



Dermatoses bulleuses auto-immunes : Les auto-anticorps impliqués

Dr AS. Deleplancque Pr S. Dubucquoi
Institut d'Immunologie
Pôle de Biologie Pathologie Génétique
Dr S. Lehembre
Dermatologie, CHRU Lille

Les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) sont des affections rares constituant un groupe de maladies hétérogènes dont le pronostic peut être sévère. Elles sont liées à la production d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre les systèmes de jonction de la peau aboutissant à la formation de bulles : on distingue les pemphigus (cible antigénique interkératinocytaire constituée par les protéines desmosomales) des dermatoses de la jonction dermo-épidermique (cible antigénique sous épidermique constituée par les protéines hémidesmosomales) (tableau 1 extrait du CNED item116 : Dermatoses bulleuses auto-immunes).

Tableau 1 Classification des DBAI (avec aspect en IFD, et antigènes).

DBAI sous-épidermiques	DBAI intraépidermiques
Pemphigoïde bulleuse (dépôts linéaires IgG, C3) BPAG1, BPAG2 – pemphigoïde gravidique : même aspect en IFD-BPAG2 – pemphigoïde cicatricielle : même aspect en IFD-BPAG2 Dermatite herpétiforme (dépôts granuleux IgA) Dermatose à IgA linéaire Épidermolyse bulleuse acquise (dépôts linéaires IgG/C3) (collagène 7)	Pemphigus (dépôts IgG, C3 en maille) – vulgaire (desmogléine 3) – superficiel (desmogléine 1) – paranéoplasique – médicamenteux

10.1016/j.annder.2008.07.001

IFD : immunofluorescence directe

CLINIQUE

La pemphigoïde bulleuse (PB) est la DBAI la plus fréquente avec une incidence annuelle de France de 30 cas par million d'habitants. Elle intéresse surtout le sujet âgé de plus de 80 ans avec des comorbidités neurologiques associées. Elle est caractérisée par la survenue de bulles tendues sur peau eczématiforme ou urticarienne et s'accompagne d'un prurit sévère.

Le pemphigus se caractérise par la survenue de bulles flasques en peau saine, et d'érosions cutanéomuqueuses. C'est une maladie chronique pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Il touche des sujets d'âge moyen 70 ans avec une incidence annuelle de 1 à 16 cas par million d'habitants. On distingue le pemphigus superficiel (atteinte cutanée pure), du pemphigus profond (atteinte cutanéomuqueuse), et du pemphigus paranéoplasique.

Les autres DBAI sont beaucoup plus rares : la pemphigoïde de la grossesse (PG) correspond à un tableau de pemphigoïde bulleuse chez la femme enceinte. La pemphigoïde cicatricielle (PC) et l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) ont des cibles antigéniques plus profondes au niveau de la jonction épidermique. Elles peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel (conjonctivite fibrosante) et vital (sténose laryngée).

LES EXAMENS À RÉALISER

L'immunofluorescence directe cutanée est l'examen de référence pour le diagnostic. Elle est réalisée après biopsie cutanée chez le patient dans le laboratoire d'anatomopathologie.

Les examens sérologiques sont utiles pour le diagnostic des DBAI et pour le suivi du pemphigus, voire de la pemphigoïde bulleuse (PB). Ils associent la recherche d'auto-anticorps par immunofluorescence indirecte (IFI) (1) sur lame d'œsophage, (2) sur peau splittée de singe (l'ajout de NaCl reproduit artificiellement un clivage de la jonction dermo-épidermique), et (3) l'identification des spécificités d'auto-anticorps par ELISA (ou western blot dans les centres de référence). La recherche des ces auto-anticorps (d'isotype IgG préférentiellement) se réalise sur 1ml de sérum, transport à +4°C.

