



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2022

THESE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE
(décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 27 octobre 2022 à Poitiers
par **Madame Mallaury HEDOU**

**Étude épidémiologique observationnelle des pemphigoïdes bulleuses au
CHU de Poitiers de 2015 à 2020.**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Pierre Jean Saulnier

Membres : Madame le Docteur Ewa Wierzbicka-Hainaut,
Monsieur le Professeur Jean Michel Goujon

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Damien Boutin



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2022

THESE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE
(décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 27 octobre 2022 à Poitiers
par **Madame Mallaury HEDOU**

**Étude épidémiologique observationnelle des pemphigoïdes bulleuses au
CHU de Poitiers de 2015 à 2020.**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Pierre Jean Saulnier

Membres : Madame le Docteur Ewa Wierzbicka-Hainaut,
Monsieur le Professeur Jean Michel Goujon

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Damien Boutin

Le Doyen,

Année universitaire 2021 - 2022

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en disponibilité**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive (**retraite au 01/01/2022**)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOU Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGORD Philippe, neurochirurgie

- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie (**en mission 1an a/c du 12/07/2021**)
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (**en dispo 3 ans à/c du 01/07/2020**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Maître de Conférences associé des universités des disciplines médicales

- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

Enseignant d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2023)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires

- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Table des abréviations

AEG : *altération de l'état général*

Anti TNF alpha : *anti tumor necrosis factor*

AVC : *Accident vasculaire cérébral*

BPAG1 : *bullous pemphigoid antigen 1*

BPAG2 : *bullous pemphigoid antigen 2*

BPAI : *BP Disease Area Index*

DIgAL : *Dermatose à Immunoglobulines A linéaires*

DPP-4i : *Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4*

ELISA : *Enzyme-linked immunosorbent assay*

IFD : *Immunofluorescence directe*

IFI : *Immunofluorescence indirecte*

IME : *Immunomicroscopie électronique directe*

MMP-9 : *Métalloprotéinase matricielle-9*

PB : *Pemphigoïde bulleuse*

PNDs : *Un Protocole National de Diagnostic et de Soins*

SMR : *Ratio Standardisé de Mortalité*

Table des matières

INTRODUCTION :

GENERALITES :

La pemphigoïde bulleuse

1. Épidémiologie

2. Mortalité

3. Physiopathologie

3.1. Rôle de l'immunité humorale

3.2. Rôle de l'immunité cellulaire

4. Facteurs de risque

4.1. L'âge

4.2. Maladies neurologiques

4.3. Médicaments

4.4. Cancers

4.5. Autres maladies dysimmunitaires

4.6. Facteurs physiques

5. Présentation clinique

5.1. Pemphigoïde bulleuse classique

5.2. Pemphigoïde bulleuse localisée

5.3. Formes atypiques

6. Critères diagnostiques

6.1. Critères cliniques

6.2. Critères histologiques

6.3. Critères immunologiques

7. Autres maladies bulleuses

8. Prise en charge thérapeutique

8.1. Pemphigoïde multi bulleuse

8.2. Pemphigoïde pauci bulleuse

8.3. Pemphigoïde localisée

8.4. Pemphigoïde induite

8.5. Mesures associées

9. Suivi

OBJECTIF DE L'ETUDE :

ARTICLE SCIENTIFIQUE :

BIBLIOGRAPHIE :

RESUME :

SERMENT D'HIPPOCRATE :

INTRODUCTION

Les maladies bulleuses auto-immunes regroupent des dermatoses bulleuses acquises très diverses, peu fréquentes, et de sévérité variable (1). La pemphigoïde bulleuse (PB) fait partie des maladies bulleuses auto-immunes sous épidermiques, elle représente 70% de celles-ci, ce qui fait d'elle la plus fréquente.

Selon une étude récente (2), son incidence annuelle dans la population générale a été estimée à 8,2 nouveaux cas par an par millions d'habitants avec une variation selon les continents.

Il s'agit d'une maladie grave avec un taux de mortalité à 1 an élevé, estimé entre 20 à 40% (1), même si ce taux tend à diminuer dans les études plus récentes.

Elle touche surtout les personnes âgées de plus de 70 ans, avec un âge moyen qui se situe autour de 80 ans. Avec l'âge, le second facteur de risque le plus souvent retrouvé est l'association à une maladie neurologique ou neuropsychique.

Elle se caractérise cliniquement par des bulles tendues à contenu citrin, souvent de grandes tailles, survenant sur peau saine ou sur des plaques érythémateuses, prédominant à la racine des membres, associées à des érosions post bulleuses. Le prurit est généralement invalidant et peut apparaître quelques années avant les bulles et les plaques érythémateuses.

Le diagnostic est évoqué par l'examen clinique puis confirmé par l'histologie et l'immunofluorescence directe (IFD) qui met en évidence une bulle sous épidermique à toit intact avec des dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale épidermique. Il peut également être conforté par l'immunofluorescence indirecte (IFI) qui détecte des anticorps sériques anti-membrane basale épidermique et l'enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) qui reconnaît des protéines situées à la jonction dermo-épidermique (bullous pemphigoid antigen 1 ou BPAG1/BP230 ou bullous pemphigoid antigen 2 BPAG2/BP180). En cas de doute diagnostic, d'autres tests sérologiques (immunotransfert) ou immunopathologiques (immunomicroscopie électronique directe (IME)) peuvent être utilisés.

Les diagnostics différentiels se font avec les autres dermatoses bulleuses auto-immunes, principalement l'épidermolyse bulleuse acquise, la pemphigoïde cicatricielle, la dermatite

herpétiforme mais également avec l'érythème polymorphe ou les éruptions médicamenteuses bulleuses.

La prise en charge thérapeutique dépend de l'étendue des lésions, de l'âge et des comorbidités des patients. Le traitement de choix actuellement recommandé en première intention repose sur la corticothérapie locale très forte dose pendant plusieurs mois avec une décroissance très progressive afin d'éviter les rechutes. C'est ici une difficulté de la maladie qui associe un traitement long et chronophage chez des patients âgées difficilement mobilisables et souvent institutionnalisés.

A partir d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique, l'objectif de notre travail était d'évaluer les comorbidités et la mortalité chez les patients atteints de pemphigoïde bulleuse au CHU de Poitiers entre 2015 et 2020.

Après un rappel des généralités sur la PB, notre travail est présenté sous la forme d'un article scientifique. La bibliographie des généralités a été placée en fin d'ouvrage.

GENERALITES

La pemphigoïde bulleuse

1. Épidémiologie

La pemphigoïde bulleuse est la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes. Dans le monde, l'incidence de la PB avait été évaluée à 25-30 nouveaux cas par an par million d'habitants (1) avec en France 7 cas par million d'habitants par an en 1995 (3). En 2012, une nouvelle étude rapportait un taux d'incidence de 21,7 nouveaux cas par an par million d'habitants ; chez la population des plus de 70 ans, un taux d'incidence de 162 cas par million d'habitants par an (4). Elle peut aussi survenir chez les adultes plus jeunes et les enfants mais les cas sont beaucoup plus rares (5).

Plus récemment, une méta-analyse (2) retrouvait une incidence cumulée de 8,2 nouveaux cas par an par million d'habitants avec une incidence estimée à 30.3 lorsqu'on inclut uniquement les adultes. Elle retrouvait également une variation géographique avec une incidence plus élevée en Europe qu'en Asie (6). Il existe donc une grande hétérogénéité en termes d'incidence dans les études. L'incidence tend tout de même à augmenter selon les études les plus récentes. Cela peut simplement s'expliquer par le vieillissement de la population générale, l'allongement de l'espérance de vie et une augmentation des maladies neurologiques qui constituent les principaux facteurs de risque.

2. Mortalité

La mortalité élevée de cette maladie fait d'elle une maladie sévère. De nombreuses études anciennes montraient une mortalité élevée notamment lors de la première année du diagnostic, on observait un taux de mortalité de 31% à 6 mois et 41% à 1 an selon des travaux de 1997 (7)(8).

Plus récemment, le taux de mortalité semble s'amoinrir, avec, dans une étude de 2018, un taux de mortalité à 1 an du diagnostic de PB estimé à 23,5%. On constate un taux de mortalité à 1 an variable selon les continents, de 26,7% en Europe contre 20,5% en Asie et 15,1% aux USA (9). Une méta analyse de 2021 (10) ne montre cependant pas de différence significative quant à la mortalité à 1 an entre ces continents.

Cette forte mortalité est principalement liée à l'âge avancé des patients, à leur état général et à la présence de multiples comorbidités associées. Selon une méta analyse publiée en 2022, plusieurs facteurs pronostiques de mortalité ont pu être identifiés avec en première ligne le diabète, puis, la démence, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'insuffisance cardiaque et la positivité des anti BP180. Selon cette analyse, le sexe, l'IFD positive et l'hypertension artérielle ne semblent pas être des facteurs de mauvais pronostic (11).

De plus, ce mauvais pronostic est fortement aggravé par les thérapeutiques utilisées pour la PB avec notamment l'utilisation de corticothérapie générale responsable d'effets secondaires potentiellement graves (décompensation cardiaque, infection, AVC...). Les autres immunosuppresseurs sont également responsables d'effets secondaires morbides chez ces patients fragiles.

Les principales causes de mortalité des PB semblent être les infections et les maladies cardiovasculaires avec un taux de mortalité de 46,1% et 33,2% respectivement selon une méta analyse récente (10). Les pathologies respiratoires sont également décrites comme étant une cause fréquente de mortalité chez les patients atteints de PB (12).

3. Physiopathologie

La pemphigoïde bulleuse fait partie du groupe des maladies bulleuses auto immunes sous épidermiques qui comprend aussi la pemphigoïde cicatricielle, la pemphigoïde gravidique, la dermatite herpétiforme, la dermatose à immunoglobulines A linéaires (DIGAL), la pemphigoïde à anticorps anti P-200 et l'épidermolyse bulleuse acquise. Ces différentes dermatoses bulleuses se différencient par les cibles antigéniques de leurs auto-anticorps et par la présentation clinique qui en résulte.

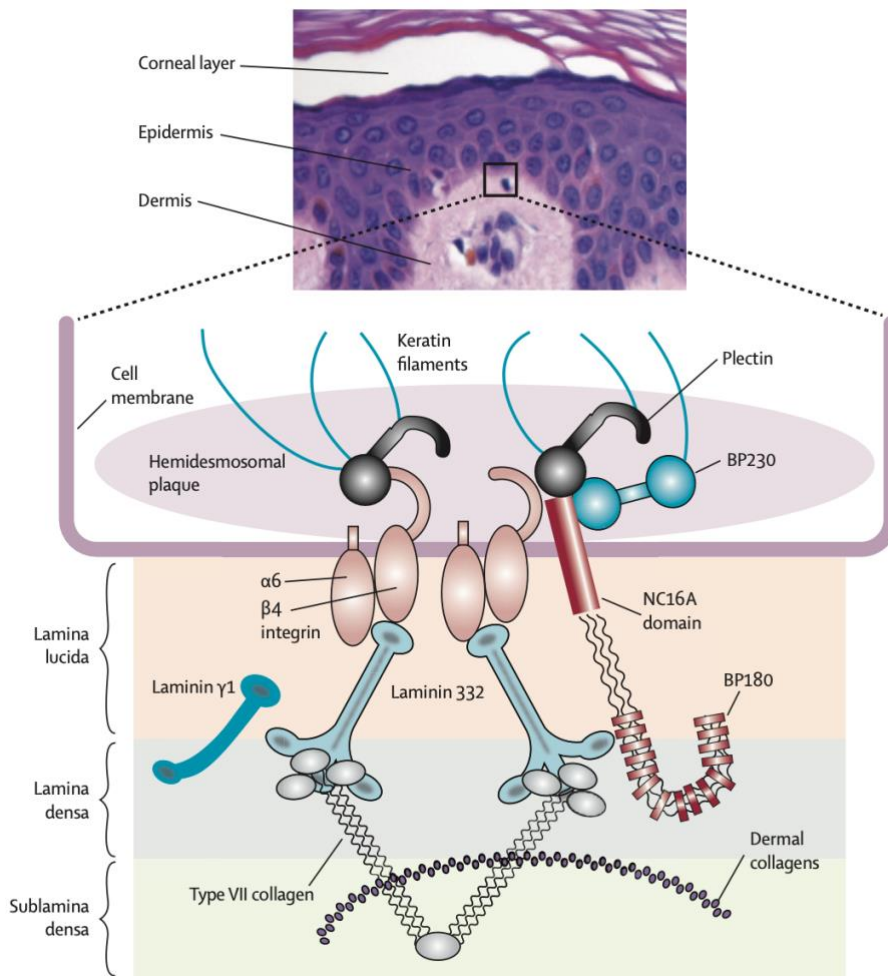


Figure 1: Schéma de la jonction dermo-épidermique et des cibles antigéniques.(5)

3.1. Rôle de l'immunité humorale

Le clivage de la jonction dermo-épidermique, et donc la formation de bulles, est causé par des auto anticorps de classe IgG dirigés contre deux composants de l'hémidesmosome. Ce dernier est un complexe multiprotéique de la jonction dermo-épidermique responsable de la cohésion entre les kératinocytes basaux et la matrice extracellulaire dermique (13).

