

## I Revues générales

# Pemphigus paranéoplasique : une dermatose menaçant le pronostic vital

**RÉSUMÉ :** Le pemphigus paranéoplasique est une maladie auto-immune associée à des cancers, en particulier les lymphomes B non hodgkiniens, les leucémies lymphoïdes chroniques B, la maladie de Castleman et le thymome. Son expression phénotypique est polymorphe, allant du pemphigus classique à des formes moins classiques : pemphigoïde bulleuse-like, érythème polymorphe-like, nécrolyse épidermique toxique-like, lichen plan-like, poikilodermie comme dans la réaction chronique du greffon contre l'hôte. La diversité des formes sémiologiques reflète la diversité des mécanismes immunitaires mis en jeu et la variabilité des antigènes cibles, qui sont à la fois à la jonction dermo-épidermique et aux jonctions interkératinocytaires.

Le traitement des pemphigus paranéoplasiques n'est pas codifié et varie en fonction de la néoplasie associée. Il combine le traitement du cancer, la corticothérapie générale et souvent le rituximab, et parfois les immunoglobulines intraveineuses, en particulier dans les formes initiales sévères.



**J.-D. BOUAZIZ, M. RYBOJAD**  
Service de Dermatologie,  
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Le pemphigus paranéoplasique (PPN) est maladie auto-immune rare cutanéomuqueuse avec une néoplasie sous-jacente. Il est sous-individualisé comme une forme différente de pemphigus en comparaison aux pemphigus vulgaires et superficiels. La description historique du PPN a été faite par Anhalt en 1990 qui a proposé des critères diagnostiques [1], révisés par Camisa en 1993 [2].

Le point très important à comprendre est que si le pemphigus classique (vulgaire ou superficiel) a toujours une immunité B importante avec la production d'anticorps anti-substance intercellulaire (SIC), dans le pemphigus paranéoplasique il peut y avoir une réponse T importante et peu d'anticorps (parfois uniquement des anticorps anti-plakines retrouvés sur un substrat sensible comme la vessie de rat), ce qui se traduit par une sémiologie cutanée souvent lichénoïde et une immunofluorescence cutanée directe (IFD) parfois négative. Des critères récents incluant cette notion ont été publiés en 2020 permettant un

Critères majeurs
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Lésions muqueuses avec ou sans lésions cutanées</li> <li>● Néoplasie concomitante</li> <li>● Présence d'anticorps anti-plakines</li> </ul>
Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Acantholyse et/ou dermite d'interface lichénoïde ± kératinocytes nécrotiques sur l'histologie</li> <li>● IFD positive en intercellulaire et/ou à la membrane basale</li> </ul>

**Tableau 1 :** Critères de PPN proposés par Svoboda *et al.* [3]. Pour un diagnostic de PPN : 3 critères majeurs ou 2 majeurs et les 2 mineurs.

diagnostic de PPN avec une sensibilité accrue (89, 4 %) [3] (**tableau 1**).

Le terme “syndrome multi-organe auto-immun paranéoplasique” dans lequel, en plus de la peau et des muqueuses, il existe une inflammation d'autres tissus cibles comme l'œil, le poumon (bronchiolite oblitérante) et la jonction neuromusculaire (myasthénie) a été introduit par Nguyen *et al.* en 2001 [4]. Le PPN est une maladie très grave dont la mortalité peut atteindre 90 % [5].

## Revue générale

### POINTS FORTS

- Le PPN est associé aux hémopathies lymphoïdes B.
- Le PPN a souvent une présentation "lichénoïde".
- L'immunofluorescence cutanée peut être négative dans le PPN.
- Il faut savoir dépister des atteintes extra-cutanées, en particulier la bronchiolite oblitérante pulmonaire et le syndrome myasthénique, souvent associés.

### Étiologie et épidémiologie

Le PPN est associé en particulier aux lymphomes B non hodgkiniens, aux leucémies lymphoïdes chroniques B, à la maladie de Castleman (et sa variante le sarcome à cellules dendritiques folliculaires) et au thymome [6]. D'autres cancers sont associés aux PPN comme les carcinomes de la peau, de la langue, du poumon, de l'estomac et du côlon.

