permis de retenir comme diagnostic le pemphigus foliacé.

Traitement : Prednisone à raison de 1mg/kg associé à l'Imurel à la dose de 150mg/j et la DDS à 100mg/j. Ces deux derniers traitements ont été arrêtés 6 mois plus tard, leur effet ne se faisant pas ressentir clairement.

Bonne évolution sous traitement au bout de 6 mois.

Est actuellement à une posologie d'entretien de 30mg/j de Prednisone avec un suivi mensuel externe.

RESULTATS

III. RESULTATS

1°) La moyenne d'âge est de 47,6 ans (extrêmes : 20-63 ans.
(tableau 1)

2°) Sexe :

13 femmes soit 85 %
2 hommes soit 15 %.

(tableau 1)

3°) Ethnie : la plupart des ethnies du Mali sont représentées avec une certaine prédominance des peulhs (6 cas).

(tableau 1)

4°) Répartition géographique : les patients viennent de toutes les régions du Mali. Au total, aucune répartition géographique particulière n'a été retrouvée.

(tableau 1)

5°) Fréquence globale

Sur un peu plus de 8 millions d'habitants que compte le Mali, l'on a pu colliger 15 cas de pemphigus en 2 ans soit une fréquence = 0,10/100 000 hbts par an.

(tableau 1)

TABLEAU 1
CARACTERES GENERAUX

Malades	Age (en année)	Sexe	Ethnie	Origine géographique
1	40	F	Peulh	Bougouni
2	54	M	Dogon	Diankabou (Plateau Dogon)
3	45	F	Bambara	Bamako
4	55	F	Peulh	Djéné
5	20	F	Bambara	Bamako (Kati)
6	50	F	Bambara	Bamako
7	44	F	Peulh	Niafunké
8	60	F	Soussou	Guinée
9	37	F	Sarakolé	Sénégal
10	55	F	Ouolof	Sénégal
11	63	M	Bambara	Ségou
12	30	F	Peulh	Gao
13	60	F	Peulh	Bougouni
14	55	M	Bambara	Bamako
15	46	F	Peulh	Guinée

Au total la majorité des malades sont des femmes (13/15). L'âge varie entre 20 et 63 ans. Les Peulhs prédominent : 6 malades/15. La répartition géographique quant à elle ne montre aucune répartition particulière.

TABEAU 2

Malades	Clinique													Antécédents	
	Avant bulles			Phase bulleuse					Après bulles					Nombre d'épisodes	Autres Pathologies associées
	Prurit	Siège de début	Touto bulles	Volume maximum (en mm)	Lésion muqueuse	Nikolsky	Etat général	Température	Lésion unguéale	Erosions	Croûtes	Végétation	Autres		
1	Important	Membres visage	Général	50	0	-	conservé	38,5	0	--	++	(-)	peau aspect normal (PAN)	1	(-)
2	Important	Général	Général	15	0	-	conservé	Normale	0	absentes	--	(-)	peau aspect normal (PAN)	3	(-)
3	Important	visage	Général	10	0	-	conservé	Normale	0	absentes	--	(-)	PAN	1	(-)
4	Absent	Tronc	Curculeux cou, membres	10	--	0	conservé	Normale	0	++	++	(-)	PAN	2	(-)
5	Absent	Muqueuse buccale	Tête, tronc, Membres	15	--	0	altéré	38°	0	++	absentes	(-)	Cicatrice pigmentée	1	(-)
6	Important	visage Curculeux	Général	10	0	-	légèrement altéré	Normale	0	++	--	(-)	PAN	1	H.T.A Diabète
7	Important	Tête Tronc	Tronc Membres	10	0	-	légèrement altéré	Normale	0	++	absentes	(-)	PAN	3	(-)
8	Important	Face, tronç, Membres	Face, pis, Membres	10	0	+	légèrement altéré	Normale	0	absentes	++	(-)	PAN	1	(-)
9	Important	Membres	Général	15	0	0	conservé	Normale	0	absentes	++	(-)	PAN	2	(-)

TABLEAU 2 (Suite)

Malades	Clinique													Antécédents	
	Avant bulles		Phase bulleuse						Après bulles					Nombre d'épisodes	Autres Pathologies associées
	Prurit	Siège de début	Topo bulles	Volume (mm) (en mm)	Lésion muqueuse	Nikolsky	Etat général	Température	Lésion Ungueale	Erosions	Croutes	Végétation	Autres		
10	Important	Visage plis	Visage, tronc plis, membres	(5)	0	+	altéré	39°	0	++	++	(-)	PAN	1	(-)
11	Important	Tronc, plis Membres	Tronc, plis Membres	(6)	0	0	altéré	38°	0	++	++	(-)	PAN	2	H T A Diabète
12	Important	Dos Visage	Général	(1)	0	+	conservé	Normale	0	absentes	++	(-)	PAN	1	Insuffisance cardiaque
13	Important	Muqueuse buccale	Général	(5)	++	-	altéré	38°	++	absentes	absentes	(-)	PAN	2	H T A Diabète
14	Important	Visage plis	Visage plis, membres	(1,5)	0	+	conservé	Normale	0	absentes	absentes	(-)	PAN	1	(-)
15	Important	Général	Visage Membres, thorax	(6,5)	0	-	altéré	39°	0	++	++	(-)	PAN	1	H T A

Dans la majorité des cas le prurit inaugure le début de la maladie (13/15). Les bulles une fois constituées sont en général des bulles de l'ordre de 3 à 6mm. Le signe de Nikolsky tamoin d'une fragilité épidermique est quasi constant (13/15). L'état général est quelques fois altéré dans le cas de lésions étendues + lésions muqueuses. Les récurrences sont fréquentes; témoignage que le pemphigus est une maladie chronique.

TABLEAU 3

DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES

Malades	Histologie			Cytodiagnostic de TZANCK		Immunofluorescence directe (IF)
	Niveau de décollement bulleux	Spongieuse à éosinophile	Cellules acantholytiques	Peau	Muqueuse	Sur peau péribulleuse
1	Sous corné	+++	+++	+		non faite
2	Corps muqueux Malpighie	—	+++	+		non faite
3	Suprabasal	+++	+++	+		non faite
4	Sous corné	++	++	+		marquage ICS épidermique par IgG
5	Suprabasal	+++	+++	Non fait	+++	Marquage ICS des follicles pileux par IGG
6	Sous Granuleux	—	+++	+		C3 isolé ICS suprabasal
7	Partie moyenne du corps muqueux	—	+++	+		non faite
8	Pas de bulle	+++	—	+		IgG, IgA, C3 sur toute la hauteur de l'épiderme ICS
9	- sous granuleux - intraépidermique suprabasale	—	+++	+		IgG ICS épidermique
10	partie moyenne du corps muqueux	—	+++	+		non faite
11	pustules sous cornée, puis bulles sous cornée	—	+++	+		IgG, C3 granuleux ICS épidermique
12	couche granuleuse puis intra muqueux	—	+++	+		IgG, ICS sur toute la hauteur de l'épiderme
13	Suprabasal	—	+++	+	+++	IgG ICS toute la hauteur épidermique
14	Sous granuleux	—	+++	+		non faite
15	Sous corné	—	+++	+		IgG, IgA, C3 sur ICS hauteur entière de l'épiderme

Malades	Poids (kg)	Corticostéroïde				Disulone			Immunosuppresseur (Imurel)			Sels d'or (allicrycine)	
		Dose d'attaque (en mg/kg)	Effets secondaires	Rapacité de disparition des bulles (en jours)	Traitement d'entretien (en mg)	Dose d'attaque (en mg)	Effets secondaires	Dose d'attaque (en mg)	Durée traitement (en mois)	Tolérance	Dose d'attaque (en g/semaine)	Effets secondaires	Traitement d'entretien
1	47	-	-	48	30	100	---	150	6	bonne			
2	57	-	-	60	10								
3	63	-	-	40	15								
4	78	1g puis 1,5		90	5								
5	37	-	-	22	10	100	---						
6	60	-	H.A., diabète	30	20	100	---					0,10	
7	50	-	-	60	30	100	---	100	6	bonne			
8	70	-	-	48	10	100	---	150	6	bonne			
9	95	1/2	-	30	10		---						
10	87	1g puis 1,5	-	persiste	persiste	200	---	150	6	bonne			
11	105	-	H.A., diabète	25	25	200	---					0,10	
12	50	120mg puis 100	INSUF. CARD. HTA, diabète, dysentérie	persiste	---	100	---					0,10	
13	45	-	H.A., diabète, psychose (cécobée)	40	40	100	---						
14	52	-	-	30	arrêt (cécobée)	100	---						
15	52	-	H.A.	30	---		---					0,10	

TABLEAU 5

Répartition du Sexe selon les formes cliniques

Formes cliniques	Femme	Homme
Pemphigus vulgaire	4 (100%)	0
Pemphigus foliacé	4 (80%)	1 (20%)
Pemphigus séborrhéique	4 (80%)	1 (20%)
Inclassable	1	0

PV : 100 % (4/4 malades) chez la femme.

PF : 80% (4/5 malades) chez la femme
20% (1/5 malades) chez l'homme.

PS : 80% (4/5 malades) chez la femme
20% (1/5 malades) chez l'homme.

On note une nette prédominance du sexe féminin pour les PAI en général, soit 86,66%, retrouvée dans toutes les formes cliniques.

TABLEAU 6

Etude de l'âge selon les formes cliniques

	Pemphigus vulgaire	Pemphigus foliacé	Pemphigus séborrhéique	Forme inclassable
Effectif (nbre de cas)	4	5	5	1
Moyenne d'âge dans notre série (an)	33	55	50	60

La moyenne d'âge dans le pemphigus foliacé est la plus élevée (55 ans), viennent ensuite et par ordre décroissant celle du pemphigus séborrhéique (50 ans) et du pemphigus vulgaire (33 ans). Le pemphigus vulgaire semble survenir chez des sujets plus jeunes.

Répartition suivant nos formes cliniques

	Pemphigus vulgaire	Pemphigus foliacé	Pemphigus séborrhéique	Forme inclassable
Nombre de cas	4	5	5	1
Total %	26,60	33,30	33,30	6,66

Parmi les 15 pemphigus :

- 4 sont des pemphigus vulgaires \approx 27%
- 5 sont des pemphigus foliacés \approx 33%
- 5 sont des pemphigus séborrhéiques \approx 33%
- 1 cas de forme inclassable \approx 7%.

Cette classification s'est faite de la façon suivante :

Profond -----> P. profond (suprabasal)	Vegetation = P. végétant Bulles = P. vulgaire disséminées
Histologie	
Superficiel (sous cornée ou -----> P. superficiel sous granuleux)	erythrodermie (P. foliacé) non érythrodermique prédominant surtout zones séborrhéiques (P. séborrhéique)

Il faut dire ici que sur les 5 cas de pemphigus séborrhéiques une atteinte des parties séborrhéiques était constante mais que des bulles ont été constatées de plus en dehors de ces zones pour deux malades.

