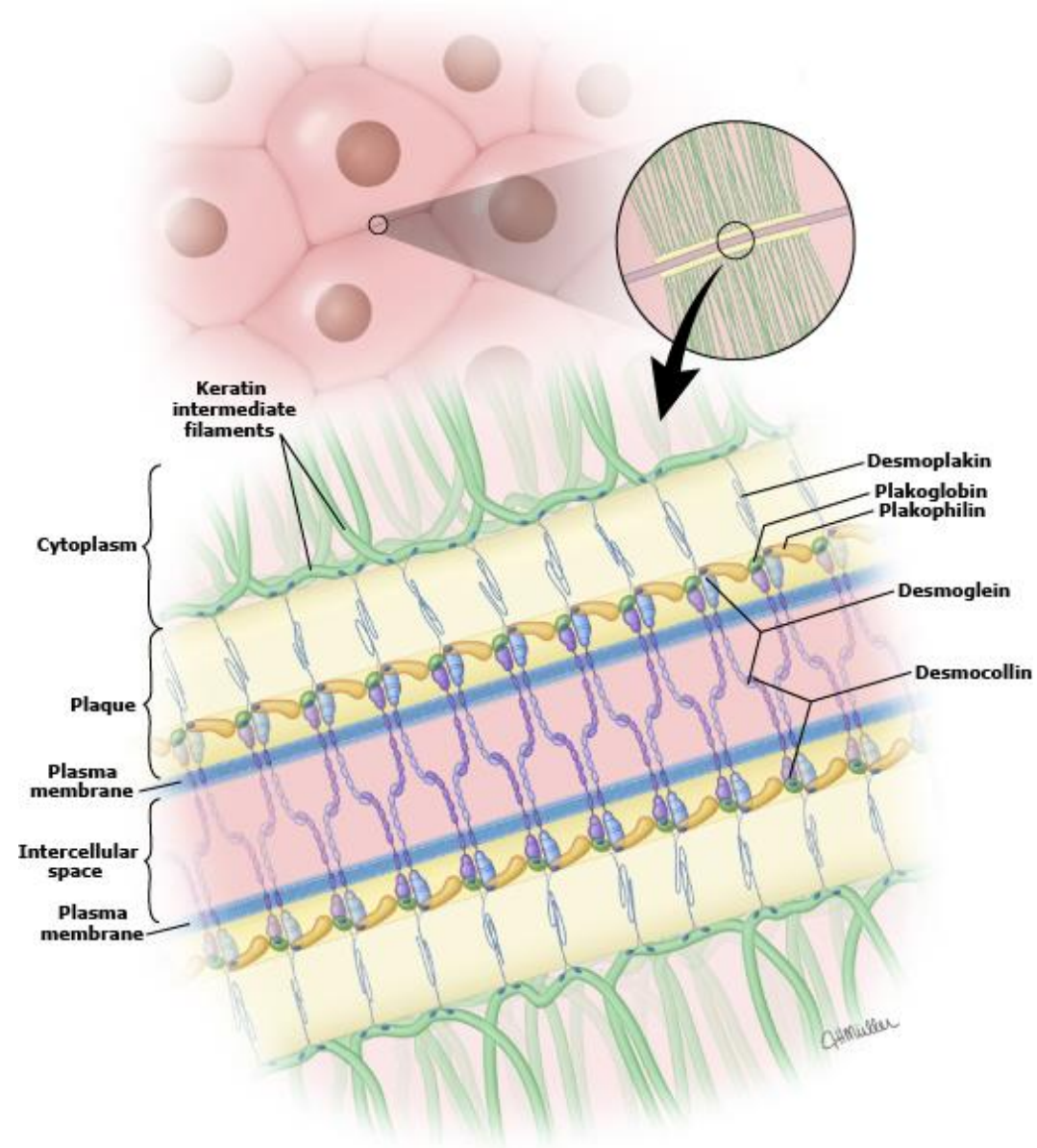


Pemphigus

Pemphigus vulgaire
(profond)

Clivage intra épidermique



Epidémiologie

- Rare
- Adultes entre 40 et 60 ans, hommes=femmes
- 0,1 à 0,5 pour 100.000 personnes par an en moyenne
- Populations plus à risque: juifs ashkénazes, Inde, sud est de l'Europe et Moyen Orient

Physiopathologie

- Mal connue
- Anticorps de type IgG dirigés contre la desmogléine 3 (pemphigus vulgaire) ou 1 et 3 (pemphigus cutanéomuqueux) (glycoprotéines de la cadhérine) à l'origine d'un clivage interkératinocytaire
- Possibilités d'anticorps anti desmocolline 3
- Théorie sur case reports de l'implication d'alimentation: ail, poivre noir, oignons, vin rouge, poireau