L'incidence exacte du PPN est inconnue mais il représente environ 3 à 5 % de tous les cas de pemphigus et son âge moyen de survenue est de 45 à 70 ans, sans prédominance de sexe [7]. Les PPN de l'enfant sont volontiers associés à la maladie de Castleman [8].

### Physiopathologie

L'hypothèse soulevée est que des antigènes tumoraux ressemblant aux antigènes du soi (mimétisme moléculaire) entraîneraient une réponse auto-immune contre la peau (lymphocytes T cytotoxiques et auto-anticorps produits par les lymphocytes B) avec libération de néo-antigènes qui seraient secondairement attaqués par le système immunitaire (phénomène d'*epitope spreading* ou, en français, diffusion épitopique). Force est de constater que la plupart des maladies associées au PPN sont des hémopathies lymphoïdes B ou T (thymus) suggérant des populations B et T qui ont perdu leur capacité de tolérance vis-à-vis des antigènes du soi. Les

antigènes cibles suspectés dans le PPN sont des composants à la fois des desmosomes (desmogléine 1 et 3, envoplakine, desmoplakine, épiplakine, périplakine, alpha-2-macroglobuline-*like*-1 antigène) et des hémidesmosomes (BP180, BP230).

### Clinique, histologie et immunofluorescence cutanée directe

Le diagnostic de pemphigus paranéoplasique est souvent fait avec retard et doit être suspecté devant des lésions lichénoïdes atypiques et une atteinte muqueuse isolée et sévère, en particulier de la muqueuse buccale [9]. Il existe différents sous-types cliniques de pemphigus paranéoplasique avec une clinique, une histologie et une physiopathologie propres.

**>>> Pemphigus-like** (mécanismes B dépendants sur des antigènes classiques du pemphigus) : bulles flasques, croûtes, érosions muqueuses, acantholyse suprabasale ou sous-cornée, IFD montrant des dépôts IgG et C3 en résille interkératinocytaire et parfois des dépôts linéaires IgG et C3 à la jonction. La présence de nécroses kératinocytaires sera plus en faveur du PPN que du pemphigus classique.

**>>> Pemphigoïde-like** (mécanismes B dépendants sur des antigènes classiques de la pemphigoïde bulleuse) : bulles tendues, papules urticariennes, bulle

sous-épidermique, IFD montrant des dépôts linéaires IgG et C3 à la jonction et parfois des dépôts IgG et C3 en résille interkératinocytaire.

**>>> Érythème polymorphe-like et parfois nécrolyse épidermique toxique (NET)-like** (mécanismes T dépendants, CD8 cytotoxique avec auto-immunité B parfois absente; **fig. 1A et B**) : cocardes ou pseudococardes, érosions muqueuses, parfois Lyell-like avec décollements en ligne mouillée (**fig. 1B**), dyskératose, infiltrat dermique lymphocytaire, acantholyse possible, nécroses kératinocytaires plus moins abondantes ou "transmurales" dans les formes NET-like, IFD montrant des dépôts linéaires IgG et C3 à la jonction et parfois des dépôts IgG et C3 en résille interkératinocytaire mais qui peut être négative.

**>>> Lichen plan-like (fig. 1C et D) et réaction du greffon contre l'hôte (GVH) chronique lichénoïde-like<sup>1</sup>** (mécanismes T dépendants, CD8 cytotoxique et CD4 auxiliaire, Th1 et Th17, rôle des interférons de type 1 avec auto-immunité B parfois absente) : hyperkératose plus ou moins marquée, dermite d'interface lichénoïde, nécroses kératinocytaires, IFD montrant des dépôts linéaires IgG et C3 à la jonction et parfois des dépôts IgG et C3 en résille interkératinocytaire mais qui peut être négative.

### Prise en charge

Le diagnostic de pemphigus paranéoplasique repose sur un faisceau d'arguments cliniques, histologiques, immunologiques et surtout sur la découverte d'une néoplasie sous-jacente évocatrice qui, au final, signe le caractère paranéoplasique. La prise en charge repose sur une équipe

<sup>1</sup> Entités très proches car le lichen plan auto-immun et le lichen plan de GVH chronique sont très proches sur le plan clinique, le lichen plan de GVH étant un peu moins papuleux, un peu plus rouge que violet, un peu moins squameux et un peu moins brillant que le lichen plan "classique".