Au total la confrontation clinique et histologique nous a permis de classer les malades en :

- Pemphigus profond : il n'a pas été observé de pemphigus végétant et donc il ne s'agit là que de pemphigus vulgaire (4 malades sur 15 soit 27%).

- Pemphigus superficiels : pemphigus séborrhéiques + Pemphigus foliacés.

De plus nous avons connu des difficultés pour d'anciens malades suivis en externe avec un interrogatoire donnant des renseignements trop fragmentaires.

TABLEAU 8

Mode de début selon nos formes cliniques

Formes cliniques	Mode de début						Total
	Cutané		Muqueux		Cutané-muqueux		
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Pemphigus Vulgaire	2	50	2	50	0	0	4
Pemphigus Foliacé	5	100	0		0		5
Pemphigus Séborrhéique	5	100	0		0		5
Inclassable	1	100	0		0		1
Fréquence globale	13	86,66	2	13,33	0		Total:15

Sur les 10 cas de pemphigus superficiel (PS + PF), le début est cutané, jamais de début muqueux ou cutané-muqueux.

Le début muqueux n'a été observé que chez les pemphigus vulgaires inconstamment (2 cas/4 malades de pemphigus V. observé).

TABLEAU 9

Siège de début des lésions bulleuses

Siège de debut	Nombre de cas	Pourcentage
Tronc	3	12
Thorax	1	4
Visage	6	24
Cuir chevelu	1	4
Disseminé à tout le corps	2	8
Jambe	4	16
Bras	4	16
Main	4	16

Total 25

Commentaires :

1/3 de début aux extrémités céphaliques : reflet d'un nombre plus important de pemphigus séborrhéiques.

TABLEAU 10

Présence du signe de Nikolsky

Nikolsky	Pemphigus vulgaire	Pemphigus foliacé	Pemphigus séborrhéique	Forme inclassable
+	2 50 %	4 80 %	4 80 %	1 100 %
—	2 50 %	1 20 %	1 20 %	0

Il est positif chez 11 malades soit 73,33% et négatif chez 4 malades malades soit 26,66%

Nikolsky + dans 50% de PV
 dans 80% de PF
 dans 80% de PS

Nikolsky - dans 50% de PV
 dans 20% de PF
 dans 20% de PS

Le signe de Nikolsky est présent dans 80% des pemphigus superficiels (PS + PF).

TABLEAU 11

Signes fonctionnels en fonction des formes cliniques

	Pemphigus vulgaire	Pemphigus foliacé	Pemphigus séborrhéique	Forme inclassable
Prurit +	3	4	5	1
Prurit -	1	1	0	0
Cuisson	1	0	0	0
Gêne alimentaire	2	0	0	0

Sur les 15 malades :

- le prurit est présent chez 13 de nos patients,
- une sensation de cuisson chez 1 patient,
- une gêne alimentaire chez deux patients.

Plus clairement :

- sur les 4 pemphigus vulgaires 3 ont un début de prurit soit 75%
- sur les 5 pemphigus foliacés 4 ont un début de prurit soit 80%
- sur les 5 pemphigus séborrhéiques 5 ont un début de prurit soit 100%.

2 cas/4 de PV présentent une gêne alimentaire en rapport avec les lésions muqueuses, jamais rencontrées dans les autres formes.

Dans 1 cas/15, une sensation de cuisson a été ressentie au début d'un pemphigus.

TABLEAU 12
Etat général

	Pemphigus vulgaire	Pemphigus foliacé	Pemphigus séborrhéique	Forme inclassable
Bon	1	4	1	1
Discrètement Altéré + Febricules + Asthénie	0	0	3	0
Altéré + Fièvre	3	1	1	0

Sur nos 15 observations, nous rencontrons :

- 5 fois un EG altéré soit \approx 33%
- 3 fois une discrète altération de EG soit 20%
- 7 fois un EG conservé soit \approx 47%

Sur 4 des Pemphigus vulgaires

- 3 ont un état général altéré soit 75%
- 1 a un EG conservé soit 25%

Pemphigus foliacés

- 4 ont un EG conservé soit 80%
- 1 a un EG altéré 20%

Pemphigus séborrhéiques

- 1 a un EG bon 20%
- 3 avec EG légèrement altéré 6%
- 1 EG altéré 20%.

Donc, c'est dans le PV que EG est le plus souvent altéré.

TABLEAU 13

Variétés du traitement suivant nos formes cliniques

	Cortancyl seul	Cortancyl + Immurel + DDS	Cortancyl + DDS	Cortancyl + Sels d'or	Cortancyl + Sels d'or + DDS
Pemphigus Vulgaire	1	1	2	0	0
Pemphigus Foliacé	1	1	1	1	1
Pemphigus Séborrhéique	1	2	0	0	2
Forme Inclassable	1	0	0	0	0
Total	4	4	3	1	3

4 ont un traitement seul avec Prednisone soit ≈ 27

4, une association Prednisone + Azathioprine + Disulone $\approx 27\%$

3, une association Prednisone + Disulone soit 20%

3, une association Prednisone + Allachrysine + Disulone soit 20%

1, une association Prednisone + Allachrysine 7%

TABLEAU 14

Posologie d'attaque de corticoïdes (Cortancyl) suivant les formes cliniques.
 (Doses d'attaques définies par une posologie permettant l'absence d'apparition de nouvelles bulles)

	Dose en mg/kg/j	0,50	1	1,50	2
Formes Cliniques					
Pemphigus Vulgaire		1	2	1	
Pemphigus Foliacé			4	1	
Pemphigus Séborrhéique			5		
Forme Inclassable			1		

Commentaires :

la dose d'attaque a été en général d'1mg/kg et n'a jamais dépassé
 1,5mg/kg/j.

la dose la plus faible interesse 1 cas de Pemphigus vulgaire (avec
 2 mg/kg/j) mais il s'agissait seulement d'une rechute au cours
 d'un sevrage mal conduit.

TABLEAU 15

Rapidité d'évolution (disparition des bulles suivant les formes cliniques : Durée du traitement d'attaque.

Type de Pemphigus	Durée en semaine											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Pemphigus Vulgaire			1	1		1						
Pemphigus Foliacé				2			1					1
Pemphigus Séborrhéique			1	1		1		2				
Forme Inclassable						1						

Commentaires :

Rappelons que deux de nos malades poursuivent le traitement d'attaque car continuent de faire des bulles après 12 semaines de traitement d'attaque.

La durée du traitement d'attaque pour ces 13 malades a rarement dépassé les 8 semaines, une seule fois elle a atteint 12 semaines dans le cas d'un pemphigus foliacé.

TABLEAU 16

Resultats du traitement Corticoïde d'entretien :
 Défini par une dose minimale stable avec absence de bulles.

Dose en mg/kg/j	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Formes Cliniques										
Pemphigus Vulgaire		2						1		
Pemphigus Foliacé	1					1				
Pemphigus Séborrhéique		2		1	1	1				
Forme Inclassable			1							

ommentaires :

Chez 3 malades la dose d'entretien n'est pas encore obtenue.

Chez 1 malade : arrêt du traitement après guérison clinique.

La dose d'entretien la plus élevée demeure celle du PV avec 40mg.

Dans les autres cas la dose est relativement faible.

TABLEAU 17

Durée moyenne de suivi

Noms des malades en Numéro	Durée de la surveillance de l'évolution (en mois)
1	9
2	12
3	24
4	12
5	1
6	10
7	15
8	17
9	3
10	28
11	16
12	5
13	7
14	6
15	6
Total	171

Commentaires :

La durée moyenne de suivi est de 11 mois.

TABLEAU 18
Causes de rechutes

Causes de rechutes	Nombre de cas
Arrêt du traitement	4
Diminution de la dose d'entretien	1
Traumatisme psychique	1
Causes inconnues	0

L'arrêt du traitement est cause de rechute la plus fréquente.

DISCUSSION

IV. DISCUSSION

Nous avons donc rapporté l'étude rétrospective de 15 cas de pemphigus auto-immun vus entre octobre 1990 et avril 1992 à l'Institut MARCHOUX.

Les cas sont survenus surtout chez l'adulte dont l'âge varie entre 20 et 63 ans, touchant plus la femme (85%) que l'homme (15%) avec une prédominance semble-t-il pour l'ethnie peulh (40%) sans aucune répartition géographique particulière.

Cliniquement, il existait plusieurs formes : le pemphigus vulgaire, le pemphigus foliacé, le pemphigus séborrhéique : les formes superficielles (PF et PS) prédominent (73,3%).

Histologiquement, les formes superficielles étaient en majorité fréquentes avec des images de spongiose à éosinophile (33%).

Le cytodagnostic de Tzanck est le plus souvent positif (86,6%), et l'IF quand elle est pratiquée confirme le diagnostic.

Le traitement fait en général appel à la corticothérapie générale et la dose de 1 mg / kg / j a été en général suffisante avec des effets secondaires importants et fréquents.

La mortalité a été de 13,3 % (soit 2 décès sur 15) avec un recul moyen de 11 mois.

Nous allons étudier l'un après l'autre ces différents points.

1°) Nous avons bien étudié les PAI sur :

- critères stricts d'inclusion et d'exclusion
- histologie formelle (avec bulle intra-épidermique) sauf dans un cas où il n'existait pas de bulle, mais une image de spongiose à éosinophiles + aspect clinique + IFD positif ont permis de l'inclure.
- IF, quand elle est pratiquée, est constamment positive.

2°) Epidémiologie : Les pemphigus auto-immuns sont les plus fréquents des maladies bulleuses dysimmunitaires observées à MARCHOUX.

Ainsi, parallèlement aux 15 cas de pemphigus auto-immun, 2 pemphigoïdes bulleuses, 0 dermatite herpétiforme, 6 dermatites à IgA linéaires ont été observés durant la même période.

Dans la littérature, le pemphigus est une maladie rare dont la fréquence est de 0,6/100 000 hbts par an (107, 123).

Dans notre série, en 2 ans, nous avons colligés 15 cas de pemphigus soit un peu plus d'un cas tous les deux mois avec une fréquence de 0,10/100 000 hbts par an.

Cette fréquence reflète bien les données de la littérature pour les cas sporadiques du pemphigus observés en France, aux USA, mais diffère de loin du cas endémique du Brésil où selon les estimations du "Groupe Coopératif pour l'Etude du Fogo Selvagem" il y'avait plus de 1500 porteurs à la fin des années 80. En 1987, l'incidence en Tunisie est passée à 3,59/100 000 hbts. Ces deux derniers cas sont considérés comme étant des cas endémiques.

3°) Répartition géographique

Dans notre série, la répartition géographique de nos malades est ubiquitaire (tableau 1).

Au total, aucune répartition géographique particulière et il n'existe pas de foyer endémique.

