



# Pemphigus

**Pascal Joly**

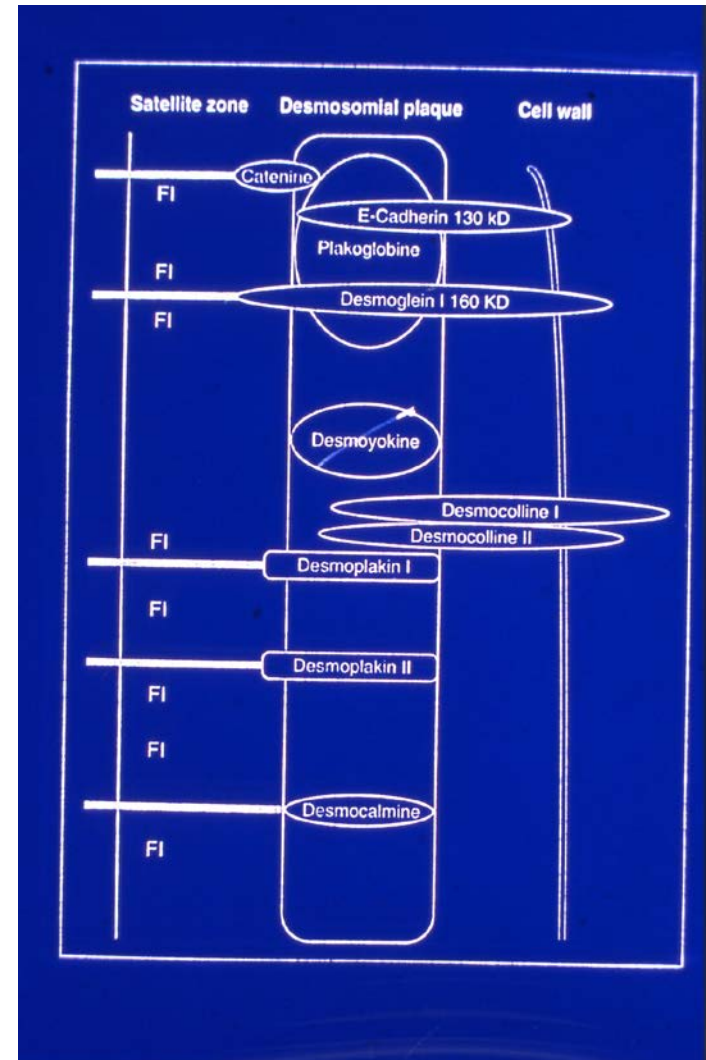
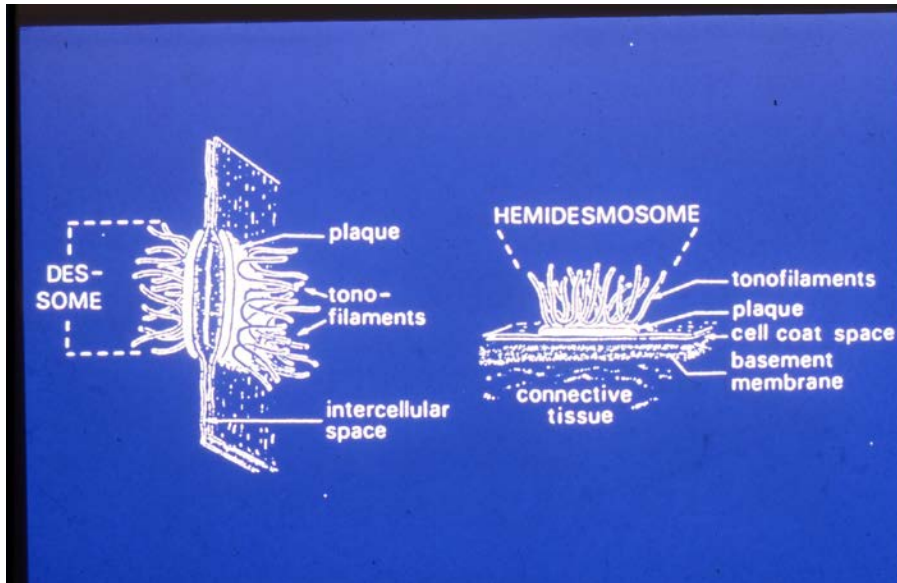
Centre de référence des maladies bulleuses auto  
immune

CHU de Rouen

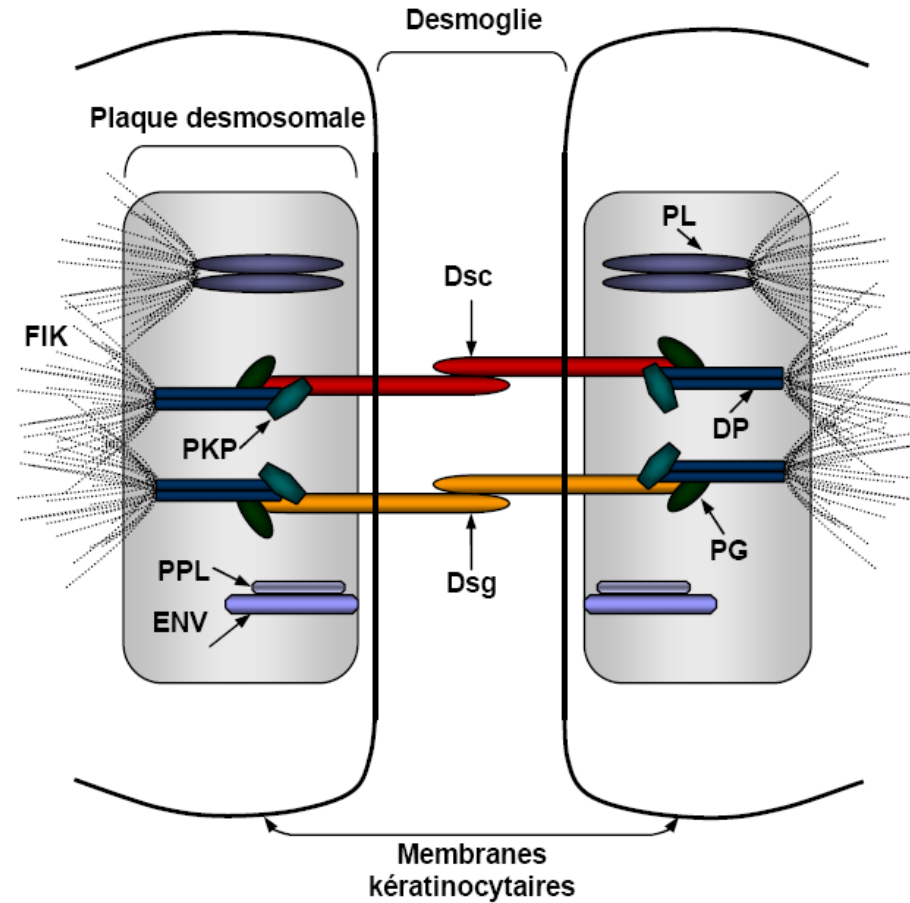
# Pemphigus

- Pemphigus: Maladie grave
- Taux de mortalité : 5 % à 15 %    PV-PS  
50 % à 75 %    P paranéo
- Incidence: 1- 4 cas/M/an (Europe)  
20 cas/M/an dans certaines régions  
endémiques ( Brésil, Tunisie)

# Mécanisme du Pemphigus: lié à la production d'auto AC dirigés contre des molécules d'adhésion inter kératinocytaire localisées dans les desmosomes