Pemphigus induit

- Médicaments à **groupement thiol++++** au premier rang desquels:

D-pénicillamine, Trovolol® (utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde, maladie de Wilson, intoxication au plomb)

Captopril (utilisé dans l'HTA)

Pemphigus induits

Médicaments à groupement thiol	Médicaments sans groupement thiol
D-pénicillamine	Céphalosporines
Captopril	Ethambutol
Pyritinol	Isoniazide
Tiopronine	Rifampicine
Carbimazole	Aminophénazone
Penicilline	Aminopyrine
Piroxicam	Phénylbutazone
	Enalapril
	Héroïne
	Phénobarbital
	Isotrétinoïne
	Propranolol
	Levodopa
	Acenocoumarol
	Interférons
	Progesterone

Clinique

- **Erosions** muqueuses buccale++: souvent premier site atteint
- Atteinte conjonctive, nasale, œsophagienne, vulvaire et anale
- Atteinte cutanée: **bulles flasques** à contenu clair sur peau non érythémateuse peu ou pas prurigineuses
- **Nikolsky positif**
- Erosions post bulleuses
- Topographie: points de pression, plis, visage, cuir chevelu et extrémités



Collection Professeur Delaporte, CHRU Lille



Collection Professeur Delaporte, CHRU Lille







Collection Professeur Delaporte, CHRU Lille

Forme particulière de pemphigus vulgaire: pemphigus végétant

- Présence de plaques végétantes
- Atteinte des grands plis et de la face++
- 2 formes:
 - Pemphigus végétant de Neumann: plaques végétantes évoluent classiquement vers un pemphigus vulgaire classique
 - Pemphigus végétant de Hallopeau: plaques végétantes non précédées de bulles, habituellement localisées dans les grands plis.





Collection Professeur Delaporte, CHRU Lille



Evaluation sévérité clinique pemphigus: Pemphigus Disease Area Index (PDAI)

Skin	Activity		Damage
Anatomical Location	Erosion/Blisters or new erythema		Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion
	0 absent 1 1-3 lesions, up to one >2 cm in any diameter, none > 6 cm 2 2-3 lesions, at least two > 2 cm diameter, none > 6cm 3 >3 lesions, none > 6 cm diameter 5 >3 lesions, and/or at least one >6 cm 10 >3 lesions, and/or at least one lesion >16 cm diameter or entire area	Number lesions if ≤ 3	0 absent 1 present
Ears			
Nose			
Rest of the face			
Neck			
Chest			
Abdomen			
Back, buttocks			
Arms			
Hands			
Legs			
Feet			
Genitals			
Total skin	/120		/12

Scalp

Scalp	Erosion/Blisters or new erythema	Number lesions if ≤ 3	Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion
	0 absent 1 in one quadrant 2 two quadrants 3 three quadrants 4 affects whole skull 10 at least one lesion > 6 cm		0 absent 1 present
Total Scalp (0-10)	/10		/1

Mucous membrane

Anatomical Location	Erosion/Blisters	Number lesions if ≤ 3
	0 absent 1 1 lesion 2 2-3 lesions 5 >3 lesions or 2 lesions >2 cm 10 entire area	
Eyes		
Nose		
Buccal mucosa		
Hard palate		
Soft palate		
Upper gingiva		
Lower gingiva		
Tongue		
Floor of mouth		
Labial bucosa		
Posterior pharynx		
Anogenital		
Total Mucosa	/120	

Total Activity Score:

Total Damage Score

Pemphigus vulgaire léger: PDAI<15

Pemphigus vulgaire modéré: 15<PDAI<45

Pemphigus vulgaire sévère: PDAI>45

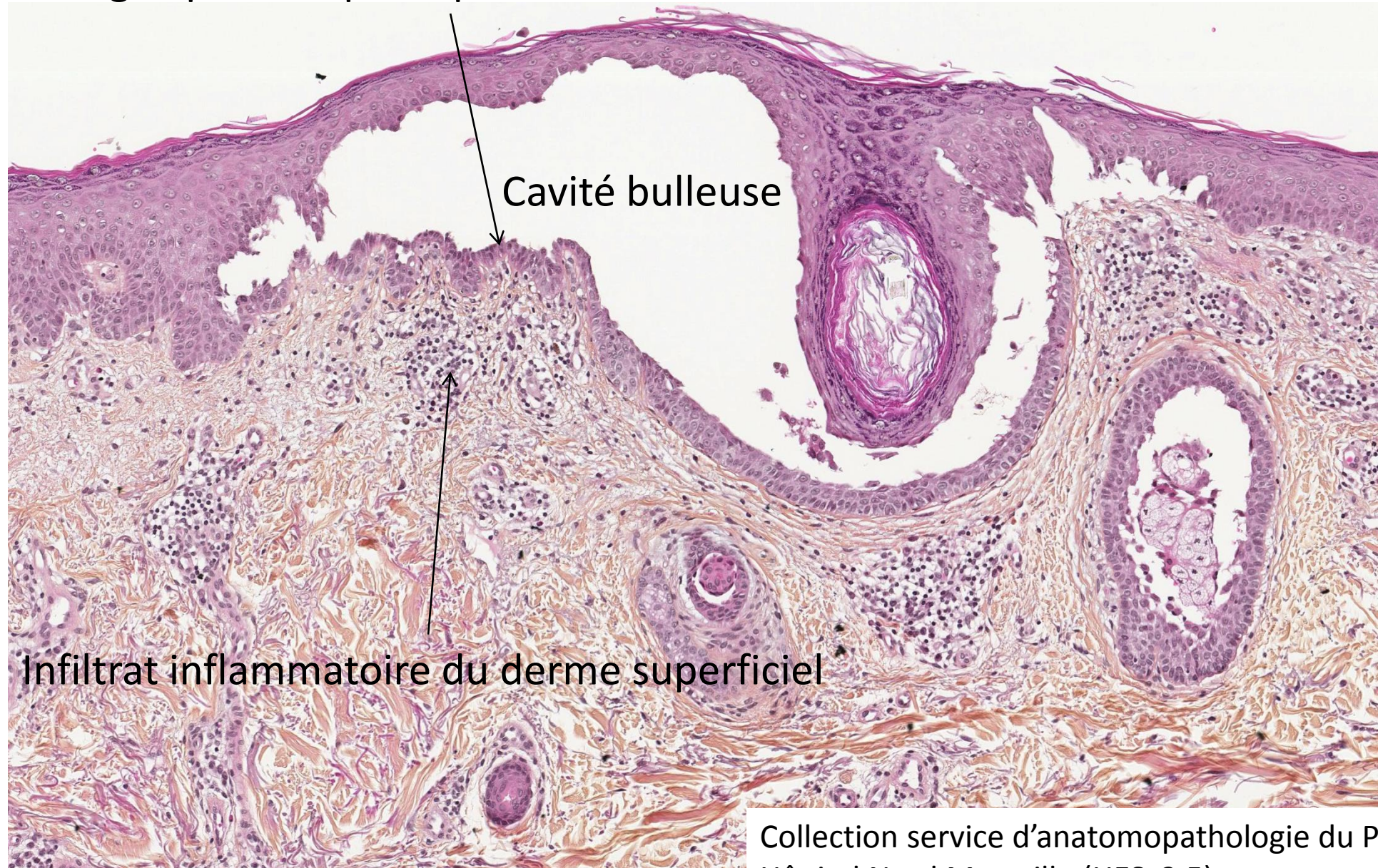
Biologie

- Immunofluorescence indirecte sur peau humaine normale: anticorps anti substance inter cellulaire positifs dans 80% des cas (peut être remplacé par ELISA avec anticorps anti desmogleine 1 ou 3 si disponible)
- Immunoblot: anticorps anti desmogléine 1 (165kDa) et/ou 3(130kDa)

Histologie d'une lésion bulleuse

- Clivage intra épidermique avec acantholyse dans la zone supra-basale
- Respect de kératinocytes basaux le long de la membrane basale donnant un aspect « en pierre tombale »
- Infiltrat dermique péri-vasculaire avec présence d'éosinophiles