Ces résultats sont identiques à ceux rapportés en Europe, à Tunis en 1982, au Sénégal en 1982.

4°) La répartition ethnique

Dans notre série, sur nos 15 malades, 6 sont des peulhs soit environ 40 % de l'effectif total (tableau 1).

Les peulhs au Mali sont estimés à environ 10% de la population.

L'interprétation de cette prédominance apparente chez les peulhs est délicate ; on peut évoquer une prédisposition génétique, ou peut être un biais de recrutement en rapport avec la plus grande mobilité des peulhs, peuple nomade, facilitant le déplacement vers Bamako et donc l'accès au diagnostic.

5°) Le Sexe

La répartition selon le sexe varie d'une étude à une autre.

Classiquement, les deux sexes sont touchés de façon égale. Les travaux portant sur de grande série de malades atteints par le pemphigus le confirment (19, 81, 114, 116).

Dans notre étude, une nette prédominance du sexe féminin est constatée. En effet, sur 15 malades, 13 sont de sexe féminin, soit 84,6% alors que les hommes sont au nombre de 2 (ce qui correspond à 15,4%).

Cette prédominance du sexe féminin quoi que moins accusée a été rapportée par d'autres auteurs, en particulier, au Maroc en 1972 (185), à propos de 70 cas avec 64% de sexe féminin. En Tunisie en 1982 (102) 41 cas avec 70% de sexe féminin. Autres études (tableau ci-dessous).

Auteurs	Pays	Année	Nombre de cas	% de femme
Garcia-Jimenz (52')	Colombie	1971	34	67
Pollier (114')	Maroc	1972	70	64
Moalla (107)	Tunis	1982	41	70
N'Diaye (104')	Dakar	1982	40	60
Notre Série	Mali	1991	15	84,62

a) Le Pemphigus vulgaire : Photo 1.

Classiquement, les deux sexes sont atteints en proportion équivalente, cependant lorsque le pemphigus survient avant l'âge de 20 ans, on constate une prédilection du sexe féminin (6, 39).

Notre étude montre que 100% (4/4 voir tableau 5) des malades atteints de pemphigus vulgaire sont de sexe féminin et la moyenne d'âge de ces 4 malades est de 33 ans (tableau 6). Le pemphigus vulgaire survient donc dans notre série au-delà de 20 ans avec une exclusivité féminine.

b) Le Pemphigus séborrhéique : Photo 2.

80% des malades ici sont des femmes (4/5) alors que dans les études faites par RYAN (114) sur 21 patients atteints de pemphigus séborrhéique 57% étaient des femmes.

Donc il existe une tendance beaucoup plus élevée de pemphigus séborrhéique chez les femmes.

c) Le Pemphigus foliacé : Photo 3.

Dans notre série, 80% (4/5) des sujets sont de sexe féminin et 20% de sexe masculin. Ce fort pourcentage du pemphigus foliacé dans notre étude a été décrit en Tunisie où sur 23 cas, 20/23 sont des pemphigus superficiels de type foliacé et exclusivement féminins, alors que dans les pemphigus endémiques brésiliens, le sex ratio est proche de 1. (41).

6°) L'âge

Classiquement, le pemphigus est une maladie de l'adulte et du sujet âgé mis à part le cas du pemphigus foliacé brésilien qui atteint les enfants âgés de plus de 5 ans et surtout les adultes de moins de 30 ans (107).

Dans notre série, le pemphigus ne débute pas avant l'âge de 20 ans et est rare après 60 ans. La moyenne d'âge est de 58 ans chez les hommes et 45 ans pour les femmes (tableau 1).

Ces résultats montre la notion de début plus précoce chez la femme résultat d'ailleurs retrouvé par d'autres auteurs (tableau ci-dessous).

6°) L'âge

Classiquement, le pemphigus est une maladie de l'adulte et du sujet âgé mis à part le cas du pemphigus foliacé brésilien qui atteint les enfants âgés de plus de 5 ans et surtout les adultes de moins de 30 ans (107).

Dans notre série, le pemphigus ne débute pas avant l'âge de 20 ans et est rare après 60 ans. La moyenne d'âge est de 58 ans chez les hommes et 45 ans pour les femmes (tableau 1).

Ces résultats montre la notion de début plus précoce chez la femme résultat d'ailleurs retrouvé par d'autres auteurs (tableau ci-dessous).

Auteurs	Pays	Année	Nombre	Moyenne d'âge		Moyenne
				M	F	
Rollier (111')	Maroc	1971	70	44,6	40,3	41,80
Krain (82)	Los Angeles	1976	53			61,20
Beutner (19)	New York	1976	234	52	49,4	50,60
Hannus Lapidus	France	1977	34	42,9	55,5	50
Moalla F	Tunis	1980	41	46	36,4	39,30
N'Diaye (104')	Dakar	1982	40			47,50
Notre Série	Bamako	1991	15	58,5	45,15	47,63

- L'étude de l'âge selon les formes cliniques (tableau 6)
 Cette étude montre que la moyenne d'âge au niveau du pemphigus vulgaire est la plus basse (33 ans), ensuite viennent par grandeur croissante le pemphigus séborrhéique (50 ans) et le pemphigus foliacé (55 ans).

Le pemphigus vulgaire, semble survenir plus jeune. Ce résultat est comparable aux données de la littérature (tableau ci-dessous).

Moyenne d'âge	Pemphigus vulgaire	Pemphigus séborrhéique	Pemphigus foliacé
Dans la Littérature	50 à 60 ans (72)	54 ans (5)	25 (104')
Dans notre Série	33	50	55

7°) Etude clinique

a) Fréquence des différentes formes cliniques

Nous avons pu dégager trois formes de pemphigus : 4 pemphigus vulgaires représentant 27%, 5 pemphigus foliacé représentant 33% et 5 pemphigus séborrhéique représentant 33% et 1 cas de forme inclassable (tableau 7).

Cependant, il faut noter que c'est la confrontation anatomo-clinique qui nous a permis de classer les malades en :

- pemphigus profonds représentés par le pemphigus vulgaire
- pemphigus superficiels représentés par les pemphigus séborrhéiques et les pemphigus foliacés.

Les pemphigus profonds = pemphigus vulgaire représentant 26,6% et les pemphigus superficiels (pemphigus foliacés + pemphigus séborrhéiques) représentant 66,6%.

Ces résultats montrent un nombre plus élevé de pemphigus superficiels que de pemphigus profonds.

Ces résultats ont été rapportés également dans la littérature. En 1982, en Tunisie il y'a eu une large prépondérance des formes superficielles (20 cas sur 23) et au Brésil avec 98% de formes superficielles, au Sénégal, 1982 (sur 40 cas, 52,5% de pemphigus superficiels).

Ces résultats s'opposent à ceux de l'Europe et des Etats-Unis d'Amérique où sur 100 pemphigus 95% sont de type vulgaire.

b) Mode de début

Le début peut être cutané, muqueux ou cutané-muqueux (tableau 8)

- Le début cutané : il a été noté chez 13 malades soit 86,6%. Dans 50% de pemphigus vulgaire (2 cas sur 4) et 100% des formes superficielles (10 cas sur 10).

Ce résultat de 50% de début cutané dans le pemphigus vulgaire est nettement supérieur aux données de la littérature où l'on parle de 10 à 15% de début cutané (107).

Le début cutané exclusif dans les formes superficielles dans notre série est comparable aux résultats de la littérature avec un début muqueux exceptionnel.

- Siège de début : dans notre étude, le visage constitue le siège de début le plus fréquent 24% (tableau 9). De même une localisation initiale du cuir chevelu ou du thorax a été observée dans 4% des cas en proportion égale. Ceci s'explique par la proportion importante de pemphigus séborrhéique.

Les membres constituent la deuxième fréquence du siège de début avec 16%.

Le début n'est disséminé que dans 8% des cas.

- Le début muqueux : dans notre série les lésions bulleuses ont débuté au niveau des muqueuses buccales dans 2 cas sur 15 (tableau 8). Cette atteinte muqueuse n'intéresse que le pemphigus vulgaire (2 cas sur 4 soit 50%). Une telle fréquence dans notre série de lésions muqueuses buccales est aussi rapportée dans la littérature où l'on parle de 60% de début muqueux dans le cadre du pemphigus vulgaire (81, 107, 116).

Rappelons que la muqueuse buccale a été la seule touchée dans notre série, peut être par défaut d'exploration systématique.

- Le début cutanéomuqueux : aucun de nos 15 malades n'a présenté un début cutanéomuqueux (tableau 8).

c) Le signe de Nikolsky :

Il est précisé chez nos 15 malades ; il est resté positif chez 11 malades soit 73% et négatif chez 4 malades soit 27% (tableau 10).

Il est positif dans 50% des cas de pemphigus vulgaire, 80% de pemphigus foliacé et 80% de pemphigus séborrhéique (tableau 10).

Par ces résultats, on peut penser que ce signe est plus fréquent dans les pemphigus superficiels que dans les pemphigus profonds tout au moins dans notre étude. On peut surtout croire qu'il n'a pas été recherché avec suffisamment d'acharnement.

Ces résultats sont comparables à ceux de la Tunisie où sur 63 malades, 64% des pemphigus vulgaires ont un signe de Nikolsky positif, 84% pour le pemphigus séborrhéique et 100% pour le pemphigus foliacé.

d) Les signes fonctionnels

Dans notre série, nous constatons que le prurit est présent chez 13 malades sur les 15 soit 87% (tableau 11).

Ce prurit est présent dans toutes nos formes cliniques mais avec des fréquences variables. Ainsi, sur les 4 pemphigus vulgaires, 3 ont un début de prurit soit 75%, sur les 5 de pemphigus foliacé 4 ont un début de prurit soit 80% et sur les 5 de pemphigus séborrhéique 5 ont un début de prurit soit 100%.

La sensation de cuisson est rare 1 cas sur 15.

Une gêne à l'alimentation a été constatée en cas de lésion de la muqueuse buccale et est retrouvée chez 2 patients de pemphigus vulgaire.

Ce résultat assez impressionnant de début de prurit dans le cas de pemphigus vulgaire est exceptionnellement décrit dans la littérature où, il est plutôt question d'apparition de bulles sur peau saine avec absence de prurit (cas sporadique décrit en France et aux Etats-Unis). Mais nos résultats sont comparables à cette étude du pemphigus au Sénégal par N'DIAYE (104) : 28 fois sur 40.

Par contre en Tunisie, le résultat obtenu sur 63 malades a donné les résultats suivants : 52 ont un début de prurit soit 73,24% avec 78,6% pour le pemphigus séborrhéique, 66,7% pour le pemphigus vulgaire et 60% pour le pemphigus foliacé.

e) Etat général

L'état général est altéré 5 fois sur 15 soit 33%, 3 fois une discrète altération de l'état général soit 20%, 7 fois un état général conservé soit 47% (voir tableau 12).