L'hémidesmosome comprend les deux antigènes cibles des auto-anticorps de la pemphigoïde bulleuse :

- BP180 (également appelé bullous pemphigoid antigen 2 (BPAG2) ou collagène XVII), est une glycoprotéine transmembranaire de 180 kDa comportant une extrémité N-terminale intracellulaire dans l'hémidesmosome et une extrémité C-terminale dans la lamina lucida. La cible principale des anticorps anti BP180 est la portion extracellulaire du domaine NC16A dans la lamina lucida. D'autres domaines de BP180 sont également la cible d'autres auto-anticorps, par exemple l'extrémité C-terminale, qui semble être

associée à une atteinte muqueuse et une dermatose plus sévère (5). De même, des auto anticorps anti BP180 de type IgA et IgE peuvent être impliqués dans la pathogenèse de la maladie, ils peuvent être détectés par des techniques d'immunofluorescence, d'immunoblot et d'ELISA (14).

- BP230 (également appelé bullous pemphigoid antigen 1 (BPAg1)), est une protéine intra cytoplasmique de 230 kDa localisée à la partie interne de l'hémidesmosome. Le domaine C-terminale est la principale cible des auto anticorps IgG, mais il existe, ici aussi, des anticorps IgE (5).

3.2. Rôle de l'immunité cellulaire

Le rôle de l'immunité cellulaire semble moins connu mais tout aussi indispensable au déclenchement de la cascade inflammatoire responsable de la formation des bulles.

Une fois les auto-anticorps précédemment cités synthétisés, la liaison à leur antigène cible induit une activation du complément. Cette activation entraînerait la sécrétion de cytokines puis la libération des espèces réactives de l'oxygène et de protéases par les macrophages, les polynucléaires neutrophiles et les mastocytes. Les polynucléaires éosinophiles, les plus impliqués, libèrent des enzymes protéolytiques telles que la métalloprotéinase matricielle-9 (MMP-9) et l'élastase leucocytaire, responsables du clivage dermo-épidermique et donc de la formation des bulles.

Les éosinophiles sont également responsables de la production d'IL-31, une cytokine impliquée dans l'inflammation liée aux démangeaisons (13).

4. Facteurs de risque

L'étiologie exacte de la pemphigoïde bulleuse n'est pas précisément connue mais de multiples facteurs déclenchants ont pu être rapportés.

4.1. L'âge

La PB touche principalement les personnes âgées de plus de 70 ans avec une moyenne d'âge de 80 ans (1). L'incidence de la maladie augmente fortement à partir de 90 ans selon une étude germanique avec 158 cas par an par millions d'habitants de plus de 90ans contre seulement 9,1 cas entre 61 et 70 ans (15).

4.2. Maladies neurologiques

L'association entre les maladies neurologiques et la pemphigoïde bulleuse a largement été étudiée (16). En effet, on constate une forte prévalence de maladies neurologiques chez les patients atteints de pemphigoïde bulleuse (17). Selon une étude de Chen et al. en 2011 (18), confirmée par une revue de la littérature de Milani-Nejad en 2017, les patients atteints de PB ont 5,48 fois plus de risque d'être déments, 4,43 fois plus de risque d'AVC et 3,06 fois plus de risque de maladie de Parkinson (19)(20). Il est également objectivé une association avec l'épilepsie et les scléroses.

De même, une étude plus récente de 2017 retrouvait un antécédent neurologique chez 73,8% des patients avec diagnostic de PB et notamment un risque de démence 3 fois plus élevé chez ces patients (21), faisant de la démence, l'antécédent neurologique le plus fréquemment retrouvé (22). Inversement, les patients déments ou atteints de maladie de Parkinson ont 3 fois plus de risque de développer une pemphigoïde bulleuse, les patients avec antécédents d'AVC ou d'épilepsie ont 2 fois plus de risque de développer une PB (23)(24).

Dans la majorité des cas, les maladies neurologiques précèdent le diagnostic de la pemphigoïde bulleuse (19).

D'autres études montrent également une association avec des pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie ou les troubles bipolaires (16).

Plusieurs hypothèses sont émises quant à l'explication de ces associations. On objective une expression des anticorps de la PB dans le système nerveux central ainsi que la présence d'anticorps anti BP180 chez des patients déments sans pemphigoïde bulleuse (22)(16).

4.3. Médicaments

Certains médicaments sont suspectés d'être des facteurs favorisant le développement de la pemphigoïde bulleuse.

Les principaux médicaments sont les antibiotiques, les bêta bloquants, les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les diurétiques, et plus récemment les anti TNF alpha et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4i) ou gliptines, avec en tête la vildagliptine (16).

Avec le développement de nouvelles thérapies anticancéreuses, de multiples cas de PB induites par l'immunothérapie ont également été rapportés avec en chefs de file les anti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) et les anti PD-L1 (durvalumab, atezolizumab) (25).

4.4. Cancers

L'association entre les cancers et la pemphigoïde bulleuse est controversée. Certaines études, notamment une méta analyse de 2018, montrent un taux plus élevé de cancer chez les pemphigoïdes bulleuses (26), alors même que de nombreuses autres études ne montrent pas d'association significative. Cette association pourrait s'expliquer par le fait que les cancers et les pemphigoïdes bulleuses sont des pathologies du sujet âgé. En pratique, il n'y a pas d'intérêt à rechercher une néoplasie au diagnostic d'une pemphigoïde bulleuse.

4.5 Autres maladies dysimmunitaires

L'association des pemphigoïdes bulleuses à d'autres maladies dysimmunitaires est rare et probablement fortuite. Des associations avec la polyarthrite rhumatoïde ont été décrites (27)(28), mais semblent être une coïncidence. De même, des associations avec le lupus érythémateux, le lichen plan, les thyroïdites ont été évoquées, sans confirmation. Plus récemment, une méta analyse retrouvait une association significative entre le psoriasis et la PB, plus marquée chez les hommes, sans que la physiopathologie ne soit correctement élucidée (29).

4.6. Facteurs physiques

Plusieurs facteurs physiques peuvent être impliqués dans le déclenchement de la maladie, de façon plus importante dans les pemphigoïdes bulleuses localisées. Les facteurs physiques principaux sont un traumatisme, une brûlure, une intervention chirurgicale, de la radiothérapie, des rayons ultraviolets ou plus récemment la photothérapie dynamique (16).

5. Présentation clinique

5.1. Pemphigoïde bulleuse classique

La lésion élémentaire est une bulle, mais la pemphigoïde bulleuse débute le plus souvent par des signes trompeurs tels qu'un prurit sine materia chez une personne âgée, des placards eczématiformes ou pseudo-urticariens ou simplement des lésions de prurigo.

Un prurit invalidant persistant plusieurs mois chez une personne de plus de 70 ans doit impérativement faire rechercher une PB (30).

L'éruption bulleuse apparaît dans un second temps, avec des bulles tendues, à toit conservé, à contenu citrin, de grandes tailles, d'apparition spontanée, sur peau saine ou sur des plaques érythémateuses. Les bulles sont principalement localisées à la racine des membres et la face interne des membres, de façon symétrique. Il n'y a pas de signe de Nikolsky. Associés à ces bulles, on retrouve des érosions post bulleuses, des croûtes et des placards pseudo urticariens ou des placards eczématiformes. Des lésions de grattage sont également fréquentes devant un prurit important.

Les bulles guérissent habituellement sans cicatrice atrophique, laissant parfois des grains de milium ou des macules hyperpigmentées post inflammatoires. Le visage est le plus souvent épargné. Les muqueuses buccales, quant à elles, semble être atteintes dans 10 à 20% des cas, les autres muqueuses ne sont que très rarement atteintes (31).



Figure 2: Bulles tendues à contenu citrin et hémorragique sur peau saine. CHU de Poitiers.



Figure 3: Bulles tendues sur placard érythémateux du tronc. CHU de Poitiers.

Il y a plusieurs formes de sévérité de pemphigoïdes bulleuses : les formes moins sévères appelées formes pauci-bulleuses où les patients présentent moins de 10 bulles quotidiennes sur plusieurs sites anatomiques et les formes multi bulleuses avec plus de 10 bulles quotidiennes sur plusieurs sites anatomiques (32).

Cependant, dans les formes pré bulleuses, la sévérité ne peut être déterminée par le décompte des bulles. Il existe le score BP Disease Area Index (BPDAI), score qui mesure l'activité de la maladie en fonction du nombre de bulles, du nombre de plaques urticariennes/érythémateuses et du nombre d'atteintes muqueuses (33).

Une étude européenne récente a permis de séparer 3 sous-groupes de sévérité définis par ce score : PB peu sévère pour un score BPDAI inférieur à 20, PB modérée pour un score compris entre 20 et 56 et PB sévère si le score BPDAI est supérieur à 57 (34).

Le PNDS des pemphigoïdes bulleuses défini, de façon plus simplifiée, une pemphigoïde bulleuse sévère pour un score BPDAI supérieur à 42 et peu sévère pour un score inférieur ou égal à 42 (32).

Le BPDAI pruritus score, permet également d'évaluer la sévérité de la PB, de manière plus subjective.

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 4: BPDAI score (33)

5.2. Pemphigoïde bulleuse localisée

Elle se définit par l'apparition de moins de 10 bulles quotidiennes survenant sur un seul territoire anatomique. Ce type de PB est beaucoup plus rare, avec dans la majorité des cas un facteur déclenchant localisé au site atteint. Les facteurs déclenchants sont la radiothérapie, la photothérapie dynamique ou des séances d'UV, une chirurgie, une stomie ou des traitements locaux irritants (35).

5.3. Formes atypiques

Dans de nombreux cas, nous sommes face à un sujet âgé atteint d'une dermatose prurigineuse avec hyper éosinophilie sanguine et des lésions plutôt papuleuses ou eczématiformes, sans bulle. Plusieurs formes atypiques existent (36) :

- La pemphigoïde « dyshidrosiforme », où des vésicules et des bulles, souvent hémorragiques, sont localisées sur les régions palmo-plantaires (37),
- La pemphigoïde vésiculeuse mimant la dermatite herpétiforme avec des vésicules tendues réparties de manière symétrique (38)(39),
- La pemphigoïde végétante, rare, se caractérise par des lésions végétantes, purulentes, voire érosives, localisées dans les plis et les régions péri orificielles (40),
- Les formes à type d'érythème annulaire centrifuge avec des lésions annulaires, polycycliques et quelques bulles,
- La pemphigoïde nodulaire, se caractérise par des lésions de prurigo nodulaires associées à des bulles tendues où les lésions de prurigo précèdent souvent l'apparition de bulles (41),
- Le lichen plan pemphigoïde qui associe des lésions violines papuleuses polygonales à des bulles (42),
- Et les formes érythrodermiques (43)(44).

