



HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2012

« DERMATOSES BULLEUSES »

22 NOVEMBRE 2012

Coordination : Nicolas ORTONNE

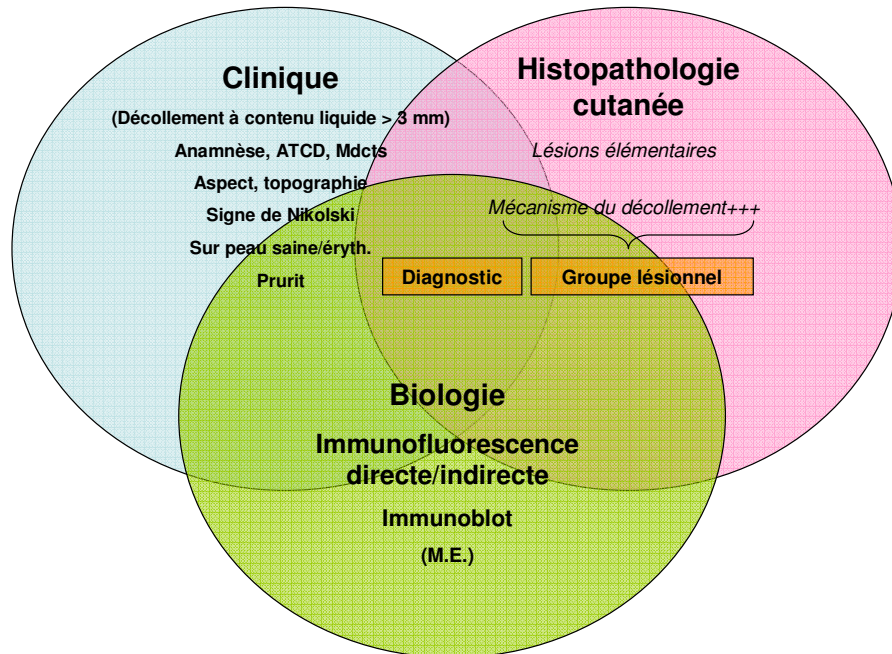
Avec la participation de :

Sylvie Fraitag, Janine Wechsler, Maxime Battistella.

Sommaire

Introduction	3
Cas N°01 : lichen plan pemphigoïde	7
Nicolas Ortonne	
Cas N°02 : Lupus érythémateux bulleux	13
Janine Wechsler	
Cas N°03 : Pemphigus superficiel (pemphigus foliaceus).	17
Maxime Battistella	
Cas N°04 : Maladie de Hailey-Hailey ou pemphigus bénin chronique familial	23
Janine Wechsler	
Cas N°05 : Porphyrie cutanée tardive.	26
Maxime Battistella	
Cas N°06 : Erythème pigmenté fixe bulleux	33
Nicolas Ortonne	
Cas N°07 : Ichtyose épidermolytique au stade précoce	38
Sylvie Fraitag	
Cas N°08 : Incontinentia Pigmenti au stade vésiculo-bulleux (stade 1)	41
Sylvie Fraitag	
Conclusion	46

Démarche diagnostique Lésions élémentaires



Démarche diagnostique Lésions élémentaires

- Niveau de clivage
 - Intra-épidermique par acantholyse : superficiel, médian ou profond
 - Intra-épidermique par spongiose
 - Intra-basal : marqueurs de kératinocytes basaux : CK5 ou CK14
 - Sous-épidermique / jonctionnel, « à bords nets »
 - Intradermique (derme papillaire) par œdème (fibres collagène « étirées »), dissociation hémorragique ou dépôts anormaux
- Aspect du « toit » épidermique (*parfois* « perdu »)
 - Normal (ou nécrose ischémique secondaire non spécifique)
 - Apoptose kératinocytaire
 - Dyskératose, hyperkératose
 - Effet cytopathogène herpétique, autre inclusions virales
 - Neutrophiles : exocytose voir pustules sous/intra-cornées

Démarche diagnostique *Lésions élémentaires*

- Plancher dermique :
 - Normal
 - Dissocié : œdème, sang...
 - Inflammatoire à prédominance lymphocytaire
 - Inflammatoire à prédominance de polynucléaires : PNN et/ou PNéo
- Contenu de la bulle
 - Parfois rien...!
 - Fibrine et sérum
 - Purement hémorragique
 - Cellules acantholytiques
 - Polynucléaires

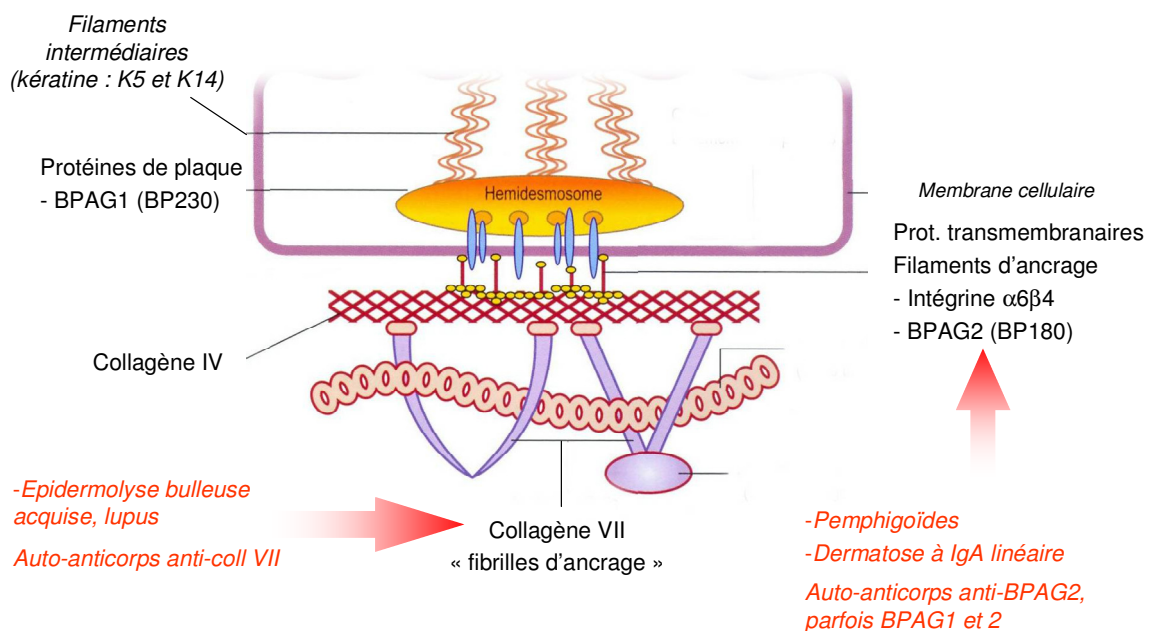
Démarche diagnostique *Lésions élémentaires*

- Bordure bulleuse...
 - Normale
 - Infiltrat jonctionnel de polynucléaires
 - Dermatose d'interface lichénoïde
 - Eczématiforme
- Lésions élémentaires associées :
 - Vascularite leucocytoclasique
 - Epaissement hyalin des parois capillaires
 - Foyers de nécrobiose collagène en « flammèches »
 - Apoptose des annexes cutanées

Démarche diagnostique Mécanismes du décollement

- Bulles sous-épidermiques
 - Bulles par destruction auto-immune de la jonction : *DB auto-immunes J*
 - Bulles par apoptose confluente des cellules basales : *toxidermies*
 - Bulle par nécrose (vraie) épidermique : *vascularites*
 - Bulle par dissociation du derme papillaire (œdème, sang) : *Sweet, piqures insecte...*
 - Bulles par anomalie génétique d'un constituant de l'hémi-desmosome : *épidermolyses bulleuses génétiques*

Histologie « moléculaire » de la peau Jonctions kératinocytes-derme : hémidesmosome



D'après Weedon B et al. *Skin Pathology, 3rd ed, Churchill Livingstone*

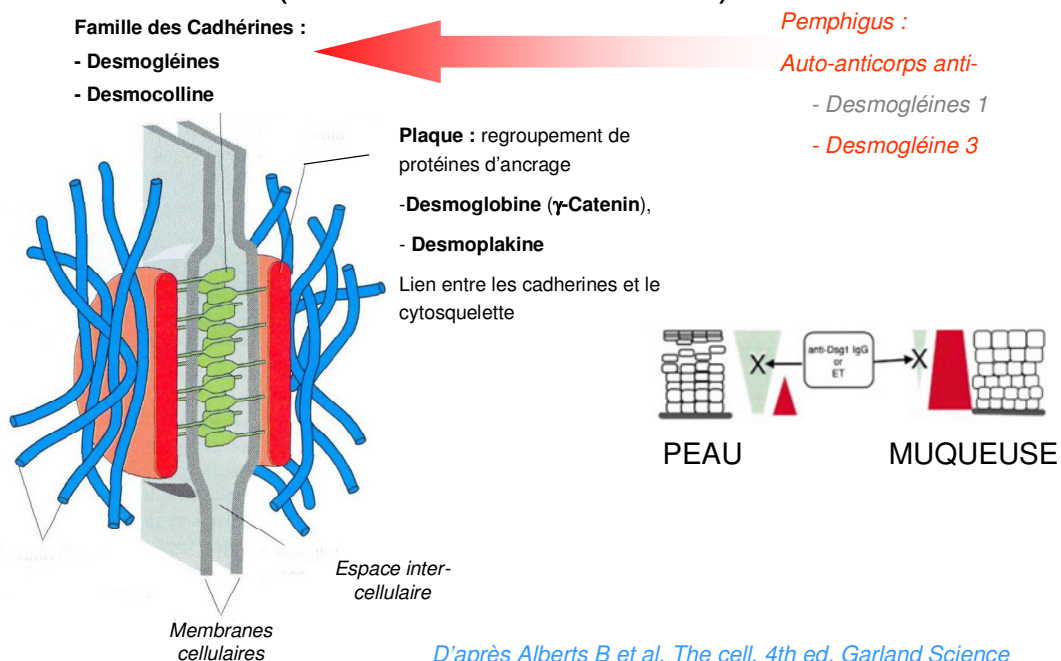
Démarche diagnostique

Mécanismes du décollement

- Bulles intra-épidermiques
 - Bulles par destruction auto-immune des desmosomes : *pemphigus*
 - Bulles par fragilité des desmosomes d'origine génétique : *maladies « dyskérato-acantholytiques »*

Histologie « moléculaire » de la peau

Jonctions kératinocytaires de type desmosome (« macula adherens »)



Cas N°01 Nicolas Ortonne

Département de Pathologie, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Renseignements cliniques

Femme de 51 ans, sans antécédents particuliers, hospitalisée pour une éruption bulleuse prurigineuse (Biopsie n°1), associée à des plaques hyperpigmentées du thorax (Biopsie n°2).

Diagnostic

Lichen plan pemphigoïde

Description histologique

Biopsie n°1. Cette biopsie montre une bulle sous-épidermique, à toit intact, à plancher inflammatoire, sans acantholyse. L'infiltrat dermique est superficiel, constitué d'un mélange de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. On ne voit pas d'altérations lichénoïdes de la jonction dermo-épidermique.

Biopsie n°2. On voit une hyperkératose orthokératosique avec épaissement de la granuleuse. Les couches profondes de l'épiderme sont remaniées par un infiltrat inflammatoire essentiellement lymphocytaire, agressant les kératinocytes dont certains sont vacuolisés ou apoptotiques. Dans cette seconde biopsie, il n'y a pas de clivage jonctionnel. L'étude en immunofluorescence directe montrait un net dépôt linéaire d'IgG à la jonction dermo-épidermique.

Commentaires

Les dermatoses bulleuses auto-immunes de la jonction forment le groupe le plus important de dermatoses au sein des dermatoses bulleuse auto-immunes. Elles ont pour point commun la production d'un auto-anticorps dirigé contre un constituant de la membrane basale épidermique, en particulier l'hémi-desmosome. Parmi elles, la pemphigoïde est la maladie la plus fréquente, avec une incidence estimée à 30 nouveaux cas par millions d'habitant par année. Le diagnostic de ces dermatoses repose sur les caractéristiques cliniques, la présence d'une hyperéosinophile, l'histologie, et la recherche d'auto-anticorps anti-membrane basale épidermique par techniques d'immunofluorescence cutanée directe et indirecte.

