

Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 octobre 2018

Par **Laurence NESPOULOUS**

Née le 14 décembre 1990 à Tours (37)

Etude de la mortalité et des facteurs pronostiques dans la pemphigoïde bulleuse : notre expérience Limousine

Thèse dirigée par Safaë ASSIKAR

Examineurs :

M. le Professeur Christophe BEDANE, CHU Limoges

Mme le Professeur Marie-Odile JAUBERTEAU, CHU Limoges

M. le Professeur François LABROUSSE, CHU Limoges

M. le Professeur Alain VERGNENEGRE, CHU Limoges

Mme le Docteur Safaë ASSIKAR, CHU Limoges

Mme le Docteur Nicole SOUYRI, CHU Limoges

Président

Juge

Juge

Juge

Directrice de thèse

Membre invité



Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 octobre 2018

Par **Laurence NESPOULOUS**

Née le 14 décembre 1990 à Tours

Etude de la mortalité et des facteurs pronostiques dans la pemphigoïde bulleuse : notre expérience Limousine

Thèse dirigée par Safaë ASSIKAR

Examineurs :

M. le Professeur Christophe BEDANE, CHU Limoges	Président
Mme le Professeur Marie-Odile JAUBERTEAU, CHU Limoges	Juge
M. le Professeur François LABROUSSE, CHU Limoges	Juge
M. le Professeur Alain VERGNENEGRE, CHU Limoges	Juge
Mme le Docteur Safaë ASSIKAR, CHU Limoges	Directrice de thèse
Mme le Docteur Nicole SOUYRI, CHU Limoges	Membre invité



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE	
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE	
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)	INTERNE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	
AUBRY Karine	O.R.L.	
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE	
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE	
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)	
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)	
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE	
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE TRAUMATOLOGIQUE	et
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE	
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES	
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE	
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE CARDIOVASCULAIRE	et
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE	
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT	
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE	
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION	
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE	



DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
(Retraite au 31-07-2018)

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel	(Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)
DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique	(du 1 ^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)
PREVOST Martine	(du 1 ^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 1 ^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)
LAUCHET Nadège	(du 1 ^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 1 ^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01.09.2017 au 31.08.2019
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2016 au 31.08.2018
BONNAUD François	du 01.09.2017 au 31.08.2019
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	du 01.09.2017 au 31.08.2019
DENIS François	du 01.09.2017 au 31.08.2019
GAINANT Alain	du 01.09.2017 au 31.08.2019
MERLE Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2019
MOULIES Dominique	du 01.09.2015 au 31.08.2018
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2014 au 31.08.2018
VIROT Patrice	du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2017

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE	
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE	
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE (A compter du 02 mai 2017)	A
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION	
CROSSE Julien	PEDIATRIE	
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE	
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE	
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE	
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)	
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE	
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE	
EVRARD Bruno	REANIMATION	
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES	
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE	
GARDIC Solène	UROLOGIE	
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE	et
GOUDELIN Marine	REANIMATION	
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE TRAUMATOLOGIQUE	ET
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES	
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE	
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES	
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B	
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE	
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE	

LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE		
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE		
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE		
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE		
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE		
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE		
RAMIN Lionel	ORL		
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)		
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE		
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE (Démission à compter du 23 décembre 2017)		
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE		
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE		
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE		
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE	MAXILLO-FACIALE	et
	STOMATOLOGIE		
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE	ORTHOPEDIQUE	ET
	TRAUMATOLOGIQUE		
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B		
VITALE Gaetano	CHIRURGIE	THORACIQUE	et
	CARDIOVASCULAIRE		
	MEDECINE VASCULAIRE		

CHEFS DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE (du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)	INFANTILE
--------------------------	---	-----------

CROS Jérôme

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine

O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

La vie n'est facile pour aucun de nous. Mais quoi, il faut avoir de la persévérance, et surtout de la confiance en soi. Il faut croire que l'on est doué pour quelque chose, et que, cette chose, il faut l'atteindre coûte que coûte.

Marie Curie

Remerciements

A mon Maître et Président de thèse, Monsieur le Professeur Christophe BEDANE,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour toute la confiance que vous m'avez accordée durant mon internat, pour tout le savoir que vous m'avez enseigné et pour vos qualités scientifiques et humaines. Je vous remercie aussi pour la liberté que vous savez nous accorder.

Je vous prie de croire en l'expression de mon profond respect et de ma profonde reconnaissance.

Aux membres du jury,

A Madame le Professeur Marie-Odile JAUBERTEAU,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse et de juger mon travail. Je vous suis très reconnaissante de l'intérêt que vous avez porté à mon sujet. Merci pour votre gentillesse qui transparaît tous les jours dans votre exercice et dans vos enseignements.

Soyez assurée de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur François LABROUSSE,

Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Je garde un très bon souvenir de mon stage effectué dans votre service qui m'a beaucoup apporté pour ma formation. Merci pour votre disponibilité et votre enseignement.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Professeur Alain VERGNENEGRE,

Je vous remercie et vous m'honorez en acceptant de lire et de juger ce travail. Acceptez ma reconnaissance pour l'intérêt que vous avez témoigné pour mon sujet. Merci également pour vos enseignements, votre aide et vos conseils tout au long des études médicales.

Veuillez être assuré de ma profonde reconnaissance et de mon respect.

A Madame le Docteur Nicole SOUYRI,

Merci d'avoir pris le temps de lire mon travail. Je suis ravie de vous avoir connue tant pour vos qualités professionnelles que vos qualités humaines. Je vous remercie de votre engagement dans le service de dermatologie et du

temps pris à l'enseignement des internes et des externes. Merci de nous transmettre votre expérience et ce goût pour la clinique.

**A ma Directrice de thèse,
Madame le Docteur Safaë ASSIKAR,**

Safaë, je te remercie de tout ce que tu m'as apporté durant mon internat et d'avoir partagé avec moi ton expérience.

Un grand merci pour ton aide, tes conseils, ta patience, ta disponibilité dans la réalisation de l'ensemble de mes travaux tout au long de mon internat notamment dans l'élaboration de ce travail de thèse, de l'ébauche du sujet à la relecture, où tu as passé beaucoup de temps durant ton congé maternité. Ton aide m'a été très précieuse durant ces quatre années.

Je te remercie également pour ta compréhension car je sais que je n'ai pas toujours été d'un caractère facile.

Je te souhaite une grande carrière en dermatologie.

Merci pour tout.

A tout le corps médical et paramédical du service de dermatologie du CHU de Limoges,

A Ioana, merci d'avoir su me conseiller durant ma formation. Je me rappelle les visites de mon premier semestre en dermatologie ensemble, merci d'avoir été là et pour ton aide dans mes travaux.

A Emilie, merci pour ce que tu m'as appris durant ces quatre années.

A Marion COUTURE, merci pour tes conseils et ton soutien durant mon internat. Tu m'as aidé à avoir confiance en moi.

A Romain, merci pour ton soutien, pour avoir su me guider et me conseiller durant ma formation et merci d'avoir été là pour moi durant mon internat. J'aurai bientôt le plaisir de travailler avec toi comme chef de clinique.

A mes autres co-internes, Stéphanie, Marion B, Marion M, Marouschka, Meryll, Julien et Pierre-Antoine, avec vous j'ai passé un bel internat et avec vous j'aurai le plaisir de continuer à travailler.

A Amélie, merci pour ton aide précieuse dans la réalisation de mes travaux.

A Violaine, Sylvie, Catherine et Pascale qui m'ont accompagné durant mon internat et notamment durant mes semestres de consultation, merci pour votre gentillesse, votre aide et votre compréhension.

A Agnès, merci pour ton aide, pour ton écoute et pour ta rapidité dans ton travail.

A Ginette, merci pour ton aide, ta gentillesse et ta présence.

A Martine, merci beaucoup pour ton soutien.

A Damien AUDEVARD, de m'avoir aidé à recueillir des données pour ma thèse et pour certains de mes travaux.

À toute l'équipe du service de dermatologie du CHU : je vous remercie tous de votre patience et de votre aide et ce depuis le premier jour. J'ai passé de nombreux bons moments avec vous. Merci pour la transmission de votre savoir, votre accueil et votre gentillesse.

A François DALMAY, merci beaucoup pour votre aide précieuse pour les statistiques et pour le temps que vous m'avez accordé.

Au corps médical et paramédical du service d'anatomopathologique,

Merci à toute l'équipe et à mes co-internes : **Emeline, Camille, Bertrand et Antonio** pour votre accueil et ses bons moments passés à vos côtés durant ces 6 mois.

Merci à **Aurélie CHARISSOUX** pour l'enseignement de la dermatopathologie et pour les images histologiques ayant été utiles pour cette thèse et mes autres travaux.

A l'équipe de mes autres stages libres,

Je tiens à remercier l'ensemble des équipes des services où je suis passée durant mon internat et pour la qualité de leur accueil.

Merci à **Anaïs, Mathilde et Hélène** pour le stage en rhumatologie.

Merci à **Séverine et Victoire** pour leur accueil, leur gentillesse et leur aide lors de mon InterCHU à Bordeaux.

Merci à **Olivier COGREL** pour son enseignement de la dermatologie chirurgicale.

Merci à **Cécile**, que j'ai connue à Bordeaux. Merci pour tous les moments passés ensemble, pour nos balades dans la ville, nos séances cinéma...

A ma famille,

A mes parents bien aimés, Pascale et Rémy,

Ces quelques lignes ne vont pas suffire pour vous dire à quel point je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi. C'est à vous que je dois celle que je suis et que j'en suis là aujourd'hui. J'écris ces mots avec beaucoup d'émotion.

Merci pour votre soutien absolu et pour votre amour. Merci pour votre confiance.

Merci à toi maman, pour ta patience, ton soutien, ta présence, ta disponibilité, ton dévouement et ton courage. Nos heures passées au téléphone me font tellement du bien. Merci pour tout.

Merci à toi papa, pour ton aide, ton soutien, tes encouragements. Merci de trouver les mots pour me calmer quand j'en ai besoin et de prendre du temps pour moi.

A ma sœur Claire, merci pour tout ce que tu m'as apportée pendant notre enfance et que tu m'apportes encore. Merci de m'avoir supportée pendant toutes ses années avec mon caractère parfois un peu trop autoritaire. Je suis fière de toi. Je souhaite que tous les vœux à **Rémi** et à toi se réalisent. Je serai toujours là pour toi.

A ma tante et marraine Sophie, merci pour ton écoute et ton soutien. Merci pour tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir.

A ma tante Josiane, mon oncle Guy, et à mes cousins, Chloé et Florian, merci pour votre affection, votre attention et mon premier stéthoscope.

A mes grands-mères, qui sont avec moi quotidiennement et me protègent de là où elles sont.

A mémé, Jeannine, pour tout l'amour que tu m'as apportée. J'aurais tant voulu partager plus de moments avec toi.

A mamie, Paule, merci pour ton soutien, ta présence et la transmission de certains traits de caractère.

A papy, Roland, merci pour ton affection. Merci de m'avoir fait découvrir cette belle ville de Menton où j'ai passé mes plus belles vacances.

A notre chat Calin, pour toute la douceur qu'il m'apporte.

A mes amis,

A **Adeline**, merci pour toute ton aide durant l'externat. Merci pour tout soutien, pour nos heures passées au téléphone, pour ta patience lors de nos sous colles. Tu seras une bonne endocrinologue.

A **Chloé**, ma kloki, bientôt 15 ans que l'on se connaît, j'ai tellement de choses à te dire. Merci pour tous nos moments passés ensemble aussi bien dans nos fous rires et dans les moments difficiles. Notre amitié compte beaucoup pour moi. Sois fière de toi et surtout crois en toi !

A **Doriane**, ma dodo adorée, merci pour notre amitié si forte. Merci pour tous nos délires et de m'avoir accompagnée, merci pour ton soutien, pour nos voyages passés et à venir. Merci pour nos conversations que me font tant de bien. Tu es une personne en or. Je serai toujours là pour toi.

A **Jessica**, je me souviens les premiers mots que je t'ai dit, ce jour là j'ai fait une des plus belles rencontres de ma vie. Merci pour tous ces moments partagés depuis, nos séances cinéma, nos fous rires... Un grand merci de m'avoir fait entrer dans ta famille en étant la marraine de la plus jolie et la plus merveilleuse des petites filles, **Enora**. Vous pourrez toujours compter sur moi.

A **Princia**, à notre rencontre le premier jour de l'internat qui a conduit à une belle amitié. Notre premier semestre, en tant que juniors, passé ensemble, a été très important pour moi. Que de chemins parcourus depuis. Merci pour ton soutien, ta présence dans tous les moments.

A **Jean-henri**, mon compagnon, mon binôme de classe du CP à la terminale. C'est en partie grâce à toi que je suis arrivée là où je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir donnée la motivation pour avancer. Merci pour ta présence, ton soutien. Nous avons pris des chemins différents mais notre amitié perdure.

A **Amaryllis**, merci pour ta présence et pour tous nos moments partagés,

A **Maëlle**, pour les bons moments.

A **Aurore**, pour ton aide et ton soutien lors de mes premiers pas dans le service de dermatologie. Qu'elle belle rencontre !

A **Julie**, que le temps passe vite. Tu étais mon externe et te voilà bientôt médecin généraliste.

Aux belles rencontres que j'ai fait grâce au bodyattack.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

INTRODUCTION.....	27
I. LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE.....	28
I.1. Historique	28
I.2. Epidémiologie	28
I.2.1. Incidence.....	28
I.2.2. Sex-ratio.....	30
I.2.3. Mortalité	30
I.3. Physiopathologie	31
I.3.1. Structure de la peau.....	31
I.3.2. La jonction dermo-épidermique	33
I.3.3. Physiopathogénie	34
I.3.4. Antigène BPAG1 (bullous pemphigoid antigen 1) ou BP230.....	35
I.3.5. Antigène BPAG2 (bullous pemphigoid antigen 2) ou BP180.....	35
I.3.6. T helper.....	36
I.3.7. Predisposition génétique.....	36
I.3.8. Cas particuliers : pemphigoïde p200	36
I.4. Diagnostic.....	36
I.4.1. Critères cliniques	36
I.4.1.1. Forme classique	36
I.4.1.2. Formes atypiques.....	39
I.4.1.3. Classification	42
I.4.1.4. Score d'activité	42
I.4.2. Critères biologiques	43
I.4.3. Critères histologiques	44
I.4.4. Critères immunologiques	45
I.4.4.1. Immunofluorescence directe (IFD)	45
I.4.4.2. Immunofluorescence indirecte (IFI) et ELISA.....	46
I.4.4.3. Immunotransfert (ou immunoblot ou western-blot).....	48
I.4.4.4. Immuno-microscopie électronique	48
I.4.4.5. Peau clivée.....	48
I.4.4.6. Microscopie confocale.....	49
I.5. Diagnostics différentiels.....	49
I.5.1. Autres dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques	49
I.5.2. Toxidermie bulleuse (érythème pigmenté fixe bulleux, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).....	50
I.5.3. Porphyrie cutanée tardive (PCT)	50
I.5.4. Dermatose bulleuse par agents externes	51
I.5.5. Erythème polymorphe bulleux	51
I.5.6. Le lupus systémique érythémateux bulleux.....	51
I.5.7. Certaines formes de pemphigus	51
I.5.8. La gale et les autres ectoparasitoses	52
I.5.9. Les dermatoses prurigineuses chroniques du sujet âgé.....	52
I.5.10. Bullose du diabétique.....	52
I.6. Traitement	52
I.6.1. Objectifs principaux.....	52

I.6.2. Corticothérapie.....	53
I.6.2.1. Corticothérapie générale.....	53
I.6.2.2. Corticothérapie locale.....	53
I.6.3. Immunosuppresseurs	54
I.6.3.1. Méthotrexate	54
I.6.3.2. Azathioprine	55
I.6.3.3. Mycophénolate-Mofétil	55
I.6.3.4. Cyclophosphamide.....	55
I.6.4. Autres.....	55
I.6.4.1. Cyclines.....	55
I.6.4.2. Dapsone	56
I.6.4.3. Rituximab	56
I.6.4.4. Echanges plasmatiques	56
I.6.4.5. Immunoglobulines	56
I.6.4.6. Omalizumab	57
I.6.4.7. Perspectives thérapeutiques.....	57
I.6.4.8. Autres mesures générales	57
I.7. Facteurs de risque diagnostiques et comorbidités associées	58
I.7.1. Age.....	58
I.7.2. Pathologies neurologiques et psychiatriques.....	58
I.7.3. Médicaments.....	59
I.7.4. Agents physiques.....	60
I.7.5. Comorbidités.....	61
I.7.5.1. Néoplasies.....	61
I.7.5.2. Dermatoses	61
I.7.5.3. Autres	61
I.8. Facteurs pronostiques de la PB	62
I.8.1. Facteurs de risque de mortalité	62
I.8.2. Facteurs de risque de rechute	62
II. PATIENTS ET METHODE	63
II.1. Objectif principal	63
II.2. Objectifs secondaires	63
II.3. Schéma de l'étude.....	63
II.4. Critères d'inclusion	63
II.5. Critères d'exclusion	64
II.6. Recueil de données.....	64
II.7. Critère de jugement principal.....	66
II.8. Critères de jugement secondaire.....	66
II.9. Analyse statistique.....	66
III. RESULTATS	68
III.1. Population de l'étude	68
III.2. Taux de mortalité.....	69
III.2.1. Taux de mortalité à 1 an	69
III.2.2. Taux de mortalité à 2 ans	69
III.3. Facteurs pronostiques de décès	69
III.3.1. Facteurs associés au risque de décès dans l'année suivant le diagnostic.....	69
III.3.1.1. Facteurs associés à un risque de décès	69

III.3.1.2. Facteurs associés à un risque de décès plus faible	70
III.3.2. Facteurs pronostiques de décès dans les deux ans suivant le diagnostic .	72
III.3.2.1. Facteurs associés au risque de décès	72
III.3.2.2. Facteurs associés à un risque plus faible de décès	73
III.3.3. Traitements associés au risque de décès.....	73
III.4. Caractéristiques épidémiologiques des patients	73
III.4.1. Incidence.....	73
III.4.1.1. Incidence annuelle de la PB dans le Limousin	73
III.4.1.2. Incidence annuelle par âge en Limousin.....	74
III.4.2. Prévalence	75
III.4.3. Caractéristiques cliniques	75
III.4.3.1. Délai entre premiers symptômes et diagnostic	75
III.4.3.2. Score Karnofsky	75
III.4.3.3. Activité de la maladie	76
III.4.3.4. Formes cliniques de PB	76
III.4.3.5. Temps d'arrêt des dermocorticoïdes et délai entre l'arrêt des dermocorticoïdes et la rechute de la PB.....	77
III.4.4. Caractéristiques biologiques.....	78
III.4.4.1. Polynucléaires éosinophiles (PNE)	78
III.4.4.2. Anticorps anti-BP.....	78
III.4.4.2.1. Facteurs cliniques associés aux anticorps anti-BP230.....	78
III.4.4.2.2. Facteurs cliniques associés aux anticorps anti-BP180.....	78
III.4.5. Comorbidités.....	79
III.4.6. Traitements habituels du patient.....	80
III.4.7. Thérapeutiques spécifiques de la PB	80
III.5. Facteurs pronostiques de la PB autres que le décès	81
III.5.1. Facteurs associés à une rechute plus fréquente	81
III.5.1.1. Facteurs associés à un risque plus élevé de rechute	81
III.5.1.2. Facteurs associés à un risque plus faible de rechute	82
III.5.2. Facteurs associés à une maladie multi-bulleuse (> 10 nouvelles bulles par jour)	82
IV. DISCUSSION	84
IV.1. Population de l'étude.....	84
IV.1.1. Effectif de l'étude	84
IV.1.2. Age moyen	84
IV.1.3. Sex-ratio	85
IV.2. Mortalité	85
IV.2.1. Taux de mortalité.....	85
IV.2.2. Causes de décès.....	87
IV.3. Facteurs pronostiques de décès	88
IV.3.1. Facteurs associés à un risque de décès plus élevé	88
IV.3.1.1. Age.....	88
IV.3.1.2. Démence.....	89
IV.3.1.3. Antécédent cardiovasculaire	89
IV.3.1.4. Score Karnofsky.....	90
IV.3.1.5. Les anticorps anti-BP circulants.....	90
IV.3.1.6. Vie en institution.....	91
IV.3.1.7. Arrêt des dermocorticoïdes moins d'un an après leur initiation	91

IV.3.1.8. Rechute dans les 6 à 12 mois suivant l'arrêt des dermocorticoïdes....	91
IV.3.2. Facteurs pronostiques recherchés non associés au décès.....	92
IV.3.2.1. Genre	92
IV.3.2.2. Activité de la maladie	92
IV.3.2.3. Lésions muqueuses	92
IV.3.2.4. Thérapeutiques utilisées	92
IV.3.2.5. Autres.....	93
IV.3.3. Traitements associés au risque de décès	95
IV.3.4. Facteurs associés à un risque de décès plus faible	95
IV.4. Caractéristiques épidémiologiques des patients.....	96
IV.4.1. Incidence annuelle.....	96
IV.4.1.1. Incidence annuelle de la PB dans le Limousin	96
IV.4.1.2. Incidence annuelle par âge en Limousin	98
IV.4.2. Prévalence.....	99
IV.4.3. Caractéristiques cliniques.....	99
IV.4.3.1. Délai diagnostique après l'apparition du premier symptôme	99
IV.4.3.2. Score Karnofsky.....	100
IV.4.3.3. Activité de la maladie	100
IV.4.3.4. Formes cliniques	101
IV.4.3.5. Temps d'arrêt des dermocorticoïdes et délai entre l'arrêt des dermocorticoïdes et la rechute de la PB.....	101
IV.4.4. Caractéristiques biologiques	102
IV.4.4.1. Polynucléaires éosinophiles (PNE).....	102
IV.4.4.2. Anticorps anti-BP	102
IV.4.4.2.1. Anti-BP230	102
IV.4.4.2.2. Anti-BP180	103
IV.4.5. Comorbidités	103
IV.4.6. Traitement habituel du patient	104
IV.4.7. Thérapeutiques spécifiques de la PB	104
IV.5. Facteurs pronostiques de le PB autre que le décès	105
IV.5.1. Facteurs associés à une rechute.....	105
IV.5.2. Facteurs associés à une maladie multi-bulleuse (>10 nouvelles bulles par jour).....	108
IV.6. Limites de l'étude	108
CONCLUSION	110
Références bibliographiques.....	112
Annexes	128
Serment d'Hippocrate	138

Table des illustrations

Figure 1 : Section transversale à travers la peau, montrant les différentes couches de la peau et en particulier de l'épiderme.....	31
Figure 2 : Schéma de la jonction dermo-épidermique.....	33
Figure 3 : Mécanisme de formation des bulles lors de la PB.....	35
Figure 4 : Bulles tendues, à liquide clair, sur placard érythémateux.....	38
Figure 5 : Erosions post-bulleuses d'une pemphigoïde multi-bulleuse	39
Figure 6 : Pemphigoïde bulleuse eczématiforme	39
Figure 7 : Pemphigoïdes bulleuses « urticaire-like ».....	40
Figure 8 : Pemphigoïde bulleuse « prurigo-like ».....	40
Figure 9 : PB dyshidrosique	41
Figure 10 : PB vulvaire de la jeune fille	Erreur ! Le signet n'est pas défini.
Figure 11 : Score BPDAI (Bullous Pemphigoid Disease Area Index)	43
Figure 12 : Histologie d'une bulle de PB (x100 HES) : Bulle sous épidermique contenant des PNE, infiltrat inflammatoire	45
Figure 13 : Dépôt linéaire d'IgG le long de la membrane basale de l'épiderme en IFD	46
Figure 14 : BIOCHIP Mosaïcs™	47
Figure 15 : Incidence de la PB par million d'habitants de 2004 à 2017.....	74
Figure 16 : Incidence cumulée de la PB en Limousin par âge sur 12 années.....	74
Figure 17 : Délai entre les premiers symptômes et le diagnostic de PB	75
Figure 18 : Répartition des scores Karnofsky des patients.....	76
Figure 19 : Nombre de cas par comorbidité retrouvé dans la population de l'étude	80
Figure 20 : Nombre de cas ayant utilisé chaque traitement parmi les 329 patients atteints d'une PB	81

Table des tableaux

Tableau 1 : Incidence par nombre de cas par million d'habitants et par an de la PB dans les différentes études françaises.	29
Tableau 2 : Principales maladies bulleuses sous-épidermiques auto-immunes	50
Tableau 3 : Différences entre PB induites par des médicaments et PB classiques	59
Tableau 4 : Caractéristiques démographiques des patients	68
Tableau 5 : Résultats de l'analyse univariée et multivariée pour la mortalité à 1 an chez les patients atteints de PB	72
Tableau 6 : Nombre de patients en fonction du nombre de nouvelles bulles par jour.	76
Tableau 7 : Nombre de patients de l'étude en fonction du temps d'arrêt des dermocorticoïdes et délai entre l'arrêt des dermocorticoïdes et la rechute de la PB.	77
Tableau 8 : Facteurs associés à la présence d'anticorps anti-BP230 dans le sérum.	78
Tableau 9 : Facteurs associés à la présence d'anticorps anti-BP180 dans le sérum ..	79
Tableau 10 : Facteurs associés à une maladie multi-bulleuse	82
Tableau 11 : Mortalité après diagnostic de la PB dans les différentes études publiées	86
Tableau 12 : Résultats des analyses multivariées des différentes études sur les facteurs pronostiques de décès de la PB	94
Tableau 13 : Différentes incidences annuelles de la PB dans le monde par million d'habitants	97
Tableau 14 : Facteurs de risque associés avec une rechute dans la PB.....	107
Tableau 15 : Principaux résultats de notre étude.....	111

INTRODUCTION

La pemphigoïde bulleuse (PB) est la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes de l'adulte et atteint plus fréquemment les personnes âgées. L'âge moyen des patients se situe autour de 80 ans (1). Elle est associée à une réponse à des anticorps de l'antigène BP180 (BP180, BPAG2 ou aussi appelé collagène XVII) et de l'antigène BP230 (BP230 ou BPAG1), deux composants permettant la cohésion dermo-épidermique. Cette réponse va entraîner un clivage entre l'épiderme et le derme (2). Cette maladie est caractérisée cliniquement par des bulles d'apparition spontanée, tendues, à contenu clair, souvent de grandes tailles sur des placards urticariens et/ou eczématiformes. Elle est souvent associée à un prurit (3).

Le pronostic de la PB est sévère. En effet, la mortalité dans la première année suivant le diagnostic est très supérieure à celle attendue dans la population du même âge. Une méta-analyse récente basée sur 10 études a montré qu'il y avait 3.6 fois plus de risques de décès chez les patients atteints de PB par rapport à la population du même âge (4). Selon les études le taux de mortalité à un an varie de 6% à 41% (1,5–7,7–19) avec une hétérogénéité entre les études européennes et celles réalisées aux Etats-Unis. Les facteurs de risque de mortalité de la PB restent controversés et peu étudiés. L'âge, les comorbidités, les effets secondaires des traitements expliquent en partie la persistance d'une mortalité élevée des patients atteints d'une PB (4,7,9,11,20).

Le but de cette étude épidémiologique est de déterminer le taux de mortalité des patients atteints de PB dans le Limousin et d'identifier les facteurs associés à une mortalité à 1 an et à 2 ans.

I. LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE

I.1. Historique

Le premier cas de pathologie bulleuse a été décrit en 1777 ; il n'y avait pas de distinction entre les différentes pathologies bulleuses auto-immunes. En 1884, la PB appartenait au groupe confus des pemphigus, défini par Durhing. Brocq, à la même époque, a différencié deux groupes : la dermatite polymorphe douloureuse et la dermatite herpétiforme à petites vesiculo-bulles et à grosses bulles (appelée variété pemphigoïde) (21).

En 1943, Civatte a découvert l'acantholyse (état particulier de dislocation des cellules du corps muqueux de Malpighi (couche moyenne de l'épiderme) caractérisé par la diminution de leur adhérence réciproque) dans le pemphigus et l'a différencié histologiquement des autres dermatoses bulleuses sous-épidermiques. Ainsi, il a défini trois grandes dermatoses bulleuses : la maladie de Dühring-Brocq (plutôt apparentée aux dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques), l'érythème polymorphe et le pemphigus (dermatose bulleuse auto-immune intra-épidermique) (22).

En 1953, Lever a décrit l'entité de la maladie comme une dermatose bulleuse sous-épidermique observée chez des individus âgés (23). Au début des années 60, Jordon et Beutner ont découvert que les patients atteints d'une PB possédaient dans leur sérum des auto-anticorps anti-peau de la jonction dermo-épidermique (24). En 1965, Lever et al. ont mis en évidence les IgG dirigés contre la membrane basale de l'épiderme sur la peau par immunofluorescence directe et dans le sang par immunofluorescence indirecte. Lever a individualisé la PB en 1965 en la différenciant ainsi de la dermatite herpétiforme et en supprimant le concept de maladie de Durhing-Brocq (25).

Puis, Stanley et al. ont démontré, en 1981, que les sérums des patients atteints de PB contenaient des anticorps qui reconnaissent une protéine épidermique de 230 kD, une protéine hémidesmosomique intracellulaire (26). En 1986, Labib et al. ont décrit l'antigène BP180 comme l'une des cibles liée aux auto-anticorps de la pemphigoïde bulleuse et au cours des années 80, il a été mis en évidence l'implication du complément dans la formation des bulles par Gamman et al. (27).

Enfin, en 1993 le rôle pathogène de l'antigène BP180, du complément et des cellules de l'inflammation dans l'apparition de la maladie a été mis en évidence à partir des modèles de souris.

I.2. Epidémiologie

I.2.1. Incidence

La PB est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente. Elle atteint préférentiellement les personnes âgées. L'incidence dans le monde de la PB varie de 2,5 à 71 cas par million d'habitants par an (1,5,6,15,17,20,28–31). L'âge moyen au diagnostic est aux alentours de 80 ans (32). L'incidence de la PB croît avec l'âge de la population étudiée (1,28). Pour exemple, dans une étude réalisée en France (en Limousin, Champagne-

Ardennes et Haute-Normandie) de 2000 à 2005, l'incidence de la PB augmentait fortement avec l'âge : parmi la population âgée de 70 ans ou plus, l'incidence de la PB était de 162 cas par million d'habitants par an et l'incidence augmentait jusqu'à 224, 329 et 507 cas par million d'habitants par an dans les populations âgées respectivement de 75, 80 et 85 ans (1).

Plusieurs études ont rapporté une augmentation d'incidence de cette maladie. Pour exemple, en France, l'incidence a triplé en 15 ans passant de 7,4 cas par million d'habitants par an dans une étude réalisée à Amiens, Limoges et Tours de 1984 à 1992 (30) à 21,7 cas par million d'habitants par an pendant la période de 2000 à 2005 (Limousin, Champagne-Ardennes et Haute-Normandie) (1). Cependant, une étude réalisée de 2010 à 2015, en Champagne-Ardennes, Limousin et Haute-Normandie, constate une légère diminution de cette incidence en France : 18,8 cas par million d'habitants par an (32). Cette augmentation d'incidence est également constatée au Royaume-Uni et en Allemagne (5,33,34). (Tableau 1).

Etudes Françaises	Limousin	Champagne-Ardennes	Haute-Normandie	Touraine	Picardie	Total nombre de cas par million d'habitants
Bernard et al. 1995 (30)	11,5	/	/	10,3	9,5	7,4
Joly et al. 2012 (1)	26,0	15,7	24,5	/	/	21,7
Loget et al. 2017 (32)	X	X	X	/	/	18,8

Tableau 1 : Incidence par nombre de cas par million d'habitants et par an de la PB dans les différentes études françaises.

Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer l'augmentation d'incidence de la PB dans ces pays : tout d'abord, l'augmentation de l'âge de la population au fil des ans, étant donné l'augmentation de l'incidence de la PB avec l'âge. De plus, l'augmentation d'autres facteurs de risque de la PB est constatée comme l'augmentation de l'incidence de la démence et d'autres troubles neurologiques chez les personnes âgées (35). En effet, il a été démontré dans plusieurs études que les troubles neurologiques, en particulier la démence, les accidents vasculaires cérébraux et la maladie de Parkinson constituent un facteur de risque majeur de PB (36–39). De même, une autre explication possible pourrait être l'utilisation croissante de certains médicaments tels que les diurétiques, les psychotropes, la spironolactone, les gliptines qui ont été rapportés comme des médicaments inducteurs de la PB (37,40–42). Enfin, au cours des vingt dernières années, l'apparition de nouvelles techniques diagnostiques, notamment l'immunofluorescence directe et indirecte, a permis une meilleure identification des cas de PB notamment des formes atypiques qui n'étaient pas reconnues par le passé (1).

I.2.2. Sex-ratio

Le sex-ratio des patients atteints de la PB est en faveur des femmes pour les pays européens et les Etats-Unis (5,16,43). Pour exemple, dans la méta-analyse de Kridin et al. qui comprenait dix études, neuf études avaient un sex-ratio en faveur des femmes allant de 50% à 60,2% (4). Ceci peut s'expliquer par le fait que le nombre d'hommes à un âge avancé est plus faible que celui des femmes (16). Cependant, le sex-ratio est inversé dans les pays asiatiques (44,45).

I.2.3. Mortalité

La mortalité dans la première année suivant le diagnostic est très supérieure à celle attendue dans la population du même âge. Selon les études, le taux de mortalité à un an varie de 6% à 41% (1,2,5,7–19,46) avec une grande hétérogénéité entre les études européennes et les études réalisées aux Etats-Unis. En effet, les études européennes retrouvent une mortalité à un an suivant le diagnostic de 13% à 41% (1,2,5,7–12) plus élevée que les études faites aux Etats-Unis : 6 à 28% (13–15,46). Une hypothèse suggérée pouvant expliquer cette hétérogénéité entre les études européennes et celles des Etats-Unis est que la plupart des études européennes notamment françaises portant sur la PB sont réalisées dans un cadre strictement hospitalier, excluant les patients suivis exclusivement en libéral, ce qui serait à l'origine d'un biais de recrutement. Les causes de décès sont les infections (pneumonies...), les maladies cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux (44).

I.3. Physiopathologie

I.3.1. Structure de la peau

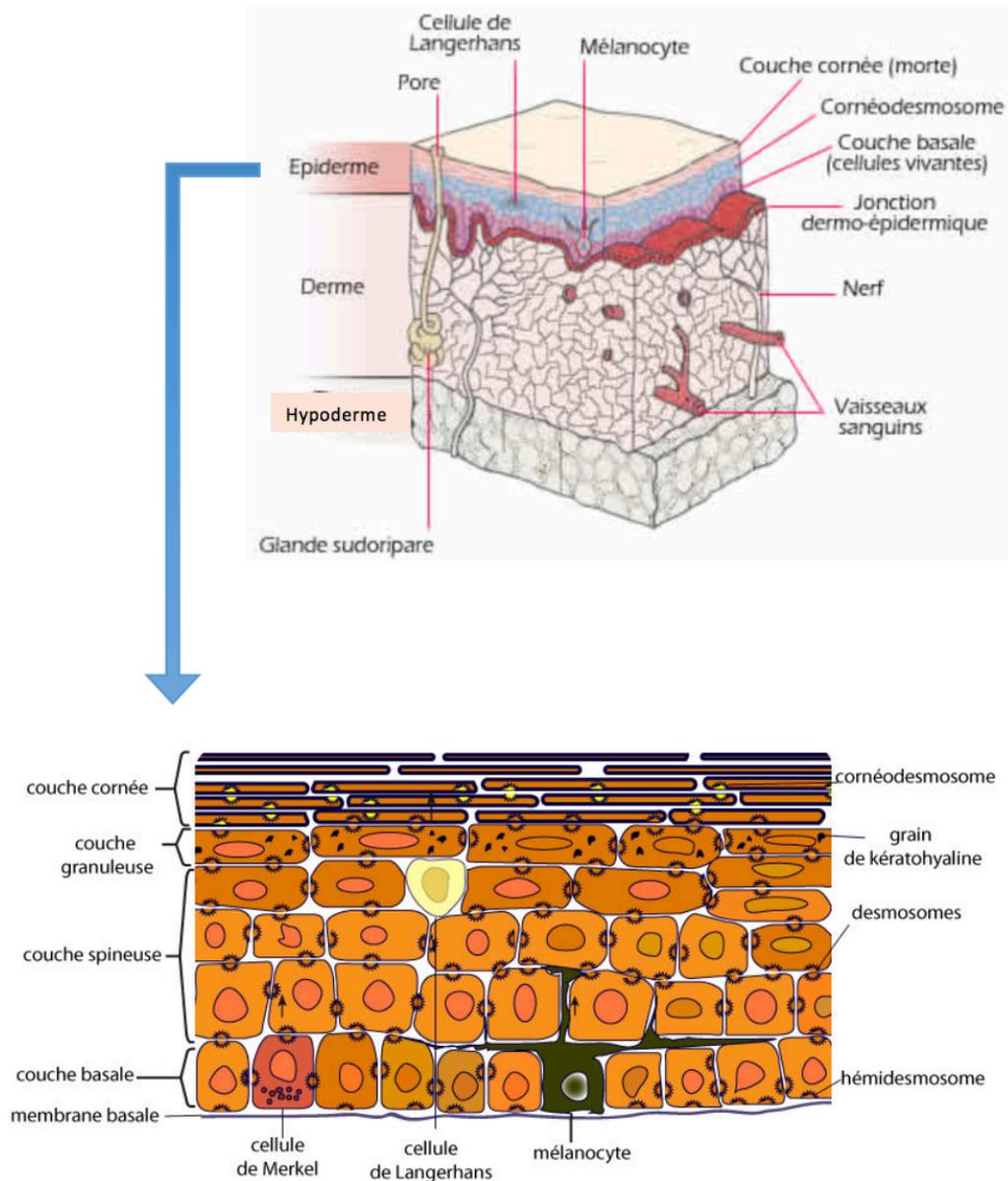


Figure 1 : Section transversale à travers la peau, montrant les différentes couches de la peau et en particulier de l'épiderme (la Roche Posay et biologidelapeau.fr)

La peau humaine adulte est un organe complexe qui, schématiquement, peut être divisé en quatre compartiments : l'épiderme, le derme, l'hypoderme et la jonction dermo-épidermique.

