

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1994

THESE N° 73



**LE PRONOSTIC DE LA PEMPHIGOIDE  
BULLEUSE:  
Etude d'une cohorte de 78 patients**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

-----  
présentée et soutenue publiquement le 25 Novembre 1994

par

Véronique ENGINGER, épouse PISTORIUS

née le 16 avril 1965 à Bischwiller (Bas-Rhin)

EXAMINATEURS DE LA THESE:

M. le Professeur J.M. BONNETBLANC  
M. le Professeur P. BERNARD  
M. le Professeur F. LABROUSSE  
M. le Professeur D. SAUTEREAU  
M. le Docteur J. VENOT  
M. le Docteur C. BEDANE

- Président  
- Juge  
- Juge  
- Juge  
- Membre invité  
- Membre invité

ex: 2

sibil:

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1994



THESE N° 113

**LE PRONOSTIC DE LA PEMPHIGOIDE  
BULLEUSE:  
Etude d'une cohorte de 78 patients**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

-----  
présentée et soutenue publiquement le 25 Novembre 1994

par

Véronique ENGINGER, épouse PISTORIUS

née le 16 avril 1965 à Bischwiller (Bas-Rhin)

EXAMINATEURS DE LA THESE:

M. le Professeur J.M. BONNETBLANC  
M. le Professeur P. BERNARD  
M. le Professeur F. LABROUSSE  
M. le Professeur D. SAUTEREAU  
M. le Docteur J. VENOT  
M. le Docteur C. BEDANE

- Président  
- Juge  
- Juge  
- Juge  
- Membre invité  
- Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE LIMOGES

\*\*\*\*\*

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD  
ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA  
Monsieur le Professeur VANDROUX

PERSONNEL ENSEIGNANT

\* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO RHYNO LARYNGOLOGIE
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	PEDIATRIE
DENIS François	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE

.../...

LABADIE Michel  
LABROUSSE Claude  
LABROUSSE François  
LASKAR Marc  
LAUBIE Bernard  
LEGER Jean-Marie  
LEROUX-ROBERT Claude  
LIOZON Frédéric  
MALINVAUD Gilbert  
MENIER Robert  
MERLE Louis  
MOREAU Jean-Jacques  
MOULIES Dominique

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
REEDUCATION FONCTIONNELLE  
ANATOMIE PATHOLOGIQUE  
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE  
ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES  
PSYCHIATRIE D'ADULTES  
NEPHROLOGIE  
Clinique Médicale A  
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION  
PHYSIOLOGIE  
PHARMACOLOGIE  
NEUROCHIRURGIE  
CHIRURGIE INFANTILE

OUTREQUIN Gérard  
PECOUT Claude  
PERDRISOT Rémy  
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine  
PILLEGAND Bernard  
PIVA Claude  
PRALORAN Vincent  
RAVON Robert  
RIGAUD Michel  
ROUSSEAU Jacques  
SAUTEREAU Denis  
SAUVAGE Jean-Pierre  
TABASTE Jean-Louis  
TREVES Richard  
VALLAT Jean-Michel  
VALLEIX Denis  
VANDROUX Jean-Claude  
WEINBRECK Pierre

ANATOMIE  
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE  
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
PARASITOLOGIE  
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
MEDECINE LEGALE  
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION  
NEUROCHIRURGIE  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE  
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE  
THERAPEUTIQUE  
NEUROLOGIE  
ANATOMIE  
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
MALADIES INFECTIEUSES

MOULIN Jean-Louis

Professeur associé à mi-temps

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Maryse POMMARET

A Monsieur le Professeur JM BONNETBLANC  
Dermatologie  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de Service

Qui me fait l'honneur d'accepter la présidence du Jury de cette thèse.

Son amabilité et sa disponibilité sont pour nous inestimables, ainsi que la qualité de son enseignement que nous avons pu apprécier au quotidien.

Puisse-t-il trouver en ces quelques lignes l'expression de ma profonde reconnaissance pour son accueil dans le Limousin.

A Monsieur le Professeur P BERNARD  
Dermatologie  
Médecin des Hôpitaux

Qui me fait l'honneur de siéger dans ce Jury.

Son dynamisme, sa rigueur et sa disponibilité ont été les pierres d'angle de la conception et de la réalisation pratique de ce travail.

Qu'il soit particulièrement remercié pour la confiance qu'il m'a accordé, en me confiant ce sujet, dont le thème constitue un important axe de recherche dans le service.

A Monsieur le Professeur F LABROUSSE  
Anatomie Pathologique  
Médecin des Hôpitaux

Qui me fait l'honneur de siéger dans ce Jury.

Qu'il soit particulièrement remercié pour sa contribution histopathologique, qui nous permet d'affiner notre diagnostic dermatologique.

Sa sympathie et sa disponibilité ont permis une excellente collaboration entre le service de Dermatologie et d'Anatomopathologie.

A Monsieur le Professeur D SAUTEREAU  
Hépatogastro-Entérologie  
Médecin des Hôpitaux

Qui me fait l'honneur de siéger dans ce Jury.

Je le remercie d'avoir mis à contribution son expérience en Gastro-Entérologie, en ayant accepté de juger ce travail.

Sa compétence alliée à sa gentillesse ont toujours été appréciées en pratique clinique quotidienne.

A Monsieur le Docteur J VENOT  
Service de Médecine de l'Hôpital de Saint-Junien  
Médecin Gastro-entérologue

Qui me fait l'honneur de siéger dans ce Jury.

Je le remercie de son aide précieuse pour  
l'exploitation statistique des résultats, qui a permis  
une analyse scientifique de cette étude.

Son enthousiasme et son dynamisme n'ont d'égal que  
sa gentillesse et sa disponibilité.

A Monsieur le Docteur C BEDANE  
Dermatologie  
Praticien Hospitalier

Qui me fait l'honneur de siéger dans ce Jury.

Je le remercie d'avoir accepté de juger ce travail,  
portant sur un domaine de ses travaux de recherche.

Sa disponibilité et sa sympathie en font un agréable  
collaborateur.

A Monsieur le Professeur LITOUX et ses collaborateurs

Je le remercie pour son chaleureux accueil dans son service, pour la confiance qu'il m'a accordé, et pour ses précieux conseils.

A mon Mari, Marc-Antoine

Je le remercie de m'avoir soutenu pour ce travail et tout au long de mes études.  
Sa rigueur, sa passion pour la Médecine et sa capacité de travail, ont toujours été un exemple pour moi.

A Diane, ma fidèle compagne.

A mes parents,

Qui m'ont toujours entouré et encouragé dans mes études.  
Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance.

A mes beaux-parents, à Marie-Laure,

Qu'ils soient assurés de ma profonde affection.

A Mme Pacherie et ses enfants, ma seconde famille.

A mes frères et soeurs, belles-soeurs et beaux-frères,  
Qu'ils trouvent ici le témoignage de la profonde tendresse de leur petite soeur.

A toute la famille.

A mes amis.

# PLAN

## PREMIERE PARTIE: INTRODUCTION

## DEUXIEME PARTIE: GENERALITES

- I. DEFINITION DE LA PEMPHIGOIDE BULLEUSE
- II. PLACE DE LA PEMPHIGOIDE BULLEUSE PAR RAPPORT AUX AUTRES DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES
- III. TRAITEMENT DE LA PEMPHIGOIDE BULLEUSE
- IV. LE PRONOSTIC DE LA PEMPHIGOIDE BULLEUSE

## TROISIEME PARTIE: PATIENTS ET METHODE

- I. LES PATIENTS
- II. LES CRITERES D'INCLUSION
- III. LES PARAMETRES CLINIQUES ET PARACLINIQUES
- IV. LES TESTS STATISTIQUES

## QUATRIEME PARTIE: RESULTATS

- I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS
  - 1) Nombre de patients - Sexe - Recul moyen
  - 2) Origine du recrutement
  - 3) Age
  - 4) Diagnostic
  - 5) Traitement

## **II. LE PRONOSTIC VITAL**

- 1) Mortalité et évolution de la maladie**
- 2) Comparaison des résultats par rapport à l'étude de Bernard et coll.**
- 3) Causes des décès**
- 4) Complications**

## **III. FACTEURS PRONOSTIQUES**

- 1) L'âge**
- 2) Le sexe**
- 3) L'extension des lésions - L'atteinte muqueuse**
- 4) L'éosinophilie sanguine**
- 5) L'immunofluorescence indirecte**
- 6) L'immunotransfert**
- 7) Les antécédents**
- 8) Le type de traitement**

## **CINQUIEME PARTIE: DISCUSSION**

### **I. MORTALITE ACTUELLE DE LA PEMPHIGOIDE BULLEUSE**

### **II. HYPOTHESES SUR LES CAUSES DE SURMORTALITE**

### **III. LES FACTEURS PRONOSTIQUES**

- 1) L'âge**
- 2) Le sexe**
- 3) L'extension des lésions - l'atteinte muqueuse**
- 4) L'éosinophilie sanguine**
- 5) L'immunofluorescence indirecte**
- 6) L'immunotransfert**
- 7) Les antécédents**
- 8) Le type de traitement**

#### **IV. MANIFESTATIONS DIGESTIVES ET PEMPHIGOIDE BULLEUSE**

#### **SIXIEME PARTIE: CONCLUSION**

## ABREVIATIONS UTILISEES

- **PB:** Pemphigoïde Bulleuse
- **IFD:** Immunofluorescence Directe
- **IFI:** Immunofluorescence Indirecte
- **IME:** Immunomicroscopie Electronique
- **IT:** Immunotransfert
- **DBAI:** Dermatoses Bulleuses Auto-Immunes
- **AC anti-ZMB:** anticorps anti-membrane basale
- **LL:** Lamina Lucida
- **LD:** Lamina Densa
- **HD:** Hémidosomes
- **Ag PB 1:** Antigène de 230 kD
- **Ag PB 2:** Antigène de 180 kD
- **kD:** Kilodalton
- **HTA:** Hypertension artérielle
- **AVC:** Accident Vasculaire Cérébral
- **OGD:** Oeso-gastro-duodénale

## **PREMIERE PARTIE: INTRODUCTION**

La pemphigoïde bulleuse (PB) est la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI).

Cette affection atteignant essentiellement le sujet âgé est à l'origine d'une importante mortalité. Ainsi, notre étude sur le pronostic des pemphigoïdes bulleuses apparaît tout à fait adaptée à la région du Limousin, qui compte une importante population âgée (*28% > 60 ans dont 11% > 75 ans, contre 20% > 60 ans dont 7,1% > 75 ans pour l'ensemble de la population française*).

Il y a 10 ans, Bernard et coll.(18) avaient mené une étude sur le pronostic de la PB. L'effectif de l'étude comportait alors une vingtaine de patients originaires du Limousin et une trentaine de patients issus de la région bordelaise, recensés sur une période de 5 ans pour Limoges et 10 ans pour Bordeaux. Le diagnostic était basé sur des critères cliniques, histologiques et immunopathologiques restreints à l'immunofluorescence directe et indirecte (18).

Dans la présente étude, nous avons inclus 78 patients sur 5 ans (de 1987 à 1992). En 10 ans, de nouvelles techniques se sont développées pour mieux différencier la pemphigoïde bulleuse des autres DBAI: L'immunofluorescence indirecte (IFI) sur épiderme séparé par le NaCl, l'immunomicroscopie électronique (IME) et l'immunotransfert (IT).

Le but de ce travail était de réévaluer en 1994 le pronostic vital de la pemphigoïde bulleuse (PB) par rapport à l'étude précédente:

- d'une part en incluant une population homogène de patients, le diagnostic de certitude étant apporté par des examens immunopathologiques plus sophistiqués (IFI sur l'épiderme séparé par le NaCl, IME, IT);
- d'autre part en introduisant de nouveaux paramètres diagnostiques (notamment l'IT), dont certains peuvent eux-mêmes constituer des facteurs pronostiques à évaluer.

Les résultats ont été comparés aux données obtenues par Bernard et coll. sur une population comparable mais plus hétérogène, sur le plan démographique notamment.

Le pronostic de la PB était médiocre il y a dix ans (40% de mortalité pendant la première année de traitement). Des méthodes diagnostiques plus précises et une meilleure prise en charge thérapeutique pourraient être susceptibles d'améliorer le pronostic vital; la recherche systématique et le traitement de la pathologie digestive, autrefois cause de mortalité principale, en sont un exemple.

## DEUXIEME PARTIE: GENERALITES

## I. PEMPHIGOIDE BULLEUSE - DEFINITION:

La PB a été individualisée en 1965 par Lever au sein de la maladie de Duhring-Brocq (43); celui-ci a séparé cette dernière en deux affections distinctes: la PB et la dermatite herpétiforme.

La PB appartient aux dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques, parmi lesquelles elle s'individualise par plusieurs caractéristiques cliniques, histologiques et immunopathologiques.

### 1) Critères cliniques:

Il s'agit d'une maladie du sujet âgé, dont le critère clinique majeur est la présence de bulles :

- d'apparition spontanée,
- tendues à liquide clair,
- de grande taille (0,5 cm à plusieurs cm),
- reposant sur une base érythémateuse, beaucoup plus rarement sur peau saine (4, 44, 52),
- siégeant essentiellement au niveau des faces de flexion des membres et de la face antéro-interne des cuisses,
- guérissant sans cicatrice dystrophique, ni grain de milium.

Ces lésions bulleuses sont associées à des plaques urticariennes ou à des macules érythémateuses.

Le prurit, souvent marqué, précède parfois la phase bulleuse de quelques semaines à plusieurs années (5, 6, 20). De même, des lésions diverses de type maculo-papuleuses urticariennes ou eczématiformes peuvent être révélatrices (12).

Une atteinte muqueuse est retrouvée dans 10 à 20% des cas, mais jamais de façon inaugurale.

Des formes cliniques plus rares existent:

- la pemphigoïde dyshidrosiforme de siège palmo-plantaire, au cours de laquelle les lésions surviennent en zone traumatisée; des bulles peuvent également apparaître sur des cicatrices.

- la pemphigoïde végétante des grands plis.

Récemment, un groupe d'étude français (le groupe "Bulles") a proposé des critères cliniques pour le diagnostic positif de la pemphigoïde bulleuse, à partir d'une étude multicentrique incluant des patients ayant une dermatose bulleuse avec présence de C3 et/ou d'IgG en IFD (74). Tous les patients avaient eu une analyse clinique standardisée et une IME directe permettant de les classer en deux groupes: les PB et les autres DBAI. Après analyse statistique, il a été possible de dégager 4 critères cliniques non redondants:

1. Absence de cicatrice atrophique
2. Age supérieur à 70 ans
3. Absence d'atteinte muqueuse
4. Absence d'atteinte préférentielle de la tête et du cou, ou de la partie supérieure du tronc.

La présence de 3 critères sur 4 permettait de poser le diagnostic de PB avec une valeur prédictive positive supérieure à 90% (*sensibilité 90%, spécificité 70%*) (74).

