

**Académie d'Orléans –Tours**

Université François-Rabelais

**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

Année 2011.

N°

**Thèse**

*pour le*

*DOCTORAT EN MEDECINE*

**Diplôme d'Etat**

**Par**

***THIMON Sylvie***

***Née le 5 Juin 1978 à Fort de France***

**Présentée et soutenue publiquement le 30 Novembre 2011**

*TITRE : Pemphigus radio-induits, à propos d'un cas et revue systématique de la littérature*

Jury

**Président de Jury : Monsieur le Professeur LORETTE Gérard**

**Membres du jury : Monsieur le Professeur MACHET Laurent**

**Monsieur le Professeur VAILLANT Loïc**

**Madame le Docteur PERRINAUD Adeline**

**Madame le Docteur MARUANI Annabel**

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

Professeur Dominique PERROTIN

**VICE-DOYEN**

Professeur Daniel ALISON

**ASSESEURS**

Professeur Christian ANDRES, Recherche  
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens  
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue  
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie  
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

**SECRETAIRE GENERALE**

Madame Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) - 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Professeur Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972  
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994  
Professeur Jean-Claude ROLLAND - 1994-2004

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Alain AUTRET  
Professeur Jean-Claude BESNARD  
Professeur Patrick CHOUTET  
Professeur Guy GINIES  
Professeur Olivier LE FLOCH  
Professeur Chantal MAURAGE  
Professeur Léandre POURCELOT  
Professeur Michel ROBERT  
Professeur Jean-Claude ROLLAND

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER - Ph. BAGROS - G. BALLON - P. BARDOS - J. BARSOTTI  
A. BENATRE - Ch. BERGER - J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI  
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER - M. JAN - P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - J. LANSAC  
J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN  
J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD  
Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDÉLLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE  
J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mines	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Lotc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Frank	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Derma-to-Vénérologie
	MACHET Laurent	Derma-to-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	NIVET Hubert	Néphrologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATA T Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Frank	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
	TOUTAIN Anneck	Génétique
	VAILLANT Lotc	Derma-to-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique Médecine Générale  
LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale  
MALLE T Donatien Soins palliatifs  
POTIER Alain Médecine Générale

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRACTIENS HOSPITALIERS

Mme ARBEILLE Brigitte Biologie cellulaire  
M. BARON Christophe Immunologie  
Mme BAULIEU Françoise Biophysique et Médecine nucléaire  
M. BERTRAND Philippe Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication  
Mme BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle Biologie cellulaire  
M. BOISSINOT Eric Physiologie  
MM. BRILHAULT Jean Chirurgie orthopédique et traumatologique  
CORTESE Samuele Pédiopsychiatrie  
Mmes DUFOUR Diane Biophysique et Médecine nucléaire  
EDER Véronique Biophysique et Médecine nucléaire  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et Cytologie pathologiques  
GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière  
M. GIRAUDEAU Bruno Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication  
Mme GOUILLEUX Valérie Immunologie  
MM. GUERIF Fabrice Biologie et Médecine du développement et de la reproduction  
GYAN Emmanuel Hématologie, transfusion  
M. HOARAU Cyrille Immunologie  
M. HOURIOUX Christophe Biologie cellulaire

10 Bvd Tonnelié-B.P.3223-37032-TOURS CEDEX 1-Tél.02-47-36-60-04-FAX.02-47-36-60-99/3

Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHANT-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.M	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

#### MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annie	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Mael	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	ROBERT Jean	Médecine Générale
----	-------------	-------------------

#### CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

#### CHARGES D'ENSEIGNEMENT

##### *Pour l'Ecole d'Orthophonie*

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

##### *Pour l'Ecole d'Orthoptie*

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

##### *Pour l'Ethique Médicale*

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

# REMERCIEMENTS

A mon maître et président du jury

**Monsieur le Professeur Gérard LORETTE**

PU, PH

Je vous remercie d'avoir toujours été disponible lorsque je vous sollicitais.

J'ai pu apprécier vos immenses qualités humaines et professionnelles.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Veillez trouver en ces quelques mots toute ma reconnaissance et mon plus profond respect

A mon maître et directeur de thèse

**Monsieur le professeur Laurent MACHET**

PU, PH

Je te remercie de ton aide précieuse et surtout de ta confiance dans l'élaboration de ce travail.

Ta disponibilité et ta gentillesse t'honorent.

Tu me fais l'honneur de diriger ce travail.

Sois assuré de toute mon estime et de mon plus profond respect.

A mon maître et juge

**Monsieur le professeur Loïc VAILLANT**

PU, PH

J'ai pu apprécier vos qualités humaines et votre sens clinique lors de nos trop brèves rencontres.

Vous me faites l'honneur de votre présence dans ce jury.

Soyez assuré de toute mon estime et de mon plus profond respect.

A mon juge

**Madame le Docteur Adeline PERRINAUD**

PH

Ta gentillesse et ta disponibilité sont indéfectibles.

Tu es un modèle pour moi et une amie très chère à mes yeux.

Tu me fais l'honneur de ta présence dans ce jury.

Sois assurée de toute ma gratitude et de mon plus profond respect.

A mon juge

**Madame le docteur Annabel MARUANI**

MCU, PH

La richesse de tes connaissances et ta gentillesse forcent le respect.

Tu me fais l'honneur de ta présence dans ce jury.

Sois assurée de toute mon estime et de mon plus profond respect.

### **A mes parents**

Votre éducation est ma plus grande richesse.

Votre soutien précieux et indéfectible me porte chaque jour.

Vous êtes un exemple pour moi.

Je vous dois tout, je vous aime très fort.

### **A Patrick, Lydia et Sophie**

Ma fratrie adorée, vous êtes, chacun à votre manière un pilier de ma vie.

Vous m'apportez tant de choses.

Je vous aime infiniment.

### **A Jolène, Didier et Corinne**

Votre soutien et votre présence sont inestimables.

### **A Nolhan, Véronique et Pierrick**

Vous êtes un vrai rayon de soleil qui illumine ma vie.

Je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour votre soutien.

### **A Marlette, Annie, Michel, Sonia et Mélanie**

Je vous remercie de votre affection et de votre soutien.

### **A Marie Thérèse**

Ma grand-mère adorée, merci de ta profonde gentillesse.

### **A Pierre**

Mon grand père qui sait à chaque fois me donner ou me redonner le sourire.

**A Pierrot**

Mon parrain, avec toute mon affection.

**A Christian DERANCOURT**

Je te remercie vivement de ton soutien, et de ton enthousiasme.

**A Nadia**

Mon amie de toujours.

**A Ketty et Yvelise**

Mes nouvelles amies.

**A Marie Gabrielle PERINA**

J'ai un profond respect pour toi, ta gentillesse est inestimable

**A Simone DE THORE**

Ton humour décapant, ton énergie, ton ardeur, m'inspirent chaque jour.  
avec toute mon affection.

**A l'équipe de Vernes Monrose**

Pour votre soutien sans faille et pour avoir supporté sans cesse mes « ralleries ».

**Aux équipes soignantes des services de Dermatologie de Tours, d'Orléans et de Fort de France**

Merci pour votre accueil chaleureux

**A Emil**

Merci de ta gentillesse et de ta disponibilité

**A Dimitri**

Que je suis heureuse de t'avoir rencontré !

## **Pemphigus radio-induits**

### **Description d'un cas et revue systématique de la littérature**

# TABLE DES MATIERES

## **A-Introduction.....17**

## **B-Observation..... 28-32**

## **C : Pemphigus, pemphigus induits et dermatoses radio-induites : état de la question.....23-33**

### **C1- PEMPHIGUS**

#### **1. ÉPIDÉMIOLOGIE**

#### **2. FORMES CLINIQUES**

- Pemphigus profonds
- Pemphigus superficiels
- Autres formes de pemphigus

#### **3. PHYSIOPATHOLOGIE**

- Le pemphigus : maladie auto-immune anti desmogléine
- ELISA : outil diagnostique et de suivi
- Théorie de la compensation des desmogléines

### **C2-PEMPHIGUS INDUITS..... 34-41**

#### **1. LES FACTEURS EXOGENES**

- Les traumatismes
- UVB et PUVA
- Les infections
- Facteurs de contacts
- Alimentation et pemphigus
- Le stress

#### **2. LES PEMPHIGUS INDUITS PAR LES MEDICAMENTS**

- Les médicaments en cause
- Mécanisme d'action
- Clinique des pemphigus médicamenteux
- Interféron-gamma release test

### **C3- LA RADIOTHERAPIE PEUT-ELLE CONTRIBUER A L'ACQUISITION D'UNE AUTOIMMUNITE.....43-47**

#### **1. GENERALITES : COMPLICATIONS CUTANÉES DE LA RADIOTHERAPIE**

- Radiobiologie de la peau
- Principales dermatoses radio-induites

- 2. PEMPHIGOIDE BULLEUSE RADIO-INDUITE
  - Généralités
  - Mécanismes physiopathologiquesTraitement des pemphigoïdes bulleuses radio-induite

**D : Pemphigus radio-induit : revue systématique de la littérature..... 48-57**

- 1- Matériels et méthodes
  - Identifications des articles
  - Sélections des articles
- 2- Résultats
- 3- Discussion

**E : Conclusion..... 58**



## A-Introduction

Le pemphigus est une maladie auto-immune spécifique d'organe. Elle appartient aux maladies bulleuses de la peau et des muqueuses. Elle se caractérise par la présence d'anticorps circulants dirigés contre la surface des kératinocytes, entraînant une perte de cohésion interkératinocytaire.

Histologiquement on observe une acantholyse et un clivage intra-épidermique. Les pemphigus profonds sont caractérisés par la prédominance des lésions muqueuses, l'existence d'un clivage intra-épidermique profond supra-basal et d'anticorps anti-desmogléine 3. Les pemphigus superficiels comportent des lésions cutanées érythémateuses et squameuses, peu d'atteintes muqueuses, le clivage est situé sous la couche cornée et les anticorps sont dirigés contre la desmogléine 1.

Le mécanisme de l'acquisition de l'auto-immunité contre les antigènes cibles n'est pas complètement connu, mais des facteurs favorisants, environnementaux, génétiques, infectieux, médicamenteux, tumoraux, ont été rapportés.

Nous avons dans le service de Dermatologie du CHU de Tours, pris en charge une patiente traitée par radiothérapie pour un cancer du sein et qui a développé un pemphigus prédominant nettement dans la zone irradiée, ce qui était très particulier. Deux problèmes sont posés : 1) le lien avec la néoplasie car des pemphigus paranéoplasiques ont été rapportés et que la radiothérapie est essentiellement utilisée dans le traitement de cancers et 2) le rôle potentiel des radiations car des pemphigus et aussi des pemphigoides bulleuses, autre maladie bulleuse auto-immune de la jonction dermo-épidermique, ont été rapportées.