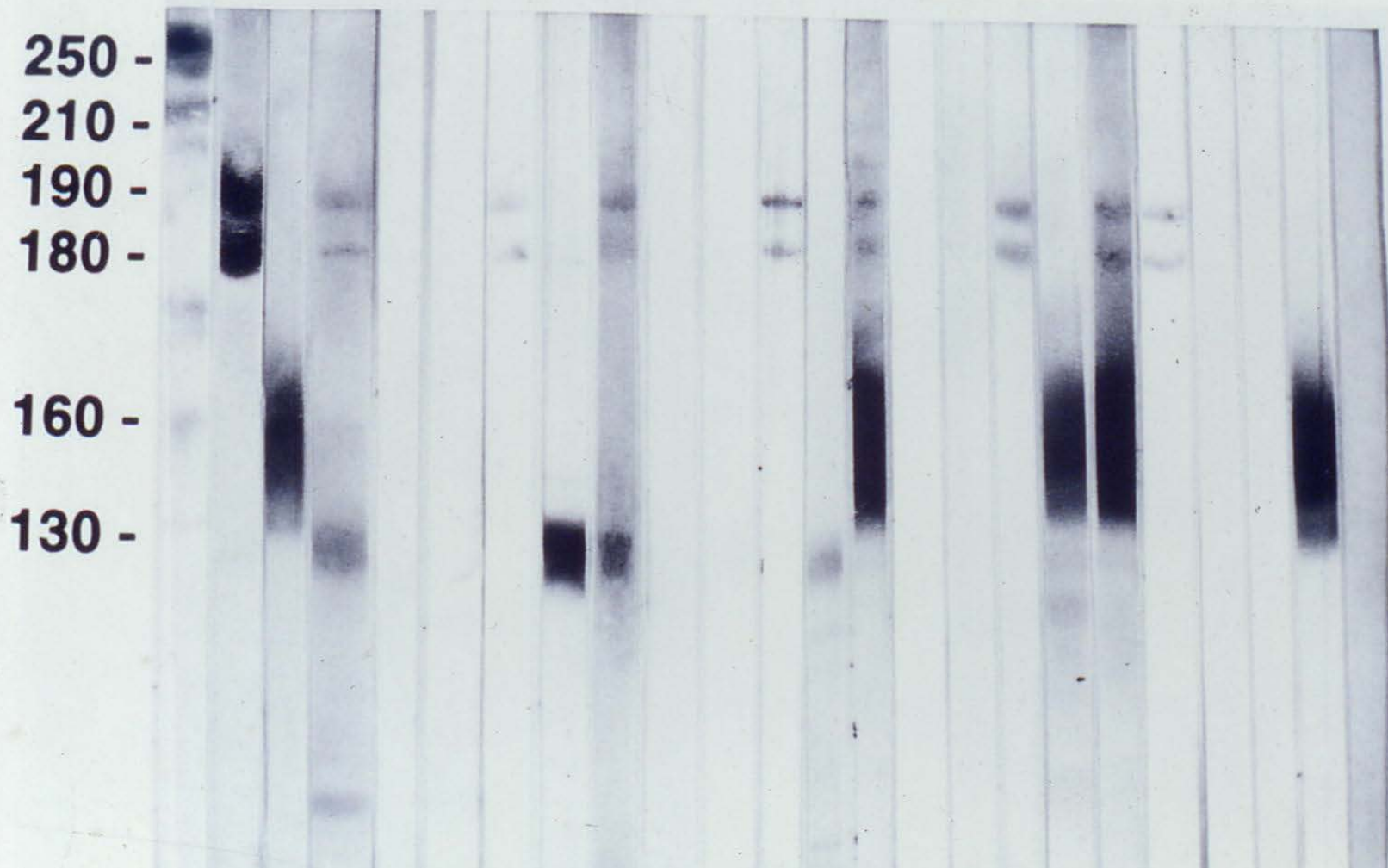
# Desmosome: cible dans le pemphigus

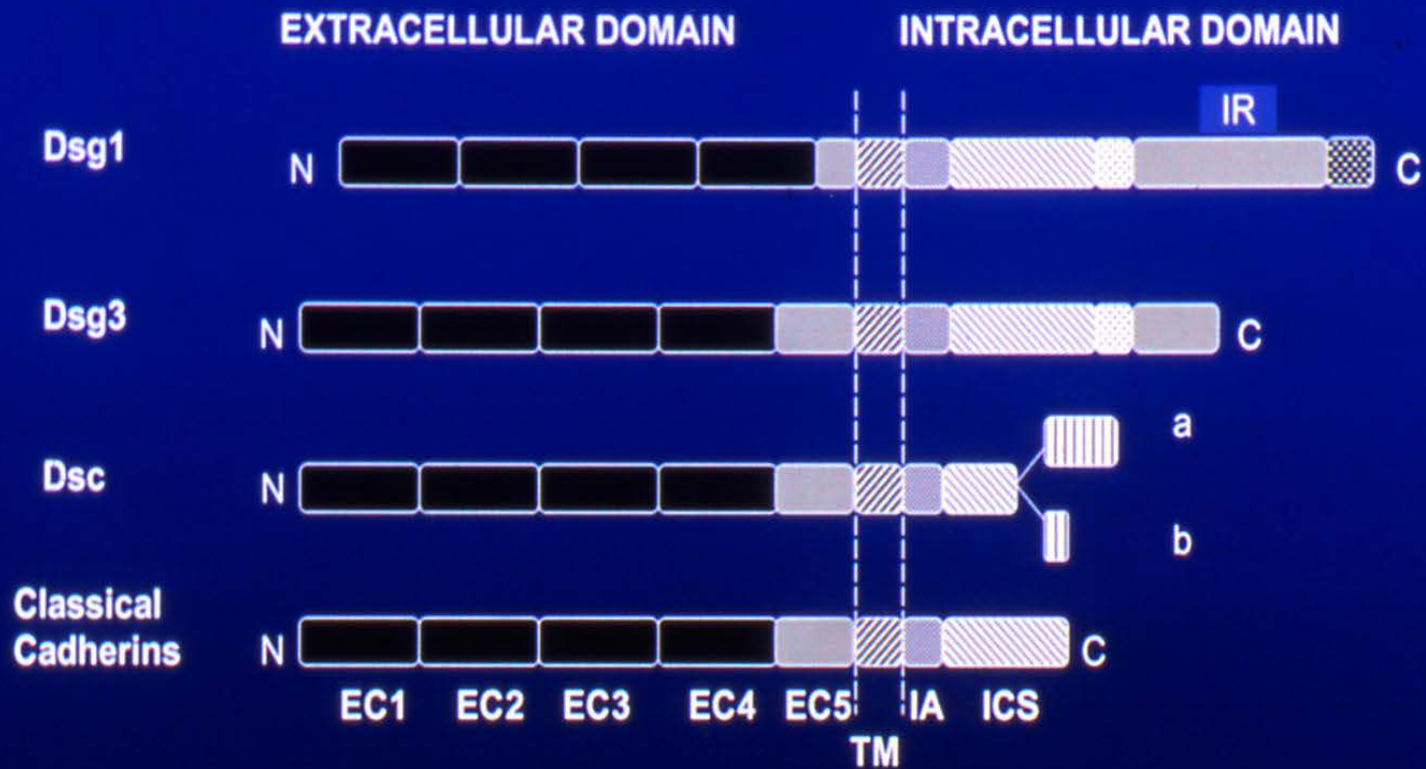


# Physiopathologie

- Auto AC dirigés contre des protéines desomomales:
- - **desmogléines 1 et 3** ( PV et PS) ( cadhérines)
- les épitopes reconnus par les auto Ac des malades sont situés sur la partie extra cellulaire de la molécule
- - **desmoplakines** ( P paranéo) ( plakines)

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X

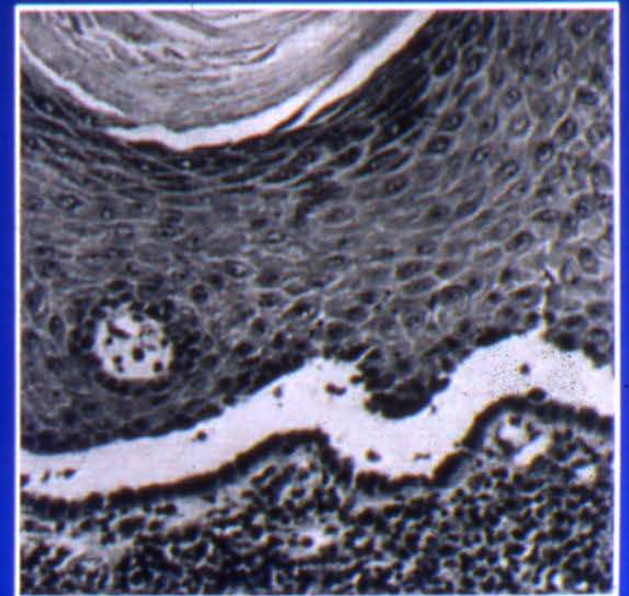
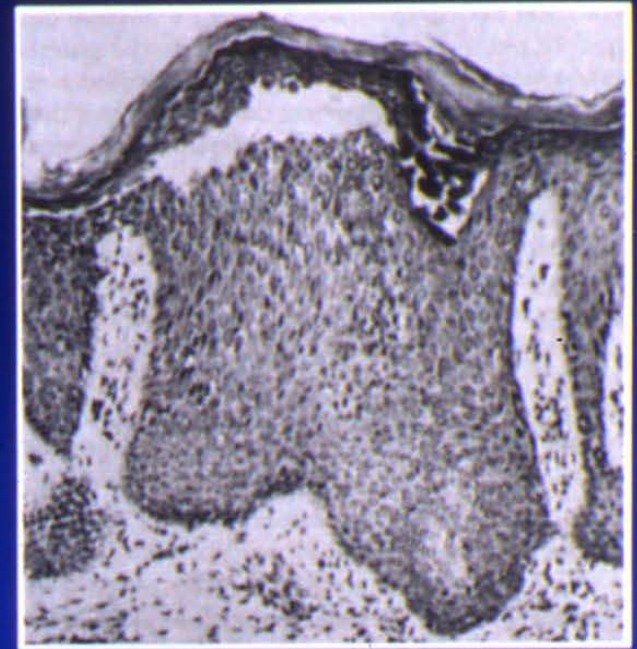
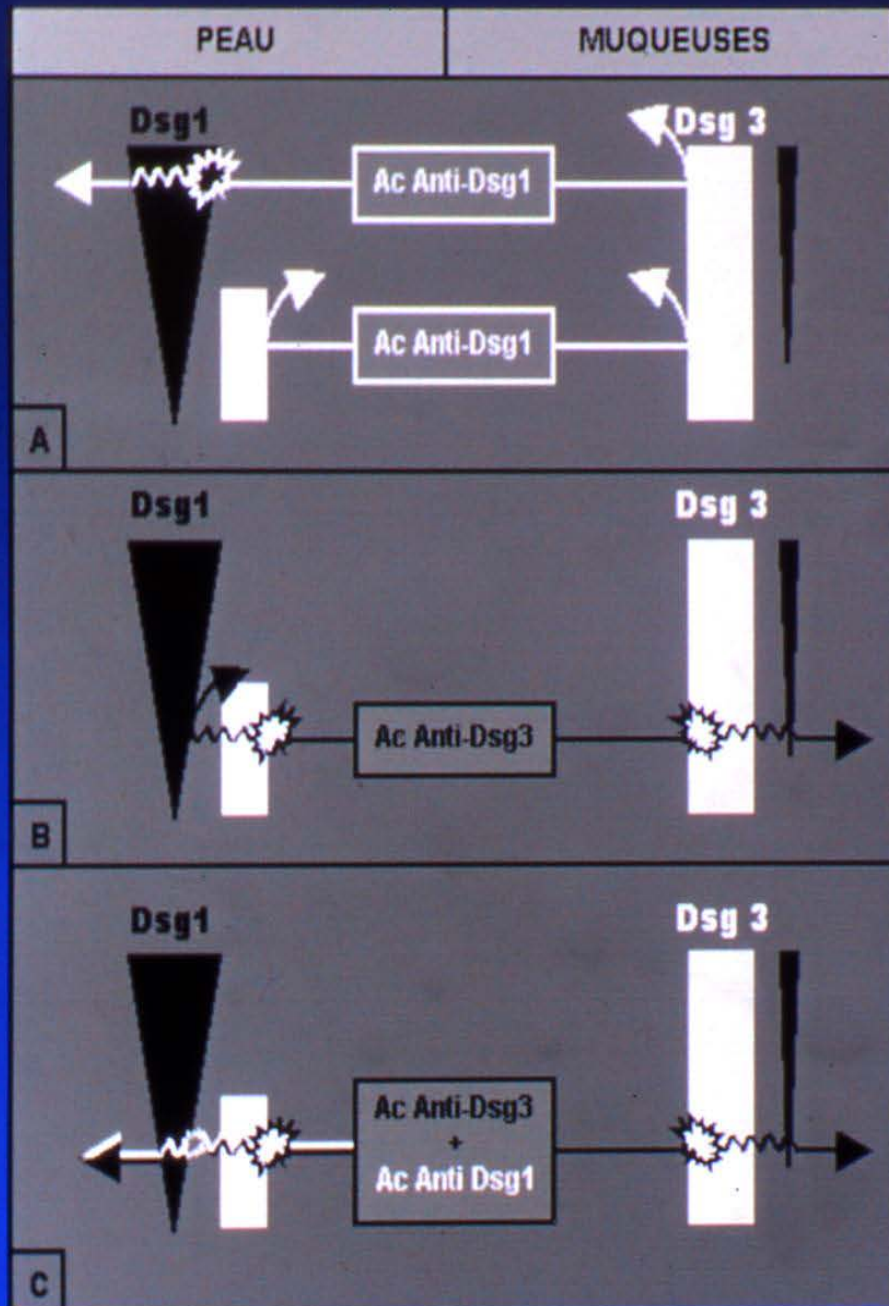




## THE CADHERIN SUPERFAMILY

- La répartition différente des desmoglénines 1 et 3 dans la peau et les muqueuses explique le parallélisme entre le profil d'auto AC et le type de lésions cliniques
- **DSG1** exclusivement couches supérieures de l'épiderme ( peau)
- **DSG3** dans les kératinocytes muqueux et dans les kératinocytes basaux de la peau