L'état général est altéré 3 fois sur 4 dans le pemphigus vulgaire soit 75%. Cette altération de l'état général surtout dans le pemphigus vulgaire est due à plusieurs raisons :

- retard pris pour consulter après plusieurs tentatives thérapeutiques

- la déshydratation créée par les bulles

- les lésions muqueuses buccales douloureuses le plus souvent avec gêne alimentaire qui s'y associe.

Dans la série sénégalaise de 40 cas, dans 15 cas l'état est sévèrement altéré. (104').

Il faut noter cependant que l'atteinte de l'état général était autrefois grave, mais qu'avec l'avènement des antibiotiques et l'utilisation précoce des corticoïdes, l'état général est de plus en plus conservé.

f) Les formes particulières

- pemphigus chez l'enfant : dans notre série aucun cas chez l'enfant n'a été retrouvé. En Europe et aux Etats-Unis, les formes sporadiques en dehors des zones d'endémie sont rares sinon exceptionnelles (3, 40, 95, 126).

A l'opposé, au Brésil, selon VIERRA sur 460 cas en 1942, 18% de cas débutaient avant l'âge de 14 ans.

- les pemphigus induits : de nombreuses publications ont été faites concernant le pemphigus induit. L'existence du pemphigus induit est bien établie et admise (130) depuis les premières publications de DEGOS et Coll. en 1969 (35) et HEWETT et Coll. en 1971 (56).

La plupart des cas concerne les médicaments Thiols. Exemple : la D Pénicillamine.

Dans notre étude, il nous a été impossible malgré un interrogatoire approfondi de dégager une responsabilité quelconque d'un médicament.

8°) Histopathologie

Dans ce chapitre, nous étudierons successivement le cytodiagnostics de Tzanck et l'histologie.

a) Le Cytodiagnostic de Tzanck

Cet examen précédemment décrit ne doit pas remplacer l'examen histologique. Il n'a qu'une valeur d'orientation puisque diverses affections vésiculo-bulleuses et pustuleuses comportent parfois quelques cellules acantholytiques qui peuvent prêter à confusion (102).

Dans notre série, tous nos malades ont fait l'objet de cet examen (tableau 3), le plus souvent sur une bulle cutanée jeune et parfois sur la muqueuse orale en cas de lésions buccales (2 cas sur 15) 13 fois / 15, il a été positif soit 86,7% (tableau 3) et 2 fois / 15 négatif soit 13,3%.

Il a été toujours positif au niveau de la muqueuse buccale qui constitue dans notre série la seule localisation muqueuse.

Cet examen pratique est rapide, peu coûteux et facile à exécuter. Il suffit à cet effet de disposer d'une lamelle, d'un colorant le Giemsa et d'un microscope ordinaire. Un tel examen est d'une grande utilité dans un pays comme le Mali, qui ne dispose en règle pas de moyens performants de diagnostic tels que l'IF.

Mais sa négativité n'exclut pas le diagnostic, 2 fois / 15, il a été négatif et le diagnostic a été cependant confirmé par l'histologie et parfois l'IF.

Sa spécificité est bonne en cas de lecteur entraîné, mais l'acantholyse n'est pas spécifique des pemphigus auto-immuns (Hailey, Impetigo etc...).

b) Histologie

Elle a été pratiquée chez l'ensemble de nos patients. Parfois, elle a été répétée une ou deux fois chez le même patient.

Il est arrivé que chez deux malades, la biopsie soit différente.

Chez un malade, l'image d'eczéma chronique puis l'image de pemphigus superficiel, chez un autre l'image d'impetigo puis de bulle superficielle (tableau 3).

Cette biopsie intéresse une bulle jeune, celle-ci a été examinée au microscope optique après coloration à l'hématéine éosine-safran.

Grâce à l'histologie et la clinique, il nous a été permis déjà de classer les pemphigus en pemphigus superficiel et pemphigus profond :

- Pemphigus Profond : il n'a pas été observé de pemphigus végétant et donc il ne s'agit là que de pemphigus vulgaire (4 malades / 15 soit 27%).

- Pemphigus superficiels : PS + PF

- Une image de spongiose à éosinophile a été parfois associée à ces formes cliniques.

* Le Pemphigus vulgaire : sur les 4 cas de Pemphigus Vulgaire, avec bulles intra-épidermiques supra-basales et acantholyse, dans 2 cas, il y'a une spongiose à éosinophile (tableau 3).

* Le Pemphigus foliacé :

Parmi les 5, 3 ont présenté une image de pemphigus superficiel isolé (bulle sous granuleuse ou sous cornée avec acantholyse) et 2 ont présenté celle d'une spongiose à éosinophile associée.

* Le Pemphigus Séborrhéique :

Dans les 5 cas des formes que nous avons vus, l'image est celle classique de bulles superficielles avec acantholyse (1 fois spongiose à éosinophile).

Il ressort de cette étude que le pemphigus avec spongiose à éosinophile est une forme relativement fréquente et représente environ 33 % (tableau 3). Elle a été associée à toutes les formes (2 fois dans le Pemphigus vulgaire, 2 dans le pemphigus foliacé et une fois au pemphigus séborrhéique). Elle était isolée une fois et dans ce cas l'image histologique simple de spongiose à éosinophile n'étant pas spécifique, l'IFD a été effectuée et a confirmé le diagnostic de pemphigus (malade n°8).

Dans la série de N'DIAYE au Sénégal (104), la spongiose à éosinophile est observée 5 fois sur 40 uniquement dans les formes superficielles elles mêmes représentant 52%.

9°) Le diagnostic immunologique

Théoriquement, deux réactions immunologiques sont utilisées pour le diagnostic du pemphigus : l'immunofluorescence directe, et indirecte.

Au Mali, ces examens ne sont pas effectués mais par contre, il nous a été possible à l'Institut MARCHOUX de pratiquer l'IFD chez certains malades. Le fragment biopsique sur peau périlésionnelle est envoyé en France et conservé au préalable dans un milieu de transport salin : le milieu de Michel (voir antérieurement).

Ainsi l'IFD a été pratiquée chez 9 malades / 15.

Elle a révélé la présence d'anticorps anti-substance inter-cellulaires fixés dans tous les cas.

Les anticorps trouvés sont des IgG et ou IgA ou des IgM associés ou non à des fractions du complément C₃ (tableau 3).

La quasi constance de la positivité de l'IFD met en valeur la grande sensibilité de cette réaction ; ce qui est conforme aux données de la littérature.

Cependant, cet examen bien que très important dans le diagnostic d'une maladie bulleuse tel que le pemphigus, demeure pour nous, un examen de seconde intention, car, avec un examen clinique bien conduit, un interrogatoire minutieux et une histologie avec un cytodagnostic positif on est en mesure de poser le diagnostic de pemphigus.

Donc, l'IFD aura une valeur de confirmation. L'IFI (immunofluorescence indirecte) n'a jamais été réalisée dans notre série.

10°) Bilan biologique

D'intérêt diagnostique secondaire, le bilan biologique pratiqué chez des malades atteints de pemphigus montre des troubles minimes (102).

* L'Hémogramme peut montrer :

- une anémie discrète avec taux d'hémoglobine diminué
- une leucocytose modérée à prédominance de polynucléaires neutrophiles
- une hyperéosinophilie

la VS est généralement accélérée, proportionnellement à la sévérité de la maladie.

L'Ionogramme sanguin : montre une diminution de la natrémie et une élévation de la kaliémie.

- L'électrophorèse des protéides montre habituellement une hypoprotidémie avec inversion du rapport albumine/globuline, une diminution de l'albumine et une augmentation des gammaglobulines.

Dans notre série, tous les malades avant traitement font l'objet d'un bilan systématique comportant NFS, VS, urée-glycémie, transaminases, selles et urines parasites, IDR, Radio des poumons, Test VIH (tous négatifs dans cette étude).

Mais, en plus, les quelques malades traités par sels d'or (allochrysin) font l'objet d'un dosage hebdomadaire des plaquettes et la recherche d'une protéinurie.

Ces examens, il faut le souligner n'ont pas d'intérêt en matière de diagnostic mais, auront un intérêt pour le suivi du malade sous traitement. A part une VS accélérée chez les malades graves avec surinfection importante et quelques fois une légère anémie qui rentre dans l'ordre après une couverture antibiotique et un régime alimentaire équilibrée. Une éosinophile (à 16%, 24%, 12%) dans 3 fois/15 a été constatée. Une fois, elle était en rapport avec une parasitose (anguillulose) et disparut sous Mintezol.

11°) Le Traitement :

Tous nos malades ont bénéficié d'un traitement local et d'un traitement général.

a) Le traitement local

Il a consisté en des bains de permanganate de potassium à 1/10 000 suivis par des badigeons des lésions par de l'éosine aqueuse à 2% ou le nitrate d'argent à 1% (aux vertus asséchantes).

Des bains de bouche et des antalgiques locaux (Xylocaïne visqueuse) ont été prescrits en cas de lésions muqueuses.

b) Le traitement général

Nous analyserons successivement :

- les résultats du traitement d'attaque
- les résultats du traitement d'entretien
- les causes des rechutes

1. Les résultats du traitement d'attaque

* La dose du traitement d'attaque

Nous constatons que la prednisone a été utilisée chez tous les malades à des doses variant de 0,5 à 1,5 mg/kg par jour selon l'étendue et la gravité des lésions. Dans 80% des cas la posologie était de 1mg/kg/jour alors que la posologie conseillée par la plupart des auteurs est comprise entre 1,5 et 2.5mg/kg/jour (24, 30, 102,123).

Dans notre série, la posologie maximale est de 1,5mg/kg. Seulement dans deux cas la posologie de 1mg apparaissait inefficace obligeant de porter à 1,5mg la dose de cortancyl pour stabiliser la maladie (tableau 3).

L'étude de la posologie selon les formes cliniques ne montre pas de différence significative (tableau 14).

La dose d'attaque a été maintenue à une durée variable suivant l'évolution clinique, mais la durée maximale était de 12 semaines pour toutes nos formes cliniques (tableau 15). Cet argument confirme encore qu'avec une dose d'attaque relativement faible (en général de 1,5 mg), l'évolution était rapidement favorable.

Ce résultat est comparable à une étude du pemphigus au Sénégal (104') (40 cas tous traités par les corticoïdes, les doses initiales n'ont pas dépassé 1,5mg/kg/jour).

D'une manière générale et de façon très sensible, on constate une durée du traitement d'attaque plus longue dans les formes superficielles du pemphigus (tableau 15) ; ce qui est un peu étonnant car, logiquement, les pemphigus superficiels sont considérés comme les formes bénignes répondant assez vite au traitement.

* Diminution de la dose d'attaque (décroissance) :

Il n'existe pas une règle générale pour la décroissance des doses de corticoïdes ; elle est fonction de l'évolution clinique de la maladie, mais aussi de la dose initiale d'attaque (qui, du moins est donc demeurée relativement faible pour l'ensemble de nos malades) car le souci constant pour un médecin dans l'utilisation des corticoïdes est de pouvoir les réduire à leur dose minimale supportée par le malade le plus rapidement possible.