Pour répondre à ces 2 questions nous avons réalisé une revue de la littérature centrée sur la physiopathologie du pemphigus et les cofacteurs favorisants l'acquisition de l'auto-immunité, puis nous sommes focalisé plus particulièrement sur la radiothérapie comme agent déclenchant du pemphigus en réalisant une revue systématique de la littérature.

## B-Observation

Une femme de 58 ans a été hospitalisée pour une éruption bulleuse évoluant depuis 2 mois. L'éruption avait débuté sur la zone pectorale droite, où elle était particulièrement importante, puis, après une quinzaine de jours des bulles étaient apparues sur le reste du corps. L'examen clinique montrait des bulles flasques et des érosions post-bulleuses sur le tronc et les membres. L'éruption était nettement plus marquée en regard du sein droit. Il existait également des érosions post-bulleuses gingivales.

Trois mois plus tôt, elle avait été traitée pour une néoplasie du sein droit (carcinome canalaire infiltrant) par tumorectomie et curage ganglionnaire axillaire. Une hormonothérapie orale avait été également instaurée (*létrozole*). Une radiothérapie externe avait été effectuée sur le lit tumoral (65 Gy en 30 séances), le creux sus claviculaire droit (45 Gy) et sur la chaîne ganglionnaire mammaire interne droite (50 Gy). L'éruption bulleuse a débuté 21 jours après la dernière séance de radiothérapie. La patiente a d'abord été traitée par une antibiothérapie orale (*pristinamycine*) et locale (*sulfadiazine argentique*) sans efficacité. Les examens biologiques de routine étaient normaux.

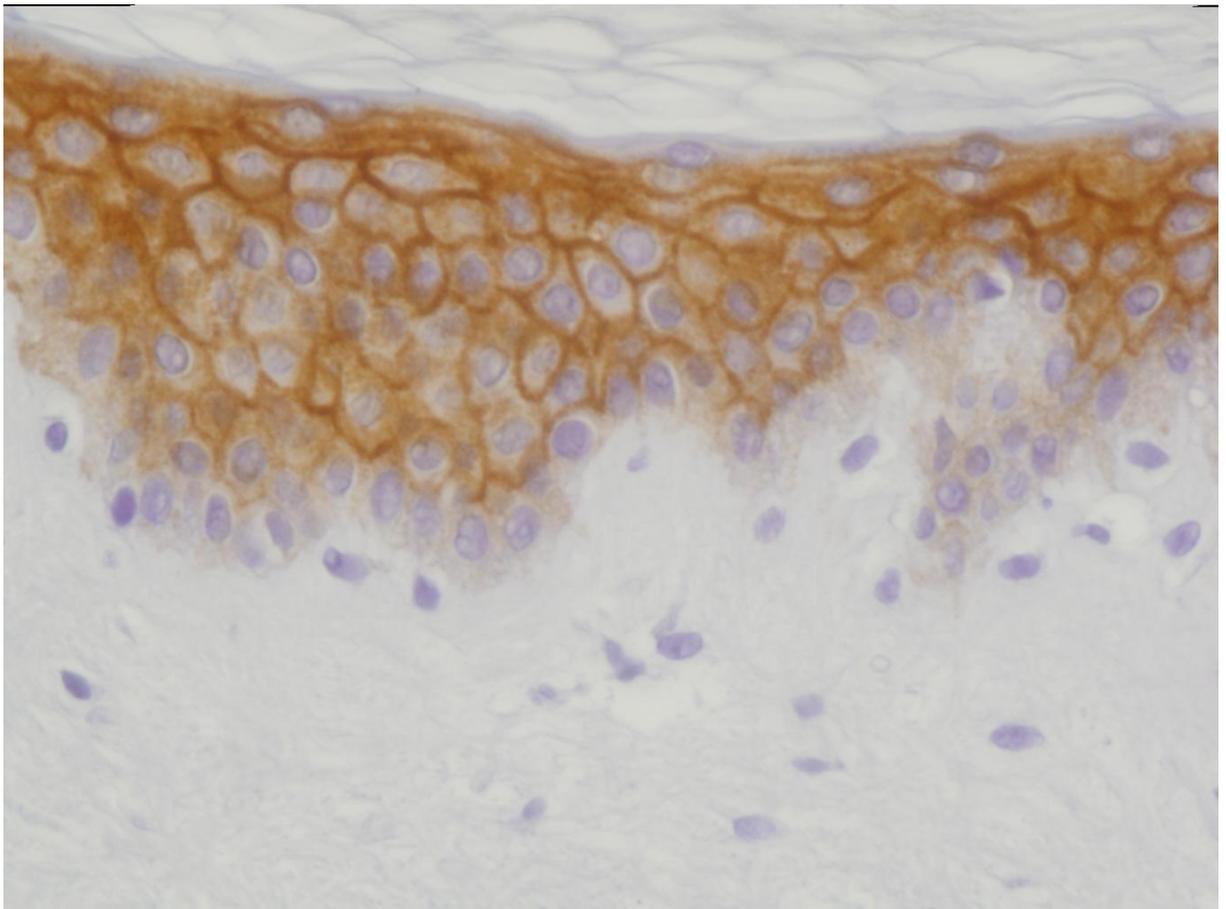


Légende : érosions post bulleuses en regard de la zone irradiée



Légende : extension des érosions post bulleuses à distance de la zone irradiée

L'examen histologique a montré une bulle intra-épidermique. L'immunofluorescence directe a révélé des dépôts inter-kératinocytaires d'IgG et de C3 de topographie supra-basale. L'immunomarquage par l'anticorps monoclonal 32-2B montrait un aspect normal, en cadre le long des kératinocytes. Le titre d'anticorps circulants anti-substance intercellulaire était élevé (1/800). Le test ELISA a mis en évidence des anticorps anti-desmogléine 3.



Légende : immunomarquage par l'anticorps 32-2B, aspect en cadre.

La mise en place d'une corticothérapie générale (prednisone 2 mg/kg/j) et de mycophénolate mofétil 2g/j (instauré du fait d'une aggravation des lésions sous corticothérapie seule) a permis une régression lente des lésions en plusieurs semaines.

Cette observation de pemphigus, dont la localisation et la chronologie sont étroitement liées à la radiothérapie d'un cancer du sein nous amène à nous poser deux questions :

- Le rôle favorisant ou inducteur de la radiothérapie?
- Le rôle favorisant ou inducteur de la néoplasie ?

Pour y répondre nous exposons dans la suite de ce travail l'état actuel des connaissances (clinique, épidémiologie, facteurs favorisants) concernant le pemphigus, et rapportons les résultats de notre revue systématique des cas de pemphigus déclenchés par la radiothérapie.

## **C- Pemphigus, pemphigus induits et dermatoses radio-induites : état de la question.**

### **C1- PEMPHIGUS**

#### **C-1-1- Epidémiologie du pemphigus**

Le pemphigus touche des sujets âgés de 30 à 50 ans en moyenne. Certains cas ont été décrits chez des enfants et chez des sujets très âgés (1). Dans la plupart des cas le sex-ratio est en faveur des femmes.

La répartition géographique du pemphigus est très inégale., faisant suspecter le rôle favorisant de facteurs génétiques ou environnementaux

L'incidence exacte est inconnue, elle est plus élevée dans les pays de basse altitude (1).

L'incidence en France est entre 1,55 et 1,7 cas par million d'habitants, en Italie est évaluée à 3 alors qu'en Tunisie elle atteint 6,7.

En Amérique Latine (Brésil, Colombie, Pérou) et en Tunisie, zones où sévit le pemphigus endémique la prévalence atteint 3% de la population.

L'incidence de la maladie est plus élevée dans certains groupes ethniques qui semblent prédisposés génétiquement (2) : juifs ashkénazes qui expriment certains types d'allèles du HLA de classe 2, les indiens, les japonais (3).

Brandsen et al. ont relevé une augmentation significative de la prévalence des maladies auto-immunes chez les parents au 1<sup>er</sup> degré des patients atteints de pemphigus et des anticorps anti-desmogléine 3 chez des parents asymptomatiques de patients atteints (4).

Certains facteurs environnementaux semblent également jouer un rôle majeur dans l'initiation du pemphigus (alimentation, médicaments, stress...)(5-8).

Les pemphigus apparaîtrait donc chez des sujets prédisposés génétiquement, soumis à l'exposition d'un ou plusieurs facteurs environnementaux.

## C-1-2- Les formes cliniques selon la profondeur du clivage

### *Les pemphigus profonds*

#### [Le pemphigus vulgaire](#)

C'est la forme la plus fréquente des pemphigus, représentant 70% des cas de pemphigus. Son incidence est estimée à 5 nouveaux cas par millions d'habitants et par an. Elle toucherait plus souvent les juifs ashkénazes (9), mais toutes les ethnies peuvent être atteintes. Le sexe ratio est de 1.

Les lésions muqueuses présentes dans 2/3 cas sont le plus souvent inaugurales. Les bulles et plus souvent les érosions post-bulleuses se localisent au niveau du palais et des gencives. Toutes les muqueuses peuvent être atteintes particulièrement l'œsophage, les muqueuses génitales, le larynx et pharynx ainsi que l'œil.

Les lésions cutanées surviennent en général après les lésions muqueuses, faites de bulles flasques et d'érosions avec un signe Nikolsky en peau péri-bulleuse et peau saine. Le prurit est peu marqué.

L'histologie montre un clivage intra-épidermique supra-basal ainsi qu'un infiltrat dermique mixte modéré.

L'immunofluorescence directe est en faveur de dépôts d'IgG et/ou de C3 à la surface des kératinocytes. La fluorescence des membranes cytoplasmiques des kératinocytes est caractéristique : en maille de filet ou en résine.

L'immunofluorescence indirecte met en évidence des anticorps anti-membrane des kératinocytes.

L'immunoblot montre de façon prédominante des anticorps dirigés contre une protéine de 130 KDa la desmogléine 3 et plus rarement une autre de 165 KDa correspondant à la desmogléine 1.

### [Le pemphigus végétant](#)

Forme particulière, végétante, de pemphigus vulgaire, on décrit deux grands aspects :

\_ de Neumann avec présence de lésions bulleuses et mamelonnées confluentes en vastes placards végétants des grands plis axillaires, inguinaux, sous mammaires interfessiers interdigitaux et ombilicaux.

\_ de Hallopeau qui est forme pustuleuse et bénigne, prenant l'aspect d'une pyodermite végétante.

### *Les pemphigus superficiels ou foliacés*

#### [Le pemphigus foliacé sporadique](#)

Cette forme correspond à 20 à 30% des cas de pemphigus.(10) Elle se caractérise par la présence de bulles et érosions post-bulleuses et croûteuses localisées dans les zones séborrhéiques. Elle évolue secondairement en l'absence de traitement vers une érythrodermie desquamative et suintante. Les muqueuses sont respectées, mais il existe une atteinte des phanères, en particulier des ongles

Une hyperéosinophilie sanguine peut être observée.