6. Critères diagnostiques

6.1. Critères cliniques

Le Groupe Bulle de la Société Française de Dermatologie a établi 4 critères cliniques pour le diagnostic de pemphigoïde bulleuse (45)(46) :

- Age supérieur à 70 ans,
- Absence d'atteinte muqueuse,
- Absence de cicatrice atrophique,

- Absence d'atteinte préférentielle de la tête, du cou ou de la moitié supérieure du corps.

La présence de 3 de ces 4 critères chez des personnes âgées présentant une dermatose bulleuse avec dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 le long de la jonction dermo-épidermique permet le diagnostic de pemphigoïde bulleuse avec une sensibilité de 86%, une spécificité de 90% et une valeur prédictive positive de 97%.

En cas de présentation atypique notamment en cas de PB débutante, dans les formes pré bulleuses, d'atteinte muqueuse ou de topographie inhabituelle, d'autres outils diagnostics seront utilisés avec principalement des critères histologiques et immunologiques.

A noter qu'une hyper éosinophilie sanguine est présente dans 70% des cas et peut orienter le diagnostic (30).

6.2. Critères histologiques

L'histologie, réalisée sur une bulle tendue ou à cheval entre une bulle et la peau saine, montre un clivage dermo-épidermique avec la formation d'une bulle à toit intact sans nécrose ni acantholyse. Le contenu de la bulle est fibrino-cellulaire avec des polynucléaires éosinophiles et neutrophiles. Dans le derme papillaire, l'infiltrat inflammatoire est composé principalement de polynucléaires éosinophiles avec des lymphocytes, des histiocytes et de rares mastocytes, à disposition périvasculaire. On objective des micro-abcès papillaires à polynucléaires éosinophiles dans 20% des cas.

Dans les formes pré-bulleuses, on peut constater des images de margination de polynucléaires éosinophiles le long de la jonction dermo-épidermique. Une spongiose à éosinophiles peut également être visible et doit faire orienter le diagnostic vers une PB.

Enfin, dans les PB débutantes ou atypiques, l'histologie peut être aspécifique ou trompeuse, il ne faut pas hésiter à répéter les biopsies cutanées en cas de forte suspicion clinique.

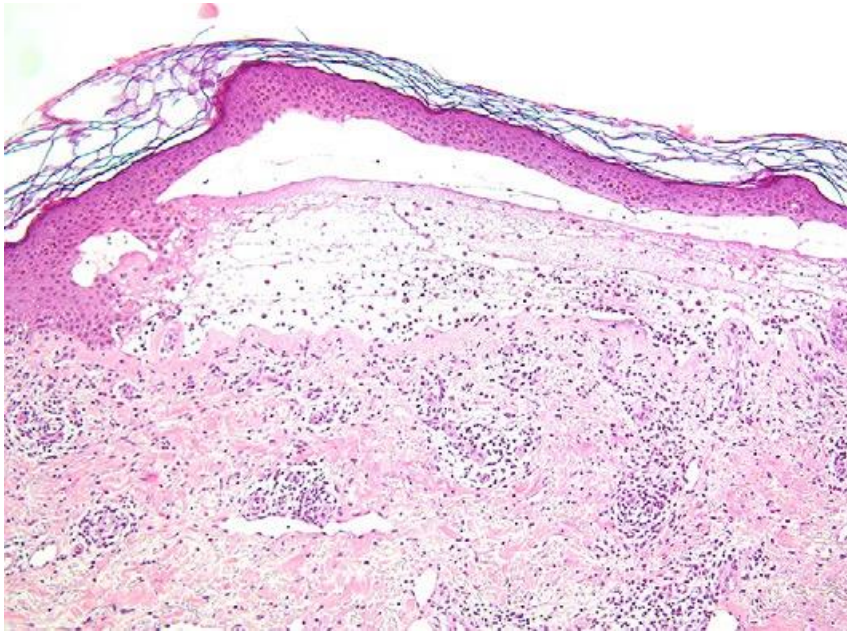


Figure 5: Image d'une bulle sous épidermique à toit conservé en microscope optique, coloration HES. (47)

6.3. Critères immunologiques

6.3.a Immunofluorescence directe

L'immunofluorescence directe (IFD) réalisée en peau péri bulleuse saine ou érythémateuse permet d'objectiver des dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale de l'épiderme.

Cette technique nécessite de conserver la biopsie cutanée congelée dans l'azote liquide ou conservée dans un milieu spécifique appelé liquide de Michel.

Il s'agit du gold standard pour le diagnostic de le PB avec la meilleure sensibilité (90,5%) et une spécificité de 95% (48).

L'immunofluorescence directe sur peau clivée par le NaCl molaire, faite à partir d'une biopsie cutanée congelée d'une bulle, est une technique complémentaire qui dissocie la membrane basale entre la lamina lucida et la lamina densa. Elle permet de mettre en évidence les dépôts d'IgG au niveau du toit de la bulle (versant épidermique). Cette technique sert à différencier la PB des autres dermatoses bulleuses auto immune sous épidermiques où les anticorps sont localisés sur le versant dermique (49).

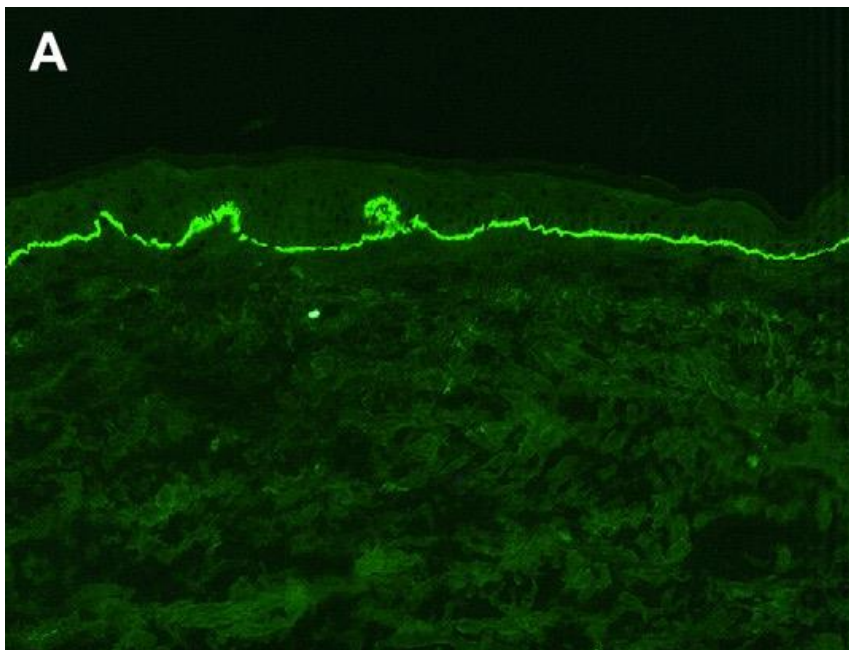


Figure 6: IFD: dépôts continus linéaires le long de la jonction dermo-épidermique. (47)

6.3.b Immunofluorescence indirecte

L'immunofluorescence indirecte (IFI) standard recherche la présence d'anticorps sériques anti membrane basale cutanée, ils sont retrouvés dans 80% des cas. Cette technique consiste à mettre le sérum du malade en présence d'un substrat d'épithélium de peau humaine, d'œsophage de singe ou de lapin afin d'obtenir un marquage linéaire de la membrane basale de l'épithélium témoignant d'une positivité. Les auto anticorps détectés sont principalement de classe IgG mais peuvent également être de classe IgA ou IgE.

On peut également utiliser cette technique sur peau humaine normale clivée par le NaCl molaire, analyse plus spécifique, afin de détecter les anticorps sériques anti membrane basale cutanée fixés sur le toit de la zone de clivage dans le cas des PB. Elle permet là aussi de différencier la PB des autres dermatoses telle que l'épidermolyse bulleuse acquise où les anticorps sont situés sur le versant dermique du clivage.

Une positivité des anticorps anti-membrane basale épidermique n'est pas indispensable au diagnostic de pemphigoïde bulleuse.

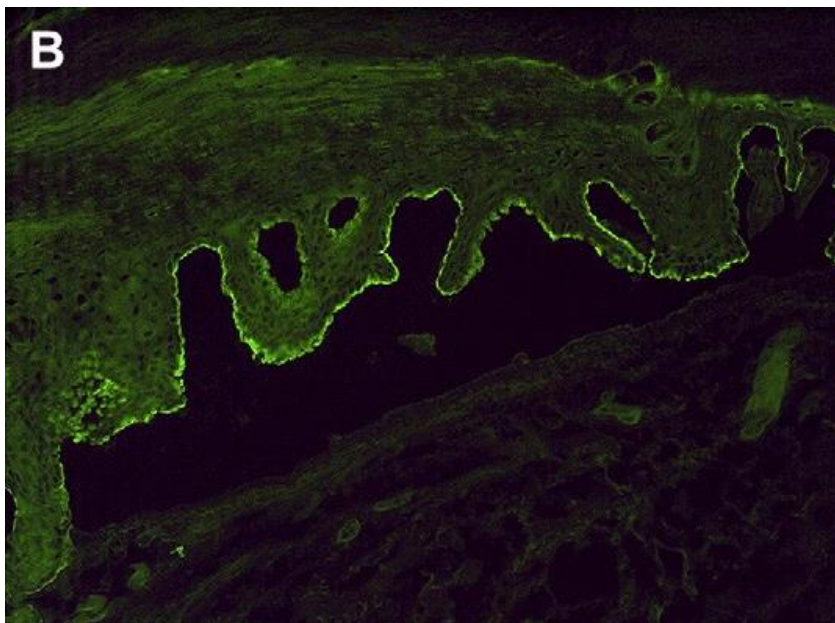


Figure 7: IFI sur peau clivée par le NaCl: marquage sur le versant épidermique de la bulle (37)

6.3.c ELISA

De nouvelles techniques ont permis de mettre en évidence les protéines cutanées cibles des auto anticorps appelées antigène BP 1 et 2 avec des poids moléculaires respectifs de 230 kD et 180 kD. La technique ELISA utilise des protéines recombinantes correspondant à des fragments contenant les épitopes immunodominants des auto antigènes BP180 et BP230. Le kit le plus commercialisé utilise le domaine NC16A pour détecter les anti BP180 (= BPAg2) avec une sensibilité de 72-93% (50). A ce jour, la détection des anticorps anti BP180 fait partie des critères diagnostiques de la pemphigoïde bulleuse.

Plusieurs études montrent que le taux d'anti BP180 serait corrélé à l'activité et à la sévérité de la maladie. En ce sens, les fluctuations d'anti BP180 au cours de premier mois de traitement seraient prédictives de l'évolution de la maladie, par exemple, un taux élevé d'anti BP180 à l'arrêt du traitement serait un bon indicateur de rechute ultérieure.

A noter que les anti BP180 ne sont pas spécifiques de la pemphigoïde bulleuse et peuvent être retrouvés dans la pemphigoïde cicatricielle.

De façon parallèle, les anticorps anti BP230 sont aussi détectés dans 57-63% des cas de pemphigoïdes bulleuses. Leur pathogénicité n'est pas connue et ils ne semblent pas être liés à l'activité de la maladie. En revanche, ils pourraient être associés aux pemphigoïdes bulleuses localisées (51).

Récemment, des kits ELISA de nouvelle génération ont été mis au point, utilisant différents sites antigéniques de BP180 et BP230, et permettant de détecter la présence d'auto-anticorps dans presque 100% des cas.

6.3.d Immunomicroscopie électronique directe

Cet outil diagnostique peut être utile dans certains cas atypiques, il s'agit d'une technique longue, coûteuse et réservée à certains centres. Elle est réalisée à partir d'une biopsie cutanée en peau péri bulleuse. Elle permet, dans la PB, de distinguer des dépôts d'IgG et de C3 continus dans la partie haute de la lamina lucida avec un renforcement en regard des hémidesmosomes.

6.3.e. Immunotransfert (ou immunoblot ou western blot)

Cette technique permet de détecter la présence d'auto-anticorps IgG dirigés contre BP180 et BP230, elle se fait sur prélèvement de sérum. Elle est réservée aux cas rares lorsque la dermatose bulleuse n'est pas identifiée avec les autres examens (IFD, IFI et ELISA).