Analyse histologique de la biopsie cutanée d'une dermatose bulleuse : une démarche méthodique

L'étude histologique doit être méthodique et s'intéresse particulièrement aux éléments suivants :

- Le toit de la bulle : au cours de la pemphigoïde, le toit est intact s'il s'agit d'une lésion récente, ischémique (pâleur cellulaire puis karyolyse) s'il s'agit d'une lésion plus ancienne. Bien entendu, lorsque le toit est en nécrose ischémique, l'analyse histologique visant à

caractériser le mécanisme du décollement est plus difficile, notamment en ce qui concerne la recherche de signes d'apoptose kératinocytaire, qui caractérise les toxidermies. Une analyse fine du lambeau d'épiderme décollé permet cependant de discerner au sein de l'épiderme nécrosé la présence ou non de kératinocytes apoptotiques. Lorsqu'ils sont présents, ces derniers forment alors des amas plus compacts, avec trace d'un artéfact de rétraction autour, et volontiers externalisation de mélanine au pourtour.

- Le contenu : il s'agit généralement de fibrine, avec des nappes de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles altérés.

- Le plancher : il est en règle générale inflammatoire, avec un infiltrat restreint au derme superficiel, périvasculaire et interstitiel, comportant des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. La présence de nombreux éosinophiles reste d'ailleurs un des rares éléments permettant d'orienter le diagnostic vers une pemphigoïde, devant une dermatose bulleuse de jonction. Il n'y a pas de signe de vascularite.

- La bordure de bulle quant à elle peut montrer des lésions pré-bulleuses, témoignant alors d'une extension centrifuge des lésions. On visualise alors des polynucléaires alignés le long de la basale, parfois en petits amas, associées à une ébauche de clivage, qui, dans sa forme la plus minimale se traduit par une vacuolisation. Ces lésions sont importantes à connaître car elles peuvent permettre le diagnostic de la maladie au stade pré-bulleux.

Concernant la recherche in situ d'auto-anticorps, il a été montré que l'on peut très bien les identifier dans les biopsies cutanées fixées en formol et incluses en paraffine par immunohistochimie classique [1]. Néanmoins, la sensibilité des tests réalisés en immunofluorescence du fragment congelé reste supérieure et demeure le « gold standard ». Le recours à des tests biochimiques (ELISA, western blot) ou à la microscopie électronique ne se justifie que dans certains cas de diagnostic difficile.

Le lichen plan pemphigoïde, une variante très rare de pemphigoïde

Le lichen plan pemphigoïde (LPP) peut être considéré comme une variante particulière, rare, de dermatose bulleuse auto-immune survenant en association avec un lichen plan. L'association des ces deux dermatoses ne serait cependant pas fortuite puisque de nombreux auteurs considèrent qu'il existerait une relation étio-pathogénique entre ces deux dermatoses lorsqu'elles s'expriment ensemble chez un même malade. On pense que l'agression cytotoxique des kératinocytes par les lymphocytes T cytotoxiques du lichen plan favoriserait l'exposition au système immunitaire d'antigènes cible de la membrane basale épidermique, conduisant chez certains malades à risque au développement d'auto-anticorps dirigés contre l'antigène cible des pemphigoïdes. La maladie survient chez des adultes ou des enfants et se

caractérise par la survenue de bulles tendues en peau saine, lésionnelle, voire sur des lésions du lichen plan. Elle pourrait être induite ou favorisée par des interventions thérapeutiques (PUVAthérapie, captopril). Chez les enfants, il existe volontiers des lésions palmo-plantaires [2]. L'évolution de la dermatose bulleuse semble distincte de celle du lichen plan sous jacent. Il peut exister une atteinte muqueuse, même isolée. Histologiquement, on peut voir soit une lésion de dermatose bulleuse auto-immune développé sur une lésion lichénoïde ou associée à des remaniements lichénoïdes, soit une lésion bulleuse plus pure, proche de ce que l'on voit dans la pemphigoïde classique, associée par ailleurs à un lichen plan, comme c'était le cas ici.

Problème du diagnostic différentiel

Sur le plan clinique et histologique, le lichen pemphigoïde pose le problème du diagnostic différentiel avec un lichen plan bulleux et un pemphigus paranéoplasique. L'analyse comparée de cas de lichen plan bulleux et de LPP permet clairement de distinguer les deux entités [3]. Dans le lichen plan bulleux, la formation d'un clivage à la jonction dermo-épidermique résulte d'une mort apoptotique massive des kératinocytes, comme on peut le voir dans les toxidermies du groupe des « toxic epidermal necrolysis » (syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson) ou dans les formes nécrosantes de lupus. L'examen en immunofluorescence directe est donc logiquement négatif. Dans le LPP, les lésions bulleuses résultent, comme dans toutes les pemphigoïdes, du dépôt d'auto-anticorps sur la membrane basale, recrutant des polynucléaires et le complément, avec activation du complexe d'attaque membranaire [4], ce qui se traduit par une histologie proche de celle de la pemphigoïde avec un test en immunofluorescence direct positif [5]. Le diagnostic différentiel avec un pemphigus paranéoplasique peut être délicat, car dans cette entité, il y a volontiers des lésions inflammatoires lichénoïdes. Il est rare cependant que ces lésions réalisent un aspect typique de lichen plan, qui se caractérise histologiquement par une dystrophie de l'épiderme avec hypertrophie claire des kératinocytes, hypergranulose et hyperkératose orthokératosique. Par ailleurs, dans le pemphigus paranéoplasique, les lésions bulleuses se rapprochent plus du pemphigus, avec un clivage inter-kératinocytaire parfois très similaire au pemphigus vulgaire. *L'antigène cible est -presque- le même que dans la pemphigoïde classique...*

Sur le plan immunologique, on peut retrouver un dépôt jonctionnel de C3, mais en général il existe des anticorps anti-desmosomes avec un marquage en résille en IFD, dont la spécificité antigénique est plus variée que dans le pemphigus. D'un point de vue immunologique et physiopathologique, on sait que l'antigène cible du LPP est commun avec les autres formes de pemphigoïdes, et même la dermatose bulleuse à IgA linéaire. Il s'agit de la portion extra-cellulaire (NC16A) de l'antigène BP180, ou BPAg1 (bullous pemphigoid antigen 1) qui est

une protéine de 180 kiloDaltons de nature collagène (collagène XVII), transmembranaire, située au pôle basal de l'hémi-desmosome. Une extension de la réaction auto-immune peut se faire, avec production d'anticorps dirigés contre des constituants de 230kDa, comme dans la pemphigoïde, mais également de 200 kDa [6], traduisant un phénomène d'« epitope spreading ». Des études moléculaires fines ont montré que la seule différence avec la pemphigoïde bulleuse réside dans l'épitope reconnu par l'auto-anticorps (MCW-4), qui diffère de quelques dizaine d'acides aminés avec la pemphigoïde bulleuse (épitopes MCW-0 à MCW-3) [7]. Le traitement du LPP repose sur la dapsons, ou la corticothérapie locale ou générale.

Points importants à retenir

- La pemphigoïde est la forme la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes.
- Les variantes classiques de la pemphigoïde sont la pemphigoïde de la grossesse et la pemphigoïde cicatricielle (ou des muqueuses).
- Le lichen pemphigoïde peut-être considéré comme une forme rare de pemphigoïde, survenant en association ou au décours d'un lichen plan. Son diagnostic repose sur l'association de lésion de lichen plan et de pemphigoïde avec positivité de l'immunofluorescence directe, sur une même lésion ou sur des territoires cutanés distincts.
- Les principaux diagnostics différentiels du lichen plan pemphigoïde sont le lichen plan bulleux, où le clivage est dû à l'apoptose kératinocytaire et non au dépôt d'auto-anticorps anti-membrane basale, et le pemphigus paranéoplasique.

REFERENCES

- [1] Magro CM, Dyrsen ME. The use of C3d and C4d immunohistochemistry on formalin-fixed tissue as a diagnostic adjunct in the assessment of inflammatory skin disease. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:822-33.
- [2] Cohen DM, Ben-Amitai D, Feinmesser M, Zvulunov A. Childhood lichen planus pemphigoides: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:569-74.
- [3] Gawkrödger DJ, Stavropoulos PG, McLaren KM, Buxton PK. Bullous lichen planus and lichen planus pemphigoides--clinico-pathological comparisons. *Clin Exp Dermatol.* 1989;14:150-3.

- [4] Hintner H, Sepp N, Dahlbäck K, Dahlbäck B, Fritsch P, Breathnach SM. Deposition of C3, C9 neoantigen and vitronectin (S-protein of complement) in lichen planus pemphigoides. *Br J Dermatol.* 1990;123:39-47.
- [5] Willsted E, Bhogal BS, Das AK, Wojnarowska F, Black MM, McKee PH. Lichen planus pemphigoides: a clinicopathological study of nine cases. *Histopathology.* 1991;19:147-54.
- [6] Yoon KH, Kim SC, Kang DS, Lee IJ. Lichen planus pemphigoides with circulating autoantibodies against 200 and 180 kDa epidermal antigens. *Eur J Dermatol.* 2000;10:212-4.
- [7] Zillikens D, Caux F, Mascaro JM, Wesselmann U, Schmidt E, Prost C, Callen JP, Bröcker EB, Diaz LA, Giudice GJ. Autoantibodies in lichen planus pemphigoides react with a novel epitope within the C-terminal NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol.* 1999;113:117-21.

Tableau 1 : caractéristiques anatomo-cliniques des dermatoses bulleuses auto-immunes de jonction

Entité	Ag cible et immunotransferts	Variante	Terrain, associations	Clinique (phase d'état)	Histologie		IFD
					Lésion pré-bulleuse/débutante et/ou périphérie bulleuse	Phase d'état	
Pemphigoïdes	BPAg1/BP180 (collagène XVII, 180 kDa) : portion extracellulaire (NC16A) +/- BPAg2 /BP230 (230 kDa)	Classique Gravidique	Sujet âgé, tare neurologique Médicaments 1 ^{ère} Grossesse, 3 ^{ème} > 2 nd trimestre	Bulles tendues sur peau lésée, érythémateuses Lésions muqueuses (75%) - Gingivite érosive - Erosions buccales - Conjonctivite parfois synéchiante - Balanite/vulvite Erosions cutanées sur fond cicatriciel (25%)	- Inflammation non spécifique, aspect urticarien ou d'eczéma - Alignement de PNN/PNeo sur la basale épidermique avec vacuolisation - Micro-décollements à la jonction	Toit : normal ou nécrose ischémique secondaire Contenu : fibrine et polynucléaires Plancher : infiltrat riche en polynucléaires éosinophiles et neutrophiles	- C3 linéaire sur la MB - IgG et C3 linéaire sur la MB <i>Peau clivée : marquage sur le toit</i>
	Idem +/- collagène VII (290 kDa) et antigène de 205 kDa	Cicatricielle/des muqueuses	Cancer solide	Bulles tendues sur ou associées à des papules de LP		Idem + aspect de lichen plan associé	
	Idem +/- antigène de 200 kDa	Lichen pemphigoïde	Adulte et enfant, lichen plan	Bulles tendues, rosettes Tronc et racine des membres inférieurs	- Alignement de PNN sur la basale épidermique avec vacuolisation	Toit : normal ou nécrose ischémique secondaire Contenu : neutrophiles Plancher : neutrophiles avec leucocytoclasie	- IgA et C3 linéaire sur la MB - IgA, IgG et C3 linéaires sur la MB
Dermatose bulleuse à IgA linéaire	BPAg1/BP180 (collagène XVII, 180 kDa) : portion extracellulaire (NC16A)	Formes Induites, médicamenteuse Spontanée	Enfant et adulte Enfants et adultes jeunes HLAD8, DRW3, DQW2 Maladie coeliaque et allergie au gluten	Vésicules Tronc et racine des membres	- Formation de micro-abcès de neutrophiles à la jonction dermo-épidermique		Amas d'IgA dans les papilles dermiques
Dermatite herpétiforme	Transglutaminase	aucune	Maladie coeliaque et allergie au gluten				
Lupus bulleux	Collagène VII (290 kDa)	aucune	Adulte	Bulles sur la racine des membres et le tronc - Forme chronique acrale Bulles tendues en peau saine sur les faces d'extension des membres			Bande lupique
Epidermolyse bulleuse acquise	Collagène VII (290 kDa)	aucune	Adulte Maladie de Crohn	Lésions muqueuses possibles - Forme inflammatoire, pseudo-PB - Forme du visage/cuir chevelu	Vacuolisation basale Rares éléments inflammatoires	Toit : normal ou nécrose Contenu : polynucléaires Plancher infiltrat peu abondant avec polynucléaires neutrophiles	- C3 linéaire sur la MB - IgG et C3 linéaire sur la MB <i>Peau clivée : marquage sur le plancher</i>

Légende : BPAg : bullous pemphigoid antigen, kDa : kiloDaltons, LP : lichen plan, PNN : polynucléaires neutrophiles, PNeo : polynucléaires éosinophiles



Cas N°02 Janine Wechsler

Département de Pathologie, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Renseignements cliniques

Patient de 42 ans, d'origine portugaise, hospitalisé pour l'apparition brutale d'arthralgies des genoux avec extension secondaire aux chevilles, aux poignets, aux coudes et aux épaules. Une éruption cutanée est survenue en parallèle, faite de vésiculobulles non prurigineuses prédominant sur le tronc avec atteinte des 4 membres. Le patient se plaignait également d'une paralysie faciale périphérique gauche.

