

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2017

### **THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 21 avril 2017 à Poitiers  
par **Madame FOURNET Marine**

**Etude rétrospective d'une série de pemphigus paranéoplasiques  
dans le Poitou-Charentes**

#### COMPOSITION DU JURY

**Président** : Monsieur le Professeur Pascal ROBLLOT

**Membres** :

Monsieur le Professeur Jean-Marc TOURANI  
Monsieur le Professeur Pierre LEVILLAIN  
Madame le Docteur Mounia NAJI

**Directeur de thèse** : Monsieur le Professeur Laurent MISERY

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE**

**Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (**surnombre jusqu'en 08/2019**)
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

### **Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

### **Professeur des universités de médecine générale**

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

### **Maitre de conférences des universités de médecine générale**

- BOUSSAGEON Rémy

### **Professeur associé des disciplines médicales**

- ROULLET Bernard, radiothérapie

### **Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

### **Maitres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

### **Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

### **Professeurs émérites**

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

### **Professeurs et Maitres de Conférences honoraires**

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- 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
- 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, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (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)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

## **REMERCIEMENTS**

**A mon Maître et Président du jury de thèse, Monsieur le Doyen de l'Université le Professeur Roblot**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour vos conseils et votre disponibilité. Recevez ici l'expression de mon plus profond respect.

**A mon Maître et membre du jury, Monsieur le Professeur Levillain,**

Merci d'avoir accepté si gentiment et spontanément de juger ce travail. Recevez ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

**A mon Maître et membre du jury, Monsieur le Professeur Tourani,**

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury. Recevez ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

**A mon Maître et directeur de thèse, Monsieur le Professeur Misery,**

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail. Merci de vous être rendu disponible malgré la distance. Recevez ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

**A mon Maître et membre du jury, Madame le Docteur Naji,**

Mounia, je te suis reconnaissante pour m'avoir lancé sur les rails de cette thèse. Ton aide m'a été plus que précieuse. Mes 4 années d'internat à tes côtés ont été un plaisir, et je te souhaite du bonheur dans ta nouvelle vie professionnelle comme dans ta vie personnelle.



Au terme de ce parcours, je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers et que j'ai quelque peu délaissés ces derniers mois pour achever cette thèse. Leurs attentions et encouragements m'ont accompagnée tout au long de ces années.

### **A ma chère famille,**

Voici l'occasion de vous dire les choses que l'on dit peu.

Papa, maman, je vous suis redevable pour votre soutien moral et matériel, et votre confiance dans mes choix. Merci à vous deux de m'avoir donné une si belle éducation, j'espère être à la hauteur d'ici quelques années. Florine, Laura, mes deux soeurs, nous serons bientôt réunies toutes les 3 à Bordeaux. Je vous aime.

Mes chers grands parents, vous êtes le parfait exemple d'amour et d'humanité. Merci de m'avoir fait comprendre que c'est l'essentiel dans une vie.

### **A mes amis ,**

Aux bordelais, mes amis de la première heure. Alexis, Lucile, Laura, Mathieu, Benny, Elise, André, et tous les autres, merci pour tous les moments passés ensemble, ces week ends et vacances en France ou au bout du monde... J'espère que nous continuerons à nous voir encore très longtemps.

Merci à mes chers colocataires de Radio Taxi puis du Pied de Grolle: Alex, Aurore, Quentin, Charles et Lucile, Minea. L'internat était une fête avec vous, un coup de folie. Merci à tous ceux qui ont squatté le jardin toujours parfaitement tondu pour des barbecues, ou des baignades dans feu la piscine.

A Charlotte, Jean, Arnaud et Anne, Jool, Hadrien, Godefroy, Elsa, Paul et tous les autres rencontrés à Poitiers Pailllette, j'ai passé d'excellents moments avec vous.

A mes cointernes de dermatologie, de chirurgie ou d'ailleurs. Travailler avec vous a été un vrai plaisir.

### **A Gautier,**

J'ai tellement hâte de vivre avec toi dans notre nouvelle maison. Merci pour ton soutien sans faille ces derniers mois.

Je t'aime mon Plus.



# TABLE DES MATIERES

<b>ABREVIATIONS</b> .....	10
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	11
<b>2. GENERALITES</b> .....	13
<u>2.1 RAPPELS IMMUNOLOGIQUES, DESMOSOME ET PEMPHIGUS</u> .....	13
2.1.1 Maladies auto-immunes .....	13
2.1.2 Desmosome et hémidesmosomes .....	14
2.1.2.1 <i>Adhésion intercellulaire</i> .....	14
2.1.2.2 <i>Desmosome</i> .....	14
2.1.2.3 <i>Hémidesmosome</i> .....	16
2.1.3 Le pemphigus.....	18
<u>2.2 LE PEMPHIGUS PARANEOPLASIQUE</u> .....	20
2.2.1 Signes cliniques .....	21
2.2.2 Examens paracliniques .....	23
2.2.2.1 <i>Biopsie cutanée</i> .....	23
2.2.2.1.1 Image histologique .....	23
2.2.2.1.2 Immunofluorescence directe (IFD) .....	24
2.2.2.1.3 Immunomicroscopie électronique directe (et indirecte) .....	25
2.2.2.2 <i>Auto-anticorps (examens sérologiques)</i> .....	25
2.2.2.2.1 Immuno-dosages en Immunofluorescence indirecte (IFI) .....	26
2.2.2.2.2 Immuno-transfert sur extrait épidermique humain et/ou immunoprécipitation .....	26
2.2.2.2.3 Dosage immuno-enzymatique (ELISA).....	28
2.2.3 Néoplasies associées .....	28
2.2.4 Révision des critères diagnostiques.....	29
2.2.5 Syndrome paranéoplasique autoimmun multiorganes .....	31
2.2.6 Physiopathologie .....	31
2.2.6.1 <i>Lien entre pemphigus et cancer</i> .....	32
2.2.6.2 <i>Immunité humorale et pathogénie des auto-anticorps</i> .....	32
2.2.6.3 <i>Immunité cellulaire</i> .....	34
2.2.6.4 <i>Susceptibilité génétique</i> .....	34
2.2.6.5 <i>Mécanisme des lésions viscérales</i> .....	35
2.2.7 Diagnostic différentiel .....	35
2.2.8 Traitement .....	36
2.2.9 Pronostic .....	39
<b>3. OBJECTIFS DE L'ETUDE</b> .....	41

<b>4. ARTICLE SCIENTIFIQUE</b> .....	42
<b>5. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	59
<b>6. ANNEXES</b> .....	65
<b>RESUME</b> .....	70
<b>SERMENT</b> .....	72

## ABREVIATIONS

<b>Ac</b>	anticorps
<b>BO</b>	bronchiolite oblitérante obstructive
<b>BPAG1</b>	bullous pemphigoid antigen 1
<b>CHU</b>	centre hospitalier universitaire
<b>Dsg</b>	desmogléine
<b>ELISA</b>	enzym linked immunosorbent assay
<b>HLA</b>	human leukocyte antigen
<b>IF</b>	immunofluorescence (D directe I indirecte)
<b>IgG</b>	immunoglobuline G
<b>IgIV</b>	immunoglobulines intraveineuses
<b>IV</b>	intraveineux
<b>JDE</b>	jonction dermo-épidermique
<b>kDa</b>	kilodalton
<b>LMNH</b>	lymphome malin non hodgkinien
<b>MAI</b>	maladie auto-immune
<b>PPN</b>	pemphigus paranéoplasique
<b>SI</b>	substance intercellulaire

# **1. INTRODUCTION**

Le pemphigus est une maladie bulleuse auto-immune rare, chronique, dont l'incidence est de 1 à 16 nouveaux cas par million d'habitants et par an<sup>1,2</sup>. Il est caractérisé par la production d'anticorps (Ac) pathogènes qui visent des protéines du desmosome, entraînant une perte d'adhésion interkératinocytaires appelée acantholyse, et ainsi la formation de bulles épidermiques.

Le pemphigus paranéoplasique (PPN), forme la plus récemment décrite, est le plus rare (moins de 10% des cas). Il associe des manifestations cliniques cutané-muqueuses polymorphes à une néoplasie, le plus souvent une hémopathie lymphoïde<sup>3-5</sup>. Il touche comme tous les pemphigus le plus souvent l'adulte d'âge moyen (45-70 ans)<sup>6</sup>. Le pronostic est très sévère, avec un taux de mortalité allant de 75% à 90% selon les études et une survie médiane inférieure à un an<sup>7,8</sup>. Le diagnostic est porté sur la coexistence de critères cliniques, histologiques, et immunologiques, décrits pour la première fois chez 5 patients par Anhalt et al. en 1990<sup>9</sup>. Ce diagnostic est difficile en raison de présentations cliniques et histologiques très variables, et du manque de spécificité des examens immunologiques usuels. Depuis lors, de nombreux cas atypiques ont été rapportés: patients sans atteinte muqueuse<sup>10,11</sup>, patients sans néoplasie sous-jacente trouvée au moment du diagnostic<sup>12</sup>, éruptions lichénoïdes paranéoplasiques sans auto-Ac détectables<sup>13</sup>, atteinte d'autres organes possible.

Le concept de PPN a donc évolué, avec la proposition de nombreux critères diagnostiques en révision des critères d'Anhalt, et l'émergence du nouveau terme « syndrome multi-organes autoimmun paranéoplasique » ou « PAMS »<sup>14</sup>. A ce jour, seules quelques séries de cas ont été rapportées dans la littérature du fait de la rareté de la pathologie, et il n'y a pas d'essai contrôlé randomisé pour guider le traitement, les pratiques de soins.

A partir d'une étude descriptive, nous nous sommes interrogés sur l'utilité et la validité des critères diagnostiques disponibles aujourd'hui, et sur les caractéristiques cliniques et les néoplasies associées prédictives d'une bonne réponse thérapeutique.

Après un rappel de généralités sur le PPN, et la présentation du rationnel de cette étude, notre travail est présenté sous la forme d'un article scientifique. Pour une logique de lecture, la bibliographie des généralités a été placée à la fin de l'ouvrage.

## **2. GENERALITES**

### **2.1 RAPPELS IMMUNOLOGIQUES, DESMOSOME ET PEMPHIGUS**

#### **2.1.1 MALADIES AUTO-IMMUNES**

Le système immunitaire désigne un ensemble de facteurs cellulaires et humoraux destinés à protéger l'organisme des agressions d'agents exogènes (bactéries, virus, parasites) ou endogènes (cellules tumorales) reconnus comme n'appartenant pas "au soi". Néanmoins, il est susceptible de générer des clones B et T dits autoréactifs qui vont reconnaître les antigènes du soi. Dans certaines conditions non physiologiques, une dérégulation du contrôle de la présence ou de l'expansion de cellules autoréactives peut conduire à une rupture de tolérance au soi, et au développement d'une maladie auto-immune (MAI). Les MAI sont des maladies complexes multifactorielles qui résultent de l'action conjointe de facteurs génétiques et environnementaux, et il est désormais bien établi que la plupart d'entre elles est associée au locus HLA. Les MAI s'accompagnent, dans la majorité des cas, d'une production de multiples auto-anticorps dirigés contre divers antigènes de l'organe cible, ce qui rend difficile l'identification de l'auto-antigène initiateur.

Les pemphigus sont un groupe de MAI acquises spécifiques d'organe qui touchent la peau et les muqueuses. Ils sont caractérisés par la production d'auto-Ac pathogènes dirigés contre des protéines du système de jonction inter-kératinocytaire, les desmosomes. La fixation de ces auto-Ac aux antigènes desmosomiaux entraîne une perte d'adhésion inter-kératinocytaire appelée acantholyse, et induit la formation de bulles épidermiques.

Les antigènes cibles sont désormais connus et accessibles grâce aux efforts de recherche depuis plus de vingt ans, et les pemphigus sont donc un modèle d'étude des mécanismes d'auto-immunité.

## **2.1.2 DESMOSOME ET HEMIDESMOSOME**

### **2.1.2.1 Adhésion inter-cellulaire**

La cohésion entre les kératinocytes est fondamentale pour l'organisation et le maintien de l'architecture de la peau et donc pour les fonctions de l'épiderme.

Les mécanismes d'adhésion intercellulaire permettent:

- l'attachement d'une cellule à l'autre ou à la matrice extracellulaire,
- la transduction de signaux qui régulent la croissance et la différenciation cellulaire<sup>15</sup>.

Les cellules épithéliales et les kératinocytes sont interconnectés par 3 types de structures jonctionnelles:

- les jonctions d'ancrage ou adhésives;
- les jonctions serrées ou étanches;
- les jonctions communicantes ou nexus ou encore gap-junctions.

Les jonctions d'ancrage correspondent aux desmosomes et hémidesmosomes. Elles font un pont entre des molécules d'adhésion transmembranaires exprimées à la surface cellulaire, et le cytosquelette (cytokératine pour les desmosomes, microfilaments d'actine pour les hémidesmosomes).

### **2.1.2.2 Desmosomes**

Les desmosomes sont les structures adhésives majeures des kératinocytes. Ils sont particulièrement présents dans les couches granuleuses et épineuses (spineuses) de l'épiderme. Ce sont des jonctions discoïdales en forme de « bouton pression ».

Les molécules qui les constituent peuvent être réparties en deux types principaux :

➤ des molécules transmembranaires de la famille des **cadhérines** desmosomales.

- **les desmoglénines** (Dsg) principalement : elles adhèrent entre elles dans l'espace inter-kératinocytaire (desmoglie) par des interactions homotypiques de leurs domaines extracellulaires. Il existe 4 isoformes de Dsg (Dsg 1 à 4): l'expression de la Dsg 2 et 4 est ubiquitaire, alors que celle de la Dsg1 et 3 est limitée à l'épiderme et aux muqueuses. La Dsg 3 est fortement exprimée dans toutes les couches de la muqueuse buccale, alors que l'expression de la Dsg 1 est faible. En revanche dans la peau, la Dsg 3 et la Dsg 1 sont exprimées de façon prédominante dans la couche basale et dans la couche granuleuse superficielle, respectivement.

- **les desmocollines.**

➤ des molécules de plaque ou plakines, intracellulaires, formant une plaque fibreuse épaisse du côté cytoplasmique de la jonction, liée aux filaments du cytosquelette.

- **desmoplakines 1 (DP1) et 2 (DP2)** : la DP1 forme des homodimères capables de se lier entre eux et de se fixer aux cytokératines par leur partie carboxyterminale. La DP2 en est une isoforme.

- **envoplakine** : présente dans les épithéliums stratifiés, kératinisés ou non, mais elle ne l'est pas dans les épithéliums unicellulaires. Le séquençage de son gène montre qu'elle présente de nombreuses homologies avec les DP1, DP2, le BPAG1 et la périplakine<sup>16</sup>.

- **périplakine** : située à la fois dans les épithéliums pavimenteux kératinisés, mais aussi dans celui de nombreux autres épithéliums<sup>17</sup>. La périplakine est exprimée sur toute la hauteur de l'épithélium mais prédomine au niveau des couches épineuse et granuleuse<sup>18</sup>.

- **plectine**

- **plakoglobine et plakophilines**

### 2.1.2.3 Hémidesmosomes

Les hémidesmosomes, eux, sont situés au pôle basal des épithéliums, et fixent l'épithélium à la lame basale. Ce sont donc des moitiés de desmosomes, asymétriques, liés à la matrice avec une seule plaque d'adhérence.

