

Les pemphigus, maladies auto-immunes acquises de l'adhérence des kératinocytes

Les pemphigus sont des maladies auto-immunes des desmosomes (jonctions entre les kératinocytes de l'épiderme). La perte de l'adhérence entre kératinocytes entraîne la formation de bulles cutanées intra-épidermiques. La connaissance des auto-antigènes du desmosome a permis une meilleure classification nosologique des pemphigus. Les bulles cutanées sont profondes dans le pemphigus vulgaire où l'antigène desmosomial est la desmogléine 3, superficielles dans le pemphigus superficiel où l'auto-antigène est la desmogléine 1. Deux nouvelles entités ont été récemment décrites : les pemphigus, ou pustuloses intra-épidermiques, à IgA, où les auto-antigènes sont les desmocollines, et les pemphigus paranéoplasiques dans lesquels les auto-antigènes sont multiples (desmoplakines, antigène de la pemphigoïde bulleuse...). Une association forte avec certains haplotypes (HLA-DR4 et HLA-DR6) suggère que chez des sujets prédisposés exposés à certains antigènes de l'environnement, il y aurait production d'anticorps capables de réactions croisées avec des protéines desmosomiales.

Jean-François Nicolas
Emmanuel Cozzani
Reza Ghohestani
Éric Peyron
Jean Thivolet
Alain Claudy

ADRESSE

J.F. Nicolas : dermatologue, directeur de recherche à l'Inserm U. 80. Transplantation et immunologie clinique, hôpital Édouard-Herriot, Pavillon P, 5, place d'Arsonval, 69437, Lyon Cedex 03, France. E. Cozzani : dermatologue, doctorant. Université de Gênes, Italie. R. Ghohestani : dermatologue, stagiaire. Hôpital Édouard-Herriot, Lyon, France. E. Peyron : médecin, poste d'accueil Inserm. Inserm U. 80, hôpital Édouard-Herriot, Lyon, France. J. Thivolet : professeur des universités. Hôpital Édouard-Herriot, Lyon, France. A. Claudy : professeur des universités, chef de service. Clinique dermatologique, hôpital Édouard-Herriot, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon Cedex 03, France.

Les pemphigus sont des dermatoses bulleuses auto-immunes caractérisées par la survenue de décollements bulleux de l'épiderme et des épithéliums muqueux, secondaires à un défaut d'adhérence des cellules épidermiques (les kératinocytes) entre elles et aboutissant à la formation de bulles flasques ou d'érosions cutanées et muqueuses [1]. Les pemphigus résultent d'une auto-immunisation vis-à-vis de protéines des desmosomes qui représentent les structures membranaires impliquées

dans l'adhérence des kératinocytes entre eux [2]. Le diagnostic de pemphigus (Tableau I, figure 1) repose sur les examens immunopathologiques mettant en évidence, par immunofluorescence directe, des dépôts d'anticorps sur la membrane des kératinocytes au niveau de la peau lésionnelle ou périlésionnelle. Ces auto-anticorps sont retrouvés dans le sérum et mis en évidence par immunofluorescence indirecte. Ils sont directement pathogènes comme le prouvent les expériences de transfert de la maladie à des animaux sains par

RÉFÉRENCES

1. Muller S, Stanley JR. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. In : Wojnarowska F, Briggaman RA, eds. *Management of blistering disorders*. New York : Chapman and Hall Medical, 1990 : 43-61.
2. Stanley JR. Pemphigus. Skin failure mediated by autoantibodies. *J Amer Med Ass* 1990 ; 264 : 1714-7.
3. Calvanico N, Robledo M, Diaz L. Immunopathology of pemphigus. *J Autoimmunity* 1991 ; 4 : 3-16.
4. Juhasz I, Lazarus GS, Murphy GF, Shih IM, Herlyn M. Development of pemphigus vulgaris-like lesions in severe combined immunodeficiency disease mice reconstituted with lymphocytes from patients. *J Clin Invest* 1993 ; 92 : 2401-7.
5. Schafer S, Troyanovsky SM, Heid HW, Eshkind LG, Koch PJ, Franke WW. Cytoskeletal architecture and epithelial differentiation : molecular determinants of cell interaction and cytoskeletal filament anchorage. *CR Acad Sci Paris, Sciences de la vie/Life sciences Ser III* 1993 ; 316 : 1316-23.
6. Thiery JP, Boyer B. Les molécules adhésives et la communication cellulaire. *Pour la Science* 1992 ; 179 : 36-43.
7. Garrod DR. Desmosomes and hemidesmosomes. *Curr Op Cell Biol* 1993 ; 5 : 30-40.
8. Buxton RS, Cowin P, Franke WW, Garrod DR, Green KJ, King IA, Koch PJ, Magee AI, Rees DA, Stanley JR, Steinberg MS. Nomenclature of the desmosomal cadherins. *J Cell Biol* 1993 ; 121 : 481-3.

transfert des auto-anticorps des patients [3, 4].

Les pemphigus sont un groupe hétérogène qui ne comporte pas moins de quatre entités immuno-cliniques dont la nosologie a été récemment précisée. On distingue ainsi les pemphigus vulgaires, les pemphigus superficiels, les pemphigus à IgA, les pemphigus paranéoplasiques. Chacune des formes cliniques de pemphigus est définie par la nature de la protéine desmosomiale qui est la cible des auto-anticorps.

Les desmosomes

L'épiderme est composé majoritairement de cellules épithéliales, les kératinocytes, responsables de ses propriétés mécaniques. Les kératinocytes se répartissent en quatre couches qui correspondent aux différentes étapes de la différenciation épidermique ; de l'intérieur vers l'extérieur, on retrouve la couche basale, le corps muqueux, les couches granuleuses et cornées. Sur une coupe histologique de peau, les kératinocytes apparaissent étroite-

ment accolés les uns aux autres. La microscopie électronique montre qu'il existe un espace de 200Å entre les feuillettes externes des membranes cytoplasmiques ; cet espace est occupé par des glycoprotéines qui représentent le manteau de surface que chaque kératinocyte possède sur sa membrane externe et qui assure la cohésion inter-kératinocytaire [5].