Le clivage intra-épidermique est situé dans la couche granuleuse. L'infiltrat dermique est discret. Plus tardivement, on peut trouver une hyperkératose et un œdème inter-kératinocytaire.

Les examens immunologiques sont semblables à ceux retrouvés dans le pemphigus vulgaire.

L'antigène kératinocytaire correspond à la desmogléine 1.

### Le pemphigus endémique

Il s'agit d'une forme de pemphigus foliacé décrite en Amérique du sud et principalement au Brésil et en Colombie. Ce type de pemphigus touche les enfants et les jeunes adultes des zones rurales et pauvres.

Il n'y a pas de prédisposition raciale ni de sexe(11, 12).

Les régions atteintes se superposent aux zones d'habitat d'une mouche la simulie pruinosa ou mouche noire (13). Un agent infectieux serait transmis par cette simulie. La fréquence de certains allèles du groupe HLA-DR est augmentée sous tendant une prédisposition génétique et expliquant les cas familiaux(11).

Cliniquement il existe une forme localisée constituée de vésicules et d'érosions croûteuses des zones séborrhéiques, pouvant, sur le visage faire parfois évoquer un lupus discoïde. Dans la forme généralisée, les lésions vésiculo-bulleuses puis pustuleuses, sont plus étendues, et s'associent à des signes généraux marqués.

Sur le plan histologique le clivage est intra-épidermique sous corné associé à un infiltrat mixte composé de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, puis sur des lésions plus tardives et non traitées, apparaissent une hyperkératose, une papillomatose et une hyperacanthose.

L'immunofluorescence directe montre des dépôts d'IgG et C3 identiques à ceux du pemphigus vulgaire mais en position plus superficielle.

Les anticorps sont dirigés contre la desmogléine 1.

A noter un pemphigus foliacé nord-africain a été décrit en Tunisie. Il touche principalement les jeunes femmes âgées de 25 à 34 ans, vivant comme dans le pemphigus endémique, dans des zones rurales pauvres (14).

### [Le pemphigus érythémateux de Senear-Usher](#)

Il s'agit d'une forme clinique associant une éruption bulleuse type pemphigus et des plaques érythémato-squameuses des zones séborrhéiques. La disposition lupique des lésions n'est pas rare. L'atteinte muqueuse est exceptionnelle. A noter la photosensibilité des lésions et l'intrication possible avec un lupus.

L'examen histologique montre une fente acantholitique sous cornée.

Sur le plan immunologique, des dépôts d'IgG et/ou de C3 dans la substance intercellulaire et aussi le long de la jonction dermo-épidermique (pouvant ressembler à une bande lupique) ont été décrits (15).

Dans le sérum des patients on note des anticorps anti substance intercellulaire, spécifiques de la desmogléine 1, et une positivité des facteurs antinucléaires et du facteur rhumatoïde. La VS est également accélérée.

### *Les autres formes de pemphigus*

### [Le pemphigus paranéoplasique](#)

Cette forme de très mauvais pronostic, accompagne pour la majorité les proliférations malignes hématologiques (84%), essentiellement lymphoïdes, les thymomes et la maladie de Castelman et pour 16% des proliférations malignes non hématologiques (carcinome pour le plupart d'entre elles) (16, 17). L'éruption cutanée est polymorphe et comporte des signes de pemphigus, de pemphigoïde bulleuse, des lésions à type d'érythème polymorphe, des lésions évoquant des lésions lichénoïdes ou une maladie du greffon contre l'hôte.

L'atteinte des muqueuses, premier signe de la maladie, est constante, douloureuse et étendue.

L'histologie correspond aux lésions cliniques puisque sont décrites une acantholyse supra-basale, des nécroses kératinocytaires et un infiltrat lichénoïde mixte constitué de polynucléaires neutrophiles et lymphocytaires.

L'immunofluorescence montre à la fois une fluorescence en résille péri-cytoplasmique, et des dépôts sur la zone de jonction dermo-épidermique.

Les antigènes mis en évidence en immunoblot sont nombreux : protéine de 250 kDa la desmoplakine (DSPK1), une protéine de 230 kDa l'antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse (la BPAG1) , deux protéines de 210 kDa la desmoplakine 2 (DSPK2) et l'envoplakine (ENV), une protéine de 190 kDa la périplakine (PPL), une protéine de 160 kDa la desmogléine 1 (Dsg 1), une protéine de 130 kDa la desmogléine 3 (Dsg 3) et une dernière protéine de 170 kDa récemment identifiée comme étant l'alpha-2-macroglobulin-like-1 (A2ML1) (18). En pratique les anticorps couramment retrouvés sont dirigés contre l'ENV et contre la PPL.

Au total on peut retenir ce diagnostic sur 3 critères : l'association à une prolifération lymphoïde, l'immunofluorescence indirecte et la détection d'anticorps anti envoplakine et anti périplakine.

### [Le pemphigus herpétiforme](#)

Ce type de pemphigus peut faire penser à une dermatite herpétiforme. Le prurit est constant et important et les lésions prédominent au niveau du tronc. La numération sanguine peut montrer une hyperéosinophilie.

La lésion histologique caractéristique est une spongiose à éosinophiles (et non pas des neutrophiles au sommet des papilles dermiques comme dans la DH). On peut aussi observer un aspect de pemphigus vulgaire.

L'immunologie montre des dépôts d'IgG et/ou de C3 en cadre intra-épidermique.

L'immunoblot montre le plus souvent des anticorps dirigés contre la desmogléine 3.

#### [Le pemphigus à IgA](#)

Il s'agit d'une entité décrite assez récemment, une soixantaine de cas ont été décrits dans la littérature (19). Il existe une légère prédominance féminine. L'âge médian est de 53 ans

Cliniquement on retrouve une éruption vésiculo-pustuleuse subaigüe, parfois associée à des plaques érythémateuses, localisée principalement au tronc et aux extrémités. La muqueuse buccale est rarement touchée (20).

La biopsie cutanée montre un infiltrat riche en polynucléaires neutrophiles intra-épidermiques ou sous cornés. L'acantholyse est inconstante et le plus souvent discrète (21).

L'immunofluorescence directe montre des dépôts d'IgA en maille de filet péri-kératinocytaires.

Les auto-anticorps sériques sont retrouvés chez 50% des patients et sont dirigés contre des composants des desmosomes soit de la desmocolline, soit des desmogléines 1 et 3.

### C1-3- Physiopathologie du pemphigus

Divers modèles d'acantholyse in vitro et vivo ont permis de montrer que les anticorps isolés de sérum de patients sont capables d'induire des bulles sur des cultures de peau humaine ou par transfert passif d'IgG humaines à des souris (22).

Puis avec les nouvelles techniques d'immunohistochimie et de clonage d'ADN ont permis de découvrir la cible antigénique de ces anticorps : les desmoglénines (23-26). Les anticorps monoclonaux anti-desmoglénines induisent les mêmes lésions histologiques.

➤ *Le pemphigus : une maladie auto-immune anti desmoglénines*

Les desmoglénines sont des protéines intervenant dans la cohésion des desmosomes entre eux.

Chaque desmosome comporte une desmoglénine et une desmocolline. Mais la nature précise de leurs mécanismes d'interaction reste encore à démontrer.

Il existe quatre isoformes de desmoglénines 1-4. Les desmoglénines 1 et 3 ne sont exprimées que dans l'épiderme et les épithélium kératinisant, là où se forment les bulles des pemphigus.

Les desmocollines quant à elles sont au nombre de 3.

Il est clairement démontré que les anticorps anti-desmoglénine 1 et anti-desmoglénines 3 sont impliqués dans la pathogénicité des pemphigus.

Le titre des anticorps sériques anti desmoglénine est grossièrement corrélé à l'activité du pemphigus (27).

➤ *ELISA : outil de diagnostic et de suivi*

Le test ELISA est un examen qui permet une analyse diagnostique de bonne sensibilité et spécificité, mais également une analyse quantitative par mesure des titres d'anticorps.

Il permet tout d'abord quand un pemphigus est suspecté, d'identifier les antigènes cibles (desmoglénines 1 ou 3) (28, 29).

De plus les taux d'anticorps retrouvés en ELISA est corrélée à l'intensité du pemphigus (30). Il représente donc une aide pour décider de l'instauration de traitements lourds et pour prévenir les rechutes.

➤ *Théorie de la compensation des desmoglénines*

Les desmoglénines 1 et 3 se compensent l'une et l'autre quand elle sont exprimées dans la même cellule (31).

Cette théorie permet de simplifier la classification des pemphigus en 3 sous-groupes : les pemphigus superficiels type foliacé, les pemphigus de type muqueux et les pemphigus cutanéomuqueux de type vulgaire.

L'expression des desmoglénines 1 et 3 diffère que l'on soit dans la peau ou que l'on soit dans la muqueuse.

Sur le versant cutané la desmoglénine 1 est exprimée sur toute l'épaisseur de l'épiderme mais prédomine dans les couches superficielles. Alors que la desmoglénine 3 n'est retrouvée que dans les couches basales.

Sur le versant muqueux les desmoglénines 1 et 3 sont co-exprimées dans la couche squameuse.

Au total, dans la peau la présence des anticorps anti Dgs1 causent des pemphigus superficiels. Tandis que les anticorps anti Dgs3 seuls n'induisent pas d'acantholyse.

Dans la muqueuse, les anticorps anti Dgs 3 entraînent uniquement des lésions muqueuses donc un pemphigus de type muqueux.

Et la présence des anticorps dirigés contre les desmoglénines 1 et 3 conduira à un pemphigus cutanéomuqueux de type vulgaire.

## C2- LES PEMPHIGUS INDUITS

### C2-1 Les facteurs exogènes recensés

#### ➤ *Les traumatismes*

Des cas de pemphigus ont été décrits sur des cicatrices post chirurgicales ou post traumatiques, après des brûlures thermiques, après des actes de chirurgie esthétique (peeling, électrocoagulation).

Il s'agit d'un pemphigus récidivant sur le site endommagé ou de novo (32-34). Ce type de pemphigus fait supposer l'existence d'un phénomène de Koebner, phénomène bien connu dans de nombreuses dermatoses (35).

#### ➤ *UVB et PUVA*

On trouve dans la littérature des cas de pemphigus induits ou exacerbés par une UVB-thérapie ou par la PUVA (36, 37). Il s'agit de pemphigus de type herpétiforme ou foliacé. Ces thérapeutiques qui sont utilisées généralement pour des dermatoses inflammatoires engendreraient des lésions de l'épiderme. Celui-ci deviendrait alors la cible de l'activation du système immunitaire déjà stimulé par la dermatose préexistante, ce qui conduit à l'acquisition d'auto-anticorps anti-desmogléine et à des lésions cliniques de pemphigus.