## **2) Biologie:**

Une hyperéosinophilie sanguine est habituellement retrouvée; son importance est variable, souvent supérieure à 2000/mm<sup>3</sup> (17).

## **3) Anatomopathologie:**

L'étude histopathologique d'une bulle cutanée montre un décollement bulleux par clivage dermo-épidermique (44, 52), confirmant le diagnostic de dermatose bulleuse sous-épidermique. Le liquide de bulle contient des sérosités, de la fibrine et des polynucléaires surtout éosinophiles. Le derme est infiltré par des cellules inflammatoires diverses: polynucléaires essentiellement éosinophiles,

lymphocytes et histiocytes ainsi que de rares mastocytes, siégeant dans le derme papillaire et autour des vaisseaux.

#### **4) Immunopathologie:**

##### *a) L'immunofluorescence directe (IFD) :*

L'examen en IFD, sur coupe congelée d'une biopsie de peau péri-lésionnelle d'un patient atteint de PB, montre des dépôts linéaires continus d'IgG et très souvent de C3 le long de la membrane basale de l'épiderme, parfois associé à des dépôts d'IgA, voire d'IgM.

Cet examen confirmant le caractère auto-immun de cette dermatose est indispensable au diagnostic positif de PB (27), mais ne permet pas de la différencier des autres DBAI sous-épidermiques.

##### *b) L'immunofluorescence indirecte (IFI) :*

Des anticorps sériques anti-ZMB, de type IgG, sont retrouvés chez 70 à 90% des patients atteints de PB, par IFI sur substrat épithélial intact (peau humaine, oesophage de lapin ou de singe) (27, 38, 44). Cet examen ne permet pas de différencier la PB des autres DBAI.

Par contre, lorsque la technique d'IFI est effectuée sur peau humaine normale séparée par le NaCl, créant un clivage dermo-épidermique dans la lamina lucida, elle permet d'éliminer le diagnostic d'épidermolyse bulleuse acquise (lorsqu'il y a des anticorps sériques). Dans la PB, les anticorps sériques anti-ZMB se fixent sur le toit de la zone de clivage, tandis que les anticorps sériques dans l'épidermolyse bulleuse acquise sont fixés sur le versant dermique du clivage (12).

##### *c) Actuellement de nouvelles techniques permettent de différencier la PB des autres DBAI :*

###### **- L'immunomicroscopie électronique directe (IME directe) :**

L'IME directe est réalisée à partir d'une biopsie cutanée en zone péri-bulleuse. Les dépôts immuns (IgG et C3) apparaissent relativement fins et

continus à faible grossissement et siègent dans la partie haute de la lamina lucida (LL), avec un renforcement en regard des hémidesmosomes (HD) des kératinocytes (56). Ceci différencie la PB de la pemphigoïde cicatricielle et surtout de l'épidermolyse bulleuse acquise. Dans la pemphigoïde cicatricielle, les dépôts immuns en IME directe siègent dans la partie basse de la LL et sur la lamina densa (LD). Dans l'épidermolyse bulleuse acquise, le siège des dépôts immuns peut varier suivant qu'il s'agisse de la forme chronique ou de la forme inflammatoire. Dans le premier cas, ils sont situés sous la LD dans la zone des fibrilles d'ancrage, et dans le second cas, les complexes immuns siègent sur la LD, s'étendant dans la partie inférieure de la LL et/ou dans la zone du derme superficiel situé sous la LD.

- L'immunotransfert (IT) :

Il est réalisé à partir de protéines extraites d'épiderme humain normal. Les anticorps sériques (IgG) du patient réagissent avec les antigènes cibles de la PB (cf plus loin). Cette technique a surtout été développée après les travaux de Stanley et coll. (69) et de Labib et coll. (39).

Il est actuellement admis que les anticorps de la PB sont capables de réagir en immunotransfert (réalisé à partir de protéines épidermiques) avec l'un au-moins des deux antigènes principaux (13, 39, 48, 61):

- l'un d'un poids moléculaire de 230 kD reconnu par environ 70% des auto-anticorps de la PB, encore appelé Ag PB1,

- l'autre d'un poids moléculaire de 180 kD reconnu par 20 à 50% des auto-anticorps, appelé Ag PB2.

Le gène codant la protéine de 230 kD a été cloné; il se situe sur le bras court du chromosome 6 chez l'homme (68). L'analyse de la séquence de ce gène a montré une analogie de structure avec celui de la desmoplakine 1. Ces deux protéines appartiennent à la famille des protéines d'adhésion de la plaque desmosomale (71). L'analyse de la séquence du clone codant l'antigène de 230 kD (Ag PB1) suggère qu'il s'agit d'une protéine entièrement intracellulaire, située au niveau de la partie interne de l'HD (11).

L'antigène de 180 kD (Ag PB2) est une protéine transmembranaire siégeant sur l'hémidesmosome, dont la partie N-terminale est située du côté intracellulaire de la plaque de l'HD, alors que la partie C-terminale est extracellulaire, située dans la lamina lucida de la jonction dermo-épidermique (29, 30, 31, 37).

Les données actuelles démontrent clairement que les antigènes de 230 kD et de 180 kD sont des protéines différentes, codées par des gènes différents (31). Pour l'instant, le rapport entre la présence d'autoanticorps contre l'un ou l'autre de ces antigènes cibles et la présentation clinique ou le pronostic de la PB, n'a pas encore été établi.

## **II. PLACE DE LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE PAR RAPPORT AUX AUTRES DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES:**

### **1) Historique:**

En 1884, la PB appartenait encore au groupe confus des pemphigus, défini par Duhring. Brocq, à la même époque, différencie deux groupes: la dermatite polymorphe douloureuse et la dermatite herpétiforme à petites vésiculo-bulles et à grosses bulles (appelée variété pemphigoïde).

Après de nombreuses controverses, Civatte en 1943 différencie trois grandes dermatoses bulleuses: la maladie de Duhring-Brocq, l'érythème polymorphe et le pemphigus.

La PB a été individualisée par Lever en 1965, la différenciant ainsi de la dermatite herpétiforme, et supprimant le concept de maladie de Duhring-Brocq.

Enfin, la dernière décennie a vu l'apparition de nouvelles techniques: l'IFI sur peau séparée par le NaCl, l'immunomicroscopie électronique, l'immunotransfert, qui permettent de différencier la PB des autres DBAI sous-épidermiques, en particulier dans les formes cliniquement atypiques.

## **2) Fréquence :**

L'incidence de la PB est estimée entre 350 et 400 nouveaux cas par an en France, soit 7 nouveaux cas/an/10<sup>6</sup> habitants, la fréquence globale des DBAI étant de 10,4 cas/an/10<sup>6</sup> habitants (16). La PB est la plus fréquente des DBAI.

## **3) Gravité :**

Dès son individualisation au sein des DBAI, la PB s'est révélée être (avant l'ère de la corticothérapie générale) de meilleur pronostic par rapport au pemphigus, habituellement fatal (67). Malgré ces considérations, la PB reste une maladie potentiellement grave, avec des risques de déshydratation, d'hypoprotidémie ou encore de complications infectieuses (plus rares et pour lesquelles la pathologie iatrogène est importante à considérer) (7).

## **4) Epidémiologie:**

Il s'agit d'une maladie du sujet âgé, la moyenne d'âge se situant aux alentours de 70 à 75 ans. Mais elle peut survenir à tout âge, même chez l'enfant (7, 62).

Il n'y a pas de prédilection raciale, ethnique ou sexuelle (67). Il n'a pas été mis en évidence de facteurs génétiques (une seule forme familiale a été décrite (23)), ou de liaison aux groupes HLA I et II (2, 3).

Il n'y a pas d'augmentation de l'incidence et de la prévalence des cancers chez les patients atteints de PB par rapport à une population comparable en âge et en sexe. Néanmoins, il existe quelques cas isolés de PB d'évolution para-néoplasique. De même l'association à des maladies dysimmunitaires semble fortuite. Des cas d'association à la sclérose en plaque ont été rapportés (46); cependant, le lien entre la PB et la sclérose en plaque n'est pas encore démontré. Par ailleurs, il a été retrouvé une augmentation de l'incidence du psoriasis et du diabète (12).

Des lésions oesogastriques à type d'ulcérations ou de lésions bulleuses seraient assez fréquemment associées à la PB (15). La découverte de lésions

bulleuses reste cependant assez rare (leur fréquence est évaluée à 4% chez des patients ayant une PB (14) ).

Les lésions à types d'ulcérations sont plus fréquentes:

- celles-ci peuvent être des lésions post-bulleuses (*des dépôts immuns linéaires le long de la jonction épithélium-chorion de la muqueuse oesogastrique de patients ayant une PB ont été mis en évidence (15)*);

- elles peuvent également refléter une prédisposition à la maladie ulcéreuse dans le cadre de la PB. Les complications digestives occupent d'ailleurs une place importante dans les causes de mortalité précoce au cours de l'étude de Bernard et coll. (18).

### III. TRAITEMENT DE LA PEMPHIGOIDE BULLEUSE:

#### 1) Les corticoïdes:

La corticothérapie générale constitue le traitement d'attaque unanimement préconisé par les différents auteurs dans les formes généralisées et évolutives.

On utilise la prednisolone ou la prednisone à une dose de 1 à 1,5 mg/kg par jour en traitement d'attaque, ce qui permet un contrôle clinique de la maladie en 3 semaines habituellement (12). Morel et coll. ont obtenu une rémission clinique chez 58% des patients recevant 0.75 mg/kg/j de stéroïdes, et chez 64% des patients traités par 1.25 mg/kg/j (50).

Après rémission clinique, la corticothérapie est diminuée progressivement (par exemple de 15% tous les 15 jours) et réduite ainsi en 6 à 9 mois à une dose d'entretien d'environ 0,1 mg/kg/j, ceci en surveillant l'évolution clinique (12).

Certains auteurs rapportent une augmentation de la morbidité et de la mortalité de la PB après traitement par stéroïdes (78). En effet, les corticoïdes sont susceptibles d'engendrer de nombreuses complications: ostéoporose, diabète, immunosuppression, prise de poids, HTA, amyotrophie, cataracte, atrophie cutanée et ulcère gastroduodéal (actuellement remis en cause) (63, 78).

Les bolus de méthyl-prednisolone peuvent être utilisés dans les formes sévères et extensives de PB, permettant d'obtenir un contrôle clinique en 24 heures; ils exposent cependant à un effet rebond ultérieur et sont grevés de fréquentes complications (décompensation cardiaque aiguë, poussée hypertensive...) (65, 77).

## 2) Les autres thérapeutiques:

D'autres thérapeutiques peuvent se substituer ou être associées au traitement habituel dans des situations de corticorésistance, de dépendance ou de contre-indication aux stéroïdes.

De nombreux auteurs proposent d'adjoindre au traitement des "épargneurs" de stéroïdes, tels que les immunosuppresseurs ou les échanges plasmatiques (21, 57), mais ceci reste discuté (34).

### a) les immunosuppresseurs :

Ce ne sont pas des traitements de première intention; ils ne sont généralement pas utilisés en monothérapie, mais associés le plus souvent aux stéroïdes.

L'immunosuppresseur le plus utilisé est l'azathioprine (Imurel<sup>R</sup>) à la dose de 2,5 mg/kg/j soit environ 100-150 mg/j, permettant de réduire la dose totale d'entretien de prednisolone d'environ 45% (21). Mais cette drogue n'est pas dénuée d'effets secondaires: nausées-vomissements, dépression médullaire, hépatite idiosyncrasique et risque d'induction d'une néoplasie à long terme (78).

D'autres immunosuppresseurs ont été proposés:

- Le cyclophosphamide (Endoxan<sup>R</sup>) à la dose de 2,5 mg/kg/j est moins souvent utilisé en raison de sa toxicité (dépression médullaire, cystite hémorragique, alopecie, potentiel carcinogène) (12).

- La cyclosporine A (Sandimmun<sup>R</sup>) n'a pas d'intérêt dans la phase aiguë de la maladie et semble poser un problème de maintien à long terme des résultats. Elle serait par ailleurs plus efficace dans le pemphigus (8, 9). Cette drogue est néphrotoxique et donc d'utilisation difficile chez le sujet âgé (c'est à dire après 70 ans), ayant une fonction rénale physiologiquement altérée (8, 9, 25).

- Le chlorambucil (Chloraminophène<sup>R</sup>) serait actif sur la poussée bulleuse, mais l'efficacité à long terme n'est pas reconnue; sa latence d'action serait longue de l'ordre de 40 jours (40, 49).

- Le méthotrexate peut être utilisé à dose faible (30 mg par semaine). Mais il existe des effets secondaires hématologiques et hépatiques à type de stéatose (19, 77).

Une étude contrôlée randomisée réalisée sur un groupe de 100 patients (34) a montré l'absence de bénéfice appréciable à associer d'emblée un immunosuppresseur (azathioprine) ou des plasmaphérèses à la phase aiguë de la maladie ou lors du contrôle ultérieur de la PB. Au contraire, la survenue de complications iatrogènes semble plus fréquente dans le groupe traité par stéroïdes associés aux immunosuppresseurs, ceci étant en contradiction avec les études précédentes (4, 21, 51, 57). En définitive, la seule indication à associer des immunosuppresseurs serait l'absence de contrôle de la maladie à 1 mg/kg/j voire 1,5 mg/kg/j de stéroïdes, après un mois de traitement.

*b) les échanges plasmatiques :*

Les échanges plasmatiques sont également reconnus par certains auteurs comme épargneurs de stéroïdes (33, 35). Ils semblent être efficaces essentiellement lors des poussées bulleuses, mais induisent des phénomènes de rebond à l'arrêt du traitement lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie (70). Cet incident serait contrôlé par l'administration de faibles doses de stéroïdes (70) ou l'utilisation d'échanges plasmatiques de faibles volumes (35). Cependant, les plasmaphérèses sont souvent difficiles à réaliser en pratique en raison de leurs coûts élevés et des difficultés d'abord veineux chez les sujets âgés, d'autant plus marquées que les lésions cutanées sont étendues (33). D'après l'étude contrôlée précédemment citée (34), il serait intéressant de les associer aux stéroïdes, uniquement en cas de résistance à ces derniers, en raison des effets secondaires surajoutés.

*c) les gamma-globulines intra-veineuses:*

Elles sont inefficaces en traitement adjuvant ou en monothérapie (58), et posent le problème des récurrences dès l'arrêt du traitement (32).

*d) la corticothérapie locale :*

Les formes localisées ou peu évolutives peuvent être traitées par la corticothérapie locale en utilisant le propionate de clobétazole (Dermoval<sup>R</sup>), à raison de deux applications par jour sur les lésions bulleuses et péribulleuses. Bien qu'étant rapportée ponctuellement (79), leur efficacité dans les formes généralisées reste à évaluer de façon précise.