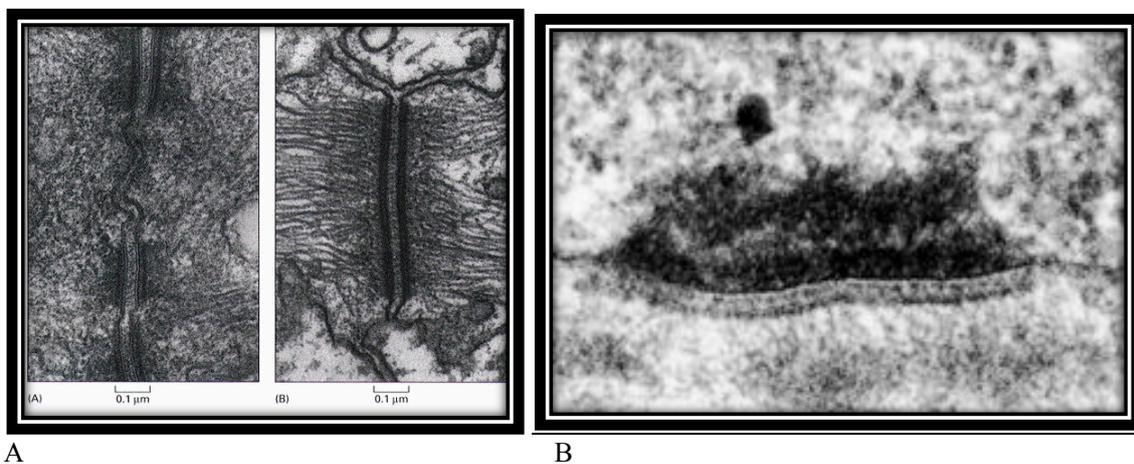
Ils sont également constitués de :

-molécules transmembranaires : de la famille des **intégrines**

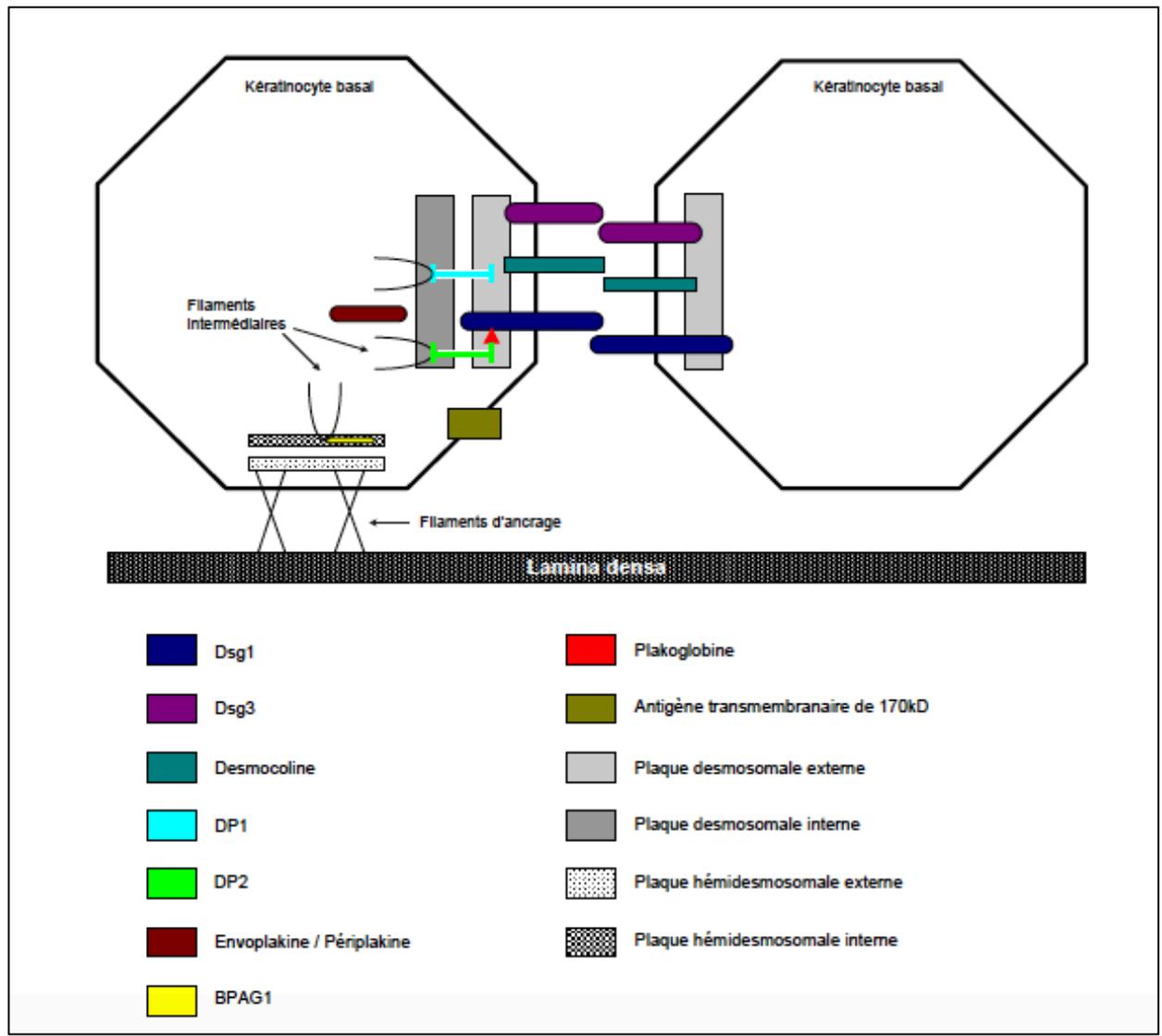
-molécules de plaque ou plakines :

-**plectine**

-**BPAG1** bullous pemphigoid antigen 1 = BP230<sup>19-22</sup>: c'est l'antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse. Il a une homologie d'environ 30% avec la DP1.



**Figure 1:** Ultrastructure en microscopie électronique du desmosome (A) et de l'hémidesmosome (B).



**Figure 2:** Localisation des différentes protéines des desmosomes et hémidesmosomes<sup>23</sup>

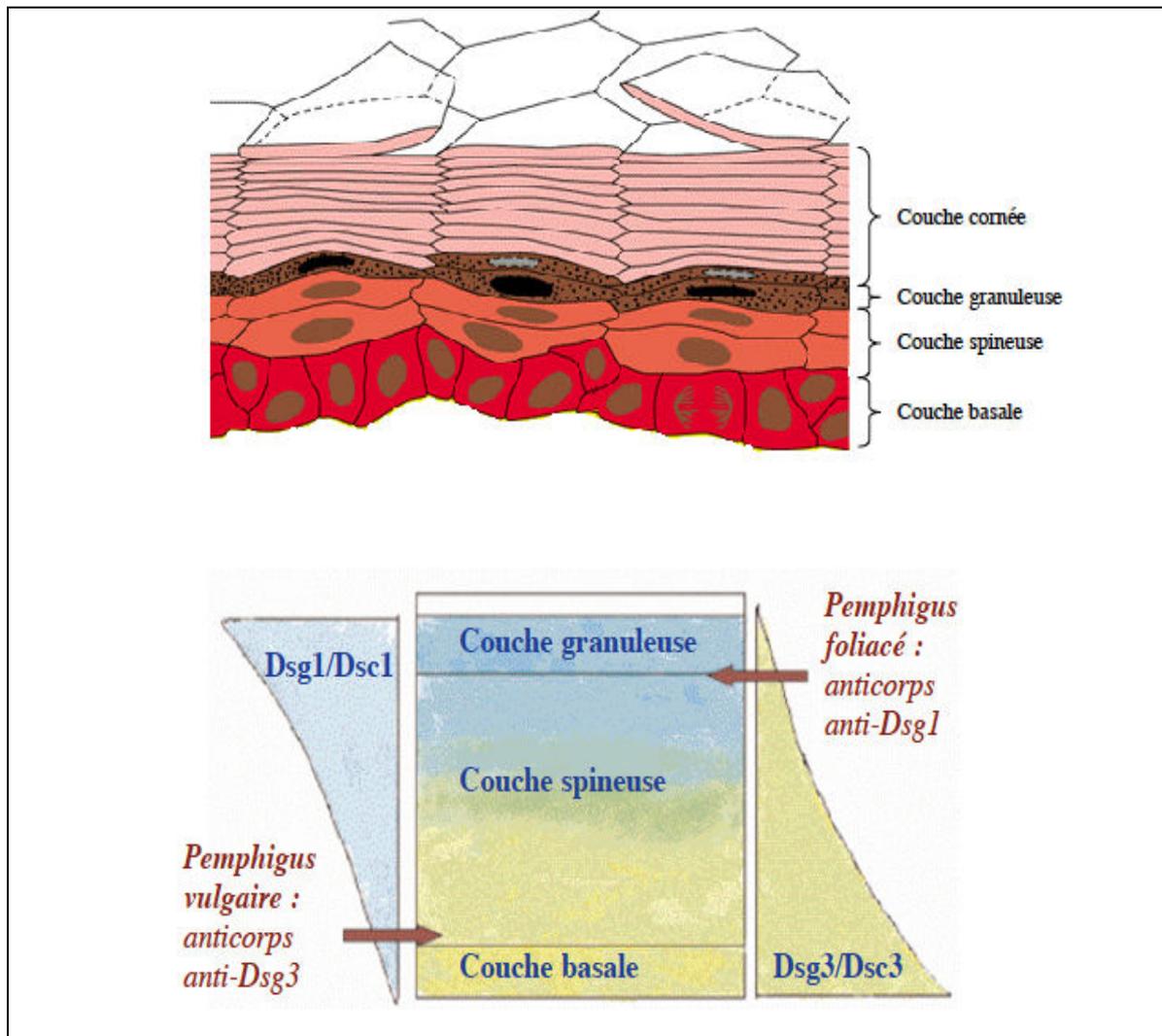
### 2.1.3 PEMPHIGUS

Le pemphigus se traduit cliniquement par des bulles flasques et des érosions cutanées et muqueuses. D'ailleurs, le mot pemphigus vient du grec *pemphix* qui veut dire bulle. .

C'est une maladie chronique et rare, qui atteint plutôt les sujets d'âge moyen (50-60 ans), avec un sex-ratio de 1. Son incidence est variable selon les auteurs : de 1 à 16 nouveaux cas par million d'habitants et par an<sup>1,2</sup> et inégalement répartie selon les régions du Globe<sup>24</sup>. Il peut mettre en jeu le pronostic vital.

La classification des pemphigus repose sur l'aspect clinique, le niveau de clivage histologique dans l'épiderme, et l'identification de l'antigène cible des auto-Ac. On distingue 3 grandes formes anatomo-cliniques<sup>25</sup>:

- **Profond** (vulgaire, végétant) dans 70% des cas:
  - prédominance de lésions muqueuses,
  - clivage supra-basal
  - et production d'Ac anti-Dsg3.
- **Superficiel** (foliacé, séborrhéique, érythémateux, endémique) pour 20%:
  - lésions cutanées exclusives,
  - clivage dans la couche granuleuse de l'épiderme
  - et production d'Ac anti-Dsg1.
- **Paranéoplasique** dans moins de 10% des cas.



**Figure 3:** Organisation schématique de la structure de l'épiderme et gradient de distribution des desmogléines Dsg1/Dsg3 dans l'épiderme<sup>26</sup>

## 2.2 LE PEMPHIGUS PARANEOPLASIQUE

Le pemphigus paranéoplasique, forme la plus récemment décrite, est le plus rare.

Il associe des manifestations cliniques polymorphes à une néoplasie, le plus souvent une hémopathie lymphoïde. Il touche comme tous les pemphigus le plus souvent l'adulte d'âge moyen (45-70 ans)<sup>6</sup>, mais quelques cas pédiatriques ont été rapportés<sup>27</sup>. Il n'y a pas de corrélation connue entre l'incidence de la maladie et le sexe, la race, et l'origine des patients<sup>14</sup>.

Le diagnostic est porté sur la coexistence de critères cliniques, histologiques, et immunologiques, qui ont été décrits pour la première fois par Anhalt et coll. en 1990 à l'université John Hopkins, Baltimore, Maryland, USA<sup>9</sup> :

1. des lésions muqueuses érosives, douloureuses, associées à une éruption cutanée polymorphe, constituée de lésions papuleuses, bulleuses ou érosives.
2. des lésions histologiques variées associant une disjonction inter-kératinocytaire de type acantholytique, une nécrose kératinocytaire et une dermite de la jonction dermoépidermique.
3. des dépôts d'immunoglobulines G (IgG) et de complément (C3) intra-épidermique en cadre entourant les kératinocytes et sur la jonction dermo-épidermique.
4. des Ac circulants se liant aux kératinocytes des épithéliums malpighiens mais aussi à ceux des épithéliums simples ou transitionnels. Ces anticorps précipitent sous la forme d'un complexe de 4 protéines kératinocytaires ayant les poids moléculaires suivants: 190, 210, 230, 250 kDa. Les cibles antigéniques variées sont des constituantes des desmosomes mais aussi des hémidesmosomes.
5. un contexte de maladie néoplasique.

## 2.2.1 SIGNES CLINIQUES

Les lésions cutané-muqueuses observées au cours du PPN sont très polymorphes.

L'atteinte muqueuse est constituée de lésions érosives, ulcérées, douloureuses, rapidement recouvertes d'un enduit fibrino-leucocytaire. Elle est décrite comme constante, souvent initiale, sévère, et souvent extrêmement résistante au traitement immunosuppresseur initial (corticothérapie)<sup>28</sup>. Elle peut intéresser toute la muqueuse oro-pharyngée (avec souvent les bords latéraux de langue) et même le vermillon comme dans le syndrome de Stevens Johnson, ce qui est un critère de distinction avec le pemphigus vulgaire<sup>29</sup>. Ces érosions buccales entraînent une dysphagie. Une conjonctivite pseudo-membraneuse est fréquemment associée, dans 70% des cas<sup>30-33</sup>. Elle peut altérer la vision, jusqu'à la cécité irréversible en l'absence de traitement adapté. Parfois, les muqueuses génitales sont atteintes.



**Figure 4** : Erosions muqueuses dans le cadre d'un pemphigus paranéoplasique.

Les lésions cutanées sont polymorphes. Le plus souvent il s'agit d'une éruption maculo-papuleuse érythémateuse infiltrée et prurigineuse, avec un signe de Nikolsky, évoluant vers des lésions bulleuses puis des érosions comme dans le pemphigus vulgaire ou superficiel. Les bulles sont souvent fragiles, mais peuvent aussi être tendues sur des lésions pseudo-urticariennes à contours circinés et simuler une pemphigoïde bulleuse<sup>34</sup>. Des formes lichénoïdes non bulleuses ont été décrites<sup>29</sup>. Celles-ci correspondent souvent à la phase d'état de la maladie. Elles peuvent être responsables de paronychies ulcérées, douloureuses.

Les lésions se modifient chez un même patient en fonction du stade de la maladie. Elles évoluent par poussées.

Elles touchent d'abord la partie supérieure du tronc, l'extrémité céphalique, et la région proximale des membres. L'atteinte bulleuse palmo-plantaire est fréquente.



**Figure 5:** Lésions cutanées bulleuses et érosions post-bulleuses

Autres atteintes : Les autres épithéliums de revêtement peuvent être touchés, comme celui de l'œsophage ou de l'arbre trachéo-bronchique. Certains cas vont développer une défaillance pulmonaire pouvant évoluer vers un tableau de bronchiolite obstructive oblitérante (BO) quand les cellules épithéliales bronchiques basales apoptotiques vont obstruer la lumière des bronchioles terminales. Cette atteinte est souvent létale<sup>8</sup>, et sa fréquence n'est pas connue.

## 2.2.2 EXAMENS PARACLINIQUES

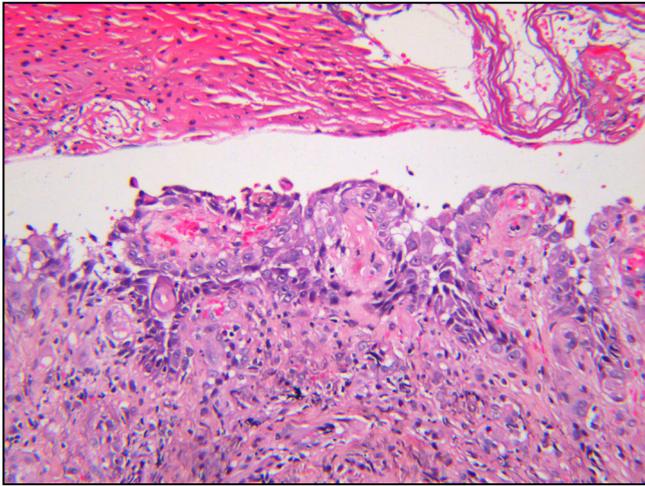
### 2.2.2.1 Biopsie cutanée

#### 2.2.2.1.1 Image histologique :

Elle est variable et reflète le polymorphisme clinique observé<sup>35</sup>. La biopsie doit être réalisée sur bulle récente intacte. On peut constater :

- **Une acantholyse** discrète ou absente: signe histologique commun à l'ensemble des pemphigus, elle est retrouvée dans 50% des cas de PPN. Habituellement supra-basale, pouvant parfois être plus superficielle, jusque dans la couche épineuse. Elle ne diffère pas de l'acantholyse retrouvée au cours des autres types de pemphigus.
- **Des signes de souffrance kératinocytaire** identiques à ceux observés au cours des érythèmes polymorphes graves sont souvent présents dans l'épiderme acantholytique: vacuolisation des kératinocytes basaux, nécrose kératinocytaire plus ou moins étendue;
- **Une dermite de l'interface dermo-épidermique**: infiltrat lichénoïde de petits lymphocytes du derme superficiel, le long de la jonction dermo-épidermique (JDE) ayant parfois une tendance à l'exocytose intraépidermique.

L'acantholyse et la formation de bulles n'ont pas de caractère spécifique permettant de différencier le PPN du pemphigus vulgaire. En revanche, l'association à des nécroses kératinocytaires sans spongiose à éosinophiles permet d'orienter vers le PPN<sup>36</sup>.



**Figure 6:** Coupe histologique de pemphigus paranéoplasique. *Remerciements Pr LEVILLAIN*

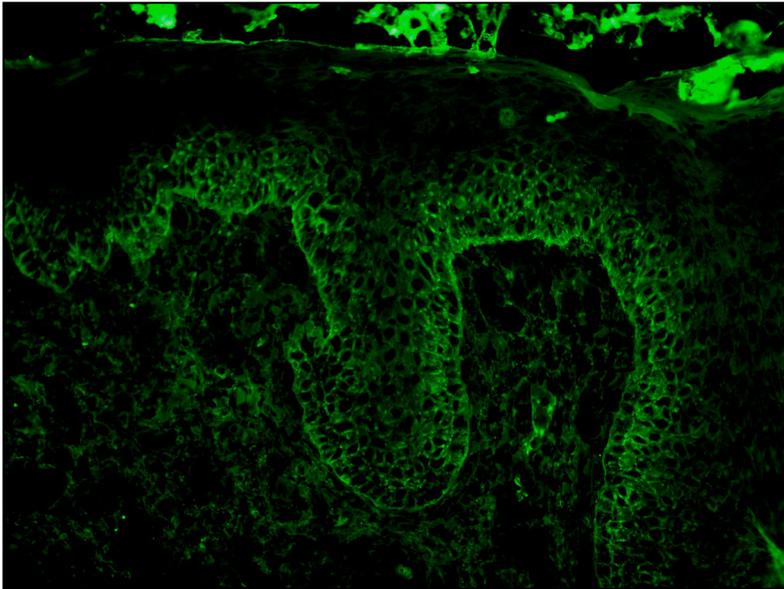
#### **2.2.2.1.2 Immunofluorescence directe (IFD):**

Le prélèvement doit être effectué en peau ou muqueuse péri-lésionnelle. Il doit être conservé dans un cryotube pour transport dans une bonbonne d'azote liquide, ou dans un flacon de liquide de Michel.