**Fig. 1 :** Lésions de nécrolyse épidermique toxique-like (ou Lyell-like) de la muqueuse buccale (A) et de la peau (B), et lésions lichénoïdes de la muqueuse buccale (C) et de la peau (D) chez deux patientes ayant un pemphigus paranéoplasique satellite d'une maladie de Castleman (photographies issues de la photothèque du Service de dermatologie, Hôpital Saint-Louis, Paris).

multidisciplinaire experte de ces maladies incluant hématologues (hémopathies lymphoïdes B et Castleman), oncologues (thymome), chirurgiens thoraciques (thymome et maladie de Castleman), ophtalmologistes, ORL et stomatologues.

La prise en charge consiste à :

**>>> Faire le diagnostic cutanéomuqueux :** histologie, immunofluorescence directe, immunofluorescence indirecte (incluant substrat de vessie de rat), ELISA BP180, BP230, desmogléine 1 et 3, immunoblot (plakines), examen ophtalmologique et ORL-stomatologique.

**>>> Faire le diagnostic de la maladie néoplasique associée :** NFS avec frottis, immunophénotypage lymphocytaire B, EPP, immunofixation, TDM TAP, TEP-TDM, biopsie scanno-guidée des ganglions ou masses suspectes.

**>>> Dépister une atteinte extra-cutanée :**  
– pulmonaire : dyspnée, toux. Tomodensitométrie du thorax en coupes fines, épreuves fonctionnelles respiratoires ;  
– neuromusculaire (syndrome myasthénique) : fatigabilité musculaire pou-

vant se traduire par une diplopie, une dysphonie, un ptosis, une faiblesse des membres ou de la nuque et des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine. Électromyogramme.

**>>> Traiter la néoplasie sous-jacente :** leucémie lymphoïde chronique B (fludarabine, agents alkylants, anti-CD20, inhibiteurs de BCL2, inhibiteurs de BTK, inhibiteurs de PI3K), lymphome B non hodgkinien (R-CHOP), maladie de Castleman unicentrique (chirurgie) ou multicentrique (chimiothérapie cytotoxique, anti-CD20), thymome (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie).

**>>> Traiter le PPN :** corticothérapie générale, anti-CD20 (rituximab), immunoglobulines intraveineuses (en particulier dans les formes sévères et dans les PPN associés à la maladie de Castleman où les immunoglobulines encadrent le geste opératoire).

## Conclusion

Le PPN est une maladie à laquelle le dermatologue doit penser devant :

– un pemphigus avec des atypies : douleurs thoraciques, dyspnée, fatigabilité musculaire, adénopathies cliniques, aspect lichénoïde clinique, nécroses kératinocytaires intenses à l'histologie, IFD en résille et linéaire, anti-SIC et anti-MB, anti-BP180/230 et anti-desmogléine 1 et 3, hyperlymphocytose sur la NFS ;  
– une éruption cutanéomuqueuse chronique et polymorphe difficile à classer qui peut ressembler à un érythème polymorphe chronique ou à un syndrome de Lyell "chronique" sans médicament imputable.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ANHALT GJ, KIM SC, STANLEY JR *et al.* Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med*, 1990;323:1729-1735.
2. CAMISA C, HELM TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol*, 1993;129:883-886.
3. SVOBODA SA, HUANG S, LIU X *et al.* Paraneoplastic pemphigus: Revised diagnostic criteria based on literature analysis. *J Cutan Pathol*, 2021;48:1133-1138.
4. NGUYEN VT, NDOYE A, BASSLER KD *et al.* Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol*, 2001;137:193-206.
5. YONG AA, TEY HL. Paraneoplastic pemphigus. *Australas J Dermatol*, 2013;54:241-250.
6. OUEDRAOGO E, GOTTLIEB J, DE MASSON A *et al.* Risk factors for death and survival in paraneoplastic pemphigus associated with hematologic malignancies in adults. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1544-1549.
7. CZERNIK A, CAMILLERI M, PITTELKOW MR *et al.* Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after. *Int J Dermatol*, 2011;50:905-914.
8. LANE JE, WOODY C, DAVIS LS *et al.* Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome (paraneoplastic pemphigus) in a child: case report and review of the literature. *Pediatrics*, 2004;114:e513-e516.
9. OUEDRAOGO E. JEADV, 2008.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.