Ainsi, devant une dermatose bulleuse de présentation typique chez une personne âgée, le diagnostic de pemphigoïde bulleuse peut être établi sur 3 critères diagnostiques :

- La clinique : bulles tendues à contenu citrin sur des plaques érythémateuses prédominant sur la face d'extension des membres avec un prurit important,
- L'histologie avec un clivage sous épidermique,
- L'IFD avec des dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale épidermique.

7. Autres maladies bulleuses

En dehors de la pemphigoïde bulleuse, il existe d'autres maladies bulleuses auto immunes sous épidermiques acquises, moins fréquentes. Elles se différencient par leur présentation clinique et leurs cibles antigéniques.

Tableau 1 : Principales dermatoses bulleuses sous épidermique acquises (1) (32),

Maladies	Clinique	IFD	IFI / ELISA	Traitements
Pemphigoïde bulleuse	Bulles tendues et érosions sur peau saine et sur placards pseudo urticariens, prurit, peu d'atteinte muqueuse	Dépôts linéaires de C3 et IgG le long de la membrane basale	Ac anti membrane basale / Anti BPAG1 et anti BPAG2	Dermocorticoïdes seuls, immunosuppresseurs, doxycycline
Pemphigoïde cicatricielle	Bulles tendues sur peau saine ou érythémateuse, érosions buccales, génitales, anales, synéchies oculaires, évolution cicatricielle	Dépôts linéaires d'IgG le long de membrane basale	Anti BPAG1 et anti BPAG2	Dapsone, immunosuppresseurs
Pemphigoïde gravidique	Bulles tendues sur fond érythémateux, péri ombilicale, prurit	Dépôts linéaires de C3 le long de la membrane basale	Anti BPAG1 et anti BPAG2	Dermocorticoïdes seuls
Dermatose à IgA linéaires	Bulles tendues sur peau saine ou urticarienne avec vésicules en rosettes, enfants	Dépôts d'IgA linéaire le long de la membrane basale	Anti BPAG1	Arrêt médicament inducteur, dapsone, corticoïdes per os
Dermatite herpétiforme	Prurit ++, papulo-vésicules symétriques sur les faces d'extension des membres, coudes, genoux, fesses	Dépôts d'IgA granulaires au niveau des papilles	Ac anti transglutaminase et anti endomysium	Régime sans gluten, dapsone
Epidermolyse bulleuse acquise	Bulles sur peau saine au niveau des zones de frottement, kystes milium, atteinte des muqueuses	Dépôts d'IgG linéaires le long de la membrane basale	Ac anti collagène VII	Dapsone, colchicine, immunosuppresseurs

8. Prise en charge thérapeutique

Les objectifs principaux du traitement sont de traiter l'éruption bulleuse, de limiter les récives et d'améliorer la qualité de vie de ces patients souvent poly-pathologiques et grabataires chez qui le traitement n'est pas toujours facilement réalisable. De plus, il est nécessaire de limiter les effets secondaires liés au traitement, très fréquents chez les sujets âgés.

La prise en charge thérapeutique de la pemphigoïde bulleuse dépend de sa sévérité, de l'état général du patient et de ses antécédents.

Un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) a été réalisé par le Centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes en 2020 (32) (52).

8.1. Pemphigoïde multi bulleuse

Elle correspond aux patients avec plus de 10 nouvelles bulles quotidiennement sur plusieurs sites anatomiques et/ou un score BPDAI supérieur à 42.

En première intention, deux options sont discutées en traitement d'attaque :

- Propionate de clobétasol (DERMOVAL®/CLARELUX®) : 30 à 40g par jour en une application quotidienne sur tout le corps sauf le visage, à poursuivre jusqu'à 15 jours après la disparition des bulles et la cicatrisation des érosions (rémission clinique) puis décroissance.
- Combinaison entre méthotrexate 10 à 12,5 mg par semaine et propionate de clobétasol 20 à 40g/jour jusqu'à contrôle clinique de la maladie puis décroissance des dermocorticoïdes sur 3 mois et poursuite du Méthotrexate au minimum 9 mois.

En cas d'utilisation des dermocorticoïdes seuls, une fois la rémission clinique atteinte, un schéma de décroissance va pouvoir être débuté pour les dermocorticoïdes avec espacement de l'application de crème :

- Traitement quotidien le premier mois,
- Traitement tous les 2 jours le 2^{ème} mois,
- Traitement 2 fois par semaine le 3^{ème} mois,
- Traitement 1 fois par semaine à partir du 4^{ème} mois.

Après 4 mois de traitement, deux solutions sont envisageables. En cas de forme très rapidement contrôlée par la corticothérapie locale et un taux d'anticorps anti BP180 < 27 UI/ml à 4 mois, l'arrêt des dermocorticoïdes peut se discuter. Sinon, un traitement d'entretien pourra être poursuivi à raison d'une application de 10 à 20 g de propionate de clobétasol hebdomadaire sur l'ensemble du corps ou sur les zones antérieurement atteintes en cas d'atrophie cutanée majeure, pendant 6 à 12 mois.

En l'absence de contrôle de la maladie malgré 15 jours de traitement bien conduit, il est possible d'augmenter le nombre de tubes à 4 tubes par jour.

Si cette augmentation ne s'avère pas efficace, une corticothérapie générale par prednisone à 0,5 mg/kg/jour peut se discuter. La seconde possibilité est l'ajout d'un traitement immunosuppresseur type méthotrexate (10 à 12,5mg/semaine) ou mycophénolate mofétil (1 à 3 g/jour).

En cas d'inefficacité ou de contre-indication à ces 3 dernières molécules, un traitement par omalizumab ou rituximab peut se discuter.

Enfin, chez les patients en mauvais état général et en cas de contre-indication aux immunosuppresseurs, on peut instaurer un traitement par doxycycline à 200mg/jour.

8.2. Pemphigoïde pauci bulleuse

La forme pauci-bulleuse représente les malades avec moins de 10 nouvelles bulles quotidiennes sur plusieurs sites anatomiques et/ou un score BPDAI inférieur à 42.

Le PNDS propose 4 options thérapeutiques, bien que la première semble la plus utilisée :

1. Propionate de clobétasol seul avec un traitement d'attaque par DERMOVAL®/CLARELUX® 20 à 30g jour sur tout le corps sauf le visage jusqu'à 15 jours après le contrôle clinique puis selon le même schéma de décroissance que la pemphigoïde multi bulleuse sur 4 mois avec un traitement d'entretien pendant 6 à 12 mois ou non selon les mêmes conditions,
2. Une corticothérapie générale par prednisone à 0,5 mg/kg/jour, qui a montré une efficacité similaire à la corticothérapie locale,
3. Propionate de clobétasol et méthotrexate comme dans les pemphigoïdes multi-bulleuses,
4. Propionate de clobétaol ou betaméthasone et doxycycline, en cas de contre-indication à la corticothérapie générale et aux immunosuppresseurs ou d'une atrophie cutanée majeure.

8.3. Pemphigoïde localisée

Il s'agit ici des patients avec moins de 10 nouvelles bulles quotidiennes sur un seul territoire anatomique.

Le traitement d'attaque correspond à 1 tube par jour de propionate de clobétasol sur la zone atteinte, à poursuivre jusqu'à 15 jours après le contrôle de la maladie.

Ensuite, il s'agit du même schéma de décroissance que les pemphigoïdes multi bulleuses, sur 4 mois.

En l'absence de contrôle de la maladie malgré 15 jours à la dose d'attaque, on peut proposer une augmentation du nombre de tubes de propionate de clobétasol à 2 voire 3 tubes par jour. Si cette augmentation n'est pas suffisante, le traitement rejoint celui des formes pauci ou multi bulleuses.

8.4. Pemphigoïde bulleuse induite

8.4.a. Gliptines

La principale gliptine en cause est la vildagliptine. Les données de la littérature semblent contradictoires quant à l'arrêt ou la poursuite du traitement dans les pemphigoïdes induites par les gliptines. Selon une étude récente (53), il semblerait que l'arrêt ou la poursuite des gliptines n'interviendrait pas dans le délai de contrôle ou de rechute de la maladie.

En pratique, si la gliptine est prise depuis longtemps et que la maladie est facilement contrôlable, le traitement peut être poursuivi. Au contraire, si la pemphigoïde bulleuse survient de manière concomitante à l'instauration d'une gliptine, il est recommandé de changer de molécule, même en l'absence de preuve (32).

8.4.b Anti PD-1 et anti PD-L-1

Ces thérapeutiques étant novatrices, il n'existe pas à ce jour de recommandations quant au traitement des PB induites par l'immunothérapie.

La balance bénéfice risque étant à prendre en compte, en cas de réponse tumorale à l'immunothérapie il est recommandé de poursuivre le traitement et d'essayer de traiter la PB selon les schémas habituels avec dermocorticoïdes. En cas de non-contrôle de la PB, l'adjonction d'une corticothérapie orale ou d'un traitement immunosuppresseurs doit être discuté avec l'oncologue du patient.

8.4.c. Autres médicaments inducteurs

Il n'y a pas de recommandation pour la poursuite ou l'arrêt des médicaments inducteurs. L'attitude à adopter dépend du délai d'introduction du médicament par rapport à la PB, de la sévérité de celle-ci et de la possibilité ou non de trouver un médicament de substitution.

8.5. Mesures associées

Les patients atteints de pemphigoïde bulleuse étant des patients âgées et polypathologiques, cela fait d'eux des patients fragiles.

La pemphigoïde bulleuse, du fait du décollement cutané, entraîne une augmentation des besoins énergétiques, avec parfois une association à atteinte muqueuse ou à des troubles neurocognitifs qui ne facilitent pas l'alimentation. A cela s'ajoute un risque accru de déshydratation sur les pertes cutanées et de surinfection sur la mise à nue de l'épiderme.

La dénutrition est donc un facteur à prendre en compte, par un apport recommandé de 30 à 35 kcal/kg/jour dont 1,5g de protéines/kg/jour. Cela nécessite souvent la prise de compléments alimentaires avec une hydratation suffisante. La prise en charge des facteurs pouvant limiter l'alimentation sont également essentiels, notamment les soins de bouche, l'aide au repas, la prise en charge de la douleur.

De plus, les soins locaux avec des bains d'amidon de blé, des crèmes émollientes et des pansements gras non adhérents adaptés aux lésions érosives sont indispensables pour limiter la surinfection et faciliter la cicatrisation.

La prise en charge du prurit, responsable d'un important retentissement sur la qualité de vie des patients, par la prise d'anti histaminiques, l'application de crèmes émollientes et les dermocorticoïdes est également importante.

Pour finir, la correction des facteurs de retard à la cicatrisation est indispensable avec la prise en charge de l'anémie, des carences vitaminiques, de l'équilibre du diabète, de l'inflammation et de la dénutrition.

9. Suivi

La prise en charge initiale des pemphigoïdes bulleuses peut nécessiter une hospitalisation dans les cas de PB étendues chez des patients fragiles, pour la prise en charge diagnostique, thérapeutique et jusqu'au contrôle de la maladie. Les formes moins sévères chez des patients plus autonomes peuvent être prise en charge en ambulatoire avec un suivi rapproché en consultation puis secondairement espacé en cas de bonne évolution. Une bonne compréhension du traitement est nécessaire par le patient ou son entourage ainsi que par les soignants des EHPAD afin de prendre en charge au mieux la maladie et d'éviter les rechutes sur des erreurs de traitement.

La durée du traitement est classiquement de 9 à 12 mois mais il peut exister des formes cortico-résistantes ou cortico-dépendantes qui allongent le temps de traitement et de suivi.

OBJECTIF DE L'ÉTUDE :

La pemphigoïde bulleuse, décrite par Lever en 1953, est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente. Cette maladie touche principalement les sujets âgés de plus de 80 ans, grabataires avec des antécédents neurologiques. Elle a vu son incidence augmenter progressivement sur les dernières décennies, probablement du fait du vieillissement de la population générale, de l'augmentation des comorbidités notamment des maladies neurodégénératives et de l'amélioration des techniques de diagnostic.