On mettra ainsi en évidence des dépôts **inter-kératinocytaires** d'IgG et de C3 en résille ou en mailles de filet. Ils sont souvent faibles et focaux, donnant une fluorescence discontinue. La bande fluorescente est plus épaisse dans les PPN que dans le pemphigus vulgaire<sup>36</sup>.

Cette fluorescence intercellulaire peut s'accompagner typiquement de dépôts **le long de la membrane basale** de C3 et moins souvent d'IgG. La présence d'un marquage de la membrane basale de type pemphigoïde oriente le diagnostic vers un PPN mais a occasionnellement été décrite dans certaines formes de pemphigus superficiel.

La présence d'un marquage intercellulaire et/ou de la membrane basale dans des combinaisons variables a une sensibilité de 41% et une spécificité de 93%<sup>36</sup>.



**Figure 7:** IFD avec marquage interkératinocytaire en résille et linéaire le long de la membrane basale avec C3. *Remerciements Pr LEVILLAIN*

#### **2.2.2.1.3 Immunomicroscopie électronique directe (et indirecte) :**

Cet examen n'est systématique. Il met en évidence une acantholyse supra-basale, des nécroses kératinocytaires. Il permet aussi d'observer des dépôts d'IgG et de C3 sur les desmosomes, mais également au niveau des hémidesmosomes, rendant compte du marquage de la JDE observé en immunofluorescence. Les dépôts sont localisés principalement dans les espaces intercellulaires et sur la plaque desmosomale. Parfois, un marquage faible a été observé sur la totalité de la membrane cytoplasmique, démontrant ainsi la diversité des cibles touchées par les auto-Ac<sup>37</sup>.

#### **2.2.2.2 Auto-anticorps (examens sérologiques)**

Les examens immunologiques de routine confirment le diagnostic de PPN, mais un résultat négatif ne permet pas de l'écarter, car ces examens ont une faible sensibilité. Il y a d'ailleurs des cas notamment d'éruptions lichénoïdes paranéoplasiques sans auto-Ac détectables<sup>13</sup>. Le PPN est caractérisé par la production d'auto-Ac dirigés contre des cibles antigéniques variées

constituantes des desmosomes mais aussi des hémidesmosomes (contrairement au pemphigus classique).

#### **2.2.2.2.1 Immuno-dosages en Immuno-fluorescence indirecte (IFI) :**

L'examen du sérum sur les substrats habituels (peau humaine, œsophage de singe, œsophage ou langue de rat) permet de rechercher des Ac anti-épiderme circulants également appelés Ac anti-substance intercellulaire (Ac anti-SI), dont la concentration semble corrélée à la sévérité de la maladie <sup>38</sup>. Il mettra en évidence un marquage de la surface des kératinocytes, isolé ou associé à un marquage de la membrane basale. Dans le PPN, on observe un marquage avec des substrats habituellement non reconnus par les sérums des patients ayant un pemphigus vulgaire ou superficiel ; ces substrats sont la vessie de rat, l'intestin grêle, le foie et le myocarde de rat. En pratique, c'est l'examen du sérum sur vessie de rat qui paraît le plus sensible (86%) et le plus spécifique (98%) pour le diagnostic en IFI de PPN <sup>36,37,39</sup>.

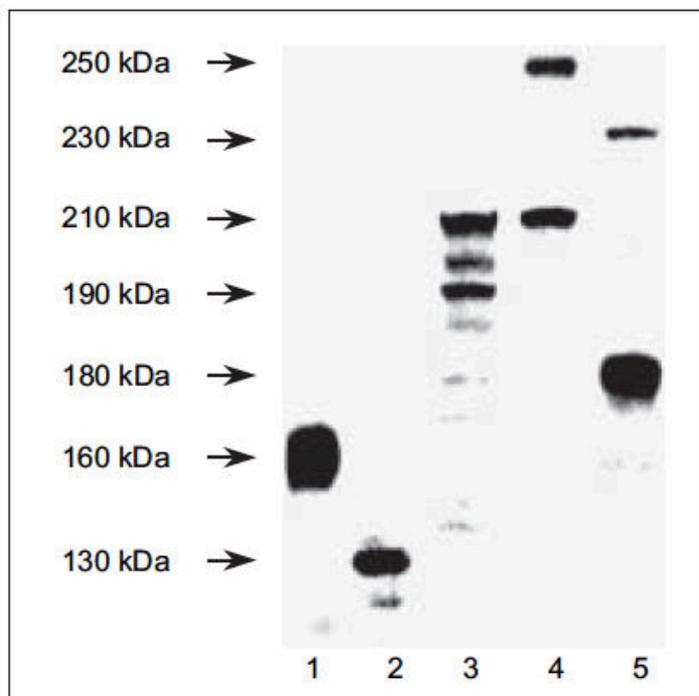
#### **2.2.2.2.2 Immuno-transfert sur extrait épidermique humain et/ou immunoprécipitation:**

Cet examen est à demander systématiquement en cas de suspicion de PPN. Il révèle la présence d'Ac dirigés contre différents auto-antigènes pouvant comporter les protéines desmosomales et hémidesmosomales suivantes <sup>16-18,40,41</sup>:

- plectine : de poids moléculaire 500 kDa
- desmoplakine 1 (DP1) : 250 kDa
- BPAG1 : 230 kDa
- envoplakine : 210 kDa et desmoplakine 2 : 210kDa
- périplakine : 190 kDa
- antigène de 170 kDa (qui n'est pas encore caractérisé et pourrait correspondre à une protéine transmembranaire intervenant dans l'adhésion des kératinocytes. Il n'appartient pas à la famille des plakines).

- desmogléines 1 (Dsg 1): 160 kDa
- desmogléine 3 (Dsg 3): 130 kDa

Les auto-antigènes les plus fréquemment reconnus au cours du PPN sont l'envoplakine et la périplakine : ce sont donc les cibles antigéniques les plus spécifiques et sensibles de la maladie. Leur détection en immuno-transfert est maintenant considérée comme le gold standard pour le diagnostic sérologique de PPN avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 100%<sup>36,41</sup>. Les Ac anti-desmoplakine, anti-BPAG1 et anti-Dsg 3 sont plus rarement présents. Les Ac anti-desmoplakine et anti-BPAG1 sont donc peu sensibles, mais pourtant spécifiques du PPN (sensibilité 41%, spécificité 98-100%)<sup>36</sup>. Les Ac anti-Dsg1 sont exceptionnellement individualisés avec ces techniques<sup>39,42</sup>.



**Figure 8**<sup>43</sup> : Immunoempreinte sur extrait protéique d'épiderme humain. Les sérums de malades atteints de pemphigus superficiel (1) et de pemphigus vulgaire (2) reconnaissent respectivement la Dsg 1 de 160kDa et la Dsg 3 de 130 kDa. Un sérum de PPN (3) réagit avec un doublet protéique de 190-210 kDa correspondant à la périplakine et à l'envoplakine, et un autre (4) avec le doublet 250-210 kDa correspondant aux desmoplakines 1 et 2. Le sérum (5) est celui d'un patient atteint de pemphigoïde bulleuse, qui réagit avec la BPAG1 de 230 kDa et BPAG2 de 180 kDa.

### **2.2.2.2.3 Dosage immuno-enzymatique (ELISA) :**

L'examen du sérum en ELISA (enzym linked immunosorbent assay) est un outil rapide pour détecter la présence d'anticorps anti-Dsg 1 et 3. Il est disponible commercialement (MESACUP Desmoglein test, MBL= Medical and Biological Laboratories, Nagano, Japon). La Dsg 3 est l'auto-antigène majeur des pemphigus vulgaires, et la Dsg 1 celui des pemphigus superficiels<sup>43</sup>. On met en évidence de cette manière des Ac anti-Dsg 3 dans quasiment 100% des PPN, et des Ac anti-Dsg 1 dans 65% d'entre eux<sup>19,44</sup>. Un test ELISA est également disponible commercialement pour la détection d'Ac anti-envoplakine et périplakine.

## **2.2.3 NEOPLASIES ASSOCIEES**

Le PPN est constamment associé à une prolifération tumorale, le plus souvent mais non constamment maligne. Il a fallu plusieurs années pour établir un lien entre pemphigus et cancer. Les cas de PPN rapportés dans la littérature avant la description princeps d'Anhalt étaient souvent décrits comme des formes atypiques de pemphigus vulgaire, ou d'érythème polymorphe<sup>3,45,46</sup>.

Dans environ 2/3 des cas rapportés, le développement des lésions cutanéomuqueuses intervient après la découverte de la prolifération tumorale. Dans le tiers restant, c'est le PPN qui précède la découverte du cancer<sup>36</sup>.

Certains auteurs ont rapidement noté qu'il s'agissait surtout d'hémopathies lymphoïdes et apparentés (lymphomes, maladie de Waldenström, thymome, maladie de Castleman)<sup>3-5</sup>, et plus rarement de tumeurs solides (sarcomes, carcinomes)<sup>4,47-49</sup>. La série française de 53 patients de Leger<sup>5</sup> comportait ainsi environ 30% de LLC, 26% de lymphomes, 19% de

carcinomes, 9% de maladie de Castleman, et 7% de thymomes. La première néoplasie rencontrée dans les cas présentés par des enfants est la maladie de Castleman<sup>50</sup>.

L'étude d'une cohorte de 104 patients a montré que deux néoplasies pouvaient être associées dans 7,7% des cas<sup>51</sup>.

Dans certaines études il y avait entre 11,5% et 30% de néoplasie non décelée au moment de l'éruption. Il faut suivre ces patients de manière rapprochée à la recherche du développement d'un cancer sous-jacent<sup>51-53</sup>.

## **2.2.4 REVISION DES CRITERES DIAGNOSTIQUES**

Les premiers critères diagnostiques ont été décrits en 1990 à partir de 5 patients par Anahlt et al<sup>9</sup>. Ils ont été depuis revus et précisés par plusieurs auteurs au fil des descriptions de nombreux cas dans la littérature et des avancées de la recherche.

Camisa a ainsi réactualisé les critères en 1993<sup>54</sup>. D'après lui, on peut faire un diagnostic de PPN en cas de présence de 3 critères majeurs, ou si 2 critères majeurs et 2 critères mineurs au moins sont présents.

Critères majeurs :

- éruption cutanéomuqueuse polymorphe
- néoplasie associée
- complexe antigénique caractérisé en immunoprécipitation

Critères mineurs :

- marquage cytoplasmique positif de l'épithélium de vessie de rat en IFI
- dépôts d'IgG et de C3 le long de la membrane basale et intercellulaires en IFD
- acantholyse sur une biopsie d'au moins un des sites atteints.

D'après une étude de Joly en 2000<sup>36</sup>, les critères les plus sensibles (>80%) et spécifiques (>80%) pour le diagnostic de pemphigus paranéoplasique sont :

- l'association du pemphigus à une hémopathie lymphoïde,
- une IFI positive sur vessie de rat,
- et la détection d'envoplakine (210kDa) et/ou périplakine (190kDa) sur l'immunoblot.

Les critères suivants sont spécifiques (>80%) mais peu sensibles (<60%) :

- lésions cliniques polymorphes
- acantholyse suprabasale et nécroses kératinocytaires
- marquage de la substance inter-cellulaire et de la JDE en IFD
- Ac anti DP1 et anti BPAG1

Czernik<sup>14</sup> a proposé plus récemment les critères suivants :

Critères majeurs :

- éruption cutanéomuqueuse polymorphe
- stomatite douloureuse et résistante
- atteinte respiratoire
- néoplasie associée
- Ac anti-plakines caractérisés en immunoprécipitation: doublet 190 kDa et 210 kDa

Critères mineurs :

- acantholyse
- clivage subépidermique
- marquage cytoplasmique positif de l'épithélium de vessie de rat en IFI
- dépôts d'IgG et de C3 à la fois le long de la JDE et intercellulaires en IFD
- IFI positive sur vessie de rat
- absence de corrélation entre l'atteinte cutanéomuqueuse et les Ac anti-Dsg 1 et 3.

Pour ces 3 derniers auteurs, le nombre de critères nécessaires pour poser le diagnostic n'est pas précisé.

## **2.2.5 SYNDROME PARANEOPLASIQUE AUTOIMMUN MULTI-ORGANES**

Une étude de Nguyen a examiné 3 patients qui présentaient un PPN sous la forme de lichen plan « pemphigoid-like », selon plusieurs techniques immuno-histochimiques. En plus des antigènes cibles épithéliaux connus du PPN, les anticorps reconnaissaient également d'autres protéines de 240, 150, 130, 95, 80, 70, 66 et 40/42 kDa, mais ne reconnaissaient pas les Dsg 1 et 3<sup>19</sup>. Par ailleurs, des dépôts d'auto-anticorps du PPN étaient retrouvés dans d'autres tissus que la peau et les épithéliums des voies digestives et respiratoires hautes, comme les reins, la vessie, et les muscles lisse et strié, et même parfois le système nerveux central<sup>19</sup>.

Les auteurs ont conclu que le PPN était plutôt une manifestation d'un syndrome auto-immun hétérogène dans lequel les patients, en plus d'une occlusion des bronchioles distales et de dépôts d'auto-Ac dans différents organes, pouvaient présenter un spectre d'au moins 5 variantes cliniques et immunopathologiques: mimant un pemphigus classique, une pemphigoïde bulleuse, un érythème polymorphe, une GVH, ou un lichen plan<sup>55</sup>.

Le terme plus large de « paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome » ou « PAMS » (syndrome autoimmun paranéoplasique multiorgane), a donc été proposé par Grando pour désigner la maladie paranéoplasique de l'adhésion épithéliale<sup>56</sup>, incluant les PPN avec atteinte d'autres sites que cutanéomuqueux.

## **2.2.6 PHYSIOPATHOLOGIE**

Le pemphigus est un modèle d'étude des mécanismes d'auto-immunité. En effet, les antigènes cibles sont désormais connus et accessibles, permettant de mieux comprendre la diversité des signes cliniques ou histologiques.

### **2.2.6.1 Lien entre pemphigus et cancer**

Dans le cas particulier du PPN, la néoplasie associée a un rôle déclencheur de la dermatose auto-immune, et plusieurs hypothèses ont été émises pour l'expliquer. La théorie la plus communément admise est que les anticorps seraient destinés à lutter contre la tumeur, mais qu'il existerait des épitopes communs à cette tumeur et au revêtement cutané. Cette théorie s'applique aux tumeurs de Castleman ou aux thymomes qui contiennent des cellules porteuses de desmosomes. Elles expriment donc naturellement des plakines, et les Ac produits par les organes lymphoïdes destinés à lutter contre la tumeur se fixent également au revêtement cutané-muqueux présentant les mêmes épitopes<sup>57</sup>. L'association préférentielle du PPN à ces tumeurs apparaît logique. D'autres tumeurs, comme les sarcomes ou les lymphomes, peuvent aussi produire des desmosomes ou des jonctions « desmosome-like ».

Dans certains cas, le rôle du traitement de la néoplasie (radiothérapie, interféron alpha) dans l'induction du PPN est suspecté : il favoriserait le développement d'un dysfonctionnement immunitaire<sup>34,54,58</sup>.

### **2.2.6.2 Immunité humorale et pathogénie des auto-anticorps**

On peut se demander par quels mécanismes les nombreux auto-Ac mis en évidence dans le PPN induisent des lésions cellulaires ou tissulaires, et s'ils sont tous pathogènes<sup>59</sup>.

Certaines protéines transmembranaires comme la Dsg1 et la Dsg3, sont impliqués dans le développement de la maladie, car leur domaine extracellulaire est accessible pour les auto-Ac circulants. Les antigènes présents à la surface cellulaire sont donc les premiers touchés. L'antigène de 170kDa qui n'est pas encore caractérisé pourrait également correspondre à une protéine transmembranaire intervenant dans l'adhésion des kératinocytes. D'ailleurs, pour le moment, seule la pathogénicité des Ac anti Dsg 3 a été clairement prouvée<sup>44,60</sup>, comme dans le pemphigus vulgaire.

La Dsg 3 est l'auto-antigène majeur des pemphigus vulgaires, et la Dsg 1 celui des pemphigus superficiels<sup>43</sup>. Dans le pemphigus vulgaire, le développement de lésions cutanées, en plus des lésions muqueuses, semble lié à la présence d'Ac anti-Dsg1. Cette corrélation n'est pas retrouvée dans le PPN<sup>61</sup>. L'Ac anti-Dsg 3 est retrouvé dans quasiment tous les PPN. Ceci expliquerait l'atteinte presque constante de la muqueuse et la localisation principalement suprabasale de l'acantholyse. En l'absence d'Ac anti-Dsg 3, la présence d'anti-Dsg1 pourrait expliquer les rares cas de PPN sans lésions muqueuses. La Dsg 3 est exprimée à un plus haut niveau dans la membrane muqueuse orale que dans l'épiderme. La présence d'Ac anti-Dsg 3 dans le pemphigus vulgaire et dans le PPN pourrait expliquer le fait que l'atteinte initiale soit muqueuse dans ces deux pemphigus.

Actuellement, la pathogénicité des Ac anti-plakines reste à démontrer, et très peu d'études ont été réalisées pour caractériser la réponse anti-plakine dans le PPN<sup>62,63</sup>. Une étude japonaise a montré récemment une corrélation entre le développement d'une BO et l'épiplakine<sup>64</sup>. L'épiplakine est présente dans les bronchioles respiratoires, et l'injection d'auto-Ac anti-plakine chez des souris entraînait des modifications pathologiques au niveau de leur épithélium respiratoire. Ces premiers résultats indiquent que l'épiplakine pourrait être un auto-antigène spécifique des PPN avec BO.