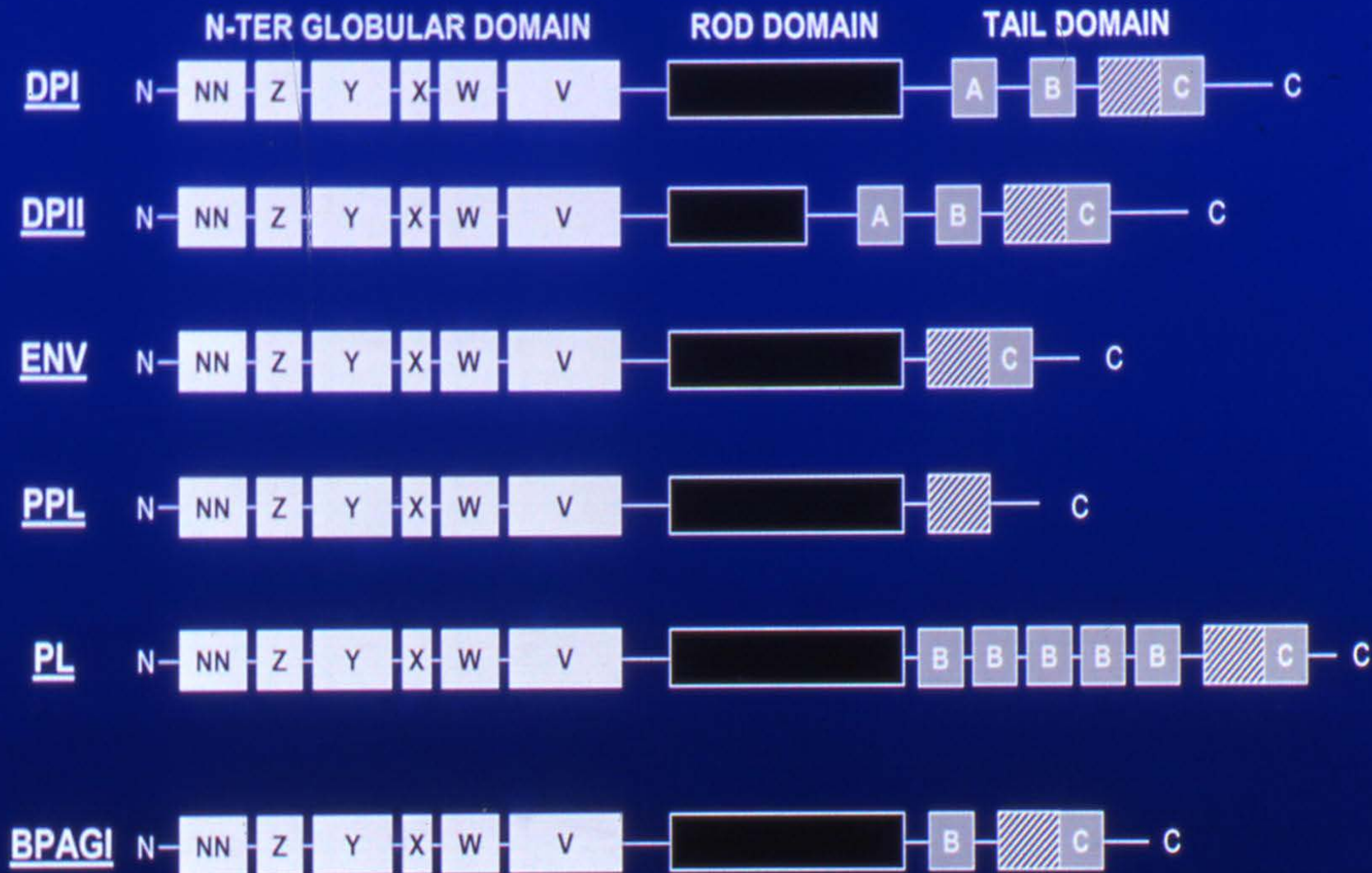


# Parallelisme entre le type d'auto AC et le type de lésions cliniques

- AC anti-DSG3 seuls: PV avec atteinte muqueuse exclusive
- AC anti-DSG1 seuls: PS avec atteinte cutanée exclusive
- AC anti-DSG1 + AC anti-DSG3: PV avec atteinte cutanéomuqueuse
- Il existe de plus un parallélisme entre le taux des AC anti-DSG1 et anti-DSG3 en ELISA et l'étendue des lésions cutanées et / ou muqueuses initiales

# PARANEOPLASTIC PEMPHIGUS ANTIBODIES RECOGNIZE SEVERAL PROTEINS OF THE DESMOSOMAL PLAQUE

- PNP sera recognize an antigenic complex composed of proteins that belong to the plakin family.
  - Desmoplakin I : 250-kD
  - BPAG1 : 230-kD
  - Desmoplakin 2 and Envoplakin : 210-kD
  - Periplakin : 190-kD
  - Plectin : 600-kD
  - Unidentified : 170-kD
  - Genes encoding these proteins have high sequence homology



