




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



FICHE THÉMATIQUE/HISTOPATHOLOGIE CUTANÉE

Diagnostic histopathologique des épidermolyses bulleuses héréditaires

Histopathological diagnosis of inherited epidermolysis bullosa

S. Leclerc-Mercier, S. Fraitag*, sous l'égide du
Groupe d'histopathologie cutanée de la Société
française de dermatologie

Service d'anatomopathologie, centre de référence des maladies génétiques à expression cutanée (MAGEC), hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, 149, rue de Sévres, 75015 Paris, France

Disponible sur Internet le 19 octobre 2011

Introduction

Les épidermolyses bulleuses héréditaires (EBH) sont un groupe de maladies bulleuses apparaissant à la naissance, caractérisées par la survenue de bulles spontanées ou après un traumatisme minime. Leur prévalence estimée est de 8/1000000 cas/hab/an.

Les aspects cliniques vont d'une simple gêne (érosions minimales) à des atteintes incompatibles avec une vie normale, engageant le pronostic vital (surinfections cutanées, atteintes muqueuses graves, survenue de carcinomes épidermoïdes...). La gravité des EBH dépend du niveau de clivage et du caractère dominant ou récessif de l'anomalie. L'examen histopathologique permet le plus souvent de classer la dermatose.

Ces données pourront secondairement être complétées par l'étude en microscopie électronique, permettant de visualiser directement et parfois de quantifier l'anomalie ultra-structurale en cause, ainsi que par l'étude moléculaire qui permettra de localiser précisément la mutation.

Rappels sur la jonction dermo-épidermique (JDE)

La classification actuelle des EBH [1–4] repose sur les données ultra-structurales.

La Fig. 1 montre les structures anatomiques et les molécules de la JDE [5,6].

Classification des épidermolyses bulleuses héréditaires

La classification 2008 des EBH a été établie par un groupe de 18 experts réunis à Vienne [4]. Celle-ci reste basée sur les données ultra-structurales et a défini quatre types majeurs d'EBH :

- EB simple (EBS) ou « épidermolytique » : clivage intra-épidermique dans les kératinocytes basaux ;
- EB jonctionnelle (EBJ) ou « lamina lucidolytique » : clivage dans la lamina lucida ;
- EB dystrophique (EBD) ou « dermolytique » : clivage sous la lamina densa ;
- syndrome de Kindler : niveau de clivage mixte.

Chaque type majeur d'EBH est divisé en sous-types détaillés dans le Tableau 1. Les molécules impliquées y sont précisées.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sylvie.fraitag@nck.aphp.fr (S. Fraitag).

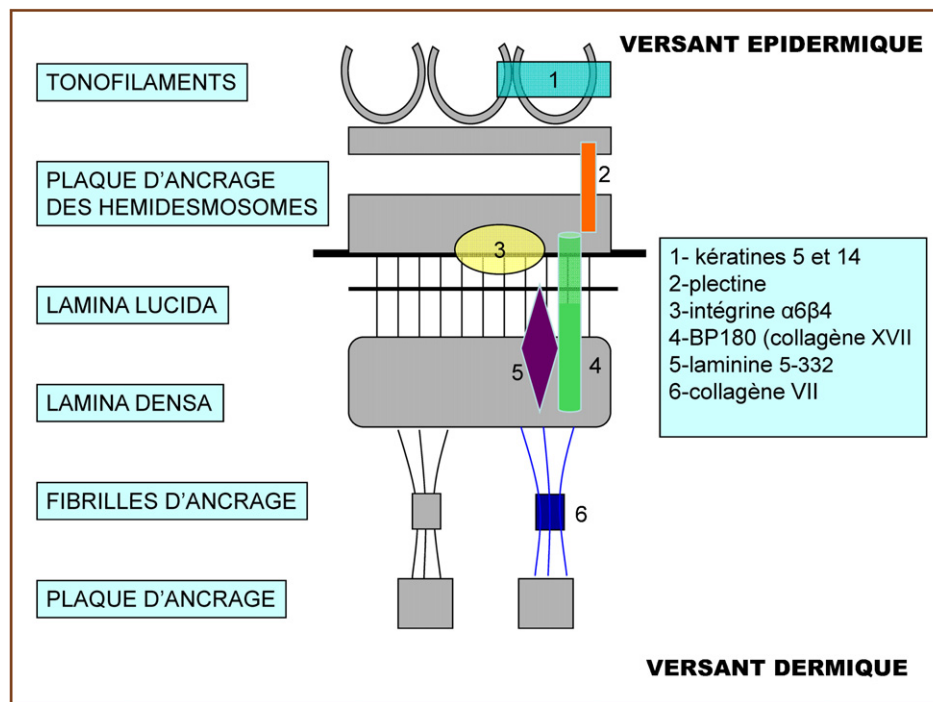


Figure 1. Représentation schématique de la structure de la jonction dermo-épidermique.

