

# **Item 188 (ex item 116) – Dermatoses bulleuses auto- immunes**

**Collège Français des Pathologistes (CoPath)**

2013

## Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Notions cliniques.....	3
3. Principes des méthodes diagnostiques.....	5
3.1. Cytodiagnostic.....	5
3.2. Examen histologique.....	5
3.3. Examen d'immunofluorescence cutanée directe sur une biopsie cutanée congelée.....	6
4. Aspects anatomopathologiques des dermatoses bulleuses.....	7
4.1. Le pemphigus vulgaire.....	9
4.2. La pemphigoïde bulleuse.....	9
4.3. La dermatose à IgA linéaire.....	9
4.4. La dermatite herpétiforme.....	9

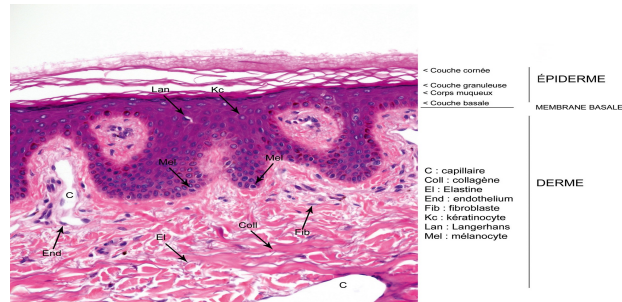
## Objectifs ENC

- Connaître les principales dermatoses bulleuses auto-immunes.
- Connaître les principes des méthodes et la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

## 1. Prérequis

Histologie de la peau normale (figure 1).

**Figure 1 : Aspect en microscopie d'une peau normale (hématoxyline éosine safran, × 200)**



On distingue :

- l'épiderme : épithélium malpighien kératinisant (pavimenteux, stratifié) ;
- le derme (tissu conjonctif situé sous l'épiderme duquel il est séparé par la membrane basale).

Dans l'épiderme, on observe aussi des cellules pigmentées (mélanocytes) et quelques cellules de Langerhans. Au sein de l'épiderme, on distingue de la profondeur à la surface : la couche basale (cellules au contact de la membrane basale), le corps muqueux, la couche granuleuse, et enfin la couche cornée (kératine).

## 2. Notions cliniques

Bulle : collection liquidienne cutanée superficielle à contenu clair supérieure à 5 mm.

En dessous de cette taille, la terminologie dermatologique utilise plutôt le terme de vésicule.

Les bulles cutanées doivent faire rechercher une dermatose bulleuse auto-immune, où un autoanticorps dirigé contre une structure de jonction de la peau est produit, vient se déposer dans la peau et causer des lésions bulleuses.

Les principales pathologies bulleuses auto-immunes sont la pemphigoïde bulleuse (la plus fréquente), le pemphigus vulgaire, la dermatite herpétiforme et la dermatose à IgA linéaire (la plus fréquente chez l'enfant).

Le retentissement de ces maladies dépend en grande partie de l'extension cutanée des lésions, qui se chiffre habituellement en pourcentage de la surface corporelle atteinte, et de la fragilité de l'hôte (âge, pathologies associées).

D'autres pathologies peuvent être la cause de bulles cutanées :

- le lupus peut se traduire très rarement par des lésions bulleuses, avec un aspect proche de ce que l'on voit dans la pemphigoïde ou la dermatose bulleuse à IgA linéaire, mais avec un aspect de bande lupique à l'examen en immunofluorescence cutanée directe (cf. chapitre 30 « Lupus érythémateux disséminé », item 190 [117]) ;
- les toxidermies, en particulier le syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (groupe des nécrolyses épidermiques toxiques) : il s'agit de la même maladie avec comme différence uniquement

- la surface d'épiderme nécrosé ;
- les infections staphylococciques avec production de toxines exfoliantes (épidermolyse staphylococcique) ;
  - les maladies inflammatoires avec œdème dissociant le derme superficiel : ex-érythème polymorphe bulleux postinfectieux ;
  - les maladies métaboliques : porphyrie cutanée tardive, diabète ;
  - les épidermolyses bulleuses d'origine génétique ;
  - les agents externes (chaleur, brûlures, coup de soleil, frottement, etc.).