L'**épiderme**, en contact avec l'environnement extérieur, est un épithélium pluristratifié, kératinisé, squameux non vascularisé. En surface, il est parcouru par un dallage, le réseau micro-dépressionnaire de surface qui est criblé par les orifices pilo-sébacés (visibles à l'œil nu), d'où s'écoule le sébum et émergent les poils, et les pores. La face profonde de l'épiderme réalise l'amarrage de l'épiderme au derme par l'intermédiaire des papilles dermiques. Il est composé de différents types cellulaires :

- Les kératinocytes : ces cellules sont les plus nombreuses (80% à 90% des cellules épidermiques). Elles fabriquent une substance très dure, la kératine,
- Les mélanocytes : ce sont les cellules pigmentaires de la membrane basale qui colorent la peau (environ 13% des cellules épidermiques),
- Les cellules de Langerhans : ces cellules participent aux défenses immunitaires. Elles représentent environ 2% à 8% de la population cellulaire épidermique,
- Les cellules de Merkel : ce sont des cellules du système neuroendocrinien diffus.

A l'inverse, le **derme** est constitué d'un petit nombre de cellules et d'une matrice extracellulaire bien développée. Les fibroblastes constituent la population majoritaire des cellules résidentes du derme. Le derme est traversé par un réseau ramifié de vaisseaux sanguins, de vaisseaux lymphatiques et de nerfs et met en relation la peau avec le reste de l'organisme.

L'**hypoderme** est la partie la plus profonde de la peau et la plus épaisse (jusqu'à 3 cm d'épaisseur sur l'abdomen) ; c'est une zone majeure de dépôts graisseux. L'hypoderme sépare la peau des tissus sous-jacents, les aponévroses ou le périoste.

I.3.2. La jonction dermo-épidermique

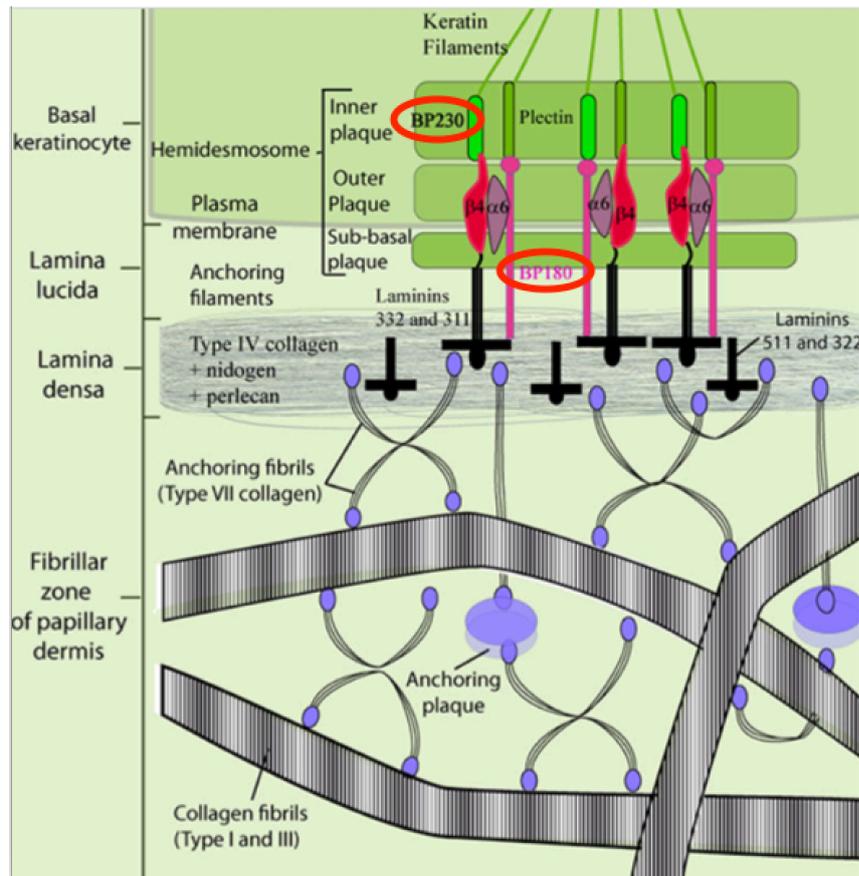


Figure 2 : Schéma de la jonction dermo-épidermique (site biologiedelapeau.fr)

La jonction dermo-épidermique assure une bonne adhésion entre l'épiderme et le derme sous-jacent. C'est une région macromoléculaire complexe dans laquelle quatre zones sont classiquement distinguées : la **membrane plasmique**, la **lamina lucida**, la **lamina densa** et la **zone fibrillaire du derme papillaire**.

La membrane plasmique est composée des kératocytes basaux qui comprennent des structures d'attache : les hémidesmosomes. Ils relient la cellule à la membrane basale en ancrant le cytosquelette de la cellule à la lame basale. Ils sont composés d'une partie externe accolée à la membrane cytoplasmique qui contient les parties cytoplasmiques de BP180 et de la sous-unité $\beta 4$ de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$, deux protéines transmembranaires de l'hémidesmosome, la tétraspine CD 151 et également les protéines P200 et IFAP 300. Les portions carboxy-terminales de BP230 et de la plectine interagissent avec les filaments de kératines (K5 et K14) et leur portions amino-terminales avec les domaines cytoplasmiques de BP180 et la sous-unité $\beta 4$ de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$. La partie externe comprend des filaments intermédiaires de type cytokératine (K5 et K14) reliés par l'intermédiaire de la plectine et de l'antigène de la pemphigoïde bulleuse BP230.

La lamina lucida est traversée par des filaments d'ancrage de diamètre 5 à 7 nm qui sont riches en laminine 332 et 311 et qui se lient à la portion extracellulaire de l'intégrine

$\alpha 6\beta 4$ à la surface des kératinocytes pour former un complexe d'adhésion avec les hémidesmosomes.

La lamina densa est constituée de collagène de type IV mais également de laminines 511 et 321, de nidogène et de protéoglycannes, en particulier, le perlecan.

La zone fibrillaire du derme papillaire comprend des fibres d'ancrages constituées de collagène de type VII. Elles font le lien entre la lamina densa et les plaques d'ancrage dans le derme papillaire où elles forment des boucles enchevêtrées joignant deux parties de la lamina densa.

I.3.3. Physiopathogénie

Il existe de nombreuses pathologies bulleuses parmi lesquelles les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI). On retrouve deux plans de clivage naturels au niveau de la peau : entre la couche cornée et les autres couches de l'épiderme, et entre l'épiderme et le derme.

Parmi les DBAI, on distingue, en fonction du site de clivage :

- Les DBAI sous-épidermiques, avec perte de l'adhésion dermo-épidermique par altération d'un composant de la jonction dermo-épidermique par des auto-anticorps : anticorps anti-membrane basale ;
- Les DBAI intra-épidermiques (groupe des pemphigus) où la perte de cohésion des kératinocytes (acantholyse) est due à l'altération des desmosomes par des auto-anticorps : anticorps anti-substance intercellulaire.

La PB fait partie du groupe des maladies bulleuses sous-épidermiques au même titre que la pemphigoïde cicatricielle, l'épidermolyse bulleuse acquise, la dermatose à IgA linéaire, la pemphigoïde gravidique et la dermatite herpétiforme. Ces maladies sont caractérisées par la production d'anticorps dirigés contre la jonction dermo-épidermique en particulier les protéines de la structure des hémidesmosomes, pour la PB : les antigènes BP230 et BP180 (47,48).

La fixation de ces anticorps induit cliniquement un décollement dermo-épidermique responsable de la formation de bulles cutanées et/ou muqueuses et histologiquement un clivage sous-épidermique caractérisé par l'existence de dépôts in vivo d'anticorps anti membrane basale.

Les anticorps anti-BP230 et anti-BP180 se lient aux antigènes BP230 et BP180 respectivement des hémidesmosomes. Cela active la cascade du complément, essentiellement la voie classique, (plus rarement la voie alterne) responsable de la production d'anaphylatoxines C3a et C5a (49). Les anaphylatoxines activent la dégranulation des mastocytes et activent le recrutement des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des polynucléaires éosinophiles (PNE) aboutissant à la production d'enzymes protéolytiques telles que la matrix métalloprotéase-9 (MMP-9) et la neutrophil elastase (NE) (50,51). Cette production est à l'origine de la dégradation du domaine extra-cellulaire de la BP180 et induit le clivage de la jonction dermo-épidermique (52).

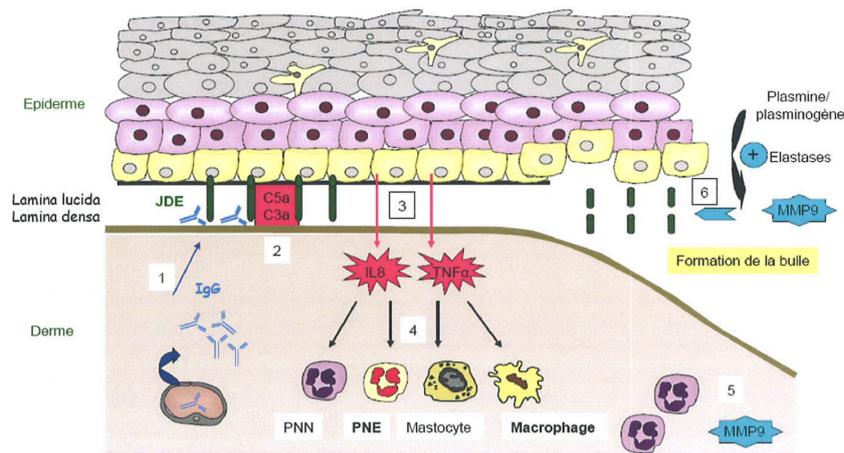


Figure 3 : Mécanisme de formation des bulles lors de la PB (53)

1. Sécrétion des auto-anticorps spécifiques des hémidesmosomes.
2. Activation du complément.
3. Activation des kératinocytes basaux.
4. Recrutement des cellules inflammatoires : polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles, mastocytes et macrophages.
5. Sécrétion MMP-9.
6. Clivage du domaine extracellulaire collagénique de BP180, clivage dermo-épidermique et formation d'une bulle.

I.3.4. Antigène BPAG1 (bullous pemphigoid antigen 1) ou BP230

BP230 est un composant intracellulaire de 230 kDa de l'hémidesmosome au niveau de la plaque d'ancrage et appartient à la famille des plakines, protéines impliquées dans l'organisation du cytosquelette et permet l'ancrage des filaments intermédiaires de kératine à la membrane plasmique du kératinocyte (54). Les auto-anticorps anti-BP230 sont détectés chez près de 60% des patients atteints de PB par ELISA (55). Il a été démontré dans une étude récente que les auto-anticorps dirigés contre les BP230 sont en corrélation avec l'évolution clinique des patients traités par voie topique (56).

I.3.5. Antigène BPAG2 (bullous pemphigoid antigen 2) ou BP180

BP180, d'un poids moléculaire de 180 kDa, est une glycoprotéine transmembranaire de type II de l'hémidesmosome avec un domaine cytoplasmique globulaire associé à la plaque de l'hémidesmosome, et une région extracellulaire contenant 16 domaines non collagènes appelés NC16A suivie d'une portion de 15 régions collagénées interrompues (54). Le domaine extracellulaire traverse complètement la lamina lucida de la membrane basale et se projette dans la lamina densa, dans sa partie C-terminale. Les auto-anticorps IgG anti-NC16A sont détectés chez plus de 90% des patients PB (57). Le taux d'anticorps anti-BP180 est un marqueur de mauvais pronostic dans la PB (58).

Une étude récente montre que l'IgG1 et l'IgG4 sont les classes principales des IgG ciblant le domaine NC16A de la BP180 chez les patients atteints de PB et que leurs titres dans le sérum sont en parallèle avec la sévérité de la maladie (59,60).

En plus des auto-anticorps IgG, la pertinence des auto-anticorps IgE dans la pathogénicité de la PB est également indiquée. Il a été montré que les anticorps IgE anti-

BP180 sont en corrélation avec l'activité de la maladie chez les patients atteints de PB (61) et qu'ils étaient associés plus fréquemment à des lésions urticariennes ou érythémateuses et liés à une plus longue durée avant la rémission (62,63).

I.3.6. T helper

Les cellules T helper (Th) CD4 + participent au développement précoce de la maladie et à la perpétuation de maladies bulleuses auto-immunes à médiation par des auto-anticorps. Les cellules Th sont activées et sécrètent des cytokines distinctes qui stimulent les cellules B. Cette interaction Th-B stimule ainsi la production d'auto-anticorps (54).

Des cellules Th17 sécrétant de l'IL-17 semblent être impliquées. Des études récentes ont montré l'implication de l'interleukine IL-17 dans la pathogénèse de la PB (64). Il a été trouvé que l'IL-17 et l'IL-23 augmentaient la sécrétion de MMP-9 des leucocytes in vitro et conduisaient au recrutement des PNE et PNN et à la libération d'enzymes protéolytiques. De même, il a été montré que des concentrations sériques élevées d'IL-17 et IL-23 aidaient à discriminer les patients atteints de PB qui auraient tendance à récidiver (65).

Un travail de thèse en médecine récent a mis en évidence une augmentation sérique dans la PB du taux d'interleukine 6 qui est une cytokine clé dans la différenciation des lymphocytes T CD4 en TH17 (Thèse Marion Couture, numéro 3156, Université de Limoges, 2016).

I.3.7. Prédisposition génétique

Les facteurs génétiques jouent un rôle dans la pathogénèse de la PB. Les patients atteints de PB ont tendance à avoir une fréquence accrue de l'allèle DQB1 * 0301 (66). Une étude récente montre que les allèles HLA C * 17, DQB1 * 0301, DQA1 * 0103 et DQA1 * 0505 sont associés à l'apparition de la maladie dans la population brésilienne, avec des risques relatifs de 8,31 (2,46 à 28,16) , 3,76 (1,81 à 7,79), 3,57 (1,53 à 8,33), et 4,02 (1,87 à 8,64), respectivement ($p < 0,005$) (67). Ceci a également été démontré pour la population caucasienne avec une association significative entre DQB1*0301 et la PB (68).

I.3.8. Cas particuliers : pemphigoïde p200

Il s'agit d'une glycoprotéine acide non collagénée N-liée, de 200 kDa, constituant de la jonction dermo-épidermique, distincte de BP180 et BP230. P200 est située dans la portion basse de la lamina lucida et joue un rôle dans l'adhésion de la matrice cellulaire. La pemphigoïde anti-p200 se distingue des PB habituelles par une plus grande fréquence des atteintes muqueuses, des localisations céphaliques et acrales et de la cicatrisation en grains de milium.

I.4. Diagnostic

I.4.1. Critères cliniques

I.4.1.1. Forme classique

Au cours de la phase prodromique de la PB, non bulleuse, les signes et les symptômes sont souvent non spécifiques, avec un prurit léger à sévère, seul ou associé à des lésions

cutanées eczématiformes, papuleuses et/ou urticariennes pouvant persister plusieurs semaines ou mois (69). Chez environ 20% des patients, ces lésions cutanées non spécifiques peuvent rester les seuls signes de la maladie sans bulles cutanées évidentes au moment du diagnostic de la PB (1,28).

A la phase d'état, l'éruption est caractérisée par des bulles tendues, symétriques, en peau urticarienne ou eczématiforme, prédominant à la racine et à la face interne des membres, respectant généralement le visage et les muqueuses externes, sans signe de Nikolsky. Les bulles font jusqu'à 1 à 4 cm de diamètre, contiennent un liquide clair, aboutissant à des érosions et guérissant sans cicatrice atrophique. (Figure 4)

Une étude prospective multicentrique réalisée par le groupe Bulle de la Société Française de dermatologie a permis de valider 4 critères cliniques diagnostiques de pemphigoïde bulleuse (70). Ces critères ont été confirmés en 2004 par Joly et al. (71) :

- 1) Age supérieur à 70 ans
- 2) Absence d'atteinte préférentielle de la tête et du cou
- 3) Absence d'atteinte muqueuse
- 4) Absence de cicatrices atrophiques

Le diagnostic clinique de PB peut être affirmé avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 90% si au moins 3 de ces 4 critères sont présents.



Figure 2 : Bulles tendues, à liquide clair, sur placard érythémateux (Collection Dermatologie Limoges)



Figure 3 : Erosions post-bulleuses d'une pemphigoïde multi-bulleuse (Collection Dermatologie Limoges)

I.4.1.2. Formes atypiques

De nombreuses formes atypiques ont été décrites et représentent 20% des cas (71).

On peut retrouver, par exemple, une pemphigoïde sous la forme de lésions eczématiformes (Figure 6) ou de lésions urticariennes (53) (Figure 7) et sous la forme de nodules excoriés sans bulle : forme « prurigo-like » (72) (Figure 8).



Figure 4 : Pemphigoïde bulleuse eczématiforme (Collection Dermatologie Limoges)



Figure 5 : Pemphigoïdes bulleuses « urticaire-like » (Collection Dermatologie Limoges)



Figure 6 : Pemphigoïde bulleuse « prurigo-like ». (Collection Dermatologie Limoges)

De nombreuses autres formes atypiques généralisées existent incluant la pemphigoïde bulleuse végétante, la pemphigoïde bulleuse vésiculeuse, le lichen plan pemphigoïde, la pemphigoïde érythrodermique, la forme purpurique (73–77).

10 à 30% des cas présentent des lésions muqueuses avec une prédominance pour la muqueuse orale (47). Les muqueuses conjonctivales, nasales, pharyngiennes, oesophagiennes et anogénitales sont plus rarement atteintes.

Des formes localisées de PB ont été décrites telles que la PB ombilicale (78) et la pemphigoïde pré-tibiale (79). De plus, la PB peut être localisée autour des stomies, des zones irradiées, dans les régions palmoplantaires mimant un eczéma dyshidrosique (Figure 9), ou au niveau de la vulve pour les jeunes filles (80–83).



Figure 7 : PB dyshidrosique (Collection dermatologie Limoges)

La pemphigoïde bulleuse chez l'enfant est rare. Une revue de la littérature rapporte 81 cas entre 1970 et 2013 (84). La présentation clinique de la PB chez l'enfant diffère de celle de l'adulte, notamment par la prédominance de lésions palmo-plantaires chez l'enfant de moins d'un an et par l'existence d'atteintes muqueuses chez l'enfant plus âgé notamment chez la jeune fille avec la pemphigoïde vulvaire comme vu précédemment. Les données histologiques restent cependant identiques. Dans une revue de la littérature, il a été mis en évidence qu'un grand nombre de patients avaient été vaccinés ou avaient souffert d'une infection avant l'apparition ou la récurrence de la maladie (84). On peut supposer qu'une stimulation du système immunitaire pourrait jouer un rôle dans le déclenchement d'une PB sous-jacente. Néanmoins, notamment en raison du nombre élevé de nourrissons vaccinés, cette association pourrait être purement fortuite.

I.4.1.3. Classification

En fonction du nombre de nouvelles bulles par jour, on distingue plusieurs formes de PB (critères validés par la Société Française de Dermatologie) :

- **PB multi-bulleuse** : malades présentant plus de 10 nouvelles bulles quotidiennes survenant sur plusieurs sites anatomiques ;
- **PB pauci-bulleuse** : malades présentant moins de 10 nouvelles bulles quotidiennes survenant sur plusieurs sites anatomiques ;
- **PB localisée** : malades présentant moins de 10 nouvelles bulles quotidiennes survenant sur un seul territoire anatomique.

I.4.1.4. Score d'activité

Pour évaluer l'activité de la PB, le score BPDAI (Bullous Pemphigoid Disease Area Index) a été proposé. Une étude a montré que ce score était corrélé avec le taux d'anti-BP180 mais pas avec le taux d'anti-BP230 chez les patients atteints de PB (85). En pratique, ce score est peu utilisé car long et fastidieux à compléter.

BPDAI					
SKIN	ACTIVITY		ACTIVITY		DAMAGE
Anatomical location	Erosions/Blisters	Number of Lesions if <3	Urticaria/ Erythema / Other	Number of Lesions if <3	Pigmentation / Other
	0 absent		0 absent		Absent 0, present 1
	1 1-3 lesions, none > 1 cm diameter		1 1-3 lesions, none >6 cm diameter		
	2 1-3 lesions, at least one > 1 cm diameter		2 1-3 lesions, at least one lesion > 6 cm diameter		
	3 >3 lesions, none > 2 cm diameter		3 >3 lesions, or at least one lesion > 10 cm		
	5 >3 lesions, and at least one >2 cm		5 >3 lesions and at least one lesion > 25 cm		
	10 >3 lesions, and at least one lesion >5 cm diameter or entire area		10 >3 lesions and at least one lesion > 50 cm diameter or entire area		
Head					
Neck					
Chest					
Left arm					
Right arm					
Hands					
Abdomen					
Genitals					
Back/Buttocks					
Left leg					
Right leg					
Feet					
Total skin	/120		/120		
MUCOSA	Erosions/Blisters				
	1 1 lesion				
	2 2-3 lesions				
	5 >3 lesions, or 2 lesions >2cm				
	10 entire area				
Eyes					
Nose					
Buccal mucosa					
Hard palate					
Soft palate					
Upper gingiva					
Lower gingiva					
Tongue					
Floor of Mouth					
Labial Mucosa					
Posterior Pharynx					
Anogenital					
Total Mucosa	/120				

Figure 8 : Score BPDAI (Bullous Pemphigoid Disease Area Index)

1.4.2. Critères biologiques

Aux signes cliniques, s'associe une hyperéosinophilie sanguine variable corrélée à l'activité et à l'étendue de la dermatose. Une étude a montré une relation significative entre l'éosinophilie sanguine maximale et un nombre élevé de nouvelles bulles quotidiennes, ce qui suggère que l'éosinophilie sanguine est un marqueur de la sévérité de la PB. Par contre, elle n'a pas de signification pronostique (86).

I.4.3. Critères histologiques

A la phase précoce urticarienne, on retrouve sur une biopsie cutanée, un infiltrat superficiel périvasculaire et interstitiel de lymphocytes et de PNE.

A la phase d'état, il faut réaliser un prélèvement cutané à la jonction d'une bulle récente (non remaniée par le grattage) et de la peau saine. Il montre un décollement sous épidermique, par clivage dermo-épidermique. Le toit de la bulle est normal, non nécrosé. La cavité bulleuse contient surtout des éosinophiles que l'on retrouve dans le plancher dermique. Dans le derme, on note un infiltrat polymorphe, à prédominance de PNE, avec également des lymphocytes et des histiocytes. L'infiltrat prédomine dans le derme papillaire et en pré-vasculaire.

La margination des PNE le long de la membrane basale permet d'orienter le pathologiste vers le diagnostic de PB dans le cas où il n'y pas de décollement bulleux.

Une étude de Courville et al. (87) a permis de retenir 7 critères en faveur du diagnostic histologique de PB :

- Critères majeurs :
 - présence d'un clivage jonctionnel
 - présence d'une margination de PNE le long de la jonction dermo-épidermique ;

- Critères mineurs :
 - présence de PNE dans l'épiderme
 - absence de nécrose kératinocytaire
 - absence de vascularite
 - absence d'acantholyse
 - absence de fibrose dermique.

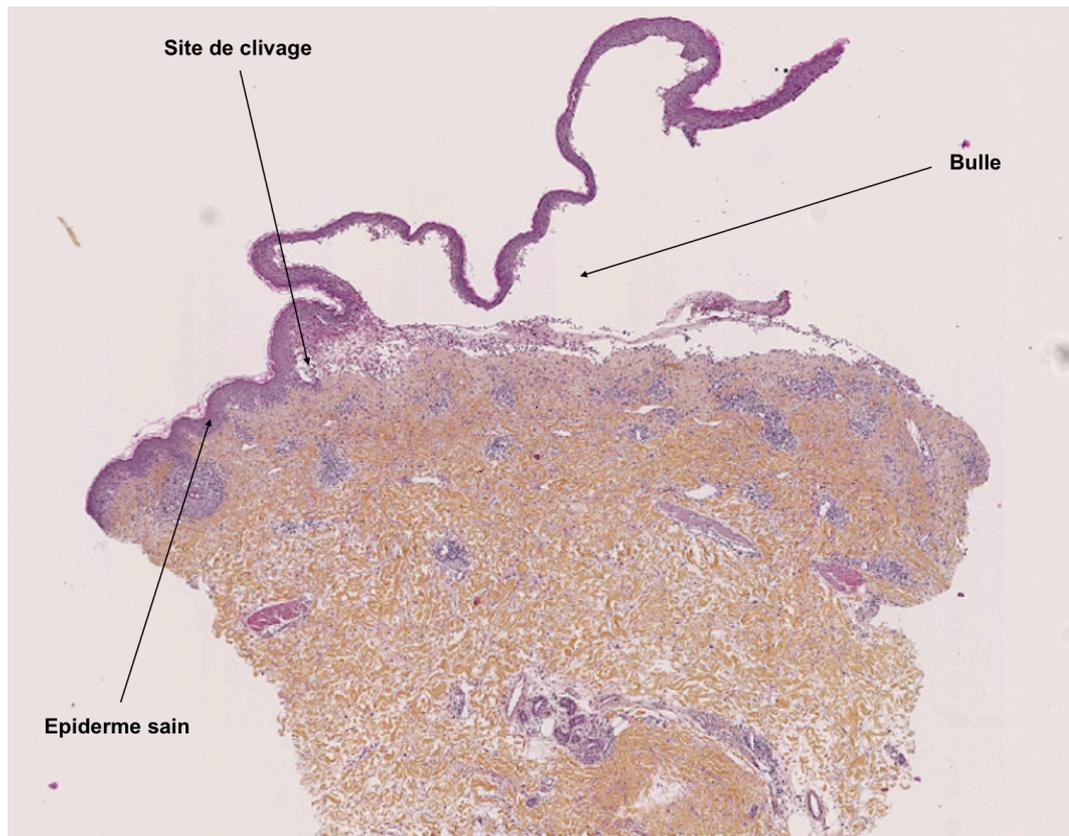


Figure 9 : Histologie d'une bulle de PB (x100 HES) : Bulle sous épidermique contenant des PNE, infiltrat inflammatoire. (Collection service anatomopathologie, CHU Limoges)

I.4.4. Critères immunologiques

Dans la majorité des cas, l'histologie associée à l'immunofluorescence directe et indirecte permettent de faire le diagnostic.

I.4.4.1. Immunofluorescence directe (IFD)

Cette technique est réalisée sur un prélèvement cutané en peau péri-lésionnelle saine ou érythémateuse, congelée dans de l'azote liquide à -70°C ou transportée dans un milieu spécifique (liquide de Michel). Elle met en évidence des dépôts linéaires d'IgG et parfois de C3 le long de la jonction dermo-épidermique. Cette technique consiste à réaliser des coupes du tissu congelé (peau) au cryostat appliqué sur une lame ; puis il est déposé sur la coupe un anticorps spécifique (anti-IgG ou anti-C3 par exemple) couplé à un fluorochrome (FITC, de couleur verte le plus souvent) ; après il est effectué un rinçage éliminant les anticorps qui ne se sont pas fixés sur leur cible. L'examen de la lame se fait, ensuite, avec un microscope à fluorescence : visualisation de la fluorescence là où il y a des dépôts d'IgG ou de C3. La positivité de cet examen est indispensable pour porter le diagnostic de PB. L'étude de Courville et al. (87) montre des dépôts linéaires réguliers d'IgG et de C3 le long de la membrane basale dans 80% des cas, des dépôts de C3 seul dans 15% des cas ou des dépôts d'IgG seuls dans 5% des cas.

La sensibilité de l'IFD pour le diagnostic de PB est de 90.8% et la spécificité est de 98% (88). Par ailleurs, l'IFD est le test le plus sensible par rapport aux techniques d'immunofluorescence indirecte et à l'ELISA BP180 et BP230 (88).

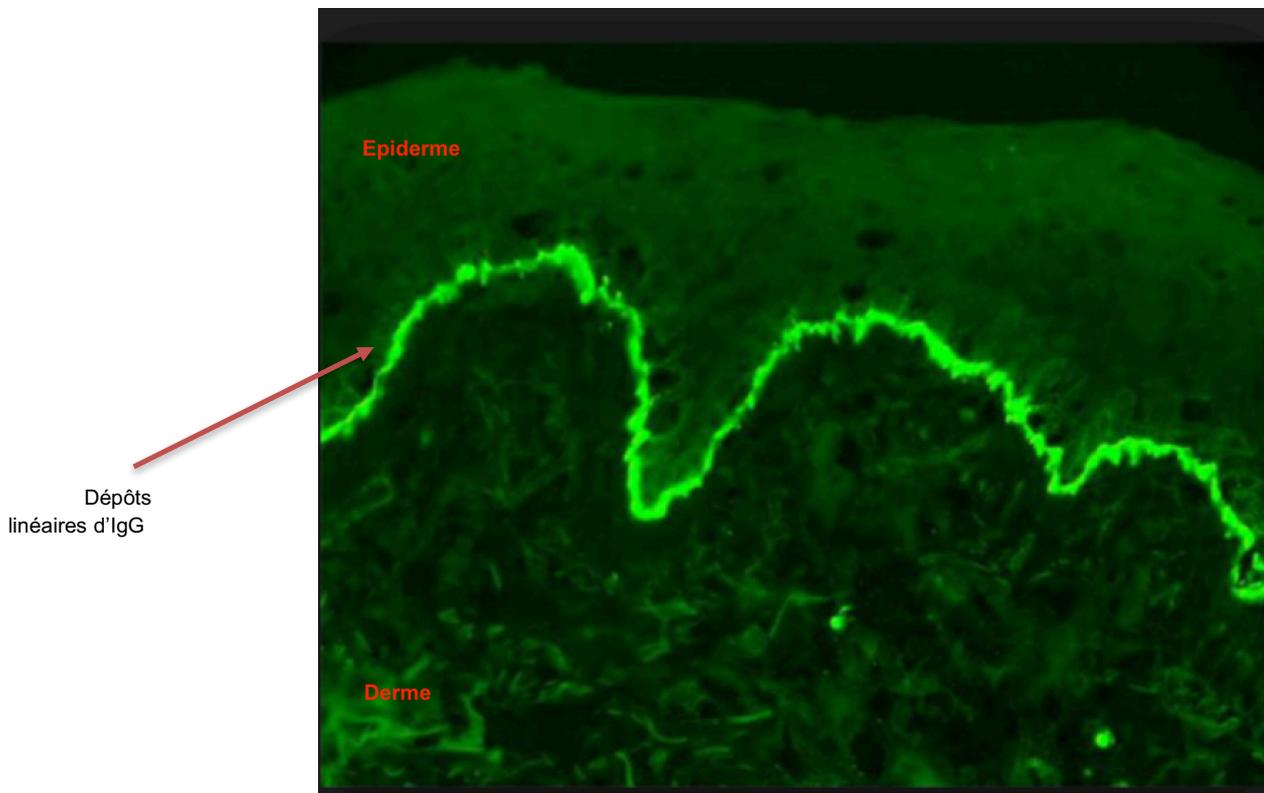


Figure 10 : Dépôt linéaire d'IgG le long de la membrane basale de l'épiderme en IFD

1.4.4.2. Immunofluorescence indirecte (IFI) et ELISA

L'**immunofluorescence indirecte** est réalisée sur peau humaine, œsophage de singe ou de lapin, vessie de rat ou cellules Hep-2. Le sérum du patient est mis en contact avec les tissus. Les auto-anticorps présents dans le sérum se fixent sur leur cible antigénique existante dans les tissus. Après un rinçage, le complexe antigène-anticorps est révélé par des anticorps anti-immunoglobulines couplés à un fluorochrome, ce qui permet de mettre en évidence le site de fixation des auto-anticorps du patient.

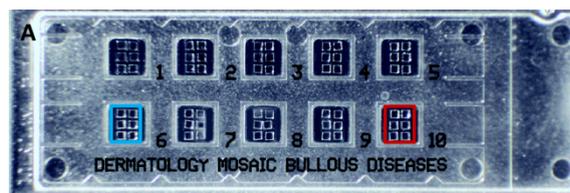
Dans la pemphigoïde bulleuse, une réponse positive se traduit par un marquage linéaire de la membrane basale de l'épithélium. L'IFI détecte les auto-anticorps dans le sérum du patient sans les caractériser. L'immunofluorescence indirecte pour le diagnostic de la PB à une sensibilité qui varie de 73% à 76% et une spécificité de 96% à 100% (88).

Par rapport à l'immunofluorescence indirecte, la méthode immuno-enzymatique **ELISA** (enzyme-linked immunosorbent assay) permet de caractériser la cible antigénique des anticorps dans la PB. Comme vu précédemment, les cibles antigéniques sont les antigènes BP180 et BP230. Ce test est quantifié en mesurant l'intensité de la réaction colorimétrique au spectrophotomètre. Les résultats sont exprimés de façon quantitative en U/mL permettant

un suivi du taux des anticorps dans le sérum. Pour exemple, pour l'antigène BP180, les sérums des patients sont incubés avec une protéine recombinante BP180-NC16A en phase solide, puis sont secondairement incubés avec un conjugué (anticorps monoclonal anti-IgG humain) couplé à la peroxydase, qui transforme un substrat non coloré en un substrat coloré.

La technique ELISA pour les anticorps BP180 a une sensibilité de 72% et une spécificité de 94% et pour les anticorps BP230 de 59% et de 99% respectivement (88). Une étude a montré que la combinaison des tests ELISA BP180 et BP230 permettait d'améliorer la sensibilité de ces tests pour le diagnostic de la PB : sensibilité et spécificité respectivement de 87% et 88% (89).

Depuis peu, il existe une IFI en mosaïque (BIOCHIP Mosaic™) qui permet pour les dermatoses bulleuses auto-immunes d'avoir un spectre antigénique complet (œsophage de singe, peau clivée, anti-desmogléine 3, anti-desmogléine 1, anti-BP180 NC16A, anti-BP230gC) disponible en une seule analyse qui est facilement reproductible et standardisée. Une étude récente a montré une sensibilité et une spécificité pour l'IFI en mosaïque des anticorps anti-BP180 de 91% et 100% respectivement et pour les anticorps anti-BP230 de 55% et 87% respectivement (90).



B Bullous pemphigoid

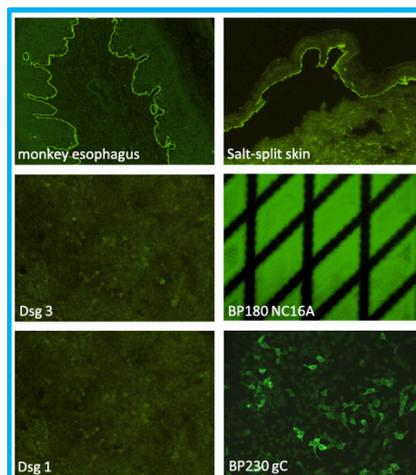


Figure 11 : BIOCHIP Mosaics™ ; A : une lame de taille standard, il y a dix champs d'incubation chacun avec six différents BIOCHIPS (4 autres pour les témoins) ; B : Colorations représentatives après incubation avec une pemphigoïde bulleuse : pas de marquage au niveau des desmogléines 1 et 3, et marquage positif sur les quatre autres images (Van Beek et al. (91)).

I.4.4.3. Immunotransfert (ou immunoblot ou western-blot)

Cette technique permet de détecter et de caractériser les anticorps anti-membrane basale circulants en fonction du poids moléculaire de l'antigène reconnu. Elle permet de visualiser sur une membrane de nitrocellulose les polypeptides reconnus par ces auto-anticorps présents dans le sérum des patients, dirigés contre les deux antigènes cibles principaux dans la PB : l'antigène BPAG1 et l'antigène BPAG2.

78% des sérums de PB reconnaissent BPAG1 en immunoblot, et 52% des sérums reconnaissent BPAG2 (92).

En pratique courante, cette technique est abandonnée au profit des tests ELISA.

I.4.4.4. Immuno-microscopie électronique

L'immuno-microscopie électronique étudie les protéines de la structure de la jonction dermo-épidermique non visible à la microscopie optique. Cette technique permet de localiser précisément les antigènes cibles au sein de la jonction dermo-épidermique et à la surface des kératinocytes sans les identifier. Elle montre que le clivage se situe au niveau de la lamina lucida. Lorsqu'elle est positive, cette technique, effectuée sur une biopsie réalisée en peau péri-lésionnelle, montre des dépôts immuns d'IgG et de C3 fins et continus à la partie haute de la lamina lucida avec un renforcement en regard des hémidesmosomes au pôle basal des kératinocytes.

Elle est surtout réalisée en cas de doute diagnostique avec d'autres DBAI sous-épidermiques.

I.4.4.5. Peau clivée

L'immunofluorescence directe sur peau clivée par le NaCl molaire permet de différencier la membrane basale entre la lamina lucida et la lamina densa ; ainsi elle est utilisée pour distinguer le diagnostic de PB de celui de l'épidermolyse bulleuse acquise ; deux entités qui sont souvent proches au niveau clinique et histologique. Elle permet de préciser si les dépôts de C3 et d'IgG se sont fixés sur le versant épidermique ou dermique du clivage.