Clivage épidermique supra-basal

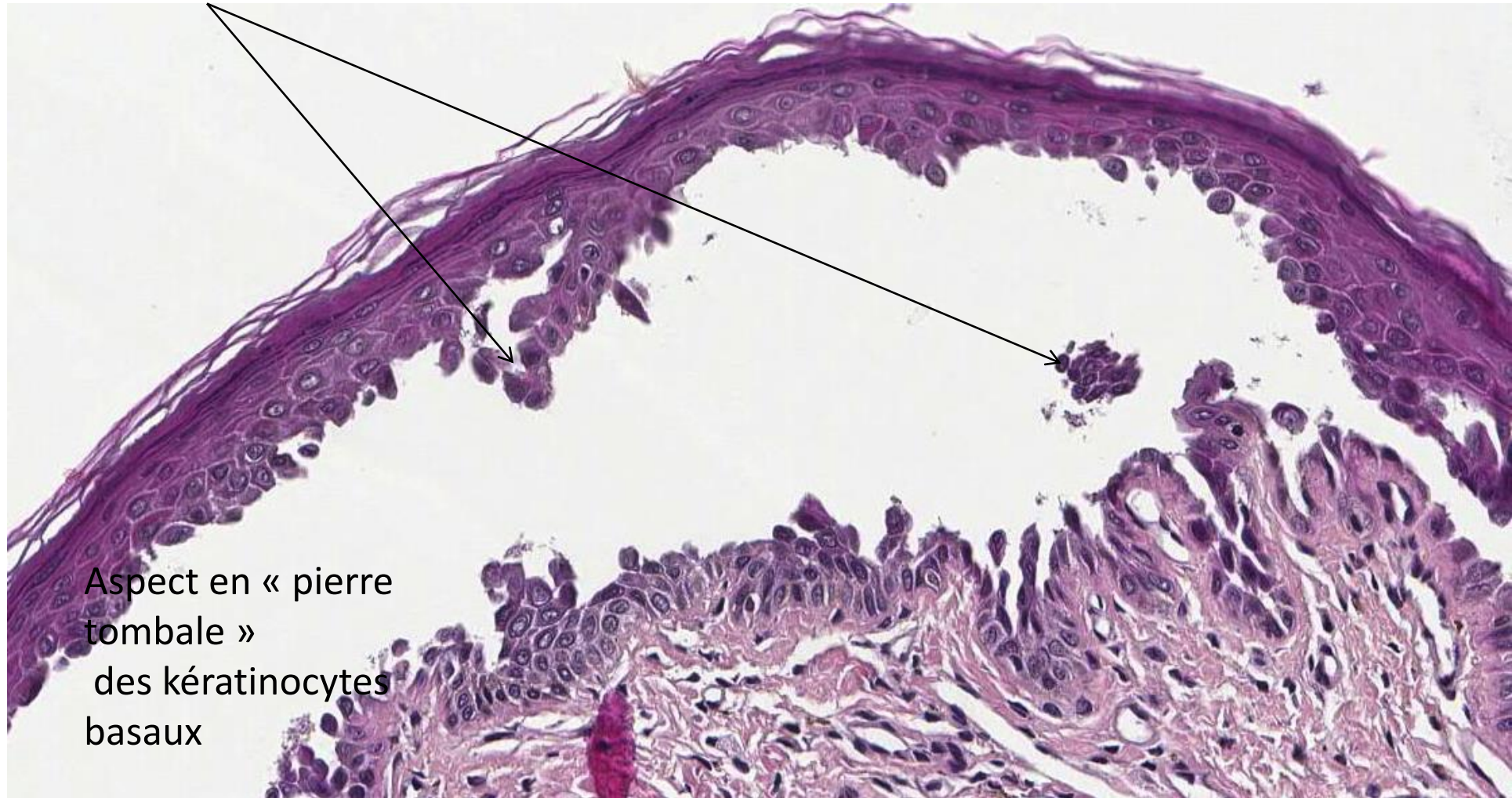


Cavité bulleuse

Infiltrat inflammatoire du derme superficiel

Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA,
Hôpital Nord Marseille (HESx2,5)

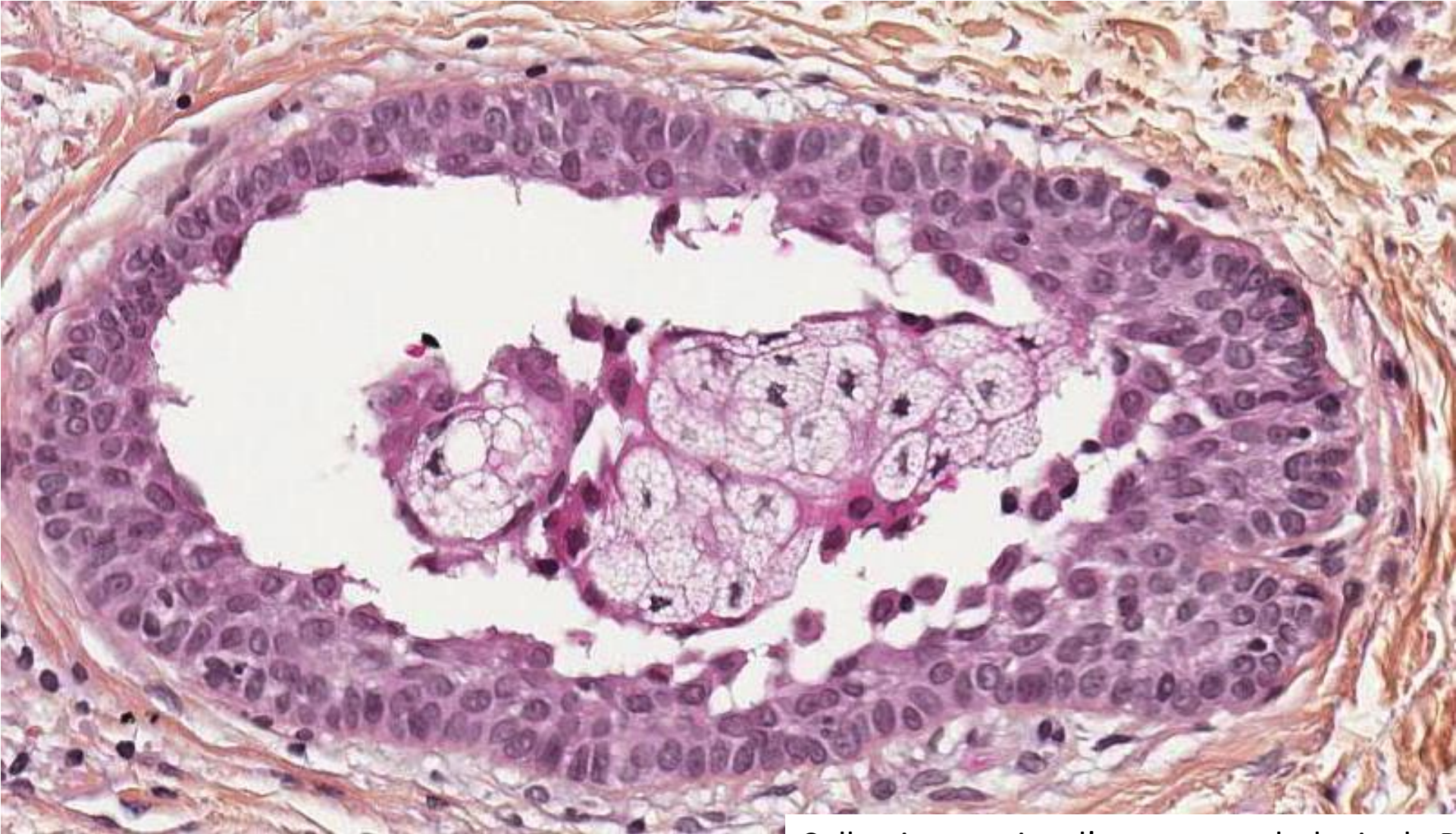
Acantholyse = perte de la cohésion interkératinocytaire