Toutes les protéines de la famille des plakines sont cytoplasmiques, elles sont à priori inaccessibles au système immunitaire dans une cellule intacte. On peut donc penser que

- les premiers auto-Ac sont dirigés contre les protéines transmembranaires Dsg1 et Dsg3, et cette atteinte crée une porte d'entrée à travers la paroi cytoplasmique, libérant des molécules intracellulaires associées aux desmoglénines.
- ces auto-antigènes sont ensuite capturés et présentés par des cellules présentatrices d'Ag aux cellules T spécifiques qui activent à leur tour les cellules B spécifiques des plakines
- et au final déclenchent la synthèse d'auto-Ac anti-plakines<sup>22,62</sup>.

L'accès aux antigènes intracellulaires est donc secondaire et leur atteinte se traduit par des lésions nécrotiques sévères.

Certains auteurs ont avancé plus récemment l'hypothèse d'un phénomène d'extension épitopique qui serait responsable, à partir d'une réponse initiale ciblée sur un antigène unique, de l'extension de la réponse auto-immune à des antigènes ayant une structure moléculaire comparable (famille des plakines et famille des cadhérines desmosomales)<sup>63</sup>.

### **2.2.6.3 Immunité cellulaire**

Dans le PPN, l'immunité cellulaire pourrait aussi intervenir mais les mécanismes exacts n'en sont pas connus. Elle serait en partie responsable de la composante inflammatoire précoce, des nécroses kératinocytaires, et de la vacuolisation de la JDE. Cela est suggéré par l'injection passive des différents anticorps du PPN à des souris qui entraîne seulement une acantholyse isolée: les autres anomalies histologiques caractéristiques du PPN (infiltrat lymphocytaire et phénomènes de nécrose) sont absentes.

Un infiltrat lymphocytaire à prédominance de lymphocytes T est présent dans le derme et le chorion. Ces lymphocytes produisent de l'interféron gamma et du tumor necrosis factor alpha (TNF alpha), dont le rôle dans l'induction de l'apoptose est bien connu. La mort des kératinocytes pourrait donc être médiée par les lymphocytes T de l'infiltrat sous épithélial<sup>57,65</sup>. Des mécanismes d'immunité cellulaires seraient probablement à l'origine des lésions simulant un érythème polymorphe et des lésions lichénoïdes. La différence d'expression phénotypique entre pemphigus vulgaire et PPN pourrait donc s'expliquer, outre la présence d'Ac anti-plakines, par le rôle pathogène de l'infiltrat inflammatoire présent dans le PPN<sup>19,44</sup>.

### **2.2.6.4 Susceptibilité génétique**

Pour le pemphigus vulgaire, plusieurs arguments font suspecter une susceptibilité génétique, même s'il atteint toutes les populations. Selon Martel, les pemphigus profonds sont fortement associés avec les allèles HLA DRB1\*04 et HLA DRB1\*14. Ceux-ci ne semblent pas

impliqués dans la prédisposition au PPN. En revanche, l'allèle HLA-DRB1\*03 est retrouvé chez 2/3 des patients atteints d'un PPN. Le locus HLA de classe II est donc aussi impliqué dans le déterminisme génétique de la maladie. On pense que les molécules HLA DRB1\*03 permettraient la présentation de peptides dérivés des protéines de la famille des plakines aux cellules T autoréactives<sup>66</sup>.

### **2.2.6.5 Mécanisme des lésions viscérales**

On peut dans le PPN mettre en évidence sur des biopsies bronchiques des dépôts d'IgG intercellulaires. L'épithélium respiratoire contient en effet des desmoplakines. Il en résulte une acantholyse comme dans l'épiderme, et donc des lésions cliniques érosives, extensives, atteignant également les bronchioles terminales. Cela aboutit à une fibrose qui peut aller jusqu'à une BO, évoluant vers une défaillance respiratoire souvent létale<sup>8</sup>.

Le PPN est la seule forme de pemphigus qui touche des tissus non recouverts par un épithélium stratifié squameux.

### **2.2.7 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

Le diagnostic différentiel avec les autres maladies bulleuses autoimmunes (pemphigoïde bulleuse et pemphigus vulgaire) nécessite une confrontation précise des données cliniques, histologiques, et immunologiques<sup>67</sup>. Le polymorphisme de la maladie et le chevauchement tant clinique qu'histologique et immunologique avec le pemphigus vulgaire rendent parfois le diagnostic difficile<sup>36</sup>.

Certaines formes de lichen plan (notamment celles associées à des thymomes) seront éliminées sur la négativité des examens immunologiques. Les autres diagnostics différentiels sont l'érythème nécrolytique toxique, les dermites radiques et caustiques, la réaction greffon versus hôte, certaines infections fongiques, et à cause de l'atteinte buccale, certaines infections herpétiques et à levures.

	PV	PS	PPN	PB
Manifestations cliniques	Erosions buccales, eruption bulleuse: bulles flasques. Signe de Nikolsky >40 ans	Idem PV sans érosions buccales	Manifestations polymorphes Signe de Nikolsky >40 ans	Bulles tendues sur placards pseudo-urticariens. Pas de Nikolsky >60 ans
Histologie	Clivage épidermique profond= suprabasal, acantholyse	Clivage épidermique superficiel= couche granuleuse, acantholyse	Clivage épidermique, acantholyse, infiltrat lichénoïde du derme, nécroses kératinocytaires	Clivage jonction dermo-épidermique, éosinophiles nombreux
Immunopathologie	IFD: IgG et C3 interkératinocytaires en résille		IFD: IgG et C3 interkératinocytaires en résille et linéaires le long de la membrane basale	IFD: IgG et C3 linéaires le long de la membrane basale
	IFI : Ac anti SI sur epithelium squameux stratifié		IFI : Ac anti SI sur vessie de rat (epithelium transitionnel), epithelium squameux stratifié et cylindrique	IFI Ac anti MB
	ELISA positive pour Dsg 3	ELISA positive pour Dsg 1	ELISA positive pour Dsg1 , 3, envoplakine et periplakine	ELISA positive pour BPAG1 et 2
Cible antigénique des anticorps	Dsg 3	Dsg 1	Dsg 1, Dsg 3, envoplakine, périplakine, desmoplakine 1 et 2, BPAG1, plectine	BPAG1 et BPAG2

**Tableau 1:** Diagnostic différentiel pemphigus vulgaire (PV), pemphigus superficiel (PS), PPN et pemphigoïde bulleuse (PB).

## 2.2.8 TRAITEMENT

Le traitement du pemphigus classique dépend du type de pemphigus et de l'étendue de la maladie. Il n'existe aucun consensus dans la littérature concernant sa prise en charge thérapeutique, ce d'autant plus que le rituximab vient bouleverser les pratiques plus anciennes<sup>68</sup>.

L'objectif du traitement du pemphigus est l'obtention et le maintien de la rémission, c'est à dire l'absence de lésions ou la présence de nouvelles lésions transitoires qui guérissent en moins d'une semaine, alors que le patient reçoit un traitement minimal (corticothérapie orale de posologie inférieure ou égale à 10mg/j d'équivalent prednisone, et/ou traitement adjuvant minimum depuis au moins 2 mois)<sup>69</sup>. On parle de rechute pour l'apparition de plus de 3 nouvelles lésions par mois, ne cicatrisant pas spontanément en une semaine, ou pour

l'extension de lésions préexistantes chez un sujet dont le pemphigus était contrôlé<sup>69</sup>. On utilise fréquemment une corticothérapie générale pendant une durée prolongée; l'adjonction d'immunosuppresseurs est ensuite utile à visée d'épargne cortisonique<sup>70,71</sup>.

Dans le cas du PPN, et donc en présence d'une néoplasie maligne, le traitement est encore moins codifié. La maladie est souvent réfractaire aux immunosuppresseurs habituellement utilisés dans les maladies bulleuses classiques. Les lésions cutanées répondent généralement plus rapidement au traitement que les lésions muqueuses qui sont souvent résistantes<sup>28</sup>.

Le traitement de la tumeur ou de l'hémopathie associée constitue la première étape du traitement. Chez les patients avec une maladie de Castelman localisée, ou un thymome, la détection précoce et l'exérèse chirurgicale de la tumeur peuvent diminuer la mortalité et améliorer la guérison du PPN. Les PPN associés à des lymphomes sont également habituellement améliorés par les polychimiothérapies utilisées chez ces patients, ce d'autant que celles-ci contiennent de fortes doses de prednisone. En revanche, pour d'autres tumeurs, il peut exister une dissociation entre l'évolution favorable de la tumeur sous traitement et celle du PPN.

Le deuxième volet vise à réduire le processus auto-immun, comme pour un pemphigus classique. Mais le PPN se montre souvent réfractaire aux différents traitements prescrits. On commence par un traitement « d'attaque » de quelques semaines pour contrôler la maladie, puis un traitement « d'entretien » pour maintenir la rémission complète, et enfin une phase de décroissance pour sevrage thérapeutique. Tous pemphigus confondus, le traitement immunosuppresseur est en général suivi 2 à 4 ans. La prolongation du traitement immunosuppresseur augmente le risque d'effets secondaires.

Le premier traitement immunosuppresseur consiste en une corticothérapie générale par voie orale ou intraveineuse à 1 à 2 mg/kg/j<sup>70</sup>. La prise continue est la plus classique, mais certains auteurs recommandent les bolus à forte dose permettant un contrôle plus rapide de la maladie et une moindre dose de corticoïdes cumulée<sup>72,73</sup>. Cependant, les corticoïdes ne permettent pas toujours de contrôler les lésions cutanées et surtout muqueuses, et les fortes doses sur des durées prolongées sont à l'origine d'une mortalité et une morbidité iatrogènes importantes.

Plusieurs traitements peuvent être alors envisagés en association aux corticoïdes : ces traitements adjuvants agissent plus lentement, empêchant leur utilisation en monothérapie.

- Dapsone : DISULONE® (anti inflammatoire) (son efficacité suggérée dans la littérature n'est pas démontrée par la seule étude randomisée en double insu menée<sup>74</sup>).
- Azathioprine :IMUREL® (immunosuppresseur)<sup>75</sup>
- Cyclophosphamide orale ou en bolus IV: ENDOXAN® (immunosuppresseur)
- Ciclosporine : NEORAL®<sup>76</sup>
- Mycophenolate mofetil : CELLCEPT® (immunosuppresseur, inhibiteur de la synthèse des purines, plus efficace que l'azathioprine dans le pemphigus vulgaire)<sup>71,75</sup>.

De nouvelles thérapeutiques sont de plus en plus utilisées. Il s'agit du :

- Rituximab : MABTHERA® (Ac monoclonal antiCD20 chimérique qui induit une déplétion profonde et durable des lymphocytes B sanguins, et semble capable d'induire une modification du répertoire des cellules B avec disparition des populations autoréactives, et reconstitution d'un répertoire B normal)<sup>77-80</sup>. Il serait plus efficace que les alternatives aux corticoïdes sus-citées avec un moindre risque de tumorigénicité supposé<sup>6</sup>. Il est particulièrement indiqué dans PPN associés aux lymphomes B où à la maladie de Castelman. Les patients peuvent être traités selon le protocole pour les lymphomes à une dose de 375 mg/m<sup>2</sup> toutes les semaines pendant 4 semaines, ou bien selon le protocole utilisé en rhumatologie à 1g, répété 2 semaines après. De nouveaux

cycles peuvent être répétés tous les 6 à 12 mois, selon la réponse thérapeutique et la normalisation des lymphocytes B (CD20).

- Alemtuzumab : LEMTRADA® (Ac monoclonal anti-CD52 qui agit sur les cellules B et T) : utilisé pour traiter les PPN associés aux LLC<sup>81-83</sup>.

Le rituximab peut être associé avec des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) qui ont un rôle immunomodulateur, le mode d'action supposé est la clairance des autoanticorps pathogènes<sup>84</sup>. Elles sont administrées à 2g/kg/cycle, avec des cycles mensuels. Ces cycles d'IgIV peuvent être ajoutés aux autres thérapies sans souci d'immunosuppression supplémentaire. Parfois sont effectués des échanges plasmatiques (3 séances/ semaine; ils doivent être associés à un immunosuppresseur, en raison du risque de rebond de production d'Ac pathogènes en réponse à la déplétion engendrée par le traitement)<sup>85,86</sup>.

Le traitement local symptomatique, incluant des dermocorticoïdes, est indispensable. Dans le PPN, la curiethérapie pourrait limiter la progression des lésions orales récalcitrantes<sup>87</sup>.

## 2.2.9 PRONOSTIC

Le pronostic est très sévère, avec un taux de mortalité allant de 75% à 90% selon les études, et une survie médiane inférieure à un an<sup>7,8</sup>. En comparaison, le taux de mortalité associé au pemphigus vulgaire est estimé à environ 15,7% avec une survie médiane chez les patients décédés de 17 mois<sup>88</sup>.

L'évolution est plus ou moins grave selon la nature de la néoplasie associée. Pour les patients atteints d'un thymome ou d'une maladie de Castelman, l'exérèse chirurgicale entraîne dans la majorité des cas une rémission complète ou partielle du pemphigus. Le PPN peut donc avoir une évolution parallèle à celle de la maladie responsable, mais parfois indépendante<sup>89</sup>. Le pronostic est particulièrement lourd du fait de la sévérité des lésions muqueuses, et de

l'atteinte respiratoire avec évolution possible vers une BO<sup>8</sup>. Toute atteinte viscérale constitue un facteur pronostic péjoratif. Enfin, il faut tenir compte de la résistance aux traitements classiques, et des effets secondaires lourds des traitements. Pour Czernik, les sepsis induits par les traitements immunosuppresseurs sont la première cause de décès chez les PPN<sup>6</sup>. Cependant, quelques cas de patients atteints de PPN avec une survie longue ont été décrits<sup>90,91</sup>. Le principal facteur pronostique retrouvé dans la série de cas française de Leger<sup>5</sup> est l'éruption cutanée à type d'érythème polymorphe. Les nécroses kératinocytaires sur biopsie cutanée sont associées dans cette même étude à une présentation clinique plus sévère. Le type de néoplasie n'était en revanche pas associé à la survie globale, ni le type d'antigènes reconnus par le sérum des patients PPN.

### **3. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

Le PPN est donc une maladie grave, dont le diagnostic positif est difficile en raison de présentations cliniques et histologiques très variées, et du manque de spécificité des examens immunologiques usuels. De nombreux cas avec des caractéristiques inhabituelles ont été rapportés depuis la description *princeps* en 1990 par Anhalt, et le concept de PPN a évolué : plusieurs révisions des critères diagnostiques ont été proposées. A ce jour, seules quelques séries de cas ont été rapportées dans la littérature du fait de la rareté de la pathologie 5,19,55,61,92

Nous avons été amenés à prendre en charge des patients atteints de PPN, dont la réponse thérapeutique était très variable, mais dont la survie était paradoxalement plutôt bonne.

Nous avons donc mené une étude descriptive afin de définir les caractéristiques de nos patients pouvant expliquer une survie supérieure à celle décrite dans la littérature. Nous nous sommes également interrogés sur l'utilité et la validité des critères diagnostiques disponibles aujourd'hui, et sur les néoplasies associées prédictives d'une bonne réponse thérapeutique. Ce sont ces problèmes diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques que nous voulons aborder dans notre série de cas.

## **4. ARTICLE SCIENTIFIQUE**

### **Etude rétrospective d'une série de pemphigus paranéoplasiques dans le Poitou-Charentes.**

Fournet Marine<sup>1</sup>, Roblot Pascal (PU-PH)<sup>2</sup>, Levillain Pierre (PU-PH)<sup>3</sup>, Guillet Gérard (PU-PH)<sup>1</sup>, Machet Laurent (PU-PH)<sup>4</sup>, Misery Laurent (PU-PH)<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Service de Dermatologie, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, France.

<sup>2</sup> Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, France

<sup>3</sup>Service d'Anatomo-pathologie, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, France

<sup>4</sup>Service de Dermatologie, Centre Hospitalier Universitaire de Tours, France

<sup>5</sup>Service de Dermatologie, Centre Hospitalier Universitaire de Brest, France

#### **Auteur correspondant:**

Marine FOURNET

Service de dermatologie

2 rue de la Milétrie

86021 Poitiers Cedex

Tel : +33549444459

Fax : +33549444009

Email : [marine.fournet@hotmail.fr](mailto:marine.fournet@hotmail.fr)

**Conflits d'intérêts:** Aucun.

**Nombre de mots:** 3001.

**Mots clés:** pemphigus paranéoplasique, critères diagnostiques, variabilité, pronostic.

## INTRODUCTION

Le pemphigus est une maladie bulleuse auto-immune rare, chronique, dont l'incidence est de 1 à 16 nouveaux cas par million d'habitants et par an<sup>1,2</sup>. Il est caractérisé par la production d'anticorps (Ac) pathogènes qui visent des protéines du desmosome, entraînant une acantholyse, et ainsi la formation de bulles épidermiques.

Le pemphigus paranéoplasique (PPN), forme la plus récemment décrite, est le plus rare (moins de 10% des cas). Il associe des manifestations cliniques cutanéomuqueuses polymorphes à une néoplasie, le plus souvent une hémopathie lymphoïde<sup>3-5</sup>. Il touche comme tous les pemphigus le plus souvent l'adulte d'âge moyen (45-70 ans)<sup>6</sup>. Le pronostic est très sévère, avec un taux de mortalité allant de 75% à 90% selon les études et une survie médiane inférieure à un an<sup>7,8</sup>.