Les principales caractéristiques cliniques sont résumées dans le tableau 1.

**Tableau 1: Principales dermatoses bulleuses**

	Terrain	Lésions cutanées	Localisation	Atteinte muqueuse
<b>Pemphigus vulgaire</b>	Adulte	Bulles flasques  Sur peau saine	Membres  Plis	oui
<b>Pemphigoïde bulleuse</b>	Sujet âgé (> 70 ans)	Prurit  Bulles solides  Sur peau érythémateuse	Tronc et membres  Symétrique	rare
<b>Dermatose à IgA linéaire</b>	Enfant et adulte jeune  Parfois : médicament (vancomycine), pathologie associée	Bulles et vésicules solides  Regroupement en rosettes	Moitié inférieure du tronc, fesses, périnée	non
<b>Dermatite herpétiforme</b>	Sujet jeune  Maladie cœliaque	Prurit  Vésicules plus que bulles	Faces d'extension des membres et fesses	non
<b>Syndrome de Stevens-Johnson</b>	Médicament	Érythème et bulles flasques	Zones péri-orificielles	oui
<b>Syndrome de Lyell</b>	Médicament	Érythème et bulles flasques étendues (en « linge mouillé »)	Ubiquitaire	oui
<b>Épidermolyse staphylococcique</b>	Nouveau-né  Nourrisson	Décollements superficiels  Érythème scarlatiniforme		non
<b>Érythème polymorphe bulleux</b>	Enfant et adulte jeune  Postinfectieux	Cocardes érythémateuses à centre bulleux	Coudes, genoux, paumes, plantes	oui
<b>Porphyrie</b>	Adulte masculin	Bulles, fragilité	Zones photo-	non

<b>cutanée tardive acquise</b>	Alcool	cutanée, cicatrices  Hyperpigmentation et pilosité des tempes	exposées (mains)	
--------------------------------	--------	---	------------------	--

### 3. Principes des méthodes diagnostiques

Le diagnostic repose sur l'association de critères :

- cliniques ;
- immunologiques : recherche d'autoanticorps dans le sérum par immunofluorescence indirecte ;
- anatomopathologiques, comprenant :
  - un prélèvement cytologique (« cytodiagnostics de Tzanck »), optionnel,
  - un prélèvement biopsique sur une bulle récente ou intacte, en périphérie du décollement, fixé pour examen histologique classique,
  - un prélèvement biopsique en peau péribulleuse, sans fixation, congelé ou mis dans un milieu de transport (liquide de Michel) avec transport immédiat vers le laboratoire d'anatomie pathologique pour examen en immunofluorescence directe.

N.B : la recherche d'autoanticorps dans le sérum se fait par immunofluorescence indirecte, mais ce n'est pas un examen anatomopathologique (utilisation de coupes de peau normale animale dont les caractéristiques moléculaires sont similaires à la peau humaine pour rechercher les autoanticorps dans le sérum du patient) (cf. figure 3).

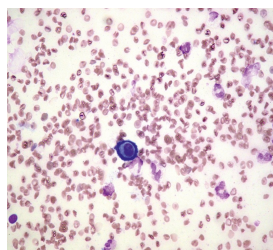
#### 3.1. Cytodiagnostic

Raclage du fond de la bulle, étalement direct sur une lame.

La lame est adressée au service d'anatomie pathologique et sera colorée (May-Grünwald-Giemsa, MGG).

C'est une méthode très rapide. Cette technique permet de voir des cellules acantholytiques dans le pemphigus (kératinocytes détachés les uns des autres, de forme arrondie) (figure 2) ou des modifications liées à des virus (effet cytopathogène viral herpétique par exemple).

**Figure 2 : Examen cytologique de produit de grattage d'une bulle récente (cytodiagnostics de Tzanck) de pemphigus**



*On trouve un matériel hémorragique avec de nombreuses hématies et, au centre, un kératinocyte acantholytique, arrondi, avec une pâleur périnucléaire du cytoplasme.*

#### 3.2. Examen histologique

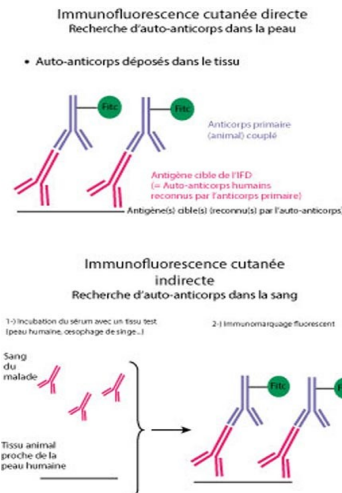
Examen histologique standard après fixation.