La biopsie cutanée réalisée en peau péri-bulleuse est incubée dans une solution de NaCl de une molaire permettant le clivage artificiel de la membrane basale au niveau de la lamina lucida.

La PB se caractérise par un marquage sur le toit de la bulle exclusivement, ou par un marquage sur les deux versants épidermique et dermique tandis que l'épidermolyse bulleuse acquise se caractérise par un marquage du plancher de la bulle exclusivement (93).

Par ailleurs, l'utilisation de l'immunofluorescence indirecte sur peau clivée par le NaCl permet de diagnostiquer une PB avec une meilleure sensibilité (85%) que l'IFI sur épithélium normal (94).

I.4.4.6. Microscopie confocale

La microscopie confocale à réflectance in vivo (MCR) est une technique non invasive, rapide, pour l'imagerie en temps réel des couches superficielles de la peau jusqu'au derme supérieur avec une résolution au niveau cellulaire similaire à l'histopathologie conventionnelle (95). Elle est réalisée en marge d'une lésion bulleuse à l'interface avec la peau péri-lésionnelle.

Dans une étude récente, il a été mis en évidence la présence d'une zone sombre bien délimitée par des structures claires et ponctuelles séparées par des septas légèrement brillants correspondant cliniquement à une bulle dans 100% des lésions bulleuses. La microscopie confocale a montré un haut degré de correspondance avec l'histopathologie. En particulier, la présence d'une fente sous-épidermique et une quantité variable d'œdème du derme supérieur associée à l'infiltration de cellules inflammatoires ont été considérées comme des caractéristiques confocales prédominantes dans les lésions bulleuses concernées (96).

Enfin, une étude a montré que la MCR détectait les bulles sous épidermiques dans 75% des cas de PB (97).

Cependant, cette technique est peu utilisée en pratique courante.

I.5. Diagnostics différentiels

I.5.1. Autres dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques

La PB appartient au groupe des dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques, caractérisées par la production d'auto-anticorps responsables d'un clivage sous-épidermique ; à la différence du pemphigus où il existe un clivage intra-épidermique. Ce groupe comprend en plus de la PB, la dermatite herpétiforme, la dermatite à IgA linéaire, l'épidermolyse bulleuse acquise, la pemphigoïde gravidique et la pemphigoïde cicatricielle.

Les différentes DBAI sous-épidermiques sont décrites dans le tableau 2.

Maladie	Contexte	Lésion élémentaire	Prurit	Signes associés	Atteinte des muqueuses	Diagnostic	Traitement
Dermatite herpétiforme	Maladie cœliaque connue ou pas, enfants, adultes jeunes	Vésicules ou excoriations peu spécifiques	++ (premier symptôme)	Pas de signe de Nikolsky*	non	Biopsie avec IFD** Anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium	Régime sans gluten Disulone Réponse fréquente
Dermatose à IgA linéaire	Enfants surtout, adultes : origine médicamenteuse (vancomycine)	Bulle tendue sur peau saine ou urticarienne (atteinte du siège chez l'enfant)	+	Pas de signe de Nikolsky*	Rare chez enfant ; Possible chez adulte	Biopsie avec IFD	Arrêt si médicament inducteur. Disulone ou corticoïdes par voie orale
Epidermolyse bulleuse acquise	Adultes, enfants	Bulle en peau saine, (zones de frottement ++)	non	Kystes milium Patients de peau noire Formes cliniques trompeuses	Fréquente	Biopsie avec IFD, IME** directe	Immunosuppresseurs +/- corticoïdes
Pemphigoïde de la grossesse (pemphigoïde gestationis)	Grossesse au 2 ^e ou 3 ^e trimestre	Bulle sur fond érythémateux (abdomen : péri-ombilicale)	+++	Plaques urticariennes (abdomen)	non	Biopsie avec IFD	Dermocorticoïdes +/- corticoïdes par voie orale
Pemphigoïde bulleuse	Sujets âgés Association maladies neurologiques grabatisantes (démence, AVC, Maladie de Parkinson)	Bulle tendue Lésions urticariennes	+++ Parfois initial	Pas de signe de Nikolsky* Parfois : lésions purement urticariennes ou eczématiformes	rare	Biopsie avec IFD Anticorps sériques anti-peau (IFI) et anti-BPAG1/BPAG2 (ELISA)	Dermocorticoïdes seuls Rarement : corticoïdes par voie orale ou immunosuppresseurs
Pemphigoïde cicatricielle Synonyme : Pemphigoïde des muqueuses	Sujets d'âge moyen (plus jeunes que les PB**)	Erosions buccales (dysphagie), ou génitales ou anales, Conjonctivite fibrosante (synéchies oculaires) Evolution cicatricielle	non		Prédominante Autres atteintes possibles (cornée, nasale, pharynx, larynx, œsophage)	Biopsie avec IFD IME	Disulone, Immunosuppresseurs, +/- corticoïdes par voie orale

Tableau 2 : Principales maladies bulleuses sous-épidermiques auto-immunes (HAS 2018).

1.5.2. Toxidermie bulleuse (érythème pigmenté fixe bulleux, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique)

Une toxidermie bulleuse se caractérise par un début brutal, une évolution rapide, une fréquence de l'atteinte muqueuse et des signes généraux imposant l'hospitalisation en urgence. La recherche de prise récente de médicaments inducteurs est importante.

1.5.3. Porphyrie cutanée tardive (PCT)

Les signes cutanés sont dominés par les manifestations de fragilité cutanée avec des bulles séreuses ou hémorragiques et des érosions, en zone photoexposée, notamment sur les dos des mains, après des traumatismes minimes. Ces bulles évoluent de façon cicatricielles. On peut retrouver également une hyperpigmentation et une hyperpilosité temporo-malaire. Les urines des malades atteints de PCT sont habituellement très foncées, couleur bière brune et intensément fluorescentes en lumière de Wood, car elles contiennent des taux très élevés de porphyrines. En histologie, L'association d'une bulle sous-épidermique et d'une élastose doit faire évoquer une PCT. L'immunofluorescence directe

révèle d'épais dépôts linéaires d'IgG4, d'IgM, de C3, au niveau de la jonction dermo-épidermique et (fait important pour la distinguer d'une pemphigoïde bulleuse ou d'une épidermolyse bulleuse acquise) en épais manchons autour des vaisseaux dermiques superficiels.

I.5.4. Dermatose bulleuse par agents externes

Le diagnostic repose sur l'anamnèse. Les bulles peuvent être :

- De cause physique (érythème actinique, photophyodermatose ou «dermite des prés», piquûre d'insecte),
- De cause chimique (dermatite caustique, piquûres d'insectes, etc.).

L'examen d'immunofluorescence négatif et le contexte clinique sont des éléments importants pour le diagnostic.

I.5.5. Erythème polymorphe bulleux

L'érythème polymorphe bulleux se caractérise par des lésions cutanées éruptives en «cocardes» ou «cibles» (c'est un élément arrondi constitué d'au moins trois zones concentriques à bordures bien définies, chacune pouvant revêtir un aspect différent), à disposition acrale (coudes, genoux, mains, visage), d'évolution spontanée vers la guérison en 2 à 3 semaines et des lésions muqueuses bulleuses ou érosives fréquentes.

L'immunofluorescence directe est négative, ce qui élimine les maladies bulleuses auto-immunes. Il survient le plus souvent après un herpès récurrent.

I.5.6. Le lupus systémique érythémateux bulleux

Le lupus érythémateux bulleux est une pathologie peu fréquente avec une atteinte sous-épidermique. Cliniquement, les patients présentent une éruption vésiculobulleuse étendue, ne laissant pas de cicatrice. Les bulles se forment sur une peau érythémateuse. Les zones photo-exposées sont principalement atteintes mais les autres zones peuvent aussi être affectées.

I.5.7. Certaines formes de pemphigus

Les pemphigus herpétiformes caractérisés histologiquement par une spongiose à éosinophiles sont très proches cliniquement d'une pemphigoïde avec des plaques urticariennes de disposition parfois annulaires. L'immunofluorescence directe et les examens immuno-sérologiques permettent de les différencier.

I.5.8. La gale et les autres ectoparasitoses

Généralement, elles sont éliminées sur la base de l'interrogatoire, l'examen clinique et la négativité des examens immunopathologiques.

I.5.9. Les dermatoses prurigineuses chroniques du sujet âgé

Elles posent en pratique le problème diagnostique le plus fréquent. Malgré un examen d'immunofluorescence directe négatif ou non spécifique, on peut retrouver dans ces cas une éosinophilie sanguine ainsi que des résultats immuno-sérologiques positifs jusque dans 20 % des cas. L'interprétation de ces observations est très difficile. Dans des cas rarissimes, il s'agit d'une forme de début de pemphigoïde (pemphigoïde incipiens). Cependant, la positivité de l'immunofluorescence directe reste la règle pour poser le diagnostic de la pemphigoïde bulleuse.

I.5.10. Bullose du diabétique

La bullose des diabétiques fait partie des complications cutanées du diabète ; c'est une dermatose bulleuse rare, particulière par sa survenue exclusive chez le diabétique. Le liquide de la bulle est stérile. L'immunofluorescence directe est négative. Elle évolue de façon grossièrement bilatérale et symétrique. On pourrait l'expliquer par les altérations vasculaires qui seraient à l'origine d'une fragilité cutanée et du clivage de la peau. La présence fréquente d'une neuropathie périphérique pourrait aussi expliquer la localisation préférentielle distale des lésions.

I.6. Traitement

I.6.1. Objectifs principaux

L'âge élevé des malades et par voie de conséquence l'importance des associations pathologiques (neurologiques, cardio-vasculaires, néoplasiques, métaboliques, respiratoires) rendent la prise en charge thérapeutique particulièrement délicate des patients atteints de PB. Le contrôle de l'éruption bulleuse est l'objectif essentiel en essayant de minimiser autant que possible les effets indésirables graves des traitements (HAS 2016, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_pemphigoide_bulleuse_pb.pdf).

Le traitement a pour objectif :

- De traiter l'éruption bulleuse et de prévenir/limiter l'apparition de récurrences ;
- D'améliorer la qualité de vie des patients ;
- De limiter les effets secondaires très fréquents chez le sujet âgé.

En pratique courante, le choix du traitement dépend de la sévérité de la maladie, des conditions générales de santé et des comorbidités (69). Une revue Cochrane mise à jour en 2010 a mis en évidence le manque de preuves pour la prise en charge thérapeutique actuelle de la PB puisque, à ce jour, seulement dix études contrôlées, prospectives, randomisées ont été publiées sur le traitement de la maladie (98).

La prise en charge est multidisciplinaire : dermatologue, médecin généraliste, gériatre, infirmier...

I.6.2. Corticothérapie

I.6.2.1. Corticothérapie générale

Pendant des décennies, les corticostéroïdes systémiques ont été utilisés et considérés comme le traitement d'attaque de première intention de la maladie, en particulier pour les PB multi-bulleuses et leur efficacité a été établie dans des études contrôlées (47,99–101). La corticothérapie générale est souvent débutée par une dose de 0,5 -1 mg/kg/jour et contrôle habituellement la maladie en 1 ou 2 semaines. Cette dose est ensuite progressivement diminuée de façon très lente, sur une période de 6 à 9 mois, ou parfois plus long (102).

Cependant, l'utilisation de corticostéroïdes systémiques chez les personnes âgées est associée à des effets secondaires importants et à un risque accru de décès (2,11,19,44). En particulier, une forte dose de corticostéroïdes systémiques, comme la prednisone à 1mg/kg/jour, a été associée à une mortalité plus élevée et à des effets indésirables accrus comparativement à l'utilisation topique du propionate de clobétasol à 0,05% (103). Ainsi la corticothérapie générale est surtout indiquée dans les formes multi-bulleuses résistantes à la corticothérapie locale (103) et des bolus de prednisolone en intraveineux sont parfois utilisés en cas d'atteinte très sévère (104).

I.6.2.2. Corticothérapie locale

La corticothérapie locale est actuellement le traitement de référence de la PB que ce soit dans les formes multi-bulleuses, pauci-bulleuses et localisées (HAS 2016). Deux études contrôlées randomisées et une étude rétrospective, soit 800 patients atteints de PB, ont montré qu'une corticothérapie locale d'activité très forte est la thérapeutique la plus efficace pendant la phase aiguë de la PB (8,103,105). La corticothérapie locale permettait également, dans une étude, d'améliorer le taux de survie à un an dans les PB étendues (24% vs 41% chez les patients traités par corticothérapie générale), cependant dans les PB pauci-bulleuses, le taux de mortalité à un an étaient identiques (30%) (103).

Actuellement, en cas de PB multi-bulleuse, il est recommandé d'effectuer un traitement d'attaque par propionate de clobétasol à la dose journalière de 30g en une ou 2 applications quotidiennes sur tout le corps sauf si le visage est épargné (dose journalière de 20g en cas de poids inférieur à 45kg). Ce traitement est à poursuivre jusqu'à 15 jours après le contrôle clinique et ensuite il faut effectuer une décroissance progressive (106). Une étude a comparé deux doses de dermocorticoïdes très forts soit 10-30 mg/j vs 40 mg/j de propionate de clobétasol dans la PB modérée à sévère. L'efficacité était similaire entre les doses de 10-30 mg/j et 40mg/j (8).

En cas de PB pauci-bulleuse, le propionate de clobétasol est recommandé à 20 g/jour en une application quotidienne sur tout le corps sauf le visage (10 g/jour si poids < 45 kg).

En cas de PB localisée, le propionate de clobétasol est recommandé à 10 g/jour en une application quotidienne sur la zone atteinte.

La durée du traitement est en moyenne d'un an, sauf en cas de cortico-résistance ou de cortico-dépendance. L'arrêt du traitement peut être proposé chez un patient en rémission clinique sous faibles doses de corticoïdes per os (prednisone ou équivalent ≤ 7 mg/jour) ou topiques (propionate de clobétasol ≤ 20 g/semaine). Avant arrêt du traitement, on pourra éventuellement vérifier la négativité de l'IFD et l'absence de titres élevés d'anticorps anti-BP180 par ELISA (> 3 fois le seuil), qui sont des facteurs immunologiques prédictifs d'une rechute après arrêt du traitement (106).

Les principaux effets indésirables de la corticothérapie locale prolongée sont l'atrophie cutanée et le purpura de Bateman.

Cependant, ce traitement n'est pas toujours réalisable en raison des difficultés pratiques dans la prise en charge des patients âgés. En effet, une étude récente a montré que les patients présentant un faible taux de compliance avaient quatre fois plus de risques de rechute que les patients ayant une bonne observance d'un traitement corticoïde topique efficace (107).

Il faut noter que dans les recommandations HAS 2016, une alternative thérapeutique au traitement d'attaque des formes pauci-bulleuses chez les patients âgés de moins de 80 ans, en bon état général, est l'utilisation d'une corticothérapie générale à dose moyenne (prednisone : 0,5 mg/kg/j).

I.6.3. Immunosuppresseurs

Il existe des alternatives à la corticothérapie orale et générale en cas de corticodépendance (patients rechutant à plusieurs reprises lors de la décroissance de la corticothérapie ou de son arrêt), en cas de corticorésistance (patients n'étant pas contrôlés malgré une dermocorticothérapie forte d'au moins 4 semaines ou en cas de contre indication à la corticothérapie). Le choix d'un médicament immunosuppresseur particulier dépend de son profil d'effets secondaires, des conditions générales du patient et de l'expérience du médecin.

I.6.3.1. Méthotrexate

Le Méthotrexate est davantage utilisé comme traitement d'entretien que de traitement d'attaque dans la PB où il joue un rôle d'épargne cortisonique. Bien que rétrospectives, plusieurs études ont montré que le méthotrexate à faible dose (de 5 à 15 mg une fois par semaine par voie orale, sous-cutanée ou intramusculaire) est efficace dans la PB en association avec les corticostéroïdes oraux ou topiques (108–111). Une étude rétrospective récente montre que le méthotrexate à faible dose combiné à un corticostéroïde topique efficace à court terme peuvent entraîner un contrôle à long terme de la PB ; 77% des patients obtiennent une rémission clinique complète et prolongée de leur maladie. Cette étude confirme l'intérêt de ce schéma thérapeutique chez les patients atteints de PB avec un rapport bénéfice/risque satisfaisant quant à sa capacité à maintenir la rémission clinique initiale complète obtenue par les corticostéroïdes topiques, sa bonne tolérance globale et son utilisation simple (108).

Cependant, l'utilisation du méthotrexate dans la population âgée est limitée par ses contre-indications notamment cancérologiques.

I.6.3.2. Azathioprine

L'Azathioprine est le médicament immunosuppresseur le mieux caractérisé pour le traitement de la PB et a longtemps été utilisé comme traitement adjuvant (112–116). La posologie recommandée d'azathioprine (1-3 mg/kg/jour par voie orale) (112) doit être ajustée en fonction du taux de thiopurine méthyltransférase afin d'augmenter l'efficacité et de réduire la toxicité (117).

Cependant, une étude française déconseille l'utilisation d'azathioprine n'ayant pas démontré de supériorité de l'association méthylprednisolone-azathioprine versus méthylprednisolone seul et ayant retrouvé des effets secondaires plus fréquents dans le groupe de l'association (114).

I.6.3.3. Mycophénolate-Mofétil

En raison de son meilleur profil d'innocuité, le mycophénolate mofétil (1,5-2 g/jour par voie orale) remplace progressivement l'azathioprine comme adjuvant anti-métabolite dans le traitement de nombreuses maladies auto-immunes, y compris la PB (113). Son efficacité est similaire à l'azathioprine mais il est mieux toléré.

I.6.3.4. Cyclophosphamide

La cyclophosphamide peut être utilisée en seconde intention dans les PB sévères et réfractaires à un traitement par corticoïdes en tant qu'épargneur de corticoïdes. Une étude a montré 58% de réponses complètes, 21% de réponses partielles avec une dose de 50 mg/j (118). Cependant 60% des patients avaient des effets secondaires médullaires. De plus, son utilisation est limitée par son risque carcinogène au long court et par l'effet sur les gonades chez les sujets jeunes.

I.6.4. Autres

I.6.4.1. Cyclines

Le traitement par l'association cycline-nicotinamide a été efficace dans plusieurs cas rapportés (119). Cependant, La combinaison de nicotinamide (500-2500 mg / jour par voie orale) et de tétracyclines (oxytétracycline 2 g/jour par voie orale) ou de doxycycline (200 mg/jour par voie orale)) n'a pas montré de résultat significatif en terme d'efficacité par rapport à la méthylprednisolone (120). L'association peut donc servir d'alternative thérapeutique, en association avec des corticostéroïdes topiques, lorsqu'il existe des contre-indications évidentes aux corticostéroïdes systémiques.

Les tétracyclines en monothérapie sont à discuter chez les patients âgés en mauvais état général qui présentent une atrophie cutanée majeure ou des effets secondaires de la corticothérapie locale et chez les formes pauci-bulleuses en seconde intention. De plus, des études ont montré que l'on pouvait utiliser les tétracyclines en première intention. Pour

exemple, une étude multicentrique au Royaume-Uni et en Allemagne, prospective, à groupe parallèle et randomisé, a prouvé la non infériorité de la doxycycline à 200 mg par jour pour un traitement de première intention chez les patients atteints de PB versus la prednisolone orale à 0.5/mg/kg (74,1% de rémission à 6 semaines pour le groupe doxycycline versus 91,1% pour le groupe prednisolone) avec moins d'effets secondaires (18% des patients pour la doxycycline versus 36% pour le prednisolone) (121,122) .

I.6.4.2. Dapsone

L'efficacité de la dapsone varie selon les études. Une étude réalisée chez 17 patients a montré un contrôle chez 8 d'entre eux soit 44% des patients, cependant 6 avaient des effets secondaires dus à la dapsone (123). La posologie utilisée peut aller jusqu'à 1.5 mg/kg/jour. Elle est employée généralement en association avec de la corticothérapie locale et chez les patients atteints de PB avec des lésions muqueuses (124).

I.6.4.3. Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 qui bloque les lymphocytes B mémoires et les plasmocytes synthétisant les auto-anticorps responsables de diverses dermatoses bulleuses auto-immunes. Plusieurs publications de cas cliniques ont rapporté une efficacité du rituximab dans la PB (125,126). La place de celui-ci est cependant mal définie. Quelques publications ont suggéré son efficacité dans les PB réfractaires aux traitements conventionnels (127). Une étude récente a montré pour les pemphigoïdes qu'un traitement par rituximab 500 mg ou 1000 mg à J1 et J15 donnait une réponse complète chez 67.9% des patients. L'entretien du traitement par du rituximab 500mg à 6 et 12 mois empêchait la récurrence chez 85.7% des patients (128).

Une étude, avec un nombre limité de patients, a évalué l'efficacité du rituximab associé à des immunoglobulines par voie intraveineuse dans la PB récalcitrante ; le taux de rémission était élevé avec peu d'effets indésirables (129).

I.6.4.4. Echanges plasmatiques

Les échanges plasmatiques sont des traitements lourds. Une étude n'a pas montré de différence significative dans l'efficacité entre un traitement par prednisolone seul et un traitement par association prednisolone et 4 échanges plasmatiques (114).

I.6.4.5. Immunoglobulines

Le traitement par immunoglobuline intraveineuse à haute dose (2g/kg) toutes les 4 semaines a été proposé pour les PB récalcitrantes ne répondant pas aux traitements conventionnels. Une étude a montré, pour la PB, une différence significative dans l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses avant et après le traitement (130). Elles présentaient un effet d'épargne des corticostéroïdes et une meilleure qualité de vie, sans effets secondaires graves (129,130).

I.6.4.6. Omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur aux IgE. L'utilisation d'omalizumab dans la PB repose sur l'augmentation des IgE dans le sérum des patients (131). Des études ont suggéré que les patients atteints de PB réfractaires aux traitements conventionnels avec des IgE élevées dans le sérum avaient une réponse à l'omalizumab (131–133). Il a été testé à des posologies de 150 à 375 mg toutes les 2 à 4 semaines. Une autre étude suggère que la recherche des anticorps IgE par la technique d'ELISA pourrait aider à sélectionner les patients atteints de PB qui répondraient au traitement par omalizumab (61).

I.6.4.7. Perspectives thérapeutiques

L'étanercept a été utilisé avec succès pour traiter un patient souffrant à la fois de PB et de psoriasis (134). D'autres études sont nécessaires pour déterminer si les antagonistes du TNF pourraient représenter une thérapie potentielle pour la PB.

Comme vu précédemment, la PB est une maladie inflammatoire auto-immune bulleuse impliquant des cytokines et des protéases dans le processus de formation de bulles, avec de grandes quantités d'IL-23 et d'IL-17 dans la peau lésionnelle et le sérum des patients atteints de PB au moment du diagnostic. De plus, les concentrations sériques d'IL-23 sont augmentées ou restent élevées pendant le premier mois de traitement chez les patients atteints de PB récidivantes (135). Il a été, récemment, observé un patient avec une PB associée au psoriasis pour lequel les deux maladies étaient totalement contrôlées sous ustekinumab en monothérapie (136). Cependant, des effets paradoxaux avec cette molécule sont possibles, comme le suggère un cas récent de PB survenant lors du traitement de l'arthrite psoriasique par l'ustekinumab (137). Ainsi, des observations supplémentaires ou des études sont nécessaires pour démontrer que les composants biologiques cibles de la cascade IL-23 / IL-17 pourraient être une alternative pour les PB sévères réfractaires au traitement avec un meilleur rapport bénéfice/risque que les immunosuppresseurs ou le méthotrexate, qui présentent un certain nombre d'effets secondaires ou de contre-indications chez ces patients fragiles et âgés.

I.6.4.8. Autres mesures générales

- Prise en charge nutritionnelle chez les patients dénutris ;
- Vaccinations pneumocoque, grippe, et haemophilus influenzae chez les patients ayant un traitement par corticoïdes (prednisolone > 20 mg par jour pendant plus de 2 semaines) ou un traitement immunosuppresseur ;
- Prévention de l'ostéoporose si traitement par corticoïdes supérieur à 3 mois. La vitamine D et le calcium sont recommandés à chaque initiation de traitement par corticoïdes. De même, un traitement par biphosphonates est recommandé chez les patients à risque (112).

I.7. Facteurs de risque diagnostiques et comorbidités associées

I.7.1. Age

Le principal facteur de risque de PB est un âge élevé (1,5). Cette pathologie se développe classiquement chez les sujets de plus de 70 ans sans prédominance de sexe ni d'appartenance ethnique. Le risque de développer une PB est directement corrélé au grand âge. Pour exemple, dans une étude réalisée en France de 2000 à 2005, l'incidence de la PB augmentait fortement avec l'âge : parmi la population âgée de 70 ans ou plus, l'incidence de la PB était de 162 cas par million d'habitants par an et l'incidence augmentait jusqu'à 224, 329 et 507 cas par million d'habitants par an dans les populations âgées respectivement de 75, 80 et 85 ans (1).

I.7.2. Pathologies neurologiques et psychiatriques

Au cours des 10 dernières années, plusieurs études en milieu hospitalier ou en population extra-hospitalière (libéral) ont mis en évidence l'association entre la PB et les troubles neurologiques ou psychiatriques. Dans l'ensemble, 22 à 46% des patients atteints de la PB avaient au moins une maladie neurologique, dont la démence (en particulier la maladie d'Alzheimer), la maladie de Parkinson et les anomalies cérébrovasculaires (accident vasculaire cérébral notamment d'origine ischémique) (36–38,138–140). Pour exemple, une étude a montré un odd ratio (OR) de 5.9 de développer une PB après un diagnostic de sclérose en plaques, un OR de 2.7 de développer une PB après un diagnostic de schizophrénie et un OR de 2.2 de développer une PB après un diagnostic de troubles de la personnalité (141). De même, une autre étude a trouvé un OR de 6.75 d'avoir une PB en ayant un antécédent de démence et un OR de 8.56 de développer une PB avec un antécédent de maladie de parkinson (142). Tout ceci a été confirmé dans une récente méta-analyse avec des OR allant de 2,98 à 12,40 selon les troubles neurologiques (143). Dans toutes les séries, le diagnostic de PB a suivi l'apparition de la maladie neurologique à des intervalles variant de quelques mois à plus de 5 ans. Les patients ayant une démence associée étaient plus âgés et avaient un indice de Karnofsky inférieur (38).

Le mécanisme exact qui sous-tend le lien entre les maladies neurologiques et la PB n'a pas encore été entièrement élucidé. Cependant, l'expression de l'antigène BP180 et des isoformes de BP230 dans le cerveau a été détectée (144). Une réaction croisée entre les antigènes BP180 et BP230 neuronaux et cutanés est donc suggérée. Les patients atteints de troubles neurodégénératifs ont une perméabilité accrue de la barrière hémato-encéphalique ce qui peut faciliter la production et le croisement d'auto-anticorps anti-BP vers la périphérie (145). Une étude récente a révélé que dans un groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, mais pas de pemphigoïde bulleuse, leurs sérums contenaient un niveau d'auto-anticorps anti-BP180 beaucoup plus élevé que les témoins neurologiquement sains. De plus, des niveaux accrus d'auto-anticorps ont été associés à une démence plus sévère (146). Il a été suggéré que de tels patients représentent un patient pré-pathologique. Ces patients manifestent d'abord une immunoréactivité neuronale contre BP180 et, par conséquent, à la suite de certains déclencheurs supplémentaires, développent une auto-immunité cutanée (146).

I.7.3. Médicaments

De nombreux cas de PB induites par des médicaments ont été décrits (147). Les médicaments induisant la PB sont essentiellement des médicaments par prise orale mais parfois aussi des médicaments d'administration topique. Il faut considérer la possibilité d'un médicament imputable chez les personnes âgées qui ont récemment changé ou ajouté des nouveaux médicaments dans leur prescription habituelle. L'arrêt du médicament imputable peut induire une résolution définitive de la PB ou induire une PB classique (147). Les PB induites par les médicaments surviennent chez des sujets plus jeunes que les PB classiques. Cependant, il est difficile de différencier les PB induites par les médicaments de la forme classique de PB. Des critères ont été suggérés pour les différencier (Tableau 3).

	PB induites par les médicaments	PB classique
Histoire	<ul style="list-style-type: none"> - Patient ayant de nombreux traitements - Patient traité depuis peu par un nouveau médicament 	<ul style="list-style-type: none"> - Patient qui peut ou ne pas avoir de nombreux médicaments - Pas de nouveau médicament récemment introduit
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> - Jeune patient - Possible signe de Nikolsky - Apparition de bulles sur une peau normale - Fréquence accrue des atteintes muqueuses 	<ul style="list-style-type: none"> - Patients plus âgés - Pas de signe de Nikolsky - Apparition de bulles sur des lésions érythémateuses et urticariennes - Lésions muqueuses rares
Histologie	<ul style="list-style-type: none"> - Infiltrat éosinophilique marqué - Vésicules intra-épidermiques peuvent être présentes - Nécrose kératinocytaire peut être présente - Thrombus 	<ul style="list-style-type: none"> - Infiltrat éosinophilique présent - Vésicules intra-épidermiques non présentes - Rare nécrose kératinocytaire - Rare thrombus
Biologie	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperéosinophilie sanguine marquée 	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperéosinophilie sanguine présente
Evolution	<ul style="list-style-type: none"> - Réponse rapide au traitement par corticoïdes - Amélioration après l'arrêt du médicament imputable - Rechutes rares 	<ul style="list-style-type: none"> - Peut résister à un traitement par corticoïdes - Pas de médicaments imputables identifiés - Rechutes fréquentes

Tableau 3 : Différences entre PB induites par des médicaments et PB classiques (147)

Plusieurs hypothèses sont suggérées sur la physiopathogénie des PB induites par des médicaments : une réaction croisée avec un autre agent de la même classe thérapeutique ou de structure chimique (148) ; ou encore que les médicaments, chez certains individus, peuvent provoquer une dérégulation accidentelle ou une réorganisation immunitaire, conduisant à l'inactivation de processus régulateurs endogènes contrôlant un éventuel phénotype de la maladie (149) ; ou un mimétisme moléculaire (150).

Depuis le premier cas de PB induite par un médicament qui a été décrit en 1970 chez un enfant de 11 ans traité à la sulfasalazine (151), plus de cinquante médicaments ont été décrits comme potentiels inducteurs de PB (147). Les principaux médicaments incriminés sont les suivants : spironolactone (40), plusieurs antibiotiques (amoxicilline (152) pénicilline (153)...), furosémide (154), captopril (155), chloroquine (156), aspirine (157), Beta-Bloquant (158)... Bastuji-Garin et al., rapportent une forte association de PB avec des neuroleptiques et des antidiurétiques (principalement des antagonistes de l'aldostérone) (40). Une étude cas-témoins de Lloyd-Lavery et al., incluant 86 patients avec une PB, a trouvé que les diurétiques de l'anse étaient significativement plus fréquemment utilisés par les patients atteints de PB par rapport aux témoins (mais pas la spironolactone). Cette association était indépendante de l'âge, des maladies cérébrovasculaires, de la démence, de l'hypertension et des cardiopathies ischémiques (41). Des cas de PB ont été décrits aux anti TNF alpha (etanercept, adalimumab, efalizumab) (159–161). Des cas de PB chez l'enfant ont été rapportés après des vaccins avec généralement une courte période de latence (162).

Les inhibiteurs antidiabétiques de la dipeptidyl peptidase-4, utilisés pour traiter le diabète de type 2, ont été décrits comme médicaments inducteurs de PB (163,164). Une étude cas-témoins de la base de données de pharmacovigilance française a confirmé un signal fort pour un risque accru de PB lors de l'exposition à l'inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (164). Le résultat était plus élevé avec la vildagliptine (OR = 225,3) qu'avec les autres gliptines. De plus, pour la première fois en France, cette étude a également montré une association entre l'exposition au furosémide et l'apparition de la PB (OR = 3,3) (164). La plupart des cas de PB aux inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ont été rapportés avec la vildagliptine, bien que la sildagliptine soit la gliptine la plus prescrite, au moins en Europe (42).

Enfin, plus récemment, devant l'ascension de l'utilisation de l'immunothérapie, il a été noté que la PB est un effet secondaire cutané rare des anti PD-L1. Ces PB peuvent initialement être cliniquement indiscernables d'une autre toxicité cutanée de bas grade. Une méta-analyse récente a trouvé 14 publications avec 21 cas : le prurit a été une caractéristique importante de la majorité des cas et a précédé ou s'est produit en même temps que le développement de la PB. La PB se développait dans les 6-8 mois suivant l'initiation du traitement et cela a nécessité l'arrêt de l'immunothérapie dans 76% des cas (165).

I.7.4. Agents physiques

De nombreux agents physiques ont été décrits comme responsables de PB localisées ou généralisées : radiothérapie, UV (16), brûlures thermiques, chirurgie, photothérapie dynamique (166–168).

I.7.5. Comorbidités

I.7.5.1. Néoplasies

L'association entre la PB et les tumeurs malignes est controversée, certaines études montrent une association alors que d'autres non (169,170). L'association de tumeurs malignes et de la PB est probablement principalement liée à l'âge avancé du patient, puisque la PB et le cancer sont des maladies touchant davantage des personnes âgées (69). Une récente méta-analyse a montré un pourcentage de tumeurs malignes des patients atteints de PB de 11% pour les femmes et de 13% pour les hommes, avec un risque significatif plus faible chez la population asiatique par rapport à la population européenne. De même, le risque d'avoir une tumeur maligne était significativement plus haut dans le groupe de patients ayant une PB que dans le groupe contrôle (171). Cependant, une autre méta-analyse récente incluant huit revues n'a pas mis en évidence de relation significative entre cancer et PB mais a montré une potentielle association entre PB et hémopathies malignes (172). La principale théorie sur la physiopathologie de cette possible association entre cancers et PB est que les anticorps dirigés contre la tumeur ont une réaction croisée avec les antigènes de la PB (173). En pratique, il est conseillé chez les patients jeunes atteints de PB, avec un antécédent de néoplasie ou avec des signes ou symptômes qui peuvent être en rapport avec une néoplasie, ou avec une PB réfractaire aux traitements immunosuppresseurs communs, de rechercher une néoplasie (173).

I.7.5.2. Dermatoses

Une association entre la PB et certaines dermatoses a été montrée telle que le psoriasis et le lichen plan. Les bulles peuvent être localisées sur les plaques psoriasiques ou les papules lichénoïdes, ce qui représente un phénomène de Koebner (174). Comme vu précédemment, la coexistence du lichen plan et de la PB est appelée lichen plan pemphigoïde. Une association significative entre la PB et le psoriasis a été démontrée par exemple dans une étude de population nationale menée à Taiwan (OR = 2.02, intervalle de confiance à 95% 1.5-2.6) (138). Une série réalisée à Israël, publiée en 2017, a également montré une association significative entre PB et psoriasis (OR = 4,4, $p = 0,0001$, intervalle de confiance : 2,2-8,9) (174). Pour expliquer cette association, il a été spéculé qu'un processus inflammatoire chronique à la jonction dermo-épidermique aboutit à l'exposition d'antigènes à des lymphocytes, conduisant à une réponse immunitaire secondaire (175). Plus récemment, le rôle possible des cellules T helper 17 chez les patients atteints de psoriasis et de l'interleukine 17 cytokine pourrait représenter un lien physiopathologique entre les deux maladies, avec des perspectives thérapeutiques potentielles pour la PB (176). Le rôle déclencheur des traitements anti-psoriasiques tels que les UVA est aussi à prendre en compte.

I.7.5.3. Autres

Occasionnellement, la PB a été décrite chez des patients présentant d'autres affections auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, la thyroïdite de Hashimoto, la dermatomyosite, la thrombocytopénie auto-immune ou neutropénie, le vitiligo et le lupus érythémateux. Néanmoins, une étude cas-témoin n'a pas trouvé de risque accru de troubles auto-immuns chez les patients atteints de PB (177).

I.8. Facteurs pronostiques de la PB

I.8.1. Facteurs de risque de mortalité

Le pronostic de la PB est sévère. En effet, la mortalité dans la première année suivant le diagnostic est très supérieure à celle attendue dans la population du même âge. Plusieurs études ont cherché les facteurs de risque de mortalité dans les années suivant le diagnostic. Cependant, les résultats sont contradictoires et restent controversés.

Une des premières études à avoir évalué les facteurs associés à un risque de décès dans les six mois suivant le diagnostic de PB est celle de Roujeau et al (9). Cette étude montre qu'un âge de 86 ans ou plus, qu'une altération de l'état général, que le sexe féminin et qu'une maladie généralisée sont associés à un risque de décès dans les 6 mois avec des risques relatifs (RR) respectifs de 7,1 ; 8,2 ; 2,4 ; 4,4. Tandis que celle de Rzany et al. (11) a montré qu'un âge supérieur à 80,4 ans (RR = 3,2), qu'un taux d'albuminémie inférieur à 3.6 g/dL (RR = 2,6) et qu'une dose quotidienne de corticothérapie supérieure à 37 mg (RR = 2.5) sont des facteurs pronostiques pour la survenue d'un décès dans l'année suivant le diagnostic. Celle de Joly et al.(7) a également montré qu'un âge avancé était associé à un risque accru de mortalité mais cette étude a aussi mis en évidence qu'un faible score de Karnofsky était associé à un risque accru de mortalité.

Plus récemment, plusieurs études ont cherché les facteurs de risque de mortalité des patients atteints de PB avec des résultats contradictoires. Le facteur le plus souvent retrouvé est un âge avancé (> à 80 ans) (2,18,45,178). Les autres facteurs retrouvés dans ces différentes études sont : l'accident vasculaire cérébral, le diabète, le délai du diagnostic, la prednisone à une dose de 0.5 mg/kg/jour en monothérapie, un traitement par chlorambucil supérieur à 6 mg par jour, les maladies neurologiques (Parkinson, Alzheimer...), les antécédents cardiaques, l'insuffisance rénale chronique, une hospitalisation longue, les antécédents d'arythmies et la présence d'anticorps dans le sérum (17,19,44,45,178,179). Cependant, une étude a montré qu'il n'y avait pas d'association significative entre la mortalité et les comorbidités ou les traitements reçus pour la PB (18).