## THE PLAKIN FAMILY

KDa

250 ⇒

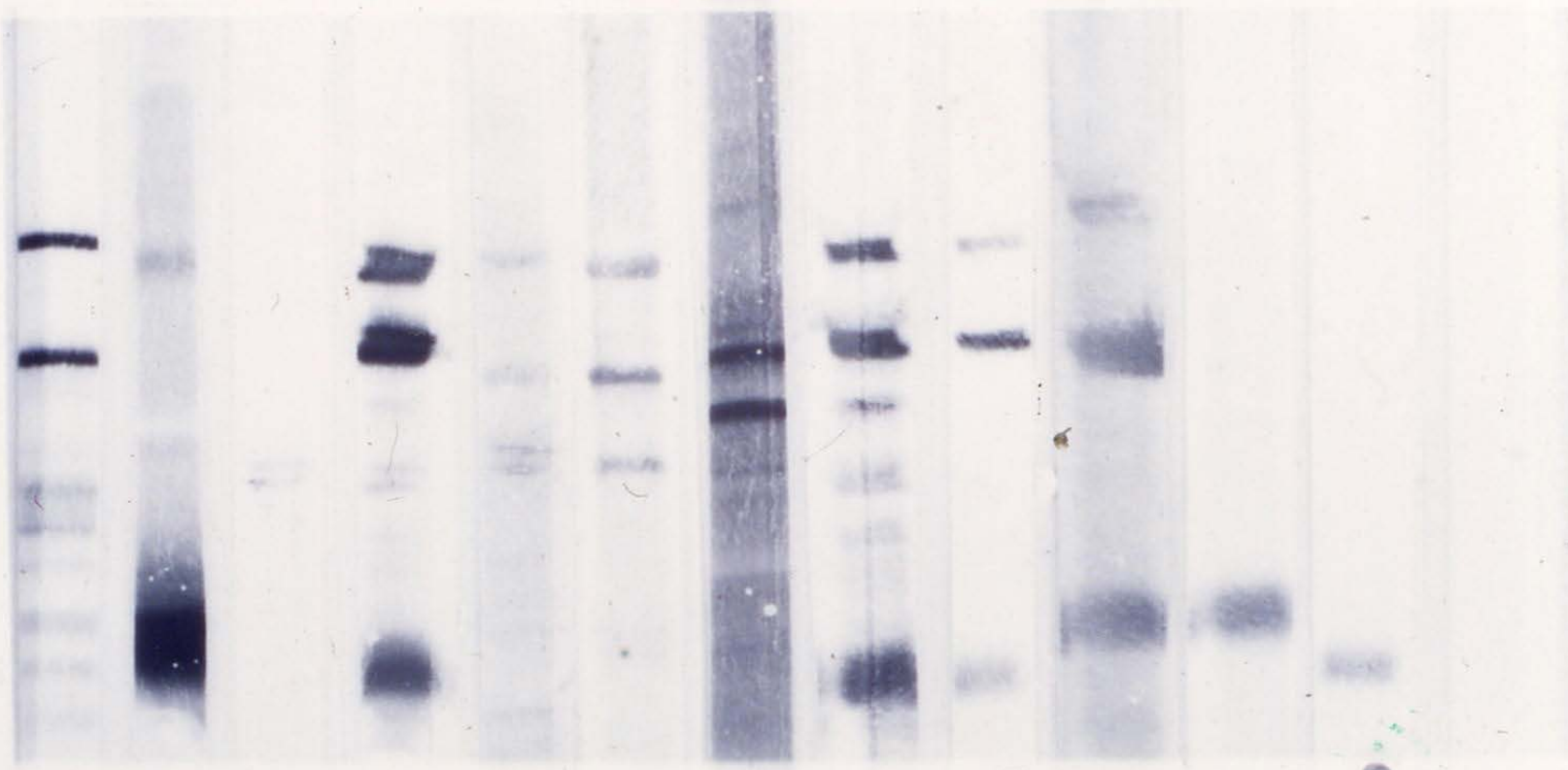
210 ⇒

190 ⇒

185 ⇒

160 ⇒

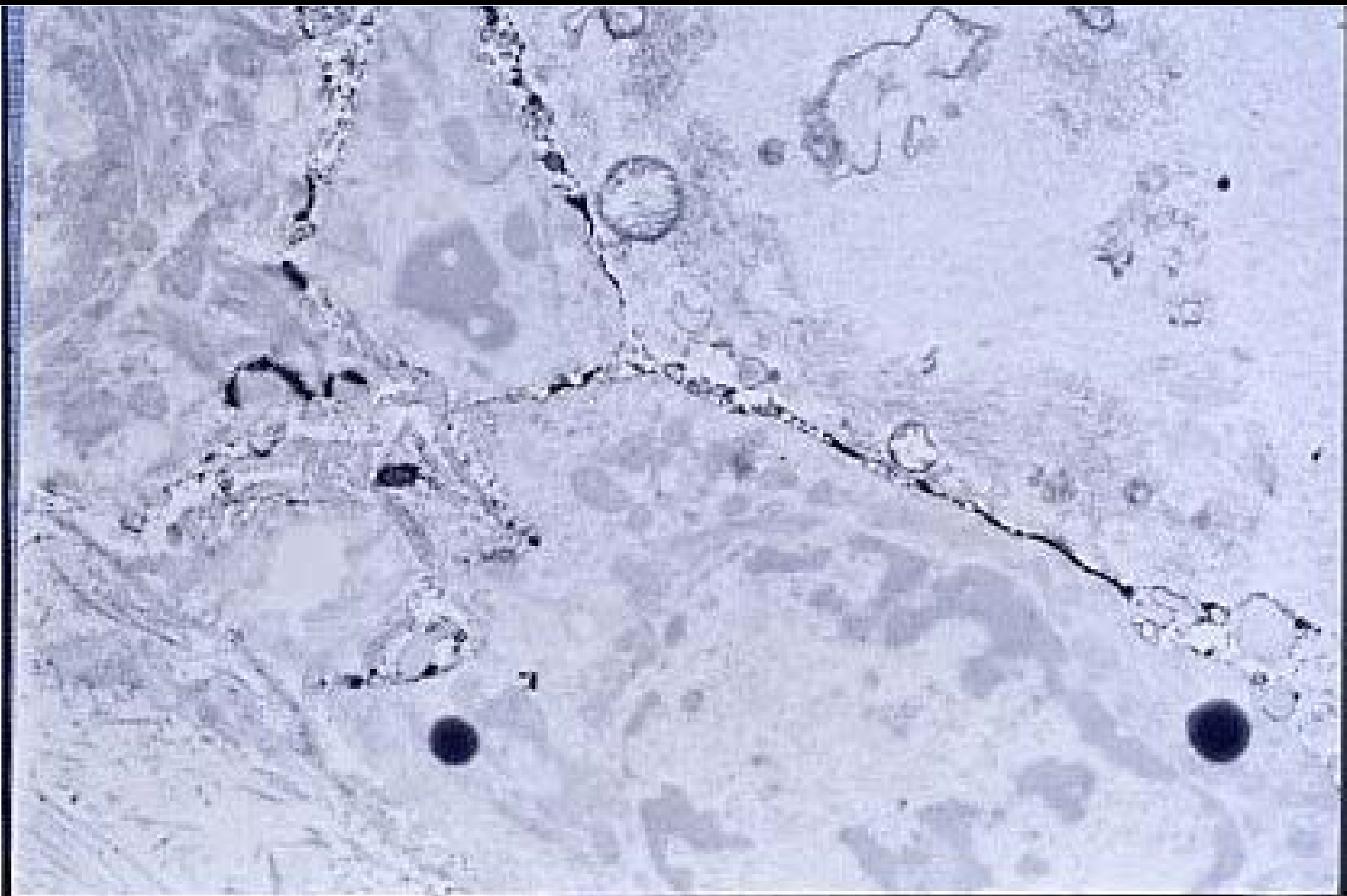
130 ⇒



A B C D E F G H I J K L M

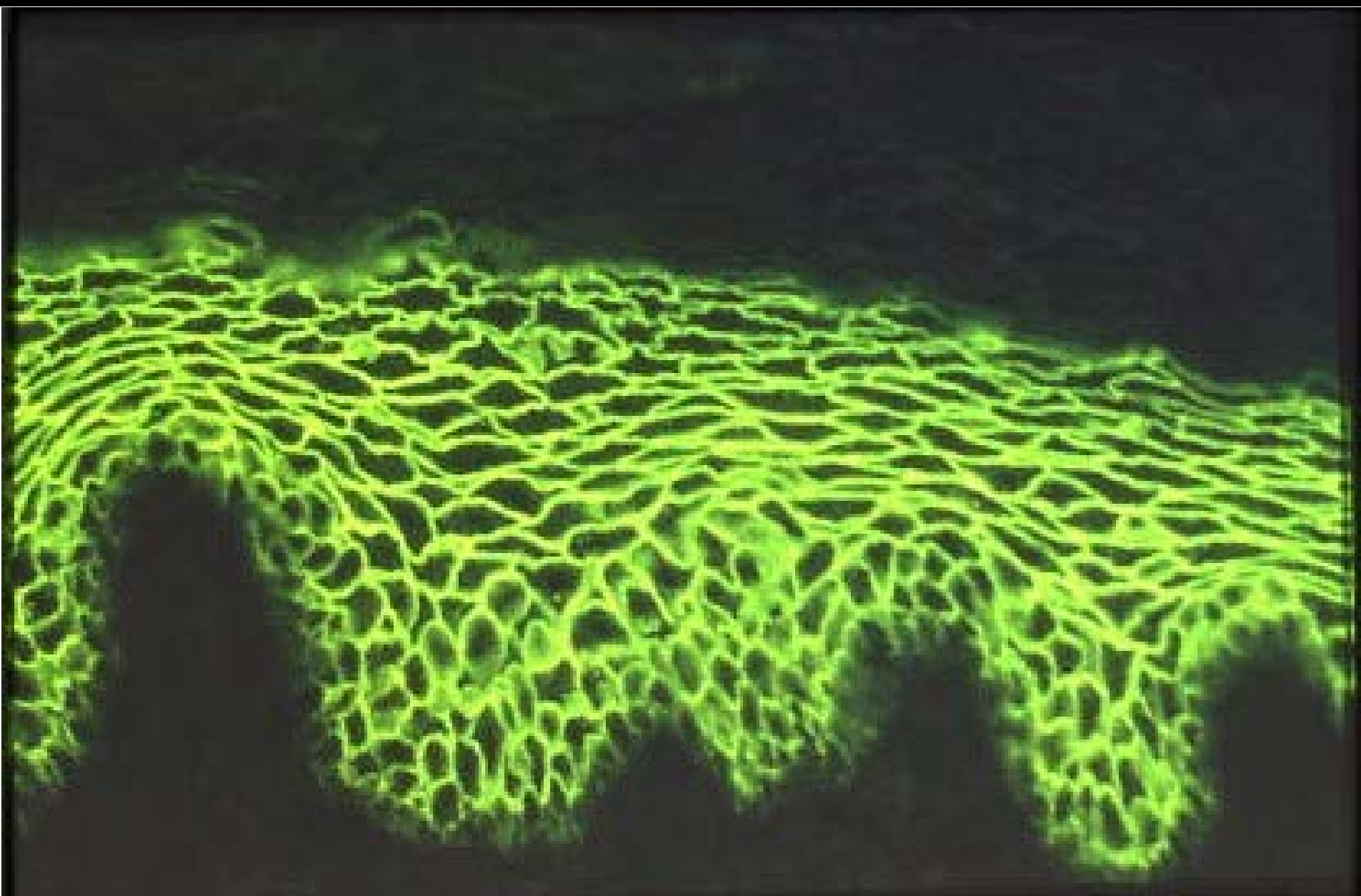


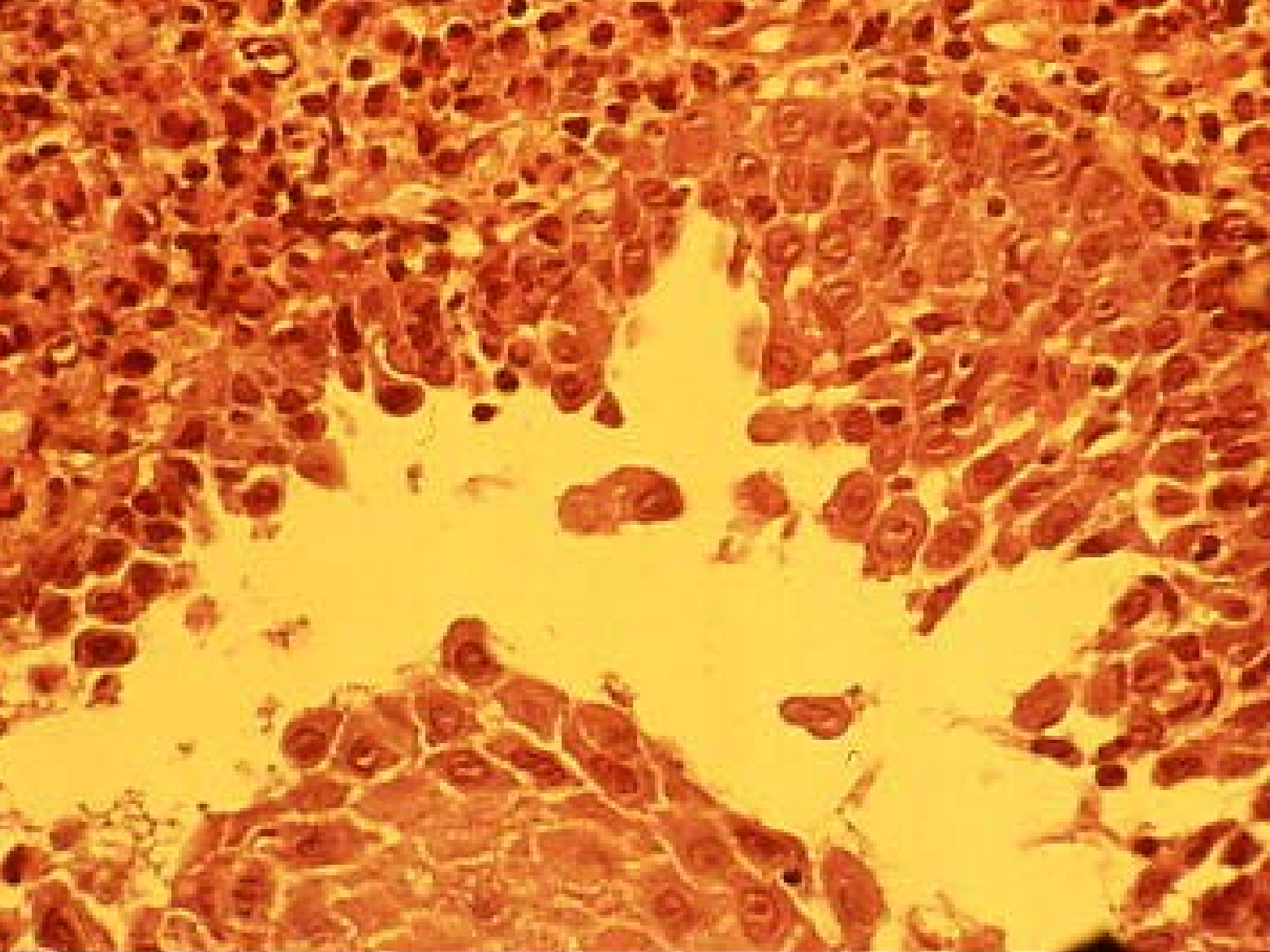






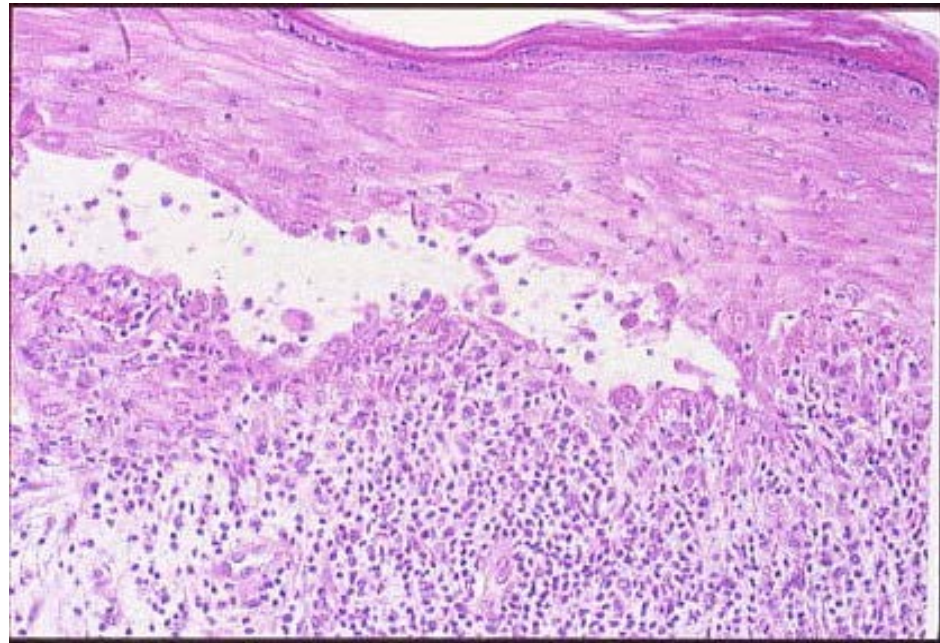
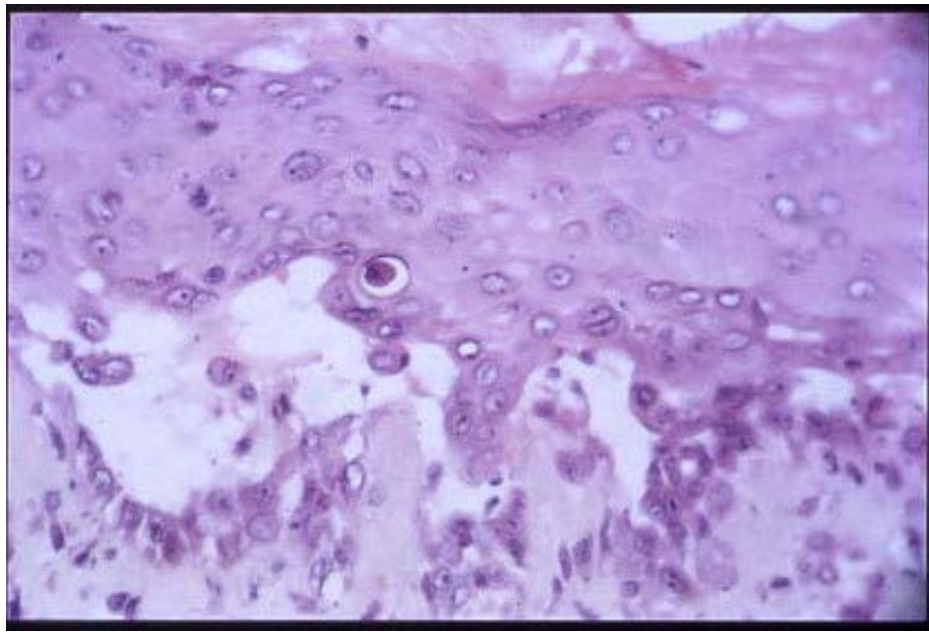