*e) Les tétracyclines :*

Les tétracyclines seraient efficaces dans le traitement des formes généralisées de PB (10, 73), mais les données actuelles sont trop limitées pour leur accorder une place dans le traitement de première intention de la PB.

*f) la dapsonsone :*

De même, Venning et coll. dans une étude rétrospective, ont démontré une efficacité de la dapsonsone (50-100 mg/j) chez 14 à 45% des patients en phase aiguë de la PB (75). La réponse à la dapsonsone est considérablement plus faible et plus lente (1 à 4 semaines) que celle obtenue par la prédnisone; elle peut être utile en cas de contre-indication aux stéroïdes ou dans le but d'épargner les stéroïdes (77). Mais l'utilisation de la dapsonsone n'est pas anodine chez le sujet âgé, en raison des effets toxiques dose-dépendants (méthémoglobinémie, anémie hémolytique, neutropénie et neuropathie périphérique) (75).

*g) l'érythromycine :*

Le traitement de la PB par l'érythromycine n'a pas été concluant (26).

Il convient dans tous les cas d'associer au traitement général les traitements locaux antiseptiques et de corriger une éventuelle déshydratation ou une hypoprotidémie associée.

#### IV. LE PRONOSTIC DE LA PEMPHIGOIDE BULLEUSE:

Le pronostic de la PB est réservé, tant sur le plan vital que du point de vue évolutif, la maladie pouvant persister 2 à 5 ans et nécessiter souvent un traitement immunodépresseur (essentiellement la corticothérapie). L'évolution est fréquemment marquée par des rechutes lors de la dégression ou à l'arrêt de la corticothérapie, voire même par une corticorésistance ou une corticodépendance.

De nombreux travaux confirment ces constatations:

\* Il y a 10 ans, Bernard et coll. réalisaient une étude rétrospective sur le pronostic de la PB (18). Cinquante-sept malades avaient été inclus, 38 d'entre eux ayant été initialement hospitalisés dans la Clinique Dermatologique de Bordeaux entre 1973 et 1982 (10 ans) et 19 autres dans le Service de Dermatologie du CHU de Limoges entre 1974 et 1979 (6 ans) (18).

Le diagnostic de PB avait été affirmé sur l'aspect clinique, anatomopathologique et immunopathologique (immunofluorescence directe et indirecte). A cette époque, les patients n'avaient pas eu de confirmation diagnostique par immunofluorescence indirecte sur peau séparée par le NaCl, ni d'immunomicroscopie électronique ou d'immunotransfert; l'étude était entièrement rétrospective.

L'évolution clinique était précisée jusqu'en juin 83; le recul évolutif était d'un an au minimum. Les résultats globaux montraient une mortalité de 40,3% la première année, dont 31,6% les trois premiers mois; 28,1% des patients avaient un traitement prolongé supérieur à 1 an, et 31,6% étaient en rémission prolongée depuis plus d'un an.

Les paramètres pronostiques étaient analysés après séparation des patients en trois groupes :

- groupe 1 : malades décédés dans les 3 premiers mois,
- groupe 2 : malades décédés entre 3 mois et 1 an,
- groupe 3 : malades en rémission prolongée.

L'âge, le sexe, et l'IFI n'apparaissent pas influencer significativement le pronostic.

\* Ces mêmes constatations ont été faites par Savin en 1982 (64): 3/4 des décès survenaient dans les 12 premières semaines de traitement, et il ne restait que 10% de survivants après 1 an. Ces données étaient issues d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 8 ans, dans laquelle furent inclus des patients décédés (le recul du décès représentait une mesure de succès du traitement). Le diagnostic de PB avait été porté cliniquement et par l'examen histologique des lésions (64).

\* Le Coulant et coll. (41) avaient publié en 1971 une étude rétrospective portant sur 50 patients inclus sur une période de 20 ans. Ils retrouvaient également une importante mortalité: 54% des patients étaient décédés la première année, dont la moitié durant les quatre premiers mois. La mortalité semblait surtout être liée à la maladie. Les moyens diagnostiques n'ont cependant pas été précisés (il n'avait pas été réalisé notamment d'immunofluorescence). Le sexe semblait être un facteur pronostique, car on notait une prédominance féminine chez les patients survivants; toutefois la répartition des sexes était à peu près équivalente chez les malades décédés (41).

\* En 1971, Heid (36) dans une étude rétrospective portant sur 16 patients, relevait une importante mortalité (6 décès sur 16 patients). Le diagnostic de la maladie de Durhing-Brocq (ainsi nommée à cette époque) reposait sur plusieurs critères: Un âge supérieur à 50 ans, un aspect clinique compatible, une histologie, une IFD ou une IFI positive. Les causes iatrogènes et la sévérité des tares viscérales semblaient être responsables de ce pronostic défavorable (36).

\* Enfin, une étude grenobloise rétrospective récente portant sur 38 cas de PB confirme cette importante mortalité (40%), imputée soit à la maladie, soit à des causes iatrogènes (53).

Ces différents résultats vont à l'encontre d'autres travaux nord-américains et anglo-saxons, considérant la PB (notamment aux USA) comme une maladie bénigne, autolimitée, ne nécessitant qu'un traitement peu agressif. Mais les critères d'inclusion et le suivi évolutif des patients sont souvent imprécis, leur étude parfois ancienne (avant l'ère de l'immunopathologie), et les schémas thérapeutiques souvent différents.

\* En 1953, alors que la PB n'était pas encore bien définie, Lever (42) rapportait son expérience portant sur 30 cas de PB non traitées: 8 malades étaient décédés, 11 PB avaient régressé spontanément, les autres patients ayant vu leur affection évoluer sous traitement pendant plusieurs mois ou années. La PB était considérée comme "bénigne", sa durée d'évolution spontanée n'excédant pas 3 à 6 ans (42).

\* Ahmed (4) en 1977, dans une étude prospective, rejoignait l'opinion de Lever sur le caractère bénin de la PB. Dans ce travail portant sur 36 patients, l'âge mais surtout les critères d'inclusion ou d'exclusion (et les contre-indications des traitements) n'étaient pas précisés. Dans cette série, il n'y avait que 2 décès sur une période de suivi allant de 8 à 23 mois (4). Ce travail s'était essentiellement intéressé au pronostic évolutif de la PB et aux facteurs pouvant l'influencer, et l'on ne peut établir de conclusions sur la mortalité de la PB dans cette étude, où l'inclusion n'a pas été forcément exhaustive.

\* Le devenir des patients est imprécis dans certaines études; ainsi la mortalité n'a pu être précisée dans l'étude de Person et coll. (52) en raison du manque d'information sur le devenir des patients; pourtant ces auteurs considéraient la PB comme une maladie auto-limitée et non fatale. De même Lim et Rook (45), dans une étude comportant 103 patients, rapportaient une mortalité de 3% durant la première année de traitement; cependant, 13 malades avaient été perdus de vue et de nombreux patients n'avaient pas été suivis au-delà de 1 an (45).

\* L'influence des effets secondaires du traitement sur le pronostic de la PB a été envisagé par Venning dans une étude prospective (78). Ce travail portant sur 82 patients suivis entre 1975 et 1988, avec un recul évolutif moyen de 3 ans et 2 mois, s'était surtout intéressé au pronostic évolutif de la maladie. La mortalité était évaluée à 11% les quatre premiers mois, et à 19% après 1 an de traitement. Ces résultats relativement satisfaisants ont été suggérés comme étant liés à un traitement moins agressif, par rapport aux séries françaises.

\* Un essai randomisé prospectif mené par Burton (21), portant cependant sur une faible cohorte de 25 patients, retrouve une mortalité peu différente des études françaises, de l'ordre de 25 à 30% suivant le groupe thérapeutique (malades traités respectivement par immunosuppresseurs seuls ou par stéroïdes) (21).

## **TROISIEME PARTIE: PATIENTS ET METHODE**

## **I. LES PATIENTS**

Soixante-dix-huit patients ont été recrutés dans la région du Limousin par l'intermédiaire de consultations ou d'hospitalisations dans le service de Dermatologie du CHU de Limoges. Les patients ont été inclus de janvier 1987 jusqu'en décembre 1992, de manière prospective. Nous avons arrêté l'analyse à cette dernière date pour avoir suffisamment de recul évolutif (1 an au-moins) quant à l'évolution des patients.

## **II. LES CRITERES D'INCLUSION**

Les critères d'inclusion ont été les suivants:

- critères cliniques: un tableau clinique compatible
- en IFD: des dépôts linéaires continus d'IgG et/ou de C<sub>3</sub> le long de la zone de la membrane basale (ZMB)
- confirmation immunopathologique par l'une au-moins des trois méthodes suivantes:
  - \* l'IFI sur peau séparée: avec un marquage du toit du clivage dermo-épidermique
  - \* l'immunotransfert: révélant une réactivité avec l'antigène de 230 kD et/ou de 180 kD sur extrait épidermique
  - \* l'IME directe: visualisant des dépôts dans la partie haute de la lamina lucida, et prédominant sur les hémidesmosomes.

Tous les patients ont eu un examen clinique (observation standardisée) et une IFD; 75 patients ont eu une IFI; chez 45 patients une IME directe a été pratiquée, et 72 patients ont été étudiés par immunotransfert.

## **III. LES PARAMETRES CLINIQUES ET PARACLINIQUES**

Il a été établi pour chaque malade, lors de la première consultation, un questionnaire clinique comportant plusieurs items susceptibles de constituer:

- des éléments du diagnostic positif,

- des facteurs pouvant être analysés ultérieurement comme facteurs pronostiques.

## 1) Contenu du questionnaire :

### a) les caractères propres au patient :

- Nom, prénom, sexe, âge au moment du diagnostic.

### b) les caractères cliniques :

- date du diagnostic,
- nombre de bulles (0, < 10, > 10),
- atteinte muqueuse (oui - non).

### c) les antécédents :

Nous avons uniquement recueilli les antécédents qui pouvaient avoir une interaction avec le traitement, la maladie et donc éventuellement le pronostic:

- antécédents cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque, HTA, AVC, coronaropathie, autres),
- antécédents digestifs (ulcères gastroduodénaux, autres, aucun),
- antécédents carcinologiques (oui - non, si oui lequel ?).

### d) les examens complémentaires :

- éosinophilie sanguine (nombre d'éléments/mm<sup>3</sup>)
- fibroscopie systématique (ulcère gastroduodéal, autre, normale)
- immunopathologie :

\* **L'IFD:** elle était réalisée sur une biopsie cutanée prélevée en zone péribulleuse, congelée immédiatement dans de l'azote liquide. Elle permet de mettre en évidence les dépôts d'Ig (IgG et/ou IgA), et/ou une fraction du complément (C<sub>3</sub>) sur la zone de la membrane basale. Ces dépôts sont visualisés par l'utilisation d'anticorps anti-Ig ou anti-complément couplés à un fluorochrome, sous un microscope optique équipé d'une source de rayons UV (12). Expression

des résultats: type de dépôts d'IgG et/ou d'IgA et/ou de C<sub>3</sub> sur la zone de la membrane basale.

\* **L'IFI standard:** elle permet la détection d'anticorps dans le sérum du patient dirigés contre la zone de la membrane basale de l'épiderme normal (peau humaine ou épithélium malpighien de mammifère). Différentes dilutions du sérum sont mises en contact avec une coupe congelée de peau, les complexes immuns étant révélés ensuite par des AC anti-IgG humaines conjuguées à la fluoresceine (27). Expression des résultats de l'IFI standard: négative, positive, non faite, titre.

\* **IFI sur peau séparée par le NaCl:** la technique est identique à la précédente, sauf que l'on utilise un épiderme séparé par le NaCl molaire, qui provoque un clivage dermo-épidermique au niveau de la lamina lucida (permettant de différencier l'épidermolyse bulleuse acquise de la PB, quand il existe des auto-AC sériques) (28). Expression des résultats de l'IFI sur peau séparée: négative, non faite, positive, et titre.

\* **IME directe:** elle permet de préciser la localisation ultrastructurale des dépôts immuns fixés in vivo dans la peau du patient. Dans la PB, ces dépôts sont essentiellement situés dans la partie haute de la LL avec un renforcement en regard des hémidesmosomes. La technique est réalisée sur un prélèvement biopsique de peau péribulleuse immédiatement coupé en fragments de 0,7 mm de section, avant d'être fixé par du paraformaldéhyde à 4%. Ils sont ensuite incubés (à 4°C pendant 24 heures) avec des anticorps couplés à la peroxydase anti-IgG, IgA, ou IgM, ou anti-C<sub>3</sub> humain, dilués au 1/10<sup>e</sup> dans du milieu de Hanks. Ces fragments sont secondairement mis en inclusion en résine époxy, pour réaliser des coupes semi-fines et ultrafines, et effectuer la lecture au microscope électronique à transmission (55). Expression des résultats: dépôts immuns sur la LL et sur l'HD, dépôts sur la LL et la lamina densa (LD), non faite, négative.

\* **L'immunotransfert** permet de caractériser sur le plan biochimique la spécificité antigénique des auto-anticorps contenus dans le sérum du patient. A

partir de substrats cutanés humains normaux (pièces de dermolipectomie ou de mammoplastie), des protéines (contenant les antigènes cibles) sont extraites de l'épiderme par l'action d'un détergent (SDS). Celles-ci sont séparées en fonction de leurs poids moléculaires par électrophorèse sur gel de polyacrylamide, puis transférées électrophorétiquement sur une membrane de nitrocellulose. Cette membrane est découpée en bandelettes verticales, qui sont incubées successivement dans un tampon de "blocage" limitant les absorptions non spécifiques d'anticorps, dans le sérum à tester, puis dans un antisérum anti-IgG humaines marquées à la peroxydase. La protéine reconnue par les auto-anticorps sera alors visualisée après révélation par l' $H_2O_2$  sous la forme d'une bande colorée, dont on pourra estimer le poids moléculaire (méthode immuno-enzymatique) (13). Expression des résultats: reconnaissance d'un antigène cible de 230 kD ou de 180 kD, non fait.

*e) le traitement*

- J 0 : date de début du traitement
- type de traitement (les différents traitements successifs avec leur durée et leur posologie ont été précisés)

*f) l'évolution a fait l'objet d'une évaluation rétrospective:*

- délai d'obtention d'un contrôle clinique satisfaisant (c'est à dire absence de bulles).
- traitement (type, dose)
- date du début du traitement d'entretien
- date de l'arrêt du traitement
- l'état aux dernières nouvelles a été relevé en Janvier 1994 par:
  - \* les compte-rendus de consultations régulières,
  - \* une éventuelle hospitalisation,
  - \* les renseignements demandés par téléphone auprès des médecins traitants, des médecins d'institutions ou de la famille.

*g) les complications :*

- le décès (date et cause présumée)
- les rechutes (le nombre, le délai par rapport au début du traitement)
- les complications
- la corticorésistance.

#### **IV. LES TESTS STATISTIQUES:**

Pour l'étude des variables qualitatives, en fonction de la taille des effectifs, ont été utilisés les tableaux de contingence avec test du Chi 2 (avec ou sans correction de Yates).