I.8.2. Facteurs de risque de rechute

Le pronostic de la PB est aussi défini par les rechutes. De nombreuses études ont cherché les facteurs de mauvais pronostic associés à une rechute. Les résultats sont également controversés et variés. Pour exemple, une étude réalisée en France (Reims, Rouen, Limoges, Thionville, Dijon, Besançon, Mulhouse et Chalon) de 2009 à 2012, a trouvé comme facteur de risque de rechute : une maladie étendue à l'inclusion (RR = 2,37), un antécédent de démence (RR = 2,09) et une atteinte de la tête et du cou (RR = 1,71). A l'inverse, cette étude a montré qu'un taux d'anticorps anti-BP230 positif au diagnostic est un facteur de bon pronostic (180). Une autre étude a montré que les facteurs associés à une rémission étaient un âge supérieur à 70 ans et l'absence d'antécédents tandis que les facteurs associés à une rechute étaient : la dose initiale de corticoïdes et le jeune âge (181). Enfin, l'étude de Joly et al. a trouvé qu'une faible dose de dermocorticoïdes et qu'une période courte de maintien du corticostéroïde topique à faible doses sont associés à un risque plus élevé de rechute (8).

II. PATIENTS ET METHODE

II.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de déterminer le taux de mortalité dans la première année suivant le diagnostic de la pemphigoïde bulleuse et d'identifier les facteurs associés à un risque plus élevé de décès dans la première année.

II.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient surtout de caractériser les données épidémiologiques et pronostiques de la PB à partir de la population qui vient en consultation dans le centre de référence des pathologies bulleuses au CHU de Limoges. Ils étaient donc de déterminer :

- La mortalité dans les 2 ans suivant le diagnostic ;
- Les facteurs associés à un décès à 2 ans ;
- Les caractéristiques épidémiologiques descriptives :
 - ✓ L'incidence annuelle en Limousin ;
 - ✓ L'incidence annuelle par tranche d'âge en Limousin ;
 - ✓ La prévalence de la PB dans le Limousin ;
 - ✓ Le sex-ratio ;
 - ✓ Les comorbidités des patients ;
 - ✓ La proportion des formes cliniques de la PB ;
 - ✓ La proportion de résultats positifs de l'IFI et des tests ELISA BP180 et BP230 ;
 - ✓ La proportion des thérapeutiques utilisées ;
 - ✓ L'évolution sous traitement avec la proportion de guérison et de récurrence ;
 - ✓ Les facteurs cliniques associés à la présence d'anticorps anti-BP180 et anti-BP230 dans le sérum ;
- Proportion des traitements pris au moment du diagnostic par classe thérapeutique ;
- Les facteurs associés à une rechute ;
- Les facteurs associés à une maladie multi-bulleuse (nombre de bulles quotidiennes supérieur ou égal à 10).

II.3. Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une étude épidémiologique, monocentrique, rétrospective sur l'ensemble des patients atteints d'une pemphigoïde bulleuse du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2017 qui étaient pris en charge dans le service de dermatologie, centre de référence des pathologies bulleuses au CHU de Limoges.

II.4. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'étude étaient venus en consultation ou avaient été hospitalisés dans le service de dermatologie du CHU de Limoges, du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2017.

Les cas incidents de pemphigoïde bulleuse correspondant aux critères suivants diagnostiqués pendant la période de l'étude ont été inclus :

- Signes cliniques évocateurs de PB selon les critères de Vaillant et al. (70) ;
- Image histologique compatible avec le diagnostic de PB, décollement sous épidermique, présence de polynucléaires éosinophiles dans le derme ;
- Présence de dépôts linéaires de C3 et/ou d'IgG le long de la jonction dermo-épidermique en immunofluorescence directe.

II.5. Critères d'exclusion

Les patients pour lesquels le diagnostic de PB était incertain (doute avec une autre dermatose bulleuse sous-épidermique) ont été exclus.

II.6. Recueil de données

L'identification des patients en vue d'une éventuelle inclusion dans l'étude a été réalisée à partir du logiciel EXCEL listant les patients ayant eu une IFD au CHU de Limoges depuis 2000.

La procédure d'inclusion s'est déroulée dans le service de dermatologie du CHU de Limoges, après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion à partir du dossier médical.

Les données suivantes ont été recueillies pour chaque patient à partir des dossiers médicaux :

- Sexe : Homme ou Femme ;
- Date de naissance ;
- Année du diagnostic ;
- Délai entre apparition des premiers signes et le diagnostic de PB :
 - o <1mois ;
 - o entre 1 et 6 mois ;
 - o entre 6 et 12 mois ;
 - o >12 mois ;
- Score Karnofsky (Annexe 1) ;
- En institution ;
- PNE > 500/mm³ ; PNE < 500/mm³ ;
- Ethnie ;
- Mode de prise en charge : hospitalisation ;
- Comorbidités :
 - o Polyarthrite Rhumatoïde ;
 - o Hémopathie ;
 - o Connectivite ;
 - o Psoriasis ;
 - o Démence ;
 - o Epilepsie ;
 - o Maladie de Parkinson ;
 - o Sclérose en plaques ;
 - o Maladies cardiovasculaires ;
 - o Dyslipidémie ;

- Diabète ;
- Dysthyroïdie ;
- Néoplasie ;
- Insuffisance respiratoire ;
- Insuffisance rénale ;
- Antécédents psychiatriques ;
- Anticorps anti-BP230 < 200 U/mL ; anti-BP230 > 200 U/mL ;
- Anticorps anti-BP180 < 200 U/mL ; anti-BP180 > 200 U/mL ;
- Traitement :
 - Corticothérapie systémique < 40 mg/jour ; corticothérapie systémique > 40 mg/jour ;
 - Dermocorticoïdes ;
 - Méthotrexate < 7.5 mg/semaine, entre 7.5 mg/semaine et 10 mg/semaine, > 10 mg/semaine ;
 - Leflunomide ;
 - Autres immunosuppresseurs ;
- Arrêt dermocorticoïdes :
 - < 6 mois après le début ;
 - entre 6 et 12 mois après l'initiation du traitement ;
 - > 12 mois après le début du traitement ;
- Temps de récurrence :
 - < 6 mois après l'arrêt des dermocorticoïdes ;
 - entre 6 et 12 mois après l'arrêt des dermocorticoïdes ;
 - > 12 mois après l'arrêt des dermocorticoïdes ;
- Topographie des bulles :
 - Tête et cou ;
 - Membres inférieurs ;
 - Membres supérieurs ;
 - Tronc ;
- Nombre de bulles par jour au diagnostic :
 - < 10 nouvelles bulles/jour ;
 - Entre 10 et 29 nouvelles bulles/jour ;
 - > ou égal à 30 nouvelles bulles/jour ;
- Formes atypiques :
 - Lésions muqueuses ;
 - Vésicules ;
 - Dishydrose ;
 - Plaques urticariennes seulement ;
 - Prurigo ;
- Prurit ;
- Décès :
 - < 1 an suivant le diagnostic ;
 - entre 1 et 2 ans suivant le diagnostic ;
 - > 2 ans suivant le diagnostic ;
- Traitements du patient au moment du diagnostic par classe thérapeutique.

Il est à noter que les tests ELISA ont été réalisés dans le centre de référence des pathologies bulleuses du CHU de Limoges à partir de 2009. Certains sérums ont été testés à

posteriori car ils étaient stockés dans une sérothèque.

De plus, les patients diagnostiqués en 2017 n'ont pas été pris en compte pour la variabilité décès à 1 an, 2 ans et 2 ans et plus ; de même que les patients de 2016 pour la variabilité décès à 2 ans et 2 ans et plus.

II.7. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était de déterminer le taux de mortalité à 1 an et la recherche de facteurs significativement associés à un risque de décès plus élevé dans la première année suivant le diagnostic de PB.

II.8. Critères de jugement secondaire

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- Taux de mortalité à 2 ans ;
- Les facteurs pronostiques associés à un risque de décès plus importants dans les 2 ans suivant le diagnostic de PB ;
- Données épidémiologiques : le sex-ratio, l'âge des patients au diagnostic, incidence annuelle de la PB et par tranche d'âge dans le Limousin, les caractéristiques cliniques et biologiques, les comorbidités, la proportion des thérapeutiques utilisés, l'évolution sous traitement avec la proportion de guérison et de récurrence ;
- Les facteurs significativement associés à la présence d'anticorps anti-BP180 et anti-BP230 dans le sérum ;
- La proportion des traitements pris au moment du diagnostic par classe thérapeutique ;
- Les facteurs associés à une rechute ;
- Les facteurs associés à une PB multi-bulleuse.

II.9. Analyse statistique

Les données recueillies ont été saisies dans un tableur Excel.

Les calculs d'incidence et de prévalence en Limousin ont été établies à partir des données INSEE actualisées pour le Limousin.

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne \pm écart-type, minimum, maximum et médiane, ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages.

La vérification des normalités des distributions des variables quantitatives a été réalisée par la méthode de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons de variables qualitatives entre deux groupes de sujets (décès à 1 an oui/non par exemple) ont été réalisées par des tests du Chi² ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques et des conditions d'utilisation des tests utilisés.

Les distributions des variables quantitatives ont été comparées par des tests t de Student appariés ou non.

L'analyse univariée (décès versus les différentes variables de la base) a été suivie par une analyse multivariée afin de déterminer les profils des patients qui décèdent à 1 an et

entre 0 et 2 ans. Pour entrer dans le premier modèle multivarié, les variables devaient présenter en analyse univariée un degré de significativité $\leq 0,20$. Le modèle multivarié a été simplifié en utilisant la méthode pas à pas descendante pour aboutir au modèle final. Les interactions pertinentes entre variables présentes dans le modèle final ont été recherchées. Aucun ajustement n'a été réalisé.

Pour précision, dans une analyse univariée, un critère est analysé sans tenir compte des autres. Dans une analyse multivariée, l'analyse est faite en tenant compte de l'interaction des critères les uns sur les autres. L'analyse univariée permet donc de préciser la relation entre deux variables et l'analyse multivariée de prendre en compte les facteurs de confusion, en ajustant sur ces facteurs.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05.

Le logiciel utilisé est SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA).

III. RESULTATS

III.1. Population de l'étude

L'étude rétrospective a été réalisée du 01 Janvier 2004 au 31 décembre 2017. Un total de 329 patients atteints de PB a été inclus dans l'étude. La population comprenait 187 femmes et 142 hommes. La moyenne d'âge était de 81,98 ans. Les caractéristiques des patients sont décrites dans le Tableau 4.

Caractéristiques	Valeurs
Total de patients	329
Sexe	
Femme	187 (56,8%)
Homme	142 (43,1%)
Age au diagnostic	
<80 ans	101 (30,7%)
>Ou = 80 ans	228 (69,3%)
Age moyen	81,98 (33-104 ans)
Ethnie	
Caucasien	324 (98,4%)
Asiatique	1 (0,3%)
Maghrébin	2 (0,6%)
Hispanique	2 (0,6%)
Vivant en Institution	
Oui	87 (26,4%)
Non	237 (72,0%)
Manquants	5 (1,5%)
Hospitalisation	
Oui	295 (89,6%)
Non	32 (9,7%)
Manquants	2 (0,6%)

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques des patients

III.2. Taux de mortalité

III.2.1. Taux de mortalité à 1 an

Dans notre étude, 87 patients sur 329 sont décédés dans l'année suivant le diagnostic soit une **mortalité à 1 an de 26.7%**. Sur les 87 patients décédés lors de la première année suivant le diagnostic, nous constatons une prédominance pour les femmes : 52 (27%) étaient des femmes et 35 (24%) patients des hommes.

III.2.2. Taux de mortalité à 2 ans

Le nombre de patients décédés dans les deux ans suivant le diagnostic était de 121 patients soit une **mortalité à 2 ans de 37,9%** dont 72 (39%) de femmes et 49 (36%) d'hommes.

III.3. Facteurs pronostiques de décès

III.3.1. Facteurs associés au risque de décès dans l'année suivant le diagnostic

III.3.1.1. Facteurs associés à un risque de décès

Dans l'analyse univariée, le facteur associé à un risque plus élevé de décès dans l'année suivant le diagnostic le plus important était :

- **L'antécédent de démence** avec un risque multiplié par 3,55 (odd ratio (OR) = 3,55, $p < 0,0001$, intervalle de confiance (IC) : 2,09-6,02).

Les autres facteurs significativement associés à un risque de décès plus élevé lors de la première année étaient :

- **L'âge supérieur ou égal à 80 ans** ($p : 0,0006$) ;
- **Les anticorps anti-BP180 supérieur à 200 U/mL** (OR = 2,36, $p : 0,0076$, IC : 1,26-4,43) ;
- **La vie en institution** (OR = 2,3, $p : 0,0022$, IC : 1,35-3,93) ;
- **Les antécédents cardiovasculaires** (OR = 2,08, $p : 0,0066$, IC : 1,23-3,51).

Un antécédent de néoplasie était associé à un risque de décès plus important dans l'année suivant le diagnostic mais le résultat n'était pas significatif (OR = 1,95, $p : 0,0787$, IC : 0,93-4,1).

Les autres comorbidités notamment la maladie de parkinson ainsi que la polymédication (entre 5 et 9 médicaments et supérieur ou égal à 10 médicaments) n'étaient pas associées significativement à un risque de décès plus important dans l'année suivant le diagnostic avec respectivement : $p : 0,6971$ et $p : 0,8461$. De même pour le délai diagnostique, les PNE $>500/mm^3$, les thérapeutiques utilisées et la topographie des lésions, les résultats étaient non significatifs.

En analyse multivariée, on retrouvait :

- Un **score Karnofsky bas** (OR = 1,02, p : 0,0123, IC : 1,01-1,04),
- Un **antécédent de démence** (OR = 3,05, p : 0,0051, IC : 1,40-6,68),
- Un **antécédent de maladies cardiovasculaires** (OR = 2,67, p : 0,0088, IC : 1,28-5,55)
- Les **anticorps anti-BP180 supérieurs à 200 U/mL** (OR = 2,16, p : 0,0358, IC : 1,05-4,44). (Tableau 5).

III.3.1.2. Facteurs associés à un risque de décès plus faible

Dans l'étude, les facteurs significativement associés à un risque moins élevé de décès dans l'année suivant le diagnostic de PB, en analyse univariée étaient :

- La forme « prurigo-like » avec un OR de 0,28 (p : 0,0419, IC : 0,08-0,95) ;
- Le score Karnofsky élevé : chaque augmentation de 10% du score multiplie le risque par 0,96 (OR = 0,96, p < 0,0001, IC : 0,95-0,97) ;

Les résultats importants des analyses univariée et multivariée sont présentés dans le tableau 5.

Facteurs recherchés	Nombre de patients	Nombre de décès à 1 an (%)	OR Analyse univariée	p Analyse univariée	IC Analyse Univariée	Analyse Multivariée
Sexe						
Femme	187	52 (27,8%)	0,86	0,5504	0,52 – 1,41	
Homme	142	35 (24,6%)				
Age			/	<u>0,0006</u>	/	
<80	228	14 (13,86%)				
>80		73 (32,02%)				
Score Karnofsky			<u>0,96</u>	<u><0,0001</u>	<u>0,95-0,97</u>	<u>OR = 1,02</u> <u>p : 0,0123</u> <u>IC : 1,01-1,04</u>
10%	0	0 (0%)				
20%	3	2 (66,7%)				
30%	42	24 (57%)				
40%	50	23 (46%)				
50%	38	12 (32%)				
60%	59	14 (24%)				
70%	41	7 (17%)				
80%	34	3 (8%)				
90%	19	0 (0%)				
100%	16	0 (0%)				
Manquant	27					
Institution						
Oui	87	33 (37,93%)	<u>2,3</u>	<u>0,0022</u>	<u>1,35-3,93</u>	
Non	237	53 (22,36%)				
Manquant	5					
Démence						
Oui	218	43 (43,43%)	<u>3,55</u>	<u><0,0001</u>	<u>2,09-6,02</u>	<u>OR = 3,05</u> <u>p : 0,0051</u> <u>IC : 1,40-6,68</u>
Non	12	39 (17,89%)				
Manquant						
Cardiovasculaires						
Oui	97	35 (36,08%)	<u>2,08</u>	<u>0,0066</u>	<u>1,23-3,51</u>	<u>OR = 2,67</u> <u>p : 0,0088</u> <u>IC : 1,28-5,55</u>
Non	219	47 (21,46%)				
Manquant	13					
AntiBP230<200						
Oui	68	40 (22,1%)	1	0,9944	0,51-1,97	
Non	181					
Manquant	80					
AntiBP230>200						
Oui	18	4 (22,22%)	0,99	0,9809	0,31-3,13	
Non	230	51 (22,17%)				
Manquant	81					
AntiBP180 <200						
Oui	104	19 (18,27%)	0,71	0,2949	0,38-1,34	
Non	139	33 (23,74%)				
Manquant	86					
AntiBP180 >200						
Oui	79	27 (34,18%)	<u>2,36</u>	<u>0,0076</u>	<u>1,26-4,43</u>	<u>OR = 2,16</u> <u>p : 0,358</u> <u>IC : 1,05-4,44</u>
Non	164	25 (15,24%)				
Manquant	86					
AntiBP230						
Oui	85	34 (21,12%)	1,07	0,8245	0,57-2,03	
Non	161					
Manquant	83					

Facteurs recherchés	Nombre de patients	Nombre de décès à 1 an (%)	OR Analyse univariée	p Analyse univariée	IC Analyse Univariée	Analyse Multivariée
AntiBP180						
Oui	185	46 (24,86%)	1,85	0,1099	0,87-3,92	
Non	66	10 (15,15%)				
Manquant	78					
Arrêt DC						
<6 mois	49	4 (8,16%)	0,18	0,0013	0,06-0,51	
Entre 6 et 12 mois	80	9 (11,25%)	0,22	<0,0001	0,1-0,47	
>12	51	2 (3,9%)	0,08	0,0005	0,002-0,32	
Manquant	48					
Nombre de bulles						
<10/j	2	57 (11,06%)	0,86	0,5814	0,5-1,47	
Entre 10 et 30	48	15 (31,25%)	1,31	0,4261	0,67-2,56	
>10/j	45	12 (26,67%)	1,04	0,9086	0,51-2,13	
Manquant	6					
Lésions muqueuses						
Oui	17	4 (44,44%)	0,84	0,7654	0,27-2,65	
Non	305	81 (26,56%)				
Manquant	7					
Prurigo						
Oui	30	3 (10%)	0,28	0,0419	0,08-0,95	
Non	293	82 (27,9%)				
Manquant	6					

Tableau 5 : Résultats de l'analyse univariée et multivariée pour la mortalité à 1 an chez les patients atteints de PB. PR : Polyarthrite Rhumatoïde, I : Insuffisance, Psy : Psychiatrique, ATCD : Antécédents, DC : Dermocorticoïdes

III.3.2. Facteurs pronostiques de décès dans les deux ans suivant le diagnostic

III.3.2.1. Facteurs associés au risque de décès

Dans l'analyse univariée, nous retrouvons les mêmes facteurs significativement associés à un risque de décès plus élevé dans les deux ans suivant le diagnostic que dans l'année suivant le diagnostic :

- **L'antécédent de démence** (OR = 3,48, $p < 0,0001$, IC ; 2,09-5,81) ;
- **La vie en institution** (OR = 2,97, $p < 0,0001$, IC : 1,76-5,01) ;
- **Les antécédents cardiovasculaires** (OR = 1,76, $p : 0,0270$, IC : 1,07-2,92)
- **L'âge supérieur ou égal à 80 ans** (OR = 1,09, $p < 0,0001$, IC : 1,06-1,13).

L'atteinte des membres inférieurs était associée à une tendance de risque plus élevée de décès dans les deux ans suivant le diagnostic mais le résultat n'était pas significatif (OR = 2,36, $p : 0,0558$, IC : 0,98-5,7).

Dans l'analyse multivariée, les facteurs indépendants associés significativement à un risque de décès plus élevé dans les deux années suivant le diagnostic étaient :

- Un **antécédent de démence** (OR = 3,40, p : 0,002, IC : 1,56-7,44),
- Un **antécédent de maladies cardiovasculaires** (OR = 2,29, p : 0,035, IC : 2,29-4,94),
- Un **âge supérieur ou égal à 80 ans** (OR = 2,41, p : 0,041, IC : 1,04-5,61)
- Un **temps de récurrence de 6 à 12 mois après l'arrêt des corticoïdes** (OR = 6,67, p : 0,032, IC : 1,18-33,33)
- Un **arrêt des dermocorticoïdes inférieur à 1 an de traitement**.

III.3.2.2. Facteurs associés à un risque plus faible de décès

Les facteurs associés à un risque plus faible de décès dans les deux années suivant le diagnostic étaient surtout :

- Un score Karnofsky élevé (OR = 0,96, $p < 0,0001$, IC : 0,94-0,97)
- L'atteinte de la tête et du cou (OR = 0,48, p : 0,0194, IC : 0,26-0,89).

Le reste des résultats n'était pas significatif.

Les résultats importants sont présentés en annexe 2

III.3.3. Traitements associés au risque de décès

Les prises médicamenteuses significativement associées à un risque supérieur de décès dans l'année et dans les deux ans suivant le diagnostic étaient :

- Le potassium (OR = 2,82, p : 0,0058, IC : 1,35-5,91 pour un an et OR = 2,47, p : 0,0221, IC : 1,14-5,37 pour deux ans)
- Les diurétiques de l'anse (OR = 3,09, p : 0,0001, IC : 1,75-5,46 pour un an et OR = 2,8, p : 0,005, IC : 1,57-4,98 pour deux ans),
- Les sulfamides hypoglycémifiants (OR = 4,58, p : 0,0403, IC : 1,07-19,64 pour un an).

Les benzodiazépines étaient associées à un risque plus faible de décès dans l'année suivant le diagnostic (OR = 0,051, p : 0,0327, IC : 0,28-0,95).

Les prises médicamenteuses significativement associées à un risque plus faible de décès dans les 2 ans suivant le diagnostic étaient : les antalgiques (OR = 0,56, p : 0,0381, IC : 0,33-0,97) et les benzodiazépines (OR = 0,53, p : 0,0298, IC : 0,3-0,94).

III.4. Caractéristiques épidémiologiques des patients

III.4.1. Incidence

III.4.1.1. Incidence annuelle de la PB dans le Limousin

L'incidence annuelle moyenne en Limousin a été calculée à partir de l'année de diagnostic de la PB pour 329 patients vivant en Limousin. L'incidence moyenne en Limousin pour la PB était de 30,6 pour un million d'habitants de 2004 à 2017 tous âges confondus (Figure 15). Nous constatons, globalement, une légère tendance à l'augmentation de

l'incidence de la PB dans le Limousin au fil des années avec une stabilisation depuis 2012.

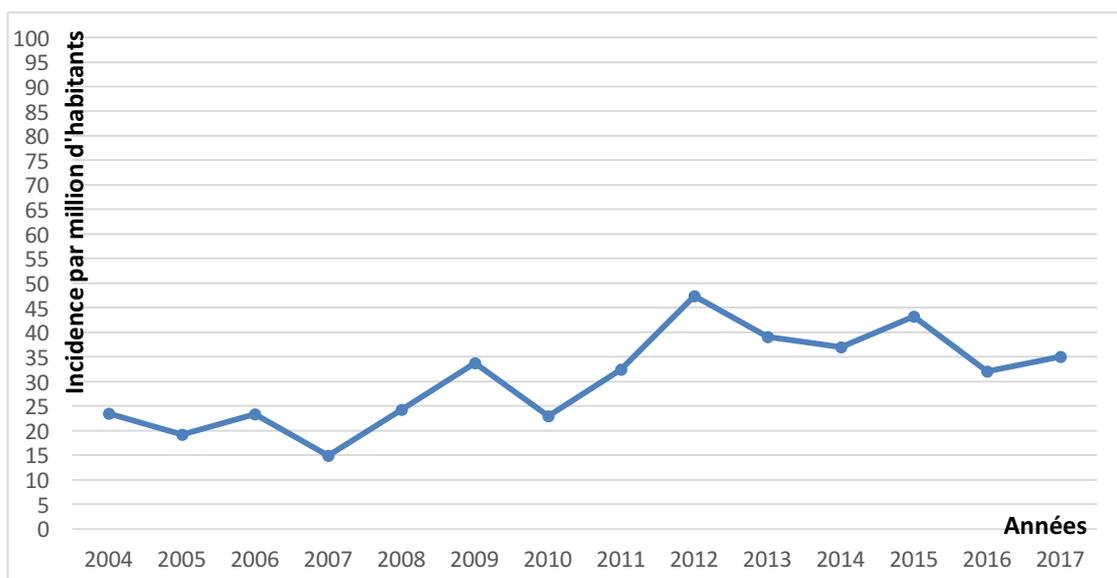


Figure 12 : Incidence de la PB par million d'habitants de 2004 à 2017

III.4.1.2. Incidence annuelle par âge en Limousin

L'incidence de la PB augmente nettement avec l'âge. Dans notre étude, les incidences ont été calculées à partir de sept tranches d'âges : 30 et 39 ans, 40 et 49 ans, 50 et 59 ans, 60 et 69 ans, 70 et 79 ans, 80 et 89 ans, enfin, 90 et 109 ans. L'incidence passait de 55 cas par million d'habitants pour la tranche d'âge de 70 à 79 ans, à 234 cas par million d'habitants pour la tranche d'âge de 80 à 89 ans et à 524 cas par million d'habitants pour celle de 90 ans à 109 ans. Ainsi, elle était multipliée par 9,5 entre la tranche d'âge de 70 à 79 ans et celle de 90 à 109 ans (Figure 16).

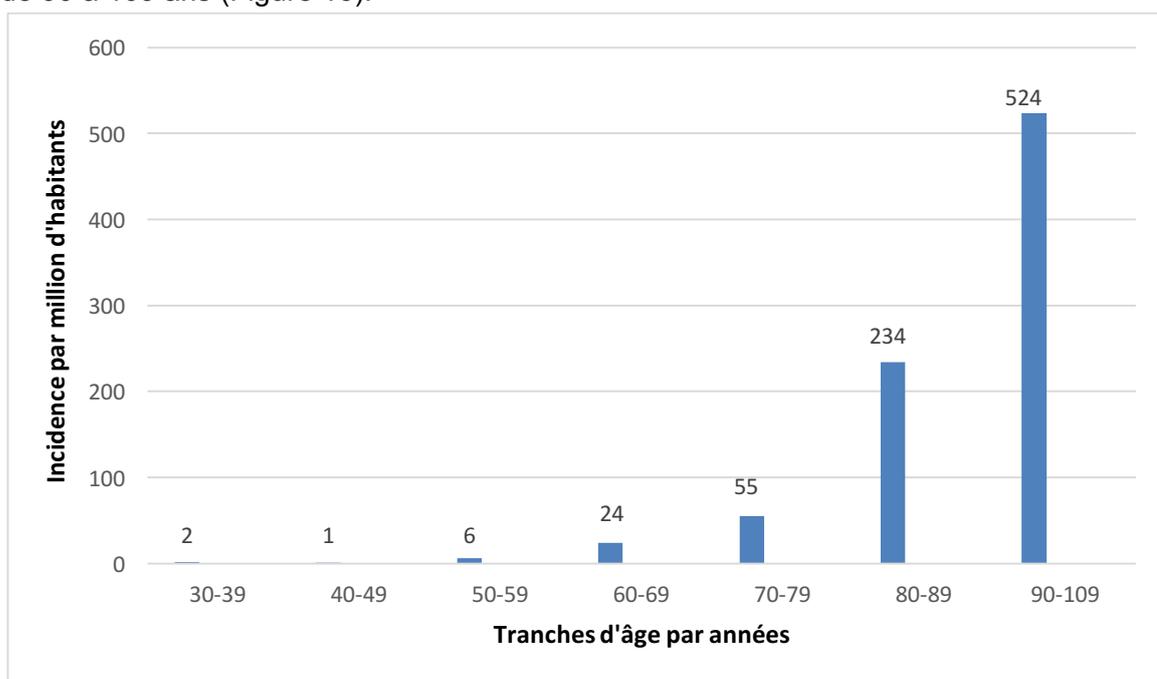


Figure 13 : Incidence cumulée de la PB en Limousin par âge sur 12 années

III.4.2. Prévalence

La prévalence en Limousin en 2017 tous âges confondus de la PB était de 4.47 cas pour 10 000 habitants selon les chiffres de l'INSEE.

III.4.3. Caractéristiques cliniques

III.4.3.1. Délai entre premiers symptômes et diagnostic

Près de 80% des patients ont été diagnostiqués dans les 6 mois suivant les premiers signes de la PB dont 29.5% au cours du premier mois. Les résultats sont présentés dans la figure 17.

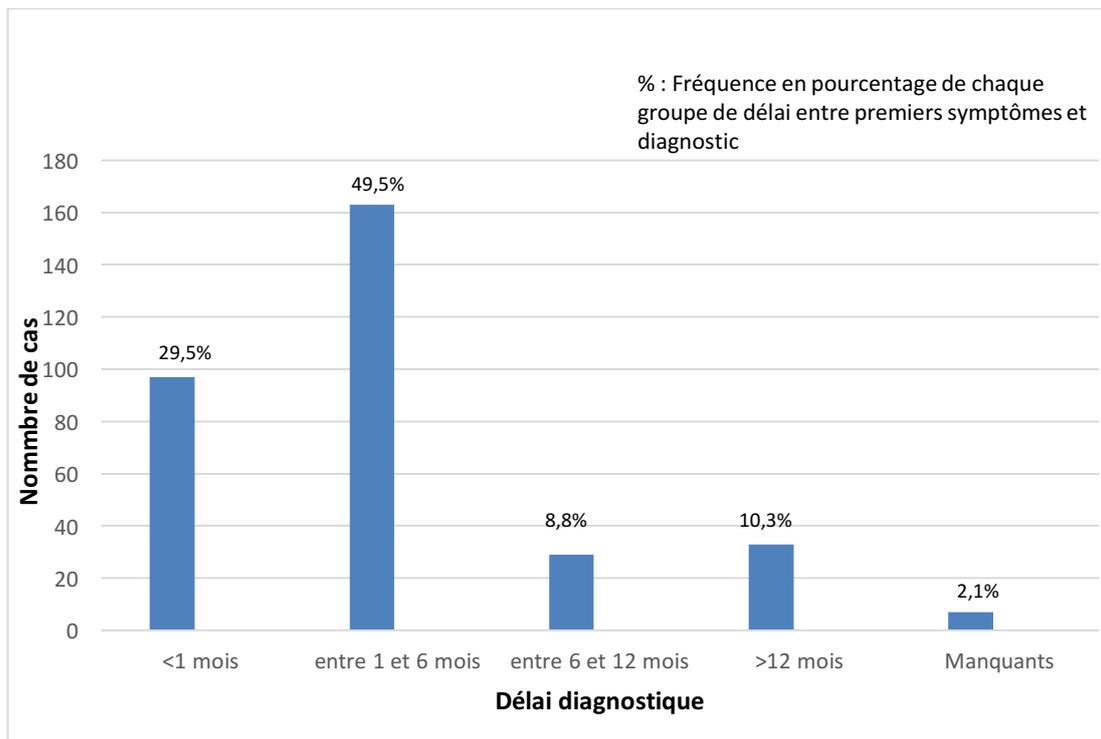


Figure 14 : Délai entre les premiers symptômes et le diagnostic de PB

III.4.3.2. Score Karnofsky

59 patients avaient un score Karnofsky de 60% (incapable de travailler mais capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels), 16 de 100% (capable de mener une activité normale) et 3 de 20% (incapable de s'occuper de lui même). Le nombre de patients par score Karnofsky est présenté dans la figure 18.

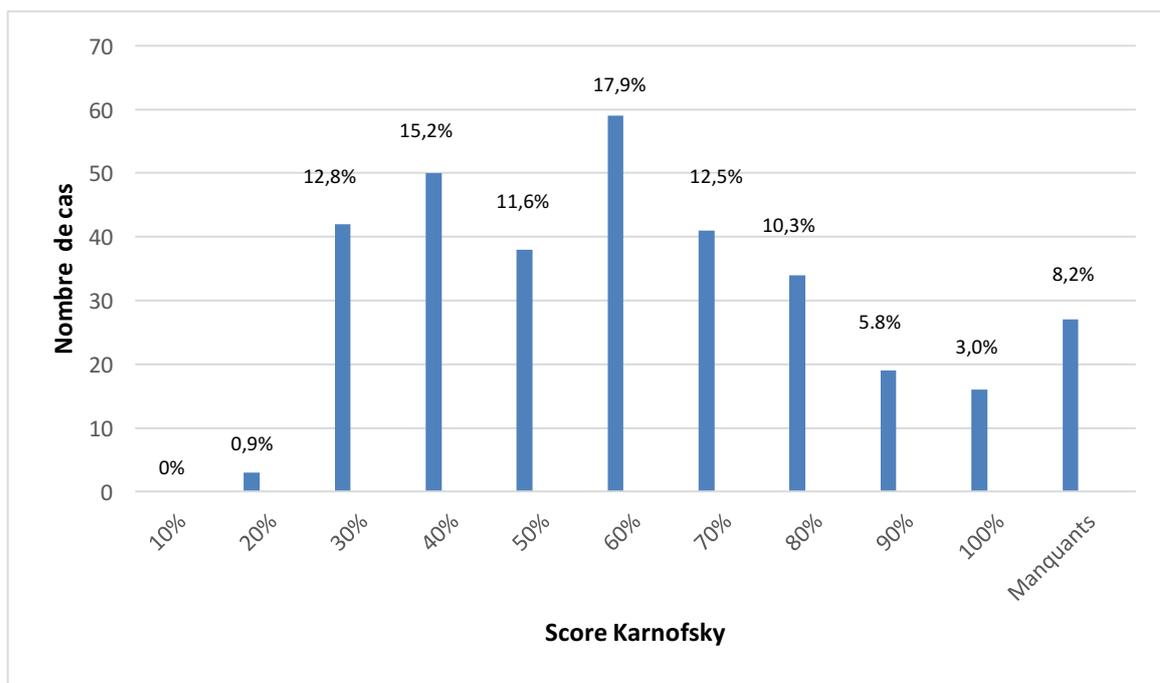


Figure 15 : Répartition des scores Karnofsky des patients

III.4.3.3. Activité de la maladie

Dans l'étude, l'activité de la maladie a été classée en fonction du nombre de nouvelles bulles quotidiennes au moment du diagnostic : <10 nouvelles bulles par jour, entre 10 et 29 nouvelles bulles quotidiennes ou supérieur ou égal à 30 nouvelles bulles par jour. Une maladie sévère était définie par plus de 10 bulles par jour. **Un peu moins d'un tiers des patients présentaient une maladie sévère.**

Le nombre de cas par nombre de bulles est indiqué dans le tableau 6.

Nombre de nouvelles bulles par jour	Nombre de patients
<10	226 (68,7%)
> ou = 10	93 (28,3%)
Entre 10 et 29	48 (14,6%)
> ou = 30	45 (13,7%)
Données manquantes	10 (3,0%)

Tableau 6 : Nombre de patients en fonction du nombre de nouvelles bulles par jour.

III.4.3.4. Formes cliniques de PB

La plupart des patients de l'étude, 205 patients soit **62,3%**, **présentaient une forme classique de PB**. Dix-sept patients (5,2%) avaient une atteinte muqueuse, 9 (2,7%) présentaient des vésicules, 23 (7%) patients présentaient une atteinte dishydrosique, 45 (13,7%) une atteinte urticarienne et 30 (9,1%) du prurigo.

La localisation principale des bulles était sur les membres inférieurs avec 285 patients (82,6%), puis sur les membres supérieurs (265 patients, 80,5%), le tronc (196 patients, 59,6%) et enfin la tête et le cou (69 patients, 21%).

III.4.3.5. Temps d'arrêt des dermocorticoïdes et délai entre l'arrêt des dermocorticoïdes et la rechute de la PB.

Les résultats sont présentés dans le tableau 7.

Temps d'arrêt des corticoïdes locaux :

<6mois	49 patients (15,7%)
Entre 6 et 12 mois	80 patients (25,6%)
>ou égal à 12 mois	51 patients (16,3%)
Données manquantes	48 patients

Délai de rechute après arrêt des corticoïdes locaux:

<6 mois	52 patients (28,9%)
Entre 6 et 12 mois	27 patients (15,0%)
>ou égal à 12 mois	16 patients (8,9%)
Pas de récurrence	85 patients (47,2%)
Données manquantes	48 patients

Tableau 7 : Nombre de patients de l'étude en fonction du temps d'arrêt des dermocorticoïdes et délai entre l'arrêt des dermocorticoïdes et la rechute de la PB.

Les rechutes ont été prises en compte quelque soit le traitement systémique associé aux dermocorticoïdes.

Sur 329 patients, 180 avaient arrêté les dermocorticoïdes. Ce résultat était la conséquence de données manquantes pour 48 patients et des patients décédés avant l'arrêt des dermocorticoïdes.

95 patients sur les 180 ayant arrêté les dermocorticoïdes (52,8%) avaient rechuté. 20 patients sur 55 sous méthotrexate quelques soit la dose avaient rechuté à l'arrêt des dermocorticoïdes, 26 sur 46 patients sous leflunomide et 12 sur 33 patients sous corticothérapie générale.