Par ailleurs, le taux de mortalité des patients atteints de pemphigoïde bulleuse, anciennement estimé aux alentours de 30 à 40% à 1 an, tend à diminuer selon les études plus récentes. Cela s'explique possiblement par la mise en place de nouveaux traitements, par exemple la mise en place de la corticothérapie locale en traitement de première intention en dépit de la corticothérapie générale.

L'objectif de cette étude était d'établir de nouvelles données épidémiologiques de morbi-mortalité au CHU de Poitiers chez les patients suivis pour une pemphigoïde bulleuse entre 2015 et 2020.

Pour cela, nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective à l'aide d'un recueil de données sur les patients atteints de pemphigoïde bulleuse suivis en dermatologie au CHU de Poitiers, puis nous avons étudié différents facteurs pronostiques de mortalité et de récurrence.

Ce travail est rédigé en langue française et présenté sous forme d'article scientifique.

ARTICLE SCIENTIFIQUE :

Étude épidémiologique observationnelle des pemphigoïdes bulleuses au CHU de Poitiers de 2015 à 2020.

RESUME :

Introduction : La pemphigoïde bulleuse (PB) est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente. Elle touche les sujets de plus de 80 ans, et plus particulièrement les patients grabataires avec des maladies neurologiques. Avec le vieillissement de la population générale, l'incidence des PB a tendance à augmenter ces dernières années alors que le taux de mortalité à 1 an, antérieurement estimé entre 30 à 40%, tend à diminuer selon les études récentes.

Objectif : L'objectif de cette étude était d'évaluer les données récentes de morbi-mortalité chez les patients atteints de pemphigoïdes bulleuses suivis au CHU de Poitiers.

Matériel et méthodes : Tous les patients avec un diagnostic de PB prouvé histologiquement entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2020 au CHU de Poitiers ont été inclus dans l'étude. Les données cliniques et démographiques des patients ont été recueillies de manière observationnelle et rétrospective sur le dossier médical des patients. Les données de mortalité et les facteurs de risque de récurrence ont été étudiés à l'aide de courbes de survie établies selon la méthode Kaplan Meier puis des analyses univariées et multivariées ont été réalisées.

Résultats : Au total, 120 patients ont été inclus avec un sex ratio de 1,07 et une moyenne d'âge de 83 ans. La majorité des patients était grabataire (57%), 51% des patients inclus présentaient une maladie neurologique avec en premier lieu une démence pour 27,5%, une accident vasculaire cérébral pour 17% et une maladie de Parkinson chez 10% des malades. Quarante-six pourcents des patients étaient institutionnalisés. La forme multi bulleuse était prédominante pour 51% des patients. La mortalité à 1 an du diagnostic été estimée à 28%. La sévérité de la maladie et la présence d'une maladie neurologique augmentaient significativement le risque de décès dans la PB. Par ailleurs, ces deux précédents critères et l'institutionnalisation n'influençaient pas significativement le risque de récurrence.

Conclusion : La pemphigoïde bulleuse est une dermatose bulleuse auto-immune grave, elle touche les sujets âgés grabataires atteints de maladie neurodégénératives. Nous avons pu démontrer que la PB restait une maladie avec un fort taux de mortalité dont les facteurs pronostics semblaient être les maladies neurologiques associées et la sévérité de la maladie.

INTRODUCTION :

La pemphigoïde bulleuse est une maladie bulleuse auto-immune touchant principalement les sujets âgés de plus de 80 ans. Les patients atteints de maladies neurodégénératives sont plus souvent atteints. Cliniquement, les patients présentent des bulles tendues à contenu citrin sur des placards érythémateux pseudo urticariens ou sur peau saine. Les lésions sont souvent prurigineuses et n'atteignent que très peu les muqueuses. Cette maladie résulte de la production d'auto-anticorps dirigés contre la membrane basale de l'épiderme. Avec le vieillissement de la population générale, l'incidence de cette maladie tend à augmenter, notamment en Europe (54). Son taux de mortalité élevé, particulièrement dans les premières années après le diagnostic de PB, fait d'elle une maladie grave (1). De multiples études s'accordent à dire que les maladies neurologiques associées sont un facteur pronostique de mortalité chez les patients atteints de pemphigoïde bulleuse (55). Certaines études montrent également que la sévérité de la maladie serait un facteur de risque de rechute (56).

Nous avons réalisé une étude épidémiologique observationnelle rétrospective afin d'évaluer les données de morbi-mortalité des patients atteints de pemphigoïde bulleuse au CHU de Poitiers de 2015 à 2020.

MATERIELS ET METHODES :

Critères d'inclusion :

Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique observationnelle menée dans le service de dermatologie du CHU de Poitiers. Tous les patients atteints de pemphigoïde bulleuse diagnostiquée entre le premier janvier 2015 et le trente et un décembre 2020 ont été inclus.

Le diagnostic de pemphigoïde bulleuse reposait impérativement sur des signes cliniques évocateurs de pemphigoïde bulleuse selon les critères cliniques établis par Le Groupe Bulle de la Société Française de Dermatologie, associés à une confirmation histologique sur laquelle était visualisé un décollement sous épidermique et une immunofluorescence directe cutanée positive avec présence de dépôts linéaires de C3 et/ou d'IgG le long de la membrane basale épidermique.

Les patients avec un diagnostic de pemphigoïde bulleuse affirmé avant 2015, après 2020, sans histologie ou avec immunofluorescence directe négative n'étaient pas inclus. De même, les patients avec une présentation clinique atypique et les autres dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques étaient exclus. Les patients étaient suivis jusqu'au 31 août 2022, date de fin du recueil des données.

Patients et données :

L'ensemble des données a été récupéré sur le dossier médical informatisé des patients. La liste des patients suivis au CHU de Poitiers pour une pemphigoïde bulleuse entre 2015 et 2020 a été recueillie à l'aide du codage L120 et L139. Des compléments d'informations ont été collectés en téléphonant aux patients, aux EHPAD et aux médecins traitants, notamment pour les données de mortalité.

Les informations comme le sexe, l'âge du patient, la date de diagnostic de la pemphigoïde bulleuse, les maladies neurologiques, l'estimation du statut OMS, le lieu de vie du patient ont été rapportés. La date de diagnostic était considérée comme la date de la confirmation histologique avec l'IFD positive. Le degré d'autonomie des patients était calculé selon le performance status de l'OMS, un patient avec capacité de prise en charge propre limitée et alité dans un lit ou une chaise plus de 50% de son temps ($OMS \geq 3$) était considéré comme grabataire. De même, l'étendue initiale de la maladie bulleuse, déterminée sous forme de pemphigoïde multi ou pauci bulleuse a été notée. Une pemphigoïde multi bulleuse était définie par un nombre quotidien de bulles supérieur à 10 au moment du diagnostic, et inférieur à 10 pour les pauci bulleuses. La date et le type de traitement instauré en première intention puis l'association d'un traitement systémique ou non ont également été colligés. Nous avons recueilli la date de rémission si elle existait, ainsi que les dates de première et deuxième récurrence. La rémission était définie par l'absence de nouvelle lésion bulleuse et le début de cicatrisation des lésions érosives. La récurrence correspondait à la réapparition de nouvelles bulles quotidiennes, de plaques érythémateuses ou d'un prurit. La durée totale de prise en charge était calculée à l'aide de la date de fin des traitements et son suivi à 3 mois, 6 mois, 1 an et 2 ans. Enfin, la date du décès et sa cause ont été rapportées, permettant de calculer la mortalité à 1 an, à 3 ans et à 5 ans.

Cette étude a été menée en accord avec la Déclaration d'Helsinki et a fait l'objet d'une déclaration MR004.

Analyse statistique :

Les données ont été anonymisées à l'aide d'un numéro et des initiales du nom et du prénom des patients puis ont été recueillies dans un tableau Excel (Microsoft 2021, version 16.45). Les variables qualitatives ont été décrites en effectifs et proportions. Les variables quantitatives ont été décrites avec des moyennes.

Les facteurs associés à la récurrence de la pemphigoïde bulleuse et les facteurs associés au décès des patients ont été étudiés à l'aide de courbes de survie établies selon la méthode Kaplan-

Meier. Des tests de Log-Rank ont été utilisés pour effectuer des analyses univariées et des régressions de Cox pour la réalisation d'analyses multivariées. Le seuil de signification utilisé pour cette étude était de 0,05. L'ensemble des résultats a été réalisé à l'aide du logiciel EasyMedStat (version 3.20).

RESULTATS :

Données clinico-pathologiques des patients :

Au total, 120 patients ont été inclus dans cette étude. L'âge des patients au diagnostic de la maladie allait de 58 à 103 ans (moyenne d'âge de 83 ans) et le sex ratio hommes/femmes était de 1,07. On notait 68 patients grabataires soit 57%, et 61 patients avaient une maladie neurologique (51%). Parmi les antécédents neurologiques on identifiait 33 patients déments (27,5%), 20 patients ayant fait un accident vasculaire ou transitoire cérébral (17%), 10 patients atteints de maladie de Parkinson (10%), 1 patient avait un antécédent d'épilepsie (1%) et 4 autres patients (3%) présentaient des maladies neurologiques plus rares (1 hématome sous dural, 1 myélomalacie, 1 déficient mental et 1 déficient mental à la suite d'un traumatisme crânien). La majorité des patients (65) vivaient à domicile (54%), 55 patients vivaient en EHPAD (46%). Concernant la maladie, 61 patients avaient une forme multi bulleuse (51%), contre 59 formes pauci bulleuses (49%). Sur les 120 patients inclus, 80 patients étaient décédés (67%) à la date de fin du recueil de données. La mortalité à 1 an du diagnostic était de 28%, de 57% à 3 ans et de 74% à 5 ans. Parmi les causes de décès recensées il y avait majoritairement des patients décédés pour altération de l'état général (12 patients, 10%), 9 par sepsis pulmonaire (7,5%), 8 décompensations cardiaques (7%), 4 détresses respiratoires sans plus de précision (3%), 5 insuffisances rénales aiguës (4%), 3 morts naturelles (2,5%), 2 ischémies aiguës de membre (2%), 1 infarctus du myocarde (1%), 1 cancer (1%), 3 étiologies autres (2,5%) (1 sepsis d'origine cutané autre que la PB, 1 sepsis digestif, 1 hémorragie méningée) et 32 décès d'étiologie inconnue (27%). Pour 6 patients décédés (5%), la pemphigoïde bulleuse, non contrôlée, avait précipité le décès.

Prise en charge et évolution :

L'ensemble des patients étaient traités par dermocorticoïdes en première intention (100%) avec instauration d'un ou plusieurs traitements systémiques pour 58 patients inclus (48%). Parmi eux, 10 patients ont eu une deuxième ligne de traitement systémique. Parmi les traitements systémiques introduits, on rapportait 41 patients traités par méthotrexate, 17 patients traités par

doxycycline, 7 patients recevaient une corticothérapie générale, 2 patients avaient de l'omalizumab et 1 patient avait de l'azathioprine.

On obtenait une rémission clinique après introduction du premier traitement chez 116 patients (97%), parmi eux, 65 patients avaient récidivé (55%). La durée moyenne entre le premier traitement et la rémission était de 28 jours et la durée moyenne entre la rémission et la première récurrence était de 21 mois.

Tableau 1: Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude (n = 120)	
<i>Sex ratio H/F</i>	1,07
<i>Age au diagnostic (années): moyenne (min;max)</i>	83 (58-103)
<i>OMS ≥ 3: n (%)</i>	68 (57)
<i>Associations à une maladie neurologiques: n (%)</i>	61 (51)
Démence	33 (27,5)
Parkinson	10 (8)
AVC/AIT	20 (17)
Epilepsie	1 (1)
Autres	4 (3)
<i>PB multibulleuse</i>	61 (51)
<i>PB paucibulleuse</i>	59 (49)
<i>Patients vivant en EHPAD: n (%)</i>	55 (46)
<i>Introduction d'un traitement systémique: n (%)</i>	58 (48)
Méthotrexate	41 (34)
Doxycycline	17 (14)
Corticothérapie générale	7 (6)
Xolair	2 (2)
Imurel	1 (1)
<i>Décès: n (%)</i>	80 (67)
Sepsis pulmonaire	9 (7,5)
Décompensation cardiaque	8 (7)
Détresse respiratoire sans étiologie	4 (3)
Insuffisance rénale aiguë	5 (4)
Mort naturelle	3 (2,5)
Infarctus	1 (1)
Ischémie de membres	2 (2)
AEG	12 (10)
Cancer	1 (1)
Autres	3 (2,5)
Etiologie inconnue	32 (27)
<i>PB non contrôlée lors du décès: n (%)</i>	6 (5)
AEG: altération de l'état général.	