### 3.3. Examen d'immunofluorescence cutanée directe sur une biopsie cutanée congelée

L'immunofluorescence cutanée directe a pour objectif la détection des immunoglobulines (autoanticorps) ou du complément déposés dans la peau (figure 3). Cet examen a un intérêt dans trois situations :

- le lupus : détection d'une bande lupique (cf. chapitre 30, « Lupus érythémateux disséminé », item 190 [117]) ;
- les maladies bulleuses auto-immunes ;
- les vascularites cutanées pour la détection de complexes immuns dans les parois des capillaires dermiques.

**Figure 3 : Principe des examens d'immunofluorescence cutanée directe et indirecte**



*En immunofluorescence directe, on recherche des autoanticorps déposés dans l'épiderme du malade, par incubation des coupes de peau congelée avec des anticorps couplés à un fluorochrome, spécifiques des isotypes humains (anti-IgA, IgG et IgM). En immunofluorescence indirecte, les autoanticorps sont cherchés dans le sérum des malades, que l'on incube à des dilutions différentes sur une peau animale. La technique de marquage repose ensuite sur une seconde incubation avec les anticorps anti-Ig humaines, comme pour l'examen en immunofluorescence directe. Cette technique permet ainsi de doser la quantité d'autoanticorps circulants. L'immunofluorescence indirecte n'est pas un examen fait dans les services d'anatomie pathologique.*

#### Technique d'immunofluorescence directe cutanée :

- réalisation de coupes du tissu congelé (peau) au cryostat appliqué sur une lame ;
- dépôt sur la coupe d'un anticorps spécifique (anti-IgG ou anti-C3 par exemple) couplé à un fluorochrome (FITC, de couleur verte le plus souvent), puis rinçage éliminant les anticorps qui ne se sont pas fixés sur leur cible ;
- examen de la lame avec un microscope à fluorescence : visualisation de la fluorescence là où il y a des dépôts d'IgG ou de C3 ;
- interprétation du résultat : localisation et nature des dépôts.

Le choix d'un immunomarquage fluorescent sur une coupe congelée s'explique par le fait que l'on souhaite marquer une protéine extracellulaire (autoanticorps : immunoglobuline et complément). Il est possible de procéder à des immunomarquages sur coupes de tissus fixés et inclus en paraffine (immunohistochimie classique), mais la sensibilité de cette technique en cas de protéines extracellulaires est bien moindre en raison des nombreux bains (alcool, xylène, etc.) nécessaires à la préparation des blocs de paraffine, conduisant d'une part à une altération des protéines et d'autre part à leur élution, au moins partielle.

Le choix d'une technique de révélation fluorescente tient également à des raisons de sensibilité, les fluorochromes étant plus sensibles et donnant moins de bruit de fond, celui-ci pouvant être particulièrement gênant pour l'interprétation des marquages de protéines extracellulaires.

## 4. Aspects anatomopathologiques des dermatoses bulleuses

Les dermatoses bulleuses auto-immunes sont liées à la production d'autoanticorps dirigés contre des protéines liant les kératinocytes entre eux (desmosomes interkératinocytes) pour les pemphigus ou liant l'épiderme au derme (atteinte de la jonction dermo-épidermique, protéines d'ancrage à la membrane basale) pour la pemphigoïde bulleuse, la dermatite herpétiforme et la dermatose à IgA linéaire.

Le pemphigus est donc la seule dermatose bulleuse auto-immune avec présence de cellules acantholytiques (kératinocytes isolés flottant dans la bulle, et qui sont devenus ronds). Des kératinocytes acantholytiques peuvent néanmoins être présents dans d'autres maladies de la peau.

En cas de dermatose bulleuse non auto-immune, l'examen en immunofluorescence sera négatif.