Diagnostic

Lupus érythémateux bulleux

Description histologique

La biopsie a intéressé une bulle récente du poignet.

Elle montre une bulle sous-épidermique à toit intact. Dans la zone de clivage et dans le plancher dermique s'observe un infiltrat riche en polynucléaires neutrophiles. Dans le derme, des infiltrats sont localisés autour des vaisseaux du plexus superficiel. Ils sont polymorphes et ne s'accompagnent pas de vascularite leucocytoclasique.

Cette image oriente vers une dermatose bulleuse auto-immune de la jonction dermoépidermique. En raison de la nature neutrophilique de l'infiltrat, une dermatose à IgA linéaire, une dermatite herpétiforme sont évoquées, mais l'association à un contexte général inflammatoire avec notamment des arthralgies et une atteinte nerveuse périphérique fait envisager plutôt la possibilité d'un lupus érythémateux bulleux.

Avant de conclure formellement, il est toutefois indispensable de pratiquer l'examen en immunofluorescence directe (IFD) d'une biopsie cutanée juxtabulleuse.

Commentaires

Le lupus érythémateux est une maladie qui peut se présenter sous une forme chronique, le lupus discoïde et se traduire alors par des signes purement cutanés, ou sous une forme systémique et comporter des signes généraux notamment un syndrome inflammatoire, des arthralgies, une atteinte neurologique, viscérale et au plan biologique comporter des anticorps anti-nucléaires circulants. Les signes cutanés peuvent être identiques à ceux de la forme chronique, mais ils sont souvent plus discrets voire absents ou se résumer à une simple photosensibilité. Le lupus systémique subaigu se caractérise par une photosensibilité de premier plan, par une atteinte viscérale inconstante, moins sévère que celle du lupus systémique aigu et par la présence fréquente mais inconstante d'anticorps circulants anti-RoSSA.



L'IFD des lésions cutanées de lupus montre dans 60% des cas environ des dépôts d'IgG sous forme d'une bande granuleuse continue le long de la basale épidermique et des gaines pilaires : ils sont associés souvent à des dépôts de C3 et d'IgM et parfois d'IgA. Dans le lupus systémique, l'IFD peut être positive en peau saine.

Au cours du lupus, on observe des lésions bulleuses de cause variable.

Dans le lupus discoïde, ce sont plus des érosions plutôt que de véritables bulles. Elles sont secondaires à l'atrophie progressive de l'épiderme et aux altérations vacuolaires et nécrotiques de la basale.

Une éruption bulleuse à type d'érythème polymorphe, définissant le syndrome de Rowell, a été rapportée dans le lupus, ainsi que d'autres causes de bulles, notamment des vascularites et des toxidermies, de type syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson.

Le lupus érythémateux bulleux est une forme rare de dermatose bulleuse autoimmune qui s'observe plutôt dans le lupus systémique notamment subaigu [1] ou induit par les médicaments [2]. L'éruption vésiculobulleuse parfois étendue survient le plus souvent dans le cadre d'un lupus connu, mais elle peut être inaugurale, parfois déclenchée par une exposition solaire [3]. Cette présentation inhabituelle peut être la source d'un retard du diagnostic. La discussion entre un lupus bulleux et une réaction de photosensibilité ou de phototoxicité peut se poser. Cliniquement le caractère multiple et intact des bulles, leur siège labial au niveau du vermillon serait un argument en faveur du lupus bulleux [4]. Mais le diagnostic est en fait établi sur l'ensemble des données cliniques, histopathologiques et sur les résultats de l'IFD.

L'IFD est en effet indispensable pour confirmer le diagnostic. Elle montre un dépôt granuleux et/ou linéaire d'IgG sur la jonction dermoépidermique. Des dépôts d'IgM et/ou d'IgA peuvent être associés.

L'antigène-cible est variable. Des anticorps circulants anti-collagène VII [5] définissent une forme de lupus bulleux proche de l'épidermolyse bulleuse acquise mais ils sont inconstamment trouvés.

D'un point de vue thérapeutique, la corticothérapie est très efficace sur les lésions de lupus érythémateux bulleux.

Diagnostic différentiel

Avant le résultat de l'IFD, on peut discuter des pathologies bulleuses non autoimmunes associées à un infiltrat neutrophilique :

- Un **syndrome de Sweet** bulleux, mais dans cette hypothèse l'infiltrat neutrophilique est habituellement dermique diffus,



- Une **toxidermie bulleuse** mais l'épiderme est alors souvent le siège d'une nécrose plus ou moins importante,
 - Une **vascularite**, notamment un **purpura rhumatoïde**, mais les vaisseaux sont alors altérés,
 - Une **infection à staphylocoques**, notamment un **impetigo bulleux**, mais la bulle est plus superficielle, sous-cornée et l'infiltrat moins riche en polynucléaires neutrophiliques.
- Le résultat de l'IFD fait éliminer d'autres maladies bulleuses auto-immunes de la jonction, notamment :
- Un **lichen pemphigoïde** qui se caractérise par un dépôt linéaire d'IgG comme dans une **pemphigoïde bulleuse**. De plus, l'infiltrat dermique comporte plutôt des polynucléaires éosinophiles mêlés de lymphocytes.
 - Une **dermatose à IgA linéaire** ou une **dermatite herpétiforme** qui auraient pu être évoquées sur la présence de polynucléaires neutrophiles sont éliminées, car le dépôt en IFD est un dépôt jonctionnel d'IgA linéaire dans la première, granuleux et/ou fibrillaire de siège jonctionnel et intrapapillaire dans la seconde.
 - Il est plus difficile d'éliminer une **épidermolyse bulleuse acquise (EBA)**. Le lupus bulleux peut également se traduire en IFD par un dépôt d'IgG linéaire qui correspond à un anti-collagène VII comme dans l'EBA. C'est l'association à d'autres lésions cutanées lupiques et à des signes systémiques de lupus qui permettent de conclure.

Points importants à retenir

- Le lupus érythémateux bulleux est une cause rare de dermatose bulleuse auto-immune (DBAI) de la jonction dermo-épidermique.
- Le contexte clinique est un lupus systémique, souvent subaigu, avec photosensibilité et présence inconstante d'anticorps circulants anti-RoSSA.
- La lésion histologique est une bulle sous-épidermique à toit intact.
- L'infiltrat est riche en polynucléaires neutrophiles.
- Le diagnostic repose sur le résultat de l'IFD qui montre un dépôt d'IgG sur la basale ce qui le distingue des autres DBAI de la jonction avec infiltrat neutrophilique, notamment de la dermatose à IgA linéaire et de la dermatite herpétiforme.
- Dans certains cas, l'antigène-cible reconnu est le collagène VII, ce qui rapproche ces formes de l'épidermolyse bulleuse acquise.



REFERENCES

- [1] Pinto-Almeida T, Sanches M, Alves R, Selores M. Vesico-bullous subacute cutaneous lupus erythematosus - An uncommon entity successfully treated with dapsone and hydroxychloroquine. *Dermatol Online J* 2012;18:13.
- [2] Seo JY, Byun HJ, Cho KH, Lee EB. Methimazole-induced bullous systemic lupus erythematosus: a case report. *J Korean Med Sci* 2012;27:818-21.
- [3] Nasongkhla P, Pratchyapruit W, Tagami H. Bullous systemic lupus erythematosus induced by UVB: report a case. *J Med Assoc Thai* 2012;95:969-73.
- [4] Marcello Menta S, Nicol and Silvia V. Lourenço Multiple Blisters Along the Lip Vermilion are a Clue to Bullous Lupus Erythematosus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:404-5.
- [5] Nitta Y, Kawamura C, Hashimoto T. Vesiculobullous systemic lupus erythematosus: a case with circulating IgG and IgA autoantibodies to type VII collagen. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(5 Suppl):S283-6.

Cas N°03 Maxime Battistella

Servie de Pathologie, AP-HP, Hôpital Saint Louis, Paris.

Renseignements cliniques

Un homme de 28 ans, d'origine kabyle, sans antécédents médico-chirurgicaux notables, consulte pour des lésions cutanées d'apparition progressive sur le visage, puis sur le tronc, en l'espace de 5 mois. Un traitement par hydroxychloroquine réalisé pendant 1 mois sans véritable diagnostic n'a pas apporté d'amélioration.

Lors de l'examen clinique, on note des lésions croûteuses, d'autres plus papulo-squameuses, et certaines érosives sur le visage et le tronc. Le cuir chevelu est érythémato-squameux. Il n'y a pas de lésion muqueuse ou unguéale. Le frottement cutané autour des lésions entraîne un décollement épidermique.

Par ailleurs, le patient est en bon état général, sans perte de poids, sans signes généraux. Le reste de l'examen est sans particularité. Les examens biologiques montrent une numération formule sanguine, un ionogramme sanguin, des fonctions rénale et hépatique normaux. Les facteurs anti-nucléaires sont négatifs.

Diagnostic

Pemphigus superficiel (pemphigus foliaceus).

Description histologique

Une biopsie cutanée est réalisée sur une lésion du tronc. Elle montre une acantholyse épidermique siégeant dans la couche granuleuse. L'épiderme est acanthosique, vaguement psoriasiforme. Les cellules acantholytiques de la couche granuleuses sont hyperchromatiques, presque dyskératosiques. Il n'y a pas d'infiltrat inflammatoire en exocytose dans l'épiderme. La couche cornée est épaissie, par endroit parakératosique, mêlée de sérosités et d'hématies. On ne voit pas d'effet cytopathogène viral de type herpès. Le derme superficiel contient un minime infiltrat lymphocytaire péri-capillaire.

L'immunofluorescence cutanée directe est réalisée en peau péri-lésionnelle. Elle montre des dépôts intercellulaires en résille sur toute la hauteur de l'épiderme, avec les anticorps anti-IgG et anti-C3. La recherche d'anticorps anti-substance intercellulaire épidermique par immunofluorescence indirecte est positive sur œsophage de rat et œsophage de singe. Les tests ELISA montrent la présence d'anticorps anti-desmogléine 1 à 174 UI (normale : 14-20) et l'absence d'anticorps anti-desmogléine 3.



Commentaires

Le pemphigus superficiel est une dermatose bulleuse auto-immune acquise dans laquelle sont impliqués des anticorps IgG anti-desmogléine 1. Il représente environ 20% de l'ensemble des pemphigus, et est une des formes les moins sévères de ces maladies [1].

La desmogléine 1 est une glycoprotéine desmosomale d'adhésion intercellulaire, principalement exprimée dans la couche granuleuse de l'épiderme. L'interaction de l'anticorps sur sa cible antigénique entraîne une perte de cohésion intercellulaire, et la formation de décollements bulleux sous-cornés dans l'épiderme. Ces bulles sont superficielles, flasques, fragiles et se rompent facilement.

La desmogléine 3 est la cible antigénique dans le pemphigus profond (pemphigus vulgaris). C'est une glycoprotéine desmosomale que l'on trouve dans les muqueuses malpighiennes et dans la partie inférieure de l'épiderme. L'atteinte est beaucoup plus grave, les lésions muqueuses étant à l'origine de séquelles importantes et d'un retentissement parfois majeur sur l'état général du patient.