Le diagnostic est porté sur la coexistence de critères cliniques, histologiques, et immunologiques, décrits pour la première fois chez 5 patients par Anhalt et al. en 1990<sup>9</sup>: dans un contexte de maladie néoplasique, lésions muqueuses érosives et éruption cutanée polymorphe, lésions histologiques à type d'acantholyse, nécroses kératinocytaires, et dermite lichénoïde de la jonction dermo-épidermique, dépôts d'IgG et de complément C3 en résille inter-kératinocytaires et également le long de la jonction dermo-épidermique de type pemphigoïde, et identification d'auto-Ac dirigés contre certaines protéines desmosomales, notamment de la famille des plakines. Ce diagnostic est difficile en raison de présentations cliniques et histologiques très variables, et du manque de spécificité des examens immunologiques usuels. Depuis lors, de nombreux cas atypiques ont été rapportés: patients sans atteinte muqueuse<sup>10,11</sup>, patients sans néoplasie sous-jacente trouvée au moment du diagnostic<sup>12</sup>, éruptions lichénoïdes paranéoplasiques sans auto-Ac détectables<sup>13</sup>, atteinte d'autres organes possible. Le concept de PPN a donc évolué, avec la proposition du nouveau terme « syndrome multi-organes autoimmun paranéoplasique » ou « PAMS »<sup>14</sup>. A ce jour,

seules quelques séries de cas ont été rapportées dans la littérature du fait de la rareté de la pathologie, et il n'y a pas d'essai contrôlé randomisé pour guider le traitement, les pratiques de soins.

Nous rapportons une série de cas afin d'aborder les problèmes diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques soulevés par le PPN. Nous nous interrogerons également sur l'utilité et la validité des critères diagnostiques disponibles aujourd'hui, et sur les néoplasies associées prédictives d'une bonne réponse thérapeutique.

## **PATIENS ET METHODES**

Nous avons rétrospectivement analysé les dossiers de patients présentant un PPN dans la région Poitou-Charentes, entre 2000 et 2015. En fonction des différents critères diagnostiques proposés dans la littérature<sup>9,14-17</sup>, et leurs sensibilités et spécificités respectives<sup>16</sup>, nous avons inclus les cas pour lesquels au moins 4 des 6 critères suivants étaient remplis (avec au moins 2 critères majeurs, dont obligatoirement l'existence d'une néoplasie):

- lésions cutanées et/ou muqueuses polymorphes associant des signes de pemphigus vulgaire, érythème polymorphe, pemphigoïde bulleuse, ou lichen plan.
- association à une néoplasie
- mise en évidence en immuno-précipitation d'un complexe d'anticorps circulants :  
détection d'au moins 2 bandes parmi les bandes caractéristiques (500, 250, 230, 210, 190, 170 kDa). Cette analyse était toujours réalisée au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Rouen, qui est un des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes en France. Nous n'avons pas pris en compte les bandes à 130 et 160 kDa qui correspondent aux desmoglénines 1 et 3 qui ne permettent pas de différencier le PPN d'un autre type de pemphigus.

- dépôts intercellulaires d'IgG et de complément C3 au niveau de la substance intercellulaire et le long de la jonction dermo-épidermique en immunofluorescence directe (IFD).
- détection d'anticorps anti-substance intercellulaire en immunofluorescence indirecte (IFI) positive sur vessie de rat (le plus sensible et spécifique<sup>16</sup>).
- analyse histologique en HES (hematoxylin-eosin saffron) révélant
- acantholyse suprabasale ou décollement intra-épidermique
- nécrose kératinocytaire
- une dermatite lichénoïde d'interface.

Les données suivantes étaient collectées dans les dossiers médicaux rétrospectivement : caractéristiques du patient (âge, sexe, antécédents), néoplasie(s) associée(s), chronologie de développement du pemphigus par rapport au diagnostic de la néoplasie, délai du diagnostic du PPN par rapport aux premiers signes de la maladie, manifestations cliniques, caractéristiques histologiques et immuno-pathologiques, profils d'anticorps, traitements utilisés et complications, suivi et devenir.

La sévérité des lésions était appréciée au moment du diagnostic. Le PPN était considéré comme sévère si au moins un des deux critères suivants était présent :

- lésions cutanées étendues (au moins 20 lésions),
- au moins 2 zones muqueuses atteintes, ou muqueuse buccale responsable de dysphagie et perte de poids<sup>18</sup>.

En l'absence de ces critères, le pemphigus était considéré comme modéré.

## RESULTATS

Données cliniques: Les données cliniques des sept patients inclus sont présentées dans le Tableau 1. Il s'agissait de 4 hommes et 3 femmes, tous suivis au CHU de Poitiers. Il n'y avait aucun cas diagnostiqué dans les autres hôpitaux de la région avec un service de dermatologie, c'est-à-dire les centres hospitaliers (CH) d'Angoulême, La Rochelle et Niort. L'âge médian des patients était de 64 ans au moment du diagnostic (extrêmes 49- 88 ans). Il y avait 1640123 habitants dans le Poitou-Charentes en 1999. Il y a eu 7 nouveaux cas de PPN dans cette région sur un total de 15 ans. L'incidence du PPN dans la région Poitou-Charentes est donc de 0,3 par million d'habitants/an.

Néoplasie(s) associée(s) : Tous nos patients avaient au moins une néoplasie associée, cette condition faisant évidemment partie de nos critères majeurs d'inclusion. La néoplasie était découverte *a posteriori* chez 5 patients, dans un délai de 2 à 25 mois après les premiers signes de pemphigus (médiane 3 mois). Seules deux patientes (3 et 5) ont développé les signes de pemphigus après le diagnostic de néoplasie (2 et 4 mois après). La patiente 5 a développé les signes de PPN la veille du début de son traitement par chimiothérapie pour son lymphome malin non hodgkinien (LMNH). Pour la patiente 3, le traitement curatif était terminé (la tumeur avait déjà été réséquée, et la radiothérapie adjuvante était terminée), une hormonothérapie adjuvante était en cours. Deux patients avaient deux néoplasies concomitantes (patients 4 et 7).

Aspects histologiques et immuno-pathologiques, et anticorps circulants : Ils sont résumées dans le Tableau 2. Pour tous les patients, la première analyse de biopsie proposait un diagnostic de pemphigus vulgaire ou superficiel. L'IFI sur vessie de rat a été utilisée chez 6/7 patients pour la recherche de dépôts d'IgG intercellulaires, et était négative chez 2 des 6 patients (33%).

Traitement: Le traitement et l'évolution des patients sont résumés dans le Tableau 3. Six patients ont reçu en première ligne une forte dose de corticoïdes systémiques (1 à 2 mg/kg/j en cas de prednisone per os, voire bolus de 4 à 5 mg/kg/j de méthylprednisone IV). Aucune cicatrisation complète des lésions muqueuses n'a pu être obtenue sous corticothérapie. Les corticoïdes étaient utilisés seuls dans un cas seulement (patiente 6), la patiente est rapidement décédée. Cinq patients ont nécessité en seconde ligne l'ajout d'un immunosuppresseur ou de rituximab à la corticothérapie générale. Au total trois patients ont reçu du rituximab: une dans le cadre de son LMNH (patiente 5), et pour les deux autres (patients 4 et 7), en troisième ligne, à la suite de l'échec des traitements par immunosuppresseurs et corticoïdes. Ces deux derniers patients ne sont toujours pas stabilisés.

Evolution, suivi : Les 7 patients de notre série étaient suivis pendant une durée de 1 à 132 mois (médiane 36 mois). Deux patients étaient perdus de vue, mais ont eu un suivi de 11 et 42 mois, respectivement. Cinq patients (71,4%) souffraient d'un PPN défini comme sévère au moment diagnostique selon les critères énoncés plus haut. Une seule patiente est décédée dans notre étude (patiente 6), très rapidement, d'une défaillance respiratoire possiblement en lien avec une bronchiolite oblitérante (BO). Sa tumeur mammaire (classée ACR 5) n'était pas réséquée. Quatre patients (1,2,3,7) ont eu une résection complète de leurs tumeurs solides. Pour le patient 7, les deux néoplasies ont été traitées, mais 10 ans après le traitement de la deuxième néoplasie, des fixations pathologiques hépatiques et surrenaliennes au TEP scanner, en cours d'exploration, sont suspectes de correspondre à des métastases. Le pemphigus de ce patient n'est toujours pas contrôlé. Concernant le patient 4, l'adénocarcinome prostatique a été traité par hormonothérapie incomplète par leuproréline (anti-androgène), et la néoplasie pulmonaire n'a pas été traitée en raison d'un refus d'exploration du patient. Il a pourtant survécu avec suivi de 56 mois, malgré plusieurs lignes de traitement et rechutes de son PPN. Trois patients (1,2,5) ont été mis en rémission complète, une patiente (3) a été stabilisée, 2 patients (4, 7) ne sont toujours pas contrôlés. Pour 2 patients (1 et 5), la recherche d'Ac anti-

SI s'est négativée juste après la résection de la tumeur, et ce pour toute la durée du suivi. Pour 2 autres patients (3 et 4), on notait une ascension du titre d'Ac anti-SI à chaque rechute. Pour le patient 7, le titre d'anticorps anti-SI n'évoluait pas en fonction des rechutes, mais a augmenté (1/1000) juste avant le diagnostic de la seconde néoplasie, sans rechute clinique constatée.

## DISCUSSION

Nous avons comparé les caractéristiques de notre série de patients atteints de PPN avec celles de quelques séries de cas rapportées dans la littérature qui comptabilisent de 11 à 104 patients<sup>5,19-22</sup> et nous avons constaté une survie supérieure à celle habituellement décrite. La majorité de nos patients souffrait d'un PPN défini comme sévère. Pourtant, notre taux de mortalité est bien inférieur à celui des autres études : 14% contre 50-68% dans les études comparables sus-citées. Dans notre étude, le taux de survie à 1 an (et à 2 ans) est de 85,7%, contre un taux de survie à 1 an de 55% chez Cho<sup>21</sup> et 49% chez Leger<sup>5</sup>, et à 2 ans de 50% chez Choi<sup>19</sup>. En revanche, nous nous rejoignons sur le fait que la plupart des décès surviennent dans l'année qui suit le diagnostic comme c'est le cas pour notre patiente 6 qui est décédée d'une probable BO.

### *Hétérogénéité des PPN :*

Les premiers cas de PPN publiés dans la littérature étaient des cas très sévères. Puis, les critères diagnostiques du PPN ont évolué suite aux nouveaux cas rapportés avec des caractéristiques particulières, comme l'absence de lésions muqueuses ou de lésions cutanées, ou l'absence d'Ac anti-plakines décelables comme c'est le cas pour 2 de nos patients sur les 4 testés. Ces critères ont donc été révisés plusieurs fois, notamment par Camisa<sup>15</sup>, Czernik<sup>14</sup>, Joly<sup>16</sup>, Grando<sup>17</sup> (sans préciser toujours le nombre de critères nécessaires pour poser un diagnostic). L'étude de Nguyen<sup>22</sup> suggère que le PPN est une manifestation d'un syndrome

auto-immun hétérogène dans lequel les patients peuvent présenter l'une des 5 variantes cliniques et immunopathologiques (mimant un pemphigus superficiel ou profond, un pemphigoïde bulleuse, un érythème polymorphe, une réaction greffon *versus* hôte, et un lichen plan), associée à une occlusion des petites voies aériennes et des dépôts d'anticorps dans différents organes<sup>21</sup>. Le terme plus large de « paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome » ou « PAMS » a d'ailleurs été proposé récemment par Grando<sup>17</sup> pour désigner la maladie paranéoplasique de l'adhésion épithéliale, incluant les PPN avec atteinte d'autres sites que cutanéomuqueux. Les critères les plus constamment retrouvés et qui font l'objet d'un consensus sont l'atteinte muqueuse sévère<sup>6</sup>, l'éruption cutanée polymorphe, l'acantholyse et la dermite de l'interface en histologie, et évidemment la présence d'une néoplasie. Cependant, selon les critères choisis, certains cas peuvent être soit considérés comme PPN, ou bien comme pemphigus vulgaire fortuitement associé à une néoplasie. Certaines présentations de pemphigus sont donc possiblement considérées à tort comme PPN. Dans l'étude de Pascal Joly qui comparait 22 PPN à 93 pemphigus vulgaires et superficiels, il y avait 34 cas de pemphigus associés à une néoplasie, dont seulement 22 ont été classés dans la catégorie PPN (selon les mêmes critères d'inclusion que ceux que nous avons utilisés)<sup>16</sup>. Il y a donc des cas de néoplasie fortuitement associées à des PPN, et ces cas pourraient être de meilleur pronostic.

Notre étude montre une grande variabilité clinique, histologique et immunologique du PPN. Les lésions cutanées dans notre série étaient, comme classiquement dans le PPN, polymorphes et variées, mais celles mimant un pemphigus vulgaire étaient les plus fréquentes (6 cas soit 85,7%), comme dans les études d'Ohyama<sup>20</sup>, Cho<sup>21</sup> et Leger<sup>5</sup>. Un chevauchement clinique et histologique entre le PPN, le pemphigus vulgaire et le pemphigus superficiel, a déjà été suggéré, en accord avec le chevauchement de la distribution des spécificités des anticorps entre ces types de pemphigus<sup>16,23</sup>. La première analyse de biopsie proposait toujours un diagnostic de pemphigus vulgaire ou superficiel sans évoquer le PPN, illustrant bien la difficulté de faire un diagnostic différentiel histologique entre pemphigus

vulgaire et PPN. On détecte en ELISA des Ac circulants anti-Dsg3 (anticorps majeur du pemphigus vulgaire) chez la majorité des patients atteints de PPN<sup>24</sup>. Les anticorps du sérum d'un de nos patients ne reconnaissent que la Dsg1 mais pas la Dsg 3. Ce patient présentait pourtant des lésions muqueuses. *A contrario*, le patient n'ayant pas de lésions muqueuses avait à la fois des anticorps anti-Dsg1 et 3. Cela va à l'encontre de la corrélation entre présence d'Ac anti-Dsg 3 et l'atteinte muqueuse supposée dans certaines études. Cela confirme également que contrairement au pemphigus vulgaire, il n'y a pas pour le PPN de corrélation entre les lésions cutanées et la présence d'Ac anti-Dsg 1, ce qui avait déjà été suggéré dans l'étude d'Ohyama<sup>20</sup>.

#### *Néoplasies associées au PPN*

La néoplasie associée au PPN est connue pour influencer le pronostic de celui-ci. Les tumeurs lymphoïdes bénignes comme la maladie de Castleman ou le thymome sont en effet de meilleur pronostic, et leur exérèse chirurgicale entraîne le plus souvent une rémission du PPN. Il n'y en avait aucune dans notre étude. D'après les études portant sur des grandes séries de patients, le taux de néoplasie lymphoïde et apparentés chez les PPN avoisine les 70%<sup>4,5</sup>. Sur les 7 patients de notre étude, seule une (patiente 5) présentait une hémopathie lymphoïde (LMNH). Les autres néoplasies étaient essentiellement de carcinomes, qui n'étaient pas symptomatiques au moment du diagnostic de pemphigus. Nous venons appuyer le nombre croissant de cas rapportés de tumeurs non lymphoïdes associées au PPN, remettant en cause la notion de néoplasie élective associée au PPN. Certains auteurs émettent l'hypothèse que l'incidence des néoplasies associées dépend peut-être de facteurs individuels liés au patient, et de la variabilité de la prévalence des différents cancers et hémopathies dans le monde, comme pour l'étude de Cho et al.<sup>21</sup> qui comporte beaucoup de maladies de Castleman.

### *Mortalité liée au PPN*

La mortalité des séries de PPN rapportées dans la littérature, bien que toujours élevée, diminue progressivement ces dernières années. Ceci peut être en partie lié aux avancées thérapeutiques, notamment l'utilisation du rituximab.

L'atteinte pulmonaire, qui est un élément de gravité du PPN, peut être variable, et il ne faut pas la méconnaître<sup>25</sup>. Elle précède parfois l'éruption et le diagnostic de cancer<sup>17</sup>. Six de nos patients soit 86% avaient une atteinte respiratoire, ce taux est similaire à celui de l'étude de Cho (73%)<sup>21</sup>. Cinq patients ont manifesté des symptômes tels qu'une toux ou une dyspnée, mais sans évolution vers une BO, ce qui explique probablement la bonne survie dans notre série. La défaillance respiratoire dans le cadre de la BO est en effet une cause fréquente de décès dans le PPN, et seule une patiente a évolué vers ce tableau. En fait, la fréquence de la BO est très variable dans la littérature, allant de 93% dans une série de PPN tous associés à des maladies de Castelman<sup>25</sup>, à 18 et 17% dans 2 séries incluant seulement 10 et 6% de Castleman<sup>26,27</sup>. Cela suggère que la BO pourrait être associée fortement à la maladie de Castleman et il n'y en avait aucune dans notre étude. Le diagnostic de BO n'a pu être confirmé chez notre patiente, ce qui est souvent le cas dans les séries de la littérature, où le diagnostic de BO est plus souvent suspecté que prouvé histologiquement.

La première cause de mortalité dans le PPN est infectieuse, comme dans la série de Joly, et peut s'expliquer par les fortes doses de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs<sup>6,16</sup>. De fortes doses de corticoïdes associées à d'autres immunosuppresseurs ont été utilisées chez certains de nos patients, mais seuls 2 ont souffert de complications infectieuses (bactériémie sur infection de cathéter, aspergillose sous azathioprine).

Une autre explication à la survie étonnante de notre série pourrait être qu'aucun patient ne présentait de lésions à type d'érythème polymorphe. Il a en effet été montré que les patients avec une présentation mimant un érythème polymorphe ont une issue fatale plus rapide<sup>5,28</sup>.

### *Limites*

La principale limite de l'étude est qu'il s'agit d'une petite série de cas car la maladie est rare, dont 3 sur 7 n'ont pas été étudiés complètement sur le plan de la caractérisation des antigènes cibles reconnus par les sérum des patients. Par ailleurs, comme dans toute étude rétrospective, il peut y avoir un biais d'information, avec des dossiers incomplets, des données récupérées dans d'autres services (les patients étaient tous suivis au CHU de Poitiers mais certains traités pour leur néoplasie dans d'autres CH parfois). La force de cette étude est qu'elle rapporte tous les cas de PPN de la région Poitou-Charentes en 15 ans. A notre connaissance, ceci est la deuxième étude d'une série de cas de PPN en France qui souligne les caractéristiques de ces patients.