Le tableau 2 donne pour chaque pathologie :

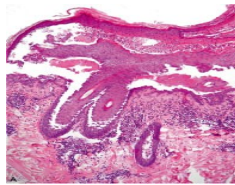
- 1) la cible de l'autoanticorps produit,
- 2) le résultat du cytodiagnostics,
- 3) l'aspect histologique (biopsie sur une bulle récente ou intacte, en périphérie du décollement, fixée) et
- 4) l'aspect en immunofluorescence directe (biopsie en peau péribulleuse, congelée).

**Tableau 2 : Aspect cytotologique et histologique des principales dermatoses bulleuses auto-immunes**

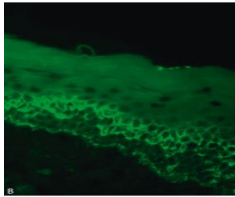
	Antigène cible	Cytodiagnostics (cellules acantholytiques)	Histologie	Immunofluorescence directe
Pemphigus vulgaire	Desmosome : (desmoglérine 3)	+ (figure 2)	Bulle intra-épidermique  avec cellules acantholytiques flottantes  (figure 4a)	IgG + complément  Dans l'épiderme (interkératinocytaire) :  en résille ou en maille  (figure 4b)
Pemphigoïde bulleuse	BPAG 1 ± BPAG 2	–	Bulle sous épidermique avec polynucléaires éosinophiles  Infiltrat dermique contenant des polynucléaires éosinophiles  (figure 5a)	Complément seul ou IgG + complément  Dans la membrane basale épidermique (jonction dermo-épidermique) :  linéaire (figure 5b)
Dermatose à IgA linéaire	Fragment protéolytique de la BPAG 1	–	Bulle sous-épidermique avec infiltrat dermique de polynucléaires neutrophiles	IgA  Dans la membrane basale épidermique (jonction dermo-épidermique) :

				linéaire
Dermatite herpétiforme	Transglutaminase épidermique	– BPAG : <i>bullous pemphigoid antigen</i>	Décollement au sommet des papilles dermiques  Vésicule sous-épidermique  avec infiltrat dermique de polynucléaires neutrophiles	IgA + C3  Au sommet des papilles dermiques  Amas granulaires

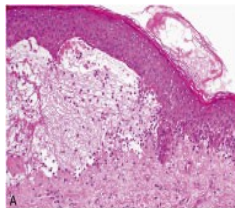
**Figure 4a : Biopsie d'une bulle de pemphigus, montrant un clivage intra-épidermique, au-dessus des cellules de l'assise basale épidermique, par un mécanisme d'acantholyse**



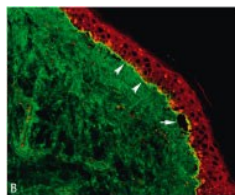
**Figure 4b : Immunofluorescence directe avec un anticorps anti-IgG, réalisée sur une biopsie de peau périlésionnelle montrant un dépôt d'IgG interkératinocytaire, réalisant un aspect en « maille »**



**Figure 5a : Biopsie d'une bulle de pemphigoïde, à cheval sur la peau saine avoisinante, montrant un clivage à la jonction dermo-épidermique associé au recrutement de cellules inflammatoires, en particulier des polynucléaires, dans le derme sous-jacent**



**Figure 5b : Immunofluorescence directe réalisée sur une biopsie de peau périlésionnelle avec un anticorps anti-C3 montrant un dépôt de C3 linéaire à la jonction dermo-épidermique, sur la membrane basale (pointes de flèche). Un début de décollement est visible par endroits (flèches). L'épiderme apparaît en rouge**





## 4.1. Le pemphigus vulgaire

Il est dû à des autoanticorps spécifiques dirigés contre la desmogléine 3, qui constitue la principale protéine permettant l'adhésion interkératinocytaire à la face externe des plaques des desmosomes. La maladie peut être provoquée par une prise médicamenteuse (D-pénicillamine, captopril).

Il existe des variantes de pemphigus.

La variante la plus fréquente est la forme superficielle (pemphigus superficiel, variantes foliacées ou séborrhéiques). Dans ce cas, il y a production d'anticorps antidesmogléine 1. Cette protéine d'ancrage n'est exprimée que dans la peau, au niveau des couches cellulaires superficielles. Cela explique la présentation particulière de la maladie, purement cutanée, sans atteinte muqueuse, avec prédominance dans les zones séborrhéiques (zones médio-faciales et tronc).