Chez nos malades, la décroissance a été bonne en général sur 13/15 malades. Cette décroissance s'est faite de 5mg tous les 15 jours et ceci suivant l'évolution clinique (sans bulle). Chez 2 de nos malades, la dose d'attaque est encore maintenue (N°12, 15) et toute tentative de décroissance au-delà de 5mg au bout de un mois entraîne une rechute.

2. Le traitement d'entretien

Il est compris entre 5 et 40 mg en moyenne (tableau 16). La posologie d'entretien est maintenue le plus longtemps possible pour éviter les rechutes sauf dans un cas (N°14) où l'arrêt a pu être effectué mais la malade devrait mourir trois mois plus tard pour des raisons inconnues.

La durée du traitement d'entretien reste encore à définir car il faut souvent rester prudent quant à la décroissance rapide qui risque de provoquer une rechute.

3. Les effets secondaires : ont été observés au cours du traitement corticoïde soit les corticoïdes viennent aggraver une maladie déjà existante (HTA, diabète, ulcères, gastro-duodénale, une tuberculose), soit induire une hypertension artérielle, un diabète, une décompensation cardiaque avec oedème aiguë du poumon.

Dans notre série, une HTA a été notée sur 5 de nos malades avec une tension supérieure à 19/10 en moyenne ; un diabète chez trois malades, une insuffisance cardiaque avec tous ses signes a été notée dans un cas, une psychose grave dans un cas. N'DIAYE, (104') signale aussi les mêmes complications de traitement que nous mais en plus note un cas de tuberculose généralisée.

4. Un traitement associé : a été prescrit dans certains cas dans le souci d'une épargne aux corticoïdes, ou de réduire au maximum le risque de la corticothérapie, nous nous sommes permis chez certains malades (en général obèses, hypertendus ou diabétiques) d'adjoindre à la corticothérapie d'autres médicaments qui auraient un effet dans certaines formes de pemphigus.

Ainsi ont été utilisés en association :

- la dapsons (DDS) : utilisée à une posologie variant entre 100 et 200 mg. D'abord seule, ou en association à la corticothérapie (tableau 4).

La Dapsons dans la littérature serait efficace dans certaines formes de pemphigus en l'occurrence des pemphigus superficiels, et surtout les pemphigus avec spongiose à éosinophile.

Dans notre série, utilisée d'emblée pendant 15 jours chez certains malades de pemphigus superficiels, elle n'a entraîné aucune amélioration ; et la poursuite au-delà des 15 jours sous disulone seule pouvant compromettre la vie du malade, l'association d'une corticothérapie a redressé la situation.

Dans le cadre de cette association, il est difficile sinon impossible de statuer sur l'efficacité dans notre série de la disulone. Cependant, aucun effet secondaire n'a été signalé dans l'utilisation de la dapsons.

- l'azathioprine (Imurel*) :

A été utilisée chez 4 malades toutes formes confondues (2 cas de pemphigus séborrhéiques, 1 cas de pemphigus vulgaire et 1 cas de pemphigus foliacé) en association aux corticoïdes (tableau 4). Là aussi, l'efficacité escomptée n'a pas été clairement obtenue à savoir l'épargne des corticoïdes. En effet, après 6 mois de traitement en association avec les corticoïdes, la dégression corticoïde était aussi lente et prudente que dans le cadre des malades en régime corticoïde seul.

L'arrêt de l'Imurel après 6 mois de traitement chez ces mêmes malades n'a pas entraîné de rechute avec la même dose de corticoïdes au moment de l'arrêt.

Par contre aucun effet secondaire n'a été observé avec l'Imurel.

- les sels d'or (allochrysine)

Autrefois utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, il ont été utilisés dans le pemphigus de tout type avec des résultats satisfaisants.

Dans notre série, ils ont été utilisés dans 2 cas de pemphigus foliacé, 2 cas de pemphigus séborrhéique (tableau 4). Là aussi, les résultats ne sont pas concluants, car à aucun moment, ils n'ont clairement permis l'épargne des corticoïdes lorsqu'utilisé seul et d'ailleurs nous avons noté au cours du traitement aux sels d'or, 2 cas de thrombopénie isolée asymptomatique cliniquement (15 et 66.10³) obligeant à un arrêt définitif du traitement.

12°) Evolution Et Pronostic :

A partir des années 1970, la mortalité 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 fait intervenir plusieurs facteurs (25).

- 1) l'utilisation plus convenable des corticoïdes.
- 2) l'utilisation précoce du traitement et le diagnostic précoce des formes modérées de la maladie.
- 3) l'introduction du traitement adjuvant (surtout les immunosuppresseurs).

Parmi nos 15 malades, 2 sont décédés, 4 sont perdus de vue et 9 sont régulièrement suivis.

A. LE TAUX DE MORTALITE

Dans notre série, il est de 13%. Ce taux pourrait être plus élevé si on considère les malades perdus de vue, il pourrait être au maximum de 40%.

On peut comparer ces résultats à ceux de BYSTRYN en 1974-1977 où, sur 29 cas, la mortalité était de 10%, à celui de KRAIN 1966-1973 où sur 26 cas, il y avait 7,6% de mortalité et celui de MOALLA en 1982 à Tunis qui, en éliminant les malades perdus de vue, atteignait 17% de décès.

N'DIAYE au Sénégal retrouve 42% de taux de mortalité en 1982.

B. CAUSES DE DECES (tableau 18)

Nous avons observé 2 décès sur 15. Le premier patient serait mort dans les suites d'un arrêt brutal du traitement et l'autre pour des raisons que nous ignorons car le malade avait une corticothérapie arrêtée depuis trois mois. Dans ces 2 cas de décès, il est difficile d'affirmer que la mortalité est en rapport avec une dose initiale d'attaque forte car la dose d'attaque était de 1mg/kg et dans notre série elle est restée toujours faible avec la maxima à 1,5mg/kg. Ceci est contraire à l'étude de Rosenberg (116) où chez 107 patients en 20 ans, l'on constate que la fréquence des décès est proportionnelle à la dose d'attaque de Cortancyl (et que ces décès surviennent en général durant les 5 premières années de la maladie). 8% de décès pour LEVER sur 63 cas (17), 46% pour RYAN sur 70 cas et 42% pour N'DIAYE au Sénégal (104').

C. EVOLUTION DES 11 MALADES RESTANT SUIVIS A NOTRE
CONSULTATION

- les doses d'entretien de corticoïdes sont faibles, en moyenne 20mg/jour, diminuant ainsi la fréquence des accidents et permettant une qualité de vie satisfaisante (aucun accident iatrogène n'a été observé durant cette période).

L'étude au Sénégal par N'DIAYE du pemphigus donne une dose moyenne d'entretien de traitement de 15mg/jour, dose également faible.

CONCLUSION

V. CONCLUSION

Dans ce travail, nous avons dégagé quelques particularités du pemphigus auto-immun au Mali, à partir de l'étude de 15 cas colligés en 2 ans (90-92) dans le service de Dermatologie de l'Institut MARCHOUX, cette étude des 15 cas des pemphigus, autorise les conclusions suivantes :

- les PAI sont les plus fréquents des maladies bulleuses auto-immunes au Mali.

- malgré cela, on ne peut parler "d'endémie" telle qu'elle est signalée au Brésil ou (peut être) en Tunisie.

- le terrain d'élection est le sujet féminin (86,6%), d'âge moyen, avec semble-t-il une prédominance chez les peulhs (40%).

- la clinique est caractérisée par la fréquence inhabituelle du prurit (86,6%), la fréquence des formes superficielles (66,6%) et la rareté des localisations muqueuses (2 cas sur 15 au total soit 13,3% et seulement 2 cas sur les 4 de PV soit 50%).

- l'histologie est particulière par la fréquence (33% des cas : 5 cas/15) de la spongiose à éosinophiles.

- l'IFD est quasi constamment positive confirmant le diagnostic, mais ne paraît pas indispensable, une certitude diagnostique pouvant être obtenue en général à partir de la confrontation clinique, cytologique et histologique.

- le traitement repose avant tout sur la corticothérapie générale. Des doses d'attaque de 1mg/kg de prednisone (soit chez 80% des malades) sont en général suffisantes. Les effets secondaires sont observés souvent (35%). Le sevrage permet en général d'obtenir des doses faibles (<20mg).

- les effets des traitements adjuvants (DDS, Imurel, Sel d'or) ne sont pas faciles à évaluer, mais en tout état de cause semblent marginaux.

- la mortalité a été au Mali au moins de 13% (pour une moyenne de suivi de 11 mois pour l'ensemble des malades).

- le pronostic du pemphigus reste donc sévère à Bamako, malgré la prépondérance des formes superficielles réputées de meilleur pronostic.

R E S U M E

Quinze cas de pemphigus auto-immuns ont été observés en deux ans à l'Institut MARCHOUX en étant de les plus fréquentes des maladies bulleuses auto-immunes rencontrées à Bamako. Nous rapportons l'étude rétrospective de 15 cas, au cours de laquelle nous avons tenté de dégager les particularités épidémiologiques, cliniques, histologiques, évolutives, thérapeutiques ou de prise en charge de cette maladie au Mali.

Le diagnostic a été affirmé histologiquement 15 fois sur 15 et a été confirmé par l'immunofluorescence directe 9 fois sur 15.

L'incidence annuelle était de 0,10 cas pour 100 000 habitants. Ces malades étaient issus de toutes les régions facilement accessibles du Mali de façon superposable à la répartition de la population malienne. Il y avait 12 femmes pour 3 hommes. L'âge moyen était de 47,6 ans, la plupart des ethnies présentes au Mali étaient représentées.

Les 15 cas de pemphigus auto-immuns ont été classés en :

- pemphigus profonds : 4 cas (pemphigus vulgaire),
- et en pemphigus superficiels : 10 cas (pemphigus séborrhéique 5 cas + pemphigus foliacé 5 cas).

Un prurit était présent 13 fois sur 15.

Une atteinte muqueuse était présente 3 fois sur 15.

Une altération de l'état général était présente 8 fois sur 15.

Histologiquement, une spongiose à éosinophiles était présente 5 fois sur 15.

Les 9 IFD pratiquées étaient positives sans particularité notable. La corticothérapie générale a été utilisée chez tous les malades, et a été efficace en traitement d'attaque à une posologie inférieure ou égale à 1mg/kg 13 fois sur 15.

Les effets secondaires ont été nombreux : HTA (3 fois), acidocétose (3 fois) psychose (1 fois) anguillulose (1 fois), insuffisance cardiaque (1 fois).

Les effets éventuels de différents traitements adjuvants (DDS, Azathioprine, Sels d'or) n'ont pu être clairement évalués.

Deux malades sont décédés (avec un recul moyen de 11 mois).