Pour les comparaisons de moyennes, le test de Student a été employé.

Pour comparer les courbes de survie, nous avons utilisé le test de Logrank.

## **QUATRIEME PARTIE: RESULTATS**

## I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS :

### 1) Nombre de patients - Sexe - Recul moyen :

78 patients ont été inclus de Janvier 1987 à Décembre 1992 (32 hommes et 46 femmes).

Le recul moyen (recul entre J0 et la date des dernières nouvelles au mois de janvier 1994) était de 22 mois  $\pm$  4 mois (moyenne  $\pm$  écart type).

### 2) Origine du recrutement :

Tous les patients étaient caucasiens de race blanche et originaires de la région du Limousin.

### 3) Age :

La moyenne d'âge des patients était de 80,6 ans  $\pm$  7,9 ans (extrêmes: 55 - 96).

Cette population a été recrutée dans le Limousin, qui est la région la plus âgée de la France et de l'Union Européenne (d'après les statistiques de l'INSEE). En effet, le recensement de la population effectuée en 1990 par l'INSEE montre que 30% de la population du Limousin a plus de 60 ans, contre 20% en France (*fig. 1*).

Un rapport récent de l'INSEE illustre cette différence de vieillissement du Limousin par rapport à la France; une projection dans le futur de l'accroissement de l'espérance de vie laisse supposer qu'en 2020, la France connaîtra un niveau de vieillissement analogue à celui du Limousin actuellement, lequel continuera à croître au même rythme (*fig. 2*).

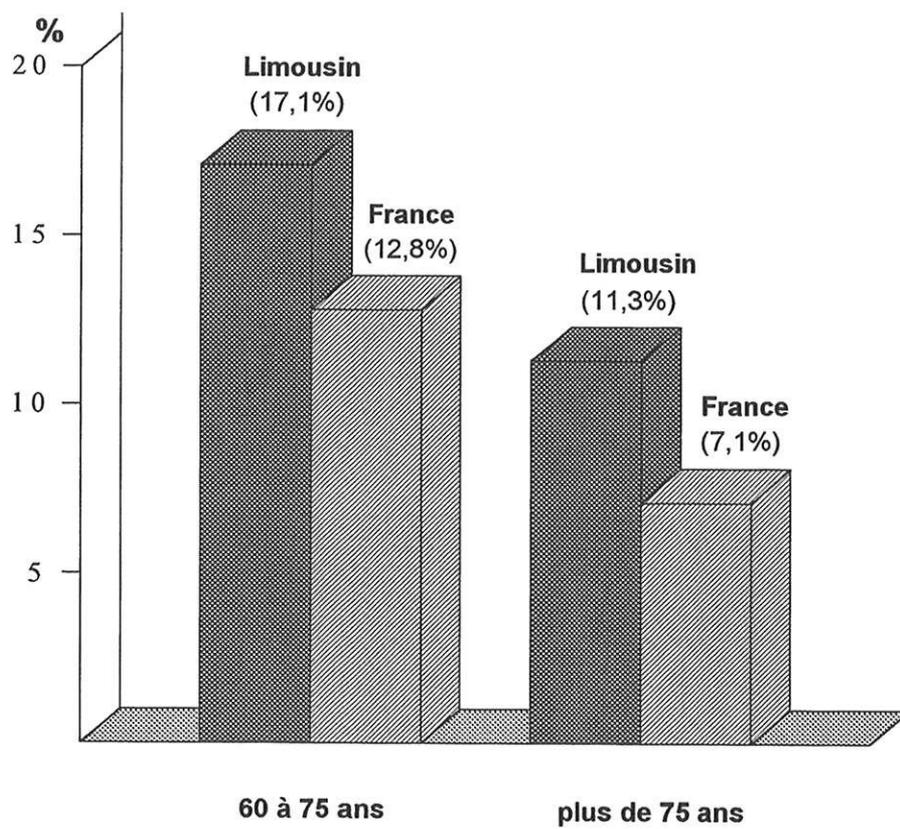
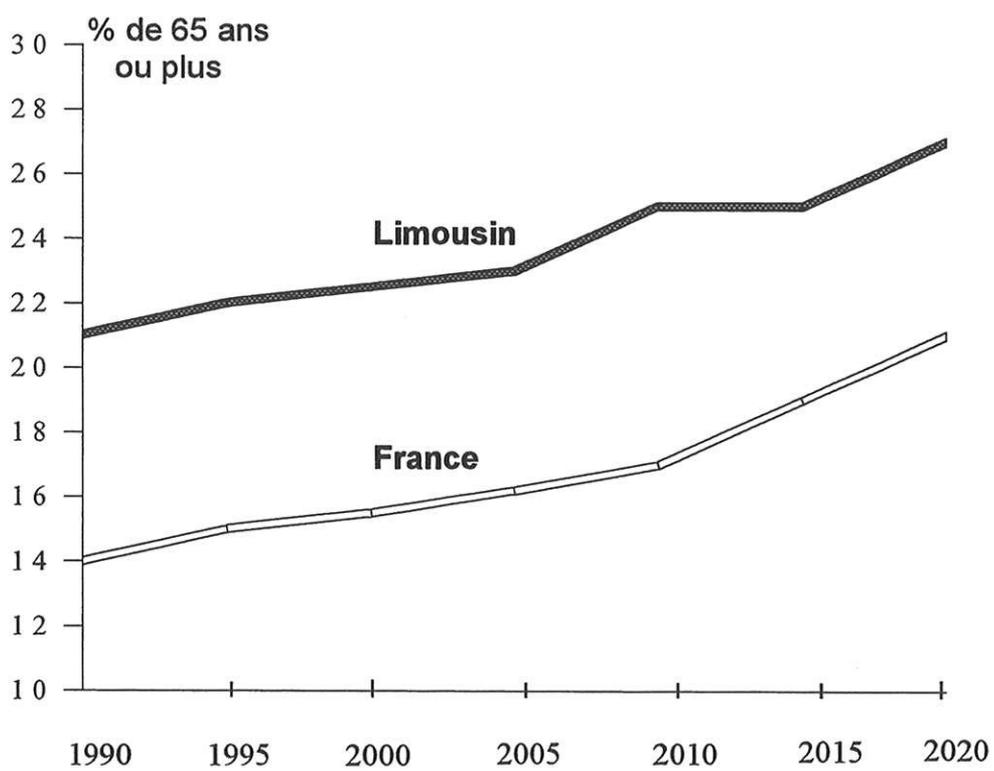


Fig.1.- Répartition de la population par groupe d'âge en 1990



**Fig. 2.- Evolution de la population de plus de 65 ans dans les 30 ans à venir.**

#### 4) Diagnostic :

##### a) clinique :

- 71 malades présentaient un tableau clinique typique avec une histologie et une IFD compatibles.
- 7 patients avaient une pemphigoïde atypique:
  - \* 3 patients présentaient une topographie préférentiellement limitée à la partie supérieure du corps (tête, cou, tronc).
  - \* 2 patients présentaient un tableau de prurigo avec absence de bulles.
  - \* 2 patients avaient une éruption papuleuse urticarienne sans bulles.
- 25 patients avaient une pemphigoïde pauci-bulleuse (moins de 10 bulles par jour).
- 19 patients avaient une atteinte muqueuse (en règle buccale).

##### b) Immunofluorescence directe (IFD):

- L'IFD montrait chez 54 patients des dépôts linéaires d'IgG et C3 le long de la membrane basale, classiquement retrouvés dans la PB.
- 11 patients avaient des dépôts d'IgG + IgA\* + C3 en IFD.
- 10 patients avaient des dépôts isolés de C3.
- 2 cas montraient des dépôts d'IgA\* + C3.
- 1 patient avait des dépôts d'IgG + IgM + C3 en IFD.
- \* il a été retrouvé dans 16% des cas des dépôts d'IgA associés à l'IgG et/ou au C3, mais toujours avec une intensité de marquage inférieure.

##### c) Immunofluorescence indirecte (IFI) :

Une IFI a été pratiquée chez la quasi-totalité des patients à l'exception de trois cas; celle-ci était positive chez 56 malades (soit 71,8% des cas), par IFI standard et/ou sur peau séparée par le NaCl (*tableau I*).

IFI	Positive (n = 56)	Négative (n = 19)
Standard seule	41	18
Sur peau séparée seule	10	1
Standard et peau séparée	5	0

**Tableau I.- Résultats de l'immunofluorescence indirecte (IFI).**

*d) Immunomicroscopie électronique directe (IME directe):*

Elle a été réalisée chez plus de la moitié des patients (45/78 soit 57,7% des cas). La présence de dépôts immuns dans la partie haute de la LL, avec un renforcement en regard des hémidesmosomes des kératinocytes, a été retrouvée chez 39 patients sur 45. L'IME était moins caractéristique dans 3 cas (dépôts immuns à la fois dans la LL et sur la LD), mais l'aspect clinique, les résultats de l'IFI sur peau séparée et/ou de l'immunotransfert, ainsi que la réponse thérapeutique ne permettaient pas de retenir le diagnostic de pemphigoïde cicatricielle.

L'IME directe était négative chez 3 patients. Il s'agissait de PB paucibulleuses, n'ayant nécessité qu'un traitement local par des dermocorticoïdes de classe I, et dont le tableau clinique et/ou l'IFD, l'IFI sur peau séparée, l'immunotransfert étaient par ailleurs typiques de PB.

*e) Immunotransfert :*

Il a été réalisé chez 72 patients (92% des cas). Les résultats sont détaillés dans le tableau suivant : (tableau II)

spécificité antigénique (kD)	Nombre de patients (n =72)
180	16
230	33
180 + 230	8
Négatif	15

**Tableau II.- Réactivité des sérums des patients par immunotransfert sur extrait épidermique (13).**

#### 4) Traitement :

Dans notre étude, le traitement n'était pas standardisé (il était donné en fonction de l'extension des lésions et des antécédents du patient). Les molécules utilisées étaient variables, les doses d'attaque non homogènes, et différents traitements pouvaient se succéder ou s'associer en cas d'échec des thérapeutiques initiales.

Une schématisation des principaux protocoles thérapeutiques employés peut néanmoins être rapportée (*tableau III*). Le traitement par stéroïdes a été le plus utilisé avec une dose d'attaque correspondant le plus souvent à 1 mg/kg/jour jusqu'à disparition des lésions, relayé par un traitement d'entretien en diminuant les doses d'environ 15% tous les quinze jours.

Sept patients ont eu plusieurs schémas thérapeutiques successifs et n'étaient pas classables (*tableau III*).

Traitement	Nombre de patients (n = 78)
Stéroïdes seuls	31
Stéroïdes + Immunosuppresseurs	16
Dapsone	5
Dermocorticoïdes seuls	19
Autres	7

**Tableau III.- Type de traitement utilisé.**

## II. LE PRONOSTIC VITAL

### 1) Mortalité et évolution de la maladie :

La mortalité a été étudiée par rapport au jour J0 correspondant au début du traitement (*tableau IV*). Les catégories évolutives déjà isolées dans l'étude de Bernard et coll. (18) ont été utilisées :

- la mortalité à trois mois (*correspondant en pratique à la période du traitement d'attaque et à la phase aiguë de la maladie*)
- la mortalité entre 3 mois et 1 an (*correspondant à la phase de dégression lente des stéroïdes et/ou au traitement d'entretien*)
- la mortalité au-delà de la première année (*période où le patient est sous traitement d'entretien*).

Le taux de mortalité à un an reste important (38,4% des patients); la moitié d'entre eux (21,8%) sont décédés pendant le premier trimestre.

Devenir	Nombre de patients (n = 78)	
Décès < 3 mois	17	<b>38% de décès dans la première année</b>
Décès entre 3 mois et 1 an	13	
Décès > 1an	22	<b>62% de survie après un an de traitement</b>
Traitement prolongé	19	
Rémission prolongée	7	

**Tableau IV.- Mortalité et évolution des patients après le début du traitement.**

Après la première année de traitement, les décès (22 patients sur 78, soit 28,2%) se répartissent sur une période de 48 mois (par rapport à J0) (tableau V).

Par ailleurs, la population des survivants a été subdivisée en deux groupes: les patients sous traitement prolongé et les patients en rémission prolongée sans traitement. Dix-neuf patients (24,3%) ont un traitement prolongé (supérieur à 1 an), celui-ci n'ayant pas été arrêté en raison de rechutes de la maladie survenues lors du sevrage, par crainte des récives, ou parce que le recul était encore insuffisant (< 2 ans). Le recul évolutif global était d'au-moins 1 an et atteignait parfois 5 ans (tableau V).

Sept patients (9%) sont en rémission prolongée sans traitement, celui-ci ayant été arrêté depuis 1 an au-moins, sans rechute clinique. Des rémissions prolongées jusqu'à 4 ans ont été observées.

Evolution	Recul					Total
	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	>5 ans	
Traitement prolongé	7	4	3	1	4	19
Rémission prolongée	2	0	3	2	0	7
Décédés >1 an	12	4	4	2	0	22

**Tableau V.- Recul évolutif des survivants au-delà de la première année de traitement.**

## 2) Comparaison par rapport à l'étude de Bernard et coll. (18):

Une étude comparable a été réalisée 10 ans auparavant par Bernard et coll. Les chiffres de mortalité ont été comparés aux nôtres, en particulier à l'aide d'une courbe de survie établie par la méthode actuarielle pour la première année de traitement (*cf courbe - fig. 3*).