Aspects morphologiques

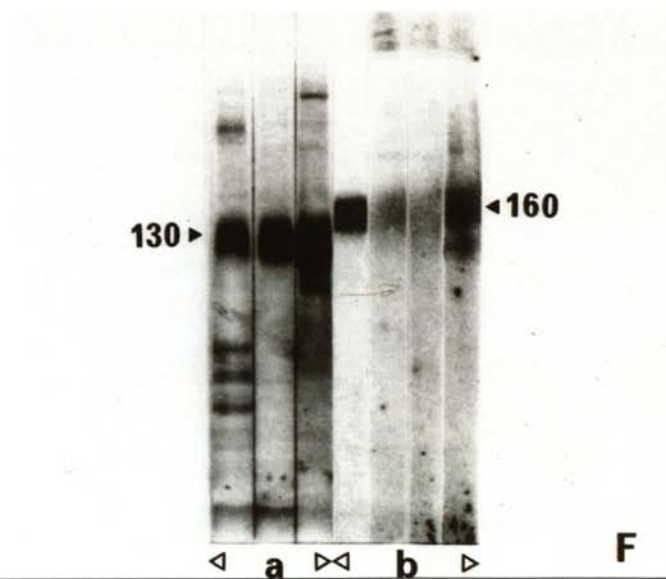
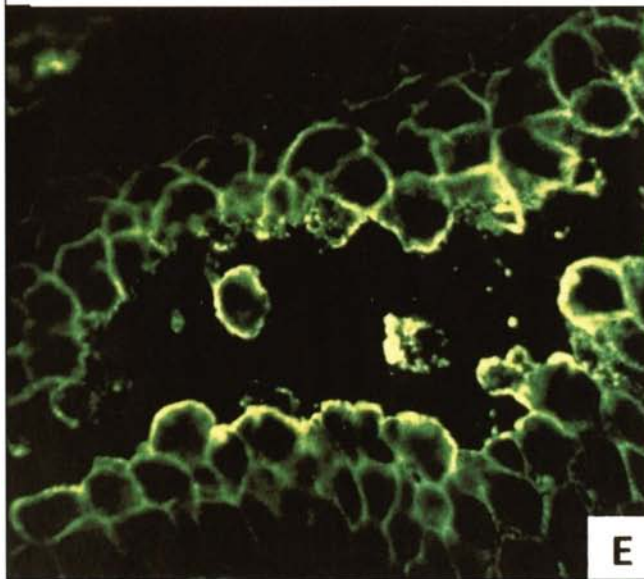
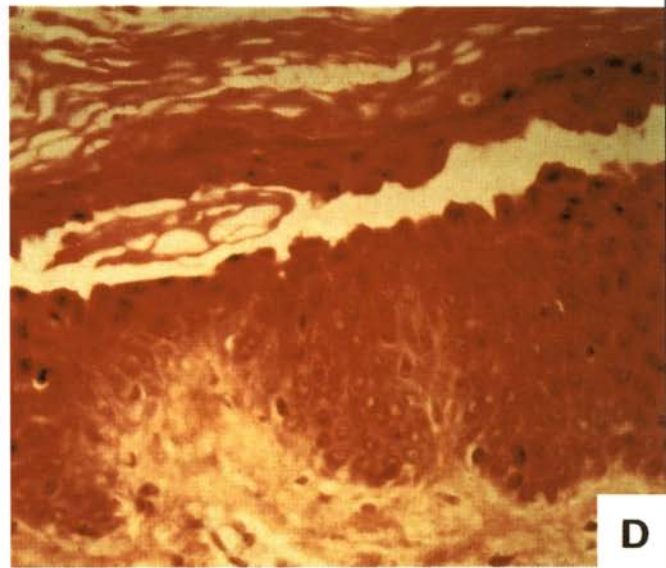
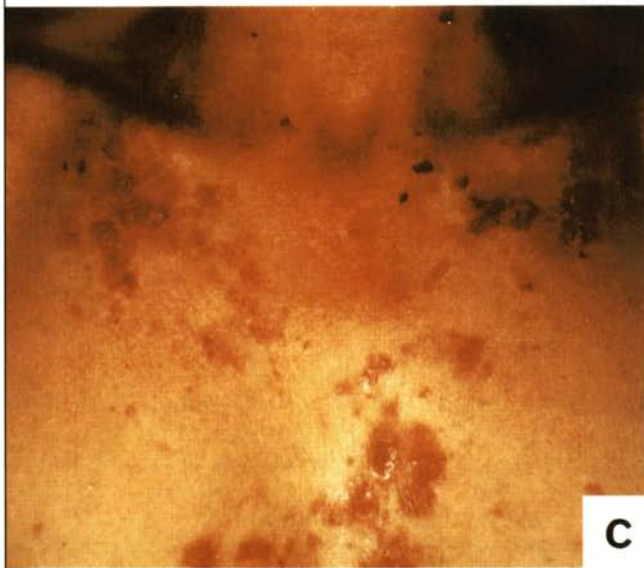
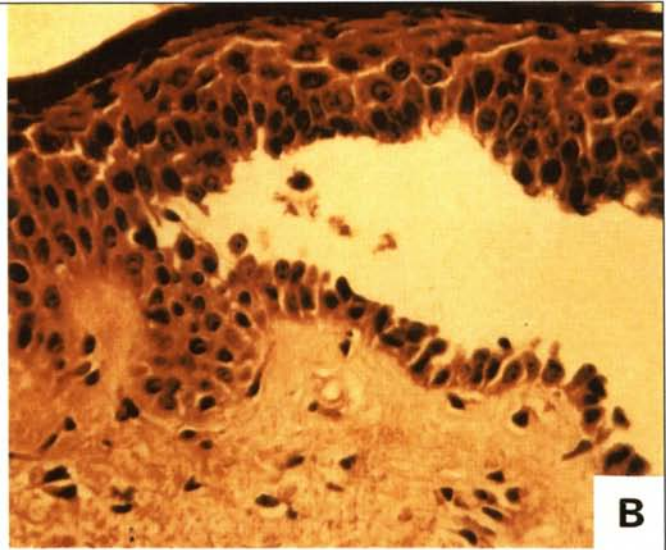
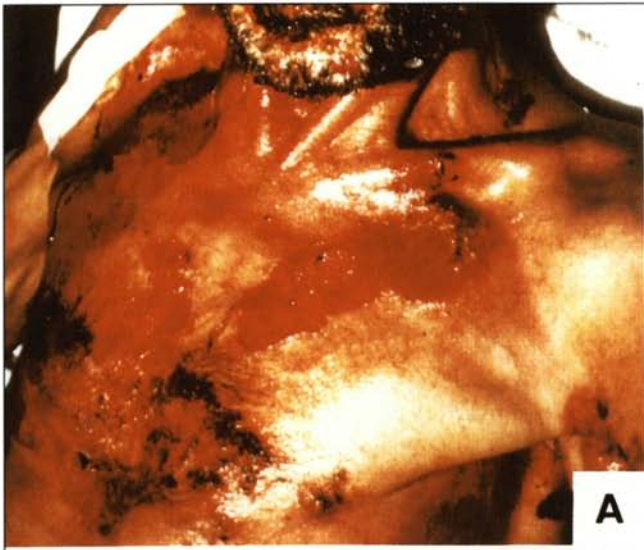
L'adhérence des kératinocytes entre eux est assurée par des structures spécifiques qui appartiennent au groupe plus vaste des jonctions d'adhérence intercellulaire caractérisées par une plaque cytoplasmique dense permettant l'ancrage des filaments du cytosquelette [6]. Deux types principaux sont retrouvés dans le kératinocyte, les jonctions adhérentes (*adherens junctions*), où s'ancrent les filaments d'actine, et les desmosomes (*maculae adherentes*), sites de fixation des filaments intermédiaires de kératine [7]. Les desmosomes sont des jonctions solides de 0,1 à 0,5 µm de diamètre entre les kératinocytes dont les interconnexions avec le réseau de tonofi-