### *Conclusion*

Notre série et l'analyse de la littérature nous permettent de constater plusieurs points importants.

L'évolution du PPN est très variable.

Le pronostic et la survie sont meilleurs dans notre série que dans la littérature.

Les néoplasies associées sont très diverses. En regard de la littérature, notre série comporte beaucoup de carcinomes et très peu d'hémopathie lymphoïde (un seul lymphome).

Une association fortuite n'est pas exclue dans certains cas, qui pourrait expliquer en partie le meilleur pronostic que celui des véritables PPN. Les présentations cliniques et histopathologiques observées chez nos patients sont polymorphes, avec un chevauchement entre les manifestations cliniques et histologiques de PPN et de pemphigus classique illustrant les difficultés diagnostiques du PPN.

Un nouveau consensus pour les critères diagnostiques du PPN est nécessaire, qui aiderait les praticiens à mieux diagnostiquer le PPN et créer des séries homogènes pour des études pronostiques ou des essais thérapeutiques.

## BIBLIOGRAPHIE

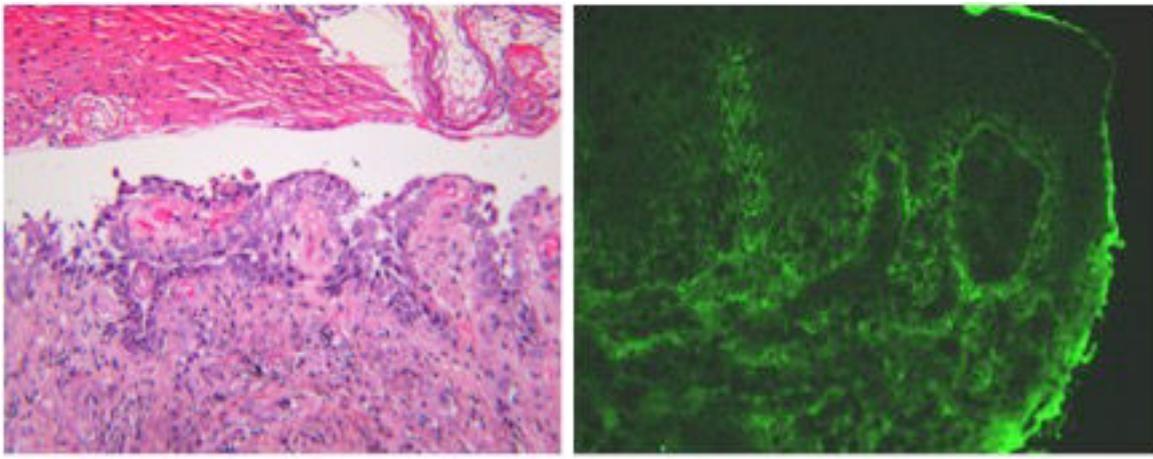
1. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* sept 1974;38(3):382-7.
2. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol.* juin 2005;44(6):470-6.
3. Younus J, Ahmed AR. The relationship of pemphigus to neoplasia. *J Am Acad Dermatol.* sept 1990;23(3 Pt 1):498-502.
4. Kaplan I, Hodak E, Ackerman L, Mimouni D, Anhalt GJ, Calderon S. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncol.* juillet 2004;40(6):553-62.
5. Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S, Arnault J-P, Aubin F, Carsuzaa F, et al. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* oct 2012;148(10):1165-72.
6. Wieczorek M, Czernik A. Paraneoplastic pemphigus: a short review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:291-5.
7. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Investig Dermatol Symp Proc Soc Investig Dermatol Inc Eur Soc Dermatol Res.* janv 2004;9(1):29-33.
8. Nousari HC, Deterding R, Wojtczack H, Aho S, Uitto J, Hashimoto T, et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med.* 6 mai 1999;340(18):1406-10.
9. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med.* 20 déc 1990;323(25):1729-35.
10. Lee SE, Hashimoto T, Kim S-C. No mucosal involvement in a patient with paraneoplastic pemphigus associated with thymoma and myasthenia gravis. *Br J Dermatol.* sept 2008;159(4):986-8.
11. Dega H, Laporte JL, Joly P, Gabarre J, André C, Delpech A, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with Hodgkin's disease. *Br J Dermatol.* janv 1998;138(1):196-8.
12. Park GT, Lee JH, Yun SJ, Lee SC, Lee JB. Paraneoplastic pemphigus without an underlying neoplasm. *Br J Dermatol.* mars 2007;156(3):563-6.
13. Cummins DL, Mimouni D, Tzu J, Owens N, Anhalt GJ, Meyerle JH. Lichenoid paraneoplastic pemphigus in the absence of detectable antibodies. *J Am Acad Dermatol.* janv 2007;56(1):153-9.
14. Czernik A, Camilleri M, Pittelkow MR, Grando SA. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after: Paraneoplastic pemphigus revisited. *Int J Dermatol.* août 2011;50(8):905-14.
15. Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol.* juill 1993;129(7):883-6.
16. Joly P, Richard C, Gilbert D, Courville P, Chosidow O, Roujeau JC, et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* oct 2000;43(4):619-26.

17. Heymann WR. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *J Am Acad Dermatol.* oct 2004;51(4):631-2.
18. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol.* avr 2001;144(4):775-80.
19. Choi Y, Nam K-H, Lee J-B, Lee JY, Ihm C-W, Lee SE, et al. Retrospective analysis of 12 Korean patients with paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol.* déc 2012;39(12):973-81.
20. Ohyama M, Amagai M, Hashimoto T, Nousari HC, Anhalt GJ, Nishikawa T. Clinical phenotype and anti-desmoglein autoantibody profile in paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* avr 2001;44(4):593-8.
21. Cho Y-T, Kao J-T, Chen H-J, Wang L-F, Chu C-Y. Paraneoplastic pemphigus: A retrospective case series in a referral center in northern Taiwan. *Dermatol Sin.* mars 2014;32(1):1-6.
22. Nguyen VT, Ndoeye A, Bassler KD, Shultz LD, Shields MC, Ruben BS, et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* févr 2001;137(2):193-206.
23. Joly P, Thomine E, Gilbert D, Verdier S, Delpech A, Prost C, et al. Overlapping distribution of autoantibody specificities in paraneoplastic pemphigus and pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol.* juill 1994;103(1):65-72.
24. Ishii N, Maeyama Y, Karashima T, Nakama T, Kusuhara M, Yasumoto S, et al. Immunoserological analyses of 55 patients with pemphigus at the Dermatological Department of Kurume University Hospital: an 11-year retrospective study (1996-2006). *Int J Dermatol.* déc 2008;47(12):1321-2.
25. Nikolskaia OV, Nousari CH, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus in association with Castleman's disease. *Br J Dermatol.* déc 2003;149(6):1143-51.
26. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol.* 1997;12:77-96; discussion 97.
27. Maldonado F, Pittelkow MR, Ryu JH. Constrictive bronchiolitis associated with paraneoplastic autoimmune multi-organ syndrome. *Respirol Carlton Vic.* janv 2009;14(1):129-33.
28. Rybojad M, Leblanc T, Flageul B, Bernard P, Morel P, Schaison G, et al. Paraneoplastic pemphigus in a child with a T-cell lymphoblastic lymphoma. *Br J Dermatol.* avr 1993;128(4):418-22.

## TABLEAUX, FIGURES



**Figure 1** : Atteinte muqueuse et cutanée de la patiente 6.



**Figure 2** : Histologie et Immunofluorescence directe (patient 7) avec un marquage interkératinocytaires suprabasal et linéaire le long de la jonction dermo-épidermique avec C3.

**Tableau 1**

<b>Patient</b>		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>%</b>
Caractéristiques du patient	Age (ans)	64	61	88	80	49	80	64	
	Sexe (H/F)	H	H	F	H	F	F	H	
Néoplasie associée	1 ou +	1	1	1	2	1	1	2	
	Type	Carcinome papillaire du rein	CE du sinus piriforme	CCI sein	-ADK prostate -Cancer pulmonaire NP	LMNH	Cancer du sein NP	-Mélanome -ADK rénal	
Manifestations cutanéomuqueuses	Apparition initiale	pemphigus	pemphigus	néoplasie	pemphigus	néoplasie	pemphigus	pemphigus	
	Intervalle entre les 1ers signes de pemphigus et le diagnostic de néoplasie	2 mois	25 mois	- 4 mois	17 mois	- 2 mois	3 mois	11 mois	
	Localisation	B,G	B,O	-	B,G,O	B	B,G	B,G	85,7
Manifestations respiratoires	Aspect clinique	PV	PV	PS	PV, PB, PS	PB, PV	LP, PV	PV, PS	
	Douleur	+	+	+	+	-	+	71,4	
	Dysphagie	+	-	-	-	-	+	+	28,5
		-	+	+	+	+	+	+	85,7

(H homme ; F femme ; CE carcinome épidermoïde ; CCI carcinome canalaire infiltrant ; ADK adénocarcinome ; NP non précisé ; LMNH lymphome malin non hodgkinien ; PV pemphigus vulgaire ; PS pemphigus superficiel ; PB pemphigoïde bulleuse ; LP lichen plan ; B buccale ; G génitale ; O oculaire ; + oui ; - non)

**Tableau 2**

<b>Patient</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>%</b>
Histologie	Acantholyse	SB, IE	IE	SB	SB, IE	SB	IE	SB, IE
	Nécroses kératinocytaires	+	+	-	-	-	+	+
	Dermite de l'interface dermo-épidermique	-	-	+	+	+	+	+
IFD	Localisation des dépôts	SIC	SIC	SIC	SIC,MB	SIC	SIC	SIC,MB
	IgG	+	+	+	+	+	-	+
	C3	+	-	-	+	-	+	+
ELISA	Ac anti-Dsg 1	+	+	+	+	-	NR	+
	Ac anti-Dsg 3	+	+	+	+	+	NR	-
	Ac anti-envoplakine	-	+	+	-	NR	NR	NR
	Ac anti-péripilakine	-	+	-	-	NR	NR	NR
IFI dépôts d'IgG intercellulaires	Sur œsophage de singe, de rat, peau humaine (titre)	+	-	+	+	+	+	+
	Sur vessie de rat	+	+	-	+	NR	+	-
Immuno-transfert (kDa)	130	250 - 210 - 190	210 - 190 - 160 -130	130	NR	NR	NR	NR

(SB suprabasal ; IE intraépithéliale ; SIC substance intercellulaire ; MB membrane basale ; NR non recherché ; + oui ; - non)

**Tableau 3**

<b>Patient</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
Sévérité PPN	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui
Statut de la tumeur	rémission (résection complète)	rémission (radiothérapie, résection, chimiothérapie)	rémission (résection complète, radiothérapie, hormonothérapie)	-hormonothérapie -refus traitement	rémission complète (R-CHOP)	refus de traitement	-résection complète -probables métastases
Traitement	corticothérapie dapsone	corticothérapie azathioprine	dapsone corticothérapie, mycophénolate sodique	corticothérapie azathioprine mycophénolate mofétil rituximab	corticothérapie rituximab	corticothérapie	corticothérapie azathioprine mycophénolate mofétil rituximab Ig IV ciclosporine
Complications	cataracte, aggravation glaucome	syndrome parkinsonien	méthémoglobinémie cataracte	aspergillose embolie pulmonaire	syndrome sec	confusion troubles de l'élocution détresse respiratoire	pancytopénie ostéoporese insuffisance rénale terminale syndrome coronarien aigu thrombose artère poplitée bactériémie
Evolution	récidives	favorable perdu de vue	récidives	récidives nombreuses	favorable	fulgurante	récidives nombreuses
Décès	-	-	-	-	-	+	-
Durée suivie après 1 <sup>ers</sup> signes (mois)	24	11	36	42	72	1	132

## **5. BIBLIOGRAPHIE (des généralités)**

1. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* sept 1974;38(3):382-7.
2. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol.* juin 2005;44(6):470-6.
3. Younus J, Ahmed AR. The relationship of pemphigus to neoplasia. *J Am Acad Dermatol.* sept 1990;23(3 Pt 1):498-502.
4. Kaplan I, Hodak E, Ackerman L, Mimouni D, Anhalt GJ, Calderon S. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncol.* juillet 2004;40(6):553-62.
5. Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S, Arnault J-P, Aubin F, Carsuzaa F, et al. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* oct 2012;148(10):1165-72.
6. Wieczorek M, Czernik A. Paraneoplastic pemphigus: a short review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:291-5.
7. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Investig Dermatol Symp Proc Soc Investig Dermatol Inc Eur Soc Dermatol Res.* janv 2004;9(1):29-33.
8. Nousari HC, Deterding R, Wojtczak H, Aho S, Uitto J, Hashimoto T, et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med.* 6 mai 1999;340(18):1406-10.
9. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med.* 20 déc 1990;323(25):1729-35.
10. Lee SE, Hashimoto T, Kim S-C. No mucosal involvement in a patient with paraneoplastic pemphigus associated with thymoma and myasthenia gravis. *Br J Dermatol.* sept 2008;159(4):986-8.
11. Dega H, Laporte JL, Joly P, Gabarre J, André C, Delpech A, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with Hodgkin's disease. *Br J Dermatol.* janv 1998;138(1):196-8.
12. Park GT, Lee JH, Yun SJ, Lee SC, Lee JB. Paraneoplastic pemphigus without an underlying neoplasm. *Br J Dermatol.* mars 2007;156(3):563-6.
13. Cummins DL, Mimouni D, Tzu J, Owens N, Anhalt GJ, Meyerle JH. Lichenoid paraneoplastic pemphigus in the absence of detectable antibodies. *J Am Acad Dermatol.* janv 2007;56(1):153-9.
14. Czernik A, Camilleri M, Pittelkow MR, Grando SA. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after: Paraneoplastic pemphigus revisited. *Int J Dermatol.* août 2011;50(8):905-14.
15. Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie. Histologie: les tissus, relations intercellulaires [Internet]. [cité 16 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.2.3.html>
16. Kim SC, Kwon YD, Lee IJ, Chang SN, Lee TG. cDNA cloning of the 210-kDa paraneoplastic pemphigus antigen reveals that envoplakin is a component of the antigen complex. *J Invest Dermatol.* sept 1997;109(3):365-9.

17. Borradori L, Trüeb RM, Jaunin F, Limat A, Favre B, Saurat JH. Autoantibodies from a patient with paraneoplastic pemphigus bind periplakin, a novel member of the plaklin family. *J Invest Dermatol.* août 1998;111(2):338-40.
18. Hashimoto T, Amagai M, Watanabe K, Chorzelski TP, Bhogal BS, Black MM, et al. Characterization of paraneoplastic pemphigus autoantigens by immunoblot analysis. *J Invest Dermatol.* mai 1995;104(5):829-34.
19. Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, Shultz LD, Shields MC, Ruben BS, et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* févr 2001;137(2):193-206.
20. Tsunoda K, Ota T, Saito M, Hata T, Shimizu A, Ishiko A, et al. Pathogenic relevance of IgG and IgM antibodies against desmoglein 3 in blister formation in pemphigus vulgaris. *Am J Pathol.* août 2011;179(2):795-806.
21. Lee SE, Kim S-C. Paraneoplastic pemphigus. *Dermatol Sin.* mars 2010;28(1):1-14.
22. Hashimoto T. Production of numerous autoantibodies in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* avr 2015;172(4):849-50.
23. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol.* mai 1999;40(5 Pt 1):649-671-673.
24. Meyer N, Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev.* mars 2010;9(5):A379-382.
25. Lever WF. Pemphigus. *Medicine (Baltimore).* févr 1953;32(1):1-123.
26. Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol Venerol.* 2005;132:8S5-48.
27. Rybojad M, Leblanc T, Flageul B, Bernard P, Morel P, Schaison G, et al. Paraneoplastic pemphigus in a child with a T-cell lymphoblastic lymphoma. *Br J Dermatol.* avr 1993;128(4):418-22.
28. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Adv Dermatol.* 1997;12:77-96; discussion 97.
29. Wang M, Wang X, Chen T, Zhao J, Peng Y, Chen X, et al. Erosive oral lichen planus as a sign of paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol.* août 2016;43(8):983.
30. Meyers SJ, Varley GA, Meisler DM, Camisa C, Wander AH. Conjunctival involvement in paraneoplastic pemphigus. *Am J Ophthalmol.* 15 nov 1992;114(5):621-4.
31. Piscopo R, Romano M, Maria AD, Vinciguerra R, Vinciguerra P. Ocular Onset of Paraneoplastic Pemphigus Presenting as Hyperemic Conjunctivitis and Massive Bilateral Eyelid Ulceration: A Case Report and Literature Review. *Ocul Immunol Inflamm.* 18 août 2016;1-4.
32. Ahuero AE, Jakobiec FA, Bhat P, Ciralsky JB, Papaliadis GN. Paraneoplastic conjunctival cicatrization: two different pathogenic types. *Ophthalmology.* avr 2010;117(4):659-64.
33. Gong H, Zhou S, Hu Y, Lan Y, Zeng H, Wang L, et al. Recurrent corneal melting in the paraneoplastic pemphigus associated with Castleman's disease. *BMC Ophthalmol.* 12 juill 2016;16:106.
34. Fried R, Lynfield Y, Vitale P, Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus appearing as bullous pemphigoid-like eruption after palliative radiation therapy. *J Am Acad Dermatol.* nov 1993;29(5 Pt 2):815-7.