On différencie 3 types de pemphigus dits « superficiels » :

- Le pemphigus superficiel ou séborrhéique ou foliacé (pemphigus foliaceus) : c'est la forme la plus commune, que l'on trouve partout dans le monde, avec cependant des incidences variables selon la région. L'incidence en Tunisie est une des plus élevées au monde avec 6.7 cas par million d'habitants par an [2].
- Le fogo selvagem est une variante de pemphigus superficiel endémique décrite en Amérique du Sud. Il touche surtout les enfants et les jeunes adultes. L'hypothèse d'un déclenchement lié à un facteur environnemental a été soulevée. Il pourrait s'agir d'un antigène transmis par piqûre d'insecte, qui sur un terrain génétique de susceptibilité entraînerait la production d'anticorps réagissant de manière croisée avec la desmogléine 1. Dans certaines régions du Brésil, la prévalence peut atteindre 3% de la population. D'autres zones endémiques ont été rapportées en Colombie et au Pérou [3].
- Le pemphigus érythémateux (syndrome de Senear-Usher) représente une faible partie de l'ensemble des pemphigus. C'est une variante de pemphigus superficiel qui combine des altérations immunologiques du pemphigus et du lupus. L'atteinte du visage a une topographie évocatrice de lupus.

Clinique

Les formes endémiques et non endémiques ont un tableau clinique équivalent. Les lésions élémentaires sont des bulles et vésicules flasques, superficielles, cutanées. Le patient et le



médecin peuvent avoir des difficultés à les identifier comme telles car elles sont très fragiles, transitoires, et se rompent rapidement. Le plus souvent, les lésions sont identifiées comme des érosions plus ou moins croûteuses, ou des papules squameuses. La squame est alors épaisse, car elle comporte l'ensemble de la couche cornée et une partie de la couche granuleuse. Les lésions touchent principalement le thorax, le dos, les épaules, le visage et le cuir chevelu. La disposition des lésions, surtout chez l'enfant, est décrite comme arciforme, circinée ou polycyclique.

Un signe clinique caractéristique est le signe de Nikolski. Un frottement appuyé de la périphérie des lésions entraîne un décollement épidermique de la zone. A l'inverse des pemphigus profonds (pemphigus vulgaris), il n'y a pas d'atteinte muqueuse.

Les formes les plus sévères de pemphigus superficiel sont représentées par une érythrodermie exfoliative, nécessitant l'hospitalisation en urgence.

Histologie

Il existe un décollement bulleux superficiel, le clivage s'effectuant au sein de la couche granuleuse. La bulle contient de la fibrine, quelques neutrophiles parfois et des kératinocytes acantholytiques. Dans les lésions les plus anciennes, l'épiderme devient hyperplasique. Les cellules acantholytiques ont des noyaux hyperchromatiques, un cytoplasme hyperbasophile et peuvent parfois ressembler aux « grains » dyskératosiques de la maladie de Darier. Le derme superficiel est oedémateux et contient un infiltrat inflammatoire peu abondant, avec possiblement des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Les lésions précoces peuvent consister en une spongiose à éosinophiles.

L'immunofluorescence cutanée directe montre des dépôts interkératinocytaires en résille en IgG et C3, en peau lésionnelle et en peau saine. Ces dépôts peuvent intéresser toute la hauteur de l'épiderme ou seulement les couches superficielles.

Diagnostic différentiel histologique

Le diagnostic différentiel se pose surtout avec les maladies à décollement bulleux intraépidermique (auto-immunes, infectieuses) ou les affections dyskérato-acantholytiques [4].

- Pemphigus vulgaire : le diagnostic différentiel est souvent aisé, car le décollement dans cette forme de pemphigus est supra-basal. Les changements précoces sont un œdème intercellulaire des couches basales de l'épiderme. Les cellules acantholytiques n'ont pas



l'aspect hyperchrome et dyskératosique de celles des pemphigus superficiels. L'immunofluorescence est positive en intercellulaire en IgG +/- C3, IgM, IgA.

- Le pemphigus à IgA et la pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson sont des entités proches, dont l'indépendance a été discutée dans la littérature. En effet, il existe dans certaines pustuloses sous-cornées des dépôts d'IgA interkératinocytaires en résille. Ces cas sont mieux classés comme pemphigus à IgA. La pustulose sous-cornée est caractérisée par un décollement sous corné, au-dessus de la granuleuse, sans dyskératose, avec une cavité contenant de nombreux neutrophiles. L'IFD y est classiquement négative. Le pemphigus à IgA a une morphologie allant de la spongieuse à neutrophiles jusqu'à une image de pustulose sous-cornée. L'IFD montre des dépôts d'IgA interkératinocytaires [5].
- Les dermatoses acantholytiques (Hailey-Hailey, Darier, Grover) peuvent parfois poser des problèmes de diagnostic différentiel avec les pemphigus. Cependant, dans ces dermatoses, l'atteinte occupe le plus souvent toute la hauteur de l'épiderme. La maladie de Darier est caractérisée par une plus grande importance de la dyskératose par rapport à l'acantholyse. La maladie de Hailey-Hailey est surtout acantholytique. Le problème diagnostique dans cette affection réside surtout avec le pemphigus profond. L'IFD permet de les différencier (négative dans la maladie de Hailey-Hailey).
- Dans l'impétigo, il existe un décollement sous-corné. En périphérie des bulles, les neutrophiles forment des petites collections sous-cornées. L'acantholyse est un phénomène occasionnel, jamais au premier plan comme dans le pemphigus superficiel. Des bactéries gram positives peuvent être visualisées. L'infiltrat dermique est parfois marqué, polymorphe.
- Dans l'épidermolyse staphylococcique aiguë (staphylococcal scalded skin syndrome), le décollement sous-corné est très peu inflammatoire. Il résulte de toxines épidermolytiques staphylococciques circulantes, sans prolifération bactérienne intra-lésionnelle, au contraire de l'impétigo. Les cellules acantholytiques sont très rares, de même que les neutrophiles.
- Les infections cutanées herpétiques (herpès, varicelle, zona) sont caractérisées par une acantholyse épidermique. Il existe souvent une inflammation locale bien plus marquée que dans les pemphigus et l'effet cytopathogène permet souvent de porter le bon diagnostic. Cependant le problème diagnostique se pose parfois avec le pemphigus profond, ce d'autant plus que le pemphigus peut faire le lit d'une surinfection herpétique. Dans les cas d'interprétation difficile, une immunohistochimie pour HSV et une IFD peuvent être utiles, afin de faire la part des choses.



Evolution et pronostic

Les pemphigus superficiels sont des maladies chroniques, dont le pronostic est nettement moins sévère que celui des pemphigus profonds. Il est rare que les lésions s'étendent à tout le tégument. Le plus souvent les lésions sont localisées et répondent au traitement corticoïde local, avec des séquelles cutanées faibles. Les patients peuvent bénéficier, en cas d'échec du traitement local, d'un traitement par dapsons. Les rechutes sont fréquentes et peuvent nécessiter la mise en route d'un traitement immunosuppresseur plus important, comme dans les pemphigus profonds (corticothérapie orale prolongée, immunosuppresseurs, anti-CD20) [6]. La morbidité de ces traitements est loin d'être nulle. La transition d'un pemphigus superficiel à un pemphigus profond est possible, et vice-versa [7].

Points importants à retenir

- Le pemphigus superficiel (ou foliacé) est une dermatose bulleuse auto-immune intra-épidermique ayant pour cible antigénique la desmogléine 1.
- L'atteinte est purement cutanée et non muqueuse, sous la forme d'érosions croûteuses car les bulles sont fragiles.
- L'histologie est caractérisée par un clivage au sein de la couche granuleuse de l'épiderme, avec cellules acantholytiques parfois dyskératosiques. Il y a peu d'infiltrat inflammatoire.
- Le diagnostic est confirmé par immunofluorescence directe (IFD) montrant des dépôts d'IgG et de C3 interkératinocytaires.
- Les diagnostics différentiels principaux sont l'impétigo bulleux (plus inflammatoire, avec IFD négative), les dermatoses dyskérato-acantholytiques (souvent étendues sur toute la hauteur de l'épiderme, avec IFD négative), ou l'épidermolyse staphylococcique aiguë (décollement sous-corné très peu inflammatoire, avec IFD négative).

REFERENCES

- [1] James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin* 2011;29:405-12.
- [2] Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum R, et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France show unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol* 1995;104:302-5.
- [3] Culton Da, Qian Y, Li N, et al. Advances in pemphigus and its endemic pemphigus foliaceus. *J Autoimmun* 2008;31:311-24.



- [4] Devries DT, Warren Sj. Recent advances in intraepidermal blistering diseases. *Adv Dermatol* 2002;18:203-45.
- [5] Yasuda H, Kobayashi H, Hashimoto T, et al. Subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus: demonstration of autoantibodies to desmocollin-1 and clinical review. *Br J Dermatol* 2000;143:144-8.
- [6] Joly P, Bernard P, Bedane C, Prost C, Ingen-Housz-Oro S. Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge du pemphigus. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:252-8.
- [7] Ishii K, Amagai M, Ohata Y, et al. Development of pemphigus vulgaris in a patient with pemphigus foliaceus : antidesmoglein antibody profile shift confirmed by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:859-61.

Cas N°04 Janine WECHSLER

Département de Pathologie, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Renseignements cliniques

Femme de 48 ans présentant des lésions érythémateuses suintantes et fissuraires des plis axillaires et inguinaux.

Diagnostic

Maladie de Hailey-Hailey ou pemphigus bénin chronique familial

Description histologique

Les lésions histologiques prédominent dans l'épiderme. Le corps muqueux est dissocié par une acantholyse provoquant un clivage étagé et irrégulier. En bordure du clivage sont observées des cellules acantholytiques, certaines sont dyskératosiques. A ces lésions s'associe une spongiose prédominant dans les couches profondes du corps muqueux. Il n'y a pas de nécrose kératinocytaire. La couche cornée est orthokératosique avec des zones de parakératose humide. Dans le derme s'observe une discrète réaction inflammatoire non spécifique, sous la forme d'éléments dispersés ou regroupés en manchons de lymphocytes et d'histiocytes autour des vaisseaux du plexus superficiel. Le derme papillaire est oedémateux.

Commentaires

La maladie de Hailey-Hailey ou pemphigus bénin familial chronique [1, 2] est une maladie autosomique dominante caractérisée par des érosions cutanées ou des vésiculo-bulles fragiles, récidivantes siégeant préférentiellement dans les régions des grands plis axillaires, sous-mammaires, inguinaux et du cou. Sur les ongles, on note des bandes blanches longitudinales, s'accompagnant d'une fragilité unguéale.

Les lésions apparaissent le plus souvent vers 20-40 ans. Elles peuvent être prurigineuses, sensibles, malodorantes. Elles surviennent par poussées. Entre les poussées, les lésions guérissent sans séquelles, mais leur répétition peut entraîner une restriction de la mobilité. Les poussées sont favorisées par le stress, l'hypersudation, une compression vestimentaire, l'infection, des facteurs hormonaux. Chez certaines femmes, les poussées surviennent pendant la période prémenstruelle [3]. Des complications peuvent survenir, notamment virales, en particulier herpétiques.

Des études ont mis en évidence des mutations du gène *ATP2C1*. Les kératinocytes porteurs de mutation(s) présentent un déficit calcique qui entraîne un dysfonctionnement de la glycosylation des protéines desmosomales [4].

Au plan histologique, l'anomalie principale est une acantholyse étagée réalisant l'image d'un « mur de pierres ébranlé ». Cette acantholyse s'accompagne de spongiose et de dyskératose



plus discrètes. L'examen en immunofluorescence directe (IFD) effectué sur les lésions, est négatif ce qui permet d'éliminer les acantholyses de mécanisme autoimmun.

Diagnostic différentiel

La maladie fait discuter les dermatoses avec acantholyse, élément prédominant des lésions.

Les **pemphigus** dont le mécanisme est auto-immun sont éliminés sur la négativité de l'IFD.

A la limite du diagnostic différentiel, les **lésions papuleuses dyskérato-acantholytiques génitopérinéales** seraient en effet une forme allèlique de la maladie de Hailey-Hailey.

Parmi les autres causes d'acantholyse associée à une dyskératose, la maladie de Darier et la maladie de Grover ou dermatose transitoire acantholytique sont les diagnostics les plus souvent discutés.