#### ➤ *Les infections*

Certains auteurs ont évoqué le rôle potentiel de virus dans l'initiation ou de l'aggravation des pemphigus.

Beaucoup d'études ont mis en évidence la présence de virus sur des lésions de pemphigus, présence documentée par diverses techniques d'immunohistochimie ou de PCR.

Krain et al. ont relevé que sur 59 cas de pemphigus, 2 ont été déclenchés après une infection herpétique sévère (38).

Tufano et al. ont recherché la présence de HSV 1/2, par technique de PCR dans le sang et dans des biopsies cutanées, chez 20 patients atteints de pemphigus. La moitié était positifs pour le HSV dans le sang, et 71% dans la peau (39).

En 1996 Ruocco et al ont décrit un cas d'enfant atteint de hémophilie chez qui s'est surajouté un pemphigus de type foliacé. Le sérodiagnostic a montré un taux élevé d'anticorps anti-CMV. Ce taux a diminué parallèlement au traitement du pemphigus (40).

La rémission de pemphigus suite à un traitement par acyclovir tout comme l'aggravation de pemphigus suite à une infection documentée à HSV ont été rapportées (38, 41). La primo-infection ou la réactivation virale sont favorisées par immunosuppresseurs (41, 42), et la réponse immunitaire aux cellules épidermiques infectées pourrait créer des conditions favorables à l'autoimmunité.

On sait que les agents infectieux sont capable chez des sujets génétiquement prédisposés d'augmenter la production d'interféron-gamma et d'interleukines (13). L'interféron-gamma induit l'expression de HLA de classe 2 sur la membrane kératinocytaire favorisant l'auto-immunité et en l'occurrence, le développement du pemphigus. De surcroît les infections virales induisent une sécrétion d'interleukine 4 et 10 qui font passer des réactions th1 vers une réponse th2 augmentant ainsi la production d'anticorps.

Certains virus infectent directement les lymphocytes B et T contribuant à la production de lymphocytes B activés.(43)

La théorie du mimétisme moléculaire impliquerait un cross-over entre les antigènes viraux et les antigènes kératinocytaires à l'origine de la production d'auto-anticorps.(42)

Il existe des cas de pemphigus apparus après une vaccination. Dans ces observations il semblerait que plus que le vaccin ça soit les composants de ceux-ci ( la neuroaminidase) qui soient à l'origine de l'acantholyse, ce via un mécanisme dysimmunitaire avec production de cytokines et d'INF.(44)

Il a été suggéré, aussi que les bactéries pourraient avoir un rôle dans la genèse des pemphigus. Particulièrement le staphylocoque doré et sa toxine exfoliative, génératrice de phénomène d'acantholyse dans l'impétigo. Amagai et al. ont montré que la toxine du staphylocoque clive la desmogléine 1.(45)

### ➤ *Facteurs de contact*

Il existe dans la littérature plusieurs cas de pemphigus apparus après un contact avec une substance : cosmétiques, teinture de benjoin, le chrome, les collyres ophtalmiques, les pesticides.

Des cas de pemphigus ont été décrits après application de topiques médicamenteux tel *l'imiquimod* (46, 47). *L'imiquimod* est un immunomodulateur qui pourrait altérer l'immunité locale car il induit une augmentation de INF- $\alpha$ , du TNF- $\alpha$  et de diverses interleukines et cytokines. La plupart d'entre elles, participant à la genèse des maladies auto-immunes, sont retrouvées à des taux élevés chez les patients atteints de pemphigus (48). Les pesticides tels les organochlorés bloquent les canaux nicotiques de l'acétylcholinestérase et causent ainsi une accumulation d'acétylcholine. Celle-ci entraîne dans le système nerveux périphérique une diminution de la densité des récepteurs muscariniques et nicotiques. Si une telle diminution apparaissait dans la peau, cela engendrerait une acantholyse (5, 49).

### ➤ *Nutrition/pemphigus*

Certains aliments seraient responsables de pemphigus. En effet beaucoup d'aliments partagent en commun avec les médicaments inducteurs des

groupements thiols ou phénols. Par ailleurs l'incidence du pemphigus variait avec la consommation saisonnière de ces aliments (1).

L'équipe de Brenner a montré que les aliments dérivés de l'allium (oignon, ail, poireaux, échalotes) peuvent via l'existence d'un groupement thiol dans leur composition, déclencher une acantholyse in vitro (50, 51). Cette observation a été corrélée en 1996 par l'existence d'un cas de rémission d'un pemphigus après régime d'éviction sans poireaux et un test de provocation oral positif.

L'huile de moutarde, condiment utilisé dans le monde contient dans sa formule chimique des thioglucosides et des isothiocyanates qui sont irritants et/ou immunologiquement actifs. La moutarde pourrait ainsi déclencher la production d'anticorps ou alors s'incorporer pas passage transcutané dans l'épiderme et déclencher une acantholyse biochimique (6).

Les phénols sont aussi connus pour être des inducteurs d'acantholyse. L'aspartame, la mangue, les pistaches et noix de cajou contiennent un groupement phénolique dans leur composition (6).

Les tannins composants du vin, du thé, possèdent une structure polyphénolique responsable de nombreuses activités biologiques. Ils inhibent en outre, l'incorporation du cuivre dans les cellules, tout comme la pénicillamine est un agent chélateur du cuivre (6).

### ➤ *Le stress*

Le stress physique et psychologique est impliqué dans de nombreuses maladies auto-immunes.

Cremniter et al. ont étudié en 1998 l'effet du stress sur l'induction du pemphigus. Sur les 13 patients étudiés 12 ont déclaré avoir eu un choc

émotionnel dans l'année qui a précédé le début de la maladie et 11 présentaient des troubles de la personnalité (52).

Les désordres hormonaux neuroendocriniens engendrés par le stress peut conduire à une dysrégulation immunitaire ou altérer ou amplifier la production de cytokines (53).

## C2-2 Les pemphigus induits par les médicaments

Les premiers cas de pemphigus médicamenteux ont été décrits dans les années 1950. Actuellement un peu plus de 200 cas sont recensés dans la littérature.

### ➤ *Les médicaments en cause*

La plupart des médicaments décrits comme pouvant induire un pemphigus, comportent un groupement thiol (SH) dans leur formule. c'est le cas de la *pénicillamine*, du *captopril* ou de la *thiopronine*. Il peut s'agir également de médicaments comportant un pont disulfure capable de produire un groupement thiol (sels d'or, *pyritinol*). Certaines molécules possèdent un groupe soufré pouvant être métabolisé en thiol (*pénicilline*, *céphalosporine*, *piroxicam*).

D'autres médicaments inducteurs comportent dans leur structure chimique un groupement amide. C'est le cas de l'*énalapril* qui présente un fort pouvoir acantholytique in vitro.

Un troisième groupe les phénols (aspirine, rifampicine, lévodopa, l'héroïne) a été identifié. Ils pourraient agir en libérant des cytokines kératinocytaires (TNF- $\alpha$ , IL-1). Ces dernières participent à la régulation et à la synthèse de protéases tel le plasminogène (54).

Enfin, l'aspirine, la lévodopa, les AINS, les IEC, les inhibiteurs calciques et la dipyrone font partie des inducteurs non thiols non phénols (55).

### ➤ *Mécanismes d'action des médicaments*

L'acantholyse induite par les médicaments ferait intervenir conjointement deux voies, biochimique et immunologique (56).

Il a été montré que la fixation du groupement thiol sur les kératinocytes entraîne la formation d'un pont disulfure impropre à l'adhésion des desmosomes entre eux.

Par ailleurs une acantholyse peut résulter de l'action de protéinases. Les médicaments thiols peuvent en se fixant sur les kératinocytes enclencher une cascade de réactions conduisant à la formation de plasmine via le plasminogène.

En outre, d'autres médicaments peuvent inhiber des enzymes nécessaires à la cohésion interkératinocytaire. La transglutaminase enzyme indispensable à la connexion des kératinocytes entre eux est tributaire du calcium.

La voie immunologique pourrait débiter par un événement biochimique (liaison du médicament aux kératinocytes) qui conduit à la formation d'un néoantigène. Ce néoantigène déclencherait la production d'auto-anticorps.

Les groupements thiols pourraient également agir directement sur le système immunitaire en libérant d'anormaux clones de cellules B.

La pénicillamine fait naître des anticorps anti-substance intercellulaire qui induisent la synthèse d'activateurs du plasminogène in vitro.

### ➤ *Clinique des pemphigus médicamenteux*

Le pemphigus médicamenteux partage les mêmes caractéristiques clinique que les pemphigus idiopathiques.

Il prend l'aspect d'un pemphigus foliacé, érythémateux ou vulgaire.

2/3 des pemphigus induits par les médicaments thiolés seraient superficiels tandis qu'ils seraient que 15% dans le groupe des non thiolés.

Le délais de survenue du pemphigus est variable mais serait plus long pour les médicaments thiolés (314 jours en moyenne) que pour les médicaments non thiolés (128 jours) (57).

Généralement les lésions de pemphigus font suite à un rash urticarien, morbilliforme ou annulaire.

Classiquement l'histologie retrouve une spongiose éosinophile et une nécrose kératinocytaire, associées à des lésions variables d'acantholyse. Des anticorps anti-substance intercellulaire sont trouvés dans 70% des cas.

Les antigènes cibles sont les mêmes que ceux des pemphigus idiopathiques.

L'immunofluorescence directe en peau péri-lésionnelle est identique à celle des pemphigus idiopathiques.

Un anticorps monoclonal anti-32-2B, dirigé contre la desmogléine 1 peut-être utilisé sur des coupes histologiques en paraffine pour différencier les pemphigus médicamenteux des pemphigus non médicamenteux.

En effet l'aspect en résille, celui de la peau normale, plus fréquemment observé dans les pemphigus induits par les médicaments (rapport de vraisemblance positif de 4), alors que l'aspect en motte est en faveur d'un pemphigus auto-immun « classique ». Ceci peut avoir un intérêt prédictif de l'autonomisation du pemphigus malgré l'arrêt du médicament responsable (58).

L'évolution est spontanément favorable dans 50% des cas de pemphigus induits par les médicaments thiolés, alors qu'elle est de seulement 15% pour les médicaments non thiolés (57) .

#### ➤ *Interféron- gamma release test*

Ce test évalue la sécrétion d'INF- $\gamma$  par les lymphocytes des patients après incubation sans et avec le médicament suspecté (59) et pourrait être un bon marqueur diagnostique des pemphigus médicamenteux.

La sécrétion d'interféron gamma par les lymphocytes est d'ailleurs utilisée dans le diagnostic étiologique d'autres dermatoses médicamenteuses.