Tableau 2: Evolution de la population étudiée	
Rémission: n (%)	116 (97)
Récidive: n (%)	65 (55)
Mortalité à 1 an: n(%)	34 (28)
Mortalité à 3 ans: n (%)	63 (57)
Mortalité à 5 ans: n (%)	73 (74)

Facteurs pronostiques :

Pour l'ensemble des patients (n=120), des données de suivi ont pu être recueillies, la médiane de suivi était de 31 mois.

La mortalité globale chez les patients atteints de PB a été étudiée selon des courbes de survie de Kaplan Meier, tout d'abord en analyse univariée.

Le taux de mortalité était significativement plus élevé chez les PB multi bulleuses ($p=0,0486$), par exemple, à 12 mois de suivi on retrouvait une survie globale de 65% (95% CI : 51,5-75,6) pour les formes multi bulleuses contre 81,4% (95% CI : 68,9-89,2) pour les pauci bulleuses. A 24 mois de suivi on observait une survie globale de 51,7% (95% CI : 38,4-63,5) pour les pemphigoïdes multi bulleuses contre 67,8% (95% CI : 54,3-78,1) pour les pemphigoïdes pauci bulleuses.

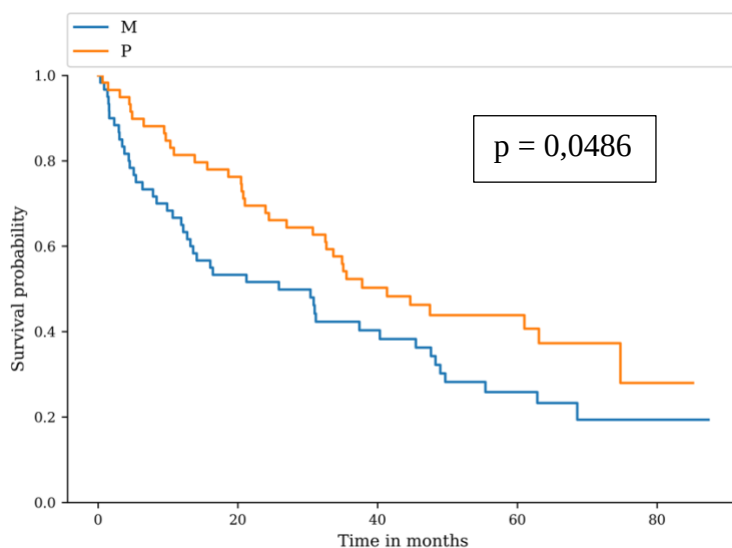


Figure 8: Influence de la sévérité de la maladie sur la survie globale des PB. M = multibulleuse, P = paucibulleuse.

De même, les patients avec une maladie neurologique avaient un taux de mortalité significativement plus élevé ($p=0,0112$). A 12 mois de suivi, le taux de survie globale était de 62,3% (95% CI : 48,9-73,1) pour les patients avec une maladie neurologiques contre 84,5%

(95% CI : 72,3-91,6) pour les patients sans maladie neurologique. A 24 mois il était de 49,2% (95% CI : 36,2-60,9) pour les patients atteints de maladie neurologique contre 70,7% (95% CI : 57,2-80,6) pour les patients sans antécédent neurologique.

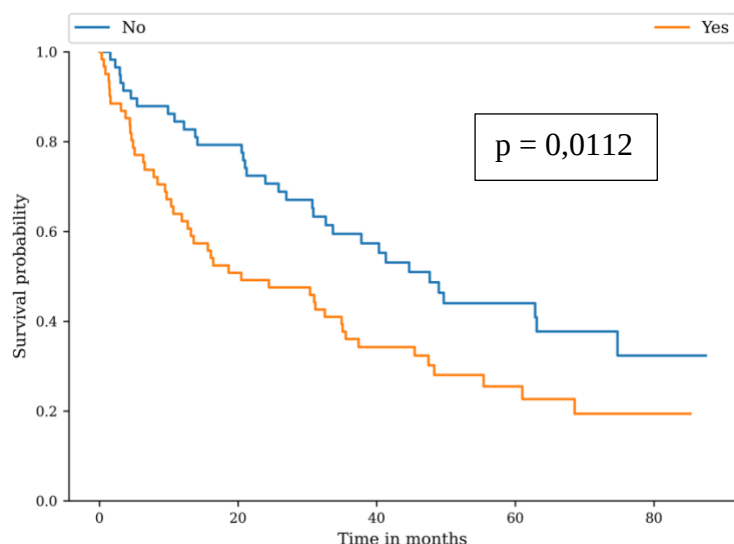


Figure 9: Influence de l'association à une maladie neurologique sur la survie globale des PB. No = pas de maladie neurologique. Yes = maladie neurologique associée.

Par ailleurs, l'introduction d'un traitement systémique n'avait pas d'influence sur la mortalité ($p=0,725$). On observait un taux de survie à 12 mois de 70,7% (95% CI : 57,2-80,6) chez les patients avec un traitement systémique contre 75,4% (95% CI : 62,6-84,4) chez les patients avec dermocorticoïdes seuls.

En analyse multivariée, ces données se confirmaient avec une mortalité globale plus élevée chez les formes multi bulleuses (HR 1,61 CI [1,01 ;2,57] $p=0,045$) et les patients atteints de maladie neurologique (HR 1,83 CI [1,16 ;2,89] $p=0,009$), contrairement aux patients avec introduction d'un traitement systémique ($p=0,976$).

Tableau 3 : Facteurs pronostiques de mortalité en analyse multivariée		
	Hazard Ratio	p
Maladie neurologique	1,83 [1,16-2,89]	0,009
Sévérité de la maladie : forme multi bulleuse	1,61 [1,01-2,57]	0,045
Introduction d'un traitement systémique	1,01 [0,631-1,61]	0,972

La survie sans récurrence a quant à elle été étudiée selon la sévérité de la maladie, selon l'association à une maladie neurologique ou non et en fonction de l'institutionnalisation des patients.

La comparaison des courbes de survie sans récurrence ne montrait pas de différence significative en fonction de la sévérité de la maladie. A 12 mois de suivi la survie sans récurrence était de 41,5% (95% CI :27,2-55,2) pour les formes multi bulleuses et de 51,8% (95% CI :37,7-64,2) pour les formes pauci bulleuses.

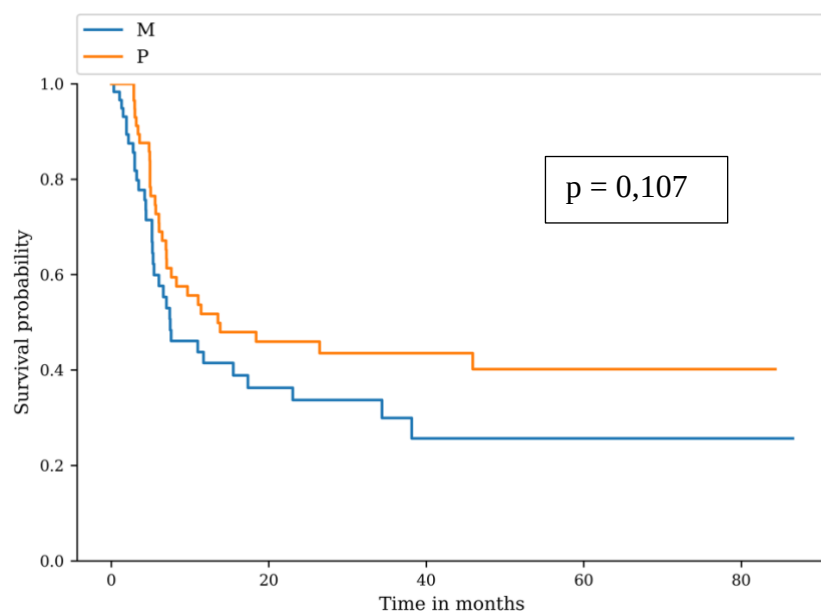


Figure 10: Influence de la sévérité de la maladie sur le risque de récurrence. M=multibulleuse. P=paucibulleuse.

L'association à une maladie neurologique n'influçait pas non plus le risque de récurrence ($p=0,5$). On observait à 12 mois une survie sans récurrence de 36,3% (95% CI : 22,8-49,9) pour les patients atteints de maladie neurologique contre 56,3% (95% CI : 41,0-68,5) chez les patients dénués de maladie neurologique. A 24 mois, la survie sans récurrence était de 36,3% (95% CI : 22,8-49,9) contre 43,9% (95% CI : 30,1-56,9) pour les patients avec une maladie neurologique ou non respectivement.

Pour finir, nous avons comparé la survie sans récurrence entre les patients institutionnalisés ou non, il n'y avait pas non plus de différence significative ($p=0,674$). La survie sans récurrence à 12 mois était de 42,6% (95% CI : 27,9-56,5) chez les patients vivant en EHPAD contre 50,2% (95% CI : 36,5-62,5) chez les patients à domicile.

DISCUSSION :

En accord avec de précédentes publications, ce travail démontre que la pemphigoïde bulleuse est associée à un taux de mortalité élevé. En revanche, nos résultats confortent la tendance actuelle à une baisse de la mortalité à 1 an comparée aux études réalisées avant les années 2000 qui constataient une mortalité à 6 mois de 31% (7) et une mortalité à 1 an comprise entre 30 et 40% (8). En effet, dans notre série la mortalité à 1 an est estimée à 28%, et semble comparable aux études épidémiologiques européennes des dix dernières années (57)(58). On constate des chiffres similaires au niveau mondial avec une mortalité à 1 an s'étendant de 22 à 47% (9)(11)(4)(53)(57-61). Une méta analyse réalisée sur 56 articles, publiée en 2021, rapportait un sur risque de mortalité lors de la première année du diagnostic de PB en comparaison à la population générale. Il était ainsi décrit un ratio standardisé de mortalité (SMR) dans le monde de 2,93 (95%CI 2,59-3,28) et en Europe un sur risque de mortalité de 2,77 sur 1 an pour la PB par rapport à la population générale (10). Dans notre travail, on objective une mortalité à 3 ans de 57% et à 5 ans de 74%, bien supérieure à des recherches Suisse qui observaient une mortalité à 3 ans de 38,8% (59) et de 60,8% à 5 ans (57). Les plus petits effectifs de patients suivis à 3 et 5 ans peuvent expliquer cette variation de pourcentage. De même, le biais de sélection de nos patients pris en charge uniquement en structure hospitalière peut expliquer en partie cette différence. Effectivement, les patients suivis en cabinet de ville pour une pemphigoïde bulleuse ont plus souvent un diagnostic moins sévère, moins de comorbidités, et n'ont de fait pas été inclus dans cette série.

Les caractéristiques cliniques de nos patients s'avèrent concordantes avec les données de la littérature. La moyenne d'âge de notre série de cas est de 83 ans, semblables aux séries françaises dont la moyenne d'âge est de 82,6 ans (60)(55), mais plus élevée que les cohortes américaines et asiatiques où l'on constate une moyenne d'âge de 76,4 et 75,7 respectivement (61)(62). L'absence de prévalence de sexe (sex ratio homme/femme à 1,07) dans notre recueil est similaire aux données de la littérature (56). Il existe une forte prévalence de patients grabataires dans la pemphigoïde bulleuse. Les patients ont un indice de Karnofsky bas, en moyenne de 59,6% selon Fichel et al. (56). Dans ce travail, nous avons choisi d'évaluer le degré d'autonomie des patients selon le performans status, plus facilement applicable, du fait du caractère rétrospectif de l'étude et du manque de données systématique des scores de dépendance. On obtenait une majorité de patients (57%) avec un OMS ≥ 3 définissant le statut grabataire.