Le délai moyen de rechute était de 7,8 mois après l'arrêt des dermocorticoïdes.

III.4.4. Caractéristiques biologiques

III.4.4.1. Polynucléaires éosinophiles (PNE)

Dans notre étude, 184 patients (59,5%) avaient des PNE inférieurs à 500/mm³, 125 (40,5%) des PNE supérieurs à 500/mm³. Le dosage n'avait pas été effectué chez 20 patients.

III.4.4.2. Anticorps anti-BP

Les anticorps anti-BP230 ont été cherchés chez 246 patients et ont été retrouvés chez 86 patients soit 35% dont 68 inférieurs à 200 U/mL, 18 supérieurs à 200 U/mL.

185 patients avaient des anticorps anti-BP180 positifs sur 251 patients testés soit 73,7%, 104 inférieurs à 200 U/mL ; 79 supérieurs à 200 U/mL et 2 patients pour lesquels les valeurs étaient manquantes.

Il a été retrouvé les deux types d'anticorps dans le sérum de 78 patients (31,7% des patients).

III.4.4.2.1. Facteurs cliniques associés aux anticorps anti-BP230

Les facteurs significativement associés à la présence d'anticorps anti-BP230 dans le sérum sont présentés dans le tableau 8. Plus on augmente en âge plus on a de chance d'avoir des anticorps anti- BP230 dans le sérum.

Les autres facteurs avec une tendance à l'association à des anticorps anti-BP230 présents dans le sérum étaient : le score Karnofsky, l'antécédent d'hémopathie et d'insuffisance rénale et la présence de lésions sur la tête et le cou.

Facteurs associés aux anti BP230	<i>p</i>
Age	0,0004
Institution	0,0192
Dyslipidémie	0,0258
Lésions muqueuses	0,05
Plaques urticariennes	0,0349

Tableau 8 : Facteurs associés à la présence d'anticorps anti-BP230 dans le sérum.

Il faut noter que le taux d'anticorps anti-BP230 supérieur à 200 U/mL n'était pas significativement associés au nombre de nouvelles bulles quotidiennes (inférieur à 10, entre 10 et 29 et supérieur ou égal à 30) et aux lésions muqueuses.

III.4.4.2.2. Facteurs cliniques associés aux anticorps anti-BP180

Les facteurs significativement associés à la présence d'anticorps anti-BP180 dans le sérum sont présentés dans le tableau 9. Les autres facteurs avec une tendance à

l'association à des anticorps anti-BP180 présents dans le sérum étaient : un traitement par méthotrexate inférieur à 7,5 mg/semaine et aucun traitement ($p = 0,0893$)

Facteurs associés aux anti BP180	p
Institution	0,0171
Démence	0,0248
Membres supérieurs	0,0028
Nombre de bulles entre 10 et 30	0,0285
Dishydrose	0,0378

Tableau 9 : Facteurs associés à la présence d'anticorps anti-BP180 dans le sérum

Le taux d'anticorps anti-BP180 supérieur à 200 U/mL dans le sérum était significativement associé à un risque d'avoir un nombre de nouvelles bulles quotidiennes entre 10 et 29 (OR = 2,96, $p : 0,0029$, IC : 1,45-6,05) et d'avoir un nombre de nouvelles bulles quotidiennes supérieur ou égal à 30 (OR = 4,94, $p : 0,0001$, IC : 2,29-10,65). Il n'y avait pas d'association significative entre la présence de lésions muqueuses et un taux d'anticorps anti-BP180 supérieur à 200 U/mL.

De même, il y avait moins de chance d'avoir un nombre de nouvelles bulles quotidiennes inférieur à 10 si le taux d'anticorps anti-BP180 était supérieur à 200 U/mL (OR = 0,21, $p < 0,0001$, IC : 0,12-0,38).

III.4.5. Comorbidités

La comorbidité la plus courante dans notre population était la **démence** retrouvée chez 30,1% des patients. La démence la plus fréquemment retrouvée était celle due à la maladie d'Alzheimer suivie de la démence d'origine vasculaire. Les **maladies cardiovasculaires** étaient, ensuite, retrouvées chez 29,5% des patients (incluant notamment dans la majorité des cas l'hypertension artérielle, les syndromes coronariens aigus, et les accidents vasculaires cérébraux). Puis, elles étaient suivies par le **diabète** (23,4% des patients) ; les **troubles psychiatriques** (17,6% des patients) où l'on retrouvait surtout les troubles dépressifs et bipolaires et dans une moindre mesure les troubles psychotiques ; les **dyslipidémies** (16,1% des patients) ; les **néoplasies** (10,3% des patients) et les **dysthyroïdies** et la **maladie de Parkinson** (9,4% des patients).

Parmi les néoplasies, la plus fréquente était la néoplasie prostatique retrouvée chez 11 patients des 34 patients atteints de néoplasie, puis l'adénocarcinome colique (6 patients), l'adénocarcinome mammaire (5 patients) et le méningiome, le cancer du rein et de l'utérus retrouvés chez 3 patients chacun. Deux patients avaient un antécédent de mélanome.

Les hémopathies étaient retrouvées chez 8 patients (2,4%), et la sclérose en plaques chez 1 patient (0,3%). L'association psoriasis et PB était retrouvée chez 6 patients (1,8%).

Les résultats sont présentés dans la figure 19.

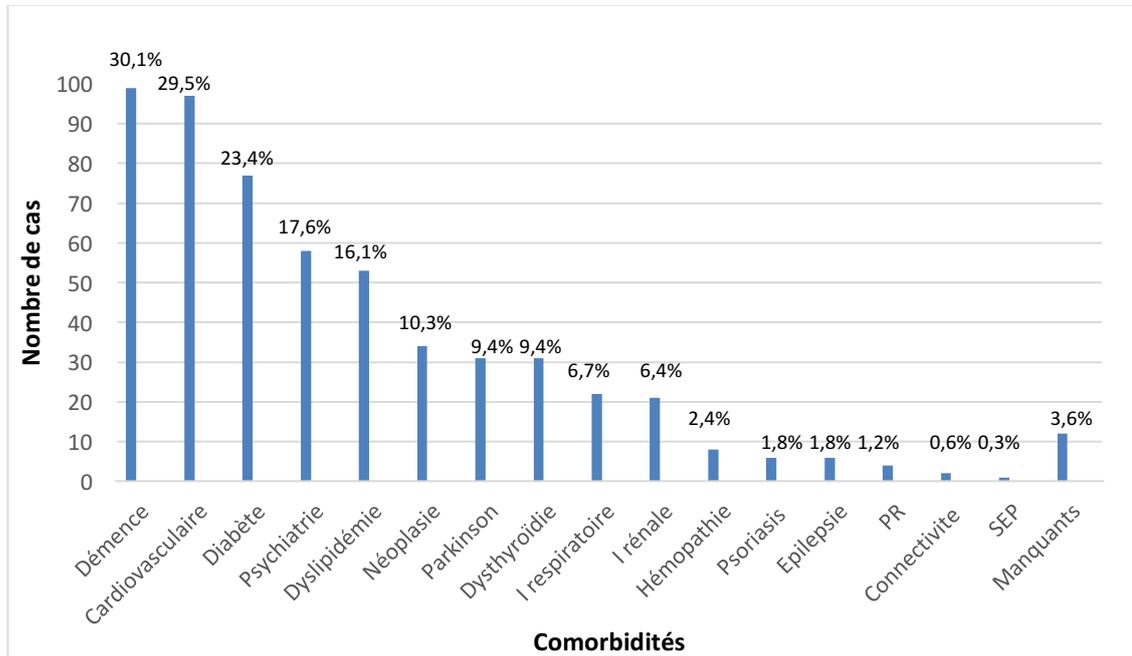


Figure 16 : Nombre de cas par comorbidité retrouvé dans la population de l'étude
PR : Polyarthrite Rhumatoïde ; SEP : Sclérose en plaques ; I : Insuffisance

III.4.6. Traitements habituels du patient

Les prises médicamenteuses ont pu être précisées pour 296 patients sur 329. Les médicaments les plus fréquents au moment du diagnostic étaient les antiagrégants plaquettaires (38,18%), les antihistaminiques (34,79%), les antalgiques non morphiniques (30,07%) puis les benzodiazépines (28,72%) et les laxatifs osmotiques (26,01%). La liste de ces traitements figure dans le tableau en annexe 3.

III.4.7. Thérapeutiques spécifiques de la PB

En fonction des années et de l'évolution des traitements, plusieurs types de traitements ont été utilisés. La grande majorité des patients recevaient un traitement par corticoïdes locaux (313 patients soit 95% de la population de l'étude). 195 patients soit **59,3% ont eu un traitement par dermocorticoïdes seuls**. Puis, pour les autres, en cas de résistance ou de dépendance, la seconde thérapeutique la plus utilisée en association aux corticoïdes locaux étaient le méthotrexate chez 55 patients (16,8%) (5 patients avaient reçu une dose inférieure à 7,5 mg/semaine, 38 patients une dose entre 7,5 et 10 mg/semaine, 12 une dose supérieure à 10 mg/semaine). La corticothérapie orale a été utilisée chez 33 patients (10,0%), 23 à une posologie inférieure à 40 mg/jour et 10 à une posologie supérieure à 40 mg/jour. A noter que de l'année 2006 à 2013, 46 patients (14,0%) ont été traités par leflunomide (ARAVA®). Il s'agit d'un traitement immunosuppresseur qui inhibe l'enzyme humaine dihydro-orotate déshydrogénase (DHODH) et a une action anti-prolifératrice.

La proportion de chaque traitement utilisé chez les patients inclus dans l'étude est présentée dans la figure 20. Si plusieurs traitements avaient été utilisés chez un même patient, le patient était compté pour chacun de ces traitements.

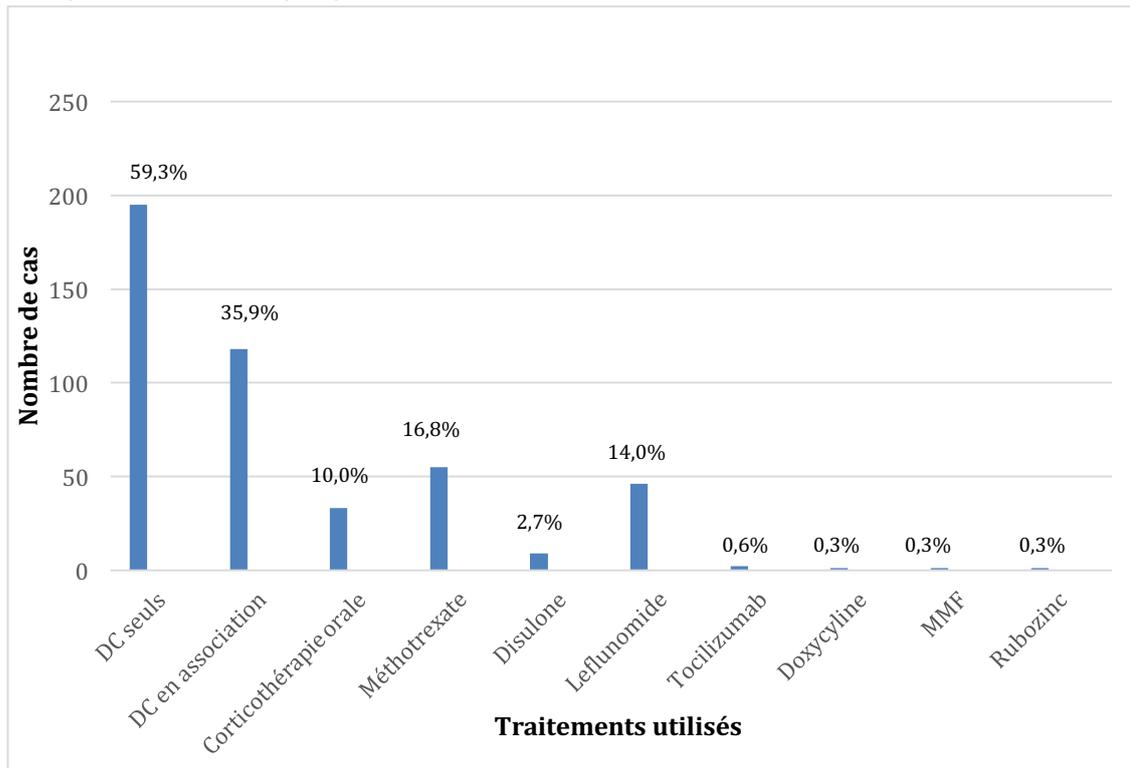


Figure 17 : Nombre de cas ayant utilisé chaque traitement parmi les 329 patients atteints d'une PB

DC : Dermocorticoïdes ; MMF : Mycophénolate Mofétil

III.5. Facteurs pronostiques de la PB autres que le décès

III.5.1. Facteurs associés à une rechute plus fréquente

III.5.1.1. Facteurs associés à un risque plus élevé de rechute

Les facteurs associés significativement à un risque plus élevé de récurrence étaient :

- Le **score Karnofsky bas** : OR = 1,02, p : 0,019, IC : 1,01-1,03 ;
- Un **traitement par Leflunomide** : OR = 3,81, p < 0,0001, IC : 1,94-7,48 ;
- **Arrêt des dermocorticoïdes dans les 6 mois suivant l'initiation** : OR = 2,09, p : 0,0251, IC : 1,1-3,98.

D'autres facteurs étaient associés à un risque de récurrence sans être significatifs :

- La présence d'anticorps anti-BP230 dans le sérum : OR = 1,82, p : 0,061, IC : 0,98-3,38 ;
- Un psoriasis associé : OR = 8,05, p : 0,0640, IC : 0,86-73,09.

III.5.1.2. Facteurs associés à un risque plus faible de rechute

Dans notre étude, il n'y avait pas de facteurs pertinents associés à un risque plus faible de rechute.

III.5.2. Facteurs associés à une maladie multi-bulleuse (> 10 nouvelles bulles par jour)

Les facteurs significativement associés à une maladie multi-bulleuse sont présentés dans le tableau 10

Facteurs associés	Résultats statistiques
Taux de polynucléaires éosinophiles supérieur à 500/mm ³	OR = 2,2, p : 0,0036, IC : 1,29-3,75
L'hospitalisation	OR = 12,41, p : 0,0141, IC : 1,66-92,75
Présence des anticorps anti-BP180	OR = 2,88, p : 0,0051, IC : 1,37-6,05
Taux anti-BP180 supérieurs à 200 U/mL	OR = 5,46, p <0,0001, IC : 2,98-9,99
Corticothérapie orale supérieure à 40 mg/jour	OR = 3,87, p : 0,0396, IC : 1,07-14,06
Méthotrexate supérieur à 7,5 mg par semaine	OR = 3,64, p : 0,0311, IC : 1,12-11,78
Rechute dans les 6 à 12 mois après l'arrêt des dermocorticoïdes	OR = 2,6, p : 0,0205, IC : 1,16-5,82
L'atteinte de la tête et cou	OR = 3,16, p <0,0001, IC : 1,8-5,53
L'atteinte des membres supérieurs	OR = 6,34, p : 0,0006, IC : 2,22-18,11
L'atteinte des membres inférieurs	OR = 4,51, p : 0,0149, IC : 1,34-15,18
L'atteinte du tronc	OR = 4,21, p <0,0001, IC : 2,31-7,68
Le prurit	OR = 2,45, p : 0,0027, IC : 1,37-4,41

Tableau 2 : Facteurs associés à une maladie multi-bulleuse

D'autres facteurs étaient associés à un risque moins élevé d'avoir une maladie multi-bulleuse mais les résultats n'étaient pas significatifs :

- L'âge (OR = 0,98, p : 0,0679, IC : 0,96-1) ;
- La vie en institution (OR = 0,59, p : 0,0775, IC : 0,93-1,06) ;
- La prise en charge libérale (OR = 0,35, p : 0,0547, IC : 0,12-1,02)

Pour finir, les médicaments les plus fréquemment associés à un nombre de nouvelles bulles quotidiennes supérieur à 10 étaient :

- Les antiagrégants plaquettaires : 37,5%,
- Les inhibiteurs calciques : 31,25%,
- Les antihistaminiques : 31,25%,
- Les antalgiques : 31,25%,
- Les benzodiazépines : 27,08%,
- Les bêta-bloquants : 22,92%,
- Les statines : 20,83%.

Il faut noter que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine étaient plus fréquemment associés à un nombre de bulles quotidiennes supérieur à 30 (26,67%).

IV. DISCUSSION

En prolongement des études précédentes, nos données confirment que la PB est associée à un taux de mortalité significatif. Dans notre cohorte rétrospective de 329 patients, nous avons trouvé un **taux de mortalité à un 1 an et 2 ans de 26,7% et de 37,9% respectivement**. De plus, cette étude présente les résultats d'une analyse multivariée sur les facteurs associés liés au risque de décès dans l'année et dans les 2 ans suivant le diagnostic.

IV.1. Population de l'étude

IV.1.1. Effectif de l'étude

La population de l'étude est représentative des données de la littérature. Les critères d'inclusion sont basés sur des critères cliniques et histologiques utilisés en routine et sont les mêmes que ceux retenus dans les précédentes études épidémiologiques de PB en Europe (16,28,40).

329 patients ont été inclus dans l'étude, ce qui correspond à un nombre de patients important en comparaison avec d'autres études sur les facteurs pronostiques de la PB. Seulement quatre études sur les facteurs pronostiques de la PB avaient des effectifs plus hauts que la nôtre : la méta-analyse de Kridin et al. (4) de 2018 qui regroupait 1736 patients, la méta-analyse de Liu et al. (20) de 2017 comprenant 2499 patients et deux études épidémiologiques rétrospectives (celle de Cai et al. (44) regroupant 359 patients (2013) et celle de Rzany et al. (11) incluant 369 patients). Le recrutement des patients a été réalisé dans un centre de référence des pathologies bulleuses permettant d'avoir un nombre plus important et ainsi de regrouper une grande partie des cas du Limousin.

IV.1.2. Age moyen

La moyenne d'âge de notre population était de **81,98 ans** au moment du diagnostic. Cet âge moyen est aux alentours de ceux trouvés dans les précédentes études françaises mais dans la partie haute de la fourchette d'âge décrite habituellement dans la littérature. Cela peut s'expliquer par le fait que la population est plus âgée en Limousin que dans le reste de la France (source INSEE (<https://www.insee.fr/fr/statistiques/1906664?sommaire=1906743>) et ORS Limousin). Pour exemple, dans l'étude multicentrique de Joly et al. (103) de 2002 incluant le centre de Limoges, la moyenne d'âge était de 81 ans. Seulement, deux études françaises ont eu une moyenne d'âge supérieure à la nôtre : l'étude de Joly et al. (1), de 2012 avec une moyenne d'âge de 82,1 ans (multicentrique incluant le centre de Limoges) et celle de Joly et al. (7) de 2005, avec une moyenne d'âge de 82,6 ans (multicentrique mais n'incluant pas le centre de Limoges).

Par ailleurs, la moyenne d'âge de notre étude est supérieure à celle de la plupart des séries européennes autres que françaises (moyenne d'âge des études européennes de 77,5 ans) (2,5,6,11,12,17,18,182,183) et est plus haute que celle des études asiatiques (moyenne d'âge de 71,4 ans) (44,45,178,184,185). Cette différence peut être expliquée par le fait que la

population française est plus âgée en France que dans les pays asiatiques. En effet, la proportion de la population âgée de plus de 65 ans en France en 2017 était de 20% contre en moyenne 11,75% dans les pays asiatiques (données de la banque mondiale).

Il est intéressant de noter que, sauf pour les séries suisses, on constate une augmentation de la moyenne d'âge des PB en Europe. En effet, l'âge moyen des patients atteints de PB est passé de 74 ans dans les séries publiées en 1995 à 77 ans dans la série de Rzany et al. en 2002 (11), jusqu'à 81 et 83 ans dans les séries publiées par la suite (5,8,14,37) et dans la présente étude.

Aucun cas de PB chez l'enfant n'a été observé pendant la période étudiée.

IV.1.3. Sex-ratio

Dans notre étude, le sex-ratio est en faveur des femmes. En effet, nous avons 187 femmes soit 56,8% contre 142 hommes. Ce nombre correspond à la majorité des descriptions de la littérature européenne (5,37,103,186). Pour exemple, dans la méta-analyse de Kridin et al. qui comprend dix études, neuf études avaient un sex-ratio en faveur des femmes allant de 50% à 60,2% (4).

IV.2. Mortalité

IV.2.1. Taux de mortalité

Dans notre étude, la **mortalité à 1 an était de 26.7%**. Sur les 87 patients décédés lors de la première année suivant le diagnostic, nous constatons une prédominance pour les femmes : 52 étaient des femmes et 35 patients des hommes. Le nombre de patients décédés dans les deux ans suivant le diagnostic était de 121 patients soit une **mortalité à 2 ans de 37,9%**.

Selon les études, le taux de mortalité à un an varie de 6% à 41% (1,2,5,7–19,46) avec une grande hétérogénéité entre les études européennes et les études réalisées aux Etats-Unis. En effet, les études européennes retrouvent une mortalité à un an suivant le diagnostic de 13% à 41% (1,2,5,7–12), plus élevée que dans les études faites aux Etats-Unis : 6 à 28% (13–15,46). Les taux de mortalité à un an dans les séries françaises se situent entre 26 et 41%. Notre résultat se situe plutôt dans la fourchette des études françaises. Les taux de mortalité selon les études son présentés dans le tableau 11.

Etudes En gras et en bleu études prospectives	Lieu	Période	Nombre de patients	Age moyen (année)	Mortalité à 1 an (%)	Mortalité à 2 ans (%)
France						
✓ Bernard et al. (10)	France	1987-1992	78	80	38	/
✓ Roujeau et al. (9)	France	1985-1992	217	79	41	51
✓ Joly et al. (103)	France	1996-1998	341	81	31	/
✓ Joly et al. (7)	France	2005	170	81	26	/
✓ Joly et al. (1)	France	2004-2012	312	82	38	/
✓ Notre étude	France	2004-2017	329	82	27	33
Europe						
✓ Venning et Wojnarowska (183)	Royaume-Uni	1975-1988	82	74	19	/
✓ Rzany et al. (11)	Allemagne	1987-1997	369	77	29	/
✓ Garcia-Doval et al. (12)	Espagne	1998-1999	26	77	40	/
✓ Gudi et al. (182)	Ecosse	1991-2001	83	79	25	/
✓ Cortés et al. (6)	Suisse	2001-2002	115	76	21	28
✓ Cortés et al. (2)	Suisse	1990-2003	60	80	27	37
✓ Langan et al. (5)	Royaume-Uni	1996-2006	869	80	19	/
✓ Gual et al. (18)	Espagne	1990-2010	101	78	13	/
✓ Försti et al. (17)	Finlande	1985-2012	198	78	17	30
✓ Serwin et al. (16)	Pologne	1999-2012	122	/	32	/
✓ Kalinska et al. (19)	Pologne	2000-2013	205	76	22	31
Etat-Unis						
✓ Fivenson et al. (120)	Cincinnati	1994	18	78	12	/
✓ Colbert et al. (13)	Milwaukie	1997-2002	37	77	11	/
✓ Parker et al. (14)	Etats-Unis	1998-2003	223	75	23	37
✓ Brick et al. (15)	Minnesota	1960-2009	87	75	19	32
Asie						
✓ Zhang et al. (184)	Chine	2005-2010	94	71	23	/
✓ Li et al. (185)	Chine	1991-2011	140	67	13	20
✓ Cai et al. (44)	Singapoure	2004-2009	359	76	27	38
✓ Lee et Kim (178)	Corée	1993-2013	168	69	19	29
✓ HW Jeon et al. (45)	Corée	2006-2013	103	74	18	28
Moyen-Orient						
✓ Kridin et al. (187)	Israël	2000-2015	287	78	27	/

Tableau 11 : Mortalité après diagnostic de la PB dans les différentes études publiées

Notre mortalité à un an et à deux ans confirme le mauvais pronostic des patients atteints de PB. Il est probable que le taux de mortalité légèrement inférieur observé dans les séries britannique et suisse est en partie dû au nombre important de patients perdus de vue (34% (5) et 18% (6)). De plus, le faible taux de mortalité des patients rapportés dans certaines séries est principalement lié à un âge plus jeune des patients, en particulier dans les séries suisse et américaine. En effet, l'âge moyen des patients atteints de PB dans les séries de Parker et al. aux Etats-Unis (14) et de Cortés et al. en Suisse (6) était respectivement de 75,2 ans et 76,4 ans, contre 82 ans dans notre série. Enfin, les séries suisses comprenaient les enfants, réduisant ainsi le taux de mortalité.

On pourrait aussi, émettre l'hypothèse que la mortalité élevée constatée dans les séries actuelles par rapport aux études faites aux Etats-Unis pourrait être due à un biais de recrutement. Une autre hypothèse émise est que les patients des études européennes pourraient être plus âgés avec un état général plus défavorisé étant donné que ces études sont essentiellement réalisées dans un cadre strictement hospitalier, excluant les patients suivis exclusivement en libéral.

Après contact auprès des laboratoires anatomopathologistes privés du Limousin, une dizaine de PB avec des critères histologiques confirmés sont diagnostiquées en ville et par an. Ce nombre est plutôt en désaccord avec un biais de recrutement. De même, l'étude de Joly et al. réalisée de 2004 à 2012 dans les trois centres de référence des dermatoses bulleuses auto-immunes (1) a testé cette hypothèse : dans l'ensemble, 87% des cas incidents de PB avaient été dirigés vers des centres de dermatologie hospitaliers, contre seulement 13% des cas exclusivement gérés par des dermatologues en cabinet. Les patients dirigés vers des centres de dermatologie hospitaliers étaient légèrement plus âgés (83,0 contre 80,7 ans) et légèrement en moins bonne santé (indice de Karnofsky moyen de 60% contre 68%) que les patients gérés par des dermatologues en cabinet. Ces résultats montraient donc que presque tous les patients atteints de PB étaient dirigés vers des centres de dermatologie hospitaliers en France et que les légères différences entre les patients PB adressés à l'hôpital et ceux référés aux dermatologues en cabinet ne plaident pas en faveur d'un biais de recrutement substantiel. De plus il a été montré dans cette étude que seulement 3% des patients atteints de PB avaient été référés dans les centres comme centres de soins tertiaires, contre 25 et 30% des patients atteints de pemphigus et de pemphigoïde cicatricielle, respectivement. Cela s'explique d'abord par le très grand âge de la plupart des patients PB en France, ce qui rend leur transport difficile d'une région à l'autre ; deuxièmement par le fait que le traitement est bien standardisé en France (presque tous les patients étant traités avec des corticostéroïdes topiques). Le recrutement local quasi exclusif des patients PB ne plaide pas en faveur d'un biais de recrutement substantiel.

Enfin, dans notre étude la mortalité était plus haute chez les femmes que chez les hommes. Ce résultat est en concordance avec les autres études (1).

IV.2.2. Causes de décès

Les causes de décès n'ont pas été recherchées dans cette étude. Notre mortalité peut s'expliquer principalement par le vieillissement, aux conditions médicales associées et aux effets secondaires des traitements (7,8,11,179). Dans la littérature, les causes de décès sont en premier lieu les sepsis (principalement les infections respiratoires suivies des infections urinaires et des sepsis cutanés), les maladies cardiovasculaires (syndrome coronarien aigu,

insuffisance cardiaque), les accidents vasculaires cérébraux, les néoplasies, l'insuffisance rénale chronique et les troubles neurologiques (6,7,9,16,44,46,182). Les décès dus aux maladies cardiovasculaires et aux accidents vasculaires cérébraux peuvent s'expliquer par l'inflammation chronique et l'utilisation de corticostéroïdes comme facteurs contribuant à l'athérogenèse.

IV.3. Facteurs pronostiques de décès

Dans notre étude, nous avons identifié les facteurs associés à une mortalité plus élevée dans l'année et les deux ans suivant le diagnostic en analyses univariées et multivariées. Nous avons choisi d'évaluer également les facteurs associés au décès dans les deux ans suivant le diagnostic car la plupart des études sur les facteurs pronostiques de la PB se limitent à la première année (7–11,18,103,181,184) et quelques unes à la mortalité globale (2,6,14,44,185).

IV.3.1. Facteurs associés à un risque de décès plus élevé

IV.3.1.1. Age

Nous avons choisi de dichotomiser l'âge en inférieur à 80 ans et supérieur ou égal à 80 ans comme dans la plupart des études européennes sur les facteurs pronostiques de la PB (2,6,11,18) par rapport aux études réalisées en Asie ou aux États-Unis où l'âge est séparé à 77 ans (14,44).

Nous avons trouvé une **association entre l'âge supérieur ou égal à 80 ans et le risque de décès** : résultat significatif uniquement en analyse univariée pour le risque de décès à 1 an et résultat significatif en analyses univariées (OR = 1,09) et multivariées (2,41) pour le risque de décès dans les 2 ans suivant le diagnostic ; ce qui suggère qu'il s'agit d'un facteur pronostique indépendant. Ce résultat est en accord avec les données de la littérature. En effet, l'âge, en particulier supérieur à 80 ans est le facteur de risque le plus souvent retrouvé : quatorze études retrouvent qu'un âge élevé est un facteur associé à un risque plus élevé de décès pour la PB en particulier dans l'année suivant le diagnostic (2,6,7,9,11,14,15,18,19,44,45,181,184,185) avec des risques relatifs allant de 1,05 à 14,79 (notre étude OR = 2,41). Enfin, une méta-analyse de Liu et al. a montré à partir de 10 études un risque relatif cumulé de 1,63 (IC : 1,34-1,97) d'un âge avancé sur le pronostic de la PB (20).

Il faut noter, qu'il y a une seule étude qui n'a pas montré d'association significative entre le risque plus élevé de décès à 1 an et l'âge avancé : l'étude de Bernard et al. de 1995 (10).

Enfin, l'âge moyen de notre étude est supérieur à l'âge moyen de décès des hommes en Limousin (78,5 ans en 2015) et en France (78,5 ans entre 2007 et 2017) mais inférieur à l'âge moyen de décès des femmes en Limousin (85 ans) et en France (84,9 ans) (données INSEE).

IV.3.1.2. Démence

Dans notre étude, un antécédent de démence est retrouvé comme un facteur significativement associé à un risque plus élevé de décès dans l'année et les 2 ans suivant le diagnostic en analyses univariée et multivariée (OR = 3,05 et 3,40). L'antécédent de démence incluait tout type de démence (par exemple de la démence par maladie d'Alzheimer à la démence d'origine vasculaire).

Ce résultat est également en accord avec les données de la littérature même si celui-ci reste controversé. En effet, sur onze études ayant recherché si la démence était un facteur associé au décès : cinq ont trouvé qu'il s'agissait d'un facteur indépendant de décès plus élevé lors de la première année suivant le diagnostic avec des résultats significatifs en analyse multivariée (2,6,14,19,185), trois ont seulement trouvé des résultats significatifs en analyse univariée (7,9,44) et trois n'avaient pas d'association significative (18,45,178). Parmi les six études ne retrouvant pas d'association significative en analyse multivariée, cinq études avaient un effectif plus faible que la nôtre. Les risques relatifs allaient de 1,71 à 4,84.

Cependant, la méta-analyse récente de Liu et al. retrouvait un risque relatif cumulé de 2,01 (IC : 1,22-3,33) ce qui est en accord avec nos résultats (OR = 3,05) (20).

Comme vu précédemment, la démence est liée à la PB en raison d'une immunoréactivité contre les anticorps anti-BP180 qui, avec certains déclencheurs supplémentaires, entraînent une auto-immunité cutanée (19). Par ailleurs, il est probable que l'antécédent de démence ait contribué à l'aggravation de l'état général de certains patients et à la diminution du score de Karnofsky et ainsi il est associé à une augmentation de la mortalité (18). De plus, les patients atteints de troubles neurodégénératifs sont connus pour avoir une perméabilité accrue de la barrière hémato-encéphalique, ce qui peut faciliter la génération et le croisement d'auto-anticorps anti-BP dans la périphérie, aggravant les lésions cutanées. Ainsi, on ne sait toujours pas si la maladie neurologique elle-même pourrait augmenter le risque de mortalité ou si le risque accru est conféré par une déficience fonctionnelle et une autonomie réduite résultant d'une maladie neurologique (20).

IV.3.1.3. Antécédent cardiovasculaire

Tout comme la démence, un antécédent cardiovasculaire est retrouvé comme un facteur significativement associé à un risque plus élevé de décès dans l'année et les 2 ans suivant le diagnostic en analyses univariée et multivariée, dans notre étude (OR = 2,29 et 2,67 respectivement).

Dans la littérature, onze études ont évalué l'association entre antécédents cardiovasculaires et risque plus élevé de décès : six études ont retrouvé un résultat significatif en analyse multivariée (10,14,19,44,178,184) et trois des résultats non significatifs (2,18,20,20). De plus, la méta-analyse de Liu (20) a montré que les patients avec un antécédent cardiovasculaire avait deux fois plus de risque de décès.

Ainsi, notre résultat concorde avec la littérature : un antécédent cardiovasculaire est un facteur indépendant associé à un risque plus élevé de décès dans la PB. Les décès dus aux maladies cardiovasculaires peuvent s'expliquer par l'inflammation chronique et l'utilisation de corticostéroïdes comme facteurs contribuant à l'athérogenèse. De plus, bien que le mécanisme pathologique ne soit pas clair, les diurétiques, qui sont couramment utilisés dans l'insuffisance cardiaque, se sont avérés être un facteur de risque de développement et d'aggravation de la PB chez les personnes âgées et ont contribué à un risque de mortalité

plus élevé (37). Dans notre étude, nous avons trouvé une relation significative entre l'utilisation de diurétique de l'anse et le risque augmenté de décès. Ainsi, l'association entre l'insuffisance cardiaque et l'augmentation de la mortalité dans la PB justifie une investigation plus poussée.

IV.3.1.4. Score Karnofsky

Nous avons choisi d'évaluer l'état général du patient à partir du score Karnofsky. Nous avons trouvé qu'un score de Karnofsky bas est associé significativement à un risque plus élevé de décès en analyses univariées et multivariées (OR = 1,02) dans l'année suivant le diagnostic et seulement en analyse univariée dans les 2 ans suivant le diagnostic. Cependant l'OR étant proche de 1 en analyse multivariée, ce résultat est à nuancer et devra être confirmé par des futures études.

Sur les trois études ayant recherché une association entre le score Karnofsky et le risque de décès plus élevé dans la première année suivant le diagnostic de PB, une seule a retrouvé une association significative en analyse multivariée avec un risque relatif de 1,62 (IC = 1,37-1,92) (7) et une n'a pas retrouvé de résultat significatif (11).

Les cinq autres études sur les facteurs pronostiques de la PB, qui ont évalué l'état général du patient, l'ont fait en fonction du Performance Status et ont retrouvé des résultats significatifs pour son association à un risque plus élevé de décès dans la première année (9,10,15,44,184).

Nos résultats et la littérature ont donc montré que l'état général du patient est un facteur indépendant associé à un risque plus élevé de décès la première année suivant le diagnostic.

IV.3.1.5. Les anticorps anti-BP circulants

Dans notre étude, seulement les anticorps anti-BP180 > 200 U/mL ont été associés à un risque plus élevé de décès et uniquement lors de la première année suivant le diagnostic (résultats significatifs en analyses univariées et multivariées (OR = 2,36 et OR = 2,16).

Seulement neuf études (2,6,7,10,18,44,58,185,188) ont évalué les anticorps anti-BP circulants sur le risque de décès et notamment deux qui ont évalué uniquement les anticorps anti-BP180. Parmi ces neuf études, une association significative avec le décès a été retrouvée dans six études seulement en analyse univariée (6,10,44,58,185,188) et notamment dans deux uniquement avec les anticorps anti-BP180 (6,10). La méta-analyse de Liu (20) a trouvé un risque relatif cumulé de 1,77 pour l'association entre la mortalité de la PB et les anticorps anti-BP circulants.

Ainsi notre étude est la première à montrer, en analyse multivariée, une association significative entre les anticorps anti-BP180 > 200 U/mL et le risque plus élevé de décès dans l'année suivant le diagnostic.

On peut expliquer cette association par le fait que la présence d'anticorps anti-BP180 dans le sérum est associée à des formes plus sévères de PB. Ainsi, probablement, que ces patients reçoivent des doses de corticoïdes plus élevées et sur une plus longue durée. Par conséquent, le risque de décès augmenté pourrait être lié aux effets secondaires des traitements. Cependant, nous n'avons pas retrouvé de relation significative, dans notre étude, entre l'activité de la maladie et le risque augmenté de décès. De même, une étude a montré que les patients qui avaient des anticorps anti-BP180 circulants avaient une légèreté

tendance à être résistants à un traitement par corticoïdes systémiques après un mois de traitement en comparaison aux patients sans anticorps (20% vs 11%) mais ce résultat n'était pas significatif (58).

IV.3.1.6. Vie en institution

Dans notre étude, la vie en institution était liée significativement à un risque plus élevé de décès dans l'année et les deux ans suivant le diagnostic de PB uniquement dans l'analyse univariée (OR = 2,3 et 2,97 respectivement).

Dans la littérature aucune étude n'a étudié le lien entre la vie en institution et le risque de décès. Ceci peut s'expliquer par le fait que vivre en institution témoigne d'un mauvais état général et que l'état général des patients était déjà jugé par le score Karnofsky ou le Perfomans Status.

Comme vu précédemment, l'état général du patient est un facteur indépendant associé à un risque plus élevé de décès dans la première année suivant le diagnostic. Par conséquent, il n'est pas surprenant de retrouver que le fait de vivre en institution est associé à un risque plus élevé de décès, dans la présente étude.