## C3- LA RADIOTHERAPIE PEUT-ELLE CONTRIBUER A L'ACQUISITION D'UNE AUTO-IMMUNITE

### C3-1 GENERALITES : COMPLICATIONS CUTANÉES DE LA RADIOTHERAPIE (60)

#### ➤ *Radiobiologie de la peau*

Découverte en 1895, la radiothérapie est une méthode courante de traitement des néoplasies profondes et cutanées, seule ou en association avec la chirurgie et la chimiothérapie.

Les effets indésirables cutanés sont bien connus.

Les facteurs influençant ces effets indésirables :

- la dose totale
- le fractionnement de dose
- le débit de dose : plus il est élevé plus les lésions seront importantes
- le type de particule utilisé
- l'énergie des photons : les lésions seront d'autant plus graves que le rayonnement est puissant donc pénétrant
- le volume irradié
- le site anatomique
- le patient : âge, comorbidités, état général, prise de médicaments.

#### ➤ *Principales dermatoses radio-induites*

##### a. Radio-épithélites aiguës

Elle surviennent dans les 2 à 3 semaines. On distingue 3 degrés d'intensité croissante :

-l'érythème ou radio-épithélite de premier degré : elle peut survenir après une dose unique de 5 Gy ou chez des prédisposés dès que la dose dépasse 10 à 12 Gy en radiations fractionnées. Elle est constante à partir de 25 à 30 Gy.

-la radio-épithélite exsudative : elle apparaît après le premier degré si l'irradiation est poursuivie.

-la radio-épithélite nécrosante accidentelle pour une irradiation massive et brutale.

b. Les radiodermites

Elles apparaissent dans un délai variable de 1 à 70 ans, en moyenne 20 ans et évoluent en 3 phases successives : la radiodystrophie, la scléroatrophie, puis la radionécrose tardive. Elle dépend du type d'irradiation réalisée et touche en priorité des zones à risque (thorax, sacrum, pubis et extrémités).

Une prédisposition individuelle, la préexistence de lésions vasculaires, ont été invoquées pour expliquer que certains patients seulement font ces complications tardives

c. Les dermatoses radio-induites strictement localisées en zone irradiée

Elles sont le plus souvent bénignes et d'origine infectieuse ou inflammatoire.

A noter quelques cas décrits de dermatose acantholytique transitoire dans laquelle l'irradiation altère les kératinocytes et provoque l'acantholyse (61, 62).

d. Les dermatoses initialement localisées en zone irradiée et d'emblée généralisée

Des lichens scléreux ou lichens plans peuvent survenir en zone irradiée et semblent être liés à un phénomène de Koebner sur terrain prédisposé.

Une vingtaine de cas de morphées radio-induite a été décrite dans la littérature. Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus. Toutefois un démasquage de néoantigène par les radiations est suspecté.

Un cas de lupus érythémateux subaigu a été décrite en 1997 survenu après radiochirurgie d'une carcinome mammaire et dont l'évolution a été favorable sous traitement (63).

## C3-2 La pemphigoïde bulleuse radio-induite

### ➤ *Généralités*

Une trentaine de cas de pemphigoïde bulleuse radio-induite sont décrits dans la littérature dont une revue systématique de 27 cas publiée en 2007 (64-67) .

Elle atteint en majorité des femmes traitées par radiothérapie d'un carcinome mammaire.

L'âge médian est de 75 ans.

Le délai de survenue est variable allant de quelques semaines à 6 mois environ.

La dermatose apparaît pour des doses d'irradiation de 50 Gy environ.

L'éruption est localisée en regard de la zone irradiée et rarement extensive au-delà de cette zone.

L'histologie est semblable à celle de la pemphigoïde idiopathique.

L'immunofluorescence révèle des auto-anticorps anti BP-230 et surtout anti-BP180. (64-67)

### ➤ *Mécanismes physiopathologiques*

La pathogénie est discutée. Plusieurs hypothèses ont été proposées.

La première hypothèse suggère que les patients atteints de pemphigoïde bulleuse radio-induite ont des taux bas d'auto-anticorps circulants. La radiothérapie en augmentant la perméabilité des vaisseaux sanguins ne feraient que révéler la pathologie. Certains de ces patients auraient de plus déjà consommés des médicaments rapportés comme pouvant induire des pemphigoïdes tels la *pénicillamine*, la *sulfasalazine* ou le *captopril*.(68)

Certains auteurs ont évoqué que la radiothérapie altère les antigènes de surface kératinocytaire, ce qui conduit à la production d'anticorps. La liaison des anticorps aux cibles antigéniques entraîne une activation du complément via un chimiotactisme de cellules inflammatoires. La conséquence est une protéolyse de la jonction dermo-épidermique, génératrice de bulles.

Une troisième hypothèse implique la matrix metallo protéinase 9 (MMP-9) et le VEGF qui sont trouvés dans le liquide des bulles.

Le VEGF facteur de croissance angiogénique intervenant dans les tumeurs est activé dans un certain nombre de dermatoses bulleuses dont la pemphigoïde bulleuse.

La MMP-9 quant à elle joue un rôle dans la formation des bulles.

Les radiations ionisantes pourraient augmenter la quantité de ces 2 substances.(69)

Pour finir de façon plus générale la radiothérapie entraîne des modifications immunitaires locales dont la résultante est une inhibition de la réponse T suppressive, ce qui facilite la production d'auto-anticorps.(68)

### ➤ *Traitement des pemphigoïdes bulleuses radio-induites*

La rémission des pemphigoïdes bulleuses est généralement rapide après traitement.

Les traitements reposent sur l'utilisation de corticostéroïdes locaux, ou généraux, d'immunosuppresseurs comme l'*azathioprine*, le *mycophénolate mofétil*, ou des combinaisons de *tétracycline* et *niacinamide*.

Récemment il a été rapporté que les anti-CD25 inhibent la sécrétion d'anticorps contre la BP180 (70).

## D- PEMPHIGUS RADIO-INDUITS : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE

Notre but principal était d'identifier les cas de pemphigus considérés comme radio-induits et d'analyser si le caractère radio-induit pouvait être établi. Pour cela nous avons collecté des données quant aux modalités de la radiothérapie, le délai de survenue du pemphigus, l'existence de facteurs favorisants (radiodermite, maladie associée, médicament), l'évolution et le traitement prescrit

### D-1 Matériels et méthodes

#### ➤ *Identifications des cas*

Une recherche systématique d'articles scientifiques dans les revues de langue anglaise et française a été effectuée de 1972 au 1<sup>er</sup> Novembre 2011 sur la base de données de Medline sans limite de période

Les mots clés utilisés ont été les suivants : radiation, pemphigus, radiotherapy, x-rays, bullous disease.

#### ➤ Sélection des articles

Une première lecture a été réalisée sur le titre de l'article et sur la lecture du résumé quand il était disponible par 2 investigateurs (ST et LM).

Les cas cliniques et les revues ont été retenues quand ils étaient rédigés en français, en anglais et en espagnol.

Les patients dont le pemphigus avait succédé au traitement radiothérapique dans un délai inférieur à 5 ans étaient incluables.

Les patients dont le pemphigus était antérieur à la radiothérapie n'ont pas été exclus *a priori* dans la première phase de sélection. Ils étaient inclus si il était considéré que le pemphigus, en rémission sans traitement depuis plusieurs années, avait récidivé suite à la radiothérapie. Quand le pemphigus était connu, exclusivement muqueux, et que la radiothérapie était suivie d'une

poussée cutanée, les articles ont été également sélectionnés et considérés comme pemphigus aggravés par la radiothérapie, mais pas *stricto sensu* induits ou déclenchés.

## D-2 Résultats

Cas Hier auteur	Sexe	Âges (ans)	Néoplasie	Dose Grays	Délais	Type	Localisation	Traitement	Evolution	Radiodermite	Traitement associé	Antécédent
Cianchini	♀	70	K sein	60	1 an	Pfo	ZI	DC et dapsone 100 mg/j	favorable	NP		hypothyroïdie et cancer de l'endomètre
Lee	♂	52	LMNH B	40	1 semaine	PPN	ZI	prednisone 150 mg/j CSP2,5 mg/kg et CPP 100 mg/j	décès lié au pemphigus	NP	thalidomide	
David	♀	70	LMNH	40	2 semaines	PV	ZI	prednisone 120 mg/j	favorable en 4 mois	NP		psoriasis
Stark	♀	44	LMNH folliculaire	40	3 semaines	PPN	ZI	méthylprednisone 1g en pdt 5 j puis prednisone 2 mg/kg/j et CPP 1g	évolution lentement favorable en 7 j décès lié à un sepsis	NP		atcd de déficits immunitaires variés
Ambay	♀	92	K sein	50	3 mois	Pfo	ZI	NP	NP	NP		
Bar Sela	♀	49	K sein	50	1 mois	PV	œsophage larynx	prednisone 60 mg/j et MTX 15 mg/sem	favorable	NP	tamoxifène 20 mg/j	
Beutner	NP	NP	NP	NP	NP	Pfo	NP	NP	NP	NP		
Chelazzi	♀	52	LLC	NP	2 mois	PV	NP	corticoïdes	NP lié à LLC	NP		
Delaporte	♂	54	LMNH	38	1 mois	PV	ZI	corticoïdes	favorable en 6 mois décès lié au lymphome	NP		
Fryed	♂	72	LMNH grandes cellules	14,4	NP	PPN	ZI	méthylprednisone 120 mg/j	décès lié au pemphigus	NP		
Girolomoni	♂	52	K poumon	40	3 semaines	PV	ZI	méthylprednisone 1,5 mg/kg puis 1 mg/kg	favorable en 6 semaines	NP		
Low	♀	70	K larynx	60	1 mois	Pfo	ZI	prednisone 150 mg/j et azathioprine 50 mg/j	favorable	NP		
Low	♀	73	K sein	55	7 mois	PV	ZI	prednisone 60 mg/j	favorable décès lié au carcinome	NP	tamoxifène	
Hunziker	♂	70 ans	kératoses actiniques	48	4 mois	PV	ZI	prednisone 100 mg/j	favorable en 4 mois	oui		
Krain	♀	56	K vessie	65	1 an	PV	NP	prednisone 60 mg/j	favorable en 1 mois	NP		