DIAGNOSTICS

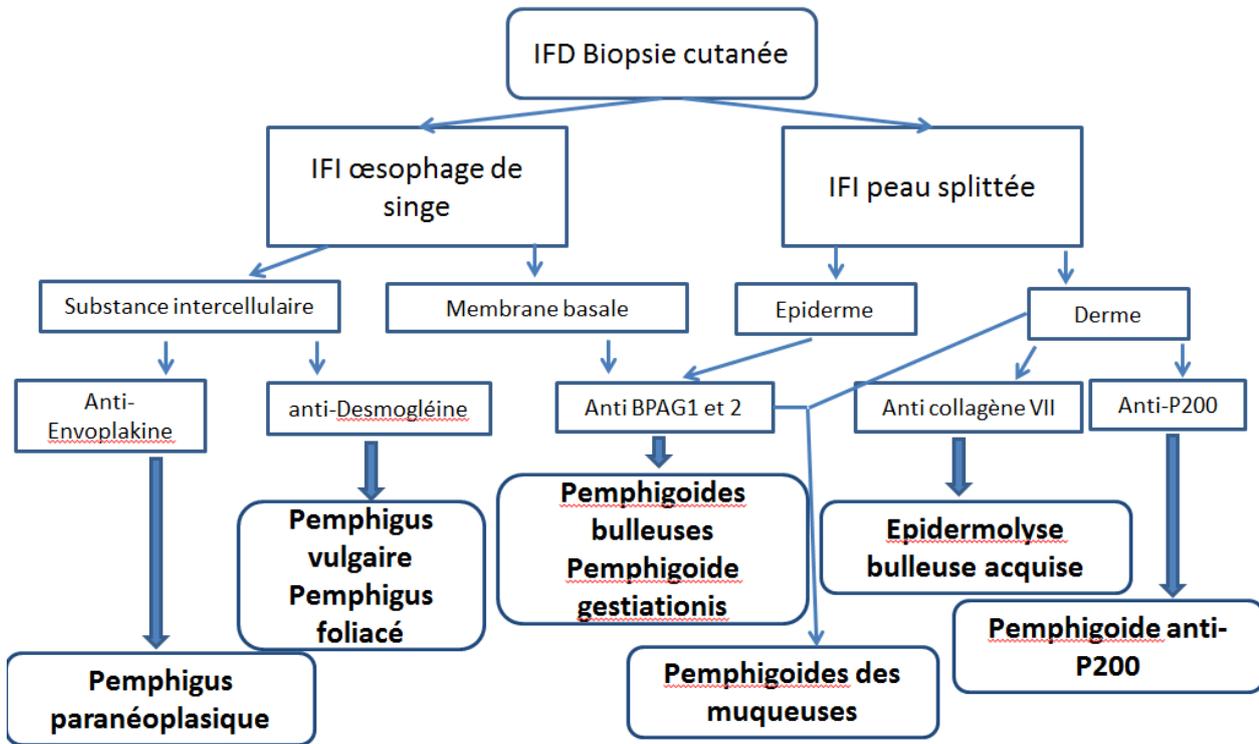
Dans le cadre des Pemphigoïdes, l'IFD met en évidence des dépôts linéaires d'IgG et/ou C3 sur biopsie de peau du malade, des Ac anti-membrane basale par IFI sur lame d'œsophage et une fixation au niveau du versant épidermique de la peau splittée. Les principaux anticorps recherchés par ELISA sont les anti **BPAG1** (BP230) (PB, PG) et **BPAG2** (BP180) (PB, PG, PC).

Pour le diagnostic des Pemphigus, l'histologie montre un aspect en « résille » par dépôts intracellulaires dans l'épiderme, l'IFI montre des Ac anti substance intercellulaire et le profil immunologique des auto-Ac est corrélé au phénotype clinique : l'ELISA permet de détecter les Ac anti-**desmogléine 1** (pemphigus superficiel et vulgaire avec atteinte cutanée) et les Ac anti-**desmogléine 3** (pemphigus vulgaire). Les titres des Ac obtenus par ELISA sont corrélés à la sévérité et à l'activité de la maladie.

Pour un pemphigus paranéoplasique, la spécificité anti-**envoplakine** est recherchée.

Autres DBAI rares :

- Une IFI sur peau clivée positive sur le seul versant dermique élimine en pratique une Pemphigoïde Bulleuse, mais laisse suspecter une EBA ce qui justifie la recherche d'Ac anti-collagène VII.
- Les examens sérologiques sont peu performants pour le diagnostic de PC puisque l'IFI sur peau clivée peut être positive sur le versant épidermique, dermique ou mixte. Des Ac anti-BPAG2 sont inconstamment mis en évidence et des Ac anti-BPAG1 peuvent rarement être détectés.
- Des examens négatifs peuvent justifier des explorations complémentaires au C.N.R quand le contexte clinique le justifie.