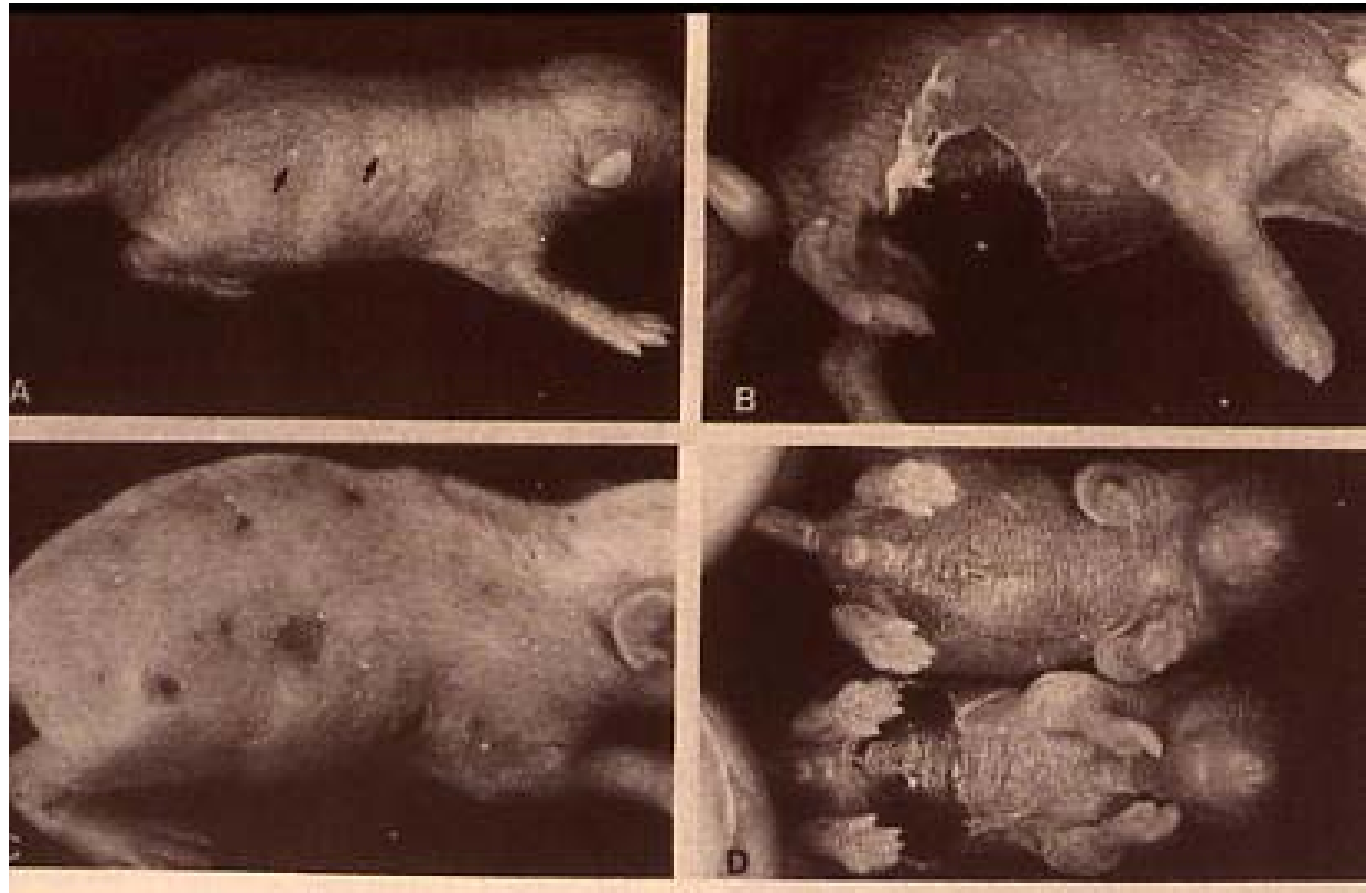
20 5 86





## Auto AC sont pathogènes

L'injection d'AC issus de serum de malades chez le souriceau balbc ou dans des modèles de souris humanisées entraine une acantholyse et des bulles in vivo



# Pemphigus vulgaire

- Forme la plus fréquente
- Rare (1-3 cas/ M / an)
- age moyen: 40 -60 ans
- Plus fréquent dans certaines régions
- - bassin méditerranéen ( Grece, Israel , Iran)
- Tres importants facteurs génétiques HLA (DR4)

# Signes cliniques ( pemphigus vulgaire)

- Début habituel par des **lésions buccales isolées**
- Bulles, puis érosions buccales douloureuses
- dysphagie
- perte de poids
- chéilite
- puis **bulles cutanées** flacides, et larges plages érosives
- tronc, plis, cuir chevelu, ongles (pseudo panari)
- délai diagnostic: 6 mois
- diagnostic souvent tardif ( aphtes, candidose, allergie alimentaire, « c'est rien »....)
- → **ressentiment durable des malades** contre les médecins n'ayant pas fait le dgc et ayant négligé leurs symptômes ++++









# Pemphigus buccal : atteinte de la muqueuse « mobile »







Le pemphigus vulgaire peut avoir une présentation trompeuse à type d'érosion buccales isolées d'évolution chronique



# Érosions génitales localisées d'évolution chronique













# Pemphigus superficiel

- forme clinique plus rare ( 20% des pemphigus en Europe)
- clinique: - squames coutes plus que bulles
- - régions séborrhéiques ( visage face ant du thorax, dos)
- - pas de lésions muqueuses
- - parfois érythrodermie squameuse ( pemphigus foliacé)
- Peut simuler une DS, lupus, psoriasis.
- Endémique en Afrique du Nord et en Amérique du sud

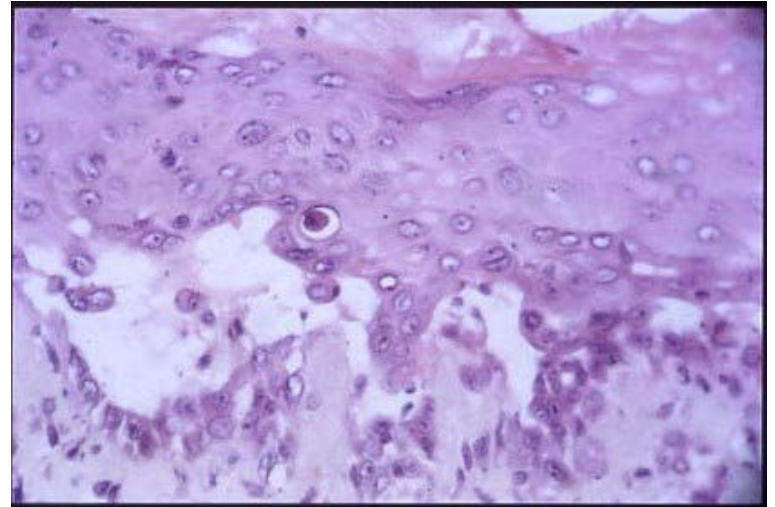




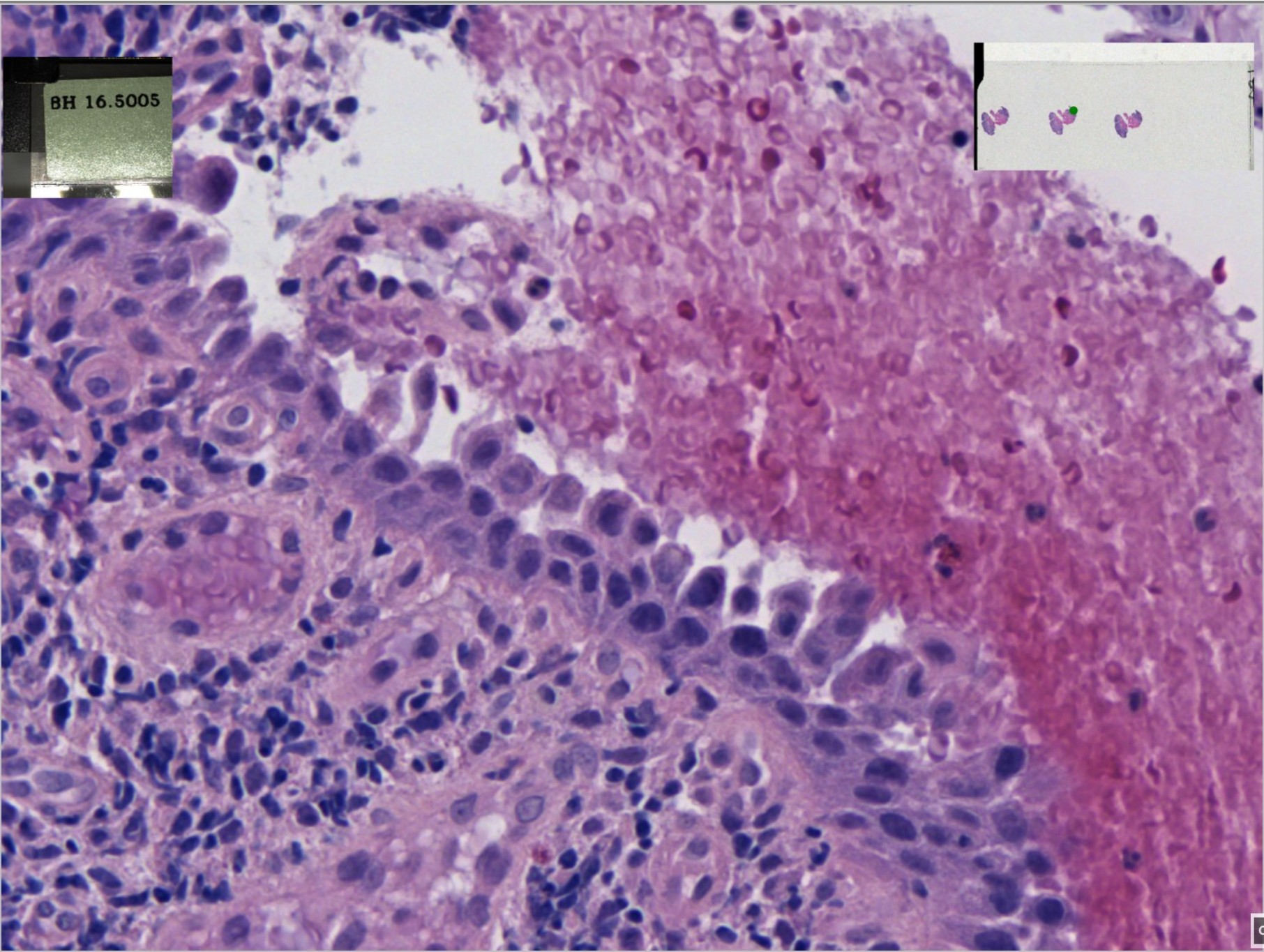
# TUNISIAN PEMPHIGUS

**Diagnostic: Biopsie pour**  
**- Histologie**  
**- Immunofluorescence directe**

- **Biopsie pour histologie**
- - formol
- **PAS sur une érosion +++**
- - sur une bulle
- - à cheval érosion/  
muqueuse saine
  
- Acantholyse
- clivage intra épidermique

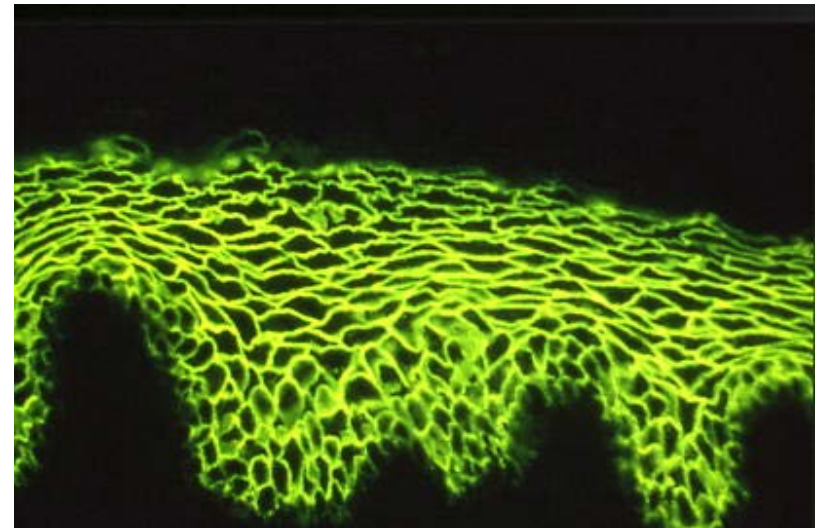






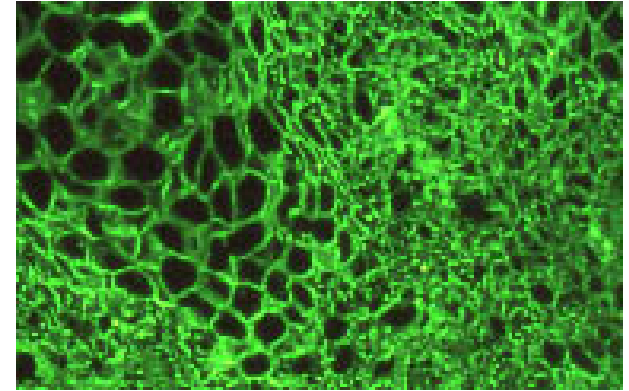
**Diagnostic: Biopsie pour**  
**- Histologie**  
**- Immunofluorescence directe**

- **Biopsie pour IFD**
- - liquide de Michel, azote
- **PAS sur une érosion +++**
- **PAS sur une bulle**
- - **sur muqueuse saine**
- (à coté d'une érosion
  
- Fluorescence IC  
(mb des kératinocytes)



# Diagnostic sérologique: AC anti-épiderme dans le serum

- 10 ml sang sur tube sec
- **IF indirecte** ( AC anti SIC = mb des kératinocytes)
- **Blot et ELISA**
- AC anti desmogléine 1-3
- Sen / Spé > 90%
- adressé laboratoire d'un centre de référence