Krain	♀	65	K du sein	NP	qq jours	PV	ZI	prednisone 150 mg/j	favorable	NP		
Krauze	♂	77	CBC	60	NP	PV	ZI	prednisone 100 mg/j et dapsone 100 mg/j	favorable en 7 mois	NP		
Lunder	♀	48	K sein	100	3 mois	PV	ZI	pred	rechute à 6 mois	oui		
Mseddi	♂	61	K lèvre	70	2 mois	PV	ZI	corticoides 1 mg/kg	favorable	NP		
muller	♂	52	LMNH	NP	1 an	PV	NP	prednisone 80 mg/j	favorable en 6 semaines	NP		
Robbins	♂	54	K poumon	60	1 mois	PV	ZI	triamcinolone et dermocorticoïdes	favorable		cetirizine	
Rolle	♂	80	K parotide	70	5 mois	PV	ZI	prednisone 40 mg/j et azathioprine 100 mg/j	favorable	NP		
Saint-Jean	♂	73	K indifférencié	66	3 semaines	PV	ZI	prednisone 1,5 mg/kg/j puis rituximab 375 mg/m <sup>2</sup>	favorable en 3 mois	NP		
Zahaf	♂	60	K lèvre	NP	6 mois	PV	ZI		rechute après chaque séance d'irradiation	NP		
Notre cas	♀	58	K sein	65	3 semaines	PV	ZI	prednisone 2 mg/kg/j puis MM 2g/j	rechute à 1 an		létrazole	ataxie cérébelleuse
Crovato	♀	64	K paupière	60	NP	PV	ZI	corticoides	inchangée	NP		<i>PV en rémission depuis 5 ans traité par prednisone 90mg/j et 3 PmP</i>
Aguado	♀	39	K sein	50	2 mois	PV	ZI	DC	favorable	NP	cabergoline	<i>P muqueux en rémission depuis 1 an et traité par azathioprine, faibles doses de corticoïdes puis MM</i>
Orion	♀	45	K sein	68	1 semaine	PV	ZI	prednisone 80 mg/j	favorable	NP	digoxine warfarine et BB	<i>P muqueux en rémission depuis 6 mois et traité par prednisone 40 mg/j et immuran 150 mg/j</i>
Vigna	♀	48	K sein	50	2 mois	PV	ZI	prednisone 50 mg/j et DC	favorable	oui		<i>P muqueux en rémission depuis plus de 5 ans et traité par DC</i>

## Légendes

K : carcinome, LMNH : lymphome malin non hodgkinien, LLC : leucémie lymphoïde chronique, CBC : carcinome baso-cellulaire, PV : pemphigus vulgaire, PPN : pemphigus paranéoplasique, PFo : pemphigus foliacé, ZI : zone initialement irradiée, DC : dermocorticoïdes, MM : mycophénolate mofétil, PmP : plasmaphérèse, NP : non précisé.

## Les patients

Le nombre de cas est de 29 en incluant d'une part notre observation et d'autre part en incluant 4 cas (en grisé dans le tableau) ou la radiothérapie a été réalisée après le début du pemphigus (mais qui a probablement contribué à la récurrence du pemphigus dans un cas en rémission sans traitement depuis plus de 5 ans, et à l'apparition de lésions cutanées dans 3 cas de pemphigus muqueux (71-73).

L'âge médian est de 60 ans, extrêmes 39-92 ans. Le sex-ratio est légèrement en faveur des femmes : 16 cas sur 29 ( sex ratio F/H 1,2 )

En dehors du cancer traité (28 cas, et un cas de kératoses actiniques multiples), il y a peu de comorbidités. Les seuls antécédents relevés sont un psoriasis chez le patient de David (74), une hypothyroïdie et un cancer de l'endomètre dans l'observation de Ambay (75), et des déficits immunitaires multiples (76).

## La néoplasie sous jacente

On note une prédominance des cancers du sein (10 des 28 cas traités pour cancer) comme cela est décrit dans les pemphigoïdes bulleuses radio-induites (67) et qui est le cancer le plus fréquemment traité par radiothérapie. Il existe 8 cas d'hémopathies malignes (LLC et LMNH), 2 cas de carcinome bronchique et 5 cas concernent des tumeurs cutanées, dont un cas de kératoses actiniques.

## L'irradiation

La dose d'irradiation est en moyenne de 55 Gy, extrêmes 14.4 -100Gy.

Zahaf et al. ont décrit un cas de pemphigus vulgaire apparaissant après irradiation d'un carcinome épidermoïde de la lèvre. L'arrêt de la radiothérapie entraînait une rémission des lésions de pemphigus mais réapparaissant après chaque reprise de l'irradiation (77).

L'éruption a débuté très majoritairement en zone irradiée (23 cas et 4 non précisés), dans un cas l'éruption a commencé au niveau des muqueuses digestive et laryngée chez une patiente ayant une radiothérapie pour un cancer du sein (78).

Dans plusieurs cas il a été noté une extension secondaire des lésions.

Le délais moyen d'apparition de l'éruption va de quelques jours à un an, la moyenne des cas survenant à 13 semaines, médiane 8, extrêmes 0,5 à 52.

### Formes cliniques

Une grande majorité des cas concernent des pemphigus de type vulgaire (22 cas). Quatre patients ont présenté un pemphigus foliacé, et 3 avaient un pemphigus paranéoplasique.

Chez 3 patients, une radiodermite a été observée, précédant la survenue du pemphigus (73, 79, 80).

### Evolution

5 patients sont morts, 2 de l'évolution de la néoplasie (carcinome et lymphome), 1 de sepsis et 2 de l'évolution d'un pemphigus paranéoplasique.

### Traitement

La rémission a été observée après corticothérapie générale. La dose n'est pas précisée dans 2 cas. Il s'agit d'une forte dose dans 17 cas (médiane 80 mg, extrêmes 40-150 mg).

La corticothérapie générale est plus ou moins associée à des immunosuppresseurs (7 cas, dont rituximab 1 cas) ou immunomodulateurs (Dapsone 1 cas).

La *Dapsone* a été utilisée avec succès dans 2 cas dont un associé aux dermocorticoïdes, et l'autre à une corticothérapie orale (81, 82).

Saint-Jean et al ont instauré du *rituximab* après 3 semaines de corticothérapie générale en raison d'une extension rapide des lésions (83).

## D-3 Discussion

Cette revue de la littérature a permis de trouver 28 autres cas de pemphigus apparaissant au décours d'une radiothérapie (dont 4 cas ont précédé la radiothérapie, qui a été suivie d'une aggravation ou d'une récurrence de la maladie au site d'irradiation cutané).

### ***La radiothérapie peut-elle induire un pemphigus ?***

Il pourrait en effet s'agir d'une association fortuite compte tenu de la fréquence de la radiothérapie du cancer du sein, et la rareté du pemphigus.

Mais le délais de survenue, en moyenne 1 mois, l'apparition des lésions en zone irradiée dans la grande majorité des cas (25 cas sur 29), et le fait que 3 patients ayant un antécédent de pemphigus muqueux ont développé des lésions cutanées en zone irradiée, sont en faveur du rôle de la radiothérapie dans l'induction ou dans l'aggravation des pemphigus. On note de plus des cas de pemphigus paranéoplasiques induits par la radiothérapie avec présence de lésions cutanées en zone directement irradiée coexistant avec les lésions muqueuses caractéristiques de cette forme clinique.

Il ne semble pas exister de relation entre la dose administrée et le déclenchement du pemphigus puisque un des patients n' a reçu qu'une dose de 14.4 Gy à visée palliative (84)

### ***Comment la radiothérapie peut-elle induire un pemphigus ?***

La radiothérapie et plus généralement la photothérapie sont des rayonnements électromagnétiques sont impliqués dans la genèse ou dans l'aggravation des maladies bulleuses. Les UV-B et la PUVA ont pu induire des lésions de pemphigus chez un patients atteint de psoriasis (85). Des phototests réalisés chez un patients atteint de pemphigus ont engendré de nouvelles lésions au site d'irradiation (86). En outre, Kano et al. ont montré en 2000, qu'il existe une augmentation de sites antigéniques accessibles aux anticorps après exposition UV et un chimiotactisme de polynucléaires neutrophiles dont la fixation sur l'épiderme entraîne une acantholyse (87). Robbins et al. ont suggéré que les rayons X

pourraient modifier la distribution ou l'expression de la desmogléine 1 dans l'épiderme, ainsi cette dernière ne pourrait plus alors compenser l'action destructrice des anticorps dirigés contre la desmogléine 3 (88).

On pouvait également penser que la radiodermite était un facteur favorisant la survenue du pemphigus en créant des dégâts tissulaires susceptibles de conduire à la formation d'anticorps. Toutefois la présence d'une radiodermite n'a été noté que dans 3 des 29 cas (73, 79, 80).

Une autre hypothèse repose sur l'altération locale de l'immunosurveillance résultant de la suppression des lymphocytes T qui sont sensibles à l'irradiation dans la zone traitée initiant localement la réponse auto-immune

### ***Le cancer associé a t'il un rôle ?***

Le rôle de la néoplasie sous jacente ne peut-être sous estimé. Si pour certains auteurs l'association pemphigus-cancers est fortuite (89), pour d'autres l'état dysimmunitaire résultant de la néoplasie peut-être considéré comme un facteur favorisant du pemphigus (90). Certaines équipes ont mis en évidence la sécrétion d'anticorps anti-substance intercellulaire par certaines tumeurs suggérant des sites antigéniques communs aux tumeurs et à l'épiderme (91, 92). On peut également penser que la néoplasie entraîne une anomalie de régulation du cycle des cellules ayant pour conséquence un défaut d'élimination de clones T autoréactifs. Une réaction croisée entre les antigènes de la tumeur et l'épiderme pourrait avoir lieu et créer ainsi des néoantigènes à l'origine d'une réponse immunitaire productrice d'anticorps.

L'analyse de ces cas de pemphigus radio-induits montre une prédominance de femmes atteintes et de cancer du sein, comme cela est décrit dans les pemphigoïdes bulleuses radio-induites. Ceci soulève l'hypothèse que les pemphigus radio-induits dans un contexte de carcinome mammaire, pourraient constituer une entité à part. L'autre interprétation est

qu'il s'agisse simplement du hasard, le cancer du sein est le motif le plus fréquent de radiothérapie. Le rôle du tamoxifène en tant que médicament inducteur peut également être posée. La prise de ce médicament notée dans deux observations seulement est peut être sous estimée (78, 93).

### ***L'immunité du patient a t'elle un rôle ?***

L'association pemphigus et autres maladie auto-immunes est maintenant bien établie (94). L'état dysimmunitaire est un facteur favorisant des pemphigus, cela a été proposé par Enjolras et al. dans les pemphigus médicamenteux, en particulier par la d-penicillamine prescrite dans la polyarthrite rhumatoïde ou la sclérodermie (95).

### *L'évolution des pemphigus induits par la radiothérapie est-elle différentes de celle des pemphigus auto-immuns et des pemphigus induits par les médicaments ?*

La thérapeutique des pemphigus radio-induits est sensiblement identique à celle utilisée dans les pemphigus idiopathiques. Les pemphigus radio-induits évoluent le plus souvent de façon favorable sous corticothérapie générale (20 cas). Dans une observation, le patient n'a reçu qu'une corticothérapie locale qui a permis un contrôle des lésions (71).