TABLEAU I

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DES PEMPHIGUS

Critères cliniques	Érosions, bulles
Critères histologiques	Acantholyse, bulle intra-épidermique
Critères immunopathologiques (immunofluorescence directe)	Dépôts d'immunoglobulines et de C3 sur la membrane des kératinocytes
Immunomicroscopie électronique	Dépôts d'immunoglobulines sur les desmosomes
Critères moléculaires (immunotransfert)	Immunoglobulines anti-protéines desmosomiales

Figure 1. **Aspects anatomo-immuno-cliniques des pemphigus.** A, B. Pemphigus vulgaire ; aspect clinique d'érosions et de fragilité cutanée (A) ; examen histologique montrant l'acantholyse supra-basale (B). C, D. Pemphigus superficiel ; croûtes et érosions superficielles (C). Examen histologique : acantholyse sous-cornée (D). E. Immunofluorescence directe. Dépôt d'IgG au niveau de la membrane kératinocytaire. F. Analyse de la réactivité des auto-anticorps circulants par immuno-empreinte. (a) Desmogléine 3 reconnue par les anticorps de patients porteurs de pemphigus vulgaire (extrait protéique de kératinocytes de culture). (b) Desmogléine 1 reconnue par les anticorps de patients de pemphigus superficiels (extraits d'épithélium de langue de bœuf).



RÉFÉRENCES

9. Karpati S, Amagai M, Prussick R, Cehrs K, Stanley JR. Pemphigus vulgaris antigen, a desmoglein type of cadherin, is localized within keratinocyte desmosomes. *J Cell Biol* 1993 ; 122 : 409-15.
10. Kanwar AJ, Dhar S, Kaur S. Further experience with pemphigus in children. *Pediatr Dermatol* 1994 ; 11 : 107-11.
11. Mechanic S, Raynor K, Hill JE, Cowin P. Desmocollins form a distinct subset of the cadherin family of cell adhesion molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 4476-80.
12. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991 ; 67 : 869-77.
13. Amagai M, Karpati S, Prussick R, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against the amino-terminal cadherin-like binding domain of pemphigus vulgaris antigen are pathogenic. *J Clin Invest* 1992 ; 90 : 919-26.
14. Rappersberger K, Roos N, Stanley JR. Immunomorphologic and biochemical identification of the pemphigus foliaceus autoantigen within desmosomes. *J Invest Dermatol* 1992 ; 99 : 323-30.
15. Iwatsuki K, Takigawa M, Hashimoto T, Nishikawa T, Yamada M. Can pemphigus vulgaris become pemphigus foliaceus? *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 25 : 797-800.
16. Cozzani E, Kanitakis J, Nicolas JF, Schmitt D, Thivolet J. Comparative study of indirect immunofluorescence and immunoblotting for the diagnosis of autoimmune pemphigus. *Arch Dermatol Res* 1994 ; 286 : 295-9.

laments de kératine des cellules contribuent à la répartition et à la transmission des forces de traction. Ils sont présents dans presque tous les épithéliums de vertébrés et dans d'autres tissus non épithéliaux : muscle cardiaque, méninges, fibres de Purkinje. Ils fixent alors les filaments intermédiaires de vimentine ou de desmine. Ils sont constitués de trois parties (figure 2) : (1) une partie cytoplasmique, la plaque desmosomiale, structure dense, épaisse de 15-20 nm formée par le feuillet interne de la membrane plasmique et constituée de protéines non glycosylées ; c'est sur la plaque desmosomiale que vient s'insérer le cytosquelette des kératinocytes, les filaments de kératine ; (2) une région transmembranaire ; (3) une portion extracellulaire, la desmogleine ou *core*, constituée de protéines glycosylées qui vont interagir avec celles de la cellule jointive.