Le Centre National de Référence pour la prise en charge de ces pathologies donne un tableau résumé ci-dessous :

Tableau 1 – Eléments du diagnostic des différentes maladies bulleuses auto-immunes

Maladie	Contexte	Lésion élémentaire	Prurit	Signes associés	Atteinte des muqueuses	Diagnostic	Traitement
Dermatite herpétiforme	Maladie cœliaque connue ou pas, enfants, adultes jeunes	Vésicules ou excoriations peu spécifiques	++ (premier symptôme)	Pas de signe de Nikolsky*	0	Biopsie avec IFD Anticorps antitransglutaminase, antiendomysium	Régime sans gluten Disulone Réponse fréquente
Dermatose à IgA linéaire	Enfants surtout, adultes : origine médicamenteuse (vancomycine)	Bulle tendue sur peau saine ou urticarienne (atteinte du siège chez l'enfant)	+	Pas de signe de Nikolsky*	Rare chez enfant ; Possible chez adulte	Biopsie avec IFD	Arrêt si médicament inducteur. Disulone ou corticoïdes per os
Epidermolyse bulleuse acquise	Adulte	Bulle en peau saine, (zones de frottement ++)	0	Kystes milium	Fréquente	Biopsie avec IFD, IME directe	Immunosuppresseurs +/- corticoïdes
Pemphigoïde de la grossesse (pemphigoïde gestationis)	Grossesse 2 ^e ou 3 ^e trimestre	Bulle sur fond érythémateux (abdomen : péri-ombilicale)	+++	Plaques urticariennes (abdomen)	0	Biopsie avec IFD	Dermocorticoïdes +/- corticoïdes per os
Pemphigoïde bulleuse	Sujets âgés Association maladies	Bulle tendue Lésions urticariennes	+++ parfois initial	Pas de signe de Nikolsky* Parfois :	rare	Biopsie avec IFD Anticorps sériques anti-	Dermocorticoïdes seuls Rarement :
	neurologiques grabatisantes (démence, AVC, Maladie de Parkinson)			lésions purement urticariennes ou eczématiformes		peau (IFI et ELISA anti-BPAG1-2)	corticoïdes per os ou Immunosuppresseurs
Pemphigoïde cicatricielle Synonyme : Pemphigoïde des muqueuses	Sujets âgés	Synéchies oculaires Erosions buccales (dysphagie), ou génitales Evolution cicatricielle	0	Atteinte cornée, pharynx, œsophage	Prédominante	Biopsie avec IFD IME	Disulone, Immunosuppresseurs, +/- corticoïdes per os
Pemphigus	Contexte d'auto-immunité	Bulle flasque sur peau saine, Erosions buccales, dysphagie +++	0	Signe de Nikolsky*	Au cours du pemphigus vulgaire	Biopsie avec IFD Anticorps sériques anti-peau (IFI et ELISA anti-desmogleïnes)	Corticoïdes oraux Immunosuppresseurs

*Signe de Nikolsky : décollement provoqué par le frottement cutané en peau saine

Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes / Avril 2016

NOMENCLATURE

La recherche par IFI comprend les codes :

1493 B40 auto-anticorps anti-membrane basale d'épithélium malpighien et 1494 B40 auto-anticorps anti-substance intercellulaire d'épithélium malpighien par IFI

1498 B40 auto-anticorps spécifiques d'autres organes par IFI (peau clivée)

Les dosages ELISA :

Liste Complémentaire : G230 Anti-envoplakine , G057 Anti-BP180, G058 Anti-BP230, G059 Anti-desmogleïnes x 2
RIHN : G158 BHN70 Anti-collagène

CONTACTS

Dr AS. Deleplancque, Pr S. Dubucquoi

Institut d'Immunologie, CHRU de Lille : 03 20 44 55 74

Le laboratoire d'immunologie du CHRU de Lille réalise les tests d'immunofluorescence sur œsophage et peau clivée, ainsi qu'un test de confirmation par ELISA des spécificités anti-BPAG1, -BPAG2, -DSG1, -DSG3, -ENVOPLAKINE et anti-collagène VII.

Nous ne sommes pas en mesure de réaliser le titrage de ces auto-anticorps, mais collaborons avec le Centre de Référence de Rouen à cette fin.

Pour en savoir plus :

Mouquet H, et al. Molecular advances in pathogenesis of autoimmune blistering skin diseases. Ann Dermatol Venereol 2005;132(3):231-42.

Duvert-Lehembre S, Joly P. Autoimmune blistering diseases. Rev Med Interne. 2014 ;35(3):166-73

HAS. Maladies bulleuses auto-immunes. Juin 2016

C.N.R. sur les maladies bulleuses auto-immunes <http://www.chu-rouen.fr/crnmba/>