Aspect en « pierre tombale »
des kératinocytes
basaux

Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA,
Hôpital Nord Marseille (HESx4)

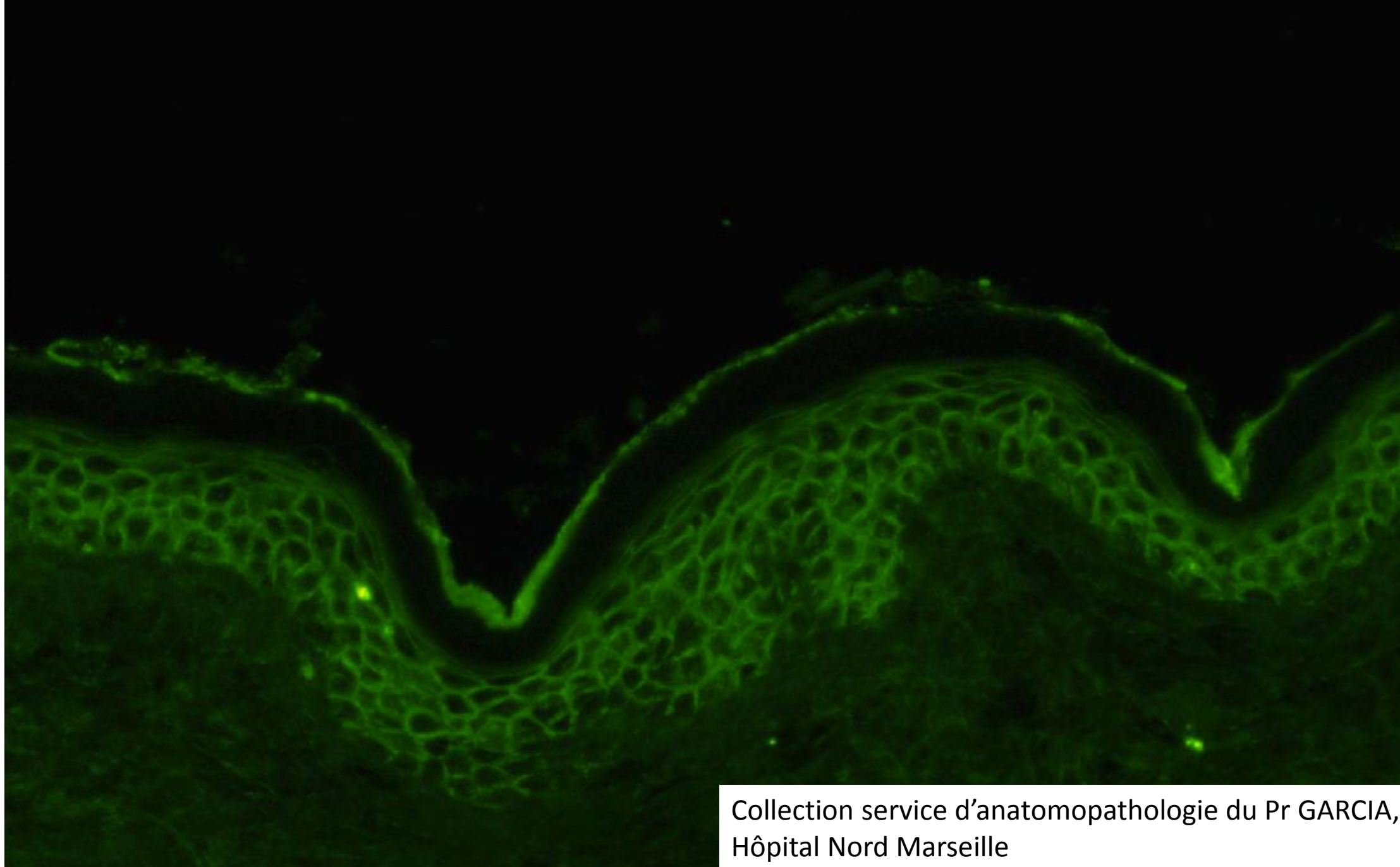
Acantholyse au niveau d'un follicule pileux



Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA,
Hôpital Nord Marseille (HESx10)

Immunofluorescence directe sur peau péri bulleuse

- Dépôts d'IgG et de C3 interkératinocytaires
- Aspect caractéristique en « résille » ou « mailles de filet »
- Si négative, chercher un pemphigus médicamenteux



Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA,
Hôpital Nord Marseille

Traitements si pemphigus vulgaire peu sévère

- Dermocorticoïdes forts ou
- Corticothérapie générale 1mg/kg/j ou
- Protocole de « lever faible »: mycophénolate mofétil 2g/j ou azathioprine 100mg/j et prednisone 40mg 1j/2
- Si évolution >3 mois et retentissement qualité de vie: Rituximab 1g J0 J15 +/- corticothérapie générale avec décroissance rapide

Traitements pemphigus vulgaire modéré à sévère

- Rituximab en première intention+ corticothérapie générale (ou seul si contre indication) 1mg/kg/j avec décroissance sur 6 mois
- Si contre indication au rituximab: corticothérapie générale + immunosuppresseur (mycophénolate mofétil ou azathioprine ou methotrexate)

Soins associés

- Antalgiques
- Bains apaisants (amidon de blé)
- Dermocorticoïdes
- Pansements gras sur lésions érosives
- Pour lésions muqueuses: bains de bouche avec prednisone effervescent, gel avec anesthésique local

Pemphigus foliacé/séborrhéique
(superficiel)

Epidémiologie

- Plus rare que le pemphigus vulgaire
- Mais endémique avec incidence > pemphigus vulgaire en Afrique du Nord, Turquie et Amérique du Sud (« Fogo Selvagem » du Brésil)
- Peut affecter les enfants dans ces zones endémiques

Physiopathologie

- Mal connue également
- **Anticorps anti desmogléine 1**

Clinique

- Pas (ou peu) d'atteinte muqueuse
- Bulles fugaces
- Lésions **squamo-crouteuses**
- **Nikolsky positif**
- Dans les zones séborrhéiques pour le pemphigus séborrhéique ou diffus pour le pemphigus foliacé