# Formes rares de pemphigus

- Pemphigus paranéoplasique
- Pemphigus Herpétiforme
- Pemphigus à IgA

# DIAGNOSTIC DE Pemphigus paranéoplasique: 5 criteres

- **1- Survenue chez un patient atteint de différents types de néoplasie**
  - Le plus souvent : **S lymphoprolifératifs** :
    - LLC
    - Lymphome non Hodgkinien
    - Maladie de Castleman (patients jeunes)
    - Maladie de Waldenström
  - Moins fréquemment : thymome, sarcome, carcinomes

# Lésions cutanées et muqueuses similaires à celles du PV

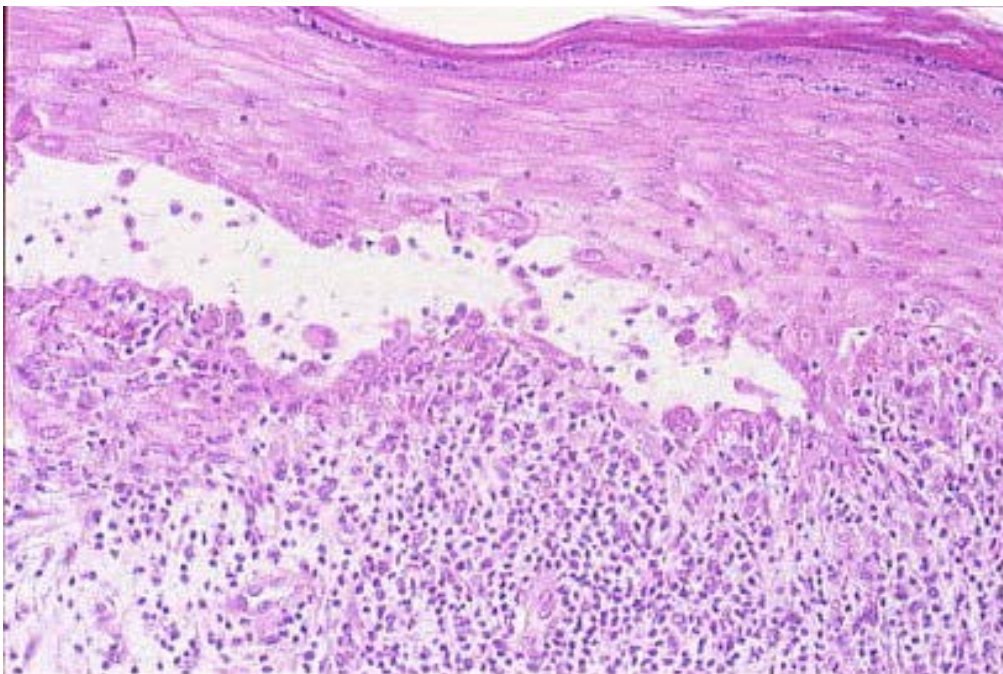


## Conjonctivite pseudo membraneuse



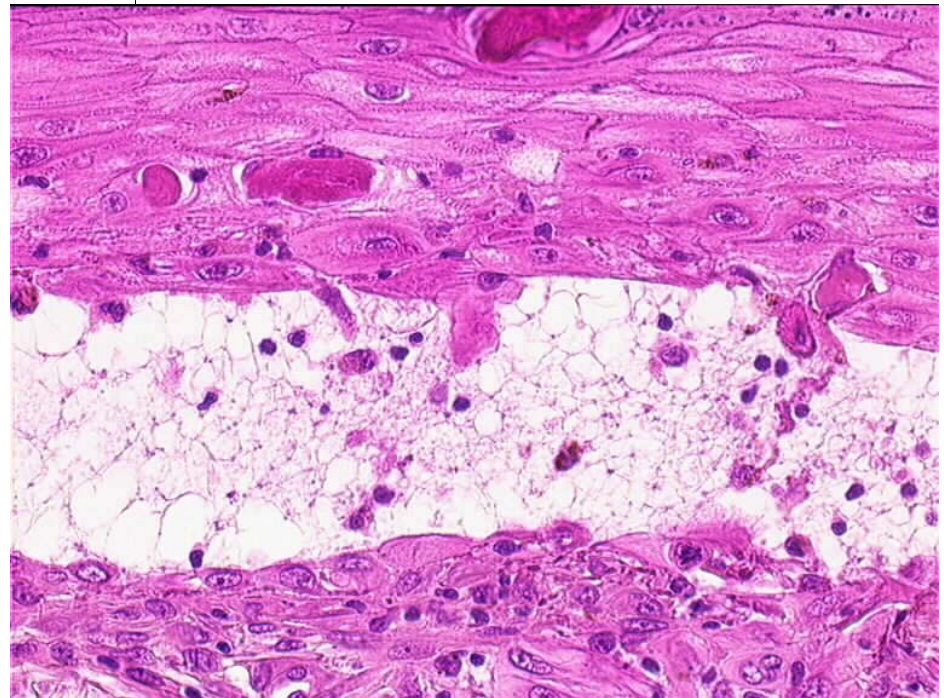
**Lésions cutanées  
ressemblant à celles de  
la PB, à un érythème  
polymorphe ( voire à un  
Lyell) ou plus  
lichénoïdes**





## Histologie:

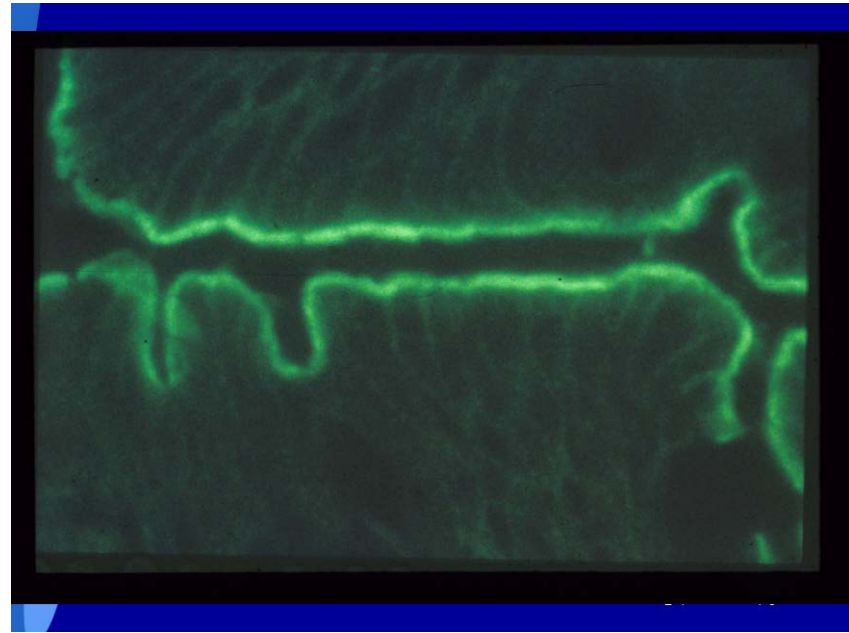
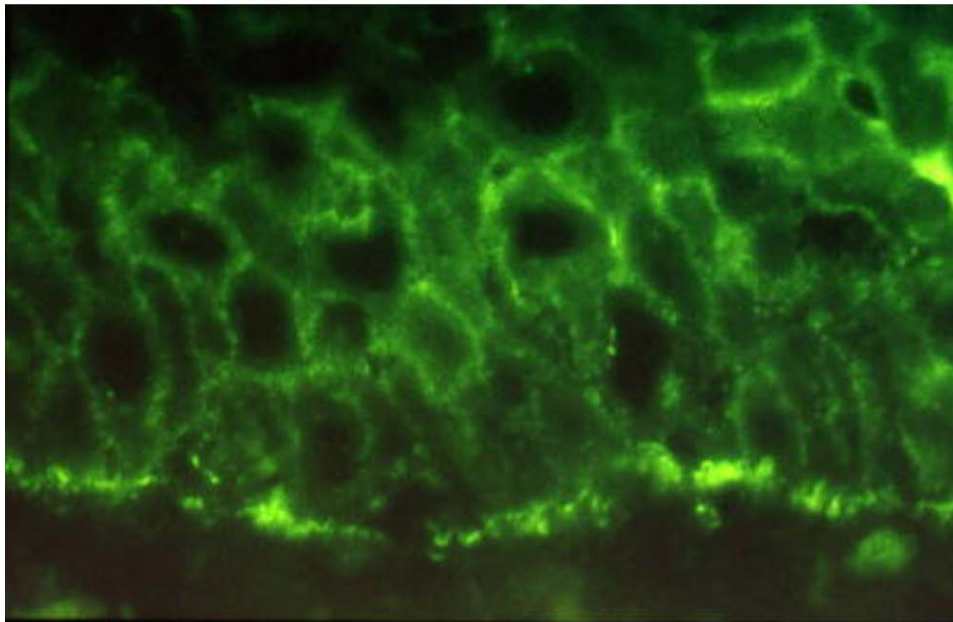
- bulle supra basale
- Infiltrat lichénoïde
- nécroses kératinocytaires





**Double marquage inter kératinocytaire et JDE  
en IFD**

**Marquage de la vessie de rat en IFI**



# PARANEOPLASTIC PEMPHIGUS ANTIBODIES RECOGNIZE SEVERAL PROTEINS OF THE DESMOSOMAL PLAQUE

- PNP sera recognize an antigenic complex composed of proteins that belong to the plakin family.
  - Desmoplakin I : 250-kD
  - BPAG1 : 230-kD
  - Desmoplakin 2 and Envoplakin : 210-kD
  - Periplakin : 190-kD
  - Plectin : 600-kD
  - Unidentified : 170-kD
  - Genes encoding these proteins have high sequence homology