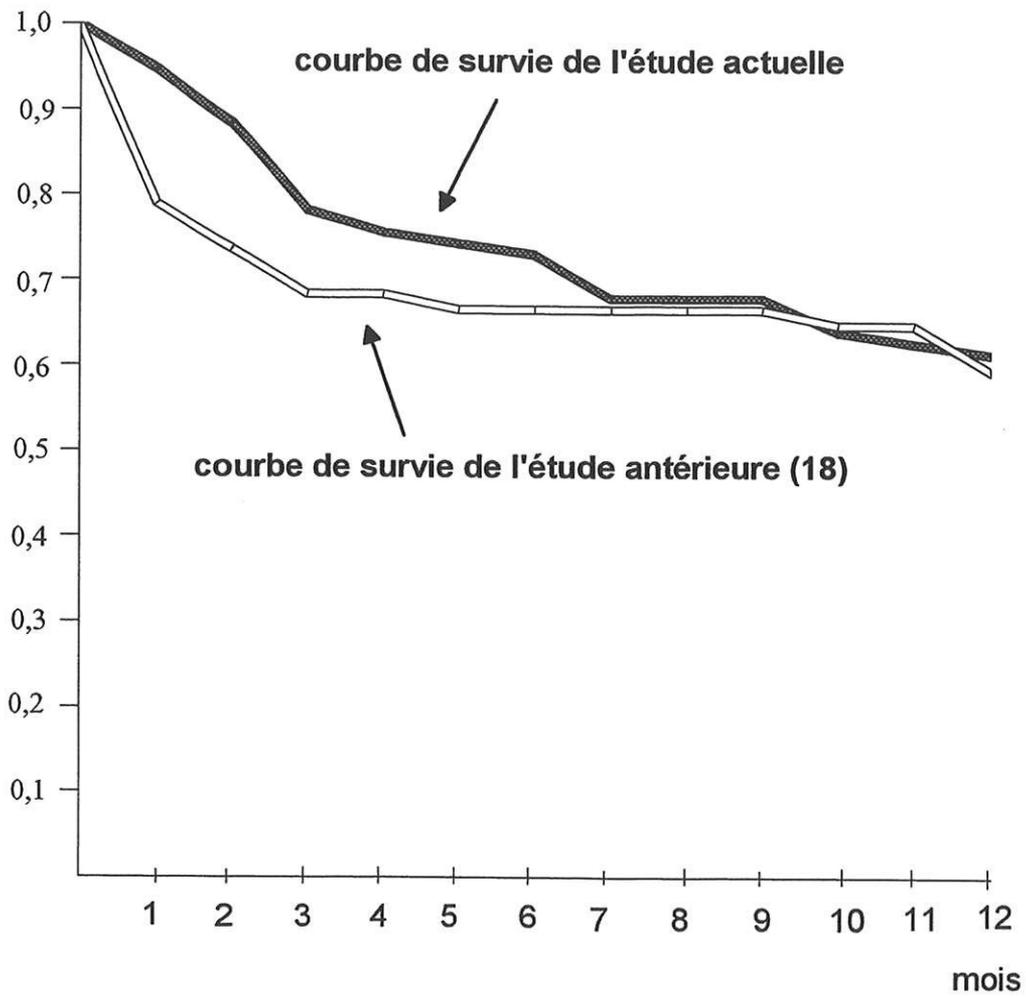


Fig. 3.- Courbes de survie établies par la méthode actuarielle.

*a) La première année de traitement*

Les courbes s'infléchissent avec une forte pente, essentiellement durant les 3 premiers mois (ceci est encore plus net pour le tracé correspondant à l'étude antérieure de 1984), puis s'horizontalisent progressivement vers 1 an. La surmortalité du premier trimestre est bien illustrée par ces courbes.

Lorsque l'on compare les deux tracés (test de Logrank), il n'apparaît aucune différence statistiquement significative entre le nombre de patients décédés dans les deux études sur l'ensemble des 12 premiers mois; la mortalité globale de la première année est donc identique dans les deux études (*le décès à 1 an était évalué à 40,3% dans le travail de Bernard et coll. contre 38,4% dans l'étude actuelle*). Cependant, lorsque l'on compare la mortalité sur les trois premiers mois, il apparaît une différence significative entre les deux courbes (test de Logrank:  $p < 0.05$ ), la survie à trois mois étant plus importante dans l'étude actuelle. En résumé, les patients décèdent autant pendant la première année mais de façon moins précoce qu'il y a 10 ans. Les chiffres de mortalité à 3 mois rejoignent cette impression: 31,6% précédemment contre 21,6% actuellement (mais la différence n'est pas statistiquement significative).

*b) Après la première année de traitement:*

Après un an de traitement, le pronostic vital apparaît différent: la mortalité chute nettement et se répartit sur les 3 années suivantes (*tableau V*), période pour laquelle le traitement et la maladie ont une influence moindre sur le pronostic vital (*la première année correspond au traitement d'attaque et au traitement d'entretien; il coïncide avec la phase aiguë de la maladie alors qu'après un an, la maladie est souvent contrôlée par un traitement à doses minimales*). Pour l'étude des facteurs pronostiques, la population d'étude a donc été divisée en 2 groupes: les patients décédés avant 1 an de traitement, et les patients ayant survécu après 1 an.

### 3) Causes des décès :

Elles sont regroupées dans le tableau VI. Les infections graves de type septicémique apparaissent plus fréquemment en cause (29,4%) dans les décès du premier trimestre par rapport aux autres complications (*tableau VI a*); cette mortalité liée à des causes infectieuses diminue à 7,6% entre 3 mois et 1 an de traitement, et à 9% après 1 an. Les constatations sont analogues lorsque l'on compare la première année de traitement (20% de décès par septicémie) à la période ultérieure (9% de décès) (*tableau VI b*), mais cette différence n'est pas statistiquement significative ( $X_2=0,49$ ). Les autres causes de décès ne prédominent pas d'une période d'étude à l'autre. Notons qu'il n'existe pas de complications digestives léthales.

**Tableau VI a.**

<b>CAUSES PRESUMÉES DE DÉCÈS</b>	<b>Décès &lt; 3 mois (n = 17)</b>	<b>Décès entre 3 mois et 1 an (n = 13)</b>
<b>Infections</b>	7	5
<b>dont septicémies</b>	5	1
<b>Cardio-vasculaires</b>	3	4
<b>Cachexie</b>	3	0
<b>Digestives</b>	0	0
<b>Autres</b>	1	0
<b>Inconnues</b>	3	4

**Tableau VI b.**

<b>CAUSES PRESUMÉES DE DÉCÈS</b>	<b>Décès &lt; 1an (n = 30)</b>	<b>Décès &gt; 1an (n = 22)</b>
<b>Infections</b>	12	8
<b>dont septicémies</b>	6	2
<b>Cardio-vasculaire</b>	7	5
<b>Cachexie</b>	3	2
<b>Digestives</b>	0	0
<b>Autres</b>	1	2
<b>Inconnues</b>	7	5

**Tableau VI (a, b).- Causes présumées de décès.**

Cette importante mortalité d'origine infectieuse pourrait être liée à la PB elle-même, ou au traitement immunodépresseur. Lorsque l'on considère le nombre de patients dont la maladie était contrôlée au moment du décès (*survenu pendant la première année, et particulièrement pendant le premier trimestre*) (*tableau VII*), on constate que la totalité des patients était en rémission clinique au moment du décès, sauf deux d'entre eux. Ces deux patients présentaient une pemphigoïde évolutive au moment du décès, survenu au décours d'une infection grave (*complication d'une pancytopenie sous traitement immunosuppresseur pour l'un, et septicémie d'origine indéterminée sous traitement immunosuppresseur pour l'autre*). Cela suggère que les décès survenus durant la première année, et particulièrement durant le premier trimestre, seraient plus liés au traitement de la pemphigoïde bulleuse qu'à la maladie elle-même; ceci est corroboré par le fait que les décès sont essentiellement d'origine infectieuse chez des patients dont la dermatose est contrôlée, et surviennent préférentiellement pendant les 3 premiers mois de traitement (période de traitement maximal).

<b>Patients</b>	<b>Décès &lt; 3 mois (n = 17)</b>	<b>Décès entre 3 mois et 1 an (n = 13)</b>
<b>Contrôlés</b>	15	13
<b>Non contrôlés</b>	2	0

**Tableau VII.- Contrôle clinique des patients au moment du décès (< 1 an)**

#### **4) Complications :**

La répartition des différentes complications se superpose à celle des causes de décès. Notons l'absence de complications notoires d'origine digestive, malgré la mise en évidence à la fibroscopie systématique pré-thérapeutique de 8 ulcères et de 18 lésions inflammatoires oeso-gastro-duodénales non ulcéreuses, lésions qui ont été traitées systématiquement (*tableau VIII*).

<b>Types de lésions</b>	<b>Nombre de patients (n = 64)</b>
Ulcère, ulcérations	8
Inflammation sans ulcérations	18
Néoplasie oesophagienne	2
Autres ( <i>hernie hiatale, reflux, diverticule</i> )	14
Normale	22

**Tableau VIII.- Lésions digestives dépistées par fibroscopie oeso-gastro-duodénale pré-thérapeutique systématique.**

### **III - FACTEURS PRONOSTIQUES :**

Pour étudier les facteurs susceptibles d'influencer le pronostic vital, nous avons divisé la population en deux groupes :

- les patients décédés durant la première année de traitement
- les patients ayant survécu après un an de traitement.

Cette séparation semble assez représentative du pronostic vital, comme l'ont montré les données du tableau V et de la courbe actuarielle; la mortalité est surtout importante durant la première année, puis se stabilise après un an.

Les résultats de l'étude des facteurs pronostiques figurent dans le tableau IX.

FACTEUR PRONOSTIQUE ETUDIE	Décès > 1 an (n = 30)	Survie > 1 an (n = 48)	Total (n = 78)
AGE	82,03 ± 6,73	79,62 ± 8,54	80,55 ± 7,94
SEXE: hommes	11	21	32
femmes	19	27	46
EXTENSION:			
bulles >10/j	21	32	53
bulles <10/j	9	16	25
Atteinte muqueuse: oui	7	12	19
non	23	36	59
Eosinophilie sanguine	1923,38 (±2679,43)	1340,12 (±1622,95)	1569,11 (±2089,16)
Immunofluorescence indirecte <sup>a</sup>			
(n = 76) positive	22	35	57
négative	7	12	19
Immunotransfert:			
(n = 72) 180 kD <sup>b</sup>	10	6	16
230 kD <sup>c</sup>	10	23	33
180 kD + 230 kD	4	4	8
négative	4	11	15

**Tableau IX.- Evaluation des facteurs pronostiques présumés.**

*a: anticorps anti-ZMB détectables > 1/10<sup>e</sup>*

*b: réactivité du sérum avec l'antigène de 180 kD*

*c: réactivité du sérum avec l'antigène de 230 kD*



## 1) L'âge

Aucune différence significative n'apparaît entre les deux groupes ainsi déterminés en terme de moyenne d'âge; l'âge ne semble donc pas être un facteur pronostique (*tableau IX*).

Nous avons calculé la surmortalité liée à la maladie, en comparant le taux de mortalité de nos patients atteints de PB, par rapport au nombre de décès survenant dans la population générale du Limousin, par tranche d'âge correspondante (*tableau X*). Les taux de mortalité de la population générale par tranche d'âge ont été obtenus auprès de l'Observatoire Régional de la Santé de Limoges; nous avons choisi l'année 1990, qui correspond à l'année du dernier recensement de la population du Limousin. Le calcul de la différence des taux de mortalité (en ‰) par tranche d'âge, correspond au taux de surmortalité liée à la PB (ou risque relatif). Ce risque de décès était environ 5 fois plus élevé chez les patients ayant une PB dans la tranche d'âge 55-74 ans, 3 fois plus élevé chez les patients de 85 ans ou plus, et 9 fois plus important chez les patients décédés entre 75 et 84 ans. La PB est un facteur de surmortalité, mais il semblerait que les malades entre 75-84 ans ayant une PB aient une mortalité supérieure par rapport aux autres tranches d'âge, ou que la mortalité de cette tranche d'âge en Limousin soit particulièrement faible.

<b>Mortalité par tranches d'âge</b>	<b>Population générale du Limousin (‰)</b>	<b>Pemphigoïde bulleuse (n = 78) (‰)</b>	<b>Risque relatif</b>
55-74 ans	12,8	62,5	4,86
75-84 ans	5,47	50	9,13
85 ans et plus	13,21	42,3	3,2

**Tableau X.- Surmortalité liée à la maladie (par rapport à la population générale).**

## **2) Le sexe :**

Il existe une prédominance féminine non significative ( $p > 0,10$ ) dans notre population d'étude: 46 femmes (59% des patients) et 32 hommes (41% des patients). Cette répartition par sexe est retrouvée de façon identique dans les deux groupes pronostiques (sans différence significative) (*tableau IX*); le sexe n'apparaît pas être un facteur pronostique vital.

## **3) L'extension des lésions - L'atteinte muqueuse :**

L'analyse est superposable à la précédente; les formes généralisées (comportant plus de 10 bulles quotidiennes avant traitement) sont largement prédominantes (53 patients, soit 68%) par rapport aux formes paucibulleuses (25 patients soit 32%); l'atteinte muqueuse est rare (19 patients soit 24,3%, contre 59 patients soit 75,6% sans atteinte muqueuse). La répartition des formes généralisées et des formes avec atteinte muqueuse n'apparaît pas significativement différente dans les deux groupes pronostiques (*tableau IX*). Ces deux paramètres cliniques ne constituent pas des facteurs de pronostic vital.

## **4) L'éosinophilie :**

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pronostiques concernant les moyennes des taux d'éosinophiles sanguins (test de Student,  $p > 0,10$ ) (*tableau IX*). Ce facteur n'est pas lié au pronostic vital.

## **5) L'immunofluorescence indirecte:**

La positivité de l'IFI ne constitue pas un facteur du pronostic vital de la pemphigoïde bulleuse, comme le montre la comparaison des valeurs dans les 2 groupes pronostiques (39% versus 37%,  $p >> 0,05$  - test de  $X_2$ ) (*tableau IX*).

## **6) L'immunotransfert :**

La répartition de la réactivité des sérums des patients ( $n=72$ ) avec les deux antigènes cibles de la pemphigoïde bulleuse est reportée dans le tableau IX.

Globalement, la réactivité avec l'antigène de 180 kD semble plus fréquente

chez les patients décédés avant un an; la petite taille des effectifs ne permet cependant pas de conclusion statistique.

Si l'on considère séparément la réactivité des sérums avec l'antigène de 180 kD (quelle que soit celle avec l'antigène de 230 kD) et la réactivité des sérums avec l'antigène de 230 kD (quelle que soit celle avec l'antigène de 180 kD) (*tableau XI*):

- la réactivité des sérums avec l'antigène de 180 kD apparaît significativement plus fréquente chez les patients décédés avant un an (14 patients sur 28, soit 50%) par rapport aux patients ayant survécu au-delà de 1 an (10 patients sur 44, soit 22%) ( $X_2$ :  $p < 0,02$ ).

- la réactivité des sérums avec l'antigène de 230 kD ne diffère pas chez les patients décédés avant 1 an (14 patients sur 28, soit 50%) par rapport aux patients ayant survécu au-delà de 1 an (27 patients sur 44, soit 61%) ( $X_2$ :  $p > 0,10$ ).

La réactivité des sérums avec l'antigène de 180 kD n'apparaît pas être un facteur pronostique absolu, mais constitue peut-être un indice d'une évolution plus défavorable.

Répartition des antigènes cibles	Décès < 1 an	Survie > 1 an
180 kD positif	14	10
180 kD négatif	14	34
Total	28	44

Répartition des antigènes cibles	Décès < 1 an	Survie > 1 an
230 kD positif	14	27
230 kD négatif	14	17
Total	28	44

**Tableau XI.- Etude de l'influence de l'immunotransfert sur le pronostic.**

## 7) Les antécédents:

Nous avons essentiellement précisé les antécédents cardiovasculaires et digestifs susceptibles d'influencer le pronostic vital des patients. Leur répartition dans les deux groupes pronostiques est précisée dans le tableau XII.