La **maladie de Darier** est également familiale. Les lésions sont kératosiques, non érosives. Histologiquement, la dyskératose est prédominante. Débutant au-dessus de la basale, la dyskératose intéresse une colonne de kératinocytes de siège souvent juxtapilaire. En regard des colonnes de dyskératose, s'observent des corps « ronds » dyskératosiques s'éliminant dans la couche cornée.

Les patients porteurs d'une **maladie de Grover** [5] n'ont pas d'histoire familiale, c'est une maladie aiguë, transitoire. Les lésions ne siègent pas dans les grands plis de flexion, elles se traduisent par des papules, parfois des vésicules sans érosion. Leur expression histologique comporte à des degrés variables des foyers de spongiose, d'acantholyse et/ou de dyskératose. De manière assez fréquente sur les pièces d'exérèse de lésions cutanées, sont observés des **foyers intercurrents d'acantholyse** ou de **dyskérato-acantholyse** au voisinage de lésions tumorales très banales, bénignes ou malignes, comme une kératose actinique ou séborrhéique, un naevus, un carcinome basocellulaire, sans que l'on puisse établir un lien entre ces foyers d'acantholyse et la lésion tumorale. L'absence de contexte familial, la localisation des lésions, l'absence de traduction clinique permettent d'écarter l'hypothèse d'une maladie de Hailey-Hailey à laquelle on pourrait penser histologiquement.

L'herpès associé aux lésions d'acantholyse et de dyskératose, des images de nécrose cellulaire et des cellules multinucléées contenant des inclusions nucléaires. L'étalement d'un liquide de vésicule ou d'un produit de grattage d'une érosion permet souvent le diagnostic. Toutefois la discussion se complique lorsqu'une **surinfection herpétique de lésions de maladie de Hailey-Hailey** est suspectée. Des biopsies faites sur des lésions situées à distance des lésions suspectes d'herpès sont alors recommandées.



Points importants à retenir

- La maladie de Hailey-Hailey est une maladie chronique, familiale évoluant par poussées.
- Elle se traduit par des lésions érosives suintantes des grands plis axillaires, inguinaux, sous-mammaires et du cou.
- La lésion histologique principale est l'acantholyse
- La négativité de l'IFD élimine les acantholyses autoimmunes représentées par les pemphigus.
- Les diagnostics différentiels habituels sont la maladie de Grover et la maladie de Darier.
- Une surinfection herpétique est la cause de difficultés diagnostiques et thérapeutiques.

REFERENCES

- [1] M Warycha, R Patel, S Meehan, J Merola. Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease). *Dermatology Online Journal* 2009;15:15.
- [2] Burge SM. Hailey-Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol* 1992;126:275.
- [3] Szigeti R, et al. Premenstrual exacerbation in calcium ATPase disorders of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:412.
- [4] Hu Z, et al. Mutations in *ATP2C1*, encoding a calcium pump, cause Hailey-Hailey disease. *Nat Genet* 2000;24:61.
- [5] Fernández-Figueras MT, Puig L, Cannata P, Cuatrecasas M, Quer A, Ferrándiz C, Ariza A. Grover disease: a reappraisal of histopathological diagnostic criteria in 120 cases. *Am J Dermatopathol*. 2010;32(6):541-9.

Cas N°05 Maxime Battistella

Servie de Pathologie, AP-HP, Hôpital Saint Louis, Paris.

Renseignements cliniques

Un homme de 55 ans consulte à la fin de l'été pour un prurit évoluant depuis 5 ans, prédominant sur les zones photo-exposées, s'étant aggravé récemment, avec apparitions de bulles et de croûtes sur le visage, les mains et les avant-bras. On note dans ses antécédents une toxicomanie intraveineuse à l'héroïne durant 8 ans, arrêtée en 1989. Le patient consomme du cannabis quotidiennement, a un tabagisme à 30 paquets-année, et une consommation alcoolique d'au-moins ½ bouteille de vin par jour. Le patient ne prend pas de traitement au long cours.

Lors de l'examen, le patient a des bulles fragiles au niveau des mains et des chevilles associées à des lésions croûteuses sur les membres supérieurs et inférieurs. Il n'y a pas de lésion muqueuse orale ou génitale. On note une élastose solaire marquée de la nuque avec un aspect de peau losangique. Le reste de l'examen clinique est sans particularité sur le plan abdominal, cardiovasculaire, respiratoire ou neurologique. Il n'y a pas d'adénopathie périphérique.

Le bilan biologique montre une thrombopénie à $125000/\text{mm}^3$, un ionogramme sanguin et une fonction rénale normaux, l'absence de syndrome inflammatoire. Le bilan hépatique est normal. Il existe une hyperferritinémie à $655\mu\text{g/l}$. La sérologie du virus de l'hépatite C (VHC) est positive, avec une charge virale à 2670 UI/ml (3.43log). Le dosage des uroporphyrines totales est élevé. Le rapport uroporphyrine/coproporphyrine est supérieur à 3. Dans les selles, on détecte la présence caractéristique d'isocoproporphyrine.

Diagnostic

Porphyrie cutanée tardive.

Description histologique

Une biopsie est réalisée sur une lésion bulleuse du dos de la main, ainsi qu'un examen en immunofluorescence cutanée directe en peau péribulleuse.

Il existe un décollement bulleux sous-épidermique. Le toit de la bulle est constitué de l'épiderme non altéré. La bulle est peu inflammatoire, focalement hémorragique (hématies dans l'espace du décollement). Le plancher de la bulle est constitué du derme superficiel, dont le relief papillaire est bien conservé. On voit en coloration standard mais également sur la coloration par le PAS des dépôts éosinophiles autour des capillaires du derme superficiel.



Le PAS montre également un épaississement de la membrane basale épidermique. Le niveau de clivage se situe au sein de cette membrane basale épidermique.

L'immunofluorescence cutanée directe montre des dépôts épais d'IgG et de C3 le long de la basale épidermique, mais également autour des capillaires du derme superficiel.

Commentaires

Les porphyries sont des maladies métaboliques, le plus souvent innées, liées à des défauts dans la synthèse de l'hème. Les porphyrines sont des molécules intervenant dans cette synthèse. Différents défauts enzymatiques dans la cascade métabolique des porphyrines entraînent différents tableaux cliniques, classés selon le siège de l'anomalie biologique (porphyries hépatiques, porphyrie érythroïdiques), selon leur mode de transmission héréditaire, ou selon la clinique (porphyries aiguës, porphyries avec atteinte cutanée, porphyries mixtes) [1]. Les porphyrines induisent la libération de médiateurs de l'inflammation et activent le complément lorsqu'elles sont irradiées par les UV, ce qui semble intervenir dans la pathogénie des manifestations des porphyries. La porphyrie cutanée tardive (PCT) est de loin la plus fréquente des porphyries. Elle est de répartition mondiale mais avec des prévalences variables allant de 1/2000 en Espagne à 1/25000 aux USA.

Facteurs étiologiques et physiopathologie

La PCT est l'expression d'un défaut enzymatique en uroporphyrinogène décarboxylase (UPG) responsable de l'accumulation d'uroporphyrines. Les mécanismes de ce défaut enzymatique sont multiples, incomplètement élucidés, souvent combinés entre eux. Il s'agit en effet d'une enzyme complexe, fragile, qui fonctionne surtout dans les hépatocytes et les érythrocytes [2].

On distingue habituellement 3 types de PCT :

- la forme I, sporadique, est la plus fréquente. C'est un déficit acquis du fonctionnement de l'UPG dans les hépatocytes. Elle représente plus de 80% des cas, et est liée à des facteurs hépatotoxiques détaillés ci-après.
- La forme II, familiale classique, autosomique dominante, correspond à une mutation délétère hétérozygote du gène de l'UPG, qui s'exprime dans le foie et les érythrocytes. Les manifestations cliniques sont plus précoces. Même dans ces cas familiaux, les facteurs hépatotoxiques extrinsèques ont leur importance, déclenchant ou aggravant l'expression phénotypique de la maladie [3].
- La forme III, familiale rarissime, où le défaut génétique de l'UPG n'existe que dans les hépatocytes et pas dans les érythrocytes.

Les facteurs hépatotoxiques sont principalement au nombre de 3 :



- la surcharge hépatocyttaire en fer joue un rôle essentiel. Elle est quasiment toujours présente sur les biopsies hépatiques de malades ayant une PCT. Elle est plus inconstamment mise en évidence sur le bilan biologique. Les mutations C282Y et H63D du gène HFE, impliquées dans l'hémochromatose, sont mises en évidence assez fréquemment dans les PCT sporadiques, la fréquence variant selon les études et l'origine géographique des patients (13 à 42%) [4,5].
- le VHC a un rôle déterminant, présent chez 10 à 91% des patients selon les études. Une méta-analyse évalue la prévalence du VHC chez les patients PCT à 50%. Dans la majorité des cas il s'agit d'infections actives. Si le lien épidémiologique est incontestable, le mécanisme physiopathologique est mal expliqué. Les autres virus d'hépatite ne semblent pas impliqués. Le rôle indépendant du VIH est plus controversé car beaucoup de patients sont co-infectés par le VHC, et sont soumis à d'autres facteurs toxiques (alcool, drogues, antirétroviraux) [5-7].
- les facteurs toxiques, largement dominés en France par l'alcoolisme chronique. Les autres toxiques sont représentés par les médicaments, avec au premier plan les traitements oestrogéniques (contraception ou traitement substitutif de ménopause).

Clinique

La PCT sporadique prédomine chez les hommes, généralement après 50 ans. Les principaux signes sont dermatologiques. Il s'agit d'un prurit initial, fréquent, prédominant aux zones photo-exposées, avec photosensibilité et fragilité cutanée à l'origine de lésions bulleuses touchant surtout le dos des mains et le visage. Ces bulles évoluent vers une croûte, et cicatrisent en laissant des grains de milium. Une hypertrichose temporo-malaire est possible, ainsi qu'une pigmentation cutanée hétérogène des zones photo exposées. Une dermatose actinique avec vieillissement prématuré, nuque losangique, élastose avec kystes et comédons du visage est un signe classique [2].

Histologie

Les différentes porphyries cutanées partagent certaines caractéristiques : dépôt de matériel hyalin légèrement éosinophile dans et autour des capillaires du derme superficiel, duplication de la membrane basale vasculaire et épidermique, dépôts amorphes ou fibrillaires à la jonction dermo-épidermique. Dans la PCT, les dépôts hyalins sont restreints à la toute proximité des capillaires dermiques superficiels, moins épais et diffus que dans la protoporphyrie érythropoïétique. Ces dépôts sont PAS positifs. La membrane basale épidermique peut être épaissie sur le PAS. L'élastose solaire est presque toujours présente. Les bulles se forment par fragilisation de la jonction dermo-épidermique. La membrane basale PAS-positif est souvent retrouvée sur le toit de la bulle et on voit également parfois



des agrégats PAS-positifs au sein de l'épiderme, contenant du collagène IV, appelés « caterpillar bodies ». Le plancher de la bulle est très peu inflammatoire, et conserve un relief papillaire festonné en « dents de scie ».

L'immunofluorescence directe (IFD) montre des dépôts d'IgG, et moins souvent de C3 et/ou d'IgM autour des capillaires dermiques, et à moindre degré le long de la basale épidermique.

Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels histologiques sont : l'épidermolyse bulleuse acquise (auto-immune), l'épidermolyse bulleuse dystrophique (génétique), les pseudoporphyries, la bullose du diabétique, l'amylose bulleuse, les bulles par succion, les bulles sur élastose solaire ou sur cicatrice. Ce sont toutes des bulles par décollement sous-épidermique ou dermique superficiel, peu inflammatoires.

L'épidermolyse bulleuse acquise est le principal diagnostic différentiel, clinique et histologique. C'est une dermatose bulleuse auto-immune liée à des anticorps anti-collagène VII, qui est le constituant des fibrilles d'ancrage. Il s'agit d'un décollement sous épidermique, avec une bulle et un plancher peu inflammatoires, sans dépôt périvasculaire. L'IFD montre des dépôts linéaires d'IgG +-IgA sur la basale, sans dépôts périvasculaire.