KDa

250 ⇒

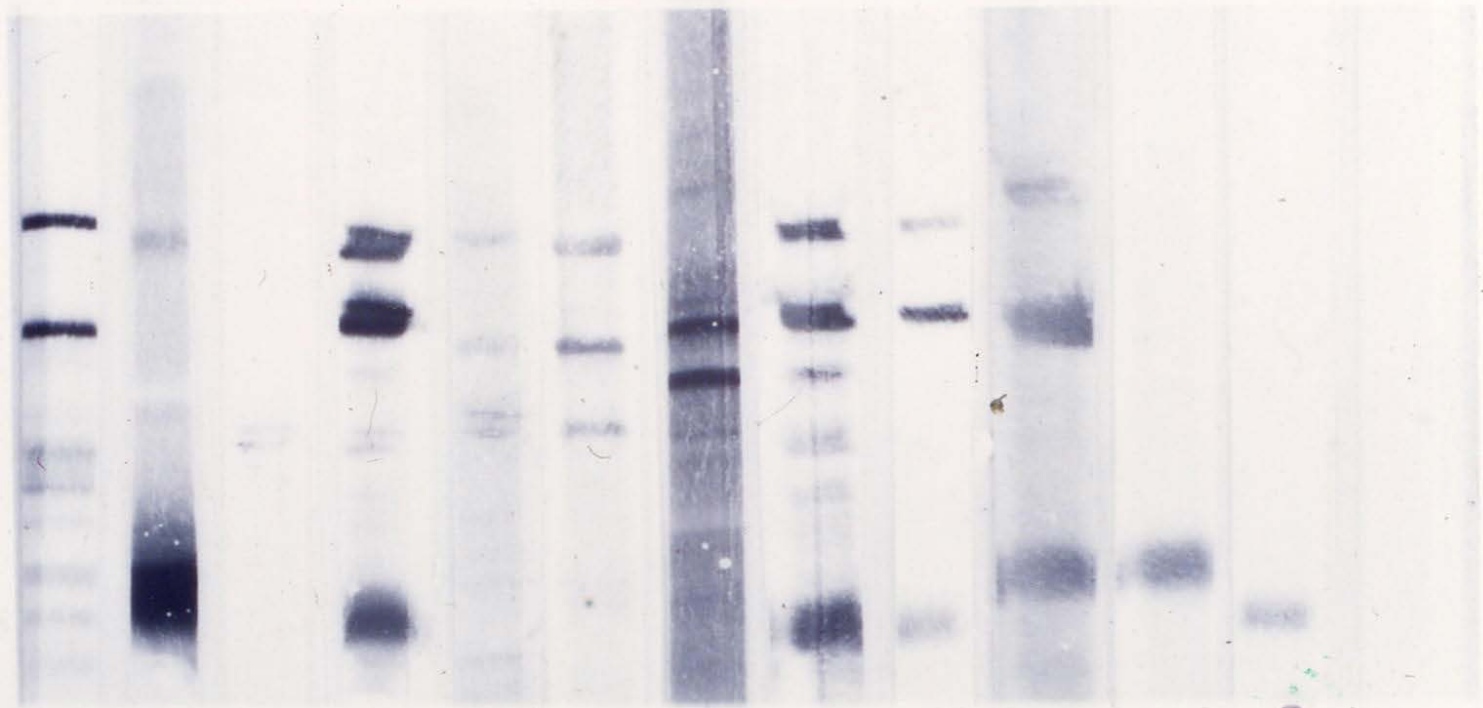
210 ⇒

190 ⇒

185 ⇒

160 ⇒

130 ⇒



A B C D E F G H I J K L M

# SENSIBILITE et SPECIFICITE des critères de PPN

**3 criteres ont à la fois une bonne sensibilité et spécificité**

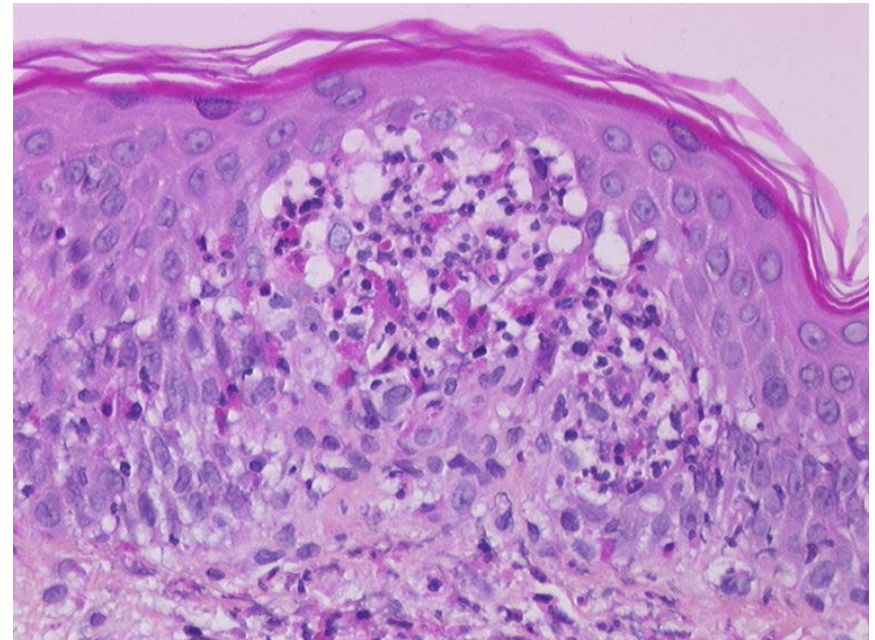
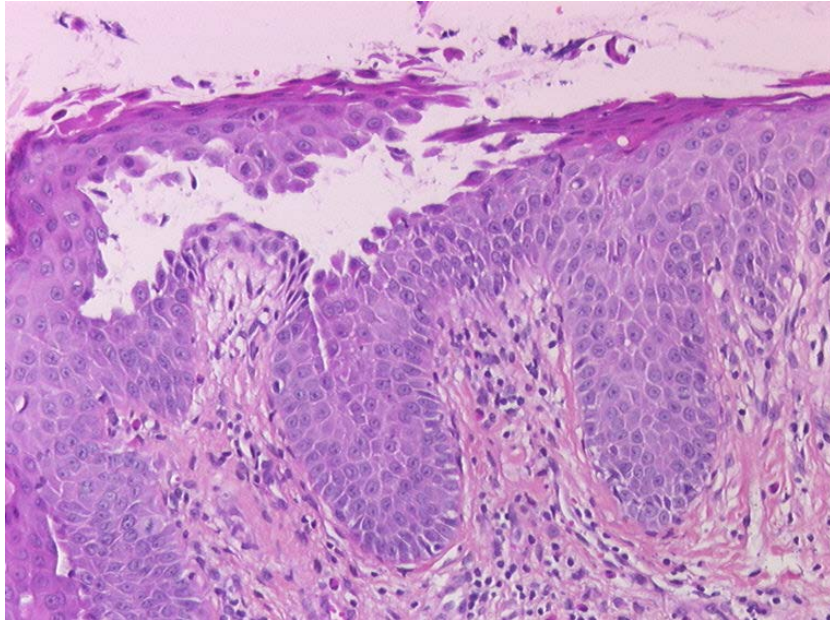
	Sen(%)	Spe(%)
Association		
Lymphoproliferation	86	83
Marquage vessie en IFI	86	98
Envoplakine et periplakine	82	100

# Pemphigus Herpétiforme

- sous type de pemphigus se caractérisant par
  - - prurit fréquent
  - - lésions urticariennes
  - - lésions de regroupement herpétiforme ( type DH ou IgA linéaire)
  - - Histologie: spongiose à éosinophiles
  - - AC anti-DSG1 le plus fréquemment
  - - sensibilité particulière à la Disulone



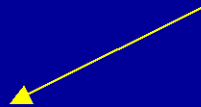
- Acantholysis superficielle
- Spongiose à éosinophiles



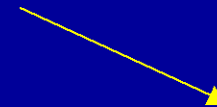
# IgA PEMPHIGUS

- original and probably heterogeneous type of pemphigus characterized by :

- IgA deposition in the epidermis
- Infiltration of neutrophils in the epidermis



Subcorneal pustular dermatosis  
(SPD)



Intra epidermal neutrophilic  
IgA dermatosis (IEN)



# IgA PEMPHIGUS

## ① SPD type :

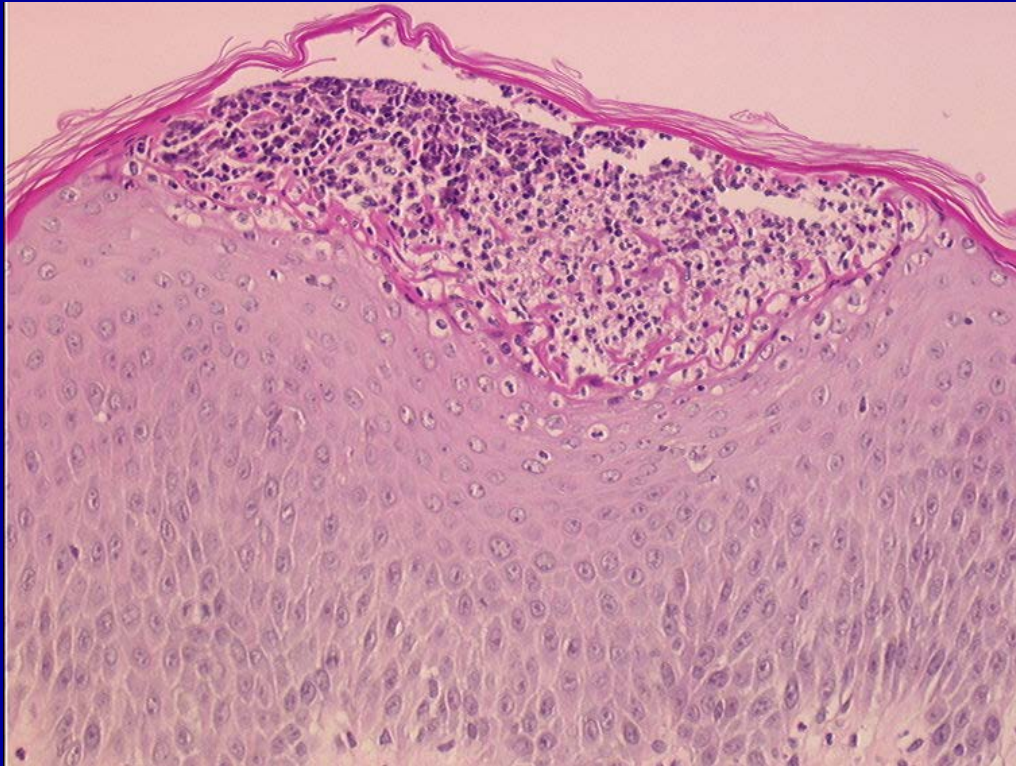
- Superficial pustular skin lesions
- Entire body (intertriginous regions)





# IgA PEMPHIGUS HISTOPATHOLOGY

- ④ SPD :
- subcorneal pustules
  - infiltration of neutrophils
  - dermis
  - epidermis



# IgA PEMPHIGUS

## ① Intra epidermal neutrophilic IgA dermatosis (IEN)

- Pustules, crust with an ANNULAR configuration



# Bilan pré thérapeutique

- Age, état général du patient ,
- comorbidités pouvant contre indiquer certains traitements (cancer, diabète, HTA, cardiopathie, grossesse, HIV, Hépatite B or C...)
- Type clinique de pemphigus
- Etendue des lésions cutanées et / ou muqueuses +++
  - P peu sévère: score PDAI < 15
  - P modéré score PDAI > 15 et < 45
  - P sévère score PDAI > 45
- Taux d'AC anti- Dsg1/Dsg3 ELISA

# Traitement Initial

## Pemphigus peu sévères (score PDAI < 15)

- PS avec lésions cutanées peu étendues
- PV avec érosions buccales très limitées seules ou associées à des lésions cutanées peu étendues

**ET**

- faibles taux d'AC anti SIC en IFI (<1/50)
- Faibles taux d'AC anti-Dsg1, Dsg3 en ELISA (<50UI)

# Traitement Initial

- PV peu sévères

- schéma de Lever

- prednisone: 0.5 mg/Kg/j + AZT or MMF 1ere année
- décroissance des doses de prednisone 2<sup>nd</sup> année, puis stop
- décroissance IS pendant la 3eme année, puis stop

ou: - prednisone: 0.5-1mg/Kg/j (seul)

- PS peu sévères

- dapsonne + corticoïdes locaux
- Schéma de Lever
- prednisone: 0.5-1mg/Kg/day

# Traitement Initial

- Pemphigus modérés à sévères ( PDAI > 15)
  - PS avec lésions étendues
  - PV avec atteinte pluri muqueuse (orale + genitale)
  - PV avec atteinte cutanéomuqueuse étendue

ET

Taux élevés AC anti SIC en IFI >1/50

AC anti- Dsg1, Dsg3 (>50UI) ELISA



# Corticothérapie générale

- Traitement de référence
- Dose initiale la plus fréquemment recommandée: prednisone  
po: 1-1.5 mg/kg/j

Dans les formes sévères menaçantes: solumédrol IV 500-1000 mg  
x 3 jours de suite

- Utilisée seuls ou associée à un immuno suppresseur  
(azathioprine, mycophenolate mofétil, méthotrexate)
- Décroissance prudente sur 18-24 mois.