<b>ANTECEDENTS</b>	<b>Décès &lt; 1 an (30 patients)</b>	<b>Survie &gt; 1an (48 patients)</b>	<b>Total (78 patients)</b>
<b>CARDIO-VASCULAIRES</b>			
HTA	11	16	27
AVC	5	6	11
Insuffisance cardiaque	2	7	9
Coronaropathie	7	1	8
<b>DIGESTIFS</b>			
Ulcères OGD	3	9	12

**Tableau XII.- Etude de l'influence du terrain sur le pronostic.**

Ces données sont approximatives et ne permettent pas d'établir des conclusions définitives; néanmoins, on peut émettre quelques observations :

- Les antécédents de coronaropathie sont significativement plus fréquents dans le groupe des patients décédés avant un an ( $X_{2c}=6,78$ ;  $p<0,01$ ). Pourtant, la pemphigoïde bulleuse et les traitements habituels n'ont qu'une influence mineure sur les artères coronaires (HTA secondaire à la corticothérapie).
- On peut être étonné de la répartition préférentielle des patients avec insuffisance cardiaque dans le groupe de bon pronostic; elle n'est cependant pas significative ( $X_2>>3,84$ ,  $p>0,05$ ). Les précautions supplémentaires prises en fonction de la connaissance de tels antécédents (réduction de la dose de stéroïdes du traitement d'attaque, renforcement du traitement à visée

cardiaque) constituent peut-être des éléments d'explications, en même temps qu'un biais statistique.

- La prévalence des antécédents digestifs de type ulcère gastro-duodéal ne diffère pas d'un groupe pronostique à l'autre. Ceci s'applique également à la prévalence des lésions oeso-gastro-duodénales retrouvées à la fibroscopie systématique pré-thérapeutique (*tableau XIII*). L'existence de tels antécédents n'influence donc pas le pronostic vital de la PB, ce d'autant plus qu'il n'y a pas de complications digestives.

<b>PATHOLOGIE DIGESTIVE</b>	Décès < 1 an (30 patients)	Survie > 1 an (48 patients)	Total (78 patients)
<b>ATCD d'ulcères OGD</b>	3	9	12
<b>Ulcères OGD à la fibroscopie</b>	4	4	8

**Tableau XIII.- Répartition des antécédents digestifs et des données de la fibroscopie oesogatrique en fonction du pronostic vital.**

### **8) Le type de traitement:**

Les données recueillies sont approximatives et doivent être interprétées avec beaucoup de prudence, puisque le facteur thérapeutique n'était pas contrôlé. Seule une étude prospective contrôlée pourrait répondre précisément à la question du rôle d'un facteur thérapeutique dans le pronostic. L'analyse reste donc descriptive et tient compte du schéma thérapeutique principalement utilisé (certains patients ayant bénéficié de plusieurs thérapeutiques successives) (*tableau XIV a et b*).

**Tableau XIV a.**

<b>TRAITEMENT PREDOMINANT</b>	<b>Décès &lt; 3 mois (n = 17)</b>	<b>Décès entre 3 mois et 1 an (n = 13)</b>
<b>Stéroïdes</b>	<b>4</b>	<b>10</b>
<b>Stéroïdes et IS</b>	<b>5</b>	<b>1</b>
<b>Dapsone</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>Dermocorticoïdes</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
<b>Autres</b>	<b>3</b>	<b>1</b>

**Tableau XIV b.**

<b>TRAITEMENT PREDOMINANT</b>	<b>Décès &lt; 1 an (n= 30)</b>	<b>Survie &gt; 1 an (n = 48)</b>
<b>Stéroïdes</b>	<b>14</b>	<b>17</b>
<b>Stéroïdes et IS</b>	<b>6</b>	<b>10</b>
<b>Dapsone</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Dermocorticoïdes</b>	<b>4</b>	<b>15</b>
<b>Autres</b>	<b>4</b>	<b>3</b>

**Tableau XIV (a, b).- Etude de l'influence du type de traitement sur le pronostic suivant les différents groupes évolutifs définis. (IS = Immunosuppresseurs)**

Il ne semble pas apparaître de différence entre les deux groupes pronostiques selon le type de traitement utilisé, excepté en ce qui concerne le traitement par dermocorticoïdes locaux. En effet, le nombre de patients survivant après 1 an de traitement semble plus important dans le groupe de PB traitées par dermocorticoïdes.

L'analyse des traitements prescrits chez les patients décédés durant la première année de traitement met en évidence des différences entre le

sous-groupe des patients décédés durant le premier trimestre et le sous-groupe des patients décédés entre 3 mois et 1 an. En effet, le nombre de patients décédés au premier trimestre paraît plus important dans le groupe des PB traitées par les stéroïdes associés aux immunosuppresseurs (*tableau XIV a*).

Toutefois, on ne peut exprimer des conclusions certaines quant à l'imputabilité des différents traitements au décès plus ou moins précoce (les effectifs sont trop faibles pour effectuer un test statistique et le facteur traitement n'est pas contrôlé).

## **CINQUIEME PARTIE: DISCUSSION**

## I. MORTALITE ACTUELLE DE LA PEMPHIGOIDE BULLEUSE:

Le pronostic évalué au cours de cette étude correspond au pronostic vital de la maladie (mortalité) et non au pronostic évolutif, ayant fait l'objet d'études antérieures (4, 53, 78).

Au vu des résultats, la mortalité de la PB semble toujours aussi importante, comparativement à l'étude menée il y a dix ans. La léthalité à 1 an est de 38,4% (contre 40,3% antérieurement) et de 21,8% à 3 mois (contre 31,6% antérieurement). Mais cette mortalité est actuellement moindre au premier trimestre, comme le confirme l'analyse des courbes actuarielles de survie (fig. 3). L'origine géographique des patients dans les deux études n'était pas identique, une différence de moyenne d'âge pourrait donc constituer une explication. Les patients de l'étude actuelle sont tous issus du Limousin alors que dans l'étude précédente, 2/3 des patients ont été recrutés dans la région bordelaise. L'âge moyen des patients de la présente étude est plus élevé que celui de l'étude de Bernard et coll. (80 ans contre 76 ans) (test de Student:  $p < 0,01$ ). La moyenne d'âge inférieure s'explique par un recrutement prédominant de patients d'origine bordelaise (population plus jeune) (tableau XV).

Type de population	Nombre de patients	Moyenne d'âge
<b>Etude actuelle</b>	78	80,55 ± 7,94
<b>Etude de Bernard et coll (18)</b>	57	75,79 ± 9,41
- dont 1/3 région Limousin	19	79 ± 5,53
- et 2/3 région de Bordeaux	38	74,29 ± 10,52

**Tableau XV.- Effectif et moyenne d'âge dans les deux populations d'étude.**

Ceci suggère une tendance à l'amélioration du pronostic vital puisque la mortalité n'a pas augmenté alors que l'âge des patients est plus élevé dans l'étude actuelle.

Le taux de mortalité est assez variable dans la littérature, allant de 3% (45) à 20% (42, 78), voire 40% dans certains travaux (18, 36, 53), ce qui implique plusieurs interrogations concernant:

- le type de recrutement des patients (plus ou moins exhaustif),
- leur âge moyen,
- les schémas thérapeutiques utilisés.

Dans notre étude, il a été possible de recenser la quasi-totalité des cas de PB du Limousin, le CHU de Limoges étant le seul centre de la région où peut être réalisé le diagnostic immunopathologique; ces patients sont systématiquement hospitalisés. D'autre part, la moyenne d'âge est élevée, ce qui est une caractéristique de notre région. En ce qui concerne le traitement, les schémas classiques ont été adoptés dans la présente étude, mais ne s'agissant pas d'une étude contrôlée, on ne peut les évaluer comme facteur pronostique.

Dans les travaux anglo-saxons et américains, le mode de recrutement et la prise en charge n'est pas précisée; on ne peut donc que s'interroger sur l'influence du niveau social, de l'âge et de l'état général des patients sur le recrutement hospitalier (inclusion moins exhaustive? moyenne d'âge plus faible?)

Dans l'étude de Lim et coll. (45), on note une forte proportion de patients de moins de 60 ans (jusqu'à 20 ans...), inclus avant l'ère de l'immunopathologie, ce qui met en doute la réalité du diagnostic de PB. Il en est de même pour la série de Lever en 1953 (42).

Dans les travaux plus récents de Venning (78) et d'Ahmed (4), la moyenne d'âge est moins élevée que dans notre étude, ceci expliquant peut-être une moindre mortalité.

Venning et coll. (78) suggèrent la responsabilité du traitement dans la surmortalité des patients inclus dans les études françaises. La responsabilité du traitement doit être envisagée comme facteur de surmortalité du premier trimestre

en particulier. Mais sa démonstration nécessiterait un essai thérapeutique contrôlé au long cours, et soulève des problèmes éthiques évidents.

## II. HYPOTHESES SUR LES CAUSES DE SURMORTALITE

La courbe actuarielle de survie (*fig. 3*) suggère que la surmortalité dans la PB est surtout importante au premier trimestre. Ceci peut être lié à la maladie elle-même ou au traitement institué.

On constate que la quasi-totalité des patients décédés pendant la première année étaient contrôlés cliniquement. Seuls deux patients dont la maladie était évolutive sont décédés au premier trimestre dans un contexte septicémique: le premier patient, traité par stéroïdes et immunosuppresseurs, est décédé d'une septicémie compliquant une pancytopénie au troisième mois de traitement, et le deuxième est mort au quatrième jour de traitement d'une septicémie sous immunosuppresseurs. On peut donc évoquer la responsabilité du traitement lui-même comme facteur de surmortalité pendant la première année. Ceci est corroboré par le fait que les décès précoces chez ces patients contrôlés sont souvent d'origine infectieuse, sous traitement immunodépresseur (corticoïdes ± immunosuppresseurs).

D'autre part, il y a plus de décès au premier trimestre, chez les patients ayant eu un traitement par immunosuppresseurs associés aux stéroïdes. Cette association thérapeutique a déjà été accusée d'être à l'origine d'une majoration des effets secondaires, par rapport au traitement par stéroïdes seuls (34). Ceci vient également soutenir notre hypothèse.

Anciennement dans la littérature, la PB était considérée comme maladie bénigne et autolimitée, surtout par rapport au pemphigus. Ainsi Lever, dans un travail de 1953 (42), avait rapporté une série de 30 patients non traités dont 8 étaient décédés (soit 24%), 11 (36%) avaient guéri spontanément, les 11 patients restant ayant vu leur maladie évoluer sur plusieurs mois ou années. Mais ceci a été décrit avant la découverte de l'IFD (1967), la PB n'étant alors pas encore

définie sur le plan immunopathologique. Plusieurs auteurs soutiennent cette hypothèse (4, 45, 52, 73): la PB non traitée aurait une faible mortalité, son évolution étant caractérisée par une tendance à la régression spontanée, grevée parfois de récurrences aisément contrôlables (52). En faisant cependant abstraction des travaux anciens de Lever (42) dans lesquels le diagnostic de PB peut être mis en doute, cette hypothèse n'a pas été formellement démontrée à ce jour et peut sembler abusive.

D'autres auteurs désignent le traitement comme responsable de l'importante mortalité de la PB; Venning et coll. (78) retrouvent plus de décès dans le groupe des patients traités par l'association stéroïdes plus immunosuppresseurs, par rapport aux patients traités par stéroïdes seuls. D'autre part, la PB ne nécessiterait pas des doses massives de stéroïdes pour être contrôlée; d'après Lim et coll. (45), une dose de 50 mg par jour de corticoïdes en traitement d'attaque et 5-10 mg en traitement d'entretien suffirait dans la plupart des cas. Ceci s'appuie sur l'étude de quelques cas de PB contrôlés par des faibles doses de stéroïdes, et dont l'évolution a été identique aux PB récidivantes traitées par des fortes doses de stéroïdes. Il est cependant difficile de raisonner en valeur absolue en terme de posologie; une évaluation des doses en mg/kg/j serait plus adaptée. D'autre part, il s'agit de deux études rétrospectives, dans lesquelles le facteur traitement n'était pas contrôlé et le diagnostic de PB n'était pas formel dans l'étude de Lim et coll. (45).

Il est cependant possible que le traitement soit effectivement un facteur de surmortalité, voire le principal. L'abstention thérapeutique nous semble déraisonnable, mais un traitement plus adapté reste à définir, en particulier en modifiant le schéma thérapeutique des stéroïdes systémiques (doses d'attaque et d'entretien plus basses).

### III. LES FACTEURS PRONOSTIQUES

#### 1) L'âge:

Dans notre étude, l'âge ne semble pas influencer la mortalité, puisqu'il ne diffère pas significativement dans les deux groupes pronostiques définis.

Le risque relatif de décès par tranche d'âge, chez les patients atteints de PB, est multiplié par 4, voire par 9 dans la tranche d'âge de 75 à 84 ans, ce qui confirme qu'il existe une surmortalité liée à la maladie. Nous n'avons pas d'explication quant à la surmortalité multipliée par 9 dans la tranche d'âge entre 75 et 84 ans.

En définitive, l'âge n'apparaît pas être un facteur pronostique vital.

Cette constatation avait déjà été notée par Bernard et coll. (18). Par ailleurs, l'âge n'influencerait pas le pronostic évolutif de la maladie, selon Person (52) et Pillet-Vauthier (53).

Ceci va à l'encontre de travaux plus anciens; en effet Lever et Savin (42, 64) affirmaient que la mortalité de la PB s'accroît avec l'âge (ce qui reste vrai en ce qui concerne la mortalité dans la population générale).

Bien que la responsabilité de l'âge dans le pronostic vital reste actuellement discutée par certains (78), il nous semble que ce critère pronostique puisse être abandonné.

#### 2) Le sexe

Dans notre étude, il a été noté une légère prédominance féminine (non significative statistiquement). Le sex-ratio est habituellement identique. Mais d'après Lim (45), la répartition des sexes est très variable suivant les tranches d'âge: avant 60 ans les femmes seraient plus souvent atteintes de PB, tandis qu'après 70 ans la proportion d'hommes augmente à chaque décennie. L'absence d'influence du sexe sur le pronostic, retrouvée dans notre étude, a déjà été notée dans des travaux antérieurs (18, 53).

### **3) L'extension des lésions - L'atteinte muqueuse**

L'atteinte muqueuse et surtout l'extension des lésions, ne constituent pas un facteur pronostique, comme l'ont supposé certains auteurs (4, 41). Le risque vital pourrait sembler d'autant plus important que l'extension des lésions est importante (à l'origine de complications infectieuses et générales).

D'après la littérature, l'extension de la PB influence le pronostic évolutif de la dermatose; le délai de blanchiment semble directement lié à l'extension de la PB (4, 22), et le nombre initial de bulles pourrait même représenter un indice du délai de contrôle de la PB par la prédnisolone (1mg/kg/j) (22). Une étude récente vient controverser ces résultats (53), mais la méthodologie utilisée pour étudier ces facteurs est inadaptée (faible cohorte, traitement non uniforme, répartition des patients en différents groupes selon leur nombre de bulles, suivant des critères arbitraires).