Collection Professeur Delaporte, CHRU Lille





Collection Professeur Delaporte, CHRU Lille



Collection Professeur Delaporte, CHRU Lille



Collection Pr Berbis, Hopital Nord Marseille





Collection Pr Berbis, Hopital Nord Marseille

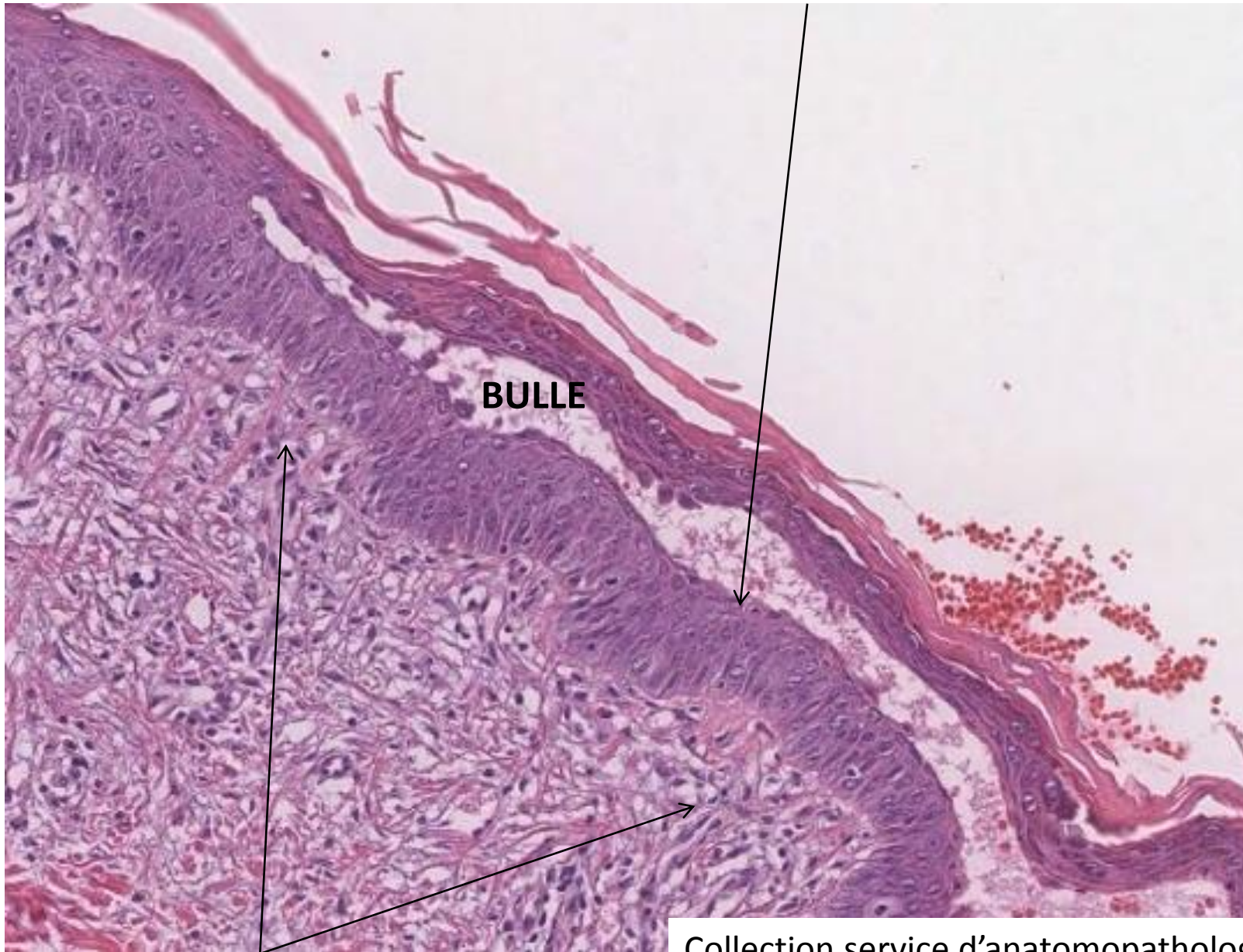
Biologie

- Immunofluorescence indirecte sur peau normale: anticorps anti substance inter cellulaire positifs
- ELISA ou Immunoblot: anticorps anti desmogléine 1 positifs

Histologie

- Clivage acantholytique dans la partie superficielle du corps muqueux, sous la couche cornée
- Infiltrat inflammatoire du derme superficiel de PNN et éosinophiles