L'épidermolyse bulleuse dystrophique est une situation plus exceptionnelle, presque exclusivement pédiatrique. Il s'agit d'une affection génétique de transmission récessive ou dominante touchant le collagène VII. Le décollement bulleux y est sous-épidermique. La bulle et le plancher sont peu inflammatoires. La répétition des décollements entraîne un aspect cicatriciel du derme superficiel.

La pseudoporphyrie est une dermatose phototoxique bulleuse déclenchée par certains médicaments, ou au cours de l'hémodialyse, ressemblant fortement à la PCT. L'aspect histologique est très proche de la PCT, bien que les dépôts péri-vasculaires soient moins abondants. Il peut y avoir des éosinophiles dans l'infiltrat. Les dosages de porphyrines urinaires et dans les selles sont normaux, au contraire de la PCT. Les médicaments incriminés dans la pseudoporphyrie sont nombreux [8].

La bullose du diabétique est une entité peu rapportée. La majorité des auteurs s'accordent pour décrire sous ce terme des bulles sous épidermiques non inflammatoires survenant chez des diabétiques, avec une cavité bulleuse contenant de la fibrine, une microangiopathie diabétique dermique superficielle (épaississement des parois capillaires) avec une IFD négative. La physiopathologie est méconnue. On suppose que les anomalies du métabolisme glucidique fragilisent certains constituants de la membrane basale épidermique.



Les bulles mécaniques par succion sont sous épidermiques, à l'inverse des bulles par frottement qui sont intra-épidermiques. Il n'y a pas d'inflammation, pas d'altération des membranes basales ni d'altération vasculaire. Le décollement est sous épidermique, avec un relief papillaire conservé.

Les amyloses bulleuses et les bulles sur élastose solaire relèvent d'un même mécanisme de fragilité dermique superficielle, lié aux dépôts de matériel amorphe (substance amyloïde ou résidus de fibres élastiques). Il n'y a pas d'inflammation spécifique associée. Le clivage s'effectue au sein des dépôts.

Les bulles sur cicatrice relèvent là encore d'une fragilisation de l'ancrage dermo-épidermique. Ce décollement sous épidermique au-dessus d'un tissu cicatriciel est souvent une constatation histologique sans traduction clinique.

Evolution et pronostic

Dans le cadre de la PCT sporadique, le pronostic global est surtout lié au contexte de la maladie hépatique sous-jacente éventuelle. Le risque est celui des maladies hépatiques chroniques (cirrhose, carcinome hépato-cellulaire).

Les mesures d'éviction de tout toxique hépatique (alcool, médicament) et des oestrogènes chez la femme sont nécessaires, mais souvent insuffisantes à elles seules pour obtenir une rémission, surtout lorsqu'il existe une hypersidérose hépatique. La photoprotection est nécessaire.

Les deux cibles thérapeutiques sont l'élimination des porphyrines en excès et la diminution de la surcharge ferrique. Les saignées sont donc le traitement de première intention de la plupart des PCT, parvenant à améliorer la majorité des patients. Les antipaludéens de synthèse (chloroquine) forment avec les porphyrines des complexes hydrosolubles excrétés par le rein et peuvent être employés. La déféroxamine est un chélateur du fer pouvant être utilisé en cas de contre-indication aux saignées (insuffisance rénale chronique, anémie) [9].

Au cours de l'association PCT-infection VHC, certains patients ont eu une rémission de la PCT au cours du traitement du VHC par l'interféron alpha.

Points importants à retenir

- Les porphyries sont des maladies métaboliques, le plus souvent innées, liées à des défauts dans la synthèse de l'hème. Les porphyrines accumulées sont photosensibles.
- La porphyrie cutanée tardive (PCT) est liée à un défaut de l'uroporphyrinogène décarboxylase (UPG), le plus souvent acquise.



- Le défaut de l'UPG est lié à la sidérose hépatique, à l'hémochromatose, à l'infection par VHC et/ou aux toxiques hépatiques (alcool).
- Dans la PCT, on observe des bulles sur les zones photo-exposées (visage, dos des mains) cicatrisant en laissant des grains de milium.
- L'histologie montre un décollement sous-épidermique, la basale étant souvent attachée au toit de la bulle. Il existe des dépôts fibrillaires PAS-positifs épais autour des capillaires du derme superficiels.
- Ces dépôts péri-capillaires sont positifs en immunofluorescence cutanée directe (IFD) en IgG (+- C3, IgM).
- L'aspect histologique est proche de celui décrit dans les bulloses du diabétique, où l'IFD est négative.
- Le principal diagnostic différentiel est l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA), maladie auto-immune avec anticorps anti-collagène VII. Dans l'EBA, il existe des dépôts linéaires le long de la jonction dermo-épidermique en IgG +- IgA, sans dépôt périvasculaire.

REFERENCES

- [1] Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias : advances in diagnosis and treatment. Blood 2012 July 12. Epub ahead of print.
- [2] Bessis D, Hellier I, Dereure O, Guilhou JJ. Porphyrie cutanée tardive. Ann Dermatol Vénéréol 2001;128:1068-74.
- [3] Lambrecht RW, Thapar M, Bonkovsky HL. Genetic aspects of porphyria cutanea tarda. Semin Liver Dis 2007;27:99-108.
- [4] Bulaj ZJ, Philips JD, Ajioka RS, Franklin MR, Griffen LM, Guinee DJ et al. Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. Blood 2000;95:1565-71.
- [5] Mendez m, Rossetti MV, Del C Batlle AM, Parera VE. The role of inherited and acquired factors in the development or porphyria cutanea tarda in the Argentinean population. J Am Acad Dermatol 2005;52:417-24.
- [6] Caballes F, Sendi H, Bonkovsky HL. Hepatitis C, porphyria cutanea tarda and liver iron: an update. Liver Int 2012;32:880-93.
- [7] ert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2003;39:620-7.



[8] p MT, Horn TD. Pseudoporphyria induced by voriconazole. J Am Acad Dermatol 2005;53:341-5.

[9] ler E, Wollina U. Therapy of porphyria cutanea tarda. Expert Opin Pharmacother 2005;6:377-83.

Cas N°06 Nicolas Ortonne

Département de Pathologie, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Renseignements cliniques

Femme de 76 ans présentant des érosions post-bulleuses avec atteinte buccale, sur le tronc et les membres. Notion d'éruption identique il y a un an.

Diagnostic

Erythème pigmenté fixe bulleux

Description histologique

L'épiderme est décollé, siège d'une nécrose ischémique dans laquelle on trouve des amas de kératinocytes apoptotiques. Sur un bord de la biopsie, on visualise un épiderme régénératif, dans lequel on trouve quelques kératinocytes apoptotiques, témoignant d'une activité résiduelle de la maladie au moment de la biopsie. Des lésions d'apoptose kératinocytaire sont retrouvées au niveau de la gaine épithéliale d'une annexe pilo-sébacée. Dans le derme superficiel, il existe un infiltrat inflammatoire périvasculaire et interstitiel, majoritairement lymphocytaire, sans signe de vascularite.

Commentaires

Les réactions cutanées médicamenteuses sont fréquentes et il existe un grand nombre de tableaux anatomo-cliniques, qui diffèrent par les médicaments en cause, l'intensité de la réaction, permettant de définir un sous-groupe de toxidermies sévères, et la présentation clinique et histologique. Le groupe des toxidermies ne fait que s'enrichir, à mesure que de nouvelles thérapeutiques sont mises sur le marché, et notamment, de nouveaux tableaux ont été décrits suite à l'arrivée des nouvelles thérapeutiques ciblées. Le développement de décollements cutanés fait partie de la sémiologie de certaines toxidermies, en particulier le groupe des « nécrolyses épidermiques toxiques », termes traduisant l'appellation anglo-saxonne de toxic epidermal necrolysis » (TEN). Ce groupe de toxidermies recouvre deux tableaux cliniques classiquement distincts, avec d'un côté le syndrome de Stevens-Johnson, où les lésions prédominent dans les territoires péri-orificiels, et de l'autre le syndrome de Lyell, caractérisé par une atteinte plus diffuse. L'érythème pigmenté fixe (EPF), comme c'était le cas pour cette patiente, peut également se manifester par la formation de bulles, dont le mécanisme est identique à celui du groupe des TEN : un décollement de la totalité de l'épiderme suite à la mort apoptotique d'amas de kératinocytes, impliquant ceux de la couche épidermique profonde qui normalement assurent l'adhésion de l'épiderme sur le derme grâce à leurs hémi-desmosomes.



Les toxidermies : parent pauvre en dermatopathologie

L'histopathologie des toxidermies reste relativement peu décrite dans la littérature, avec notamment peu de grandes séries consacrées à chacun des grands tableaux anatomo-cliniques. Elle est par ailleurs réputée peu spécifique et il faut reconnaître que l'on en a volontiers une vision assez réductrice, qui se résume trop souvent à la présence d'éosinophiles et/ou de corps apoptotiques dans l'épiderme. Or, ces deux éléments ne sont ni constants ni spécifiques. En effet, ce nombreuses formes de toxidermies, même de mécanisme immunologique, ne montrent pas d'éosinophiles ni d'apoptose kératinocytaire, et de nombreuses dermatoses non médicamenteuses peuvent comporter l'un ou l'autre, voir les deux éléments. Quoiqu'il en soit, l'histologie n'est pour aucun de ces tableaux un critère diagnostique. Il reste que la reconnaissance de certaines formes graves de toxidermies comme les nécrolyses épidermiques toxiques (« Toxic epidermal necrolysis-TEN » des Anglo-Saxons), ainsi que les formes étendues d'EPF, qui posent parfois un problème de diagnostic différentiel avec d'autres dermatoses, peut guider les cliniciens vers les bonnes options thérapeutiques.

Eléments du diagnostic

L'érythème pigmenté fixe peut être défini comme une éruption induite par la prise d'un médicament, récurrente à chaque prise, et laissant une pigmentation résiduelle [1]. La maladie débute par un prurit ou une sensation de brûlure, puis apparaissent des plaques érythémato-violacées ou brunes, ovalaires ou rondes, de quelques centimètres de diamètres, parfois plus étendues. Il peut exister une atteinte muqueuse. La formation de bulles n'est pas constante. La caractéristique principale de l'EPF est que les lésions récidivent toujours sur les mêmes sites, à chaque ré-introduction médicamenteuse. Cet élément constitue bien sûr un argument diagnostique majeur pour les dermatologues. A force de récurrences, les lésions laissent persister une pigmentation résiduelle, mais cet élément n'est pas toujours retrouvé. Ainsi, l'appellation anglo-saxonne de « fixed drug eruption », qui ne mentionne pas la pigmentation, est peut-être plus adaptée que la nôtre. L'EPF est une entité rare dont les caractéristiques cliniques sont décrites dans une série rétrospective Française ayant porté sur 59 cas provenant de 17 centres hospitaliers [2]. Les malades de cette série étaient âgés de 59 ans en moyenne, avec une prédominance féminine. Les médicaments les plus fréquemment en cause étaient le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, avec un délai d'apparition des lésions de 2 jours en moyenne. Les lésions, inconstamment pigmentées, étaient plus volontiers localisées sur la région génitale chez l'homme et les mains et pieds chez les femmes [2].

L'histologie de l'EPF n'est décrite qu'au travers de cas isolées ou petites séries, mais qui pris ensemble semblent conforter les résultats d'une série de l'hôpital Henri Mondor, encore non



publiée. Dans une proportion importante de cas, notamment les formes bulleuses, l'histologie est très proche de celle des NET (Lyell et Stevens-Johnson) avec un épiderme décollé ou en voie de décollement, associé à des images d'apoptose kératinocytaire confluyente, à l'origine du clivage. Parfois, la maladie se caractérise par un infiltrat inflammatoire et des altérations lichénoïdes de l'interface dermo-épidermique, associées à un infiltrat périvasculaire, plus rarement par des pustules rappelant celles observées dans la pustulose exanthématique aiguë généralisée. Ainsi, tout semble se passer comme si l'EPF se traduisait par les mêmes lésions que celles des autres tableaux classiques de toxidermies à médiation immunologique, mais de façon restreinte, cantonnée à de petits territoires cutanés. L'immunofluorescence cutanée directe est constamment négative.