Il n'a pas été retrouvé, dans notre étude, de lien entre l'extension de la dermatose et la mortalité.

### **4) L'éosinophilie**

L'éosinophilie sanguine n'est pas un facteur de pronostic vital.

D'autre part, elle n'intervient pas comme facteur prédictif de l'évolution de la PB (17, 53), mais elle est plutôt corrélée à l'activité et à l'étendue de la maladie (17), qui eux-mêmes ne sont pas des facteurs influençant le pronostic vital.

### **5) L'immunofluorescence indirecte**

La positivité de l'IFI ou le titre des anticorps n'a pas d'influence sur l'évolution fatale de la maladie; ceci a déjà été noté dans l'étude précédente de Bernard et coll. (18).

Cette constatation n'est pas surprenante dans la mesure où l'absence de corrélation entre le titre d'anticorps et l'activité ou l'évolution de la PB est une donnée classique de la littérature (4, 12, 53, 60, 78).

## **6) L'immunotransfert**

La présence d'anticorps contre l'antigène PB de 180 kD semble être un facteur pronostique relatif. L'existence d'anticorps contre l'antigène de 180 kD apparaît plus fréquente chez les PB décédées avant 1 an (50%), par rapport aux survivants après un an de traitement (22%); ceci n'est pas le cas pour la réactivité des sérums avec l'antigène de 230 kD.

Un seul travail dans la littérature a étudié la corrélation entre la spécificité des anticorps en IT et l'activité ou l'évolution de la maladie (76), sans toutefois avoir évalué l'influence sur le pronostic vital. La spécificité des anticorps vis-à-vis des antigènes de 180 kD ou 230 kD n'apparaissait pas liée aux caractères cliniques ou à l'évolutivité de la PB; cependant, les deux seuls patients ayant des anticorps contre l'antigène de 180 kD présentaient une PB particulièrement évolutive.

## **7) Les antécédents**

Il n'a pas été retrouvé de terrain prédisposant à une évolution léthale. Les tares viscérales ainsi que l'âge ont été considérés par certains comme des facteurs aggravant le pronostic (36). Ceci n'est pas confirmé dans notre étude; néanmoins, les antécédents ont souvent été pris en compte dans le choix des modalités thérapeutiques, incitant peut-être à une surveillance accrue et à une meilleure prise en charge des tares des patients.

La surmortalité liée aux antécédents de coronaropathie reste inexpiquée; elle pourrait être en rapport avec la tranche d'âge étudiée, plus sujette à ce type de complications (66). Les antécédents d'insuffisance cardiaque n'influencent pas significativement le pronostic. Par ailleurs, les antécédents digestifs oeso-gastro-duodénaux, malgré le traitement par stéroïdes, ne grèvent pas le pronostic vital. La prise en charge thérapeutique des atteintes digestives peut être une explication (cf plus loin).

## **8) Le type de traitement**

Un traitement par les immunosuppresseurs associé aux stéroïdes semble avoir été plus souvent utilisé chez les patients à mortalité précoce. Les

corticoïdes ayant longtemps été considérés comme une cause de mortalité dans la PB, de nombreuses études se sont attachées à rechercher des épargneurs en stéroïdes: immunosuppresseurs (21, 51, 57), échanges plasmatiques (33, 35, 70) ou immunoglobulines (1). La méthodologie (échantillonnage, nombre de patients,...) ne permet cependant aucune conclusion formelle. Certaines thérapeutiques ont fait toutefois l'objet d'une étude contrôlée et prospective (34); celle-ci ne révélait pas de bénéfice appréciable à ajouter un immunosuppresseur ou des échanges plasmatiques au cours de la phase aiguë ou lors du contrôle ultérieur de la maladie. L'association stéroïdes-immunosuppresseurs semblait générer d'avantage d'effets secondaires, sans apporter de bénéfice notoire.

Le type de traitement pourrait avoir une influence à la fois sur le pronostic évolutif et vital de la PB, mais les essais thérapeutiques au long cours manquent encore...

#### **IV. MANIFESTATIONS DIGESTIVES ET PEMPHIGOIDE BULLEUSE**

Dans cette étude, il a été noté de façon surprenante l'absence de complications digestives graves, malgré l'existence chez 15,4% des patients d'antécédents d'ulcères oeso-gastro-duodénaux et la découverte fibroscopique de lésions ulcérées chez 10,2% des malades. On ne peut pas exclure la présence de complications digestives dans les décès d'étiologie inconnue. Mais les manifestations oeso-gastro-duodénales semblent néanmoins minimales, par rapport à l'étude de Bernard et coll. dans laquelle les complications digestives constituaient la première cause de décès (18).

Ces résultats peuvent être expliqués par la meilleure prise en charge actuelle des patients, avec notamment la recherche systématique d'anomalies oeso-gastro-duodénales par fibroscopie préthérapeutique, ayant découlé des études précédentes (14, 15, 18). La découverte de lésions ulcéreuses digestives entraîne la mise en route d'un traitement anti-H2 et anti-acide. Et en cas de traitement par stéroïdes, même en l'absence d'anomalies à la fibroscopie, un

traitement par anti-acide seul a été introduit, puis plus récemment un analogue de la prostaglandine (Cytotec<sup>R</sup>).

Des études récentes (24, 47, 54) font état de l'absence d'implication des corticostéroïdes dans l'apparition des lésions ulcéreuses, mais suggèrent un rôle dans l'aggravation de lésions préexistantes, en ralentissant leur cicatrisation. Ceci confirme l'intérêt de la fibroscopie systématique sur la recherche d'ulcères oeso-gastro-duodénaux chez les patients atteints de PB, ce d'autant plus qu'il peut exister des lésions bulleuses oesophagiennes spécifiques de la PB (*découverte de dépôts d'IgG, de C3 ou de C1q le long de la membrane basale oesophagienne ou plus rarement gastrique en IFD*) (14, 15, 59).

## **SIXIEME PARTIE: CONCLUSION**

La PB reste une maladie grave, grevée d'une surmortalité pendant la première année de traitement, prédominant le premier trimestre. Une conclusion analogue avait été formulée par Bernard et coll. il y a 10 ans. La mortalité du premier trimestre était cependant plus importante dans ce travail antérieur.

La responsabilité du traitement est soulevée; ceci est appuyé par:

- l'absence d'évolutivité de la maladie au moment du décès de nos patients,
- la relative prédominance d'infections graves dans les causes de mortalité précoce,
- et l'utilisation d'un traitement immunodépresseur (stéroïdes  $\pm$  immunosuppresseur) dans plusieurs cas de décès très précoces d'origine infectieuse.

Notons par ailleurs l'absence de complications digestives chez nos patients, malgré les antécédents oeso-gastro-duodénaux et la présence de lésions préexistantes à la fibroscopie initiale; ceci peut être lié à la prise en charge thérapeutique précoce de ces lésions, évitant ainsi un retard de cicatrisation sous corticothérapie.

L'âge, le sexe, et l'IFI ne semblent pas intervenir comme facteur pronostique, comme l'avaient montré Bernard et coll. (18). D'autres facteurs tels que l'éosinophilie, l'extension des lésions bulleuses, le terrain (sauf peut-être la coronaropathie), n'ont aucun caractère prédictif de l'évolution fatale des patients. Les corticoïdes par voie générale à fortes doses et les immunosuppresseurs pourraient constituer un facteur de surmortalité, mais une démonstration formelle manque, bien que d'autres études semblent appuyer cette hypothèse (34). La présence d'auto-anticorps dirigés contre l'antigène PB de 180 kD identifié par IT apparaît plus fréquente chez les patients décédés durant la première année, ce qui n'est pas le cas des anticorps dirigés contre l'antigène PB de 230 kD.

Pour tenter d'améliorer le pronostic vital des patients atteints de PB, un traitement plus adapté pourrait être proposé:

- d'une part en proscrivant l'utilisation des immunosuppresseurs en première intention (que ce soit l'azathioprine ou la cyclosporine) ou en association avec les stéroïdes.
- d'autre part en épargnant les stéroïdes systémiques par une dose d'attaque minimale (< 1 mg/kg/j) permettant un contrôle de la PB, relayé par un traitement d'entretien plus rapidement dégressif (*un essai comparatif multicentrique et contrôlé est en cours d'élaboration en France*), ou encore par l'utilisation de dermocorticoïdes.

Concernant le problème digestif, la prise en charge actuelle semble être bénéfique. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale systématique reste donc souhaitable avant de débiter un traitement immunodépresseur notamment de type stéroïde.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ADOUE D, VILAIN C, FONTAN B, LE TALLEC Y, ALBAREDE JL, OSKMAN F. Utilisation de très faibles doses d'immunoglobulines intraveineuses pour le traitement des pemphigoïdes bulleuses. *Presse Med* 1987; 16: 1625-27.
2. AHMED AR, COHEN E, BLUMENSON LE, PROVOST TT et al. HLA in bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1121.
3. AHMED AR, KONQUI A, PARK MS, TIWARI JL, TERASAKI PI. DR antigens in bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1984; 120: 795.
4. AHMED AR, MAIZE JC, PROVOST TT. Bullous pemphigoid: clinical and immunologic follow-up after successful therapy. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1043-46.
5. BARKER DJ. Generalized pruritis as a presenting feature of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1983; 109: 237-9.
6. BARRIERE H, BUREAU B, WELIN J, STALDER JF, BRISSON C. Prurit "sine materia" et pemphigoïde bulleuse. *Ann Dermatol Venereol* 1981; 108: 445-8.
7. BARTHELEMY H. Pemphigoïde bulleuse. *Sem Hôp Paris* 1986; 62: 1281-92.
8. BARTHELEMY H, BIRON F, CLAUDY A, SOUTERAND P, THIVOLET J. Cyclosporine: new immunosuppressive agent in bullous pemphigoid and pemphigus. *Transplant Proc* 1986; 18: 913-4.
9. BARTHELEMY H, THIVOLET J, CAMBAZARD F, BENDELAC A, MAUDUIT G, GRANIER F, FRAPPAZ A. La ciclosporine dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse. Etude préliminaire. *Ann Dermatol Venereol* 1986; 113: 309-3.
10. BERK MA, LORINCZ AL. The treatment of bullous pemphigoid with tetracycline and niacinamide. *Arch Dermatol* 1986; 122: 670-4.

11. BERNARD P. Recent advances on the 180 kDa epidermal antigen in autoimmune subepidermal bullous skin diseases. Springer Semin Immunopathol 1992; 13: 401-2.
12. BERNARD P, BEDANE C, BONNETBLANC JM. Dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques. Editions Techniques. Encycl Med Chir, (Paris-France), Dermatologie, 12-455-A-10, 1993, 12 p.
13. BERNARD P, DIDIERJEAN L, DENIS F, SAURAT JH, BONNETBLANC JM. Heterogeneous bullous pemphigoid antibodies: detection and characterization by immunoblotting when absent by indirect immunofluorescence. J Invest Dermatol 1989; 92: 171-4.
14. BERNARD P, PILLEGAND B, ROMMEL A, FAYOL J, BONNETBLANC JM. Intérêt de la fibroscopie oeso-gastrique dans la pemphigoïde bulleuse. Gastroenterol Clin Biol 1985; 9: 85-9.
15. BERNARD P, SOUYRI N, PILLEGAND B, BONNETBLANC JM. Immunofluorescent studies of gastrointestinal tract mucosa in bullous pemphigoid. Arch Dermatol 1986; 122: 137-8.
16. BERNARD P, VAILLANT L, LABELLE B, BEDANE C, ARBEILLE B, DENOEUX JP, LORETTE G, BONNETBLANC JM, PROST C. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three french regions. Arch Dermatol 1994; (in press).
17. BERNARD P, VENOT J, CONSTANT F, BONNETBLANC JM. Blood eosinophilia as a severity marker for bullous pemphigoid. J am Acad dermatol 1987; 16: 879-1.
18. BERNARD P, VENOT J, ROMMEL A, BONNETBLANC JM, TEXIER L. Pemphigoïde bulleuse: étude du pronostic. Sem Hôp Paris 1986; 62: 1229-32.

19. BEUREY J, WEBER M, FOURNIER A, SIBOUL M, GUIBERT M. Maladie de Duhring-Brocq à anticorps et méthotrexate. *Soc Fr Derm Syph* 1971; 78: 431-2.
20. BINGHAM EA, BURROWS D, SANDFORD JC. Prolonged pruritus and bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9: 564-70.
21. BURTON JL, HARMAN RMM, PEACHEY RDG, WARING RP. Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. *Br Med J* 1978; 2: 1190-91.
22. CHOSIDOW O, SAADA V, DIQUET B, ROUJEAU JC, REVUZ J. Correlation between the pretreatment number of blisters and the time to control bullous pemphigoid with prednisone 1mg/kg/day. *Br J Dermatol* 1992; 127: 185-95.
23. CIVATTE J, BELAICH S, MOREL P, PERRON J, JEANMOUGIN M. Pemphigoïde bulleuse familiale. *Ann Dermatol Venereol* 1979; 106: 1041-42.
24. COHN HO, BLITZER BL. Non association of adrenocorticosteroids therapy and peptic ulcer. *N Engl J Med* 1976; 294:473-9.
25. CURLEY RK, HOLDEN CA. Steroid-resistant bullous pemphigoid treated with cyclosporin A. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 68-9.
26. FOX BJ, ODOM RB, FINDLAY RF. Erythromycin therapy in bullous pemphigoid: possible anti-inflammatory effects. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 504-10.
27. GAMMON WR. The immunopathology of bullous pemphigoid antibodies. In: BEUTNER EH, CHORZELSKI TP, KUMAR V (Eds). *Immunopathology of the skin*, 3rd ed. Wiley, New York 1987; pp 323-36.
28. GAMMON WR, BRIGGAMAN RA, INMAN AO, QUEEN LL, WHEELER CE. Differentiating anti-lamina lucida and anti-sublamina densa anti-BMZ antibodies

by indirect immunofluorescence on 1.0 M sodium chloride-separated skin. *J Invest Dermatol* 1984; 82: 139-44.

29. GIUDICE GJ, EMERY DJ, DIAZ LA. Cloning and primary structural analysis of the bullous pemphigoid autoantigen BP180. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 243-50.

30. GIUDICE GJ, EMERY DJ, ZELICKSON BD, ANHALT GJ, LUI Z, DIAZ LA. Bullous pemphigoid and herpes gestationis autoantibodies recognize a common non collagenous site on the PB180 ectodomain. *J Immunol* 1993; 151: 5742-50.

31. GIUDICE GJ, SQUIQUERA HL, ELIAS PM, DIAZ LA. Identification of two collagen domains within the bullous pemphigoid autoantigen BP180. *J Clin Invest* 1991; 87: 734-8.

32. GODARD W, ROUJEAU JC, GUILLOT B, ANDRE C, RIFLE G. Bullous pemphigoid and intravenous gammaglobulin. *Ann Intern Med* 1985; 83: 965.