Les protéines desmosomiales

Les desmosomes sont des structures multimoléculaires complexes ; à ce jour, une quinzaine de protéines desmosomiales différentes ont été identifiées (Tableau II, figure 3) qui peuvent schématiquement se répartir en deux groupes, les glycoprotéines transmembranaires et les protéines de la plaque desmosomiale [7]. Les glycoprotéines desmosomiales sont des protéines transmembranaires qui appartiennent à la famille des cadhérines, molécules d'adhérence cellulaire dépendantes du calcium. Les cadhérines sont responsables d'adhérence homotypique (entre cellules identiques) et homophilique (entre molécules adhérentes identiques). Les cadhérines desmosomiales comprennent les desmogleines et les desmocollines [8]. La famille des desmogleines comporte trois membres ; la Dsg 1, dont le gène a été cloné à partir de tissus humains et murins, la Dsg 2 (*human desmoglein from colon*) qui n'a que 29 % d'analogie avec la Dsg1 et la Dsg3 ou antigène du pemphigus vulgaire [9]. La famille des desmocollines comporte trois isoformes (Dsc 1, 2 et 3) qui sont le produit de trois gènes distincts [10]. Les Dsc 1 et 2 existent sous forme de paires de protéines de tailles différentes obtenues par épissage alternatif. Dans chaque cas, la plus grande protéine est appelée Dsc I et la plus

petite Dsc II. Les glycoprotéines desmosomiales sont en rapport avec les autres molécules d'adhérence par leur domaine extracellulaire, tandis que leur domaine cytoplasmique est impliqué dans la formation de la plaque desmosomiale.

Les protéines de la plaque desmosomiale, non glycosylées, comprennent les desmoplakines I, II, la plakoglobine et des protéines mineures telles que la desmoyokine, la desmocalmine, la kératocalmine, la protéine B-like, la plectine. Les desmoplakines I et II appartiennent à une famille multigénique de molécules associées aux filaments intermédiaires, comprenant aussi l'antigène pemphigoïde bulleux de 230 kDa (BPAg1), un composé cytoplasmique des hémidesmosomes, et la plectine, une molécule associée aux filaments intermédiaires, plus ubiquitaire. Ces protéines forment des dimères avec un domaine central hélicoïdal et des extrémités globulaires [7]. Les filaments intermédiaires de kératine viennent s'arrimer à la plaque desmosomiale. Le domaine globulaire carboxy-terminal des desmoplakines serait le site d'interaction entre les filaments intermédiaires et la plaque. La plakoglobine est capable de se lier aux cadhérines et représenterait la molécule liant le complexe filaments intermédiaires/desmoplakines aux glycoprotéines transmembranaires. Les desmosomes sont donc des structures multimoléculaires permettant la formation d'un réseau continu qui sillonne la totalité du feuillet épidermique en lui conférant ses propriétés biomécaniques. Les glycoprotéines transmembranaires assurant l'adhérence d'une cellule à l'autre relient les plaques desmosomiales de deux cellules jointives.

Localisation des protéines desmosomiales dans l'épiderme

Les protéines desmosomiales sont réparties sur toute la hauteur de l'épiderme mais leur expression maximale varie [7]. La desmogleine 1 est majoritairement exprimée dans les desmosomes des couches superficielles alors que la desmogleine 3 est surtout exprimée dans les couches de cellules épidermiques suprabasales. La densité en desmocollines I et II est maximale sur les couches basales et sous-cornées. Cette répartition diffé-

rentielle des protéines desmosomiales en fonction de la stratification de l'épiderme a des conséquences pathologiques. La perte de l'adhérence interkératinocytaire due au déficit de l'intégrité des desmosomes définit l'acantholyse et aboutit à la formation de bulles cutanées intra-épidermiques. Dans les pemphigus, la perte d'intégrité des desmosomes est secondaire à l'action d'auto-anticorps dirigés contre les protéines desmosomiales. A ce propos, il faut signaler que quelques-unes seulement des molécules desmosomiales sont la cible d'auto-anticorps en pathologie ; ces molécules sont la desmogléine 3, la desmogléine 1, les desmoplakines I et II et les desmocollines I et II. Les pemphigus vulgaires, dont l'antigène est la desmogléine 3, se caractérisent par un clivage suprabasal alors que les pemphigus superficiels, dont l'antigène est la desmogléine 1, sont associés à un clivage haut, situé dans l'épiderme, sous-corné.

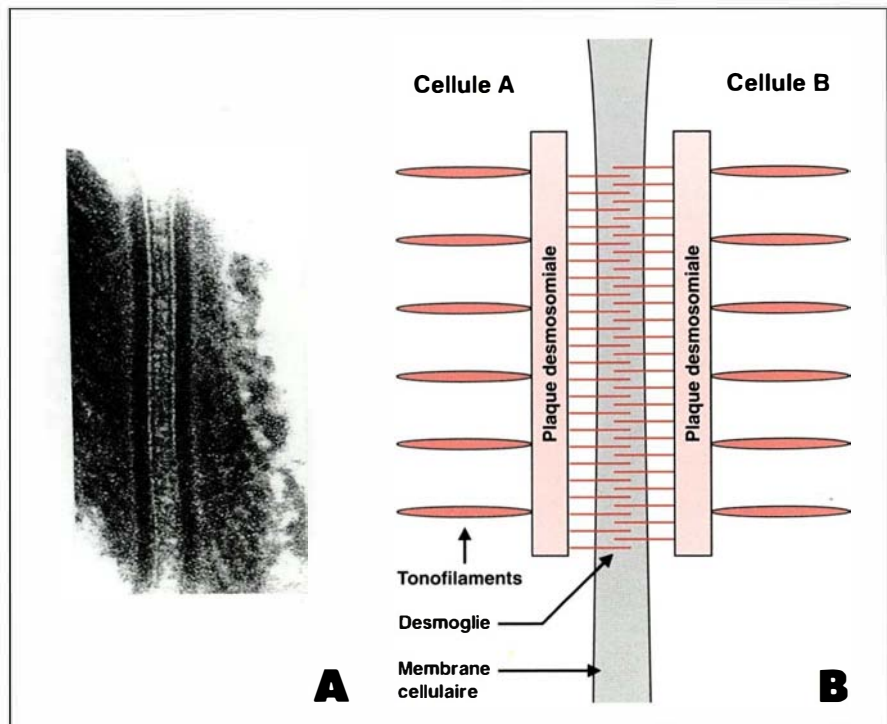


Figure 2. **Structure du desmosome.** Aspect ultrastructural et représentation schématique. Les filaments de kératine viennent s'insérer sur la plaque desmosomiale (cytoplasmique). La desmoglie (extracellulaire) est constituée par les glycoprotéines transmembranaires.