Clivage intra-épidermique superficiel

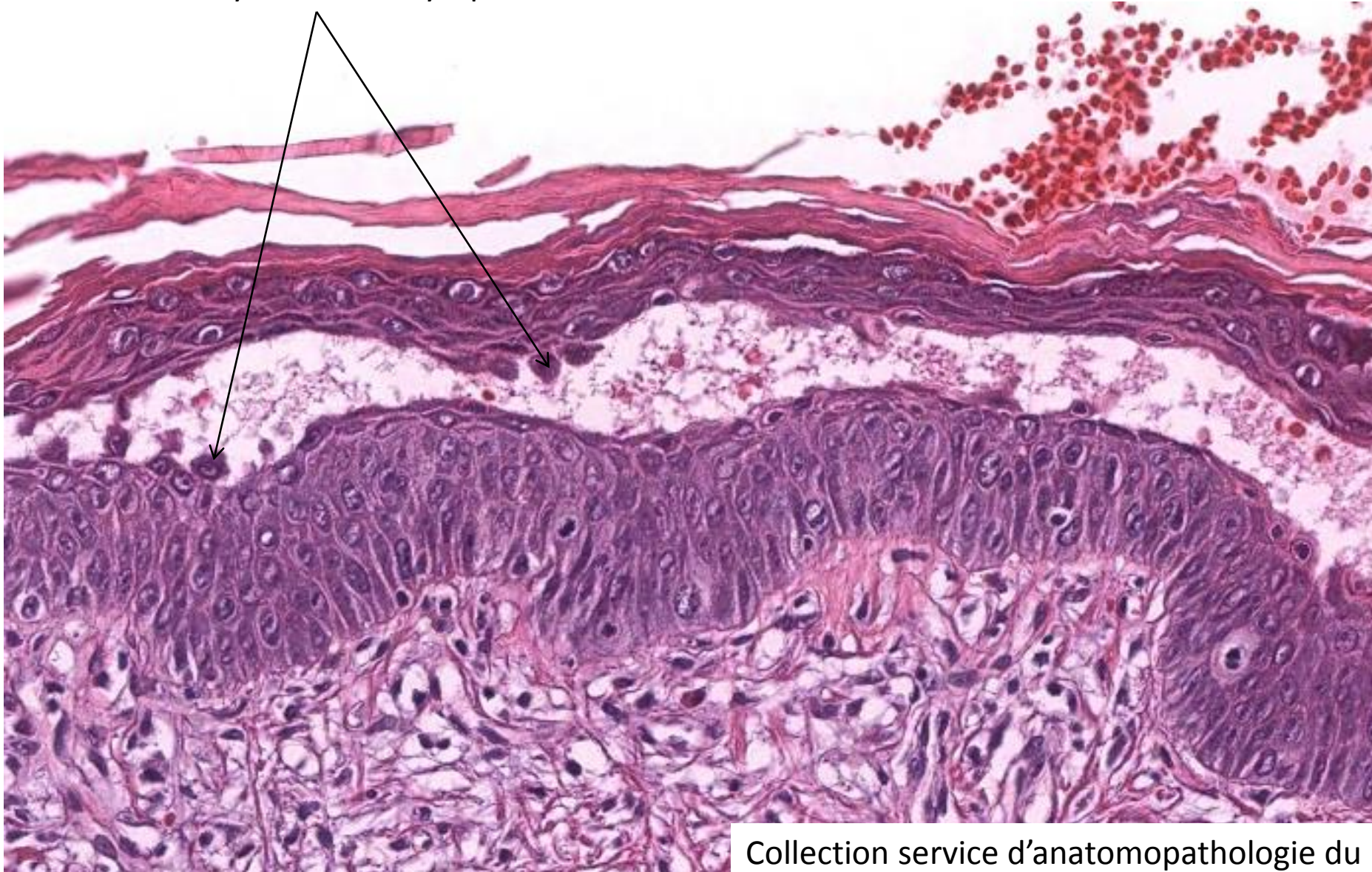


BULLE

Infiltrat inflammatoire derme superficiel

Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA,
Hôpital Nord Marseille (HESx8)

Kératinocytes acantholytiques



Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA,
Hôpital Nord Marseille (HESx100)

Immunofluorescence directe sur peau péribulleuse

Idem que pour le pemphigus vulgaire

Traitements pemphigus superficiel peu sévère

- En première intention: Dapsone
- Dermocorticoïdes
- Corticothérapie générale 1mg/kg/j
- Protocole de « lever faible »: mycophénolate mofétil 2g/j ou azathioprine 100mg/j et prednisone 40mg 1j/2
- Si échec: Rituximab +/- corticothérapie générale 0,5mg/kg/j avec décroissance rapide

Traitements pemphigus superficiel modéré à sévère

- Idem que pemphigus vulgaire
- Rituximab en première intention+ corticothérapie générale (ou seul si contre indication) 1mg/kg/j avec décroissance sur 6 mois
- Si contre indication au rituximab: corticothérapie générale + immunosuppresseur (mycophénolate mofétil ou azathioprine ou methotrexate)

Surveillance dans pemphigus superficiel et profond

- Suivi clinique: érosions cutanées et muqueuses, PDAI
- Suivi biologique: **activité corrélée au taux d'anticorps**
- But: anticorps indétectables
- Dosage anticorps à M3, M6 et tous les 6 mois si rechute

Bibliographie

- Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol* 2011 Jul-Aug;29(4):432-6
- Brenner S, Wohl Y. A survey of sex differences in 249 pemphigus patients and possible explanations. *Skinmed*. 2007 Jul-Aug;6(4):163-5
- Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, et al. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999 Feb;40(2 Pt 1):167-70
- Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol* **1998** May-Jun;16(3):393-7
- Maruani A, Machet MC, Carlotti A, et al. Immunostaining with antibodies to desmoglein provides the diagnosis of drug-induced pemphigus and allows prediction of outcome. *Am J Clin Pathol* 2008 Sep;130(3):369-74
- Mustafa MB, Porter SR, Smoller BR, Sitaru C. Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases. *Autoimmun Rev* 2015 Oct;14(10):930-51
- Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, et al. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013 Jul-Aug;31(4):374-381
- Meyer N, Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev* 2010 Mar;9(5):A379-82
- Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, et al. Endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem): II. Current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol* 1989 Jan;92(1):4-12
- James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin* 2011 Jul;29(3):405-12
- PNDS mai 2018: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_pemphigus.pdf