33. GUILLAUME JC, ROUJEAU JC, TOUZET C, REVUZ J, TOURAINE R. Traitement de la pemphigoïde bulleuse par échange plasmatique et prednisolone. *Presse Med* 1985; 14:1139-42.

34. GUILLAUME JC, VAILLANT L, BERNARD P, et al. Controlled trial of Azathioprine and plasma exchange in addition to Prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1993; 129: 49-53.

35. GUILLOT B, DONADIO D, GUILHOU JJ, COURREN C, MEYNADIER J. Pemphigoïdes bulleuses traitées par échanges plamatiques. *Presse Med* 1983; 12: 1855-58.

36. HEID E, BERGOEND H, ROVERI D, GROSSHANS E, MALEVILLE J, BASSET A. Evolution et pronostic de la maladie de Duhring-Brocq du sujet âgé. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1971; 78, 404-9.

37. HOPKINSON SB, RIDDELLE KS, JONES JR. Cytoplasmic domain of the 180 kd bullous pemphigoid antigen, a hemidesmosomal component: molecular and cell biologic characterization. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 264-70.
38. KELLY SE, WOJNAROWSKA F. The use of chemically split tissue in the detection of circulating anti-basement membrane zone antibodies in bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1988; 118: 31-40.
39. LABIB RS, ANHALT GJ, PATEL HP, MUTASIM DF, DIAZ LA. Molecular heterogeneity of the bullous pemphigoid antigens as detected by immunoblotting. *J Immunol* 1986; 136: 1231-35.
40. LARREGUE M, CIVATTE J, DAO C, DEGOS R. Traitement de la maladie de Duhring-Brocq par le chloraminophène. *Soc Fr Derm Syph* 1970; 77: 794-7.
41. LE COULANT P, TEXIER L, TAMISIER JM, LEBAHAR R. A propos de 50 observations de maladie de Duhring-Brocq à grosses bulles. Etude statistique. Essai de pronostic sur la pemphigoïde. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1971; 78: 396-8.
42. LEVER WF. Pemphigus. *Medicine* 1953; 32: 1-123.
43. LEVER WF. Pemphigus and Pemphigoid. Springfield, pp. 280. Thomas C.C. (editor) 1965.
44. LEVER WF. Pemphigus and pemphigoid: a review of the advances made since 1964. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1: 2-30.
45. LIM CC, MACDONALD RH, ROOK AJ. Pemphigoid eruptions in the elderly. *Trans St John's Hosp Derm Soc* 1968; 54: 148-51.

46. MASSOUYE I, SCHMIED E, DIDIERJEAN L, ABBA Z, SAURAT JH. Bullous pemphigoid and multiple sclerosis: more than a coincidence? report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 63-8.
47. MESSER J, REITMAN D, SACKS HS, SMITH H Jr, CHALMERS TC. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer disease. *N Engl Med* 1983; 309: 21-4.
48. MEYER LJ, TAYLOR TB, KADUNCE DP, ZONE JJ. Two groups of bullous pemphigoid antigens are identified by affinity-purified antibodies. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 611-6.
49. MILLIGAN A, HUTCHINSON P. The use of chlorambucil in the treatment of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 796-801.
50. MOREL P, GUILLAUME JC. Traitement de la pemphigoïde bulleuse par la prednisolone seule: 0,75 mg/kg/j contre 1,25 mg/kg/j. Essai randomisé multicentrique. *Ann Dermatol Venereol* 1984; 111: 925-8.
51. MORRISSON LH, DIAZ LA, ANHALT GJ. Bullous pemphigoid. In: WOJNAROWSKA F, BRIGGAMAN RA, eds. *Management of Blistering Diseases*. London, England: Chapman & Hall, 1990; 63-82.
52. PERSON JR, ROGERS RS. Bullous and cicatricial pemphigoid: clinical, histopathologic and immunologic correlations. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 54-66.
53. PILLET-VAUTHIER D. Pronostic et traitement de la pemphigoïde bulleuse: une étude rétrospective sur 32 cas. Communication. Journées Provinciales de Dermatologie. Nice 1993.

54. PIPER JM, RAY WA, DAUGHERTY JR, GRIFFIN MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735-40.
55. PROST C, DUBERTRET L, FOSSE M, WESCHLER J, TOURAINE R. A routine immuno-electron microscopic technique for localizing an auto-antibody on epidermal basement membrane. *Br J Dermatol* 1984; 110: 1-7.
56. PROST C, LABELLE B, CHAUSSADE V, GUILLAUME JC, MARTIN N, DUBERTRET L. Immunoelectron microscopy in subepidermal autoimmune bullous diseases. *J Invest Dermatol* 1987; 89: 567-73.
57. ROUJEAU JC, GUILLAUME JC, MOREL P, CRICKX B, DALLE E, DOUTRE MS, GUILLOT B, GODARD W, GORIN I, LABELLE B, LORETTE G, RIFLE R, SOUTERAND P, TRILLER R, REVUZ J. Plasma exchange in bullous pemphigoid. *Lancet* 1984; 2: 486-8.
58. ROUJEAU JC, REVUZ J. Les immunoglobulines intraveineuses ont-elles une place dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse. *Presse Med* 1988; 17: 168.
59. SAIKIA NK, MacQUEEN A, MacKIE R. Jejunal biopsies in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1972; 87: 177-8.
60. SAMS WM Jr, JORDON RE. Correlation of pemphigoid and pemphigus antibody titres with activity of disease. *Br J Dermatol* 1971; 84: 7-13.
61. SARRET Y, REANO A, NICOLAS JF, SU H, THIVOLET J. Bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid: immunoblotting detection of involved autoantigens. *Autoimmunity* 1989; 2: 145-53.
62. SAURAT JH. Pemphigoïde bulleuse de l'enfant. *Ann Pediatr (Paris)* 1982; 29: 40-4.

63. SAVIN JA. The events leading to the death of patients with pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol* 1979; 101: 521-34.
64. SAVIN JA. Some factors affecting prognosis in pemphigus vulgaris and pemphigoid. *Br J Dermatol* 1981; 104: 415-20.
65. SIEGEL J, EAGLSTEIN WH. High dose methylprednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1984; 120: 1157-65.
66. STAMLER J, DYER AR, SHEKELLE RB, NEATON J, STAMLER R. Relationship of baseline major risk factors to coronary and all-cause mortality, and to longevity: finding from long-term follow-up of chicago cohorts. *Cardiology* 1993; 82: 191-222.
67. STANLEY JR. Bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoid, and chronic bullous disease of childhood. In: FITHZPATRICK TB, EISEN AZ, WOLSS K, FREEDBERG, AUSTEN KS. *Dermatology General Medicine*. 4 eds, Mac Graw - Hill New-York 1993; pp 615-25.
68. STANLEY JR, TANAKA T, MUELLER S, KLAUS-KOVTUN V, ROOP D. Isolation of complementary DNA for bullous pemphigoid antigen by use of patient's autoantibodies. *J Clin Invest* 1988; 82: 1864-70.
69. STANLEY JR, WOODLEY DT, KATZ SI. Identification and partial characterization of pemphigoid antigen extracted from normal human skin. *J Invest Dermatol* 1984; 82: 108-11.
70. TAKAMORI K, YAMADA H, MORIOKA S, OGAWA H. Long term remission successfully achieved in severe types of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid by the use of plasmapheresis. *Eur J Dermatol* 1993; 3: 433-7.

71. TANAKA T, PARRY DAD, KLAUS-KOVTUN V, STEINERT PM, STANLEY JR. Comparison of molecularly cloned bullous pemphigoid antigen to desmoplakin I confirms that they define a new family of cell adhesion junction plaque proteins. *J Biol Chem* 1991; 266: 12555-59.
72. THIVOLET J, BARTHELEMY H, RIGOT-MULLER G, BENDELAC A. The effects of cyclosporin on bullous pemphigoid and pemphigus. *Lancet* 1985; 1: 334-5.
73. THOMAS I, KHORENIAN S, ARBESFELD D. Treatment of generalized bullous pemphigoid with oral tetracycline. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 74-7.
74. VAILLANT L, PROST C, BERNARD P, LABELLE B, JOLY P, ARBEILLE B, BEDANE C, THOMINR E, RUITO F, ROUJEAU JC, BERTRAND D. Diagnostic clinique de la pemphigoïde bulleuse: proposition de critères diagnostiques pour la classification des pemphigoïdes. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120: 658.
75. VENNING VA, MILLARD PR, WOJNAROWSKA F. Dapsone as first line therapy for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1989; 120: 83-92.
76. VENNING VA, WHITEHEAD PH, LEIGH IM, ALLEN J, WOJNAROWSKA F. The clinical expression of bullous pemphigoid is not determined by the specificity of the target antigen. *Br J Dermatol* 1991; 125: 561-5.
77. VENNING VA, WOJNAROWSKA F. The treatment of bullous pemphigoid. *J Dermatol Tr* 1989; 1: 43-5.
78. VENNING VA, WOJNAROWSKA F. Lack of predictive factors for the clinical course of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 585-9.
79. WESTERHOF W. Treatment of bullous pemphigoid with topical clobetasol propionate. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 458-61.

# TABLE DES MATIERES

Pages:

PREMIERE PARTIE: INTRODUCTION.....p. 1

DEUXIEME PARTIE: GENERALITES.....p. 4

I. DEFINITION DE LA PEMPHIGOIDE BULLEUSE.....p. 5

1) Critères cliniques.....p. 5

2) Biologie.....p. 6

3) Anatomopathologie.....p. 6

4) Immunopathologie.....p. 7

a) Immunofluorescence directe

b) Immunofluorescence indirecte

c) Immunomicroscopie électronique - Immunotransfert

II. PLACE DE LA PEMPHIGOIDE BULLEUSE PAR RAPPORT AUX  
AUTRES DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES.....p. 9

1) Historique.....p. 9

2) Fréquence.....p. 10

3) Gravité.....p. 10

4) Epidémiologie.....p. 10

III. TRAITEMENT DE LA PEMPHIGOIDE BULLEUSE.....p. 11

1) Les corticoïdes.....p. 11

2) Les autres thérapeutiques.....p. 12

a) Les immunosuppresseurs

*b) Les échanges plasmatiques*

*c) Les gamma-globulines*

*d) La corticothérapie locale*

*e) Les tétracyclines*

*f) La dapsons*

*g) L'érythromycine*

**IV. LE PRONOSTIC DE LA PEMPHIGOIDE BULLEUSE.....p. 15**

**TROISIEME PARTIE: PATIENTS ET METHODE.....p. 19**

**I. LES PATIENTS.....p. 20**

**II. LES CRITERES D'INCLUSION.....p. 20**

**III. LES PARAMETRES CLINIQUES ET PARACLINIQUES.....p. 21**

**1) Contenu du questionnaire.....p. 21**

*a) Les caractères propres au malade*

*b) Les caractères cliniques*

*c) Les antécédents*

*d) Les examens complémentaires*

*e) Le traitement*

*f) L'évolution*

*g) Les complications*

**IV. LES TESTS STATISTIQUES.....p. 24**

**QUATRIEME PARTIE: RESULTATS.....p. 25**

**I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....p. 26**

**1) Nombre de patients - Sexe - Recul moyen.....p. 26**

**2) Origine de recrutement.....p. 26**

<b>3) Age</b> .....	p. 26
<b>4) Diagnostic</b> .....	p. 29
a) <i>Clinique</i>	
b) <i>Immunofluorescence directe</i>	
c) <i>Immunofluorescence indirecte</i>	
d) <i>Immunomicroscopie électronique directe</i>	
e) <i>Immunotransfert</i>	
<b>5) Traitement</b> .....	p. 31

<b>II. LE PRONOSTIC VITAL</b> .....	p. 32
<b>1) Mortalité et évolution de la maladie</b> .....	p. 32
<b>2) Comparaison des résultats par rapport à l'étude de Bernard et coll.</b> .....	p. 34
a) Première année de traitement	
b) Après un de traitement	
<b>3) Causes des décès</b> .....	p. 37
<b>4) Complications</b> .....	p. 39

<b>III. FACTEURS PRONOSTIQUES</b> .....	p. 40
<b>1) L'âge</b> .....	p. 42
<b>2) Le sexe</b> .....	p. 43
<b>3) L'extension des lésions - L'atteinte muqueuse</b> .....	p. 43
<b>4) L'éosinophilie sanguine</b> .....	p. 43
<b>5) L'immunofluorescence indirecte</b> .....	p. 43
<b>6) L'immunotransfert</b> .....	p. 43
<b>7) Les antécédents</b> .....	p. 45
<b>8) Le type de traitement</b> .....	p. 46

## **CINQUIEME PARTIE: DISCUSSION**.....p. 49

<b>I. MORTALITE ACTUELLE DE LA PEMPHIGOIDE BULLEUSE</b> .....	p. 50
<b>II. HYPOTHESES SUR LES CAUSES DE SURMORTALITE</b> .....	p. 52

III. LES FACTEURS PRONOSTIQUES.....p. 54

- 1) L'âge.....p. 54
- 2) Le sexe.....p. 54
- 3) L'extension des lésions - l'atteinte muqueuse.....p. 55
- 4) L'éosinophilie sanguine.....p. 55
- 5) L'immunofluorescence indirecte.....p. 55
- 6) L'immunotransfert.....p. 56
- 7) Les antécédents.....p. 56
- 8) Le type de traitement.....p. 56

IV. MANIFESTATIONS DIGESTIVES ET PEMPHIGOIDE  
BULLEUSE.....p.57

SIXIEME PARTIE: CONCLUSION.....p. 59



## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 73

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## RESUME

Le pronostic vital de la pemphigoïde bulleuse étant réputé péjoratif, cette étude portant sur 78 patients pris en charge par le Service de Dermatologie du CHU de Limoges, avait pour but de réévaluer le pronostic de la maladie en 1994. Cette affection bénéficiant actuellement d'une meilleur prise en charge diagnostique et thérapeutique, nous avons comparé les résultats de notre travail à ceux d'une étude similaire effectuée il y a 10 ans.

La mortalité à un an demeure toujours aussi importante, avec notamment persistance d'une surmortalité au premier trimestre, le traitement semblant être en cause.

Parmi les nombreux facteurs pronostiques étudiés, le terrain, les caractéristiques cliniques et paracliniques de la pemphigoïde bulleuse, n'apparaissent pas influencer directement l'évolution fatale de la maladie; seule la présence d'auto-anticorps contre l'antigène cible de 180 kD semble représenter un indice de pronostic péjoratif. De même, le type de traitement institué (en particulier l'association stéroïdes et immunosuppresseurs) semble influencer le pronostic vital.

La prise en charge diagnostique par fibroscopie systématique et thérapeutique précoce des lésions oeso-gastro-duodénales, est apparue bénéfique puisqu'il n'a pas été observé de complications digestives dans notre étude.



### MOTS CLES:

- pemphigoïde bulleuse, pronostic
- pathologie digestive, complications