Une maladie neurologique était identifiée chez 51% de nos patients avec en premier lieu la démence (27,5%). Ce pourcentage est similaire aux recherches européennes, Cordel et al. (63)

objectivaient 20% de démence dans la pemphigoïde bulleuse en 2007, Teixeira et al. observaient une maladie neurologique chez 55,8% des patients avec une PB dont 37,7% de démence (16)(64). En 2015, Chevalier et al. notaient une prévalence globale des maladies neurologiques de 47,2% dans la PB dont 24,2% de démence. Comme le démontrent maintenant de nombreuses études, les maladies neurologiques et principalement la démence sont des facteurs de risque de PB (14-17)(21)(65)(55). Ainsi, une revue systématique de 2017 (19) a évalué l'association entre la PB et les maladies neurologiques et montre un sur risque de démence (OR : 5,48) pour les patients atteints de pemphigoïde bulleuse. Parmi les autres maladies neurologiques, la maladie de Parkinson est également plus souvent retrouvée dans la PB avec une prévalence comprise entre 3 et 15% dans les essais (8% dans notre travail)(55). On identifie une prévalence d'accidents vasculaires cérébraux importante dans notre série (17%), comprise entre 8 et 37% dans la littérature (55), Shen et al. avaient également identifié un sur risque de PB sur une cohorte de patients victimes d'AVC (66).

Plusieurs recherches se sont intéressées à la physiopathologie qui relie la PB aux maladies neurologiques. Tout d'abord, il semblerait que les antigènes BP180 et BP230 soient exprimés dans l'épiderme mais également dans le système nerveux central (22)(67)(68). De même, une étude cas témoin de Kokkonen (69) montrait que les anticorps anti BP180 étaient significativement plus élevés chez les patients déments que chez les témoins en dépit de toute maladie bulleuse. De plus, l'augmentation des taux d'anticorps anti BP180 était corrélée au déclin cognitif mesuré par le MMSE chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer. Une des hypothèses énoncées dans plusieurs travaux (67)(16) suppose que les maladies neurodégénératives induiraient des lésions cérébrales conduisant à l'exposition d'antigènes BP180 neuronaux qui induiraient une réaction immunitaire croisée avec la peau, responsable de la production d'auto anticorps réagissant avec la membrane basale épidermique. Ceci paraît cohérent avec plusieurs articles qui rapportent que les maladies neurologiques précèdent la PB (67)(70). Cependant, le mécanisme physiopathologique exact entre la PB et les maladies neurologiques reste encore peu connu et nécessite davantage d'investigations.

Il semblerait également que les maladies neurologiques soient un facteur pronostic de mortalité dans la PB, Chevalier et al. montraient une augmentation significative du risque de décès dans la PB avec une maladie neurologique associée en analyse univariée (55). Notre travail confirme cette idée car nous avons déterminé un sur risque de mortalité chez les PB avec maladie neurologique en analyse univariée. Ce sur risque se confirme en analyse multivariée (HR : 1,83) avec la sévérité de la maladie et l'introduction d'un traitement systémique.

Dans notre analyse, la principale cause de mortalité s'avère être une altération de l'état général pour 10% des patients, puis viennent les sepsis pulmonaires et les décompensations cardiaques qui représentent 7,5% et 7% des causes de mortalité respectivement. Ces données coïncident avec les autres données de la littérature où l'on impute principalement les maladies infectieuses et les maladies cardiovasculaires (8), voire des maladies respiratoires de façon plus globale (12)(72). Les véritables causes de mortalité paraissent compliquées à établir car les étiologies ne sont pas standardisées selon les pays et elles sont difficiles à récupérer dans les cohortes rétrospectives. Les causes de mortalité peuvent être multiples et intriquées. Dans notre effectif, seulement 6 patients (5%) décédaient d'une pemphigoïde bulleuse non contrôlée. Pourtant, on observe un taux de mortalité plus élevé chez les PB multi bulleuses comparé aux formes pauci bulleuses en analyse multivariée (HR : 1,61). Cela conforte l'idée qu'il existe un lien entre la sévérité de la maladie et la mortalité de la PB. Le plus souvent, la maladie bulleuse et son traitement seraient à l'origine d'un épisode infectieux sévère ou d'une décompensation d'organe sur un terrain fragile à l'origine du décès, et ne serait donc pas directement la cause du décès. Par ailleurs, l'introduction d'un traitement systémique ne semblait pas lié à la survie dans notre étude ($p=0,725$), probablement car dans cet intitulé nous avons regroupé l'ensemble des traitements systémiques sans distinction entre la corticothérapie générale (effectif trop faible pour être analysé à part) et les autres immunosuppresseurs. En effet, une revue de la littérature de 2020 (73) identifiait un taux de mortalité supérieur avec la corticothérapie générale. En France, depuis l'article de Joly et al.(4) qui a montré la non infériorité du traitement par dermocorticoïdes, les corticoïdes systémiques ne sont plus que très rarement utilisés.

Nous avons montré que la PB restait une maladie avec un fort taux de mortalité et dont les facteurs pronostics semblaient être les antécédents neurologiques et la sévérité de la maladie.

En revanche, nous n'avons pas réussi à déterminer de facteurs de risque de rechute de la PB, la forme multi bulleuse ne semblait pas être un facteur de risque de récurrence ($p=0,107$) alors que pour Chevalier et al. (55) les récurrences étaient plus fréquentes chez les malades avec une forme multi bulleuses ($p=0,008$) de même que dans l'étude de Fichel et al. ($p=0,006$)(56). La présence d'une maladie neurologique n'influait pas le risque de récurrence dans notre série ($p=0,5$), en accord avec un travail de Reims (55) qui ne montrait pas d'association entre la récurrence et une maladie neurologique d'une part ($p=0,55$) ni avec la démence d'autre part ($p=0,54$). Cependant, ces résultats pourraient être dû à un manque de puissance car un essai multicentrique identifiait une association entre le risque de rechute et la démence, confirmé par l'analyse multivariée avec un Hazard Ratio à 2,09 pour la démence (56).

Dans notre pratique clinique au CHU de Poitiers les patients institutionnalisés semblaient récidiver davantage que ceux à domicile. Cette idée concordait avec les difficultés de réaliser un traitement prolongé et chronophage dans des institutions en manque de personnel avec des patients grabataires. Cela nous a amené à comparer la survie sans récurrence des patients en EHPAD et ceux à domicile mais nous n'avons pas retrouvé de différence significative ($p=0,674$).

Les limites de notre travail sont principalement liées à son caractère rétrospectif. Ainsi, le statut grabataire ou non n'avait pas été posé par un gériatre et ne tenait pas compte de l'indice de Karnofsky ou d'un score IADL car les patients hospitalisés en dermatologie ne bénéficiaient pas systématiquement d'une évaluation gériatrique. Il en est de même avec le diagnostic de démence qui était porté lorsqu'il était cliniquement évident mais pouvait être sous-estimé chez les patients avec une maladie neurologique débutante en l'absence d'examen de dépistage. Il existait également beaucoup de données manquantes concernant les causes de décès des patients qu'il était difficile de retrouver lorsque le patient décédait à domicile ou lorsque leurs dossiers étaient archivés. Cette étude était unicentrique et réalisée dans un CHU, favorisant le biais de recrutement. Les patients recrutés étaient principalement des patients hospitalisés ou suivis à l'hôpital du fait de leurs comorbidités plus importantes et notamment leur faible degré d'autonomie, rendant difficile le suivi dans un cabinet. Les patients étaient plus âgés avec des maladies neurologiques plus évoluées et donc une espérance de vie réduite indépendamment de la PB.

En conclusion, la pemphigoïde bulleuse est une maladie grave, elle touche principalement les sujets âgés grabataires avec des maladies neurologiques, notamment la démence. Nous avons pu démontrer que la PB conservait un taux de mortalité élevé lors de la première année du diagnostic et que la sévérité de la maladie et la présence d'une maladie neurologique associée semblaient être des facteurs de mauvais pronostic. Devant le vieillissement de la population générale et une incidence élevée de la PB chez les patients de plus de 80 ans, cette maladie tend à devenir plus fréquente. Des études à plus grande échelle sont nécessaires pour mieux évaluer les risques de récurrence et actualiser les données de mortalité de la pemphigoïde bulleuse.

Références

1. Saurat J-H, Lachapelle J-M, Lipsker D, Thomas L, Borradori L. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. Masson. Vol. 7.
2. Persson MSM, Begum N, Grainge MJ, Harman KE, Grindlay D, Gran S. The global incidence of bullous pemphigoid: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. mars 2022;186(3):414-25.
3. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol*. janv 1995;131(1):48-52.
4. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and Mortality of Bullous Pemphigoid in France. *J Invest Dermatol*. août 2012;132(8):1998-2004.
5. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *The Lancet*. janv 2013;381(9863):320-32.
6. Alpsoy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res*. mai 2015;307(4):291-8.
7. 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*. 1 avr 1998;134(4):465.
8. Joly P. Maladies bulleuses auto-immunes. *Rev Médecine Interne*. janv 1999;20(1):26-38.
9. Kridin K, Bergman R. Mortality in Patients with Bullous Pemphigoid: A Retrospective Cohort Study, Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2018;0.
10. Tedbirt B, Gillibert A, Andrieu E, Hébert V, Bastos S, Korman NJ, et al. Mixed Individual-Aggregate Data on All-Cause Mortality in Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatol*. avr 2021;157(4):1-11.
11. Chen X, Zhang Y, Luo Z, Wu Y, Niu T, Zheng J, et al. Prognostic factors for mortality in bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 15 avr 2022;17(4):e0264705.
12. Hasanaj A, Zaki F, Harman KE, Grindlay D, Gran S. Cause-specific mortality in people with bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. févr 2022;186(2):359-61.
13. Genovese G, Di Zenzo G, Cozzani E, Berti E, Cugno M, Marzano AV. New Insights Into the Pathogenesis of Bullous Pemphigoid: 2019 Update. *Front Immunol*. 2 juill 2019;10:1506.
14. Christophoridis S, Büdinger L, Borradori L, Hunziker T, Merk HF, Hertl M. IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of BP180 in patients with bullous and cicatricial pemphigoid and linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol*. août 2000;143(2):349-55.
15. Junga M, Kippesb 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*. août 1999;41(2):266-8.
16. Moro F, Fania L, Sinagra JLM, Salemme A, Di Zenzo G. Bullous Pemphigoid: Trigger and Predisposing Factors. *Biomolecules*. 10 oct 2020;10(10):1432.
17. Kalińska- Bienias A, Kowalczyk E, Jagielski P, Bienias P, Kowalewski C, Wozniak