35. Horn TD, Anhalt GJ. Histologic features of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* août 1992;128(8):1091-5.
36. Joly P, Richard C, Gilbert D, Courville P, Chosidow O, Roujeau JC, et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* oct 2000;43(4):619-26.
37. Joly P, Thomine E, Gilbert D, Verdier S, Delpech A, Prost C, et al. Overlapping distribution of autoantibody specificities in paraneoplastic pemphigus and pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol.* juill 1994;103(1):65-72.
38. Judd KP, Lever WF. Correlation of antibodies in skin and serum with disease severity in pemphigus. *Arch Dermatol.* avr 1979;115(4):428-32.
39. Helou J, Allbritton J, Anhalt GJ. Accuracy of indirect immunofluorescence testing in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* mars 1995;32(3):441-7.
40. Billet SE, Grando SA, Pittelkow MR. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: review of the literature and support for a cytotoxic role in pathogenesis. *Autoimmunity.* nov 2006;39(7):617-30.
41. Mahoney MG, Aho S, Uitto J, Stanley JR. The members of the plakin family of proteins recognized by paraneoplastic pemphigus antibodies include periplakin. *J Invest Dermatol.* août 1998;111(2):308-13.
42. Futei Y, Amagai M, Hashimoto T, Nishikawa T. Conformational epitope mapping and IgG subclass distribution of desmoglein 3 in paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* déc 2003;49(6):1023-8.
43. Mouquet H, Gilbert D, Musette P, Tron F, Joly P. [Molecular advances in pathogenesis of autoimmune blistering skin diseases]. *Ann Dermatol Venereol.* mars 2005;132(3):231-42.
44. Amagai M, Nishikawa T, Nousari HC, Anhalt GJ, Hashimoto T. Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice. *J Clin Invest.* 15 août 1998;102(4):775-82.
45. Kaplan RP, Callen JP. Pemphigus associated diseases and induced pemphigus. *Clin Dermatol.* déc 1983;1(2):42-71.
46. Krain LS, Bierman SM. Pemphigus vulgaris and internal malignancy. *Cancer.* avr 1974;33(4):1091-9.
47. Hinterhuber G, Drach J, Riedl E, Böhler K, Ferenci P, Wolff K, et al. Paraneoplastic pemphigus in association with hepatocellular carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* sept 2003;49(3):538-40.
48. Niimi Y, Kawana S, Hashimoto T, Kusunoki T. Paraneoplastic pemphigus associated with uterine carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* mai 2003;48(5 Suppl):S69-72.
49. Cho JH, Kim NJ, Ko SM, Kim C, Ahn HK, Yun J, et al. A case report of paraneoplastic pemphigus associated with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc.* mars 2013;45(1):70-3.
50. Mimouni D, Anhalt GJ, Lazarova Z, Aho S, Kazerounian S, Kouba DJ, et al. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol.* oct 2002;147(4):725-32.
51. Ohzono A, Sogame R, Li X, Teye K, Tsuchisaka A, Numata S, et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* déc 2015;173(6):1447-52.
52. Kitagawa C, Nakajima K, Aoyama Y, Fujioka A, Nakajima H, Tarutani M, et al. A typical case

- of paraneoplastic pemphigus without detection of malignancy: effectiveness of plasma exchange. *Acta Derm Venereol.* mai 2014;94(3):359-61.
53. Sprecher E. Paraneoplastic pemphigus: an entity still in search of an identity? *Br J Dermatol.* déc 2015;173(6):1363-4.
  54. Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol.* juill 1993;129(7):883-6.
  55. Cho Y-T, Kao J-T, Chen H-J, Wang L-F, Chu C-Y. Paraneoplastic pemphigus: A retrospective case series in a referral center in northern Taiwan. *Dermatol Sin.* mars 2014;32(1):1-6.
  56. Heymann WR. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *J Am Acad Dermatol.* oct 2004;51(4):631-2.
  57. Canepplè-Carel S., Mazereeuw-Hautier J., Bazex J. Actualités du pemphigus paranéoplasique. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2001;
  58. Kirsner RS, Anhalt GJ, Kerdel FA. Treatment with alpha interferon associated with the development of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol.* mars 1995;132(3):474-8.
  59. Martel P JP. Pemphigus paranéoplasique. EM-Consulte [Internet]. 2001 [cité 9 mai 2016]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/153497/pemphigus-paraneoplasique>
  60. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF, Diaz LA. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med.* 20 mai 1982;306(20):1189-96.
  61. Ohyama M, Amagai M, Hashimoto T, Nousari HC, Anhalt GJ, Nishikawa T. Clinical phenotype and anti-desmoglein autoantibody profile in paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* avr 2001;44(4):593-8.
  62. Mouquet H, Drenovska K, Lartigue A, Joly P, Drouot L, Thomas M, et al. Detection and characterization of anti-envoplakin linker autoantibodies in paraneoplastic pemphigus using specific bead-based assay. *Clin Immunol Orlando Fla.* nov 2008;129(2):304-12.
  63. MOUQUET Hugo. Le rôle de l'autoantigène dans les maladies autoimmunes: étude de la desmogléine 1 au cours des pemphigus. ROUEN; 2006.
  64. Tsuchisaka A, Numata S, Teye K, Natsuaki Y, Kawakami T, Takeda Y, et al. Epiplakin Is a Paraneoplastic Pemphigus Autoantigen and Related to Bronchiolitis Obliterans in Japanese Patients. *J Invest Dermatol.* févr 2016;136(2):399-408.
  65. Hoffman MA, Qiao X, Anhalt GJ. CD8+ T lymphocytes in bronchiolitis obliterans, paraneoplastic pemphigus, and solitary Castleman's disease. *N Engl J Med.* 24 juill 2003;349(4):407-8.
  66. Martel P, Loiseau P, Joly P, Busson M, Lepage V, Mouquet H, et al. Paraneoplastic pemphigus is associated with the DRB1\*03 allele. *J Autoimmun.* févr 2003;20(1):91-5.
  67. Kartan S, Shi VY, Clark AK, Chan LS. Paraneoplastic Pemphigus and Autoimmune Blistering Diseases Associated with Neoplasm: Characteristics, Diagnosis, Associated Neoplasms, Proposed Pathogenesis, Treatment. *Am J Clin Dermatol.* févr 2017;18(1):105-26.
  68. Huang A, Madan RK, Levitt J. Future therapies for pemphigus vulgaris: Rituximab and beyond. *J Am Acad Dermatol.* avr 2016;74(4):746-53.
  69. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am*

Acad Dermatol. juin 2008;58(6):1043-6.

70. PNDS - Pemphigus [Internet]. [cité 24 août 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c\\_2636264](http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2636264)
71. Joly P, Sin C. Pemphigus : revue de la littérature. *Ann Dermatol Vénérologie*. mars 2011;138(3):182-200.
72. Werth VP. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids. *Arch Dermatol*. déc 1996;132(12):1435-9.
73. Tóth GG, van de Meer JB, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy in pemphigus. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. nov 2002;16(6):607-11.
74. Werth VP, Fivenson D, Pandya AG, Chen D, Rico MJ, Albrecht J, et al. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*. janv 2008;144(1):25-32.
75. Chaidemenos GC, Mourellou O, Koussidou T, Tsatsou F. An alternate-day corticosteroid regimen for pemphigus vulgaris. A 13-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. nov 2007;21(10):1386-91.
76. Chrysomallis F, Ioannides D, Teknetzis A, Panagiotidou D, Minas A. Treatment of oral pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol*. nov 1994;33(11):803-7.
77. Borradori L, Lombardi T, Samson J, Girardet C, Saurat JH, Hügli A. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory erosive stomatitis secondary to CD20(+) follicular lymphoma-associated paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol*. mars 2001;137(3):269-72.
78. Heizmann M, Itin P, Wernli M, Borradori L, Bargetzi MJ. Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with rituximab: report of a case and review of treatment for paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. *Am J Hematol*. févr 2001;66(2):142-4.
79. Vezzoli P, Berti E, Marzano AV. Rationale and efficacy for the use of rituximab in paraneoplastic pemphigus. *Expert Rev Clin Immunol*. mai 2008;4(3):351-63.
80. Hertl M, Zillikens D, Borradori L, Bruckner-Tuderman L, Burckhard H, Eming R, et al. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. mai 2008;6(5):366-73.
81. Hohwy T, Bang K, Steiniche T, Peterslund NA, d'Amore F. Alemtuzumab-induced remission of both severe paraneoplastic pemphigus and leukaemic bone marrow infiltration in a case of treatment-resistant B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Haematol*. sept 2004;73(3):206-9.
82. Bech R, Baumgartner-Nielsen J, Peterslund NA, Steiniche T, Deleuran M, d'Amore F. Alemtuzumab is effective against severe chronic lymphocytic leukaemia-associated paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol*. août 2013;169(2):469-72.
83. Ekbäck M, Uggla B. Paraneoplastic pemphigus associated with chronic lymphocytic leukaemia: treatment with alemtuzumab. *Leuk Res*. août 2012;36(8):e190-191.
84. Herzog S, Schmidt E, Goebeler M, Bröcker E-B, Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to desmoglein 3 in patients with therapy-resistant pemphigus vulgaris successfully treated with adjuvant intravenous immunoglobulins. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(1):48-52.
85. Guillaume JC, Roujeau JC, Morel P, Doutre MS, Guillot B, Lambert D, et al. Controlled study

- of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol.* nov 1988;124(11):1659-63.
86. Izaki S, Yoshizawa Y, Kitamura K, Kato H, Hashimoto H, Korman NJ, et al. Paraneoplastic pemphigus: potential therapeutic effect of plasmapheresis. *Br J Dermatol.* mai 1996;134(5):987-9.
  87. Lee S-Y, Kim J-H, Cho D-H. High-dose-rate intraluminal brachytherapy for paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Exp Ther Med.* sept 2016;12(3):1435-9.
  88. Baican A, Chiorean R, Leucuta DC, Baican C, Danescu S, Ciuce D, et al. Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis [Internet].* déc 2015 [cité 2 avr 2017];10(1). Disponible sur: <http://www.ijrd.com/content/10/1/48>
  89. Helm TN, Camisa C, Valenzuela R, Allen CM. Paraneoplastic pemphigus. A distinct autoimmune vesiculobullous disorder associated with neoplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* févr 1993;75(2):209-13.
  90. Barbetakis N, Samanidis G, Paliouras D, Boukovinas I, Asteriou C, Stergiou E, et al. Paraneoplastic pemphigus regression after thymoma resection. *World J Surg Oncol.* 12 août 2008;6:83.
  91. Perniciaro C, Kuechle MK, Colón-Otero G, Raymond MG, Spear KL, Pittelkow MR. Paraneoplastic pemphigus: a case of prolonged survival. *Mayo Clin Proc.* sept 1994;69(9):851-5.
  92. Choi Y, Nam K-H, Lee J-B, Lee JY, Ihm C-W, Lee SE, et al. Retrospective analysis of 12 Korean patients with paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol.* déc 2012;39(12):973-81.

## **6. ANNEXES**

### **DESCRIPTION DES PATIENTS INCLUS DANS LA SERIE**

**Le premier patient** âgé de 64 ans a consulté initialement en ORL pour une anorexie d'apparition brutale évoluant depuis un mois, avec altération de l'état général. Il s'agissait d'un patient aux antécédents de glaucome chronique, et de carcinome papillaire vésiculaire de la thyroïde 22 ans plus tôt, traité par thyroïdectomie totale puis iode radioactif avec succès et sans atteinte métastatique depuis. A l'examen, il présentait une mucite avec gingivo-stomatite, atteinte du voile du palais, du pharynx, du larynx sus-glottique et glottique, une glossite, et une ulcération de la base du gland de 3\*5mm. On mettait en évidence une acantholyse intra-épidermique superficielle et profonde, des nécroses kératinocytaires et des dépôts d'IgG et C3 en résille en IFD sur une biopsie de l'ulcération de la verge. La recherche d'auto-Ac anti-SI sur œsophage de singe était positive à 1/640. Des Ac anti-Dsg1 et Dsg 3 étaient détectés en ELISA. Devant la sévérité du pemphigus, et l'antécédent de néoplasie thyroïdienne, une étude en immuno-transfert a été demandée, qui révélait une bande à 130kDa (Dsg 3). Une nouvelle recherche d'Ac anti-SI sur vessie de rat cette fois était positive, orientant fortement vers un PPN. Un bilan à la recherche d'une néoplasie sous-jacente a révélé un mois plus tard un carcinome papillaire rénal de type I (tumeur grade 2 de Führman, pT1b). Les symptômes se sont améliorés grâce à une corticothérapie intraveineuse (IV) en bolus (5mg/kg /j de méthylprednisolone sur 3 jours), avec relais per os (prednisone 2mg/kg/j initialement), et un traitement symptomatique local. C'est 6 mois après la résection chirurgicale complète de la tumeur que la maladie a été entièrement contrôlée, avec la cicatrisation des lésions existantes, l'absence de nouvelles lésions, et des Ac anti-SI qui sont devenus indétectables. Une décroissance progressive de la corticothérapie a été entamée sur 5 mois, et quelques jours après l'arrêt, le patient a récidivé avec de nouvelles lésions buccales érosives et leucoplasiques de la face interne de joue gauche et sur une gencive en regard de la dent 37. Une nouvelle biopsie a confirmé la récurrence de PPN. Il n'y avait pas de récurrence détectable en TEP scanner du carcinome rénal. La corticothérapie a été reprise, mais insuffisante, et de la dapsonne (50mg/j) a été ajoutée 6 mois plus tard pour épargne cortisonique. Le patient a en effet subi une intervention pour cataracte et aggravation de son glaucome sous corticothérapie. Une rémission complète a été obtenue.

**Le deuxième patient** était un homme alcoololo-tabagique âgé de 61 ans, aux antécédents d'artérite des membres inférieurs. Il présentait déjà des ulcérations endo-buccales par crises depuis 18 mois, quand il a développé soudainement des lésions cutanées thoraciques prurigineuses. A l'examen clinique, on constatait des érosions de la muqueuse buccale : gencives, parois jugales, plancher et palais osseux s'étendant à l'oropharynx, et des bulles flasques et des érosions post-bulleuses du thorax, du dos, du cou, avec un signe de Nikolsky. Il avait également une conjonctivite bilatérale, et une toux rapportée à une probable bronchite chronique post-tabagique. L'examen anatomo-pathologique a montré une acantholyse intra-épidermique superficielle, et des nécroses kératinocytaires, mais l'analyse en IFD, ainsi que la recherche d'Ac anti-SI sur peau humaine étaient négatives. La recherche d'Ac anti-SI sur vessie de rat a été demandée, elle était positive. L'immuno-transfert a révélé des bandes à 250, 210 et 190 kDa (Ac anti-desmoplakine, envoplakine et périplakine). Le bilan d'extension par TDM TAP était négatif. Un mois plus tard, les lésions étaient extensives avec atteinte des oreilles, du cuir chevelu et des plis génitaux. L'analyse d'une nouvelle biopsie révélait finalement des dépôts d'IgG intercellulaires en IFD. Des bolus de méthylprednisolone IV (5mg/kg/j sur 3 jours) ont été relayés par une

corticothérapie per os par prednisone (1,5mg/kg/j) associée à de l'azathioprine (150mg/j), avec une évolution favorable. Un mois plus tard, le patient présentait toujours des érosions buccales persistantes, et de petites ulcérations des paupières. Il a développé un syndrome parkinsonien. Il présentait une toux, étiquetée BPCO, avec une fibroscopie bronchique normale en dehors d'une dyskinésie de la trachée et des deux bronches souches. Neuf mois après le diagnostic de pemphigus paranéoplasique, un carcinome épidermoïde du sinus piriforme gauche a été diagnostiqué sur la découverte d'adénopathies cervicales homolatérales. Il a été traité par radiothérapie puis chirurgie, et enfin chimiothérapie de sensibilisation, avec disparition complète de tous les signes de pemphigus. Le patient a été perdu de vue 6 mois plus tard.

**La troisième patiente** la plus âgée de cette série (88 ans), avait des antécédents de tuberculose dans sa jeunesse, de cardiopathie ischémique traitée par la pose de stents, et d'hémi-colectomie pour tumeur villeuse du caecum 10 ans plus tôt. Elle a présenté un carcinome canalaire infiltrant du sein gauche traité par chirurgie, radiothérapie et hormonothérapie par inhibiteur de l'aromatase. Quatre mois après ce diagnostic, la radiothérapie étant terminée depuis quelques semaines, elle a développé un placard inflammatoire péri-aréolaire gauche, érythémato-croûteux, érosif, débordant de la zone de radiothérapie sous l'aisselle gauche. Celui-ci n'a pas diminué avec les dermocorticoïdes locaux, et s'est même étendu en quelques mois au dos, au visage (joue gauche, racine du nez, paupières inférieures), et au cuir chevelu (état croûteux). Le tableau évoquait un pemphigus superficiel, et l'analyse des biopsies révélait une acantholyse supra-basale profonde, et une dermite de l'interface dermo-épidermique avec infiltrat inflammatoire et vacuolisation des kératinocytes basaux. La recherche d'anticorps anti-SI était positive à 1/640 en IFI sur œsophage de singe. Un traitement par dapsone (100mg/j initialement) a été mal toléré avec une élévation de la méthémoglobinémie malgré diminution des posologies après un mois. Il a été remplacé par des bolus de méthylprednisolone IV (5mg/kg/j sur 3 jours consécutifs, puis un bolus de 5mg/kg par mois pendant 3 mois), relayés ensuite par corticothérapie per os par prednisone 0.5mg/kg/j seulement car la patiente était réticente à ce traitement. Les lésions se sont améliorées au niveau du tronc, mais paradoxalement les lésions céphaliques s'aggravaient et ne répondaient pas au traitement. Une étude en immuno-transfert était alors demandée (6 mois après le diagnostic de pemphigus), et montrait des bandes à 210, 190, 160, 130 kDa (Ac anti-envoplakine, périplakine, Dsg 1 et 3 respectivement). Les Ac anti-Dsg 1 et 3 étaient retrouvés en ELISA, et des anticorps anti-envoplakine étaient détectés (en zone critique) en ELISA également. L'IFI sur vessie de rat à la recherche d'Ac anti-SI était négative. La corticothérapie per os était augmentée à 1mg/kg/j. Il persistait 3 lésions actives du sein droit, aisselle droite, et de la joue gauche, qui ont fini par s'améliorer. Une décroissance de la corticothérapie a été entamée. Six mois plus tard, la patiente rechutait avec des lésions croûteuses péri-orbitaires des canthus internes, et du cuir chevelu. Elle présentait alors une dyspnée, sans cause cardiaque retrouvée. Les bolus de méthylprednisolone IV (5mg/kg/j) ont alors été repris à raison d'un par mois pendant 4 mois. Une nouvelle biopsie de joue gauche confirmait la récurrence du pemphigus paranéoplasique, et des dépôts d'IgG intercellulaires étaient mis en évidence en IFI sur peau saine. Du mycophénolate sodique (360mg x 2/j) a été associé, avec obtention d'une rémission en 5 mois, et disparition de la dyspnée. La patiente a arrêté le traitement d'elle-même. Trois mois après cet arrêt, de nouvelles lésions occipitales et de l'épaule droite apparaissaient. Les bolus de méthylprednisolone IV étaient repris (500mg une fois par mois pendant 3 mois), relayés par 0,3mg de prednisone per os par jour. La patiente a été stabilisée avec persistance simplement d'un érythème des paupières supérieures, et des lésions de PPN basi-cervicales et du cuir chevelu stables.