IV.3.1.7. Arrêt des dermocorticoïdes moins d'un an après leur initiation

Le fait d'évaluer également les facteurs associés à un risque de décès plus important dans les deux ans suivant le diagnostic a permis de mettre en évidence que l'arrêt des dermocorticoïdes dans l'année suivant leur initiation est un facteur indépendant associé à un risque plus élevé de décès dans les deux années suivant le diagnostic (résultat significatif en analyse multivariée OR = 4,16).

Aucune étude n'a cherché un lien entre le risque de décès et le délai d'arrêt des dermocorticoïdes. Notre étude est donc la première à montrer que l'arrêt précoce des dermocorticoïdes dans l'année suivant le diagnostic est associé significativement à un risque plus élevé de décès dans les deux ans suivant le diagnostic.

Le lien entre arrêt précoce des dermocorticoïdes et le risque augmenté de décès peut être expliqué par l'hypothèse que l'arrêt trop précoce ne permet pas un contrôle total de l'inflammation liée à la PB. Par conséquent, cela augmente le risque de décès par les complications liées à la persistance d'une inflammation chronique et par les récives plus fréquentes.

IV.3.1.8. Rechute dans les 6 à 12 mois suivant l'arrêt des dermocorticoïdes

Dans notre étude, en analyse multivariée, la rechute dans les 6 à 12 mois suivant l'arrêt des dermocorticoïdes est associée à un risque plus élevé de décès dans les deux années suivant le diagnostic (OR = 6,67). Ce résultat est controversé. En effet, il est normal que ce facteur ne soit pas associé à la mortalité à 1 an mais davantage à la mortalité à 2 ans, puisque les patients qui récidivent dans les 6 à 12 mois après l'arrêt des dermocorticoïdes sont par définition vivant l'année suivant l'initiation du traitement et donc du diagnostic.

Aucune étude précédente n'a recherché le lien entre récive et risque plus élevé de décès.

IV.3.2. Facteurs pronostiques recherchés non associés au décès

IV.3.2.1. Genre

Dans notre étude, aucune association significative n'a été mise en évidence entre le genre et un risque de décès plus élevé.

Cependant, quatorze études ont recherché un lien entre la mortalité plus élevée et le sexe (2,6,7,9–11,14,18,19,44,45,178,184,185). Sur les quatorze études, seulement trois ont mis en évidence que le sexe féminin est associé à un risque plus élevé de décès avec des risques relatifs de 2 (9,185). Enfin la méta-analyse de Liu (20) n'a retrouvé aucun impact significatif du sexe sur la mortalité dans la PB.

IV.3.2.2. Activité de la maladie

Dans notre étude, aucune association significative n'a été mise en évidence entre l'activité de la maladie (définie par le nombre de nouvelles bulles quotidiennes) et un risque de décès plus élevé. La sévérité de la maladie ne semble pas être un facteur associé à un risque de décès plus élevé.

Neuf études ont évalué le lien entre mortalité et activité de la maladie (9,10,14,15,18,19,44,178,185). Seulement, deux ont montré une association significative entre maladie étendue et décès : une étude en analyse multivariée (9) et une autre seulement en analyse univariée (19). De même, la méta-analyse de Liu (49) n'a pas retrouvé un impact significatif de l'activité de la maladie sur le risque plus élevé de décès.

IV.3.2.3. Lésions muqueuses

Nous n'avons trouvé aucune association significative entre la présence de lésions muqueuses et un risque de décès plus élevé.

Ce résultat est en accord avec les données de la littérature. Seulement cinq précédentes revues ont étudié le lien entre lésions muqueuses et mortalité dans la PB (10,11,44,58,185). Trois de ces études n'ont pas trouvé d'association significative entre lésions muqueuses et risque de décès plus élevé. L'étude de Cai et al (44) a, par contre, montré que les lésions muqueuses étaient associées significativement, seulement en analyse univariée, à un risque moins élevé de décès (RR = 0,37, p : 0,05, IC : 0,14-0,99). Enfin, la méta-analyse de Liu (20) n'a pas retrouvé un impact significatif des lésions muqueuses sur la mortalité.

IV.3.2.4. Thérapeutiques utilisées

Dans notre étude, aucun traitement spécifique de la PB n'était associé à un mauvais pronostic.

Parmi l'ensemble des études cherchant les facteurs pronostiques de la PB, trois ont montré des associations significatives entre des thérapeutiques utilisées et un sur-risque de décès. L'étude de Cortés et al. (2) a montré que l'utilisation de chlorambucil à la dose initiale de 6 mg par jour est associée à un mauvais pronostic en analyse multivariée. L'étude de Rzany et al. (11) a trouvé qu'une dose de prednisolone supérieur à 37 mg par jour est associée à un risque augmenté de décès. Pour finir, l'étude de Kalinska-Bienas et al. (19) a montré que la prednisone à une dose modérée (0,5 mg/kg) en monothérapie était un facteur indépendant d'une augmentation du risque de décès dans l'année suivant le diagnostic. Pour

rappel, dans notre étude, il n'y avait pas d'association significative entre une dose de corticothérapie systémique supérieure à 40 mg/jour et un risque augmenté de décès. Notre résultat est à l'encontre de l'idée que certains patients peuvent mourir des complications des traitements et notamment des corticoïdes systémiques. Cependant, le nombre de patients sous corticoïdes systémiques dans notre étude est faible seulement 33 patients et 10 patients avaient une dose supérieure ou égal à 40 mg par jour. Il faudrait évaluer un plus grand nombre de patients sous corticoïdes systémiques et comparer les taux de mortalité avec des patients qui n'en ont pas.

IV.3.2.5. Autres

Les facteurs pronostiques associés à un risque plus élevé de décès en analyse multivariée étudiés dans les différentes publications sont présentés dans le tableau 12.

Facteurs de risque	Mortalité à 1 an	Mortalité à 2 ans	Mortalité globale
Age élevé	Rzany et al. (11) (RR=3,2) Joly et al. (7) (RR = 2,22) Zhang et al. (184) (RR =1,063) Lee et al. (178) (RR = 2,96) Gual et al. (18) (RR = 1,09)	Notre étude (OR = 2,41)	Parker et al. (>77 ans) (14) ($p < 0,0001$) Cortés et al. (6) (OR = 1,05) Cortés et al. (2) (OR = 5,75)
Sexe féminin			Li et al. (185) (RR = 2.57)
Mauvais état général	Zhang et al. (184) (RR = 2,697)		
Score Karnofsky bas	Joly et al. (7) (RR = 1,62) Notre étude (OR = 1,02)		
Délai diagnostique	Lee et al. (178) (RR = 0,10)		
Antécédent de coronaropathie, de maladie cardiovasculaire/ Arythmie	Bernard et al. (10) Zhang et al. (184) (RR = 2,465) Lee et al. (178) (RR = 2,46) Kalinska-Bienas et al. (19) (OR = 3,72) Notre étude (OR = 2,67)	Notre étude (OR = 2,29)	Parker et al. (14) ($p : 0,005$) Cai et al. (44) (OR = 2,09)
Maladie cérébrovasculaire	Zhang et al. (184) (RR = 4,073)		
Diabète	Lee et al. (178) (RR = 4,11)		Parker et al. (14) ($p : 0,04$)
Démence	Kalinska-Bienas et al. (19) (OR = 3,16) Notre étude (OR = 3,05)	Notre étude (OR = 3,40)	Parker et al. (14) Cortés et al. (2) (OR = 2,03)

Facteurs de risque	Mortalité à 1 an	Mortalité à 2 ans	Mortalité globale
Maladie de Parkinson	Kalinska-Bienas et al. (19) (OR = 5,07)		Cai et al. (44) (OR = 1,85)
Epilepsie	Kalinska-Bienas et al. (19) (OR = 20,24)		
Maladies neurologiques			Cortés et al. (6) (OR = 2,39) Li et al. (185) (RR = 2,58)
Maladies rénales chroniques			Cai et al. (44) (OR = 1,81)
Antécédent de néoplasie	Försti et al. (17) (RR = 2,4)		
Taux d'albumine < 3,6 g/dL	Rzany et al. (11) (RR= 2,6)		
VS > 30 mm/h	Rzany et al. (11) (RR= 1,7)		
Anticorps anti-BP180 circulants	Bernard et al. (10) ($p < 0,02$) Bernard et al. (58) ($p < 0,01$) Holtsche et al. (188) ($p : 0,021$) Notre étude (> 200 U/mL) (OR = 2,16)		
Polymédication	Försti et al. (17) (RR = 7,6)		
Prednisone à la dose de 0,5 mg/kg/j	Kalinska-Bienas et al. (19) (OR = 2,38)		
Dose de prednisolone > 37 mg/jour	Rzany et al. (11)(RR= 2,5)		
Chlorambucil à la dose initiale de 6 mg/jour			Cortés et al. (2) (OR = 1,27)
Arrêt des dermocorticoïdes dans l'année suivant leur initiation		Notre étude (OR = 6,67)	
Récidive entre 6 et 12 mois après l'arrêt des dermocorticoïdes		Notre étude	

Tableau 12 : Résultats des analyses multivariées des différentes études sur les facteurs pronostiques de décès de la PB

Les OR et RR ne sont pas mentionnés dans certains articles

IV.3.3. Traitements associés au risque de décès

Les médicaments significativement associés à un risque de décès plus élevé dans l'année suivant le diagnostic étaient : le **potassium, les diurétiques de l'anse et les sulfamides hypoglycémiantes**. Les médicaments significativement associés à un risque de décès plus élevé dans les 2 ans suivant le diagnostic étaient : le potassium et les diurétiques de l'anse. Aucune donnée n'est présente dans la littérature sur les médicaments habituels du patient et le risque de décès. Il est davantage étudié le rôle des médicaments pris par le patient sur le risque de développer une PB. D'autres études sont nécessaires afin de valider nos résultats. Par ailleurs nous avons pris en compte les médicaments présents au moment du diagnostic et nous n'avons pas recherché depuis quand les médicaments ont été commencés. Enfin, ces résultats ne sont pas facilement interprétables, car il s'agit de médicaments fréquemment utilisés dans la population ne souffrant pas de pemphigoïde bulleuse. Ils sont quand même logique car les antécédents cardiovasculaires sont une comorbidité associée fréquente à la PB et que les antécédents CV ont été retrouvés dans notre étude comme un facteur associé à un risque plus élevé de décès.

Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé de relation significative entre les médicaments spécifiques de la PB et le risque de décès. Cependant, dans notre étude, nous avons peu de patients sous traitements systémiques : 55 sous méthotrexate, 33 sous corticothérapie systémique, 46 sous leflunomide, et 9 sous disulone.

IV.3.4. Facteurs associés à un risque de décès plus faible

Dans notre étude, très peu de facteurs étaient associés à un risque de décès plus faible.

Pour un risque de décès plus faible dans l'année suivant le diagnostic nous retrouvons : la forme « prurigo-like » (OR = 0,28), un score Karnofsky (OR = 0,96) haut et un traitement par benzodiazépine. Il est normal de retrouver un score de Karnofsky haut car comme vu précédemment, plus le score est bas plus le risque de décéder est élevé.

Pour un risque de décès plus faible dans les deux ans suivant le diagnostic, les facteurs associés étaient : l'atteinte de la tête et du cou (OR = 0,48), le score Karnofsky haut (OR = 0,96), et un traitement par benzodiazépine ou par antalgiques non morphiniques.

Dans la littérature, peu d'études ont retrouvé des facteurs associés à un risque de décès plus faible et les résultats sont contradictoires. Dans celle de Kalinska et al. (19), l'âge inférieur ou égal à 77 ans et une durée d'hospitalisation inférieure à 12 jours sont associés à un risque de décès plus faible. Cependant, Gual et al. (18), n'ont pas retrouvé de résultats significatifs pour une durée d'hospitalisation inférieure à 15 jours. Enfin, l'étude de Cai et al. (44) est la seule à montrer que certains traitements spécifiques de la PB sont associés à un risque de décès plus faible : corticothérapie systémique seule à dose faible ou modérée (RR = 0,47) ou associée à des immunomodulateurs comme la doxycycline et/ou la nicotinamide (RR = 0,27). Cette étude a également mis en évidence que la présence de lésions muqueuses est associée à un risque de décès plus faible.

IV.4. Caractéristiques épidémiologiques des patients

IV.4.1. Incidence annuelle

IV.4.1.1. Incidence annuelle de la PB dans le Limousin

Dans notre étude, l'incidence annuelle moyenne était de **30,6 cas par million d'habitants de l'année 2004 à 2017**. Cette incidence annuelle est supérieure aux dernières incidences annuelles calculées pour le Limousin : celle de l'étude de Bernard et al. réalisée de 1984 à 1992 retrouvait une incidence de 11,5 par million d'habitants (30) et celle de Joly et al. réalisée de 2000 à 2005 une incidence de 26,0 par million d'habitants (1).

L'incidence annuelle moyenne de la PB en Limousin retrouvée dans cette étude est haute par rapport à celle retrouvée dans les autres régions françaises (étude de Joly et al. de 2012 (1) incidence en Champagne-Ardenne de 15,5 cas millions d'habitants et incidence en Haute-Normandie de 24,5 cas par millions d'habitants). Cette incidence haute peut s'expliquer par le fait que la population en Limousin est plus âgée que dans le reste de la France puisque cette maladie est une pathologie du sujet âgé. Pour exemple, selon les sources INSEE, la population âgée de 75 ans ou plus représente 9,13% de la population française en moyenne de 2010 à 2016 alors qu'en Limousin elle représente en moyenne sur ces années 13,7% de la population limousine. De même, les habitants âgés d'au moins 65 ans représentent 18,8 % de la population française en 2016 contre 26,3% de la population limousine, 12% de la population aux Etats-Unis, 18% de la population en Europe de l'Est et 11,75% de la population asiatique (données banque mondiale).

De plus, l'incidence haute observée dans le Limousin peut également être expliquée par le fait que les PB sont probablement mieux diagnostiquées et de manière plus systématique.

L'incidence de le PB dans le monde varie de 2,5 à 71 cas par million d'habitants et par an (1,5,6,15,20,28–31,189). Les différentes incidences dans le monde sont représentées dans le tableau 13.

Etudes	Année	Incidence de la PB par million d'habitants et par année
France		
✓ Bernard et al. (30)	1984-1992	7,4
✓ Joly et al. (1)	2000-2005	21,7
✓ Loget et al. (32)	2010-2015	18,8
✓ Notre étude	2004-2017	30,6
Europe		
✓ Nord Finlande : Försti et al. (189)	1985-2009	17
✓ Allemagne Centrale : Zillikens et al. (190)	1989-1994	6,62
✓ Allemagne : Jung et al. (191)	1989-1997	6,1
✓ Italie : Cozzani et al. (192)	1996-1997	10
✓ Nord-Est Ecosse : Gudi et al. (182)	1996-2001	14
✓ Allemagne : Bertram et al. (34)	2001-2002	13,4
✓ Royaume-Uni : Langan et al. (5)	1996-2006	42,8
✓ Pologne (Province Podlaskie) : Serwin et al. (16)	1999-2012	7,38
✓ Suisse : Marazza et al. (28)	2001-2002	12,1
✓ Nord Roumanie : Baican et al. (193)	2001-2007	2,5
✓ Serbie : Milinkovic et al. (194)	1991-2010	4,47
✓ Suède : Thorslund et al. (31)	2005-2012	71,0
Autres		
✓ Koweït : Nanda et al. (195)	1991-2005	2,6
✓ Minnesota : Brick et al. (15)	1960-2009	24
✓ Singapour : Wong et al. (29)	1998-1999	7,6
✓ Israël : Waisbourd-Zimman et al. (196)	2004-2006	23,6

Tableau 13 : Différentes incidences annuelles de la PB dans le monde par million d'habitants

Les disparités des incidences des différents pays trouvent plusieurs explications :

- Le contexte génétique, ethnique, les facteurs environnementaux qui sont différents selon les pays (193) ;
- L'augmentation du nombre de patients qui vont consulter des dermatologues au fil des ans (par exemple au Royaume-Uni, il a été constaté une augmentation de 39% entre 1998 et 2006 (5)) ;

- L'espérance de vie inférieure dans certains pays par rapport aux pays développés (par exemple en Roumanie, où l'on trouve la plus faible incidence rapportée, l'espérance de vie est plus faible (193)) ;
- Le sous-diagnostic des formes peu sévères (notamment en ne réalisant pas certaines méthodes diagnostiques (IFD et IFI) dans certains pays (193)) ;
- Des études avant tout hospitalières qui ne tiennent pas compte des PB peu sévères diagnostiquées en ville : par exemple l'étude de Nanda et al. (195) ;
- Des méthodes d'études différentes ;
- Dans l'étude suédoise avec la forte incidence (31) seuls les individus de plus de 20 ans ont été inclus alors que la plupart des autres études prenaient en compte l'ensemble de la population. Cette étude englobait une grosse cohorte et incluait des données collectées à l'échelle nationale.

A noter, qu'en France, de 2010 à 2015, un registre informatisé prospectif pour identifier tous les cas de DBAI des 3 centres de référence (Limoges, Reims, et Rouen) a été effectué. En 2018, ce registre a évolué vers une grande base de données, BAMARA (Banques nationales de données des maladies rares), qui enregistre les données des patients atteints d'une maladie rare en visite dans les centres de référence, ainsi que les mesures de suivi qui deviennent obligatoires en raison du développement du plan Maladies Rares du Ministère de la Santé (32).

Concernant l'augmentation d'incidence de la PB dans le Limousin (passage de 11,5 en 1995 à 30,6 cas par million d'habitants dans notre étude), notre résultat correspond aux précédentes études françaises : l'incidence brute annuelle en France de la PB a montré une triple augmentation entre 1995 et 2012 (7,4 et 21,7 cas par million de personnes, respectivement) (1,30).

Cette augmentation est également observée dans d'autres pays européens, comme la Finlande : passage d'une incidence de 15 cas par million d'habitants entre 1985 et 1989 à 27 cas par million d'habitants entre 2005 et 2009 (189).

De plus, nous constatons dans l'étude, de 2004 à 2012 une augmentation de l'incidence annuelle dans le Limousin avec une tendance à une stabilisation après 2012 ce qui est en accord avec la dernière étude (Registre Régibul) qui montre une stabilisation de l'incidence de la PB en France : incidence moyenne de 2010 à 2015 de 18,8 cas par million d'habitants et par an (32).

Aussi, l'étude étant rétrospective, l'amélioration des traitements sur les années a pu altérer significativement le taux de mortalité durant la période et les meilleures techniques diagnostiques ont pu être un facteur de l'augmentation d'incidence au cours des années.

IV.4.1.2. Incidence annuelle par âge en Limousin

Dans notre étude, les incidences ont été calculées à partir de sept tranches d'âges : 30 et 39 ans, 40 et 49 ans, 50 et 59 ans, 60 et 69 ans, 70 et 79 ans, 80 et 89 ans, enfin, 90 et 109 ans. L'incidence passait de 55 cas par million d'habitants pour la tranche d'âge de 70 à 79 ans, à 234 cas par million d'habitants pour la tranche d'âge de 80 à 89 ans et à 524 cas par million d'habitants pour celle de 90 ans à 109 ans. Ainsi, elle était multipliée par 9,5 entre la tranche d'âge de 70 à 79 ans et celle de 90 à 109 ans. Cette augmentation d'incidence avec l'âge a été démontrée dans de précédentes études (1,28,182,189). Par exemple, dans

une étude réalisée en France (en Limousin, Champagne-Ardennes et Haute-Normandie) de 2000 à 2005, l'incidence de la PB augmentait fortement avec l'âge : parmi la population âgée de 70 ans ou plus, l'incidence de la PB était de 162 cas par million d'habitants par an et l'incidence augmentait jusqu'à 224, 329 et 507 cas par million d'habitants par an dans les populations âgées respectivement de 75, 80 et 85 ans (1). Cependant, ce résultat n'est pas surprenant car la PB est une maladie du sujet âgé.

IV.4.2. Prévalence

La prévalence en Limousin en 2017 tous âges confondus de la PB était de 4.47 cas pour 10 000 habitants selon les chiffres de l'INSEE. Les chiffres de prévalence de la PB dans notre étude sont moins représentatifs que ceux de l'incidence. En effet, il n'y a pas de comparaison dans la littérature. En France, la prévalence de la PB est aux alentours d'une personne sur 40000 et d'une sur 3000 au delà de 70 ans (données Orphanet). Ainsi, la prévalence de notre étude est haute. Elle pourrait s'expliquer par les caractéristiques démographiques du Limousin avec une population plus âgée que dans le reste de la France (source INSEE (<https://www.insee.fr/fr/statistiques/1906664?sommaire=1906743>)).

IV.4.3. Caractéristiques cliniques

IV.4.3.1. Délai diagnostique après l'apparition du premier symptôme

Dans notre étude, plus de deux tiers des patients (79%) ont été diagnostiqués dans les 6 mois suivant les premiers signes de la PB dont 29.5% au cours du premier mois. Ce résultat montre que la PB est diagnostiquée dans un délai correct par rapport aux autres DBAI. En effet, pour exemple, le pemphigus est diagnostiqué en moyenne dans les 7 à 12 mois suivant les premiers signes et la pemphigoïde cicatricielle dans les 2 à 3 ans. La PB étant la DBAI la plus fréquente, cette maladie est plus connue que les autres DBAI et donc diagnostiquée plus précocement. Il n'existe donc pas de retard diagnostique préjudiciable pour les patients. Ce résultat est conforme aux données présentes dans la littérature. Les anciennes études décrivent un délai diagnostique allant de quelques semaines à une décennie (197). En présence de bulles, le diagnostic est fait en environ 6 semaines mais lorsque des lésions non spécifiques sont observées, il peut aller jusqu'à 6 ans (70,198–201). Dans une étude récente (198), deux tiers des patients étaient diagnostiqués dans les deux mois suivant le premier symptôme. De plus, une étude prospective suisse sur 117 patients a trouvé trois critères cliniques significativement associés au délai diagnostique :

- le premier était que le diagnostic était fait plus rapidement lorsque les membres étaient atteints ;
- le second était que pour les diagnostics tardifs, les lésions étaient davantage limitées à une région du corps ;
- le troisième était que le délai diagnostique était plus long lorsqu'il était observé une atteinte de la tête (197).

De même, une autre étude a montré qu'un score Karnofsky bas était significativement associé à un court délai diagnostique (198).

Enfin, dans notre étude le délai diagnostique n'est pas un facteur significativement associé à un risque plus élevé de décès dans l'année ou les 2 ans suivant le diagnostic.

IV.4.3.2. Score Karnofsky

Dans notre étude, le score Karnofsky moyen de la population était de 58,2% avec des extrêmes de 20% à 100%. Par exemple, dans une étude française de 2005, le score moyen était de 64% avec une moyenne d'âge identique à la nôtre (7). Le score de notre étude est plus faible que dans la plupart des autres publications (7,121). Ce score est probablement lié au fait que nos patients étaient plus âgés que dans les autres études.

Il faut noter qu'il a été prouvé qu'un faible score de Karnofsky était associé à un taux élevé d'IgG anti-BP230 et d'IgG anti-BP180 (202).

IV.4.3.3. Activité de la maladie

L'activité de la maladie était définie par rapport au nombre de bulles quotidiennes : inférieur à 10 nouvelles bulles par jour, entre 10 et 29 nouvelles bulles par jour, supérieur ou égal à 30 nouvelles bulles par jour. Une maladie sévère était définie par plus de 10 bulles par jour et très sévère par un nombre de bulles quotidiennes supérieur ou égal à 30, selon les recommandations de la Société Française de Dermatologie. Dans la plupart des précédentes études, l'activité de la maladie était définie par la surface atteinte du corps, soit en divisant la maladie par une maladie localisée (un site atteint) et généralisée (plus d'un site atteint) (9,15,18,44) soit en pourcentage de surface cutanée atteinte (inférieure à 10% de la surface corporelle, entre 10% et 30%, supérieure à 30%) (14,16,19,178). Cependant, certaines études ont utilisé nos critères. Pour exemple, l'étude française de Joly et al. a défini une PB modérée par un nombre de nouvelles bulles par jour inférieur à 10 et une PB sévère par un nombre de nouvelles bulles quotidiennes supérieur ou égal à 10 (7) et l'étude multicentrique au Royaume Uni et en Allemagne a utilisé les critères de 3 à 9 bulles quotidiennes, de 10 à 30 bulles et supérieur à 30 bulles quotidiennes pour définir une PB moyenne, modérée et sévère respectivement (121).

Dans notre étude, 28,3% des patients avaient une PB sévère (nombre de bulles supérieur ou égal à 10 bulles par jour). 68,7% des patients avaient un nombre de bulles quotidiennes inférieures à 10, 14,6% entre 10 et 29 bulles quotidiennes et 13,7% supérieur ou égal à 30. Par conséquent, plus de la moitié de notre population avaient une PB paucibulleuse. Ce nombre est supérieur à la majorité des études précédentes sur la mortalité où une PB sévère était retrouvée chez 19,2% à 45,4% des patients (14,16,18,19,44,178). Dans l'étude de Williams et al. utilisant les mêmes critères : 32% des 278 patients avaient un nombre de nouvelles bulles entre 3 et 9 par jour, 40% entre 10 et 30 par jour, et 28% supérieur à 30 par jour (121). Le nombre de PB peu sévères de notre étude est à prendre avec précaution car les critères de sévérité étant très hétérogènes selon les études, il est difficile de le comparer avec les autres publications.

Par ailleurs, il peut paraître surprenant qu'avec seulement 28,3% de PB sévères, on retrouve un pourcentage d'hospitalisation de 89,6%, dans notre étude. Cependant, la décision de l'hospitalisation ne se fait pas seulement sur le critère de sévérité de la maladie. L'état général du patient et la difficulté de faire correctement les soins locaux à domicile ou en institution sont également des critères pris en compte pour l'hospitalisation.

IV.4.3.4. Formes cliniques

Notre étude indique que 62% des patients atteints présentaient des vésicules et des bulles tendues au moment du diagnostic soit une forme classique de PB. Environ 23% des patients avaient des caractéristiques non spécifiques, telles que des excoriations, des lésions urticariennes sans bulles ni érosions post-bulleuses. Ces résultats sont en accord avec la littérature. En effet, approximativement 20% des patients ont simplement des lésions non spécifiques sans bulles au moment du diagnostic de PB (1,28,197). De plus, dans une étude (197), 10% des patients présentaient une forme « urticaire-like » contre 13,7% dans la nôtre. Dans une autre étude (203), 13,8 des patients avaient une forme « prurigo-like » contre 9,1% dans la nôtre.

Notre étude a montré, en outre, que chez les patients atteints de PB, les lésions prédominaient sur les membres (> 80% des patients) et le tronc (60% des patients). Ces résultats sont concordants avec les études précédentes (69,197). L'atteinte de la région tête et cou était également notée dans près de 20% des cas ce qui est non négligeable alors que l'absence d'atteinte préférentielle de la tête et du cou fait partie des critères cliniques diagnostiques de Joly et al. (71). De futures études sont nécessaires pour confirmer si la présence d'une atteinte du cou et de la tête représente réellement un critère utile pour écarter le diagnostic de PB.

La région palmo-plantaire était touchée dans 7% des cas dans notre étude. L'atteinte des muqueuses, presque invariablement la muqueuse buccale, concernaient 5,2% des patients. Ces nombres sont inférieurs à ceux trouvés dans la littérature. En effet, l'atteinte muqueuse est observée chez 10 à 30% des patients ayant une PB (11,47,53,100,197). De même, l'atteinte dishydrosique est plutôt retrouvée chez 10 à 20% des patients (197,204).

IV.4.3.5. Temps d'arrêt des dermocorticoïdes et délai entre l'arrêt des dermocorticoïdes et la rechute de la PB.

Dans la littérature, le temps d'arrêt des dermocorticoïdes n'a pas été étudié. Nous ne pouvons donc pas comparer ce résultat avec les données de la littérature. Nous retrouvons, un temps d'arrêt des corticoïdes inférieur à 6 mois pour 49 patients (15,7%), entre 6 et 12 mois pour 80 patients (25,6%) et supérieur à 12 mois pour 51 patients (16,3%). Il faut noter que sur les 46 patients, où les corticoïdes locaux ont été arrêtés dans les 6 mois suivant leur initiation, 36 (78,3%) avaient une forme peu sévère (< à 10 nouvelles bulles quotidiennes) ce qui explique l'arrêt précoce des dermocorticoïdes.

Par ailleurs, parmi les 52,8% de patients (95/180) qui ont présenté une récurrence après l'arrêt des corticoïdes locaux, nous avons trouvé un **délai moyen de rechute de 7,8 mois après l'arrêt des dermocorticoïdes**. La définition de la rechute de la PB, est actuellement : l'apparition d'au moins 3 nouvelles lésions en un mois (incluant des bulles, des plaques urticariennes ou des lésions eczématiformes) ou l'apparition d'au moins une grande (> 10 cm de diamètre) plaque urticarienne ou d'une lésion eczématiforme qui ne cicatrise pas en une semaine, ou l'extension des lésions originales ou du prurit quotidien chez les patients sous contrôle de la maladie (205). Les précédentes études se sont plutôt basées sur le délai entre rémission et rechute et non pas sur le délai entre arrêt des dermocorticoïdes et rechute

(206). Une étude a utilisé les mêmes critères que les nôtres et a trouvé un temps moyen de rechute de 3 mois après l'arrêt de toute thérapie (207). Une méta-analyse regroupant 15 études sur la rechute de la PB a trouvé un taux de rechute à 1 an de 27,87% à 53% avec une majorité des rechutes signalées dans les 3 à 6 mois ce qui suggère que les rechutes surviennent souvent tôt lors de la réduction du médicament ou rapidement après l'arrêt du médicament comme l'a montré notre étude (206). Il faut noter que 52 patients sur les 95 ayant récidivé avait un délai de rechute inférieur à 6 mois après l'arrêt des dermocorticoïdes, 13 patients (25%) avaient plus de 10 nouvelles bulles quotidiennes dont 5 plus de 30 nouvelles bulles (donc des formes multi-bulleuses sévères). La rechute ne semble pas liée seulement à l'activité de la maladie.

IV.4.4. Caractéristiques biologiques

IV.4.4.1. Polynucléaires éosinophiles (PNE)

Dans notre étude, 184 patients sur 309 (59,5%) avaient des PNE inférieurs à 500/mm³, 125 (40,5%) des PNE supérieurs à 500/mm³. Le pourcentage de patients avec des PNE > 500/mm³ est nettement inférieur que dans les autres études. Pour exemple, l'étude de Gual et al. (18), a retrouvé un pourcentage de 62,7 avec des PNE > 500/mm³ et celle de Zhang et al. (184) un pourcentage de 53,19%. Les disparités de ces résultats ne sont pas expliquées. Serait-ce lié en partie à des méthodes de mesure qui seraient différentes suivant les laboratoires ? (208).

IV.4.4.2. Anticorps anti-BP

Les anticorps anti-BP230 ont été retrouvés chez 35% des patients et les anticorps anti-BP180 chez 73,7% des patients. Les résultats sont dans la limite basse par rapport à ceux retrouvés dans la littérature. En effet par la méthode ELISA, les anticorps anti-BP230 sont détectés dans 37,1% à 63% des cas (2,55,89,180) et les anticorps anti-BP180 dans 72% à 96,9% des cas (6,18,89,180,184,209). Une seule étude a montré un nombre d'anticorps anti-BP180 plus faible que la nôtre : celle de Cortés et al. (2) avec un taux de 37,5%.

IV.4.4.2.1. Anti-BP230

Dans notre étude, les facteurs associés à la présence d'anticorps anti-BP230 circulants étaient : **l'âge, la vie en institution, un antécédent de dyslipidémie, l'atteinte muqueuse et la présence de plaques urticariennes.**

Peu de données sont présentes dans la littérature à ce sujet. Une étude a montré un résultat similaire au nôtre : l'anticorps anti-BP230 était plus fréquent chez les patients plus âgés (188). Cependant, une étude sur 77 patients a montré un résultat contradictoire au nôtre : elle a trouvé que l'absence d'anticorps anti-BP230 est associée à atteinte muqueuse plus importante (OR = 7,8, $p < 0,0001$, IC : 3,1-19,6) (210). Les autres études ont trouvé que la présence d'anticorps anti-BP230 circulants est associée à une PB moins sévère, à un besoin de dose plus faible de corticoïdes systémiques avec une meilleure réponse aux différents traitements, à une forme « prurigo-like », et est en corrélation avec l'évolution clinique des patients traités par voie topique (56,61,211). Par ailleurs, une étude a montré que les IgG et les IgE anti-BP230 ne sont pas corrélés à l'activité de la maladie (61).

IV.4.4.2.2. Anti-BP180

Dans notre étude, les facteurs associés à la présence d'anticorps anti-BP180 circulants étaient : **la vie en institution**, **la démence**, **l'atteinte des membres supérieurs**, un **nombre de bulles quotidiennes entre 10 et 30**, **l'atteinte dishydrosique**. Le taux d'anticorps anti-BP180 supérieur à 200 U/mL dans le sérum était significativement associé à un risque d'avoir un nombre de nouvelles bulles quotidiennes supérieur à 10 donc à une maladie plus sévère.

Une étude a prouvé qu'une augmentation du taux d'anticorps anti-BP180 circulants était corrélée à un déclin de la fonction cognitive mesuré avec le mini mental test (MMS) et donc avec une démence plus sévère (212) ce qui est en accord avec notre résultat où la présence des anticorps anti-BP180 était associée à la démence. De plus comme nous avons vu dans l'introduction, l'expression de l'antigène BP180 dans le cerveau a été détectée (144). Dans la littérature il est également retrouvé qu'un taux élevé d'anticorps anti-BP180 est associé à un score de Karnofsky faible, ce qui n'est pas retrouvé dans notre étude (188).

Ces anticorps sont corrélés à l'activité de la maladie (un titre faible après 12 semaines de traitement prédit une plus grande probabilité de rémission (60)) , à des formes plus sévères (comme dans notre étude), à une plus longue durée avant la rémission, à une dose plus élevée de prednisolone et à des thérapies plus intenses pour atteindre la rémission (56,61,63).

IV.4.5. Comorbidités

Dans notre étude, 30,1% des patients présentaient une **démence**, 29,5% une **maladie cardiovasculaire**, 23,4% du **diabète**, 17,6% des **troubles psychiatriques**, 10,3% des **néoplasies** et 9,4% une **maladie de Parkinson**. Globalement, il s'agit des comorbidités les plus fréquemment retrouvées dans la littérature sur les facteurs pronostiques de la PB (2,17,19,45,184,186,213). Notre population est donc représentative des patients atteints de PB pour les comorbidités. Le taux d'association à des maladies neurologiques (démence et maladie de Parkinson) est en accord avec les précédentes observations (36% (38) à 50,3% (138))

Une récente méta-analyse a montré que les patients avec une PB avaient significativement plus de risque d'avoir des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (RR = 2,68), de maladie de Parkinson (RR = 3,42), de démence (RR = 4,46), d'épilepsie (RR = 2,98) et de sclérose en plaques (RR = 12,40) (143).

En ce qui concerne PB et psoriasis, 1,9% des patients de notre étude présentaient cette association ce qui est en accord avec les données de la littérature qui retrouvent des associations significatives entre PB et psoriasis (138). Cependant, une étude a trouvé une proportion plus grande avec 5,2% des patients atteints de PB qui avaient un psoriasis (174).

Parmi les néoplasies, la plus fréquente était la néoplasie prostatique puis l'adénocarcinome colique, l'adénocarcinome mammaire et le méningiome, le cancer du rein et de l'utérus. Deux patients avaient un antécédent de mélanome. Les cancers du sein, de la prostate et colique font partie des cancers les plus fréquents en France (avec les cancers pulmonaires), il est donc normal de les retrouver dans notre étude. Ce sont également les cancers retrouvés dans les différentes séries de la littérature dans la PB (170,171,173). L'âge élevé des patients augmente le risque d'une découverte de néoplasie.

Les hémopathies étaient retrouvées chez 8 patients (2.4%).

IV.4.6. Traitement habituel du patient

Les médicaments les plus fréquents au moment du diagnostic étaient les antiagrégants plaquettaires, les antihistaminiques, les antalgiques non morphiniques puis les benzodiazépines et les laxatifs osmotiques. Il n'existe pas de données dans la littérature sur les traitements habituels des patients atteints de PB au moment du diagnostic. Les antiagrégants plaquettaires, les antalgiques non morphiniques, les benzodiazépines et les laxatifs osmotiques sont des médicaments qui font partie des plus fréquemment prescrits en France en particulier chez la population âgée. De plus, la PB est une maladie prurigineuse. Le prurit est présent à la phase prodromique et peut précéder de plusieurs semaines voire de plusieurs mois les autres symptômes de la maladie, ce qui explique que l'on retrouve les antihistaminiques en deuxième position dans notre étude.

IV.4.7. Thérapeutiques spécifiques de la PB

Les traitements utilisés dépendent de la gravité de la PB. Ils ont évolué au cours du temps avec une utilisation grandissante des immunosuppresseurs.

Dans notre étude, la majeure partie des patients (95%) avait reçu à un moment donné un traitement par dermocorticoïdes qui est le traitement de référence pour les formes pauci et multi-bulleuses (103). Mais **44,9% d'entre eux ont eu besoin d'un traitement immunosuppresseur associé**. Les traitements associés aux dermocorticoïdes utilisés étaient dans l'ordre décroissant : le méthotrexate (16,7%), le leflunomide (14,0%), les corticoïdes systémiques (10,0%), la disulone (2,7%) puis le tocilizumab, la doxycycline, le mycophénolate mofétil et le rubozinc dans une moindre mesure. Nos patients avaient, donc, une prise en charge adaptée selon les pratiques et notamment les recommandations françaises ; pour les formes multi-bulleuses, en cas d'absence de contrôle, il est recommandé d'utiliser la corticothérapie orale et/ou le méthotrexate et pour les formes pauci-bulleuses le méthotrexate et les cyclines. De même, nos résultats sont en accord avec les précédentes études sur les facteurs pronostiques (9,19,184,186).