Le pemphigus auto-immun à Bamako, représente une maladie non exceptionnelle, d'incidence comparable à celle des pays développés. Il ne semble pas y avoir de foyers endémiques analogues à ce qui est décrit au Brésil ou dans le sud Tunisien.

Certaines particularités sont notables :

- prédominance chez la femme,
- âge moyen relativement élevé,
- fréquence du prurit,
- fréquence des formes superficielles et histologiquement d'une spongiose à éosinophiles.

Ces caractères différencient le pemphigus auto-immun au Mali du pemphigus observé dans les pays développés ou au Brésil.

Le pronostic du pemphigus au Mali reste encore sévère, 13% de mortalité globale malgré la prépondérance des formes superficielles réputées de meilleur pronostic, et les doses de corticoïde relativement peu élevées.

La prise en charge au Mali est rendue difficile par la difficulté d'obtention de certains examens complémentaires (Anatomie pathologique indispensable au diagnostic et parfois de l'immunofluorescence directe) et par la prise en charge thérapeutique.

L'amélioration du pronostic passe par la résolution des solutions au moins partielles d'un certain nombre de problèmes : coût et durée des traitements, acceptabilité, information des malades, disponibilité des médicaments, qualité de la surveillance clinique et biologique imposée par les importants effets secondaires à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. ABERER W., WOLFF SCHREINER et coll.
Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris
JAM Acad. Dermatol., 1987, 16, pp 527-33
2. ACOSTA A.E., HIETANENJ et coll.
Direct immunofluorescence of cytological sineaers
in oral pemphigus
Br J. Dermato., 1981, 105, 6, pp 645-51
3. AHMED A.R. et SALM M.
Juvenile pemphigus
J. Am. Acad. Dermat., 1983, 8, 6, pp 799-807
4. AHMED A.R., GRAHAM J. et coll.
Pemphigus : Current concepts
Ann. Intermed., 1980, 92, 3, pp 396-405
5. ALINOVI A., BENOLI D et coll.
Pemphigus erythématosus induced by thiopromine
Acta Derm. Venerol., 1982, 62, 5, pp 452-54
6. ANHALT G.J. et coll.
Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of
IgG from patients with the disease
N. Engl. J. Med., 1982, 306, 20, pp 1189-96
- 6'. ANHALT G.J. et coll.
Dexamethasone inhibito plasminogen activator activity in
experimental pemphigus in vivo but does not block acantholysis
J. Immunol., 1986, 136, pp 113-7
7. ANHALT G.J., KIM S., STANLEY et Coll.
Paraneoplastic pemphigus : an auto-immune mucocutaneous
disease associated with neoplasia.
N. Engl. J. Med. 1990, 323, 1729-1735
8. AVRAMEAS et URIEL J.
Methode de marquage d'antigènes et d'anticorps avec les enzymes
et son application en immunologie
CRAS (Paris), 1980, D. 262, pp 2543-2545
9. BABIN H.
Le pemphigus à spongiose à eosinophiles, à propos d'une
observation personnelle.
Revue de la littérature.
Thèse de Médecine Bordeaux, 1977, p. 34
10. BARRANCO V.P.
Mixed bullous diseases
Arch. Derm., 1974, 110, pp 221-224

11. BASLER R.S.
Senear usher syndrom with parathyroïd adenoma
Br. J. Derm., 1974, 110, pp 465-467
- 11'. BASSET N.
Pemphigus au Sénégal
Dermato. Syphilographie, 1962.
12. BASSET N., QUILLOT B. et coll.
Dapsone as initial treatment in superficial pemphigus,
Report of nine cases.
Arch. Dermatol., 1987, 123, pp 783-5
13. BECKER G.J. et al.
Plasmapheresis in the treatment of glomerulo ne phritis.
Med. J. Aust., 1977, 2, pp 693-696
14. BEHL P.N.
Practice of Dermatology
New Delhi, Allied Pacific Private Ltd 1962
15. BENVENISTE M.,
A propos du pemphigus et de la D Penicillamine.
Thèse Médecine Paris, 1972, N°104
16. BERGER B.W., MAIER H.S. et coll.
Pemphigus vulgaris in a 3 1/2 year old boy
Arch. Dermatol. 1973, 107, pp 433-4
17. BEUTNER E.H., JORDON R.E.
Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris
patients by indirect immunofluorescent staining
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1964, 117, pp 505-10
18. BEUTNER et coll.
Auto antibodies in pemphigus vulgaris. Response to
a intercellular substance of epidermis
JAMA, 1965, 92, pp 622-8
19. BEUTNER E.H. et CHORZELSKI T.P.
Studies on etiologie factors in pemphigus
J. Cutan. Pathol., 1976, 3, 2, pp 67-74
20. BEUTNER E.H. et JORDON R.E.
Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris
patients by indirect IF staining.
Pratique Médicale, 1984, 7, pp 73-84
21. BLOCK L.J., CALDARELLE et coll.
Pemphigus of the air and food passages
Ann. Oto-Rhino Laryngol, 1977, 86, pp 584-587
22. BLANCHET P., AUFFRET N. et coll.
Association thymoma, pemphigus superficiel syndrome
nephrotique et biologie lupique
Ann. Derm. Vanersol., 1981, 108, 5, p 471-472

23. BRUCKNER et al.
Pemphigus foliaceus reseinbling eruptive seborrheic keratoses
Arch. Dermatol., 1980, 116, pp 815-816
24. BINET O.
Dermatose bulleuse
La Pratique Médicale, 1984, 7, pp 11-32
25. BYSTRYN J.C.
Adjuvant therapy of pemphigus
Arch. Dermatol., 1984, 120, 7, pp 941-951
26. COMBES F.C., CANIZARES O.
Pemphigus vulgaris. A clinicopathological study of
one hundred cases.
Arch. Dermatol., 1950, 62, pp 786-802
27. CHORZELSKY et coll.
Immunopathological investigations in the senear usher syndrome
Br. J. Dermatol., 1968, 80, pp 211-7
28. CHORZELSKY T. et coll.
Can pemphigus be provoket by a burn ?
Br. J. Dermat., 1971, 85, 320-325
29. CRAM D.L. et FUKYRYAMA K.
Immunochemistry of ultraviolet induced pemphigus and
pemphigoid lesions.
Arch. Dermatol., 1972, 106, pp 819-824
30. CHEVRANT BRETON J.
Dermatoses bulleuses immunologiques.
Rev. du Prat., 1980, 30, 53, pp 3712-3735
31. CHOUVET et coll.
Pemphigus induit par la D penicillamine.
Dermatologica 1980, 160, pp 297-310
32. CLEMENT M.I.
Captopril induced eruptions.
Arch. Dermatol., 1981, 117, pp 525 526
33. CROTTY C. et coll.
J. Am. Acad. Dermatol., 1983, 8. pp 337
34. CHANG WOOLEE, YOUNG SUK RO et coll.
Concurrent development of pemphigus foliaceus and psoriasis
Int. J. Dermatol., 1985, 24, 5, pp 316-317
35. DEGOS ROBERT et coll.
Pemphigus chez un malade traité par la D penicillamine
pour maladie de Wilson
Bull. Soc.
FRANCE. Derm. Syph., 1969, 76, pp 751-753

36. DEGOS R.
Pemphigus
Dermatologie T II, mise à jeun 1979, pp 426-446
37. DECKER J.W., RUBIN M.B. et coll.
Immunofluorescence of Tzanck smears in pemphigus vulgaris
Acta Dermatol. Venerol., 1972, 52, pp 116-118
38. DEMENTO F.J. et GROVER R.W.
Acantholyte herpetiforme dermatitis
Arch of Dermatol., 1973, 107, pp 883
39. DOU KALI M.
Pemphigus dans le sud tunisien
Thèse de Doctorat en Médecine S. Fax 1982
40. DOUTRE S.M., BEYLOT C. et coll.
Une dermatose bulleuse auto immune rare chez l'enfant,
le pemphigus à propos d'une observation.
Ann. Pediatr. 1985, 32, 10, pp 883-888
41. DIAZ L.A., SAMPAIO S.A.P. and coll.
Endemie pemphigus foliaceus cause and historic epidemiologie
studies.
J. Invest. Dermatol. 1989, 92, pp 4-12
42. EPSTEIN J. H., FEIGIN et coll.
Pemphigus vulgaris with lesions of the rectal mucosa
Arch. Dermatol. 1958, 78, pp 36-38
43. EMMERSON R.W. et WILSON JONES E.
Eosinophilie spongiosis in pemphigus
Arch. of Dermatol. 1968, 97, pp 252-257
44. EYRE R.W., STANLEY J.R.
Identification of pemphigus vulgaris antigen extracted from
normal human epidermis and comparison with pemphigus foliaceus
antigen.
J. Clin. Invest. 1988, 81, pp 807-812
45. FLODEN C.H. et CENTELEH
A case of clinically typical dermatitis herpetiformis
presenting acantholysis.
Acta Dermato Venerologica 1955, 35, p 128
46. FARB R.M., DYKES R., LAZARUS G.S.
Antiepidermal cell surface pemphigus antibody detaches
viable epidermal cells from culture plates by activation
of proteinase.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1978, 75, pp 459-463
47. FALK E.S.
Pemphigus foliaceus in a patient with rheumatoid arthritis
an Sjögren's syndrome.
Dermatologica 1979, 159, pp 348-54

48. FELLNER M.S., MARKAS
Penicillin and ampicillin induced pemphigus vulgaris
Int. J. Dermatol. 1980, 19, 7, pp 392-393
49. FITZMAURICE M., DEODHAR A.D.
Pemphigus and pemphigoid antibody production by pokaveed mitogen stimulated peripheral blood mononuclear cell cultures in vitro.
Am. J. Clin. Pathol. 1984, 81, pp 586-590
50. FARAVELLI A., SIRONI M. coll.
Immunoperoxidase study of cytologie smears in oral pemphigus
Acta Cytol. 1984, 28, 4, pp 414-418
51. FONG P.H. et CHAN H.L.
Systemic lupus erythematosus with pemphigus vulgaris
Arch. Dermatol. 1985, 121, 1, pp 26-27
52. FITZPATRICK ETAL
Dermatology in General Medecine
Tome 1, 3è edition, 1987
Mc GRAW HILL p 72
- 52'. GARCIA, JIMENZ et COSTES-CORTES
A propos de 34 cas de pemphigus observés dans le HUSV de Medillin (Colombie).
Dermatologica Revista Mexicana, 1971, 15, 1, pp 23 24.
53. GRANGE R.W. et coll.
Pemphigus induced by Rifampicin
Br. J. Derm. 1976, 95, 4, pp 445-48
54. GODART W. et coll.
Pemphigus induit après traitement par l'association Propanolol-Meprobamate.
Ann. Dermatol. Venerol. 1980, 107, pp 1213-1216
55. GRUNWALD M.H., DAVID M. et coll
Pemphigus vulgaris with a hight titer of antinuclear antibodies.
Arch. Dermatol. 1984, 120, 8, p 996
56. HEWITT et coll.
Un cas de pemphigus induit par la D penicillamine.
le pemphigus iatrogène existe-t-il ?
Ann. Med. interne 1971, 122, pp 1003-1009
57. HASHIMOTO K. et coll.
An ultrastructural study of cell junctions in pemphigus vulagris.
Arch. Derm. 1978, 101, pp 287-298
58. HUNYADI J. DOBCZY A. et coll.
Evidence for cell mediated auto immunity in patients with pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid.
Arch. Dermatol. Res., 1979, 265, p 9-14