Les pemphigus

Il existe quatre formes anatomo-cliniques de pemphigus : (1) les pem-

TABLEAU II
PROTÉINES DU DESMOSOME

Protéines	Masse moléculaire (kDa)	Maladie
Glycoprotéines transmembranaires		
Desmogléine 1	160	Pemphigus superficiel
Desmogléine 3 (cadhérine du PV)	130	Pemphigus vulgaire (PV)
Desmocolline I	115	Pemphigus à IgA
Desmocolline II	107	Pemphigus à IgA
140 kDa GP	140	
G 36.19	35-50	
Protéines de la plaque desmosomiale		
Desmoplakine I	250	Pemphigus paranéoplasique
Desmoplakine II	210	Pemphigus paranéoplasique
Plakoglobine	85	
Desmocalmine	240	
Kératocalmine	250	
Nuclear lamin	140	
Desmoyokine	680	

Certaines de ces protéines peuvent induire la production d'auto-anticorps à l'origine des manifestations cliniques des pemphigus.

RÉFÉRENCES

17. Iwatsuki K, Hashimoto T, Ebihara T, Teraki Y, Nishikawa T, Kaneko F. Intercellular IgA vesiculo-pustular dermatosis and related disorders : diversity of IgA anti-intercellular autoantibodies. *Eur J Dermatol* 1993 ; 3 : 7-11.
18. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1729-35.
19. Oursier JR, Labid RS, Aris-Abdo L, Burke T, O'Keefe EJ, Anhalt G. Human autoantibodies against desmoplakins in paraneoplastic pemphigus. *J Clin Invest* 1992 ; 89 : 1775-82.
20. Thivolet J. Paraneoplastic pemphigus. *Eur J Dermatol* 1994 ; 4 : 25.
21. Joly P, Thomine E, Gilbert D, Verdier S, Delpech A, Prost C, Lebbe C, Lauret P, Tron F. Overlapping distribution of autoantibody specificities in paraneoplastic pemphigus and pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 1994 ; 103 : 65-72.
22. Stevens HP, Ostlere LS, Black MM, Nishikawa T, Hashimoto T, Bhogal BS, Rustin MHA. Paraneoplastic pemphigus as a presenting feature of an occult lymphoma. *Eur J Dermatol* 1994 ; 4 : 26-9.
23. Ahmed RA, Mohimen A, Yunis EJ, Mirza NM, Kumar V, Beutner EH, Alper CA. Linkage of pemphigus vulgaris antibody to the major histocompatibility complex in healthy relatives of patients. *J Exp Med* 1993 ; 177 : 419-4.