Il faut néanmoins noter que de 2006 à 2013, 46 patients ont été traités par leflunomide dans le cadre de l'étude prospective ARABUL (réalisée au CHU de Limoges) à titre d'épargne cortisonique, avec une efficacité partielle et variable dans notre population. Cela constitue donc un biais de recrutement puisque le leflunomide ne fait pas partie des traitements immunosuppresseurs habituellement utilisés. Cet immunomodulateur apparaissait comme une alternative thérapeutique intéressante pour la prise en charge de la PB dans la mesure où il permettait un sevrage rapide des dermocorticoïdes, une véritable épargne cortisonique, et une rémission sans rechute chez près de la moitié des patients traités. Il existe peu de données dans la littérature sur ce traitement pour la PB ; seulement deux cas ont été publiés en 2000 avec une bonne efficacité et une rémission après la réduction de la dose à 10 mg par jour sans effets secondaires (214). Une méta-analyse a cependant suggéré qu'il fallait des études supplémentaires pour évaluer son efficacité dans la PB (215).

De plus, les cyclines qui sont recommandées en deuxième intention dans les formes pauci-bulleuses, ont été très peu utilisées dans la population de l'étude alors que 68,7% des

patients avaient une forme pauci-bulleuse (121,122). Nous émettons l'hypothèse que la plupart des patients avec une forme pauci-bulleuse étaient bien contrôlés sous dermocorticoïdes et que les patients nécessitant une association avec un immunosuppresseur étaient ceux avec une forme multi-bulleuse. De plus, pour rappel, une étude multicentrique au Royaume-Uni et en Allemagne, prospective, à groupe parallèle et randomisée a prouvé la non infériorité de la doxycycline à 200 mg par jour pour un traitement de première intention chez les patients atteints de PB versus la prednisolone orale à 0.5/mg/kg (74,1% de rémission à 6 semaines pour le groupe doxycycline versus 91,1% pour le groupe prednisolone) (122). Ainsi, l'utilisation des cyclines est réservée surtout aux patients ayant une contre-indication ou une intolérance aux dermocorticoïdes.

Aucun patient dans notre étude n'a été traité avec de l'omalizumab, du rituximab ou des immunoglobulines intraveineuses alors qu'ils ont prouvés leur efficacité dans des études pour les formes sévères résistantes aux traitements habituels (128,129,131).

IV.5. Facteurs pronostiques de le PB autre que le décès

IV.5.1. Facteurs associés à une rechute

Dans notre étude, parmi tous les facteurs étudiés, seulement 3 ont été associés significativement à un risque plus élevé de rechute. Ils étaient :

- Un **score Karnofsky bas**,
- Un **traitement par Leflunomide**,
- Un **arrêt des dermocorticoïdes dans les 6 mois suivant l'initiation**.

D'autres facteurs étaient associés à un risque de récurrence sans être significatifs : la présence d'anticorps anti-BP230 dans le sérum et un psoriasis associé.

Le score Karnofsky bas est témoin d'un mauvais état général, il n'a jamais été retrouvé comme un facteur augmentant le risque de rechute mais ce résultat est compréhensible car un mauvais état général est un facteur de mauvais pronostic en général.

L'arrêt précoce des dermocorticoïdes, il a également été retrouvé dans de précédentes études comme étant un facteur augmentant le risque de rechute (8,216). Ceci peut s'expliquer par le fait que l'arrêt précoce des corticoïdes locaux ne permet pas un contrôle total de l'inflammation due à la PB.

Le fait qu'un traitement par leflunomide augmente le risque de récurrence est un résultat surprenant. En effet, peu de cas sont rapportés dans la littérature d'un traitement par leflunomide dans la PB et les deux seuls cas retrouvés ont montré une bonne efficacité et une rémission après la réduction de la dose à 10 mg par jour sans effets secondaires (214). Dans notre étude, 26 patients sur 46 soit 56% des patients sous leflunomide ont récidivé contre 36% sous méthotrexate et corticothérapie orale quelque soit la dose utilisée. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour évaluer son efficacité dans la PB et son influence sur les rechutes.

Par ailleurs, il faut noter que dans notre étude seulement 1/4 des patients qui avaient récidivé à moins de 6 mois de l'arrêt des dermocorticoïdes avaient une forme sévère. Nous n'avons pas trouvé de relation significative entre l'activité de la maladie et le risque de rechute.

Seize études ont rapporté les facteurs de rechutes de la PB (8,65,103,180,181,186,207,216–223). Les différentes études n'ont pas recherché les mêmes facteurs, ce qui fait peu d'études pour un même facteur comme cela est visible dans le tableau 14. Par conséquent, les facteurs pronostiques de rechute n'ont pas été beaucoup étudiés et une étude prospective serait pertinente.

	Facteurs de risque	Augmentation du risque de rechute	Sans rapport avec la rechute
Caractéristique démographique	Âge élevé (a)	Bernard et al. 2009 (207) ($p : 0,01$)	Fichel et al. 2014 (180) ($p : 0,37$)
Comorbidités	Maladies neurologiques	Fichel et al. 2014 (180) (RR= 2,09)	Lee et al. 2017 (181) ($p : 0,63$) Chevalier et al. 2016 (223) ($p : 0,55$)
Caractéristique clinique	Maladie étendue au moment du diagnostic	Fichel et al. 2014 (180) (RR = 2,37) Giusti et al. 2017 (222) ($p : 0,03$) Chevalier et al. 2016 (223) ($p : 0,008$)	Lee et al. 2017 (181) ($p : 0,1$)
Caractéristiques biologiques	Taux d'anticorps anti-BP180 élevé	Bernard et al. 2009 (207) (OR = 11) Fichel et al. 2014 (180) ($p < 0,001$)	Ingen-Housz-Oro et al. 2015 (216) ($p : 0,38$)
	IFD positive à la fin du traitement	Ingen-Housz-Oro et al. 2015 (216) ($p : 0,05$)	Bernard et al. 2009 (207)
	Concentration de la protéine cationique des éosinophiles	Giusti et al. 2017 (222) ($p : 0,05$)	
	Augmentation sanguine de la B-cell Activating factor	Hall et al. 2013 (220) ($p : 0,0476$)	
	Augmentation sanguine IL-17/IL-23	Plée et al. 2015 (65) ($p : 0,01$)	
	Augmentation sanguine CXCL10	Riani et al. 2017 (221) ($p : 0,005$)	
Traitements	Utilisation de corticoïdes topiques comparée aux corticoïdes systémiques	Joly et al. 2002 (103)	
	Faible dose de corticoïdes topiques	Joly et al. 2009 (8) ($p : 0,012$)	
	Maintien d'une dose de corticoïdes topiques sur une faible durée	Joly et al. 2009 (8) Ingen-Housz-Oro et al. 2015 (216)	

Tableau 14 : Facteurs de risque associés avec une rechute dans la PB (206)

(a) : Bien que trois études aient eu des résultats différents en analyse univariée, elles appartiennent toutes à la colonne "sans rapport" dans l'analyse multivariée.

Certains RR, OR et p ne sont pas mentionnés dans les articles.

IV.5.2. Facteurs associés à une maladie multi-bulleuse (>10 nouvelles bulles par jour)

Les facteurs significativement associés à une maladie multi-bulleuse, dans notre étude, étaient :

- Un **taux de polynucléaires éosinophiles supérieur à 500/mm³** ;
- **L'hospitalisation** ;
- La **présence des anticorps anti-BP180 et les taux supérieurs à 200 U/mL** ;
- Une **corticothérapie orale supérieure à 40 mg/jour** ;
- Un traitement par **méthotrexate supérieur à 7,5 mg par semaine** ;
- Une **rechute dans les 6 à 12 mois après l'arrêt des dermocorticoïdes** ;
- **L'atteinte de la tête et du cou, des membres inférieurs, des membres supérieurs et du tronc**
- **Le prurit.**

Dans la littérature, aucune étude ne compare le nombre de nouvelles bulles quotidiennes supérieur à 10 à des facteurs cliniques, biologiques et évolutifs et au traitement habituel du patient.

Une PB multi-bulleuse montre une activité de la maladie importante et représente, donc, une maladie plus sévère. Par conséquent, il est normal de trouver qu'une maladie multi-bulleuse nécessite une hospitalisation et est associée à une atteinte de la tête et du cou, du tronc, des membres supérieurs et inférieurs, car les bulles sont présentes sur plusieurs sites et non pas localisées à un seul site. De même, la maladie étant plus sévère, le traitement par dermocorticoïdes seuls peut ne pas suffire à la contrôler, d'où l'association fréquente avec des traitements immunosuppresseurs à doses élevées : une corticothérapie orale supérieure à 40 mg/jour et/ou du méthotrexate à une dose supérieure à 7,5 mg par semaine. Par ailleurs, l'activité de la maladie étant plus élevée avec plus de lésions, il existe souvent une hyperéosinophilie et la présence fréquente d'un prurit.

Comme vu précédemment, les anticorps anti-BP180 sont corrélés à l'activité de la maladie (un titre faible après 12 semaines de traitement prédit une plus grande probabilité de rémission (60)) et à des formes plus sévères (56,61,63).

Les études évaluant l'activité de la PB cherchent plutôt des biomarqueurs associés à une maladie sévère (209,224,225). Il a été montré qu'une maladie sévère était plus associée à des lésions muqueuses et à l'absence d'anticorps anti-BP230 (210). L'étude de Rudrich et al. a trouvé qu'une maladie sévère avait un fort profil d'activation et une apoptose accrue des éosinophiles dans le sang périphérique, la peau et les bulles (224). De même, de nombreuses cytokines ainsi que des molécules associées à l'inflammation ont été rapportées comme des marqueurs potentiels de l'activité de la PB (209).

IV.6. Limites de l'étude

Malgré des résultats plutôt intéressants, notre étude présente plusieurs limites.

En premier lieu, bien que l'étude ait été effectuée dans un centre de référence des pathologies bulleuses, elle est monocentrique (CHU de Limoges). Cela peut constituer un

biais de sélection, en effet il n'a pas été inclus les patients suivis en ville. Cependant, après contact avec les laboratoires anatomopathologistes privés de la région du Limousin, le nombre de patients diagnostiqués en ville pour une PB est faible (une dizaine de patients par an dans le Limousin). De même, l'étude de Joly et al. réalisée de 2004 à 2012 dans les 3 centres de références des dermatoses bulleuses auto-immunes (1) a testé cette hypothèse : dans l'ensemble, 87% des cas incidents de PB avaient été dirigés vers des centres de dermatologie hospitaliers, contre seulement 13% des cas exclusivement gérés par des dermatologues en cabinet.

Puis, une autre limite est que cette étude est rétrospective. Nous avons donc une puissance d'étude plus faible. Cependant, parmi la trentaine d'études sur les facteurs pronostiques de la PB seulement trois sont prospectives, et le nombre d'études n'est pas si élevé pour une pathologie bien connue et que l'on arrive mieux à traiter. Aussi l'effectif de notre population n'est pas négligeable en comparaison avec les autres études puisqu'avec notre nombre de patients à 329, notre travail est le cinquième plus important. Compte tenu de la nature rétrospective de l'étude, les effets spécifiques de la gravité de la maladie ou de certaines combinaisons d'agents immunosuppresseurs sur la mortalité n'ont pas pu être évalués ; c'est pourquoi un travail prospectif serait plus judicieux pour étudier cela.

Par ailleurs, les taux de mortalité trouvés n'ont pas été comparés à la mortalité d'une population témoin. Il aurait été intéressant de comparer le taux de mortalité à celui des sujets appariés pour les comorbidités, les traitements et d'autres facteurs de risque. De même, quelques études sur les facteurs pronostiques de la PB ont standardisé leur taux de mortalité à l'âge, au sexe, aux comorbidités (6,7,12,15,18,44,182,187,189)... Il aurait été préférable de comparer notre mortalité à une population témoin représentative de la population générale et de calculer des ratios de mortalité standardisés avec les différents facteurs étudiés. Par exemple, une méta-analyse (4) reprenant les différents ratios de mortalité standardisés dans la PB a trouvé une mortalité 3,6 fois plus élevée chez les patients atteints de PB que chez la population générale appariée selon l'âge.

Enfin, nous avons choisi d'évaluer l'activité de la maladie en fonction du nombre de nouvelles bulles quotidiennes selon les recommandations de la Société Française de Dermatologie. Nous n'avons donc pas pu homogénéiser ce résultat avec les autres études utilisant le BPDAl ; ce score étant en pratique long et fastidieux est peu utilisé et donc difficile pour une étude rétrospective. De même, l'état général des patients a été évalué selon le score de Karnofsky, et non pas selon le Performans Status utilisé dans de plus nombreuses études, ce qui a empêché une comparaison correcte de celui-ci.

CONCLUSION

Notre étude réalisée au CHU de Limoges du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2017, confirme que le pronostic de la PB est sévère, la mortalité à 1 an étant de 26.7% et à 2 ans de 37,9%.

Elle a pu mettre en évidence que la présence d'antécédents de démence, de maladies cardiovasculaires, qu'un taux d'anticorps anti-BP180 circulants supérieur à 200 UI/mL et qu'un score Karnofsky bas sont des facteurs indépendants associés à un risque de décès plus élevé durant la première année suivant le diagnostic. De même, il s'agit de la première étude montrant qu'un arrêt précoce des corticoïdes topiques dans l'année suivant le diagnostic est associé significativement à un risque plus élevé de décès dans les deux ans suivant le diagnostic. Enfin, on remarque que la sévérité de la maladie n'est pas associée à un risque plus élevé de mortalité.

Les données épidémiologiques de notre étude sont concordantes avec celles de la littérature, avec une incidence annuelle moyenne dans la région du Limousin de 30,6 cas par million d'habitants supérieure aux dernières incidences calculées pour le Limousin mais confirmant l'augmentation de l'incidence de la PB. Notre étude soutient que cette maladie atteint préférentiellement le sujet âgé avec un âge moyen de 81,98 ans. Notre population fait partie des populations atteintes de PB des plus âgées décrites dans la littérature du fait d'une proportion de personnes âgées plus élevée dans notre région. Notre étude a aussi montré que l'atteinte de la tête et du cou n'est pas rare dans la PB puisqu'elle touchait 21% de notre population ; par conséquent, la question se pose de savoir si la présence d'une atteinte du cou et de la tête représente réellement un critère utile pour écarter le diagnostic de PB comme le suggèrent les critères actuels diagnostiques de la PB. Elle confirme également que les comorbidités les plus fréquemment associées à la PB sont les maladies neurologiques, cardiovasculaires et le diabète. Les traitements spécifiques de la PB utilisés au CHU de Limoges sont conformes aux recommandations.

Concernant les facteurs associés à la rechute de la PB, le principal facteur retrouvé est l'arrêt des dermocorticoïdes dans les 6 mois suivant son initiation, et non l'activité de la maladie. Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 15.

Notre travail est une étude préliminaire qui permet de faire un point sur l'état actuel des connaissances de nos patients atteints de PB. Nos résultats méritent d'être confirmés par une étude prospective comparant la cohorte de PB à une population témoin représentative de la population générale à la recherche de facteurs pronostiques potentiels à partir des facteurs associés au décès et à la rechute que nous avons retrouvés. Cela permettrait d'identifier des facteurs prédictifs de décès et de rechute.

Ainsi, la mortalité reste élevée chez les patients atteints de PB malgré l'amélioration des traitements et une prise en charge standardisée. Il est donc important d'identifier au moment du diagnostic l'ensemble des facteurs pronostiques et de les connaître afin de prévenir le risque de décès ou tout du moins le risque de rechute.

Facteurs recherchés	Résultats
Effectif de la population	329 patients
Age moyen	81,98 ans
Mortalité après dg de la PB A 1 an A 2 ans	26,7% 37,9%
Facteurs associés à un risque de décès A 1 an A 2 ans	Score Karnofsky bas (OR = 1,02) Antécédent de démence (OR = 3,05) Antécédent de maladies cardiovasculaires (OR = 2,67) Anticorps anti-BP180 > 200 U/ml (OR = 2,16) Age > ou = à 80 ans (OR=2,41) Antécédent de démence (OR = 3,40) Antécédent de maladies cardiovasculaires (OR = 2,41) Temps de récurrence de 6 à 12 mois après l'arrêt des dermocorticoïdes (OR = 6,67) Arrêt des corticoïdes < à 1 an
Facteurs associés à la rechute	Score Karnofsky bas (OR = 1,02) Traitement par Leflunomide (OR = 3,81) Arrêt des dermocorticoïdes dans les 6 mois suivant l'initiation (OR = 2,09)
Facteurs associés à une maladie multi-bulleuse	Taux de PNE > 500/mm ³ (OR = 2,2) Hospitalisation (OR = 12,41) Anticorps anti-BP180 dans le sérum (OR = 2,88) Corticothérapie orale > 4à mg/jour (OR = 3,87) Méthotrexate > à 7,5 mg/semaine (OR = 3,64) Rechute dans les 6 à 12 mois après l'arrêt des dermocorticoïdes (OR = 2,6) Prurit (OR = 2,45) Atteinte tête et cou, membres inférieurs, membres supérieurs et tronc

Tableau 15 : Principaux résultats de notre étude

Références bibliographiques

1. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol*. 2012 Aug;132(8):1998–2004.
2. Cortés B, Khelifa E, Clivaz L, Cazzaniga S, Saurat JH, Naldi L, et al. Mortality rate in bullous pemphigoid: a retrospective monocentric cohort study. *Dermatol Basel Switz*. 2012;225(4):320–5.
3. J.-H. Saurat, J.-M. Lachapelle, D. LIPSKER, et L. Thomas, *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*, 6ème édition. Paris: Elsevier-Masson, 2017
4. Kridin K, Schwartz N, Cohen AD, Zelber-Sagi S. Mortality in bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis of standardized mortality ratios. *J Dermatol*. 2018 Jun 15;
5. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ*. 2008 Jul 9;337:a180.
6. Cortés B, Marazza G, Naldi L, Combescure C, Borradori L, Autoimmune Bullous Disease Swiss Study Group. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study. *Br J Dermatol*. 2011 Aug;165(2):368–74.
7. Joly P, Benichou J, Lok C, Hellot MF, Saiag P, Tancrede-Bohin E, et al. Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch Dermatol*. 2005 Jun;141(6):691–8.
8. Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol*. 2009 Jul;129(7):1681–7.
9. Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S, Mhalla S, Enginger V, Bernard P. High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 1998 Apr;134(4):465–9.
10. Bernard P, Enginger V, Venot J, Bedane C, Bonnetblanc JM. [Survival prognosis in pemphigoid. A cohort analysis of 78 patients]. *Ann Dermatol Venereol*. 1995;122(11–12):751–7.
11. Rzany B, Partscht K, Jung M, Kippes W, Mecking D, Baima B, et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol*. 2002 Jul;138(7):903–8.
12. Garcia-Doval I, Conde Taboada A, Cruces Prado MJ. Sepsis associated with dermatologic hospitalization is not the cause of high mortality of bullous pemphigoid in Europe. *J Invest Dermatol*. 2005 Mar;124(3):666–7.
13. Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, Fairley JA. Mortality rate of bullous pemphigoid in a US medical center. *J Invest Dermatol*. 2004 May;122(5):1091–5.
14. Parker SRS, Dyson S, Brisman S, Pennie M, Swerlick RA, Khan R, et al. Mortality of bullous pemphigoid: an evaluation of 223 patients and comparison with

- the mortality in the general population in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Oct;59(4):582–8.
15. Brick KE, Weaver CH, Lohse CM, Pittelkow MR, Lehman JS, Camilleri MJ, et al. Incidence of bullous pemphigoid and mortality of patients with bullous pemphigoid in Olmsted County, Minnesota, 1960 through 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):92–9.
 16. Serwin AB, Musialkowska E, Piascik M. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in north-east Poland (Podlaskie Province), 1999-2012: a retrospective bicentric cohort study. *Int J Dermatol*. 2014 Oct;53(10):e432-437.
 17. Försti A-K, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K. Risk of Death in Bullous Pemphigoid: A Retrospective Database Study in Finland. *Acta Derm Venereol*. 2016 Aug 23;96(6):758–61.
 18. Gual A, Mascaró J m., Rojas-Farreras S, Guilabert A, Julià M, Iranzo P. Mortality of bullous pemphigoid in the first year after diagnosis: a retrospective study in a Spanish medical centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Apr 1;28(4):500–6.
 19. Kalinska-Bienias A, Lukowska-Smorawska K, Jagielski P, Kowalewski C, Wozniak K. Mortality in bullous pemphigoid and prognostic factors in 1st and 3rd year of follow-up in specialized centre in Poland. *Arch Dermatol Res*. 2017 Nov;309(9):709–19.
 20. Liu Y-D, Wang Y-H, Ye Y-C, Zhao W-L, Li L. Prognostic factors for mortality in patients with bullous pemphigoid: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2017 Mar 19;1–13.
 21. Parsons AR. Dermatitis herpetiformis, Duhring, herpes gestationis. *Ir J Med Sci*. 1948 Oct;(274):679–87.
 22. Waddington E. Pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol*. 1953 Dec;65(12):425–31.
 23. Lever WF. [Differential diagnosis of pemphigus vulgaris, bullous pemphigoid and dermatitis herpetiformis]. *Med Klin*. 1967 Jul 28;62(30):1173–6.
 24. Beutner EH, Rhodes EL, Holborow EJ. Autoimmunity in chronic bullous skin diseases. Immunofluorescent demonstration of three types of antibodies to skin in sera of patients with pemphigus, bullous pemphigoid and in other human sera. *Clin Exp Immunol*. 1967 Mar;2(2):141–51.
 25. Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E, Blumental G, Hale WL, Lever WF. Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. *JAMA*. 1967 May 29;200(9):751–6.
 26. Stanley JR, Hawley-Nelson P, Yuspa SH, Shevach EM, Katz SI. Characterization of bullous pemphigoid antigen: a unique basement membrane protein of stratified squamous epithelia. *Cell*. 1981 Jun;24(3):897–903.
 27. Labib RS, Anhalt GJ, Patel HP, Mutasim DF, Diaz LA. Molecular heterogeneity of the bullous pemphigoid antigens as detected by immunoblotting. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1986 Feb 15;136(4):1231–5.
 28. Marazza G, Pham HC, Schärer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol*. 2009 Oct;161(4):861–8.

29. Wong SN, Chua SH. Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: a 2-year review. *Br J Dermatol*. 2002 Sep;147(3):476–80.
30. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol*. 1995 Jan;131(1):48–52.
31. Thorslund K, Seifert O, Nilzén K, Grönhagen C. Incidence of bullous pemphigoid in Sweden 2005–2012: a nationwide population-based cohort study of 3761 patients. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(9):721–7.
32. Loget J, Barbe C, Duvert-Lehembre S, Bédane C, Maizières M, Joly P, et al. The Regibul Register: A Tool for Monitoring the Distribution and Incidence of Autoimmune Bullous Dermatoses in Three French Regions, 2010 to 2015. *Acta Derm Venereol*. 2017 Nov 14;
33. Zillikens D, Wever S, Roth A, Weidenthaler-Barth B, Hashimoto T, Bröcker EB. Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. *Arch Dermatol*. 1995 Aug;131(8):957–8.
34. Bertram F, Bröcker E-B, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2009 May;7(5):434–40.
35. Ukraintseva S, Sloan F, Arbeev K, Yashin A. Increasing rates of dementia at time of declining mortality from stroke. *Stroke*. 2006 May;37(5):1155–9.
36. Langan SM, Groves RW, West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol*. 2011 Mar;131(3):631–6.
37. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol*. 2011 Mar;131(3):637–43.
38. Cordel N, Chosidow O, Hellot M-F, Delaporte E, Lok C, Vaillant L, et al. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatol Basel Switz*. 2007;215(3):187–91.
39. Daneshpazhooh M, Khorassani J, Balighi K, Ghandi N, Mahmoudi H, Tohidinik H, et al. Neurological diseases and bullous pemphigoid: A case–control study in Iranian patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017 Jan 3;83(2):195.
40. Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C, et al. Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol*. 1996 Mar;132(3):272–6.
41. Lloyd-Lavery A, Chi C-C, Wojnarowska F, Taghipour K. The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study. *JAMA Dermatol*. 2013 Jan;149(1):58–62.
42. Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, Cazzaniga S, Valero R, Richard M-A, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Dec 21;

43. Cozzani E, Marzano AV, Caproni M, Feliciani C, Calzavara-Pinton P, Cutaneous Immunology group of SIDeMaST. Bullous pemphigoid: Italian guidelines adapted from the EDF/EADV guidelines. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. 2018 Jun;153(3):305–15.
44. Cai SCS, Allen JC, Lim YL, Chua SH, Tan SH, Tang MBY. Mortality of bullous pemphigoid in Singapore: risk factors and causes of death in 359 patients seen at the National Skin Centre. *Br J Dermatol*. 2014 Jun;170(6):1319–26.
45. Jeon HW, Yun SJ, Lee S-C, Won YH, Lee J-B. Mortality and Comorbidity Profiles of Patients with Bullous Pemphigoid in Korea. *Ann Dermatol*. 2018 Feb;30(1):13–9.
46. Barrick BJ, Lohse CM, Lehman JS. Specific causes of death in patients with bullous pemphigoid as measured by death certificate data: a retrospective cohort study. *Int J Dermatol*. 2015 Jan;54(1):56–61.
47. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet Lond Engl*. 2013 Jan 26;381(9863):320–32.
48. Ishiko A, Shimizu H, Kikuchi A, Ebihara T, Hashimoto T, Nishikawa T. Human autoantibodies against the 230-kD bullous pemphigoid antigen (BPAG1) bind only to the intracellular domain of the hemidesmosome, whereas those against the 180-kD bullous pemphigoid antigen (BPAG2) bind along the plasma membrane of the hemidesmosome in normal human and swine skin. *J Clin Invest*. 1993 Apr;91(4):1608–15.
49. Liu Z, Giudice GJ, Swartz SJ, Fairley JA, Till GO, Troy JL, et al. The role of complement in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest*. 1995 Apr;95(4):1539–44.
50. Lin L, Betsuyaku T, Heimbach L, Li N, Rubenstein D, Shapiro SD, et al. Neutrophil elastase cleaves the murine hemidesmosomal protein BP180/type XVII collagen and generates degradation products that modulate experimental bullous pemphigoid. *Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol*. 2012 Jan;31(1):38–44.
51. Nelson KC, Zhao M, Schroeder PR, Li N, Wetsel RA, Diaz LA, et al. Role of different pathways of the complement cascade in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest*. 2006 Nov;116(11):2892–900.
52. Kasperkiewicz M, Zillikens D. The pathophysiology of bullous pemphigoid. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007 Oct;33(1–2):67–77.
53. Di Zenzo G, Marazza G, Borradori L. Bullous pemphigoid: physiopathology, clinical features and management. *Adv Dermatol*. 2007;23:257–88.
54. Fang H, Zhang Y, Li N, Wang G, Liu Z. The Autoimmune Skin Disease Bullous Pemphigoid: The Role of Mast Cells in Autoantibody-Induced Tissue Injury. *Front Immunol*. 2018;9:407.
55. Kromminga A, Sitaru C, Hagel C, Herzog S, Zillikens D. Development of an ELISA for the detection of autoantibodies to BP230. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2004 Apr;111(1):146–52.
56. Schneiderbauer R, Martinache S, Engstner M, Enk AH, Hadaschik EN. Correlation of autoantibodies against BP180/BP230 in response to topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *Dermatol Ther*. 2016 Nov

1;29(6):419–23.

57. Ishiura N, Fujimoto M, Watanabe R, Nakashima H, Kuwano Y, Yazawa N, et al. Serum levels of IgE anti-BP180 and anti-BP230 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*. 2008 Feb;49(2):153–61.
58. Bernard P, Bedane C, Bonnetblanc JM. Anti-BP180 autoantibodies as a marker of poor prognosis in bullous pemphigoid: a cohort analysis of 94 elderly patients. *Br J Dermatol*. 1997 May;136(5):694–8.
59. Zhou X-P, Liu B, Xu Q, Yang Y, He C-X, Zuo Y-G, et al. Serum levels of immunoglobulins G1 and G4 targeting the non-collagenous 16A domain of BP180 reflect bullous pemphigoid activity and predict bad prognosis. *J Dermatol*. 2016 Feb 1;43(2):141–8.
60. Cai SCS, Lim YL, Li W, Allen JC, Chua SH, Tan SH, et al. Anti-BP180 NC16A IgG Titres as an Indicator of Disease Activity and Outcome in Asian Patients with Bullous Pemphigoid. *Ann Acad Med Singapore*. 2015 Apr;44(4):119–26.
61. Hashimoto T, Ohzono A, Teye K, Numata S, Hiroyasu S, Tsuruta D, et al. Detection of IgE autoantibodies to BP180 and BP230 and their relationship to clinical features in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2017 Jul;177(1):141–51.
62. Cho Y-T, Liao S-L, Wang L-F, Chu C-Y. High serum anti-BP180 IgE levels correlate to prominent urticarial lesions in patients with bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*. 2016 Jul;83(1):78–80.
63. Iwata Y, Komura K, Koder M, Usuda T, Yokoyama Y, Hara T, et al. Correlation of IgE autoantibody to BP180 with a severe form of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2008 Jan;144(1):41–8.
64. Le Jan S, Plée J, Vallerand D, Dupont A, Delanez E, Durlach A, et al. Innate immune cell-produced IL-17 sustains inflammation in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol*. 2014 Dec;134(12):2908–17.
65. Plée J, Le Jan S, Giustiniani J, Barbe C, Joly P, Bedane C, et al. Integrating longitudinal serum IL-17 and IL-23 follow-up, along with autoantibodies variation, contributes to predict bullous pemphigoid outcome. Dec 14, 2015. doi : 10.1038/srep18001
66. Hertl M, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *J Clin Invest*. 2006 May 1;116(5):1159–66.
67. Chagury AA, Sennes LU, Gil JM, Kalil J, Rodrigues H, Rosales CB, et al. HLA-C*17, DQB1*03:01, DQA1*01:03 and DQA1*05:05 Alleles Associated to Bullous Pemphigoid in Brazilian Population. *Ann Dermatol*. 2018 Feb;30(1):8–12.
68. Delgado JC, Turbay D, Yunis E.J, Yunis J.J, Morton E.D, Bhol K, Norman R, Alper C.A, Good R.A, Ahmed R. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1* 0301 is present in clinical variants of pemphigoid. DQB1*+0301+is+present+in+clinical+variants+of+pemphigoid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Aug, 06, 1996; PMID : 87109
69. Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017 Feb 28;
70. Vaillant L, Bernard P, Joly P, Prost C, Labeille B, Bedane C, et al. Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. French Bullous Study Group.

- Arch Dermatol. 1998 Sep;134(9):1075–80.
71. Joly P, Courville P, Lok C, Bernard P, Saiag P, Dreno B, et al. Clinical criteria for the diagnosis of bullous pemphigoid: a reevaluation according to immunoblot analysis of patient sera. *Dermatol Basel Switz.* 2004;208(1):16–20.
 72. Dangel B, Kofler L, Metzler G. Nodular Subtype of Bullous Pemphigoid. *J Cutan Med Surg.* 2016 Nov;20(6):570–2.
 73. Komine M, Nashiro K, Asahina A, Matsuyama T, Furue M, Tsuchida T, et al. Vesicular pemphigoid. *Int J Dermatol.* 1992 Dec;31(12):868–70.
 74. Amato L, Gallerani I, Mei S, Pestelli E, Caproni M, Fabbri P. Erythrodermic bullous pemphigoid. *Int J Dermatol.* 2001 May;40(5):343–6.
 75. Marovt M, El Shabrawi-Caelen L. Purpuric bullous pemphigoid. *Am J Dermatopathol.* 2015 Feb;37(2):e18-20.
 76. Knisley RR, Petropolis AA, Mackey VT. Lichen planus pemphigoides treated with ustekinumab. *Cutis.* 2017 Dec;100(6):415–8.
 77. Kim J, Chavel S, Girardi M, McNiff JM. Pemphigoid vegetans: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2008 Dec;35(12):1144–7.
 78. Schmidt E, Benoit S, Bröcker E-B. Bullous pemphigoid with localized umbilical involvement. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(4):419–20.
 79. Kakurai M, Demitsu T, Azuma R, Yamada T, Suzuki M, Yoneda K, et al. Localized pemphigoid (pretibial type) with IgG antibody to BP180 NC16a domain successfully treated with minocycline and topical corticosteroid. *Clin Exp Dermatol.* 2007 Nov;32(6):759–61.
 80. Batalla A, Peón G, De la Torre C. Localized bullous pemphigoid at urostomy site. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011 Oct;77(5):625.
 81. Kluger N, Mandelin J, Santti K, Jeskanen L, Nuutinen P. Bullous pemphigoid triggered by radiotherapy for breast cancer. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2017 Jan;46(1):128–30.
 82. Lupi F, Masini C, Ruffelli M, Puddu P, Cianchini G. Dyshidrosiform palmoplantar pemphigoid in a young man: response to dapsone. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(1):80–1.
 83. Farrell AM, Kirtschig G, Dalziel KL, Allen J, Dootson G, Edwards S, et al. Childhood vulval pemphigoid: a clinical and immunopathological study of five patients. *Br J Dermatol.* 1999 Feb;140(2):308–12.
 84. Schwieger-Briel A, Moellmann C, Mattulat B, Schauer F, Kiritsi D, Schmidt E, et al. Bullous pemphigoid in infants: characteristics, diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Dec 10;9:185.
 85. Daneshpazhooh M, Ghiasi M, Lajevardi V, Nasiri N, Balighi K, Teimourpour A, et al. BPDAl and ABSIS correlate with serum anti-BP180 NC16A IgG but not with anti-BP230 IgG in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res.* 2018 Apr;310(3):255–9.
 86. Bernard P, Venot J, Constant F, Bonnetblanc JM. Blood eosinophilia as a severity marker for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 1987 Apr;16(4):879–81.
 87. Courville P, Kupfer I, Gilbert D, Thomine E, Metayer J, Joly P. [Evaluation of

- histological criteria for bullous pemphigoid. Correlation with antigens recognized by immunoblotting of anti-epidermal autoantibodies]. *Ann Pathol*. 2000 Dec;20(6):564–9.
88. Sárdy M, Kostaki D, Varga R, Peris K, Ruzicka T. Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Nov;69(5):748–53.
89. Roussel A, Benichou J, Randriamanantany ZA, Gilbert D, Drenovska K, Houivet E, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for the combination of bullous pemphigoid antigens 1 and 2 in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2011 Mar;147(3):293–8.
90. Gornowicz-Porowska J, Seraszek-Jaros A, Bowszyc-Dmochowska M, Kaczmarek E, Pietkiewicz P, Bartkiewicz P, et al. Accuracy of molecular diagnostics in pemphigus and bullous pemphigoid: comparison of commercial and modified mosaic indirect immunofluorescence tests as well as enzyme-linked immunosorbent assays. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017 Feb;34(1):21–7.
91. Van Beek N, Rentsch K, Probst C, Komorowski L, Kasperkiewicz M, Fechner K, et al. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Aug 9;7:49.
92. Chan Y-C, Sun Y-J, Ng PP-L, Tan S-H. Comparison of immunofluorescence microscopy, immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay methods in the laboratory diagnosis of bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Nov;28(6):651–6.
93. Gammon WR, Kowalewski C, Chorzelski TP, Kumar V, Briggaman RA, Beutner EH. Direct immunofluorescence studies of sodium chloride-separated skin in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Apr;22(4):664–70.
94. Machado P, Michalaki H, Roche P, Gaucherand M, Thivolet J, Nicolas JF. Serological diagnosis of bullous pemphigoid (BP): comparison of the sensitivity of indirect immunofluorescence on salt-split skin to immunoblotting. *Br J Dermatol*. 1992 Mar;126(3):236–41.
95. Rajadhyaksha M, Grossman M, Esterowitz D, Webb RH, Anderson RR. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. *J Invest Dermatol*. 1995 Jun;104(6):946–52.
96. Ardigò M, Agozzino M, Amorosi B, Moscarella E, Cota C, de Abreu L, et al. Real-time, non-invasive microscopic confirmation of clinical diagnosis of bullous pemphigoid using in vivo reflectance confocal microscopy. *Skin Res Technol Off J Int Soc Bioeng Skin ISBS Int Soc Digit Imaging Skin ISDIS Int Soc Skin Imaging ISSI*. 2014 May;20(2):194–9.
97. Mandel VD, Cinotti E, Benati E, Labeille B, Ciardo S, Vaschieri C, et al. Reflectance confocal microscopy and optical coherence tomography for the diagnosis of bullous pemphigoid and pemphigus and surrounding sub-clinical lesions.