**Le quatrième patient** avait des antécédents d'insuffisance mitrale, de polykystose rénale, d'hypertension artérielle, de fibrillation auriculaire et d'hyperthyroïdie, et de tabagisme sevré depuis 30 ans. Il a consulté

initialement en dermatologie pour l'apparition un mois auparavant d'une chéilite avec érosions endobuccales et périnariaires, puis en quelques jours de bulles tendues avec érosions post-bulleuses du bras gauche, du dos et des membres inférieurs. L'analyse de la biopsie montrait une acantholyse épidermique superficielle et profonde, avec révélation en IFD de dépôts d'IgG le long de la membrane basale. On mettait en évidence des Ac anti-Dsg1 et 3 circulants. Des Ac anti-SI étaient détectés à 1/640 en IFI sur œsophage de singe. Le diagnostic de pemphigus superficiel était alors évoqué. Un traitement par prednisone per os (1,5mg/kg/j) associé à de l'azathioprine (100mg/j) s'est soldé par un échec au bout de deux mois: les lésions cutanées se sont améliorées, mais pas les lésions muqueuses. En remplaçant l'azathioprine par du mycophénolate mofétil (750mg x 2/j), une rémission complète était obtenue au bout de 5 mois. Les Ac anti-SI sont devenus indétectables sur peau humaine. Le patient a alors contracté une aspergillose pulmonaire sous mycophénolate mofétil et prednisone, ainsi qu'une embolie pulmonaire massive. Le mycophénolate mofétil a été arrêté, et l'aspergillose traitée par posaconazole. De nouvelles lésions de pemphigus sont apparues, avec lésions érosives du visage, et conjonctivite. Le mycophénolate mofétil a été repris à 500mg/j. Un immunoblot a révélé une bande à 130 kDa (Dsg 3), des Ac anti-Dsg 3 ont été révélés également en ELISA, mais pas d'anti-Dsg1, et l'IFI sur vessie de rat était positive pour les Ac anti-SI. Le bilan à la recherche d'une néoplasie sous-jacente montrait un petit nodule pulmonaire du segment de Fowler droit interprété comme une séquelle de l'aspergillose, et un adénocarcinome de prostate Gleason 7 (un an après les premiers signes de pemphigus), qui a été traité par leuproréline (anti-androgène). Le mycophénolate mofétil a été maintenu malgré l'adénocarcinome, avec obtention d'une rémission deux mois plus tard, et il a donc pu être arrêté. Trois mois plus tard, en cours de décroissance de la corticothérapie per os, le taux d'Ac anti-SI a réaugmenté. Le patient a développé une érosion du gland, une conjonctivite bilatérale, et une folliculite du dos. Une biopsie sur une lésion de folliculite dorsale a confirmé une récurrence du pemphigus sous une forme clinique inhabituelle, avec une acantholyse intraépithéliale, et des dépôts d'IgG en résille en IFD. La prednisone per os a été reprise à 0,1mg/kg, mais des ulcérations sur la face latérale gauche de langue se sont développées, nécessitant une reprise du mycophénolate mofétil. Un TDM thoracique de contrôle a montré une progression du nodule pulmonaire qui est devenu spiculé, mais le patient a refusé toute exploration invasive. Trois mois plus tard, le pemphigus était en rémission, et le mycophénolate mofétil devait être arrêté pour cytopénie. Deux nouvelles poussées (muqueuse buccale et dos) ont été maîtrisées par dermocorticoïdes, et bains de bouche à la méthylprednisolone, en plus de la corticothérapie per os. Le taux d'Ac anti-SI n'a pas tardé à réaugmenter, suivi d'une rechute muqueuse. Le patient en plus de refuser les explorations pulmonaires, a arrêté tout suivi urologique. Son taux de PSA était très augmenté. Il a été perdu de vue pendant plusieurs mois, et très récemment, a reconsulté pour une rechute sévère qui a nécessité une cure de rituximab.

**La cinquième patiente** était âgée de 49 ans. Suite au diagnostic d'un lymphome centro-folliculaire grade I stade 4 médullaire, FLIPI 2 sur biopsie ganglionnaire, elle a développé deux semaines avant la 1<sup>ère</sup> cure de chimiothérapie une éruption cutanée bulleuse périombilicale, de diffusion secondaire à tout le corps. Il n'y avait pas atteinte muqueuse. L'aspect clinique initial était celui d'une pemphigoïde bulleuse, avec des bulles tendues. L'analyse de la biopsie cutanée montrait une acantholyse épidermique profonde, et une dermite de l'interface. Des Ac anti-Dsg 3 étaient retrouvés en ELISA, et les Ac anti-SI étaient détectés sur œsophage de singe à 1/500. Après une première cure de chimiothérapie selon le protocole CHOP (etoposide cyclophosphamide idarubicine prednisolone) per os, les lésions s'amélioraient discrètement, mais quelques semaines plus tard, cette patiente développait des érosions de la muqueuse buccale. Une nouvelle biopsie avec étude en IFD révélait des dépôts d'IgG intercellulaires. En quelques semaines, les lésions disparaissaient complètement avec les autres cures de chimiothérapie selon le protocole R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, hydroxy-doxorubicine, vincristine,

prednisone). On ne détectait plus d'Ac anti-SI et anti-Dsg 3. La patiente se plaignait d'une dyspnée et d'un syndrome sec oculaire. Une densification du parenchyme pulmonaire était mise en évidence sur le scanner, mais il n'y avait pas de réel aspect de bronchiolite oblitérante et le bilan respiratoire était normal en dehors d'une petite baisse du TLCO (transfert du monoxyde de carbone). La corticothérapie était arrêtée, sans rechute du PPN et le lymphome était en rémission complète. En revanche, la dyspnée était persistante malgré la rémission du pemphigus. Un traitement d'entretien pour le lymphome a été décidé par rituximab (une perfusion de 400mg tous les 2 mois) pendant 2 ans.

**La sixième patiente** âgée de 80 ans, a consulté pour une éruption brutale lichénoïde prurigineuse du tronc et des membres inférieurs. Les dermocorticoïdes puis la photothérapie UVB n'ont pas suffi. Trois mois plus tard, elle développait une atteinte muqueuse buccale avec des dépôts blanchâtres du palais, des érosions linguales, et pour la muqueuse génitale des érosions des grandes lèvres et de la muqueuse vaginale. Les lésions du tronc sont devenues érythémato-bulleuses, infiltrées, et touchaient le tronc, les cuisses, les bras. Le cuir chevelu était également atteint avec une alopecie cicatricielle. L'analyse des biopsies cutanées montrait à la fois une acantholyse intraépidermique profonde, des nécroses kératinocytaires, et une dermite de l'interface, et il y avait des dépôts de C3 interkératinocytaires détectable en IFD. On détectait des Ac anti-SI sur œsophage de singe et sur vessie de rat. On découvrait alors une néoplasie mammaire gauche, ACR 5 selon la classification radiologique. La patiente a refusé les biopsies. Les lésions cutanées se sont améliorées sous corticothérapie per os par methylprednisone à 1mg/kg. Un mois plus tard, elle était hospitalisée pour syndrome confusionnel avec troubles de l'élocution. Le scanner cérébral était normal, il n'y avait pas de trouble ionique. Elle est brutalement décédée pendant l'hospitalisation d'une insuffisance respiratoire aigue, sous anti-coagulation efficace.

**Le septième et dernier patient** était un homme âgé de 64 ans, tabagique sevré depuis 30 ans. Il a été hospitalisé pour l'apparition brutale de lésions bulleuses fragiles du tronc, des organes génitaux externes, de la plante des pieds, et du cuir chevelu. Il présentait en fait depuis 5 mois déjà des lésions du vertex croûteuses et érosives, associées à des lésions muqueuses de la gencive et joue gauche, avec dysphagie. Une biopsie avec étude en IFD montrait une acantholyse épidermique superficielle et profonde, des nécroses kératinocytaires, et une dermite de l'interface. On détectait en IFI sur œsophage de singe des Ac anti-SI, des Ac anti-Dsg1 étaient révélés en ELISA. Une corticothérapie par prednisone per os 1mg/kg a été débutée, associée à de l'azathioprine 200mg/j qui a rapidement dû être arrêtée pour pancytopenie (au bout d'un mois). Il a été remplacé par du mycophénolate mofétil 1g\*2/j pendant un mois, puis par des Ig IV 1/kg/j 2 jours par mois pendant 2 mois, inefficaces, et enfin deux bolus de methylprednisolone 4mg/kg à une semaine d'intervalle, associés à de la ciclosporine 3mg/kg/j, avec lesquels a été obtenue une amélioration après 5 mois de traitement. Persistait simplement une langue noire avec plaques fibrineuses. Deux mois plus tard, alors que le patient était en rémission complète clinique, on diagnostiquait un mélanome malin plantaire gauche Breslow 1,5mm, Clark 3. La ciclosporine était arrêtée, et le mélanome opéré, avec recoupe chirurgicale à 2cm. Il n'y avait pas de rechute du pemphigus, mais 6 mois plus tard, une biopsie en peau saine révélait en IFD des dépôts d'IgG intercellulaires en résille, laissant sous-entendre que le pemphigus était encore actif. Une corticothérapie per os par prednisone 1 mg/kg était poursuivie. Deux ans plus tard, sur un TDM TAP dans le cadre du suivi du mélanome, on découvrait un adénocarcinome rénal à cellules claires classé pT1a selon le grade de Führman. On détectait en IFI sur œsophage de rat des Ac anti-SI à 1/1000 sur œsophage de rat, mais avec un pemphigus toujours en rémission clinique. Quelques mois plus tard, apparaissait une nouvelle lésion du cuir chevelu, avec un aspect de pemphigus séborrhéique, et l'analyse histologique confirmait une lésion dyskérato-acantholytique dans le cadre du PPN. Au cours des mois

suivant, se développaient des lésions érosives de la langue, puis des lésions post-bulleuses du bras gauche, et nasales. La prednisone per os était reprise à 1,5mg/kg, insuffisante. Le patient a reçu 4 cures de rituximab (375mg/m<sup>2</sup>) à 2 semaines d'intervalle avec une bonne efficacité : seul le cuir chevelu restait érythémateux. Six mois plus tard, le PPN était en rémission clinique complète pour 2 ans (avec des Ac anti-SI cependant toujours positifs), avec une corticothérapie per os de 9mg/j. Une nouvelle rechute a été traitée par une simple ré-augmentation de la corticothérapie (1mg/kg/j). Le patient présentait alors une dyspnée avec une toux sèche. Il était ensuite perdu de vue. Six ans plus tard (récemment), il reconsultait en dermatologie dans les suites d'une ischémie aigue de membre sur thrombose de l'artère poplitée (sur fibrillation auriculaire). Le PPN était en rechute, avec des lésions post bulleuses du thorax, de l'avant bras gauche, des lésions croûteuses du cuir chevelu, une atteinte buccale avec dysphagie. La corticothérapie per os par prednisone était reprise à 1mg/kg/j. Une ostéoporose était diagnostiquée. On envisageait une nouvelle cure de rituximab mais des fixations pathologiques étaient découvertes sur un TEP scanner au niveau du foie, de la parotide droite, et de la surrenale gauche. La cure de rituximab a été repoussée en attendant de caractériser plus précisément ces fixations multiples. Ce bilan a été interrompu par une décompensation cardiaque sur syndrome coronarien aigu, nécessitant une angioplastie coronaire, et une mise en place de dialyse suite à un diagnostic d'insuffisance rénale chronique terminale d'origine vasculaire probable dans un contexte de rein unique (possible part de hyalinose segmentaire et focale secondaire à une réduction néphrogénique). Quelques jours plus tard le patient était hospitalisé en réanimation pour bactériémie à Staphylocoque aureus méticilline sensible secondaire à une thrombophlébite superficielle septique de la veine céphalique gauche, sur infection de cathéter. Le patient est donc actuellement uniquement traité par prednisone 0,3mg/kg pour son pemphigus paranéoplasique, et présente des défaillances viscérales multiples. Il présente depuis sa revascularisation coronaire, une dyspnée persistante, avec toux, expectorations bronchiques. Un bilan pneumologique est en cours.

## RESUME

**Contexte :** Le pemphigus paranéoplasique (PPN), est une maladie très rare, de mauvais pronostic associant un pemphigus, particulier par certains critères cliniques, immunologiques et histologiques, à une néoplasie.

**Méthodes :** Nous avons rétrospectivement analysé les dossiers de patients présentant un PPN dans la région Poitou-Charentes entre 2000 et 2015.

**Résultats :** Sept patients présentaient 9 néoplasies (un lymphome, un mélanome et 7 carcinomes) diagnostiquées de 4 mois avant à 25 mois après l'apparition de lésions cutanées (6/7) et/ou muqueuses (6/7) polymorphes. L'examen histologique révélait une acantholyse épidermique (7/7), des nécroses kératinocytaire (4/7), et une dermite lichénoïde d'interface (5/7). On mettait en évidence des dépôts d'IgG et de C3 intercellulaires ou le long de la jonction dermo-épidermique en immunofluorescence (IF) directe (7/7), des anticorps anti-substance intercellulaire en IF indirecte sur vessie de rat (4/6), un immunotransfert reconnaissant les cibles du PPN (2/4). La durée du suivi allait de 1-132 mois, la survie à 1 an était de 85,7%.

**Discussion :** Les présentations cliniques et histopathologiques observées chez nos patients sont polymorphes, avec un chevauchement entre les manifestations cliniques et histologiques de PPN et de pemphigus classique. Le pronostic est meilleur dans notre série que dans la littérature. Les néoplasies associées sont diverses. Il semble y avoir des associations fortuites de pemphigus à des néoplasies, de meilleur pronostic que les véritables PPN. Un nouveau consensus pour les critères diagnostiques du PPN est nécessaire, qui aiderait les praticiens à mieux diagnostiquer le PPN et créer des séries homogènes pour des études pronostiques ou des essais thérapeutiques.

## **ABSTRACT**

**Context:** Paraneoplastic pemphigus (PNP) is a rare condition associated with poor prognosis. It associates polymorphic mucocutaneous manifestations with neoplasia. Diagnosis is difficult because of the various clinical and histological features and the lack of specificity of the immunological examinations.

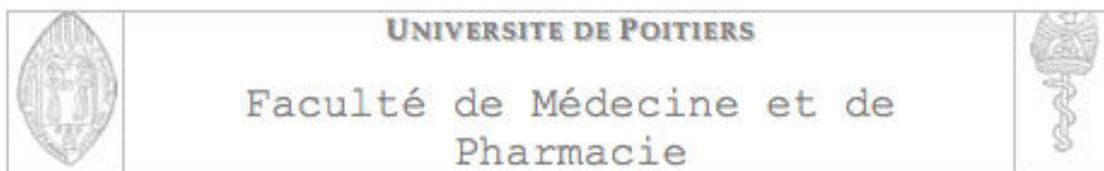
**Methods:** We retrospectively analyzed the records of patients presenting with PNP in the Poitou-Charentes region between 2000 and 2015.

**Results:** Seven patients were included. They had 9 neoplasias (1 lymphoma, 1 melanoma, and 7 carcinomas) diagnosed from 4 months before to 25 months after the occurrence of cutaneous (6/7) and/ or mucosal (6/7) polymorphic lesions. Histological examination revealed epidermal acantholysis (7/7), keratinocytic necrosis (4/7), and interface lichénoid dermatitis (5/7). Intercellular deposits of IgG and C3 or along the dermo-epidermal junction were detected with direct immunofluorescence (IF) (7/7). Four of 6 tested patients had positive indirect IF on epithelium rat bladder, and immunoblot recognized the targets of PNP in 2 of 4 tested patients. Follow-up range from 1-132 months with a one year survival of 85.7%.

**Discussion:** The clinical and histopathological presentations observed in our patients are polymorphic, with an overlap between the clinical and histological features of PNP and classical pemphigus. Prognosis and survival seem to be better in our series than in the literature. It is possible that in some cases, the association of pemphigus with neoplasia was fortuitous and could explain the better prognosis.

A new consensus for the diagnostic criteria is needed for PNP, to help practitioners to better diagnose it, and create homogeneous series for prognostic or therapeutic trials.

## SERMENT



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 !