59. HASHIMOTO T., SUGIURAN, KURIHARA et coll.
In vitro complement activation by intercellular antibodies
J. Invest. Dermatol., 1982, 78, 4, pp 316-318
60. HARRINGTON G.I. et SNEDDON I.B.
Coexistence of bullous pemphigoid and pemphigus foliaceus
Brit. J. Dermatol., 1979, 100, 4, pp 441-447
61. HASHIMOTO K. et coll.
Anticell surface pemphigus auto antibody stimulates
plasminogen activator activity of human epidermal cells.
A mechanism for the loss of epidermal cohesion and
blister formation.
J. Exp. Med., 1983, 157, pp 259-72
62. ILIE B., BRENNER S. et coll.
Kaposi's sarcoma after steroid therapy for pemphigus foliaceus
Dermatologica 1981, 163, pp 455-9
63. I. T. CAMPBELL et coll.
Pemphigus foliacé endémique à Brasilia à propos de 60 cas
Nouvel. Dermatol., 1991, 10, pp 450-452
64. JEAN CLAUDE B.
Immunosuppressive treatment of pemphigus
Arch. Dermatol., Vol. 120, 1984
65. JEAN CLAUDE BYSTRYN
Adjuvant therapy of pemphigus
Arch. Dermatol., 1984, Vol. 120, p 945-950
66. JABLONSKAS et coll.
When and how to use sulfone in bullous diseases
Int. J. Dermatol., 1981, Vol. 120, pp 103-150
67. J.L. VERRRET et coll.
Clinique histologie et immunofluorescence du pemphigus
induit à propos de 3 cas.
Le journal des agrégés J.A.G., Vol. 16 N°5, 1983, pp 212-213
68. J. SAURAT et coll.
Pemphigus à spongirose à éosinophile, p 255, 1990
69. J. SAURAT et coll.
Pemphigus herpétiforme, p 254, 1990
70. Jean SAURAT et coll.
Les systèmes de cohésion, p 231, 2è édition, 1990
71. Jean SAURAT et coll.
Classification des pemphigus auto immuns,
p 249, 2è édition 1990
72. Jean CIVATTE
Deux cas de pemphigus superficiels induits par le Pyrithinol
Ann. Dermatol. Venerol. 1978, 105, pp 573-577

73. Jean CIVATTE
Histopathologie cutanée
Flammarions med. science 2è édition, 1982, pp 3-7
74. Jean CIVATTE
Cytodiagnostic de Tzanck
Histopathologie cutanée.
Flammarions med. science 2è édition, 1982
75. JORDON R.E., TRIFTSHAUSER C.T. et coll.
Direct immunofluorescent studies of pemphigus and bullous pemphigoid.
Arch. Dermatol., 1971, 103, pp 486-491
76. JORDON R.E., SCHROETERAL ROGERS R.S. III
Classical and alternate pathway activation of complement in pemphigus vulgaris lesions
J. Invest. Dermatol., 1974, 63, pp 256-259
77. JORDON R.E., KAWANA S. et coll.
Immunopathologic mechanisms in pemphigus and bullous pemphigoid.
J. Invest. Dermatol., 1985, 85 sup. 1, pp 725-785
78. JACOBS R., ENGLAM et coll.
Carcinoma of the breast pemphigus vulgaris and gyrate erythema
Int. J. Dermatol., 1978, 17, 3, pp 221-224
79. J. J. GROB et coll.
Pemphigus post radiotherapie
Journée dermatologie Paris, 1991, CC2
80. KRAIN L.S., TARASAKI P.I. et coll.
Increased frequency of HLA A10 in pemphigus vulgaris
Arch. Dermatol. 1973, 108, pp 803-5
81. KRAM L.S.
Pemphigus epidemiologic and survival characteristics of 59 patients 1959-1973
Arch. Dermatol. 1974, 110, pp 862, 865
82. KRAIN L. S.
Gold compounds vs corticosteroids in the treatment of pemphigus vulgaris.
Arch. Derm. 1976, 112, 10, pp 1466-1468
83. KNIGHT A.G., BLACK H.N. et coll.
Eosinophilie spongiosis. Clinical an experimental
Dermatology, 1976, 1, pp 141
84. KNIGHT A.G., BLACK H.N. et coll.
Eosinophilie spongiosis. A clinical histological and immunofluorescence correlation.
Clin. Exp. Dermatol., 1976, 1, pp 141-153

85. KAPLAN R.P. et coll.
Oesophagitis dissecans superficialis associated with pemphigus vulgaris.
J. Am. Acad. Dermatol., 1981, 4, pp 682-687
86. KAHANA M., LEVY A.
Pemphigus foliaceus coexisting with toxic, multinodular goiter
Int. J. Dermatol., 1986, 25, 7, pp 465-466
87. KORMAN N.J., EYRE R.W. et coll.
Demonstration of an adhering junction molecule (plakoglobin) in the auto antigens of pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris.
N. Engl. J. Med., 1989, 32, pp 631-635
88. LEVER W.F., WHITE H.
Treatment of pemphigus with corticosteroids
Results obtained in 46 patients over a period of 11 years
Arch. Dermatol., 1963, 87, pp 12-26
89. LEVER W.F.
Pemphigus and pemphigoid cc
Thomas Springfield II, 1965, p 40-51
- 89'. LEVER W.F. et SCHAUMBURG-LEVER G
Immunosuppressants and prednisone in pemphigus vulgaris :
therapeutic results obtained in 63 patients 1961 and 1975
Arch. Dermatol., 1973, 113, 9, pp 1236-1241
90. LEVER W.F. et SCHAUMBURG, LEVER G.
Treatment of pemphigus vulgaris. Results obtained in 84 patients between 1961 and 1982.
Arch. Dermatol., 1984, 120, 1, pp 44-47
91. LYNCH P., GALLEGOS R.E., SARED N.K.
Pemphigus a review.
Arizona Med. 1976, 33, pp 1030-7
92. LARREGUE et coll.
Pemphigus foliaceus de l'enfant.
Ann. Dermatol. Venerol. 1980, 107, pp 389-395
93. LEVINE L., BERNSTEIN J.E. et coll.
Coexisting childhood pemphigus foliaceus and graves disease
Arch. Dermatol., 1982, 118, 8, pp 602-604
94. LEROY D et coll.
Pemphigus vegetant à type clinique de dermatite pustuleuse d'Hallopeau.
Ann. Dermatol. Venerol., 1982, 109, pp 549-555
95. LYNDE C.W., ONGLEY R.C. et coll.
Juvenile pemphigus vulgaris.
Arch. Dermatol., 1984, 120, 8, pp 1098-1099

96. LAWRENCE S., CHAI M.D. et coll.
Coexistence of pemphigus vulgaris and progressive localized scleroderma.
Arch. Dermatol., Vol. 125, 1989, pp 1555-1557
97. MIKHAIL G.R. et DRUKKER E.H.
Pemphigus vulgaris involving the cervix uteris
Arch. Dermatol. 1967, 95, pp 496-498
98. MITCHEL SAMS W.J.R.
Pemphigus and pemphigoïd.
Dermatologie examples of type II immune reactivity
Ann. Allergy 1976, 37, 4, pp 255-263
99. MICHEL B. KOCS
Effet of pemphigus or bullous pemphigoïd sera and leukocytes on normal human skin in organ culture. An in vitro model. For the study of bullous diseases.
J. Invest. Dermatol., 1974, 62, p 541
100. MEURER M., MILLNS J.L., ROGER III R.S. et JORDON R.E.
Oral pemphigus vulgaris : a report of ten cases
Arch. Dermatol., 1977, 113, pp 1520-1524
101. MARSDEN et coll.
Herpetiform pemphigus induced by penicillamine
Br. J. Dermatol., 1977, 97, pp 451-452
102. MOALLA F.
Le pemphigus. Revue de la littérature et étude analytique de 41 cas.
Thèse de Doctorat en Médecine, Tunis 1982
103. NEUMANN JENSEN B., WORSAL N. et coll.
Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus
Coexisting with oral lichen planus.
British J. Dermatol., 1980, 102, 5, pp 585-590
104. NALLY F.F.
The sore mouth. A review
J.R. Soc. Med. 1984. 77. pp 50-55
- 104'. N'DIAYE A., STROBEL M., BALL M. et coll.
Le pemphigus au Sénégal à propos de 40 observations
Dakar Medical, 1982, 27, 1, 97-102
105. O. LOUGHLINS GOLDMAN et coll.
Fate of pemphigus antibody following succesfull therapy preliminary evaluation of pemphigus antibody determination to regulate therapy.
Arch. Dermatol., 1978, 114, 12, pp 1769-1772
106. FERRY H.O
Pemphigus foliaceus
Arch. Dermatol., 1981, 83, pp 52-70

106. PROENSA N. et coll.
Kaposi's varicilliforme eruption caused by vaccina virus
in patients with pemphigus foliaceus. Report of 2 cases.
An. Bras. Dermatol., 1970, 45, pp 353-358
107. PISANTE S., SHARAVY et coll.
Pemphigus vulgaris incidence in jews of different ethnic
groups, according to age, sex and initial lesion
Oral Surg. 1974, 38, 3, pp 382-387
108. PENNEYS N.S. et coll.
Management of pemphigus with gold compounds.
A long term follow up report.
Arch. Dermatol., 1976, 112, pp 185-187
109. PENNEYS N.S.
Gold therapy in pemphigus in Briggman
R.A. Goldsmith L.A. (eds).
Progress in Dermatology N°6.
Dermatology Foundation, 1978, Vol. 12, pp 31-34
110. PROENCA N., RIBEIRO A.G.
Aspectos epidemiologicos do pêmfigo foliaceo no
Brasil.
Rev. Ass. Med. Brasil, 1976, 22, 8, pp 281-284
111. PEARSON W., O' DONOGHUE et all.
Pemphigus vegetant. Its relation ships to eosinophilie
spongiosis and favorable response to Dapsone.
Arch. Dermatol., 1980, 116, pp 65-68
112. P. SOUTEYRAND et coll.
Association pemphigus et thymome revue de la littérature
et etiopathogenie
Ann. Dermatol. Venerol., 1981, 108, pp 457-467
113. PATEL H.P., DIAZ L.A., ANHALT G.J., LABIE R.S., TAKAHASHI Y.
Demonstration of pemphigus antibodies on the cell surface
of murine epidermal cell monolayers and their internalization
J. Invest. Dermatol., 1984, 83, pp 409-415
114. RYAN J.G.
Pemphigus, a 20 years survey of experience with 70 cases
Arch. Derm., 1971, 104, pp 14-20
114. Rollier. R : 70 cases of pemphigus, Acta Dermosifiliog 1972,
63, pp 275-302.
115. REMEY W., BOCKEN DAHRH et coll.
The effects of X rays, ultraviolet irradiation the basement
membrane zone antibody reaction of the human skin in vitro.
Acta Dermatologica Venerologica, 1975, 55, pp 313-315
116. ROSENGERG F.R., SANDERS S. et NELSON C.T.
Pemphigus a 20 years review of 107 patients treated with
corticosteroides.
Arch. Derm., 1976, 112, 7, pp 962-970