**Beaucoup de rechutes sont liées à une décroissance trop rapide de la corticothérapie + + +** ( quand elle est utilisée seule ou associée à un immunosuppresseur conventionnel )

# Effets secondaires de la corticothérapie générale :



Doses initiale et doses totale cumulées élevées



**effets secondaires sévères**

(infections, pneumopathies, diabète, tassements vertébraux et fractures ..)

en particulier si

- âge élevé
- doses initiales de corticoïdes élevées
- corticothérapie longue ( doses cumulées élevées)

# Faut il systématiquement associer un immunosuppresseur à la corticothérapie générale ?

- **Cochrane review** : « Intervention for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus »

*Martin LK, Werth V, Villaneuva E, Segall J, Murrell DF Cochrane database Syst Rev 2009; Jan21*

- 11 randomized controlled trials identified
- 404 participants (337 PV, 27PF, 40 not specified)
  - Corticosteroid regimens
  - Adjuvant versus steroid alone
  - Adjuvant versus adjuvant

# Conclusions de la Cochrane review sur les immunosuppresseurs conventionnels au cours du pemphigus

- 1- **probably useful in recalcitrant types of pemphigus**  
(unfortunately : no comparison with other treatments : IV IG, IV pulse CS, rituximab...)
- 2- **probably useful in relapsing types of pemphigus**
- 3- **fair evidence to support the use of adjuvant as first line treatment**  
(azathioprine, MMF, and cyclophosphamide)

# Etudes randomisées évaluant l'effet des immunosuppresseurs utilisés en adjuvant à la corticothérapie générale dans le pemphigus

- TOUTES les études ont échoué à montrer un bénéfice lié à l'adjonction d'un immunosuppresseur en 1ere ligne sur les critères de jugement principaux choisis dans les différentes études
- Beaucoup d'études montrent une augmentation de la morbidité liée à l'adjonction d'un immunosuppresseur
- Une seule étude suggère un léger bénéfice lié à l'adjonction de MMF sur certains critères de jugement secondaires, mais ces résultats n'ont pas été confirmés dans une autre étude utilisant également le MMF

# Novel treatments in the management of pemphigus

- **Anti- CD-20 mAb: rituximab**
- **IV immune globulins**
- **Immuno adsorption**
-

# Rituximab

- - Anti CD 20 mAb
- Rituxan (Genentech) or MabThera (Roche)
- - Rituximab: initially proposed for the treatment of severe types of pemphigus
- - The dramatic short-term efficacy of rituximab in pemphigus patients is well established in numerous series and case reports.
- - Rituximab induces dramatic and prolonged **B-cell depletion**, which is followed by late **B-cell reconstitution**

# Treatment of Pemphigus Vulgaris with Rituximab and Intravenous Immune Globulin

A. Razzaque Ahmed, M.D., Zachary Spigelman, M.D., Lisa A. Cavacini, Ph.D.,  
and Marshall R. Posner, M.D.

## A Single Cycle of Rituximab for the Treatment of Severe Pemphigus

Pascal Joly, M.D., Ph.D., Hugo Mouquet, Ph.D., Jean-Claude Roujeau, M.D.,  
Michel D'Incan, M.D., Ph.D., Danièle Gilbert, Ph.D., Serge Jacquot, M.D., Ph.D.,



# Review of the literature

Schmidt E et al. Clin Rev Allergy Immunol 2008;34:56-64.

Gurcan HM et al. Int Immunopharmacol 2009;9:10-25.

- **More than 400 cases reported :**
- **Complete Remission: 80 to 90 %,**
- **Delay: 6 to 10 weeks**
- **Major decrease of corticosteroid doses**
- **Rather good tolerance: - 10% infections**  
(septicaemia, hip arthritis, pyelonephritis, pneumonia from *Pneumocystis Carinii*),
  - **5% to 10% deaths (mainly infections) favored by old age, concomitant use of high CS doses and immunosuppressants**

# Rituximab doses

*Cianchini, G., et al. Jam Acad Dermatol, 2012*

*leschem Yaet al. J Am Acad Dermatol 2013*

*Heelan K et al. JAMA Dermatol 2014*

- **1- The “autoimmune regimen” (1gx 2) seems as effective than the “oncology regimen” 375 mg/m<sup>2</sup> x 4**
- A total of 180 (42 + 47 +92) patients with recalcitrant pemphigus
- **Initial dose of prednisone : 0.5mg/kg to 1 mg/kg/d + 2x1 g of ritux**
- **76% to 86%** of patients achieved a prolonged **CR** by 6 months
- median time to remission was 70 days,
- **90% to 100%** of the remaining patients achieved **CR at 12 months** after an additional rituximab infusion (500- 1000mg) at month 6
- **20% to 50% of patients relapsed** during follow- up
- Median time to relapse after the first treatment cycle: 15 months

# Review of the literature

## Rituximab doses

*Horvath B et al. Br J Dermatol 2012*

- **2- Two infusions of 500 mg seem less effective than 2x 1g**
- 15 patients : 3 PV, 12 PV were treated with a single course of two infusions of rituximab (500 mg ) at an interval of 2 weeks
- The follow-up was 32-152 weeks (median 94)
- - Rate of CR : 50% (versus about 80% with 2 x 1g)
- - **Relapse rate: 40%** after a median delay of 14 months

# The efficacy of rituximab seems higher when used quite early in the course of pemphigus

*Colliou N et al, Science Transl Med. 2013*

*Lunardon L et al. Arch Dermatol 2012;*

*Ingen Housz-Oro S et al JAMA Dermatol 2015;*

- **Rationale for an early treatment with rituximab:**

- 

1- Patients who achieved CR after rituximab had been treated earlier in the course of their disease, than patients who did not achieve CR (19 months vs 86 months ) (P = 0.01)

- 2- after 6 years of follow- up in our initial study,  
**Rate of CR off therapy:**

- - 100% rituximab as first-line treatment

- - 29% second or third-line (p= 0.009).

- - 5 patients treated with rituximab + topical CS

- -

# Relapses and need for a maintenance therapy

*Colliou N et al Science Transl Med 2013, Cianchini G J Am Acad Dermatol 2012*

- 1/3 patients treated with one cycle of rituximab have long lasting remission,
- 2/3 patients relapse within 5 to 6 years
- 15%-20% relapse after one year, up to 50% 6 years after rituximab infusion.
- **Interest of maintenance therapy:**
- the rate of relapse of patients who received an additional infusion of rituximab at month 6 is lower than without maintenance infusion, even more when patients are not in CR at Month 6

THELANCET-D-16-06623R2

S0140-6736(17)30070-3

n]

---

## First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial

*Pascal Joly, Maud Maho-Vaillant, Catherine Prost-Squarcioni, Vivien Hebert, Estelle Houivet, Sébastien Calbo, Frédérique Caillot, Marie Laure Golinski, Bruno Labeille, Catherine Picard-Dahan, Carle Paul, Marie-Aleth Richard, Jean David Bouaziz, Sophie Duvert-Lehembre, Philippe Bernard, Frederic Caux, Marina Alexandre, Saskia Ingen-Housz-Oro, Pierre Vabres, Emmanuel Delaporte, Gaelle Quereux, Alain Dupuy, Sebastien Debarbieux, Martine Avenel-Audran, Michel D'Incan, Christophe Bedane, Nathalie Bénéton, Denis Jullien, Nicolas Dupin, Laurent Misery, Laurent Machet, Marie Beylot-Barry, Olivier Dereure, Bruno Sassolas, Thomas Vermeulin, Jacques Benichou, Philippe Musette*

**French Study Group on Autoimmune Blistering Diseases**

# Aim of the study

- To assess whether this “rituximab + mild CS regimen” could:
  - - substantially **improve the rate of long term CR off therapy** in patients with pemphigus,
  - - whilst allowing a **decrease in cumulative doses of prednisone and in severe treatment side effects**, compared to the “standard” regimen

# Results

- The use of rituximab as first line treatment allowed:
- **1- Achievement of disease control by Month1 in 96% of patients** despite using reduced initial doses of CS
- **2- To rapidly stop CS**
- about 60% of patients were able to stop prednisone after 6 months of treatment, resulting in a 7-fold higher duration in CR off therapy during the study, than with the standard CS regimen
- **3- Maintenance infusions of 500 mg of rituximab at M12 and M18 allowed to maintain a high (89%) rate of CR off therapy at Month 24**



- **4 – Rituximab allowed 2.6 fold more patients to achieve CR off therapy at Month 24 than standard CS regimen: 89% versus 34%**
- **5- Rituximab allowed :**
  - **- a rapid CS withdrawal**
  - **- increased duration of CR off therapy during the study (15 months versus 2 months)**
    - **- a MAJOR CS sparing effect (6g vs 18g)**
- **6- This regimen improved the safety (2 fold less patients with severe side effects (35% vs 66%))**

- **-We suggest to add a maintenance infusion at month 6 in:**
- **- patients with initialy severe pemphigus ( PDAI > 45)**
- **- with persistent circulating anti-DSG Abs at Month 3**
  
- **-patients who are not completely epithelialized at Month 6**

# Main contra indications

- - **Recent infection** or past history of severe infection
- - Vaccination status should be updated, before rituximab treatment, particularly with any live attenuated vaccines: (minimum one month delay before rituximab treatment )
- - **Active hepatitis B or C**
- - Inherited or acquired **immune deficiency**
- - Severe uncontrolled **cardiac disease**: unstable angina or advanced ischemic cardiopathy , severe heart failure, uncontrolled rythm disorders
- Past history of **malignant disease** (previous 5 years)

# Pre treatment exams

- ECG
- Chest X ray
- Blood cell count
- Sedimentation rate , CRP
- Electrophoresis
- Serology: Hepatitis B,C, HIV,
- Women: Consultation gynecologist
  - cervical smear
  - mammography ( older than 50 years)
  - Pregnancy test (potentially child bearing women).

# Dose and route of administration

- - 4 weekly infusions of 375mg/m<sup>2</sup> or
- - 2 infusions of 1g two weeks apart
  
- - Infusions are initially administered over about 5 hours, and if well tolerated, subsequent infusions may be administered over 3-5 hours
- Premedication:
  - - methyl prednisolone 500 mg IV
  - - Paracetamol 1 g IV
  - - Anti-histamine (Hydroxyzine 25 mg IV )
- are recommended before administration to decrease infusion-related adverse events

# Intravenous immunoglobulin therapy

- **1- IV IG may be effective in recalcitrant PV or PF**
- **2 - Corticosteroid sparing effect in relapsing PV claimed, but NOT demonstrated**  
(Sami N et al, Arch Dermatol 2002)
- **3 - Use as adjuvant therapy (1st line treatment) remains unclear**
- **- Most often associated with rituximab**
- **- Initial reports emphasized the cumulative therapeutic effects of IVIG + rituximab ( not demonstrated)**
- **- recent reports suggest that IVIG would mainly increase the safety of rituximab, by preventing the occurrence of infections ( not demonstrated)**

# A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus.

Amagai M et al. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(4):595-603

- randomized trial
- 61 PV or PF who did not respond to a 20mg/d prednisone dose
  - IV IG (400 mg/d for 5 days) vs
  - IV IG (200 mg/d for 5 days) vs
  - Placebo
- **only showed a mild therapeutic effect since**
- - **Time to escape:** time until the initial prednisone dose (20 mg/d) was considered to be ineffective and had to be increased, was slightly longer ( a few weeks ) in patients treated with 400 mg/d of IVIG (but not with 200mg) than in the placebo group

## **IV IG in pemphigus**

### **What is demonstrated ?**

- **Quite safe treatment (side effects: deep vein thrombosis, allergic reactions, renal insufficiency...)**
- **Expensive ++++**
- **Effective in some patients: recalcitrant types of pemphigus**
- **Main advantage: rapidly effective**
- **Still controversial: useful or not in addition to rituximab**



# Immunoadsorption

*Pfütze M, et al. Dermatology. 2009; Kolesnick Met al. JEADV 2013*

*Behzad M et al. Br J Dermatol 2012; Langenham J rt al? Exp Dermatol 2014*

- New method to remove IG from the circulation.
- More specific tool than plasmapheresis
- More than 200 patients with AIBD reported.
  
- Likely effective in refractory pemphigus
- Efficacy as first line difficult to evaluate:
- most patients (in addition to IA) treated with:  
Immunosuppressants , rituximab, IVIG
  
- RCT performed in Germany, prematurely stopped for safety reasons

# Conclusion

- Pemphigus: maladie potentiellement sévère
- Malades au mieux pris en charge dans un centre de compétence ou un centre de référence
- le traitement a été récemment profondément modifié par l'utilisation en 1ere, 2eme ou 3eme intention du rituximab

# Revue générale conseillée (excellente !)

- [Pemphigus.](#)
- **Kasperkiewicz M**, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, **Amagai M**.
- Nat Rev Dis Primers. 2017 May 11;3:17026
  
- Si pb pour l'obtenir: contacter Pr Joly
- [Pascal.Joly@chu-rouen.fr](mailto:Pascal.Joly@chu-rouen.fr)