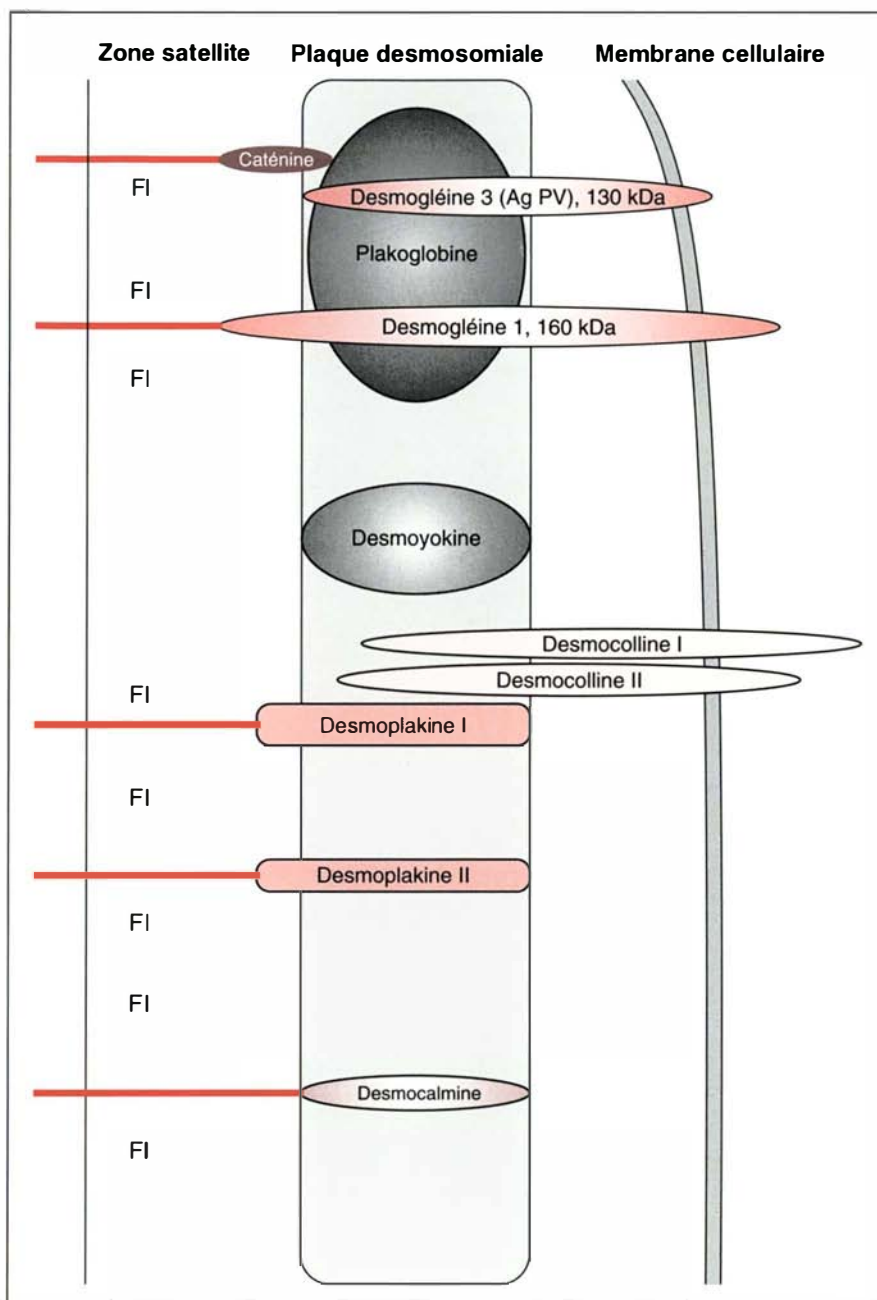


Figure 3. **Protéines du desmosome.** FI : filaments intermédiaires du cytosquelette.

phigus vulgaires ; (2) les pemphigus superficiels ; (3) les pemphigus à IgA ; (4) les pemphigus paranéoplasiques nouvellement décrits. Les pemphigus sont essentiellement des affections de l'adulte [2]. Les cas pédiatriques et néonataux sont exceptionnels [11]. Les pemphigus sont retrouvés dans tous les pays avec une prévalence de l'ordre de 1 à 5 cas par million d'habitants [1].

Tous les pemphigus ont en commun un certain nombre de critères (Tableau I). Cliniquement, les lésions associent des bulles flasques, des érosions, des croûtes, aux localisations différentes selon la forme clinique. L'atteinte muqueuse est fréquente, plus marquée dans les pemphigus vulgaires. La fragilité cutanée est importante comme en témoigne le signe de Nikolski, induction de décollement

TABEAU III
CARACTÉRISTIQUES DES PEMPHIGUS VULGAIRE ET SUPERFICIEL

	Pemphigus vulgaire	Pemphigus superficiel
Atteinte clinique cutanée muqueuse	Localisée, généralisée, plis Fréquente, buccale, génitale	Thorax, dos, cuir chevelu Rare
Évolution	Rapide, souvent grave	Lente, parfois grave
Siège du clivage	Profond, suprabasal	Superficiel, sous-cornéen
Anticorps fixés circulants	Toujours Toujours	Toujours Souvent
Traitement	Corticoïdes, fortes doses Immunosuppresseurs	Corticoïdes, dose plus faible Dapsone, dermocorticoïdes
Antigène desmosomial	Desmogléine 3 (130 kDa)	Desmogléine 1 (160 kDa)

épidermique par frottement de peau périlésionnelle. L'examen anatomopathologique d'une biopsie de peau lésée montre un clivage intra-épidermique, plus (pemphigus foliacé) ou moins (pemphigus vulgaire) haut dans l'épiderme selon le type clinique de pemphigus, ainsi que des cellules épidermiques libres dans la bulle : ces bulles sont les témoins de l'acantholyse (lyse du corps muqueux de Malpighi). La recherche par méthode immunohistochimique, en immunofluorescence directe, d'anticorps fixés au niveau de l'épiderme de peau saine, à proximité d'une lésion, est indispensable au diagnostic de pemphigus [3] ; elle montre un dépôt d'immunoglobulines et de fragments du complément au niveau de la membrane du kératinocyte. Ces mêmes anticorps, retrouvés par immunofluorescence indirecte dans les sérums des patients, sont capables de se fixer sur une peau humaine normale. Le titre des anticorps circulants, plus souvent présents dans les pemphigus vulgaires que dans les pemphigus foliacés, a une valeur pronostique ; les pemphigus sévères s'accompagnent d'un titre élevé d'anticorps anti-membrane kératinocytaire et l'amélioration d'un pemphigus se traduit par une diminution du titre des anticorps circulants.

Le diagnostic de maladie du groupe du pemphigus suspecté sur la cli-

nique est confirmé par l'histologie (acantholyse) et par l'immunopathologie. Bien que définis par l'acantholyse et l'existence d'auto-anticorps anti-desmosomes, les pemphigus sont des maladies assez différentes sur le plan anatomo-clinique, immunopathologique, évolutif et thérapeutique (Tableau III).

Le pemphigus vulgaire

C'est un pemphigus profond avec un clivage épidermique supra-basal. La fragilité cutanée est intense, responsable de décollements cutanés souvent généralisés. L'atteinte des plis ou de l'ombilic donne un aspect végétant. Les lésions muqueuses buccales et génitales sont constantes. Les anticorps circulants sont toujours retrouvés et sont dirigés contre la desmogléine 3, encore appelée antigène du pemphigus vulgaire [12, 13]. L'évolution est sévère dans les formes étendues avec des complications infectieuses, des pertes hydro-électrolytiques et des hémorragies cutanées ; le pronostic de la maladie, toujours mortelle il y a cinquante ans, a été transformé par la corticothérapie par voie générale. La mortalité directement liée au pemphigus est inférieure à 10 % avec les traitements actuels associant corticoïdes et immunosuppresseurs, mais cela au prix d'une morbidité iatrogène importante.

Les pemphigus superficiels

Le groupe des pemphigus superficiels est défini par l'existence d'un clivage haut, situé dans les couches supra-basales de l'épiderme. L'aspect clinique est variable. Le pemphigus séborrhéique est, en Europe, la forme habituelle des pemphigus superficiels. Il donne une éruption squamo-croûteuse des zones médio-thoraciques et du pôle céphalique, bien limitée et d'évolution chronique. Les vésicules sont parfois observées mais elles sont si superficielles et fragiles que les croûtes sont souvent le seul témoin de la fragilité cutanée. A l'opposé du pemphigus vulgaire, l'atteinte muqueuse est rare. Les lésions cutanées de pemphigus superficiel peuvent être généralisées et donner une érythrodermie exfoliatrice ; on parle alors de pemphigus foliacé qui survient de façon sporadique sur tous les continents ou endémique dans certaines régions d'Amérique du Sud (pemphigus foliacé brésilien ou *fogo selvagem*). L'auto-antigène est la desmogléine 1 de 160 kDa [14].