117. RUOCCO V., ROSSI A. et coll.
Pemphigus foliaceus in a hoemophilie child :
cytomegalovirus induction.
Acta Derm. Venerol., 1982, 62, 6, pp 534-537
118. ROSIN M.A. et coll.
Alopecia areata and pemphigus foliaceus
J. Am. Acad. Dermatol., 1985, 12, pp 595-596
119. RAUTERBERG A.D., KOHH P.K., HARTSCHUH W.
Rauterberg E.W., Komplement uasbhaugige
Blasenbildung bei pemphigus vulgaris durch
IgG 4 Hantarz, 1988, 39, pp 426-429
120. STOUGHTON R.B., BGATILL F.
The nature of cautharidin acantholysis
Dermatol., 1959, 33, pp 287-92
121. STERNLIE B. et SCHEINBERG
Penicillamine therapy for hepatolenticular degeneration
Jama, 1964, 189, p 748
122. SAGHER F. et ROMEN R.
Nikolsky sign cervix uterin in pemphigus
Brit. J. Dermatol., 1974, 90, pp 407-411
123. SAYAG J. et WEILLER C.I.
Pemphigus vulgaire
E.M.C. Paris Dermatologie 12460 Aio 1979
124. SNEDDON I.B.
Bullous eruption In : Textbook of dermatology
A. Rook, Dr Wilkinson FIG Ebling,
Oxford, 1979, pp 1441-1481
Blackwell Scientific Publication ed.
125. SEVADJIANE
Nosology of brasilian pemphigus foliaceus
International J. Dermatol., 1979, 18, 10, pp 781-786
- 125'. SNIGH et al. : Les Beta-bloquants dans le traitement du
pemphigus, 1979.
126. SELLEVIS SMITT J.H., SAN JOOST T.
Pemphigus vulgaire de l'enfant à propos d'un cas avec
symptomatologie pulmonaire.
Ann. Dermat. Venerol., 1982, 109, 11, pp 975, 978
127. SINGER K.H., HASHIMOTO K., JENSEN P.J. et all.
Cytotoxic proteases in blister fluid of pemphigus
Ann. Rev. Immunol., 1985, 5, p 87 - 108
128. TZANEK A.
Le cytodagnostic immédiat en dermato
Ann. Dermat. et Syphil., 1984, 8è serie, pp 205-218

129. THORN et coll.
Clinical usefulness of ACTH and cortisone
N. Engl. J. Med., 1950, 242, pp 865-72
130. TANS G. ROWELL
Pemphigus like syndrome induced by D Penicillamine
Br. J. Dermatol., 1976, 95, pp 99-100
131. TOURAINE R., REVUZ T. et coll.
Pemphigus, myasthenie et thymome
Ann. Med. Interne, 1976, 127, 12, pp 923-927
132. TOAN N.D., MOREL P. et coll.
Pemphigus superficiel de l'enfant. Induction par amoxicilline.
Ann. Dermatol. Venerol., 1983, 110, 11, pp 917-919
133. TAKAHASHI Y., PATEL N.P. et coll.
Experimentally induced pemphigus vulgaris in neonatal BALB/c
mice : A time course study of clinical immunologie,
ultrastructural and cytochemical changes.
J. Invest. Dermatol., 1985, 84, pp 41-46
134. WEBSTER S.B.
Vesiculobullous eruptions can cause serious problems
Geriatrics, 1975, 30, 2, pp 109-113
135. WALLACHD Pee KINGA
Syndrome de gougrot sjögren et pemphigus evolution parallèle
du syndrome sec et de la dermatose auto immune.
Ann. Dermato. Venerol., 1979, 106, 2, pp 181-186
136. XIAP JORDON R.E., GEOGHERAN W.D.
Complément fixation by pemphigus antibody.
Y assembly of the membrane attack complex on cultured human
keratinocytes.
T. Clin. Invest., 1988, 82, 1939-1947
137. ZEGARELLI D.J. et ZEGARELLI E.V.
Intra oral pemphigus vulgaris.
Oral surg, 1977, 44, pp 384-393
138. New Engl. J. Med., 1989, p 631-635
139. Invest. Dermatologie 1973, 59 p.449.

ANNEXES

Nom :
Prénom :

Age :
Sexe :

Profession :

QUESTIONNAIRE

1. Mode de début :

- a. brutal
- b. progressif

2. Les signes précurseurs :

- a. prurit : dont on précisera le caractère :
 - fugace
 - type de : + urticaire
+ erythème.
- b. asthénie
- c. fièvre
- d. arthralgie
- e. sensation de chaleur
- f. sans.

3. Circonstances de début :

On recherchera :

- la notion d'une prise médicamenteuse
- un foyer infectieux
- une notion d'hérédité familiale
- un accouchement récent
- la profession exercée
- recherche d'un allergène exogène.

4. La durée entre l'apparition des bulles et les signes fonctionnels précurseurs :

5. Apparition des bulles dont on appréciera les caractères :

- la taille
- le contenu
- le nombre
- le siège
- la consistance (recherche du signe de Nikolsky)
- la symétrie des lésions
- la région péribulleuse.

6. Aspect général de la peau :

- bulles sur peau saine
- bulles sur peau atteinte (érythémateux)
- autres signes dermatologiques (lichen, purpura etc...).

7. Examen des muqueuses +++ :

- buccale
- anogénitale
- oculaire.

8. Examen des autres appareils :

- respiratoire
- cardio-vasculaire
- digestive
- phanère.

9. Examens complémentaires :

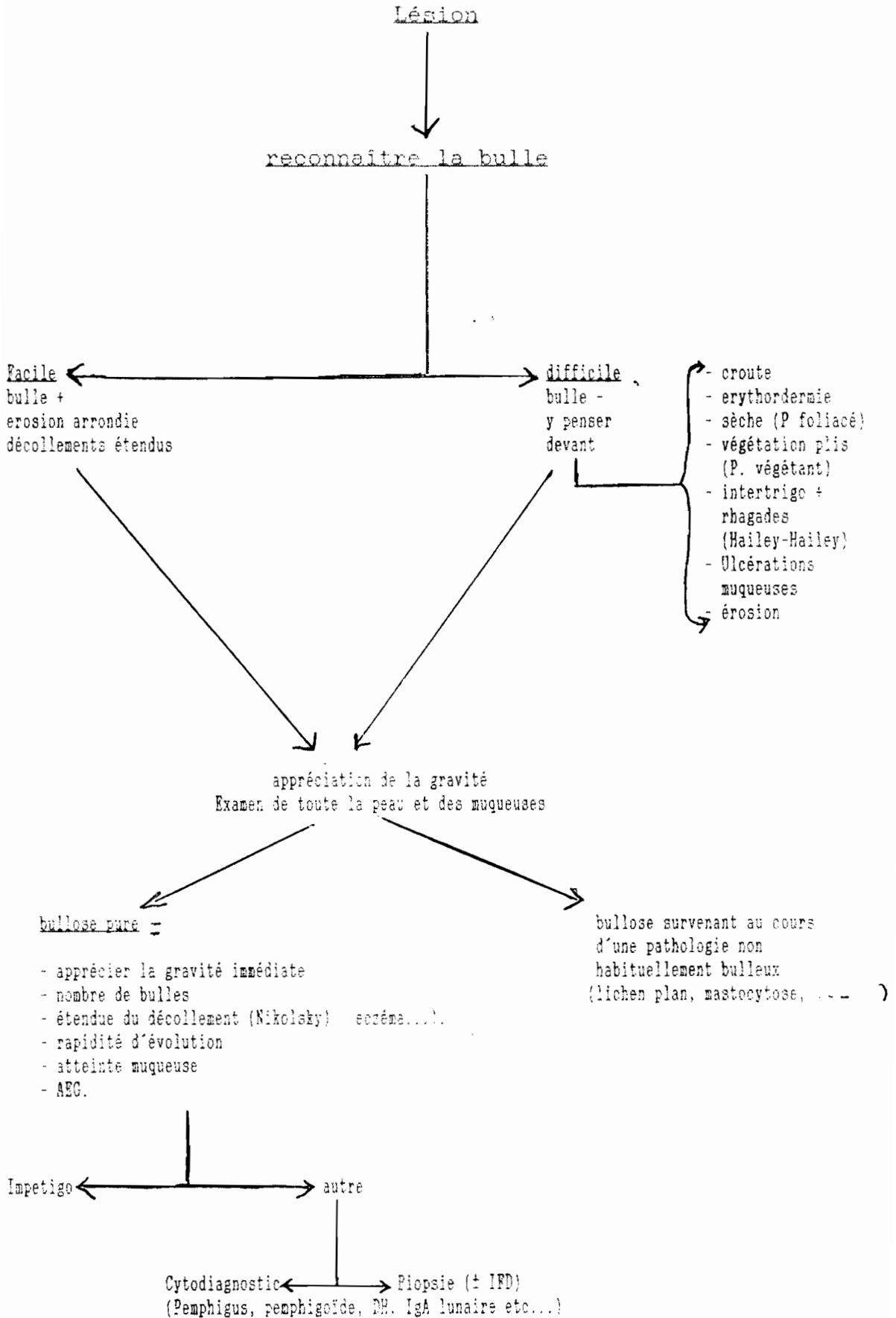
A. Diagnostic positif

anatomo-histologie
cytodiagnostic de Tzanck
si possible l'Immunofluorescence
prélèvement bactériologique du contenu de la lésion
(bulles ou ...)

B. Bilan de surveillance du traitement

- comptage tous les jours du nombre des bulles
- un contrôle par quinzaine de la NFS/VS, glycémie, un bilan rénal (urée, créatine, protidémie) et hépatique (transaminases)
- prise tous les jours de la TA
- recherche d'un foyer infectieux
 - + Bactérien
 - + Viral
 - + Parasitaire.

Arbre décisionnel



ICONOGRAPHIE



Photo 1 : Pemphigus vulgaire



Photo 2 : Periorthique séborrhéique



Photo3 : Pemphigus foliacé

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'être 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 se passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, 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 leur père.

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.