- K. The association between neurological diseases, malignancies and cardiovascular comorbidities among patients with bullous pemphigoid: Case-control study in a specialized Polish center. *Adv Clin Exp Med*. 18 févr 2019;28(5):637-42.
18. 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: Comorbidity profiles among patients with BP. *Br J Dermatol*. sept 2011;165(3):593-9.
 19. Milani-Nejad N, Zhang M, Kaffenberger J. The association between bullous pemphigoid and neurological disorders: a systematic review. *Eur J Dermatol*. sept 2017;27(5):472-81.
 20. Shen AL, Lin HL, Lin HC, Tseng YF, Hsu CY, Chou CY. Increased Risk of Bullous Pemphigoid after First-Ever Stroke: A Population-Based Study. *Neurodegener Dis*. 2017;17(4-5):166-70.
 21. Bullous pemphigoid and antecedent neurological diseases: An association with dementia [Internet]. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2017 [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: <https://ijdv.com/bullous-pemphigoid-and-antecedent-neurological-diseases-an-association-with-dementia/>
 22. Papakonstantinou E, Limberg MM, Gehring M, Kotnik N, Kapp A, Gibbs BF, et al. Neurological disorders are associated with bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. mai 2019;33(5):925-9.
 23. Langan SM, Groves RW, West J. The Relationship between Neurological Disease and Bullous Pemphigoid: A Population-Based Case–Control Study. *J Invest Dermatol*. mars 2011;131(3):631-6.
 24. Oh DD, Zhao CY, Murrell DF. A review of case-control studies on the risk factors for the development of autoimmune blistering diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. avr 2016;30(4):595-603.
 25. Tsiogka A, Bauer JW, Patsatsi A. Bullous Pemphigoid Associated with Anti-programmed Cell Death Protein 1 and Anti-programmed Cell Death Ligand 1 Therapy: A Review of the Literature. *Acta Derm Venereol*. 20 janv 2021;101(1):adv00377.
 26. Lucariello RJ, Villablanca SE, Mascaró JM, Reichel M. Association between bullous pemphigoid and malignancy: A meta-analysis. *Australas J Dermatol*. nov 2018;59(4):253-60.
 27. Sant SM, O'Loughlin S, Murphy GM. Bullous pemphigoid and rheumatoid arthritis: Is there disease association? *Ir J Med Sci*. janv 1997;166(2):106-7.
 28. Giannini JM, Callen JP, Gruber GG. Bullous pemphigoid and rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol*. juin 1981;4(6):695-7.
 29. Phan K, Goyal S, Murrell DF. Association between bullous pemphigoid and psoriasis: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Australas J Dermatol*. févr 2019;60(1):23-8.
 30. Bénéton-Benhard N. Pemphigoïde bulleuse. *Presse Médicale*. oct 2010;39(10):1058-65.
 31. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical Features and Practical Diagnosis of Bullous Pemphigoid. *Dermatol Clin*. juill 2011;29(3):427-38.
 32. pnds_pemphigoide_bulleuse_avril_2020_final_2020-05-28_19-23-51_71.pdf [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/pnds_pemphigoide_bulleuse_avril_2020_final_2020-05-28_19-23-51_71.pdf
 33. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: Recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. mars 2012;66(3):479-85.
 34. Masmoudi W, Vaillant M, Vassileva S, Patsatsi A, Quereux G, Moltrasio C, et al. International validation of the Bullous Pemphigoid Disease Area Index severity score and

- calculation of cut-off values for defining mild, moderate and severe types of bullous pemphigoid*. *Br J Dermatol.* juin 2021;184(6):1106-12.
35. Ständer S, Kasperkiewicz M, Thaçi D, Schmidt E, Zillikens D, Vorobyev A, et al. Prevalence and presumptive triggers of localized bullous pemphigoid. *J Dermatol.* août 2021;48(8):1257-61.
 36. Cozzani E, Gasparini G, Burlando M, Drago F, Parodi A. Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects. *Autoimmun Rev.* mai 2015;14(5):438-45.
 37. Cohen PR. Dyshidrosiform Bullous Pemphigoid. *Medicina (Mex).* 20 avr 2021;57(4):398.
 38. Geyer AS, Zillikens D, Skrobek C, Cohen B, Anhalt GJ, Nousari HC. Vesicular pemphigoid in a 16-year-old boy. *J Am Acad Dermatol.* oct 2003;49(4):722-4.
 39. Lai FJ, Sheu HM, Lee JYY, Cheng CL, Chen W. Vesicular pemphigoid with circulating autoantibodies against 230-kDa and 180-kDa proteins, and additional autoantibodies against 97-kDa and 45-kDa proteins. *Int J Dermatol.* 19 juill 2006;0(0):060720080827024-???
 40. Kim J, Chavel S, Girardi M, McNiff JM. Pemphigoid vegetans: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol.* déc 2008;35(12):1144-7.
 41. Al-Salhi W, Alharithy R. Pemphigoid Nodularis. *J Cutan Med Surg.* mars 2015;19(2):153-5.
 42. Goldscheider I, Herzinger T, Varga R, Eming R, Ruzicka T, Flaig MJ, et al. Childhood Lichen Planus Pemphigoides: Report of Two Cases Treated Successfully with Systemic Glucocorticoids and Dapsone. *Pediatr Dermatol.* nov 2014;31(6):751-3.
 43. Korman NJ, Woods SG. Erythrodermic bullous pemphigoid is a clinical variant of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* déc 1995;133(6):967-71.
 44. Amato L, Gallerani I, Mei S, Pestelli E, Caproni M, Fabbri P. Erythrodermic bullous pemphigoid. *Int J Dermatol.* mai 2001;40(5):343-6.
 45. Joly P, Courville Ph, Lok C, Bernard Ph, Saiag Ph, Dreno B, et al. Clinical Criteria for the Diagnosis of Bullous Pemphigoid: A Reevaluation according to Immunoblot Analysis of Patient Sera. *Dermatology.* 2004;208(1):16-20.
 46. Vaillant L. Evaluation of Clinical Criteria for Diagnosis of Bullous Pemphigoid. *Arch Dermatol.* 1 sept 1998;134(9):1075.
 47. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical Features and Practical Diagnosis of Bullous Pemphigoid. *Dermatol Clin.* juill 2011;29(3):427-38.
 48. Chaidemenos MD GCh, Maltezos MD E, Chrysomallis MD F, Kouskoukis MD K, Kapetis MD E, Mourellou MD O, et al. Value of routine diagnostic criteria of bullous pemphigoid. *Int J Dermatol.* mars 1998;37(3):206-10.
 49. 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.* avr 1990;22(4):664-70.
 50. Giusti D, Le Jan S, Gatouillat G, Bernard P, Pham BN, Antonicelli F. Biomarkers related to bullous pemphigoid activity and outcome. *Exp Dermatol.* déc 2017;26(12):1240-7.
 51. 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.* mars 2016;26(2):155-63.
 52. Masson E. Updated French guidelines for the therapeutic management of bullous pemphigoid [Internet]. EM-Consulte. [cité 5 août 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1520943/article/updated-french-guidelines-for-the-therapeutic-manage>

53. Plaquevent M, Tétart F, Fardet L, Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Bernard P, et al. Higher Frequency of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Intake in Bullous Pemphigoid Patients than in the French General Population. *J Invest Dermatol.* avr 2019;139(4):835-41.
54. Khandpur S, Verma P. Bullous pemphigoid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77(4):450.
55. Chevalier V, Barbe C, Reguiat Z, Plée J, Grange F, Bernard P. Impact pronostique des maladies neurologiques au cours de la pemphigoïde bulleuse : étude rétrospective de 178 cas. *Ann Dermatol Vénéréologie.* mars 2016;143(3):179-86.
56. 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.* 1 janv 2014;150(1):25.
57. 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.
58. 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* [Internet]. 1 juin 2005 [cité 25 sept 2022];141(6). Disponible sur: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.141.6.691>
59. Cortés B, Marazza G, Naldi L, Combescuré C, Borradori L, the Autoimmune Bullous Disease Swiss Study Group. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study: Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland. *Br J Dermatol.* août 2011;165(2):368-74.
60. Gual A, Mascaró JM, Rojas-Farreras S, Guilabert A, Julià M, Iranzo P. Mortality of bullous pemphigoid in the first year after diagnosis: a retrospective study in a Spanish medical centre: Mortality of bullous pemphigoid in the first year after diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* avr 2014;28(4):500-6.
61. Parker SRS, Dyson S, Brisman S, Pennie M, Swerlick RA, Khan R, et al. Mortality of bullous pemphigoid: An evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States. *J Am Acad Dermatol.* oct 2008;59(4):582-8.
62. Cai SCS, Allen JC, Lim YL, Chua SH, Tan SH, Tang MBY. Mortality of bullous pemphigoid in Singapore: risk factors and causes of death in 359 patients seen at the National Skin Centre. *Br J Dermatol.* juin 2014;170(6):1319-26.
63. Cordel N, Chosidow O, Hellot MF, Delaporte E, Lok C, Vaillant L, et al. Neurological Disorders in Patients with Bullous Pemphigoid. *Dermatology.* 2007;215(3):187-91.
64. Teixeira VB, Cabral R, Brites MM, Vieira R, Figueiredo A. Bullous pemphigoid and comorbidities: a case-control study in Portuguese patients. *An Bras Dermatol.* avr 2014;89(2):274-8.
65. Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* août 2017;18(4):513-28.
66. Shen AL, Lin HL, Lin HC, Tseng YF, Hsu CY, Chou CY. Increased Risk of Bullous Pemphigoid after First-Ever Stroke: A Population-Based Study. *Neurodegener Dis.* 2017;17(4-5):166-70.
67. Lai YC, Yew YW, Lambert WC. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* déc 2016;30(12):2007-15.
68. Foureur N, Mignot S, Senet P, Verpillat P, Picard-Dahan C, Crickx B, et al. Corrélation entre présence d'anticorps anti-antigène de type 2 de la pemphigoïde et démence chez les sujets âgés sans manifestation clinique de pemphigoïde. *Ann Dermatol Vénéréologie.* mai 2006;133(5):439-43.
69. Kokkonen N, Herukka SK, 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.* janv 2017;137(1):71-6.
70. Taghipour K, Chi CC, Vincent A, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F. The Association of Bullous Pemphigoid With Cerebrovascular Disease and Dementia: A Case-Control Study. *Arch Dermatol* [Internet]. 1 nov 2010 [cité 10 oct 2022];146(11). Disponible sur: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archdermatol.2010.322>
71. Mixed Individual-Aggregate Data on All-Cause Mortality in Bullous Pemphigoid - PMC [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7970384/>
72. Gudi VS, White MI, Cruickshank N, Herriot R, Edwards SL, Nimmo F, et al. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol.* août 2005;153(2):424-7.
73. Oren-Shabtai M, Kremer N, Lapidot M, Sharon E, Atzmony L, Nosrati A, et al. Treatment of Bullous Pemphigoid in People Aged 80 Years and Older: A Systematic Review of the Literature. *Drugs Aging.* févr 2021;38(2):125-36.



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



ARTICLE SCIENTIFIQUE :

Étude épidémiologique observationnelle des pemphigoïdes bulleuses au CHU de Poitiers de 2015 à 2020.

RESUME :

Introduction : La pemphigoïde bulleuse (PB) est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente. Elle touche les sujets de plus de 80 ans, et plus particulièrement les patients grabataires avec des maladies neurologiques. Avec le vieillissement de la population générale, l'incidence des PB a tendance à augmenter ces dernières années alors que le taux de mortalité à 1 an, antérieurement estimé entre 30 à 40%, tend à diminuer selon les études récentes.

Objectif : L'objectif de cette étude était d'évaluer les données récentes de morbi-mortalité chez les patients atteints de pemphigoïdes bulleuses suivis au CHU de Poitiers.

Matériel et méthodes : Tous les patients avec un diagnostic de PB prouvé histologiquement entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2020 au CHU de Poitiers ont été inclus dans l'étude. Les données cliniques et démographiques des patients ont été recueillies de manière observationnelle et rétrospective sur le dossier médical des patients. Les données de mortalité et les facteurs de risque de récurrence ont été étudiés à l'aide de courbes de survie établies selon la méthode Kaplan Meier puis des analyses univariées et multivariées ont été réalisées.

Résultats : Au total, 120 patients ont été inclus avec un sex ratio de 1,07 et une moyenne d'âge de 83 ans. La majorité des patients était grabataire (57%), 51% des patients inclus présentaient une maladie neurologique avec en premier lieu une démence pour 27,5%, une accident vasculaire cérébral pour 17% et une maladie de Parkinson chez 10% des malades. Quarante-six pourcents des patients étaient institutionnalisés. La forme multi bulleuse était prédominante pour 51% des patients. La mortalité à 1 an du diagnostic été estimée à 28%. La sévérité de la maladie et la présence d'une maladie neurologique augmentaient significativement le risque de décès dans la PB. Par ailleurs, ces deux précédents critères et l'institutionnalisation n'influençaient pas significativement le risque de récurrence.

Conclusion : La pemphigoïde bulleuse est une dermatose bulleuse auto-immune grave, elle touche les sujets âgés grabataires atteints de maladie neurodégénératives. Nous avons pu démontrer que la PB restait une maladie avec un fort taux de mortalité dont les facteurs pronostics semblaient être les maladies neurologiques associées et la sévérité de la maladie.