La forme végétante est beaucoup plus rare, atteignant généralement les plis et s'accompagnant d'une hyperplasie épidermique.

Enfin, il existe des formes paranéoplasiques (satellites de lymphomes, maladie de Castelman, ou de cancers solides...) où l'on retrouve en général des autoanticorps ciblant d'autres antigènes du desmosome.

## 4.2. La pemphigoïde bulleuse

Elle est due à des autoanticorps antimembrane basale (antigène BPAG 1 pour *bullous pemphigoid antigen 1*) qui se déposent dans la peau, activent le complément et recrutent des polynucléaires éosinophiles, qui participent probablement à cliver la jonction dermo-épidermique en libérant leurs granules toxiques.

Comme pour le pemphigus, il existe des variantes, selon le terrain (pemphigoïde de la grossesse) ou l'évolution des lésions (pemphigoïde cicatricielle).

Il est ainsi recommandé devant tout prurit du sujet âgé, notamment s'il existe des lésions inflammatoires, de pratiquer un examen d'immunofluorescence cutanée directe.

## 4.3. La dermatose à IgA linéaire

Elle peut être considérée comme une variante de pemphigoïde. L'antigène cible est d'ailleurs un fragment de la BPAG 1, cible de la pemphigoïde. La maladie survient chez des sujets beaucoup plus jeunes, voire des enfants, et volontiers au décours de prises médicamenteuses, classiquement la vancomycine. Elle se manifeste par des bulles sur la racine des membres, se regroupant en rosettes. Dans cette maladie, les autoanticorps sont d'isotype IgA, d'où le nom de la maladie, qui recrutent plutôt des polynucléaires neutrophiles que des éosinophiles dans les lésions cutanées.

## 4.4. La dermatite herpétiforme

Elle se voit également chez l'enfant et le sujet jeune. Elle ne donne pas de bulles mais plutôt des vésicules très prurigineuses, sur la racine des membres et les fesses. Elle est liée à la production d'anticorps antitransglutaminases, et s'associe presque constamment à une maladie coéliqua, en rapport avec une allergie au gluten. Il est probable que la transglutaminase présente des analogies épitopiques avec certaines protéines structurales du gluten, expliquant l'association des deux maladies.

## Points essentiels

- Les dermatoses bulleuses auto-immunes de la peau sont liées au dépôt cutané d'autoanticorps.
- Le diagnostic repose sur l'aspect clinique, la recherche d'autoanticorps dans le sérum (immunofluorescence indirecte) et les examens anatomopathologiques comprenant :
  - un prélèvement cytologique (« cytodagnostic de Tzanck »), optionnel ;
  - un prélèvement biopsique sur une bulle récente ou intacte, en périphérie du décollement, fixé pour examen histologique classique ;

– un prélèvement biopsique en peau péribulleuse, congelé ou mis dans un milieu de transport (liquide de Michel) et transport immédiat vers le laboratoire d'anatomie pathologique pour examen en immunofluorescence directe.

- La maladie la plus fréquente est la pemphigoïde bulleuse, qui touche les sujets âgés et se caractérise par des bulles sous-épidermiques survenant sur des lésions inflammatoires prurigineuses. Elle est due à la présence d'autoanticorps antimembrane basale (immunofluorescence directe linéaire à la jonction dermo-épidermique).
- Le pemphigus et ses variantes sont responsables de lésions cutanées et muqueuses, avec formation de bulles intra-épidermiques fragiles, se manifestant plus souvent par des érosions arrondies postbulleuses. Le pemphigus est dû à la présence d'autoanticorps antidesmosomes (desmoglénines), causant une acantholyse par la destruction des jonctions interkératinocytaires (immunofluorescence directe en mailles).
- De nombreuses autres maladies dermatologiques peuvent entraîner la formation de bulles : toxidermies (syndrome de Lyell et Stevens-Johnson), maladies métaboliques (porphyrie cutanée tardive), érythème polymorphe postinfectieux, bulles de causes mécaniques... Dans ces cas, l'examen en immunofluorescence directe sera négatif.