Une des questions non résolue est la place de l'immunomarquage par l'anticorps anti-32-2B. Le marquage est anomal dans les pemphigus auto-immuns « classiques » et normal dans les pemphigus induits par les médicaments avec un LR+ à 4,37 un LR- à 0,35 soit un diagnostic odds ration à 12,5 dans les pemphigus médicamenteux (58). Ce marquage n'a été réalisé que dans notre observation, et il était normal, il serait intéressant de confirmer ce résultat et de tester l'anticorps anti-32-2B dans d'autres pemphigus radio-induits.

## E- Conclusion

Notre étude, a été suscitée par une observation clinique particulière d'une patiente ayant développé un pemphigus au site d'irradiation de son cancer du sein. Ceci avait été rapporté dans des cas isolés. La revue systématique de la littérature de la littérature a identifié 28 autres cas, que l'on peut rapprocher des 30 cas décrits de pemphigoïdes bulleuses radio-induites.

La rareté des cas rapportés en regard de la fréquence de la radiothérapie du cancer du sein peut faire douter d'un lien quelconque en dehors du hasard.

Mais, dans ces 2 maladies auto-immunes spécifique d'organe, dont les autoanticorps sont directement pathogènes, la radiothérapie peut probablement modifier l'antigénicité de surface des kératinocytes (rupture de ponts disulfures par les radiations) ou démasquer certains antigènes épidermiques (96). La prédominance des lésions au site irradié est un argument fort pour étayer cette hypothèse



Références :

1. Meyer N, Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev* 2010;9:A379-82.
2. Tron F GD, Mouquet H, Joly P, Druot L, Makni S. Genetic factors in Pemphigus. *J Autoimmun* 2005;24:319-28.
3. Wilson CL, Wojnarowska F, Dean D, Pasricha JS. IgG subclasses in pemphigus in Indian and UK populations. *Clin Exp Dermatol*. 1993;18:226-30.
4. Brandsen R, Frusic-Zlotkin M, Lyubimov H, Yunes F, Michel B, Tamir A, et al. Circulating pemphigus IgG in families of patients with pemphigus: comparison of indirect immunofluorescence, direct immunofluorescence, and immunoblotting. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:44-52.
5. Brenner S, Tur E, Shapiro J, Ruocco V, D'Avino M, Ruocco E, et al. Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire. *Int J Dermatol* 2001;40:562-9.
6. Tur E, Brenner S. Contributing exogenous factors in pemphigus. *Int J Dermatol* 1997;36:888-93.
7. Tur E, Brenner S. Diet and pemphigus. In pursuit of exogenous factors in pemphigus and fogo selvagem. *Arch Dermatol* 1998;134:1406-10.
8. Valikhani M, Kavusi S, Chams-Davatchi C, Daneshpazhooh M, Barzegari M, Ghiasi M, et al. Pemphigus and associated environmental factors: a case-control study. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:256-60.
9. 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* 1974;38:382-7.
10. Joly P Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol* 2011;29:432-6.
11. Culton DA QY, Li N, Rubenstein D, Aoki V, Filho GH, Rivitti EA, Diaz LA. Advances in pemphigus and its endemic pemphigus foliaceus. *J Autoimmun* 2008;31:311-24.
12. Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, et al. Endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem): II. Current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol* 1989 ;92:4-12.
13. Sagi L SY, Trau H, Shoenfeld Y. Pemphigus and infectious agents. *Autoimmun Rev* 2008;8:33-5.
14. Morini JP JB, Gorgi Y, Saguem MH, Nouira R, Roujeau JC, Revuz J. Pemphigus foliaceus in young women. An endemic focus in the Sousse area of Tunisia. *Arch Dermatol* 1993;129:69-73.
15. Chorzelski T JS, Blaszczyk M. Immunopathological investigations in the Senear-Usher syndrome (coexistence of pemphigus and lupus erythematosus). *Br J Dermatol* 1968;80:211-7.

16. Kaplan I HE, 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* 2004;40:553-62.
17. Ramos-e-Silva M, Ferreira A, Jacques CM. Oral involvement in autoimmune bullous diseases. *Clin Dermatol* 2011;29:443-54.
18. Schepens I JF, Begre N. The protease inhibitor alpha-2-macroglobulin-like-1 is the p170 antigen recognized by paraneoplastic pemphigus autoantibodies in human. *PLoS One* 2010;e12250:5.
19. Tsuruta D, Ishii N, Hamada T, Ohyama B, Fukuda S, Koga H, et al. IgA pemphigus. *Clin Dermatol* 2011;29:437-42.
20. Chan LS. Pemphigus, IgA. <http://www.emedecine.medscape.com/article/10633776-overview>.
21. Hodak E, David M, Ingber A, Rotem A, Hazaz B, Shamaï-Lubovitz O, et al. The clinical and histopathological spectrum of IgA-pemphigus--report of two cases. *Clin Exp Dermatol* 1990;15:433-7.
22. Amagai M K-KV, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991;67:869-77.
23. Amagai M. The molecular logic of pemphigus and impetigo: the desmoglein story. *Vet Dermatol* 2009;20:308-12.
24. Hashimoto T OM, Konohana A, Nishikawa T. Detection of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus by antigens by immunoblot analysis using different antigen sources. *J Invest Dermatol* 1990;94:327-31.
25. Koch PJ WM, Schmelz M, Goldschmidt MD. Identification of desmoglein, a constitutive desmosomal glycoprotein, as a member of the cadherin family of cell adhesion molecules. *Eur J Cell Biol* 1990;53:1-12.
26. Stanley JR YM, Hawley-Nelson P, Katz SI. Pemphigus antibodies identify a cell surface glycoprotein synthesized by human and mouse keratinocytes. *J Clin Invest* 1982;70:281-8.
27. Fitzpatrick RE, Newcomer VD. The correlation of disease activity and antibody titers in pemphigus. *Arch Dermatol* 1980;116:285-90.
28. Amagai M KA, Hashimoto T, Shirakata Y, Hashimoto K, Yamada T, Kitajima Y, Onhaya K, Iwanami H, Nishikawa T. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol* 1999;140:351-7.
29. Ishii K AM, Hall RP, Hashimoto T, Takayanagi A, Gamou S, Shimizu N, Nishikawa T. Characterization of antibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol* 1997;159:2010-7.
30. Cheng SW, Kobayashi M, Kinoshita-Kuroda K, Tanikawa A, Amagai M, Nishikawa T. Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3. *Br J Dermatol* 2002;147:261-5.

31. Mahoney MG WZ, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest* 1999;103:461-8.
32. Hogan P. Pemphigus vulgaris following a cutaneous thermal burn. *Int J Dermatol* 1992;31:46-9.
33. Kudejko J, Buczkowska J, Trzebuchowska T. Pemphigus erythematosus confined to the post-burn scar. *Dermatologica* 1973;147:174-8.
34. Shirahama S, Furukawa F, Takigawa M. Recurrent pemphigus vulgaris limited to the surgical area after mastectomy. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(2 Pt 2):352-5.
35. Hameed A, Khan AA. Koebner phenomenon in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 1996;135:152-3.
36. Aghassi D, Dover JS. Pemphigus foliaceus induced by psoralen-UV-A. *Arch Dermatol* 1998 ;134:1300-1.
37. Fryer EJ, Lebwohl M. Pemphigus vulgaris after initiation of psoralen and UVA therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:651-3.
38. Krain LS. Pemphigus. Epidemiologic and survival characteristics of 59 patients, 1955-1973. *Arch Dermatol* 1974;110:862-5.
39. Tufano MA, Baroni A, Buommino E, Ruocco E, Lombardi ML, Ruocco V. Detection of herpesvirus DNA in peripheral blood mononuclear cells and skin lesions of patients with pemphigus by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 1999 ;141:1033-9.
40. Ruocco V, Rossi A, Satriano RA, Sacerdoti G, Astarita C, Pisani M. Pemphigus foliaceus in a haemophilic child: cytomegalovirus induction? *Acta Derm Venereol* 1982;62:534-7.
41. Brenner S, Sasson A, Sharon O. Pemphigus and infections. *Clin Dermatol* 2002;20:114-8.
42. Esmaili N, Hallaji Z, Abedini R, Soori T, Mortazavi H, Chams-Davatchi C. Pemphigus vulgaris and herpesviruses: is there any relationship? *Int J Dermatol.* 2010;49:1261-5.
43. Brandao ML, Fernandes NC, Batista DP, Santos N. Refractory pemphigus vulgaris associated with herpes infection: case report and review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2011;53:113-7.
44. Mignogna MD, Lo Muzio L, Ruocco E. Pemphigus induction by influenza vaccination. *Int J Dermatol.* 2000;39:800.
45. Amagai M, Matsuyoshi N, Wang ZH, Andl C, Stanley JR. Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets desmoglein 1. *Nat Med* 2000;6:1275-7.
46. Lo Schiavo A, Sangiuliano S, Puca RV, Brunetti G, Ruocco E, Cozzi R. Contact pemphigus: a side-effect of imiquimod therapy. *Int J Dermatol* 2008;47:765-7.
47. Ruocco E, Baroni A, Rossiello L, Ruocco V. Imiquimod contact pemphigus: a comment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115:242-3.

48. Mashiah J, Brenner S. Possible mechanisms in the induction of pemphigus foliaceus by topical imiquimod treatment. *Arch Dermatol* 2005;141:908-9.
49. Costa LG. Interactions of neurotoxicants with neurotransmitter systems. *Toxicology* 1988;49:359-66.
50. Brenner S, Ruocco V, Wolf R, de Angelis E, Lombardi ML. Pemphigus and dietary factors. In vitro acantholysis by allyl compounds of the genus *Allium*. *Dermatology* 1995;190:197-202.
51. Brenner S, Wolf R. Possible nutritional factors in induced pemphigus. *Dermatology* 1994;189:337-9.
52. Cremniter D, Baudin M, Roujeau JC, Prost C, Consoli SG, Frances C, et al. Stressful life events as potential triggers of pemphigus. *Arch Dermatol* 1998;134:1486-7.
53. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2010;9:A271-6.
54. Goldberg I, Kashman Y, Brenner S. The induction of pemphigus by phenol drugs. *Int J Dermatol* 1999;38:888-92.
55. Brenner S, Goldberg I. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol* 2011;29:455-7.
56. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1998;16:393-7.
57. Brenner S, Wolf R, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. I. A survey. *Clin Dermatol* 1993;11:501-5.
58. Maruani A, Machet MC, Carlotti A, Giraudeau B, Vaillant L, Machet L. Immunostaining with antibodies to desmoglein provides the diagnosis of drug-induced pemphigus and allows prediction of outcome. *Am J Clin Pathol* 2008;130:369-74.
59. Goldberg I, Shirazi I, Brenner S. In vitro interferon-gamma release test in patients with drug-induced pemphigus. *Isr Med Assoc J* 2008 ;10:424-7.
60. Lorette G, Machet L. [Radiation-induced skin toxicities: prevention, treatment]. *Cancer Radiother* 2001;5 Suppl 1:116s-20s.
61. Held JL, Bank D, Grossman ME. Grover's disease provoked by ionizing radiation. *J Am Acad Dermatol* 1988;19(1 Pt 1):137-8.
62. Pasolini G LA, Manganoni AM, De Panfilis G. Grover's-like disease associated with radiotherapy. *Eur J Dermatol* 1992;2:91-3.
63. Balabanova MB, Botev IN, Michailova JI. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by radiation therapy. *Br J Dermatol* 1997;137:648-9.
64. Clayton AS, Angeloni V. Bullous pemphigoid in a previously irradiated site. *Cutis* 1998 ;61:73-6.
65. Folliero G, Zurlo A, Amanti C, Tombolini V, Di Paola M. Bullous pemphigoid induced by radiation therapy. *Clin Oncol* 1995;7:266-7.