- J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2018 Jan 16;
98. Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo NP. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD002292.
 99. Stanley JR. Pemphigus and pemphigoid as paradigms of organ-specific, autoantibody-mediated diseases. *J Clin Invest*. 1989 May;83(5):1443–8.
 100. Korman N. Bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1987 May;16(5 Pt 1):907–24.
 101. Dreno B, Sassolas B, Lacour P, Montpoint S, Lota I, Giordano F, et al. [Methylprednisolone versus prednisolone methylsulfofobenzoate in pemphigoid: a comparative multicenter study]. *Ann Dermatol Venereol*. 1993;120(8):518–21.
 102. Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, Highet AS, Kirtschig G. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol*. 2012 Dec;167(6):1200–14.
 103. Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med*. 2002 Jan 31;346(5):321–7.
 104. Siegel J, Eaglstein WH. High-dose methylprednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 1984 Sep;120(9):1157–65.
 105. Terra JB, Potze WJB, Jonkman MF. Whole body application of a potent topical corticosteroid for bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2014 Jun;28(6):712–8.
 106. Bernard P, Bedane C, Prost C, Ingen-Housz-Oro S, Joly P. Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge de la pemphigoïde bulleuse. Elsevier Masson. 2011
 107. Sobocinski V, Duvert-Lehembre S, Bubenheim M, Lesage C, Bernard P, Bénichou J, et al. Assessment of adherence to topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2016 Apr;174(4):919–21.
 108. Du-Thanh A, Merlet S, Maillard H, Bernard P, Joly P, Estève E, et al. Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol*. 2011 Dec;165(6):1337–43.
 109. Gürcan HM, Ahmed AR. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2009 Oct;161(4):723–31.
 110. Kjellman P, Eriksson H, Berg P. A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate. *Arch Dermatol*. 2008 May;144(5):612–6.
 111. Paul MA, Jorizzo JL, Fleischer AB, White WL. Low-dose methotrexate treatment in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Oct;31(4):620–5.
 112. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J*

Dermatol. 2015 Apr;172(4):867–77.

113. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2007 Dec;143(12):1536–42.
114. Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P, Picard C, Prost C, Labeille B, et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 1993 Jan;129(1):49–53.
115. Burton JL, Harman RM, Peachey RD, Warin RP. A controlled trial of azathioprine in the treatment of pemphigoid [proceedings]. *Br J Dermatol*. 1978 Jul;99(Suppl 16):14.
116. Tirado-Sánchez A, Díaz-Molina V, Ponce-Oliviera RM. Efficacy and safety of azathioprine and dapsone as an adjuvant in the treatment of bullous pemphigoid. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012 Jun;40(3):152–5.
117. Bezier M, Reguiai Z, Vitry F, Broly F, Bernard P. Thiopurine S-methyltransferase genotypic analysis in autoimmune bullous diseases. *Eur J Dermatol EJD*. 2008 Oct;18(5):512–7.
118. Gual A, Iranzo P, Mascaró JM. Treatment of bullous pemphigoid with low-dose oral cyclophosphamide: a case series of 20 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2014 Jun;28(6):814–8.
119. Goon AT, Tan SH, Khoo LS, Tan T. Tetracycline and nicotinamide for the treatment of bullous pemphigoid: our experience in Singapore. *Singapore Med J*. 2000 Jul;41(7):327–30.
120. Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB, Hersh CS, Cardone S, Mutasim D. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 1994 Jun;130(6):753–8.
121. Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E, et al. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2017 22;389(10079):1630–8.
122. Chalmers JR, Wojnarowska F, Kirtschig G, Nunn AJ, Bratton DJ, Mason J, et al. A randomized controlled trial to compare the safety and effectiveness of doxycycline (200 mg daily) with oral prednisolone (0.5 mg kg⁻¹ daily) for initial treatment of bullous pemphigoid: a protocol for the Bullous Pemphigoid Steroids and Tetracyclines (BLISTER) Trial. *Br J Dermatol*. 2015 Jul;173(1):227–34.
123. Venning VA, Millard PR, Wojnarowska F. Dapsone as first line therapy for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 1989 Jan;120(1):83–92.
124. Bouscarat F, Chosidow O, Picard-Dahan C, Sakiz V, Crickx B, Prost C, et al. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: retrospective study of thirty-six cases. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Apr;34(4):683–4.
125. Silva N, Costa A, Salvador F, Serradeiro E. [Bullous Pemphigoid Successfully Treated with Rituximab]. *Acta Med Port*. 2017 Mar 31;30(3):243–6.
126. Fuertes I, Luelmo J, Leal L, Romaní J, Sánchez S, Mascaró JM. Refractory childhood pemphigoid successfully treated with rituximab. *Pediatr Dermatol*. 2013 Oct;30(5):e96-97.

127. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ, Rose C, Zillikens D, Schmidt E. Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Sep;65(3):552–8.
128. Lamberts A, Euverman HI, Terra JB, Jonkman MF, Horváth B. Effectiveness and Safety of Rituximab in Recalcitrant Pemphigoid Diseases. *Front Immunol*. 2018;9:248.
129. Ahmed AR, Shetty S, Kaveri S, Spigelman ZS. Treatment of recalcitrant bullous pemphigoid (BP) with a novel protocol: A retrospective study with a 6-year follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Apr;74(4):700-708.e3.
130. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Dec;45(6):825–35.
131. Yu KK, Crew AB, Messingham KAN, Fairley JA, Woodley DT. Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Sep;71(3):468–74.
132. Fairley JA, Baum CL, Brandt DS, Messingham KAN. Pathogenicity of IgE in autoimmunity: successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Mar;123(3):704–5.
133. London VA, Kim GH, Fairley JA, Woodley DT. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *Arch Dermatol*. 2012 Nov;148(11):1241–3.
134. Yamauchi PS, Lowe NJ, Gindi V. Treatment of coexisting bullous pemphigoid and psoriasis with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Mar;54(3 Suppl 2):S121-122.
135. Plée J, Le Jan S, Giustiniani J, Barbe C, Joly P, Bedane C, et al. Integrating longitudinal serum IL-17 and IL-23 follow-up, along with autoantibodies variation, contributes to predict bullous pemphigoid outcome. *Sci Rep*. 2015 Dec 14;5:18001.
136. Loget J, Plée J, Antonicelli F, Bernard P. A successful treatment with ustekinumab in a case of relapsing bullous pemphigoid associated with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2017 May;31(5):e228–30.
137. Nakayama C, Fujita Y, Watanabe M, Shimizu H. Development of bullous pemphigoid during treatment of psoriatic onycho-pachydermo periostitis with ustekinumab. *J Dermatol*. 2015 Oct;42(10):996–8.
138. Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, Liao KK, Chen YC, et al. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol*. 2011 Sep;165(3):593–9.
139. Teixeira VB, Cabral R, Brites MM, Vieira R, Figueiredo A. Bullous pemphigoid and comorbidities: a case-control study in Portuguese patients. *An Bras Dermatol*. 2014 Apr;89(2):274–8.
140. Tarazona MJM, Mota ANC de M, Gripp AC, Unterstell N, Bressan AL. Bullous pemphigoid and neurological disease: statistics from a dermatology service. *An Bras Dermatol*. 2015 Apr;90(2):280–2.
141. Försti A-K, Jokelainen J, Ansakorpi H, Seppänen A, Majamaa K, Timonen M, et al. Psychiatric and neurological disorders are associated with bullous pemphigoid – a nationwide Finnish Care Register study. *Sci Rep*. 2016 Nov 15
142. Brick KE, Weaver CH, Savica R, Lohse CM, Pittelkow MR, Boeve BF, et al. A

- population-based study of the association between bullous pemphigoid and neurologic disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Dec;71(6):1191–7.
143. Lai Y c., Yew Y w., Lambert W c. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Dec 1;30(12):2007–15.
144. Chen J, Li L, Chen J, Zeng Y, Xu H, Song Y, et al. Sera of elderly bullous pemphigoid patients with associated neurological diseases recognize bullous pemphigoid antigens in the human brain. *Gerontology*. 2011;57(3):211–6.
145. Desai BS, Monahan AJ, Carvey PM, Hendey B. Blood-brain barrier pathology in Alzheimer's and Parkinson's disease: implications for drug therapy. *Cell Transplant*. 2007;16(3):285–99.
146. Kokkonen N, Herukka S-K, Huilaja L, Kokki M, Koivisto AM, Hartikainen P, et al. Increased Levels of the Bullous Pemphigoid BP180 Autoantibody Are Associated with More Severe Dementia in Alzheimer's Disease. *J Invest Dermatol*. 2017 Jan;137(1):71–6.
147. Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2014 Sep;28(9):1133–40.
148. Park B, Sanderson J, Naisbitt D. Drugs as Haptens, Antigens, and Immunogens. In: *Drug Hypersensitivity*. 2007. p. 55–65.
149. Ruocco V, Sacerdoti G. Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs. *Int J Dermatol*. 1991 May;30(5):307–12.
150. Baum H, Butler P, Davies H, Sternberg MJ, Burroughs AK. Autoimmune disease and molecular mimicry: an hypothesis. *Trends Biochem Sci*. 1993 Apr;18(4):140–4.
151. Bean SF, Good RA, Windhorst DB. Bullous pemphigoid in an 11-year-old boy. *Arch Dermatol*. 1970 Aug;102(2):205–8.
152. Popadic S, Skiljevic D, Medenica L. Bullous pemphigoid induced by penicillamine in a patient with Wilson disease. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(1):36–8.
153. Miralles J, Barnadas MA, Baselga E, Gelpí C, Rodríguez JL, de Moragas JM. Bullous pemphigoid-like lesions induced by amoxicillin. *Int J Dermatol*. 1997 Jan;36(1):42–7.
154. Lee JJ, Downham TF. Furosemide-induced bullous pemphigoid: case report and review of literature. *J Drugs Dermatol JDD*. 2006 Jun;5(6):562–4.
155. Mallet L, Cooper JW, Thomas J. Bullous pemphigoid associated with captopril. *DICP Ann Pharmacother*. 1989 Jan;23(1):63.
156. Millard TP, Smith HR, Black MM, Barker JN. Bullous pemphigoid developing during systemic therapy with chloroquine. *Clin Exp Dermatol*. 1999 Jul;24(4):263–5.
157. Durdu M, Baba M, Seçkin D. A case of bullous pemphigoid induced by aspirin. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Aug;65(2):443–4.
158. Perry A, Sparling JD, Pennington M. Bullous pemphigoid following therapy with an oral beta-blocker. *J Drugs Dermatol JDD*. 2005 Dec;4(6):746–8.
159. Bordignon M, Belloni-Fortina A, Pigozzi B, Tarantello M, Alaibac M. Bullous pemphigoid during long-term TNF-alpha blocker therapy. *Dermatol Basel Switz*. 2009;219(4):357–8.

160. Stausbøl-Grøn B, Deleuran M, Sommer Hansen E, Kragballe K. Development of bullous pemphigoid during treatment of psoriasis with adalimumab. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Oct;34(7):e285-286.
161. Duong TA, Buffard V, André C, Ortonne N, Revuz J, Bagot M, et al. Efalizumab-induced bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jan;62(1):161–2.
162. Hafiji J, Bhogal B, Rytina E, Burrows NP. Bullous pemphigoid in infancy developing after the first vaccination. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Dec;35(8):940–1.
163. Skandalis K, Spirova M, Gaitanis G, Tsartsarakis A, Bassukas I d. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Feb 1;26(2):249–53.
164. Béné J, Moulis G, Bennani I, Auffret M, Coupe P, Babai S, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol*. 2016 Aug;175(2):296–301.
165. Lopez AT, Khanna T, Antonov N, Audrey-Bayan C, Geskin L. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. *Int J Dermatol*. 2018 Jun;57(6):664–9.
166. Dănescu S, Chiorean R, Macovei V, Sitaru C, Baican A. Role of physical factors in the pathogenesis of bullous pemphigoid: Case report series and a comprehensive review of the published work. *J Dermatol*. 2016 Feb;43(2):134–40.
167. Campa M, Mansouri B, Wilcox B, Griffin JR. Radiation-induced localized bullous pemphigoid in a patient with breast carcinoma. *Dermatol Online J*. 2016 Jan 15;22(1).
168. Washio H, Hara H, Suzuki H, Yoshida M, Hashimoto T. Bullous pemphigoid on psoriasis lesions after UVA radiation. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(6):561–3.
169. Venning VA, Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid and malignant disease: a case control study. *Br J Dermatol*. 1990 Oct;123(4):439–45.
170. Cai SCS, Allen JC, Lim YL, Tan SH, Tang MBY. Association of Bullous Pemphigoid and Malignant Neoplasms. *JAMA Dermatol*. 2015 Jun;151(6):665–7.
171. Lucariello RJ, Villablanca SE, Mascaró JM, Reichel M. Association between bullous pemphigoid and malignancy: A meta-analysis. *Australas J Dermatol*. 2018 Jan 4;
172. Atzmony L, Mimouni I, Reiter O, Leshem YA, Taha O, Gdalevich M, et al. Reply to: Comment on “Association of bullous pemphigoid with malignancy: A systematic review and meta-analysis.” *J Am Acad Dermatol*. 2017 Dec 12;
173. Balestri R, Magnano M, La Placa M, Patrizi A, Angileri L, Tengattini V, et al. Malignancies in bullous pemphigoid: A controversial association. *J Dermatol*. 2016 Feb 1;43(2):125–33.
174. Kridin K, Bergman R. Association between bullous pemphigoid and psoriasis: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):370–2.
175. Kirtschig G, Chow ET, Venning VA, Wojnarowska FT. Acquired subepidermal bullous diseases associated with psoriasis: a clinical, immunopathological and immunogenetic study. *Br J Dermatol*. 1996 Nov;135(5):738–45.

176. Le Jan S, Plée J, Vallerand D, Dupont A, Delanez E, Durlach A, et al. Innate immune cell-produced IL-17 sustains inflammation in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol*. 2014 Dec;134(12):2908–17.
177. Taylor G, Venning V, Wojnarowska F, Welch K. Bullous pemphigoid and autoimmunity. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Aug;29(2 Pt 1):181–4.
178. Lee Ji Hye, Kim Soo-Chan. Mortality of patients with bullous pemphigoid in Korea. *J Am Acad Dermatol*. Oct 2014;10/1016/j.jaad.2014.05.006
179. Cortés B, Khelifa E, Clivaz L, Cazzaniga S, Saurat JH, Naldi L, et al. Mortality Rate in Bullous Pemphigoid: A Retrospective Monocentric Cohort Study. *Dermatology*. 2012;225(4):320–5.
180. Fichel F, Barbe C, Joly P, Bedane C, Vabres P, Truchetet F, et al. Clinical and immunologic factors associated with bullous pemphigoid relapse during the first year of treatment: a multicenter, prospective study. *JAMA Dermatol*. 2014 Jan;150(1):25–33.
181. Lee J h., Kim T h., Park S h., Han K, Kim S-C. Prognostic clinical factors associated with remission and relapse in bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jan 1;31(1):81–4.
182. Gudi VS, White MI, Cruickshank N, Herriot R, Edwards SL, Nimmo F, et al. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol*. 2005 Aug;153(2):424–7.
183. Venning VA, Wojnarowska F. Lack of predictive factors for the clinical course of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Apr;26(4):585–9.
184. Zhang L-M, Wu J, Xiao T, Jin G-Y, Li J-H, Geng L, et al. Treatment and mortality rate of bullous pemphigoid in China: a hospital-based study. *Eur J Dermatol EJD*. 2013 Feb;23(1):94–8.
185. Li J, Zuo Y-G, Zheng H-Y. Mortality of bullous pemphigoid in China. *JAMA Dermatol*. 2013 Jan;149(1):106–8.
186. Kibsgaard L, Bay B, Deleuran M, Vestergaard C. A retrospective consecutive case-series study on the effect of systemic treatment, length of admission time, and co-morbidities in 98 bullous pemphigoid patients admitted to a tertiary centre. *Acta Derm Venereol*. 2015 Mar;95(3):307–11.
187. Kridin K, Bergman R. Mortality in Patients with Bullous Pemphigoid: A Retrospective Cohort Study, Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2018 Mar 27;
188. Holtsche MM, Goletz S, van Beek N, Zillikens D, Benoit S, Harman K, et al. Prospective study in bullous pemphigoid: association of high serum anti-BP180 IgG levels with increased mortality and reduced Karnofsky score. *Br J Dermatol*. 2018 Apr 1;
189. Försti A-K, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K. Increasing incidence of bullous pemphigoid in Northern Finland: a retrospective database study in Oulu University Hospital. *Br J Dermatol*. 2014 Nov;171(5):1223–6.
190. Zillikens D, Wever S, Roth A, Weidenthaler-Barth B, Hashimoto T, Bröcker EB. Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. *Arch Dermatol*. 1995 Aug;131(8):957–8.

191. Jung M, Kippes W, Messer G, Zillikens D, Rzany B. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Aug;41(2 Pt 1):266–8.
192. Cozzani E, Parodi A, Rebora A, Delmonte S, Barile M, Nigro A, et al. Bullous pemphigoid in Liguria: a 2-year survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2001 Jul;15(4):317–9.
193. Baican A, Baican C, Chiriac G, Chiriac MT, Macovei V, Zillikens D, et al. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol*. 2010 Jul;49(7):768–74.
194. Milinković MV, Janković S, Medenica L, Nikolić M, Reljić V, Popadić S, et al. Incidence of autoimmune bullous diseases in Serbia: a 20-year retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2016 Oct;14(10):995–1005.
195. Nanda A, Al-Saeid K, Al-Sabah H, Dvorak R, Alsaleh QA. Clinicoepidemiological features and course of 43 cases of bullous pemphigoid in Kuwait. *Clin Exp Dermatol*. 2006 May;31(3):339–42.
196. Waisbourd-Zinman O, Ben-Amitai D, Cohen AD, Feinmesser M, Mimouni D, Adir-Shani A, et al. Bullous pemphigoid in infancy: Clinical and epidemiologic characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1):41–8.
197. della Torre R, Combescure C, Cortés B, Marazza G, Beltraminelli H, Naldi L, et al. Clinical presentation and diagnostic delay in bullous pemphigoid: a prospective nationwide cohort. *Br J Dermatol*. 2012 Nov;167(5):1111–7.
198. Ingen-Housz-Oro S, Roujeau J-C, Ferranti V, Le Roux-Villet C, Joly P. [Factors associated with delayed diagnosis of bullous pemphigoid]. *Ann Dermatol Venereol*. 2009 Oct;136(10):696–701.
199. Asbrink E, Hovmark A. Clinical variations in bullous pemphigoid with respect to early symptoms. *Acta Derm Venereol*. 1981;61(5):417–21.
200. Amato DA, Silverstein J, Zitelli J. The prodrome of bullous pemphigoid. *Int J Dermatol*. 1988 Oct;27(8):560–3.
201. Nakatani T, Inaoki M, Takehara K. Bullous pemphigoid with a prolonged prodrome. *J Dermatol*. 2008 Jul;35(7):433–6.
202. Holtsche MM, Goletz S, van Beek N, Zillikens D, Benoit S, Harman K, et al. Prospective study in bullous pemphigoid: association of high serum anti-BP180 IgG levels with increased mortality and reduced Karnofsky score. *Br J Dermatol*. 2018 Apr 1;
203. Zhang Y, Luo Y, Han Y, Tian R, Li W, Yao X. Non-bullous lesions as the first manifestation of bullous pemphigoid: A retrospective analysis of 181 cases. *J Dermatol*. 2017 Mar 1;n/a-n/a.
204. Descamps V, Flageul B, Vignon-Pennamen D, Prigent F, Martinet C, Cottenot F, et al. Dyshydrosiform pemphigoid: report of three cases. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Apr;26(4):651–2.
205. Murrell DF, Marinovic B, Caux F, Prost C, Ahmed R, Wozniak K, et al. Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jan;72(1):168–74.

206. Wang Y, Mao X, Wang Y, Zeng Y, Liu Y, Jin H, et al. Relapse of bullous pemphigoid: an update on this stubborn clinical problem. *Ann Med*. 2018 May;50(3):234–9.
207. Bernard P, Reguiai Z, Tancrède-Bohin E, Cordel N, Plantin P, Pauwels C, et al. Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicenter, prospective, cohort study. *Arch Dermatol*. 2009 May;145(5):537–42.
208. de Graauw E, Sitaru C, Horn M, Borradori L, Yousefi S, Simon H-U, et al. Evidence for a role of eosinophils in blister formation in bullous pemphigoid. *Allergy*. 2017 Jul;72(7):1105–13.
209. Giusti D, Le Jan S, Gatouillat G, Bernard P, Pham BN, Antonicelli F. Biomarkers related to bullous pemphigoid activity and outcome. *Exp Dermatol*. 2017 Dec;26(12):1240–7.
210. Clapé A, Muller C, Gatouillat G, Le Jan S, Barbe C, Pham B-N, et al. Mucosal Involvement in Bullous Pemphigoid Is Mostly Associated with Disease Severity and to Absence of Anti-BP230 Autoantibody. *Front Immunol*. 2018;9:479.
211. Hayakawa T, Teye K, Hachiya T, Uehara R, Hashiguchi M, Kawakami T, et al. Clinical and immunological profiles of anti-BP230-type bullous pemphigoid: Restriction of epitopes to the C-terminal domain of BP230, shown by novel ELISAs of BP230-domain specific recombinant proteins. *Eur J Dermatol EJD*. 2016 Apr 1;26(2):155–63.
212. Kokkonen N, Herukka S-K, Huilaja L, Kokki M, Koivisto AM, Hartikainen P, et al. Increased Levels of the Bullous Pemphigoid BP180 Autoantibody Are Associated with More Severe Dementia in Alzheimer's Disease. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):71–6.
213. Sim B, Fook-Chong S, Phoon YW, Koh HY, Thirumoorthy T, Pang SM, et al. Multimorbidity in Bullous Pemphigoid: a case-control analysis of BP patients with age and gender matched controls. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. :n/a-n/a.
214. Nousari HC, Anhalt GJ. Bullous pemphigoid treated with leflunomide: a novel immunomodulatory agent. *Arch Dermatol*. 2000 Oct;136(10):1204–5.
215. Sehgal VN, Verma P. Leflunomide: dermatologic perspective. *J Dermatol Treat*. 2013 Apr;24(2):89–95.
216. Ingen-Housz-Oro S, Plée J, Belmondo T, Maizières M, Pham B-N, Hùe S, et al. Positive Direct Immunofluorescence Is of Better Value than ELISA-BP180 and ELISA-BP230 Values for the Prediction of Relapse after Treatment Cessation in Bullous Pemphigoid: A Retrospective Study of 97 Patients. *Dermatology*. 2015;231(1):50–5.
217. Kyriakis KP, Papparizos VA, Panteleos DN, Tosca AD. Re-evaluation of the natural course of bullous pemphigoid. A prospective study. *Int J Dermatol*. 1999 Dec;38(12):909–13.
218. Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Roujeau JC, Wolkenstein P, Chosidow O. Management of bullous pemphigoid with topical steroids in the clinical practice of a single center: outcome at 6 and 12 months. *Dermatol Basel Switz*. 2011;222(2):176–9.
219. Le Saché-de Peuffeilhoux L, Ingen-Housz-Oro S, Hue S, Sbidian E, Valeyrie-

- Allanore L, Ortonne N, et al. The value of BP230 enzyme-linked immunosorbent assay in the diagnosis and immunological follow-up of bullous pemphigoid. *Dermatol Basel Switz.* 2012;224(2):154–9.
220. Hall RP, Streilein RD, Hannah DL, McNair PD, Fairley JA, Ronaghy A, et al. Association of serum B-cell activating factor level and proportion of memory and transitional B cells with clinical response after rituximab treatment of bullous pemphigoid patients. *J Invest Dermatol.* 2013 Dec;133(12):2786–8.
221. Riani M, Le Jan S, Plée J, Durlach A, Le Naour R, Haegeman G, et al. Bullous pemphigoid outcome is associated with CXCL10-induced matrix metalloproteinase 9 secretion from monocytes and neutrophils but not lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Mar;139(3):863-872.e3.
222. Giusti D, Gatouillat G, Le Jan S, Plée J, Bernard P, Antonicelli F, et al. Eosinophil Cationic Protein (ECP), a predictive marker of bullous pemphigoid severity and outcome. *Sci Rep.* 2017 Jul 6;7(1):4833.
223. Chevalier V, Barbe C, Reguiat Z, Plée J, Grange F, Bernard P. [Impact of neurological diseases on the prognosis of bullous pemphigoid: A retrospective study of 178 patients]. *Ann Dermatol Venereol.* 2016 Mar;143(3):179–86.
224. Rüdric U, Gehring M, Papakonstantinou E, Illerhaus A, Engmann J, Kapp A, et al. Eosinophils are a Major Source of Interleukin-31 in Bullous Pemphigoid. *Acta Derm Venereol.* 2018 Apr 24;
225. Nin-Asai R, Muro Y, Sekiya A, Sugiura K, Akiyama M. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) levels reflect the disease activity in a patient with bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2016 Feb;30(2):327–8.

Annexes

Annexe 1. Score Karnofsky	129
Annexe 2. Résultats des analyses univariée et multivariée pour la mortalité à 2 ans chez les patients atteints de PB.....	130
Annexe 3. Nombre de patients par classe thérapeutique (Traitement habituel)	133

Annexe 1. Score de Karnofsky

Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévèrement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

Annexe 2. Résultats des analyses univariée et multivariée pour la mortalité à 2 ans chez les patients atteints de PB. PR : Polyarthrite Rhumatoïde, I : Insuffisance, Psy : Psychiatrique, ATCD : Antécédent, DC : Dermocorticoïdes

Facteurs recherchés	Nombre de patients	Nombre de décès dans les 2 ans	OR Analyse univariée	p Analyse univariée	IC Analyse univariée	Analyse multivariée
Sexe						
Femme	187	72 (39,78%)	0.91	0.6940	0.57-1.45	
Homme	142	49 (34,51%)				
Age						
<80	101	17 (16,83%)				
>ou=80	228	104 (45,61%)	1,09	<0,0001	1,06-1,13	OR = 2,41 p : 0,041 IC : 1,04-5,61
Score Karnofsky			0,96	<0,0001	0,94-0,97	
10%						
20%	0	0 (0%)				
30%	3	3 (100%)				
40%	42	29 (69,05%)				
50%	50	30 (60%)				
60%	38	16 (42,11%)				
70%	59	21 (35,60%)				
80%	41	9 (21,95%)				
90%	34	8 (23,53%)				
100%	19	0 (0%)				
Manquant	16	0 (0%)				
	27					
Institution						
Oui	87	48 (55,17%)	2,97	<0,0001	1,76-5,01	
Non	237	69 (29,11%)				
Manquant	5					
Démence						
Oui	99	57 (57,58%)	3,48	<0,0001	2,09-5,81	OR = 3,40 p : 0,002 IC : 1,56-7,44
Non	218	59 (27,06%)				
Manquant	12					
Cardiovasc						
Oui	97	45 (46,39%)	1,76	0,0270	1,07-2,92	OR = 2,29 p : 0,035 IC : 1,06-4,94
Non	219	71 (32,42%)				
Manquant	13					
AntiBP230<200						
Oui	68	23 (33,82%)	0,98	0,9541	0,53-1,8	
Non	181	61 (33,70%)				
Manquant	80					
AntiBP230>200						
Oui	18	7 (38,89%)	1,28	0,6347	0,46-3,58	
Non	230	77 (33,48%)				
Manquant	81					

AntiBP180 <200						
Oui	104	34 (32,69%)	0,95	0,8633	0,54-1,66	
Non	139	46 (33,09%)				
Manquant	86					
AntiBP180 >200						
Oui	79	32 (40,51%)	1,58	0,1205	0,89-2,83	
Non	164	48 (29,27%)				
Manquant	86					
AntiBP230						
Oui	85	30 (35,29%)	1,16	0,6045	0,66-2,07	
Non	161	51 (31,68%)				
Manquant	83					
AntiBP180						
Oui	185	67 (36%)	1,41	0,2887	0,75-2,68	
Non	66	18 (27,27%)				
Manquant	78					
Arrêt DC						
<6 mois	49	10 (20,41%)	0,34	0,0053	0,16-0,73	OR = 4,00 p : 0,029, IC : 1,15- 14,28
entre 6 et 12 mois	80	21 (26,25%)	0,46	0,0098	0,26-0,83	OR = 4,16, p : 0,046, IC : 1,03- 16,07
>12 mois	51	4 (7,84%)	0,09	<0,001	0,03-0,25	
Manquant	48					
Temps de récurrence après arrêt DC						
<6 mois	52	12 (23,08%)	0,44	0,0244	0,22-0,9	OR = 6,67, p : 0,032, IC : 1,18-33, 33
entre 6 et 12 mois	27	3 (11,11%)	0,17	0,0046	0,05-0,58	
>12 mois	16	4 (25%)	0,44	0,1681	0,14-1,41	
Manquant	51					
Tête et cou						
Oui	69	17 (24,64%)	0,48	0,0194	0,26-0,89	
Non	252	100 (39,68%)				
Manquant	8					
Nombre de bulles						
<10/j	226	87 (38,50%)	1,31	0,3077	0,78-2,2	
entre 10 et 30	48	18 (37,50%)	0,98	0,9598	0,51-1,88	
> 30/j	45	13 (28,89%)	0,65	0,2272	0,32-1,31	
Manquant	6					

Facteurs recherchés	Nombre de patients	Nombre de décès dans les 2 ans	OR Analyse univariée	p Analyse univariée	IC Analyse univariée	Analyse multivariée
Médicaments :						
Entre 0 et 4	84	32 (38,09%)				
Entre 5 et 9	161	59 (36,65%)		0,9933		
Supérieur à 10	49	18 (36,73%)				
Manquants	35					

Annexe 3. Nombre de patients par classe thérapeutique (traitement habituel)

Classe thérapeutique	Nombre de patients (%)
Antiagrégant plaquettaire	113 (38,18%)
Antivitamine K	24 (8,11%)
Héparine	9 (3,04%)
Nouveau anticoagulant circulant	5 (1,69%)
Statine	55 (18,58%)
Fibrate	9 (3,04%)
Béta-bloquant	66 (22,30%)
Anti-angoreux	24 (8,11%)
Antiarythmique	24 (8,11%)
Dérivé nitré	18 (6,08%)
Bradycardisant	1 (0,34%)
Vasculoprotecteur	11 (3,71%)
Vasodilatateur	16 (5,41%)
Digitalique	5 (1,69%)
Diurétique de l'anse	71 (23,99%)
Inhibiteur calcique	66 (22,30%)
Inhibiteur enzyme de conversion	54 (18,24%)
Antagoniste de l'angiotensine 2	55 (18,58%)
Diurétique thiazidique	41 (13,85%)
Antagoniste de l'hormone minéralocorticoïde	19 (6,42%)
Antihypertenseur central	8 (2,70%)
Sulfamide diurétique	1 (0,34%)
Inhibiteur spécifique de la rénine	1 (0,34%)
Antihypotensif	1 (0,34%)
Benzodiasépine	113 (28,72%)
Neuroleptique	44 (28,72%)
Hypnotique	14 (4,73%)

Classe thérapeutique	Nombre de patients (%)
Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine	63 (21,28%)
Antidépresseur tricyclique	9 (3,04%)
Antidépresseur noradrénergique et serotoninergique	21 (7,09%)
Antidépresseur imipraminique	5 (1,69%)
Barbital	3 (1,01%)
Carbamate	3 (1,01%)
Régulateur de l'humeur	2 (0,68%)
Anxiolytique non benzodiazépine	1 (0,34%)
Gliptine	30 (10,14%)
Insuline	34 (11,49%)
Sulfamide hypoglycémiant	19 (6,42%)
Biguanine	17 (5,74%)
Glinide	7 (2,36%)
Glicazide	3 (1,01%)
Hypoglycémiant oraux	1 (0,34%)
Incrétinomimétiques	1 (0,34%)
Inhibiteur pompe à protons	72 (24,32%)
Antiacide	6 (2,03%)
Antisécrétoire gastrique	23 (7,77%)
Antispasmodique digestif	17 (5,74%)
Antiépileptique	30 (10,14%)
Antiparkinsonien	38 (12,84%)
Anti-Alzheimer	11 (3,12%)
Anti-vetigineux	3 (1,01%)
Anti-histaminique	103 (34,79%)
Antalgique non opiacé	89 (30,07%)
Opiacé	2 (0,68%)
Vitamines	42 (14,19%)
Potassium	33 (11,15%)

Classe thérapeutique	Nombre de patients (%)
Minéraux	31 (10,47%)
Antagoniste du calcium	2 (0,68%)
Alcaloïdes naturels	1 (0,34%)
Résine échangeuse de cations	1 (0,34%)
Hormones thyroïdiennes	32 (10,81%)
Antibiotiques	12 (4,05%)
Benzimidazolé	3 (1,01%)
Antiviraux	2 (0,68%)
Antipaludique	1 (0,34%)
Antiparasitaire	1 (0,34%)
Anti-tuberculeux	1 (0,34%)
Antifongique	1 (0,34%)
Laxatif osmotique	77 (26,01%)
Laxatif lubrifiant	8 (2,70%)
Laxatif de lest	1 (0,34%)
Laxatif stimulant	1 (0,34%)
Antiémétique	2 (0,68%)
Antidiarrhéique	4 (1,34%)
Inhibiteur alpha glucosidase	3 (1,01%)
Antitussifs opiacés	1 (0,34%)
Hypouricémiant	19 (6,42%)
Hypouricémiant de la classe des inhibiteurs de la xanthine oxydase	3 (1,01%)
Alpha-bloquant	21 (7,09%)
Inhibiteur 5 alpha réductase	3 (1,01%)
Antiandrogène	14 (4,73%)
Antianémique	1 (0,34%)
Collyre antiglaucomateux	1 (0,34%)
Corticoïdes	10 (3,38%)
Anti-inflammatoires	4 (1,35%)

Classe thérapeutique	Nombre de patients (%)
Anti-TNF	1 (0,34%)
Bronchodilatateur Beta-2-agoniste	21 (7,09%)
Antiasthmatique	12 (4,05%)
Corticoïdes inhalés	3 (1,01%)
Antagoniste des récepteurs aux leucotriènes	1 (0,34%)
Antispasmodique urinaire	10 (3,38%)
Antimitotique	1 (0,34%)
Myorelaxant	2 (0,68%)
Inhibiteur tyrosine kinase	1 (0,34%)
Inhibiteur aromatase	1 (0,34%)
Hormone de synthèse	3 (1,01%)
Antiarthrosique	2 (0,68%)
Antimyasthénique	1 (0,34%)

Liste des abréviations :

DBAI : Dermatose Bulleuse Auto-Immune

IC : Intervalle de Confiance

Ig : Immunoglobuline

IFD : Immunofluorescence directe

IFI : immunofluorescence indirecte

IL : interleukine

MCR : Microscopie Confocale à Réflectance in vivo

MMP-9 : Métalloprotéase-9

NE : Neutrophil Elastase

OR : Odd Ratio

PB : Pemphigoïde bulleuse

PCT : Porphyrie cutanée tardive

PNE : Polynucléaires éosinophiles

PNN : Polynucléaires neutrophiles

RR : Risque relatif

Th : T helper

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 dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Etude de la mortalité et des facteurs pronostiques de la pemphigoïde bulleuse : notre expérience Limousine

Introduction : La pemphigoïde bulleuse (PB) est la plus commune des dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques et est associée à une mortalité élevée. Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer le taux de mortalité de la PB et de déterminer les facteurs pronostiques liés à une mortalité plus élevée. Méthodes : Tous les nouveaux cas de PB diagnostiqués entre le 01 janvier 2004 et le 31 décembre 2017, au CHU de Limoges, ont été inclus rétrospectivement. Résultats : L'étude comprenait 329 patients. 69,3% des patients avaient un âge supérieur ou égal à 80 ans. Les taux de mortalité à 1 an et 2 ans étaient de 26,7% et 37,9% respectivement. En analyse multivariée, la présence d'antécédents de démence, de maladies cardiovasculaires, un taux d'anticorps anti-BP180 supérieur à 200 U/mL et un score de Karnofsky bas étaient associés à un risque de décès plus élevé durant la première année suivant le diagnostic. De même, un arrêt précoce des corticoïdes topiques dans l'année suivant leur initiation augmentait le risque de décès dans les deux ans suivant le diagnostic. L'étude a, également, montré que les facteurs associés à un risque plus haut de rechute étaient liés à l'état général du patient et à l'arrêt précoce des corticoïdes topiques. Conclusion : Notre étude confirme que la PB est associée à une mortalité élevée. L'âge avancé des patients, leur état général, les antécédents de démence et de maladies cardiovasculaires, un taux élevé d'anticorps anti-BP180 et l'arrêt précoce des dermocorticoïdes influencent le pronostic. Ainsi, il est important de connaître au moment du diagnostic les facteurs pronostiques afin de mieux identifier les patients à risque plus élevé de mortalité.

Mots-clés : Epidémiologie, facteurs pronostiques, mortalité, pemphigoïde bulleuse

Study of mortality and prognostic factors in bullous pemphigoid : our Limousine experience

Background : Bullous pemphigoid (BP) is the most common autoimmune blistering skin disease and is associated with an increased mortality. The objectives of the study were to evaluate the mortality rate in a retrospective cohort of BP patients and to determine prognostic factors related to higher mortality. Methods : All new cases of BP diagnosed between January 1, 2004 and December 31, 2017 in the University Hospital Center of Limoges, have been included retrospectively. Results : The study included 329 patients. 69,3% of the patients were at least 80 years old at the time of diagnosis. The 1-year and 2-year mortality rates of the patients were 26,7% and 37,9% respectively. In multivariate analysis, the presence of a history of dementia, cardiovascular diseases, BP180 antibody level > 200 U/mL and a low Karnofsky score were associated with a higher risk of death in the first year following the diagnosis. Similarly, early discontinuation of topical corticosteroids within one year of initiation increased the risk of death within two years of diagnosis. The study also showed that the factors associated with a higher risk of relapse were related to the general condition of the patient and to the early discontinuation of topical corticosteroids. Conclusion : Our study confirms that BP is associated with a high mortality. The advanced age of patients, their general condition, the history of dementia and cardiovascular diseases, a high rate of anti-BP180 antibodies and early termination of topical corticosteroids influence the prognosis. Thus, it is important to know at the time of diagnosis prognostic factors to better identify patients at higher risk of mortality.

Keywords : Bullous pemphigoid, epidemiology, mortality, prognosis factors