Problèmes diagnostiques

Le diagnostic de la forme pemphigus vulgaire ou pemphigus foliacé est souvent assez facile sur la base des signes cliniques et histologiques qui différencient les formes typiques des deux affections. Néanmoins, dans certains cas, la distinction n'est pas

RÉFÉRENCES

24. Sharf SJ, Freidman A, Steinman L, Brautbar C, Erlich HA. Specific HLA-DQB and the HLA-DRB1 alleles confer susceptibility to pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 6215-9.
25. Diaz L, Sampaio SA, Rivitti EA. Endemic pemphigus foliaceus (*fogo selvagem*). II. Current and historic epidemiologic studies. *J Invest Dermatol* 1989 ; 92 : 4-42.
26. Rivitti EA, Diaz LA. The pathogenic effects of IgG4 autoantibodies in endemic pemphigus foliaceus (*fogo selvagem*). *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 1463-9.
27. Hashimoto K, Wun TC, Baird J, Lazarus GS, Jensen PJ. Characterization of keratinocyte plasminogen activator inhibitors and demonstration of the prevention of pemphigus IgG-induced acantholysis by a purified plasminogen activator inhibitor. *J Invest Dermatol* 1989 ; 93 : 310-5.
28. Kowalewski C, Kaiser HW, Majewski S, Flucht C, Chorzelski TP, Malejczyk, Jablonska S, Kreysel HW. Protein kinase inhibitor H7 prevents the acantholysis induced by pemphigus antibodies. *Eur J Dermatol* 1994 ; 4 : 238-42.
29. Dmochowski M, Hashimoto T, Amagai M, Kudoh J, Shimizu N, Koch PJ, Franke WW, Nishikawa T. The extracellular amino-terminal domains of bovine desmoglein 1 (Dsg 1) is recognized only by certain pemphigus foliaceus sera, whereas its intracellular domain is recognized by both pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus sera. *J Invest Dermatol* 1994 ; 103 : 173-7.

facile, outre qu'il existe des formes de passage d'une affection vers l'autre. C'est ainsi que les pemphigus vulgaires peuvent, avec le temps, évoluer vers un aspect de pemphigus foliacé [15]. Ce passage de pemphigus vulgaire à pemphigus foliacé peut s'accompagner d'une modification de l'immunopathologie avec acquisition d'auto-anticorps anti-desmogléine 1 et disparition des anticorps anti-desmogléine 3. Ces considérations font qu'actuellement le diagnostic précis du type de pemphigus repose sur la caractérisation de l'antigène cible des auto-anticorps. Cela est déjà du domaine de la routine biologique dans quelques centres spécialisés par des techniques d'immunoprécipitation ou d'immunotransfert. Ces examens permettent de mettre en évidence l'existence d'anticorps anti-desmogléine 1 (pemphigus foliacé) ou d'anticorps anti-desmogléine 3 (pemphigus vulgaire) [16].

Les nouveaux pemphigus

Des travaux récents s'appuyant sur des observations cliniques et sur des méthodes d'immunopathologie et de biologie moléculaire ont permis d'isoler deux nouvelles entités qui méritent d'entrer dans le groupe des pemphigus puisque les antigènes cibles des auto-anticorps font partie du système d'adhérence kératinocytaire et desmosomial. Il s'agit des pemphigus à IgA et des pemphigus paranéoplasiques.

• Pemphigus à IgA

Les pemphigus à IgA, ou pustulose intra-épidermique à IgA, a été mise en évidence par Wallach *et al.* en 1982 et Tagami *et al.* en 1983. L'aspect clinique est particulier, avec une éruption vésiculo-pustuleuse discrète. L'histopathologie comporte une acantholyse variable et des polynucléaires infiltrant l'épiderme. Les anticorps fixés sont majoritairement ou exclusivement des IgA et donnent un marquage sous-corné. Les travaux récents d'Ebihara et Iwatsuki [17] ont démontré que les auto-antigènes sont les desmocollines. Ces spécificités authentifient l'entité décrite par Wallach et Tagami.

• Pemphigus paranéoplasique

La description du pemphigus paranéoplasique est plus récente. C'est en

1990 qu'Anhalt *et al.* ont décrit un aspect particulier d'éruption cutanée survenant chez des patients atteints de néoplasies et définis par l'existence d'auto-anticorps dirigés contre des protéines de la plaque desmosomiales et contre les hémidesmosomes [18]. Les signes cliniques ressemblent à un érythème polymorphe avec des érosions buccales et des lèvres, une conjonctivite et des lésions cutanées polymorphes (vésiculeuses, purpuriques ou bulleuses). L'examen histopathologique révèle une acantholyse avec nécrose de kératinocytes et vacuolisation de la membrane basale. L'immunofluorescence directe trouve un dépôt interkératinocytaire de type pemphigus et un dépôt linéaire à la jonction dermo-épidermique. Les examens par immunofluorescence indirecte sont positifs sur les épithéliums stratifiés, comme dans les autres types de pemphigus, mais aussi (c'est une caractéristique du pemphigus paranéoplasique) sur les épithéliums simples comme la vessie ou l'intestin grêle. Les auto-antigènes sont multiples et comprennent [18-21] : (1) les desmoplakines I et II de 250 et 210 kDa ; (2) l'antigène de la pemphigoïde bulleuse de 230 kDa, une protéine des hémidesmosomes qui est l'auto-antigène d'un groupe de maladies bulleuses sous-épidermiques ; (3) un antigène de 190 kDa, de nature encore inconnue, mais qui serait retrouvé dans les desmosomes et les hémidesmosomes et qui est aussi la cible d'auto-anticorps de patients porteurs de pemphigus vulgaire et superficiel [21] reconnue par des sérums de patients. Ces patients souffrent de cancers variés connus ou latents (lymphomes, sarcomes, thymomes) dont la découverte peut être secondaire à la reconnaissance du pemphigus [22].