66. Mul VE, van Geest AJ, Pijls-Johannesma MC, Theys J, Verschueren TA, Jager JJ, et al. Radiation-induced bullous pemphigoid: a systematic review of an unusual radiation side effect. *Radiother Oncol* 2007;82:5-9.
67. Srfi N, Benomar S, Zaghba N, Qasmi S, Senouci K, Elgueddari B, et al. [Generalized bullous pemphigoid induced by radiotherapy]. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:311-4.
68. Cliff S, Harland CC, Fallowfield ME, Mortimer PS. Localised bullous pemphigoid following radiotherapy. *Acta Derm Venereol* 1996;76:330-1.
69. Brown LF, Harrist TJ, Yeo KT, Stahle-Backdahl M, Jackman RW, Berse B, et al. Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in bullous pemphigoid, dermatitis herpetiformis, and erythema multiforme. *J Invest Dermatol* 1995;104:744-9.
70. Szabolcs P, Reese M, Yancey KB, Hall RP, Kurtzberg J. Combination treatment of bullous pemphigoid with anti-CD20 and anti-CD25 antibodies in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:327-9.
71. Aguado L, Marquina M, Pretel M, Ruiz-Carrillo G, Espana A. Lesions of pemphigus vulgaris on irradiated skin. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e148-50.
72. Orion E, Matz H, Wolf R. Pemphigus vulgaris induced by radiotherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:508-9.
73. Vigna-Taglianti R, Russi EG, Denaro N, Numico G, Brizio R. Radiation-induced pemphigus vulgaris of the breast. *Cancer Radiother* 2011;15:334-7.
74. David M, Feuerman EJ. Induction of pemphigus by X-ray irradiation. *Clin Exp Dermatol* 1987;12:197-9.
75. Ambay A, Stratman E. Ionizing radiation-induced pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(5 Suppl):251-2.
76. Stark GL, Goff DK, Spickett GP, Wojnarowska F, Langtry JA. Paraneoplastic pemphigus occurring after radiotherapy for relapsed non-Hodgkin's lymphoma in a patient with common variable immunodeficiency. *Hematol J* 2003;4:154-8.
77. Zahaf A BA, Doukali M. Le pemphigus dans le Sud-Tunisien (à propos de 22 cas). *Nouv Dermatol* 1988;7:369-72.
78. Bar-Sela G, Baum S, Trau H, Kuten A. Pemphigus vulgaris of the larynx and upper gastrointestinal tract induced by radiotherapy. *Acta Oncol* 2008;47:324-6.
79. Hunziker T, Zala L, Krebs A. [Roentgen ray-induced pemphigus vulgaris]. *Hautarzt*. [Case Reports]. 1988;39:308-10.
80. Lunder M. Una rara combinazione del pemfigo con cancro della mammella. *Minerva Derm* 1973;108:576-7.

81. Cianchini G, Lembo L, Colonna L, Puddu P. Pemphigus foliaceus induced by radiotherapy and responsive to dapsone. *J Dermatolog Treat* 2006;17:244-6.
82. Krauze E, Wygledowska-Kania M, Kaminska-Budzinska G, Lis A, Brzezinska-Wcislo L. [Radiotherapy induced pemphigus vulgaris]. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:549-50.
83. Saint-Jean M, Quereux G, Peuvrel P, Dreno B. [Post-radiotherapy erosive lesion]. *Ann Dermatol Venereol* 2008 ;135:780-2.
84. Fried R, Lynfield Y, Vitale P, Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus appearing as bullous pemphigoid-like eruption after palliative radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(5 Pt 2):815-7.
85. Sanchez-Palacios C, Chan LS. Development of pemphigus herpetiformis in a patient with psoriasis receiving UV-light treatment. *J Cutan Pathol* 2004;31:346-9.
86. Deschamps P, Pedailles S, Michel M, Leroy D. Photo-induction of lesions in a patient with pemphigus erythematosus. *Photodermatol* 1984;1:38-41.
87. Kano Y, Shimosegawa M, Mizukawa Y, Shiohara T. Pemphigus foliaceus induced by exposure to sunlight. Report of a case and analysis of photochallenge-induced lesions. *Dermatology* 2000;201:132-8.
88. Robbins AC, Lazarova Z, Janson MM, Fairley JA. Pemphigus vulgaris presenting in a radiation portal. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(5 Suppl):S82-5.
89. Korman N. Pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1219-38.
90. Younus J, Ahmed AR. The relationship of pemphigus to neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 1990 ;23(3 Pt 1):498-502.
91. Barnadas MA, Gelpi C, Rodriguez JL, Gonzalez MJ, de Moragas JM. Pemphigus vulgaris and squamous cell carcinoma of the lung. *J Am Acad Dermatol* 1989;21(4 Pt 1):793-5.
92. Saikia NK. Extraction of pemphigus antibodies from a lymphoid neoplasm and its possible relationship to pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 1972;86:411-4.
93. Low GJ, Keeling JH. Ionizing radiation-induced pemphigus. Case presentations and literature review. *Arch Dermatol* 1990;126:1319-23.
94. Krain LS, Bierman SM. Pemphigus vulgaris and internal malignancy. *Cancer* 1974;33:1091-9.
95. Enjolras O, Sedel D, Leibowitch M, Escande JP. [Induced pemphigus]. *Ann Dermatol Venereol* 1987;114:25-37.
96. Ruocco V, Pisani M. Induced pemphigus. *Arch Dermatol Res* 1982;274:123-40.



## Faculté de Médecine de TOURS

**THIMON Sylvie**

Thèse n°

**Nombre de** pages 45 tableaux 1 figures 3

### **Résumé :**

Le pemphigus est une maladie auto-immune spécifique d'antigènes cibles présents dans les desmosomes, et responsables de bulles cutanéomuqueuses.

Les mécanismes de l'acquisition de l'auto-immunité dans cette maladie sont mal connus, mais certains facteurs environnementaux, la survenue d'un cancer et aussi l'exposition à certains médicaments peuvent favoriser la survenue de pemphigus.

Nous avons observé dans le service de dermatologie de Tours un cas de pemphigus survenu au décours d'une radiothérapie pour un cancer du sein chez une femme de 58 ans.

Les lésions sont initialement apparues en regard de la zone radiothérapée puis se sont secondairement étendues en zone non irradiée. La patiente a d'abord été traitée par une corticothérapie générale, puis par mycophénolate mofétil en raison d'une corticorésistance. L'évolution clinique a été lentement favorable.

Ceci nous a incité à réaliser une revue systématique de la littérature des cas de pemphigus radio-induits, il pourrait en effet s'agir d'une association fortuite compte tenu de la fréquence de la radiothérapie du cancer du sein, et la rareté du pemphigus.

Cette revue de la littérature a permis de trouver 28 autres cas de pemphigus apparaissant au décours d'une radiothérapie (dont 4 cas ont précédé la radiothérapie, qui a été suivie d'une aggravation ou

d'une récurrence de la maladie au site d'irradiation cutané). Le délai de survenue, en moyenne 1 mois, l'apparition des lésions en zone irradiée dans la grande majorité des cas (24 cas sur 28), et le fait que 3 patients ayant un antécédent de pemphigus muqueux ont développé des lésions cutanées en zone irradiée, sont en faveur du rôle de la radiothérapie dans l'induction ou dans l'aggravation des pemphigus.

Mots clés : pemphigus, radiations, radiothérapie, rayons X, maladie bulleuse

Jury

Président : Monsieur le professeur Gérard LORETTE

Membres : Monsieur le Professeur Laurent MACHET

Monsieur le Professeur Loïc VAILLANT

Madame le Docteur Adeline PERRINAUD

Madame le Docteur Annabel MARUANI

Date de soutenance : 30 Novembre 2011

## **Résumé :**

Le pemphigus est une maladie auto-immune spécifique d'antigènes cibles présents dans les desmosomes, et responsables de bulles cutanéomuqueuses.

Les mécanismes de l'acquisition de l'auto-immunité dans cette maladie sont mal connus, mais certains facteurs environnementaux, la survenue d'un cancer et aussi l'exposition à certains médicaments peuvent favoriser la survenue de pemphigus.

Nous avons observé dans le service de dermatologie de Tours un cas de pemphigus survenu au décours d'une radiothérapie pour un cancer du sein chez une femme de 58 ans.

Les lésions sont initialement apparues en regard de la zone radiothérapée puis se sont secondairement étendues en zone non irradiée. La patiente a d'abord été traitée par une corticothérapie générale, puis par mycophénolate mofétil en raison d'une corticorésistance. L'évolution clinique a été lentement favorable.

Ceci nous a incité à réaliser une revue systématique de la littérature des cas de pemphigus radio-induits, il pourrait en effet s'agir d'une association fortuite compte tenu de la fréquence de la radiothérapie du cancer du sein, et la rareté du pemphigus.

Cette revue de la littérature a permis de trouver 28 autres cas de pemphigus apparaissant au décours d'une radiothérapie (dont 4 cas ont précédé la radiothérapie, qui a été suivie d'une aggravation ou d'une récurrence de la maladie au site d'irradiation cutané). Le délai de survenue, en moyenne 1 mois, l'apparition des lésions en zone irradiée dans la grande majorité des cas (24 cas sur 28), et le fait que 3 patients ayant un antécédent de pemphigus muqueux ont développé des lésions cutanées en zone irradiée, sont en faveur du rôle de la radiothérapie dans l'induction ou dans l'aggravation des pemphigus.

Mots clés : pemphigus, radiations, radiothérapie, rayons X, maladie bulleuse

Jury

Président : Monsieur le professeur Gérard LORETTE

Membres : Monsieur le Professeur Laurent MACHET

Monsieur le Professeur Loïc VAILLANT

Madame le Docteur Adeline PERRINAUD

Madame le Docteur Annabel MARUANI

Date de soutenance : 30 Novembre 2011





## **SERMENT**

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, 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 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 !