Une physiopathologie mystérieuse, mais partiellement dévoilée par des travaux d'une équipe Japonaise

Sur le plan physiopathologique, cette curieuse maladie pose de nombreuses questions, notamment en ce qui concerne la « sanctuarisation » des lésions à quelques territoires cutanés. Par ailleurs, si la maladie ressemble de près sur le plan lésionnel, incluant l'histologique, aux toxidermies plus sévères du groupe des TEN, son pronostic reste bien meilleur, du fait de la limitation des lésions. Des études fines menées sur des volontaires ayant eu un EPF, re-exposés au médicament, ont permis de répondre en partie à ces questions. La maladie implique le recrutement dans la peau, notamment l'épiderme, de lymphocytes T effecteurs CD4⁺ et CD8⁺. Après exposition au médicament, les lymphocytes T CD8⁺ sont cytotoxiques, exerçant leur action par la voie perforine/granzyme [3] et/ou Fas/Fas ligand [4]. Simultanément, il y a un enrichissement des infiltrats en cellules CD4⁺, qui sont en réalité des cellules régulatrices (lymphocytes T régulateurs, exprimant le facteur de transcription FoxP3), dont on pense qu'ils limitent l'extension des lésions en contrôlant les effecteurs CD8⁺ cytotoxiques [3]. Le contrôle de la réaction serait aussi lié à l'expansion de populations de cellules T exprimant l'IL10 [5]. De façon intéressante, il a été montré que ces lymphocytes T CD8⁺ peuvent résider dans l'épiderme jusqu'à quatre ans après l'exposition au médicament [3]. Ces cellules résidentes semblent capables de réagir très vite à la ré-exposition médicamenteuse, en produisant très rapidement des cytokines pro-inflammatoires et cytotoxiques, notamment l'interféron alpha [6]. Par ailleurs, après exposition médicamenteuse, les kératinocytes du territoire cutané cible sont quant à eux capables d'exprimer rapidement la molécule d'adhésion ICAM-1, qui faciliterait l'action des effecteurs cytotoxiques résidents à proximité [7]. Ces observations pourraient expliquer, en partie,



pourquoi les lésions récidivent au même endroit. Reste à savoir bien entendu ce qui permet à ces cellules mémoires de rester en place aussi longtemps.

Points importants à retenir

- Les toxidermies bulleuses incluent les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson (groupe des « nécrolyses épidermiques toxiques », par analogie à la nomenclature Anglo-Saxonne) et les formes bulleuses d'érythème pigmenté fixe.
- La formation de bulle est due à la mort apoptotique des kératinocytes de la basale épidermique, en rapport avec l'activité cytotoxiques de lymphocytes effecteurs et de facteurs solubles, activés spécifiquement par le médicament.
- L'érythème pigmenté fixe se caractérise par des lésions arrondies récidivant toujours au même endroit après ré-exposition au médicament, et laissant souvent persister une pigmentation résiduelle. Cette pigmentation est inconstante, si bien que l'appellation Anglo-Saxonne de fixed drug erythema est certainement plus adaptée.
- Les lésions surviennent très rapidement après la prise médicamenteuse (quelques jours) et se localisent volontiers sur les organes génitaux chez l'homme et les mains et pieds chez les femmes.
- L'examen histologique en phase aiguë montre des lésions proches de ce que l'on voit dans les toxidermies systémiques, avec soit une apoptose confluyente des kératinocytes (comme dans les syndrome de lyell et Stevens-Johnson), soit un infiltrat lymphocytaire avec lésions lichénoïdes de l'interface dermo-épidermique (comme dans le syndrome DRESS). Une incontinence pigmentaire (mélanophages dans le derme superficiel) est inconstamment observée dans les lésions récidivantes et est responsable des séquelles pigmentaires.

REFERENCES

[1] Lee AY. Fixed drug eruptions. Incidence, recognition, and avoidance. Am J Clin Dermatol. 2000;1:277-85.

[2] Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N, Tronquoy AF, Pouget-Jasson C, Amarger S, Machet L, Amsler E, Claeys A, Sassolas B, Leroy D, Grange A, Dupuy A, Cordel N, Bonnetblanc JM, Milpied B, Doutre MS, Guinépain MT, Barbaud A, Chosidow O, Roujeau JC, Lebrun-Vignes B, Descamps V. A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. Eur J Dermatol. 2010;20:461-4.



- [3] Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T. In vivo dynamics of intraepidermal CD8+ T cells and CD4+ T cells during the evolution of fixed drug eruption. Br J Dermatol. 2008;158:1230-8.
- [4] Choi HJ, Ku JK, Kim MY, Kang H, Cho SH, Kim HO, Park YM. Possible role of Fas/Fas ligand-mediated apoptosis in the pathogenesis of fixed drug eruption. Br J Dermatol. 2006;154:419-25.
- [5] Teraki Y, Kokaji T, Shiohara T. Expansion of IL-10-producing CD4+ and CD8+ T cells in fixed drug eruption. Dermatology. 2006;213:83-7.
- [6] Mizukawa Y, Yamazaki Y, Teraki Y, Hayakawa J, Hayakawa K, Nuriya H, Kohara M, Shiohara T. Direct evidence for interferon-gamma production by effector-memory-type intraepidermal T cells residing at an effector site of immunopathology in fixed drug eruption. Am J Pathol. 2002;161:1337-47.
- [7] Teraki Y, Moriya N, Shiohara T. Drug-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 on lesional keratinocytes in fixed drug eruption. Am J Pathol. 1994;145:550-60.

Tableau 1. Principales toxidermies d'origine immunologique

Tableau clinique	Histopathologie
Photoallergie	Dermatose eczématiforme/lichénoïde
Exanthème maculo-papuleux	Infiltrat périvasculaire dermique superficiel Lymphocytes +/- éosinophiles et neutrophiles
Urticaires : localisé, généralisée (<u>œdème de Quincke, anaphylaxie...</u>)	Œdème et infiltrat discret périvasculaire et interstitiel Présence d'éosinophiles et/ou neutrophiles
<u>Toxic epidermal necrolysis (TEN) :</u> <u>« Nécrolyse épidermique toxique »</u> <u>Syndrome de Lyell</u> <u>Syndrome de Stevens-Johnson</u>	Apoptose kératinocytaire confluyente impliquant les annexes Infiltrat lymphocytaire souvent de faible abondance
Erythème pigmenté fixe	Dermatose lichénoïde AspeCt proche des TEN Mélanophages dermiques dans les formes récidivées
Syndrome «babouin»	Lésions eczématiformes avec parfois pustules
<u>DRESS (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)</u>	Eczématiforme / « TEN-like » / « PEAG-like » / lichénoïde Association de plusieurs de ces aspects Eosinophiles inconstants Parfois lymphocytes T activés atypiques
<u>PEAG (Pustulose exanthématique aigue généralisée)</u>	Pustules multiloculaires
Vascularite médicamenteuse	Vascularite leucocytoclasique

Légende : les toxidermies sévères sont soulignées



Cas N°07 Sylvie Fraitag

Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

Renseignements cliniques

Nouveau-né de 20 jours présentant une érythrodermie avec des bulles superficielles prédominant sur les zones de frottement. Pas d'antécédent familial particulier. Accouchement normal, pas d'infection connue materno-foetale.

Question posée par le clinicien : épidermolyse staphylococcique ? épidermolyse bulleuse héréditaire ? Mise sous Vancomycine.

Biopsie cutanée d'une bulle superficielle à J4 d'évolution au niveau du mollet droit.

Diagnostic

Ichtyose épidermolytique au stade précoce

Description histologique

Au faible grossissement on observe un épiderme discrètement épaissi, non décollé, présentant une clarification du corps muqueux et de la couche granuleuse et une discrète hyperkératose. Cette dernière apparaît focalement compacte à plus fort grossissement (x100) et on commence à observer quelques images de dyskératose représentées par des granulations éosinophiles. A plus fort grossissement encore on observe bien la clarification et ballonnisation des kératinocytes qui confluent en donnant des foyers pseudo-kystiques aboutissant à des ébauches de décollement sous cornés. On note, en outre, ça et là quelques fines granulations basophiles. La partie profonde de l'épiderme est normale. Il n'y a pas d'inflammation.

L'étude en immunofluorescence avec les anticorps anti-IgA, IgG, IgM et C3 est négative. Le collagène 7 (anticorps LH7-2) et la laminine 5 (anticorps OKT50) sont normalement exprimés à la jonction dermo-épidermique.

Commentaires

Synonymes (doivent être abandonnés) : ichtyose bulleuse, hyperkératose épidermolytique, érythrodermie ichtyosiforme bulleuse

Génétique, anomalie moléculaire : Il s'agit d'une génodermatose rare à transmission autosomique dominante (OMIM 113800). La majorité des cas est secondaire à une mutation sur les kératines 1 ou 10. Les mutations de la kératine 1 sont généralement associées à une hyperkératose palmo-plantaire sévère alors que les mutations de la kératine 10 ne le sont pas, la kératine 10 étant absente physiologiquement de ces zones (substituée par la kératine 9). Par conséquent l'ichtyose épidermolytique est incluse dans le groupe des ichtyoses kératinopathiques incluant également des variantes majeures ou mineures telles que :



l'ichtyose bulleuse de Siemens ou Ichtyose Superficielle Epidermolytique (kératine 2), l'Ichtyose Epidermolytique Annulaire (kératine 1/10), l'Ichtyose de Curth-Macklin (kératine 1), l'Ichtyose Epidermolytique Autosomique Recessive (kératine 10), le naevus épidermolytique (kératine 1/10)

Clinique : Elle est caractérisée à la naissance par un érythème diffus donnant parfois un aspect d'érythrodermie, et des lésions bulleuses superficielles et fragiles, disséminées à tout le corps, pouvant en imposer pour une épidermolyse bulleuse staphylococcique. Ces bulles confluent parfois en donnant des larges zones érosives. Petit à petit les bulles disparaissent et des squames se développent, en particulier sur les zones de flexion. Ces squames sont adhérentes, de couleur blanc-brun.

Histopathologie : L'image histologique est caractéristique et permet à elle seule de confirmer le diagnostic. C'est l'image de *l'hyperkératose épidermolytique*, associant

- une hyperkératose compacte
- une acanthose et une hypergranulose
- une augmentation de l'index mitotique dans les couches profondes
- des cellules de grande taille au cytoplasme très clair parsemé de granulations

basophiles ou éosinophiles de taille variable.

La bulle siège au sein de ces cellules claires, en général à la partie inférieure de cette zone et elle est accompagnée d'une acantholyse d'intensité variable. Le décollement peut être subtil. Dans l'ichtyose bulleuse de Siemens ces images sont uniquement situées à la partie supérieure du corps muqueux et dans la couche granuleuse.

Les granulations correspondent à des agrégats de tonofilaments, bien visibles en microscopie électronique. Ils se regroupent en mottes périnucléaires alors qu'habituellement ils sont répartis de façon homogène dans le cytoplasme, ce qui explique l'aspect granuleux contrastant avec la clarté du cytoplasme observés en MO. La conséquence en est une rupture de l'association fonctionnelle desmosome-tonofilament à l'origine de la cytolysse intracytoplasmique et de l'acantholyse. L'examen en microscopie électronique *n'est pas du tout nécessaire au diagnostic*.

En cas d'ichtyose bulleuse de Siemens l'image est similaire mais un peu plus superficielle

Diagnostic différentiel :

Chez le nouveau-né l'hyperkératose est très peu prononcée alors que les lésions bulleuses, majeures à ce stade, aboutissent à un tableau de décollement pouvant en imposer cliniquement et histologiquement pour une *épidermolyse bulleuse staphylococcique*.



Lorsque l'enfant grandit les décollements se font plus rares et l'ichtyose est au premier plan. A l'histologie s'observe une hyperkératose compacte extrêmement marquée. L'image d'hyperkératose épidermolytique persiste, sans bulles. A ce stade la biopsie donne une image très proche de celle du *naevus verruqueux linéaire épidermolytique* dont l'anomalie génétique est similaire, indiquant la présence d'un mosaïcisme somatique type 1 avec mutation dans la kératine 1 ou 10. Lorsque la mutation est également gonadique le patient porteur du naevus épidermolytique a un risque de transmettre cette mutation à ses descendants sous la forme d'une ichtyose épidermolytique généralisée.

L'aspect d'hyperkératose épidermolytique peut également s'observer dans les kératodermies palmo-plantaires épidermolytiques, dans l'exceptionnel acanthome épidermolytique ou de façon « accidentelle » en périphérie d'une lésion tumorale.