Pathogénie

Les pemphigus sont des maladies auto-immunes dans lesquelles les auto-anticorps sont directement pathogènes, comme le prouvent les expériences de transfert de la maladie à des souris par injection des immunoglobulines (Ig) purifiées à partir de sérum de patient (fragilité cutanée, acantholyse, dépôts d'anticorps sur la membrane des kératino-

cytes) [3]. Ces mêmes Ig sont capables d'induire *in vitro* le décollement des kératinocytes adhérents maintenus en culture. Le pemphigus est donc un exemple typique de maladie auto-immune spécifique d'organe relayée par auto-anticorps.

• **Étiopathogénie**

L'étiopathogénie fait intervenir des mécanismes immunitaires génétiques comme le suggère l'association forte entre certains haplotypes HLA-DR (DR4 et DR6) et la susceptibilité de développer la maladie [23]. Le pemphigus vulgaire touche toutes les ethnies mais il est plus fréquent dans la population juive chez laquelle existe une prévalence plus forte du phénotype HLA-DR4. En outre, les patients juifs HLA-DR6 expriment de façon quasi constante l'allèle rare DQB1.3 qui diffère de l'allèle courant DQB1.1 par la substitution de l'acide aspartique par une valine à la position 57 de la chaîne β de la molécule HLA-DQ [24]. Dans le pemphigus superficiel, une association a été trouvée entre la maladie développée par des malades brésiliens et les haplotypes HLA-DRI et DR4.

Il est concevable que, chez des individus prédisposés et exposés à certains antigènes apportés par l'environnement, il y ait production d'anticorps IgG capables de réactions croisées avec des protéines desmosomiales. A ce titre, l'exemple du pemphigus superficiel endémique qui sévit en Amérique du Sud est intéressant. La maladie se développe dans les zones rurales où la majorité des malades vit à proximité de rivières. Son incidence atteint un pic vers la fin de la saison des pluies lorsque la densité en insectes est la plus forte. La zone d'endémie correspond à l'aire de répartition d'un insecte mouche (*Simulium pruinosum*) qui pourrait être le vecteur d'un agent induisant une réponse immunologique à l'origine de la maladie [25].

• **Physiopathologie**

La physiopathologie des pemphigus, c'est-à-dire les mécanismes à l'origine des lésions cutanées, n'est encore qu'imparfaitement comprise. Les auto-anticorps sont de classe IgG et peuvent activer le complément (voie classique) avec production du complexe d'attaque membranaire C5-C9,

capable d'altérer la viabilité et les fonctions des kératinocytes. Cela est valable pour les auto-anticorps de classe IgG1, mais ne peut s'appliquer aux IgG4 anti-desmogleïne 1 et 3, toujours retrouvées *in situ* sur les desmosomes. Or ces IgG4 sont pathogènes et la molécule entière ainsi que leur Fab peuvent induire un pemphigus expérimental après transfert à la souris [26]. Cela suggère qu'un mécanisme autre que l'activation du complément serait impliqué dans la genèse des lésions cutanées. Cet autre mécanisme ferait intervenir les protéases produites par les kératinocytes stimulés lors de l'interaction auto-anticorps-protéines desmosomiales [27, 28]. Les IgG se lieraient dans un premier temps à l'antigène de la surface des kératinocytes qui activerait le plasminogène, libérant de la plasmine dans l'espace intercellulaire. La plasmine permettrait la dissociation du ciment intercellulaire par clivage des protéines desmosomiales, entraînant le processus acantholytique. *In vivo*, il est probable que les deux mécanismes se complètent.

Conclusions et perspectives

Les pemphigus résultent d'une auto-immunisation contre les protéines de l'appareil desmosomial des cellules épithéliales. La connaissance des auto-antigènes a permis une meilleure classification nosologique des pemphigus ; elle autorise dès à présent un diagnostic précis du type de pemphigus par caractérisation de la cible des auto-anticorps des patients sur des extraits protéiques de cellules épidermiques [15, 16, 21], voire sur des protéines desmosomiales recombinantes [29]. Les recherches actuelles s'orientent vers la compréhension de l'organisation supramoléculaire des molécules desmosomiales qui permettra de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la rupture de l'adhérence des kératinocytes entre eux ■

TIRÉS À PART

J.F. Nicolas.

Summary

Pemphigus, auto-immune disease of epidermal cell adhesion

Epidermal architecture is established and maintained through intercellular junctions that allow cell-to-cell communication and transmit intracellular organization to tissue structure. The main structures of cohesion between keratinocytes are desmosomes. Desmosomes are supramolecular assemblies of transmembrane glycoproteins that contribute to cell adhesion *via* their extracellular domains, and to plaque formation and intermediate filament coupling through their cytoplasmic tail. These desmosomal glycoproteins belong to the cadherin superfamily of adhesion molecules and are the target of the autoimmune response in pemphigus. Pemphigus are a group of autoimmune bullous skin diseases resulting from a loss of epidermal cell-to-cell adhesion. The two main types of pemphigus include pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. In pemphigus vulgaris, the loss of adhesion occurs deep in the epidermis whereas in pemphigus superficialis, the clivage is more superficial. Both forms of pemphigus are characterised by the presence of autoantibodies directed to the desmosomal transmembrane glycoproteins. The pemphigus vulgaris antigen (PVA) is the desmoglein 3 of MW 130 kDa, whereas the pemphigus foliaceus antigen is the desmoglein 1 of MW 160 kDa. Other desmosomal proteins, such as desmocollins and desmoplakins, are the target of autoantibodies in less frequent forms of pemphigus like IgA pemphigus and paraneoplastic pemphigus, respectively.

Remerciements

Ce travail a bénéficié du soutien de la Mutuelle générale de l'éducation nationale et de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale sous la forme d'un contrat MGEN/Inserm.