Points importants à retenir

- Un des parents est souvent atteint mais il peut ne présenter que des lésions limitées, parfois réduites à un *naevus (hamartome) verruqueux épidermolytique*.
- Un diagnostic prénatal est actuellement possible par biopsie de villosités chorioniques à 10-11 semaines de gestation avec séquençage direct du gène à condition que l'anomalie soit déjà connue. C'est pourquoi l'étape initiale indispensable est de faire un diagnostic le plus précis possible au microscope qui permettra d'orienter le diagnostic moléculaire.

REFERENCES

- [1] Oji V, Traupe H: Ichthyoses: differential diagnosis and molecular genetics. Eur J Dermatol 2006;16:349-59.
- [2] McLean WHI, Irvine AD : Disorders of keratinisation: from rare to common genetic diseases of skin and other epithelial tissues. Ulster Med J. 2007; 76:72–82.
- [3] Smack D et al. Keratin and keratinization. J Am Acad Dermatol 1994;30:85-102.
- Paller AS. Genetic disorders of skin. A decade of progress. Arch Dermatol 2003;139:74-7.
- [4] Oji V, Tadini G, Akiyama M et al: Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: result of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. J Am Acad Dermatol 2010;63:607-91.



Cas N°08 Sylvie Fraitag

Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

Renseignements cliniques

Lésions pustuleuses diffuses à J1 de vie, par endroits linéaires. Propositions diagnostiques : candidose ++ ? incontinentia pigmenti ? pustulose du nouveau-né ?

Biopsie cutanée de la face externe de la cuisse droite.

Diagnostic

Incontinentia Pigmenti au stade vésiculo-bulleux (stade 1)

Description histologique

Il existe deux larges vésicules contiguës renfermant de la sérosité et des polynucléaires éosinophiles, situées dans le corps muqueux ; l'épiderme en périphérie présente des foyers de nécrose kératinocytaire (apoptose) et parfois une minime spongiose à éosinophiles. Plus à distance, l'épiderme est papillomateux et présente quelques petits foyers de spongiose à éosinophiles, associés à de rares nécroses kératinocytaires. Le derme superficiel renferme un infiltrat inflammatoire mononucléé d'intensité très modérée associé à des polynucléaires éosinophiles. Dans le derme réticulaire, on note quelques éosinophiles dispersés; l'hypoderme est normal.

Commentaires

Définition et génétique :

L'incontinentia pigmenti (IP) ou syndrome de Bloch-Sulzberger est une génodermatose rare, affectant essentiellement les filles et létale pour le fœtus mâle. Elle est transmise en dominance liée à l'X. Elle s'intègre dans le vaste cadre des syndromes « ectodermiques ». Elle se traduit cliniquement par des anomalies des tissus dérivés de l'ectoderme : peau et phanères, dents, yeux, SNC. Sa prévalence est difficile à définir car les lésions dermatologiques, seules quasiment constantes, régressent spontanément au de-là de la période néonatale. Quelques centaines de cas sont rapportés dans la littérature (moins de 1000).

Il existe dans l'IP un mosaïcisme fonctionnel, phénomène observé au cours des affections dominantes liées à l'X, du fait de l'inactivation aléatoire d'un des deux chromosomes X (phénomène de Lyonisation).

Le gène de l'incontinentia pigmenti est le gène NEMO codant pour un facteur transcriptionnel essentiel de la voie NFkB.



Clinique :

Les manifestations dermatologiques sont des critères majeurs essentiels au diagnostic de l'affection. Classiquement les manifestations dermatologiques sont classées en 4 grands stades. Dans la majorité des cas, ces 4 stades se succèdent mais ils peuvent coexister, ne pas tous être présents et s'observer dès la naissance. La distribution de ces manifestations selon les lignes de Blaschko est hautement évocatrice du diagnostic, et leur régression spontanée progressive constitue une caractéristique majeure.

Stade I

Il est caractérisé par des vésicules ou des bulles survenant en peau saine ou érythémateuse. Ce stade est présent dans plus de 90% des cas, et s'observe dans les premiers mois de vie, avec habituellement une régression complète à partir de l'âge de 4 mois. Ces vésicules peuvent survenir sur n'importe quel site du tégument. Elles prédominent cependant aux membres et en particulier aux extrémités où elles ont volontiers une disposition linéaire, peuvent atteindre le tronc avec une disposition évocatrice mais inconstante selon les lignes de Blaschko. Elles sont uni ou bilatérales, épargnent le visage, mais peuvent siéger au cuir chevelu. Des bulles sont possibles, trompeuses lorsqu'elles sont isolées en particulier aux extrémités, plus évocatrices lorsqu'elles se disposent de manière linéaire chez une petite fille. Plusieurs poussées vésiculo-bulleuses peuvent se succéder.

Stade II

Les lésions verruqueuses et hyperkératosiques sont observées avec une fréquence variable jusqu'à 80% des cas. Elles débutent généralement dans les deux premiers mois de vie avec une régression complète à partir de l'âge de 6 mois. Elles siègent plus volontiers sur les extrémités et les membres, notamment sur la face dorsale des doigts ou des orteils. Elles ont volontiers une disposition linéaire ou en plaques.

Stade III

Le stade III est le plus classique à l'origine du nom d'Incontinentia Pigmenti. L'hyperpigmentation selon les lignes de Blaschko s'observe dans plus de 90% des cas débutant habituellement après l'âge de 6 mois et parfois plus tardivement après l'âge de 2-3 ans. Elle peut être présente dès la naissance. L'hyperpigmentation figurée est en tourbillon, en jet d'eau, en confettis, ou à disposition linéaire. Ces lésions touchent essentiellement le tronc et les membres. Une des caractéristiques essentielles de cette hyperpigmentation est sa régression progressive dans le temps avec bien souvent une disparition quasi complète après



l'adolescence. Il peut cependant persister quelques lésions à l'âge adulte plus particulièrement à l'aîne ou aux aisselles.

Stade IV

Il correspond à des lésions plus ou moins atrophiques, dépigmentées, alopeciques, souvent linéaires au niveau des membres et de la face postérieure des membres inférieurs. Ce stade classiquement décrit à l'âge adulte, existe probablement dès les premiers mois de vie en coexistence avec les stades précédents.

On peut parfois observer des lésions kératosiques unguéales.

Outre les atteintes cutanées on peut observer une atteinte d'autres organes d'origine ectodermique : dents, yeux, système nerveux central

Histopathologie :

L'aspect histopathologique des lésions de chacun de ces 4 stades est caractéristique et la biopsie cutanée est souvent très utile pour la confirmation du diagnostic d'IP, notamment au stade tardif :

- stade 1 : On observe constamment une spongiose à éosinophiles, souvent accompagnée de vésicules spongiotiques intra-épidermiques remplies d'éosinophiles. Le derme superficiel est très inflammatoire, comportant également de nombreux éosinophiles mêlés à des lymphocytes. Surtout, cette spongiose à éosinophiles est accompagnées de cellules apoptotiques dans l'épiderme, en nombre variable. L'association d'une spongiose à éosinophile à des cellules apoptotiques est quasi pathognomonique. Il faut donc systématiquement chercher ces cellules car seule leur présence permet de distinguer cette image des autres causes de spongiose à éosinophiles du nouveau-né.

-stade 2: A ce stade l'épiderme est épaissi, verruqueux, comportant une hyperkératose, une acanthose et une papillomatose. Les cellules apoptotiques sont en général nombreuses à ce stade et sont souvent regroupées en amas dans le corps muqueux ou la couche granuleuse, donnant parfois un aspect tourbillonnant dans la couche cornée. A ce stade l'inflammation du derme est beaucoup plus faible souvent réduite à un discret infiltrat lymphocytaire péri-vasculaire alors que les éosinophiles ont en général disparu. L'incontinence pigmentaire est, en revanche, nette. Elle est responsable du nom donné à cette maladie.

-stade 3: Ce stade est caractérisé par une incontinence pigmentaire souvent marquée, associée à de nombreux mélanophages dans le derme superficiel. L'épiderme n'est plus papillomateux mais d'épaisseur normale. Il comporte généralement quelques cellules apoptotiques dispersées dans le corps muqueux et qu'il faut chercher soigneusement sur des coupes sériées,



car, seules ces cellules permettent de rapporter l'incontinence pigmentaire à une IP. Une discrète inflammation lymphocytaire superficielle peut être présente dans le derme.

-stade 4 : La biopsie à ce stade montre un épiderme d'épaisseur normale ou discrètement diminuée, et hypopigmenté. Cette hypopigmentation est secondaire à une diminution du nombre des mélanocytes au niveau de la couche basale (HMB-45). Le derme paraît densifié, oedémateux et homogénéisé. Il est surtout particulier par l'absence de follicules pileux souvent associée à une absence de glandes sudorales. Il n'y a pas d'incontinence pigmentaire, ni d'inflammation. A ce stade on peut encore observer de rares cellules apoptotiques dans le corps muqueux. Elles doivent être recherchées avec soin par des coupes sériées. Leur présence, ainsi que l'aspect très particulier du derme peut permettre de porter le diagnostic d'IP au stade 4 et d'éliminer ainsi d'autres causes d'hypopigmentation.

Les lésions unguéales correspondent histologiquement à des kérato-acanthomes : ceux-ci ne se distinguent pas des kérato-acanthomes sous-unguéaux sporadiques. Ils ont été rapportés plusieurs fois chez les patientes atteintes d'IP. Histologiquement ils sont caractérisés par la présence de nombreux foyers de cellules apoptotiques

Diagnostic différentiel

Au stade vésiculo-bulleux (stade 1) : il se pose avec les autres causes de **spongiose à éosinophiles du nouveau-né** que sont : les maladies bulleuses auto-immunes de transmission materno-fœtale (pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde gestationis), l'érythème toxique du nouveau-né, l'acropustulose infantile, la pustulose à éosinophiles néonatale.

Au stade d'hypopigmentation linéaire (stade 4) : les autres causes d'hypopigmentation telles que l'hypomélanose de Ito, les lésions hypopigmentées de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville (taches en feuille de sorbier), le piébaldisme ou le syndrome de Waardenburg, le vitiligo, le lichen striatus achromians et autres hypopigmentations post-inflammatoires.

Points importants à retenir

La connaissance de ces aspects histopathologiques d'IP à chacun des différents stades est primordiale, car si le diagnostic clinique d'IP est généralement porté sur des caractéristiques cliniques, il reste dans certains cas difficile. En particulier, il a été bien démontré que des mères d'enfants atteints d'IP sont parfois elles-mêmes atteintes sans le savoir, du fait de la paucité des signes cliniques. Dans ces situations, le diagnostic peut reposer hautement sur l'analyse de la biopsie cutanée. Ainsi un diagnostic tardif d'IP au stade 4, chez une femme adulte, peut permettre un conseil génétique, voire donner leur explication à des avortements spontanés itératifs, d'étiologie jusqu'alors inconnue chez cette patiente.



REFERENCES

- [1] Smahi A, Courtois G, Vabres P, Heuertz S, Munnich A, Israel A et The International Incontinentia Pigmenti (IP). Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. Consortium. Nature 2000;40:466-72.
- [2] Hadj-Rabia S, David Froidevaux, Nathalie Bodak, Yasmina Touil, Dominique, Hamel-Teillac, Sylvie Fraitag, Asma Smahi, Yves de Prost and Christine Bodemer : Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti and a review. Arch Dermatol. 2003;139:1163-70.
- [3] Fraitag S, Rimella A, de Prost Y, Brousse N, Hadj-Rabia S, Bodemer C. Skin biopsy is helpful for the diagnosis of Incontinentia Pigmenti of late stage (IV). A series of 26 cutaneous biopsies. J Cutan Pathol. 2009;36:966-71.
- [4] Hadj-Rabia S, Rimella A, Smahi A, Fraitag S, Hamel-Teillac D, Bonnefont JP, de Prost Y, Bodemer C. Clinical and histologic features of Incontinentia Pigmenti in adults with nuclear factor-kb essential modulator gene mutations. J Am Acad Dermatol. 2011;64:508-15.
- [5] Fraitag S. Incontinentia Pigmenti. Ann Dermatol Venereol. 2011;138:538-41.

Conclusion du 22/11/2012

Dermatoses bulleuses

Algorithme diagnostique

Bulle(s) cutanée(s)