Chaque sous-type comporte différentes entités et environ une trentaine de sous-types d'EB différents ont ainsi été distingués.

Techniques utilisées

Lorsqu'une EBH est suspectée, le clinicien adresse au laboratoire deux à trois punchs biopsiques prélevés si possibles en peau saine frottée. Ceux-ci doivent être réalisés en l'absence d'application préalable de crème EMLA®, celle-ci induisant des lésions à type de vacuolisation des kératinocytes et des décollements de la JDE pouvant gêner l'interprétation.

Le premier échantillon est fixé dans le formol pour examen histologique standard. Il est coloré par l'hématéine-éosine (HE). Il permet de confirmer le diagnostic d'EBH en éliminant d'autres causes de décollement bulleux

(infection, traumatisme, toxidermie...). Il précise la présence d'un clivage et l'aspect de l'épiderme ; il peut souvent permettre d'apprécier le siège du clivage grâce à une étude en immuno-histochimie (IHC) avec les anticorps utilisables en paraffine.

Le deuxième échantillon est congelé et permet une étude complémentaire en immunofluorescence (IF) avec d'autres anticorps ne pouvant être utilisés sur coupe fixée.

Les anticorps utilisés sont les suivants :

- anti pan-cytokératine AE1-AE3 (IHC) ;
- anti-cytokératine 14 (IHC) ;
- anti-cytokératine 5 (IHC) ;
- anti-laminine-332 (laminine 5) : OBT50 (IHC) ou GB3 (IF) ;
- anti-collagène 4 (IHC) ;
- anti-collagène VII : LH7-2 (IF) ;
- anti-intégrine $\alpha 6$ et l'anti-intégrine $\beta 4$ (IF) ;
- anti-plectine (IF).

Tableau 1 Types et sous-types des épidermolyses bulleuses héréditaires.

Type d'EBH	Sous-type d'EBH	Protéine cible
EBS	EBS supra-basale EBS basale	Plakophilin-1, desmoplakin kératine 5 et 14, plectine, intégrine $\alpha 6 \beta 4$
EBJ	EBJ-Herlitz Autres EBJ	Laminine-332 (laminine 5) Laminine-332, collagène XVII, intégrine $\alpha 6 \beta 4$
EBD	EBD dominante EBD récessive	Collagène VII Collagène VII
Sd Kindler	—	Kindlin-1

D'après Fine et al., JAAD, 2008 [4].

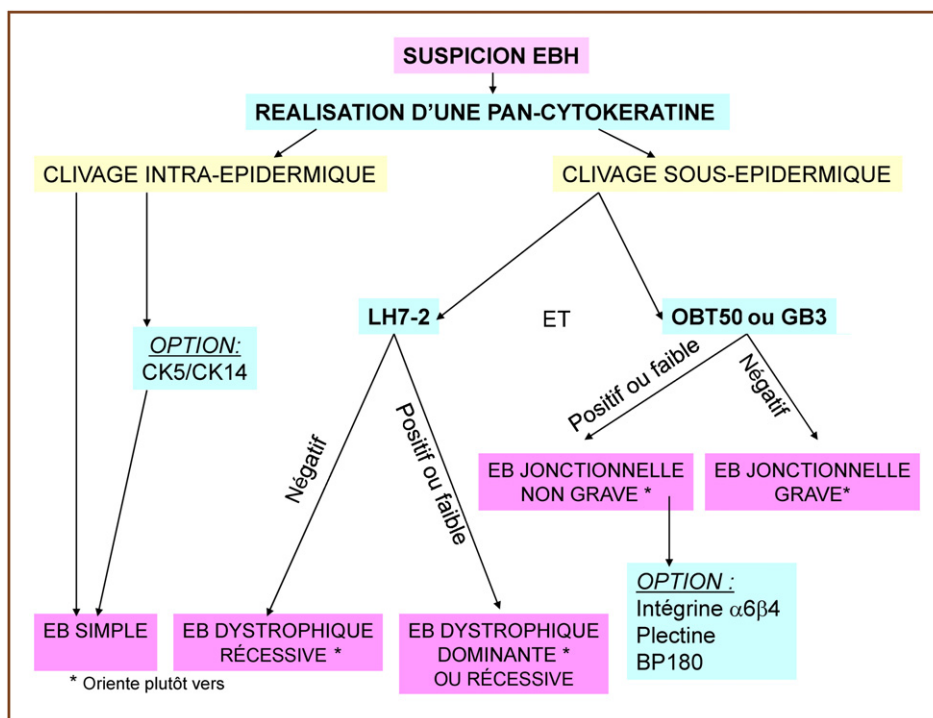


Figure 2. Arbre diagnostique des épidermolyses bulleuses héréditaires en fonction des résultats de l'immuno-histochimie.

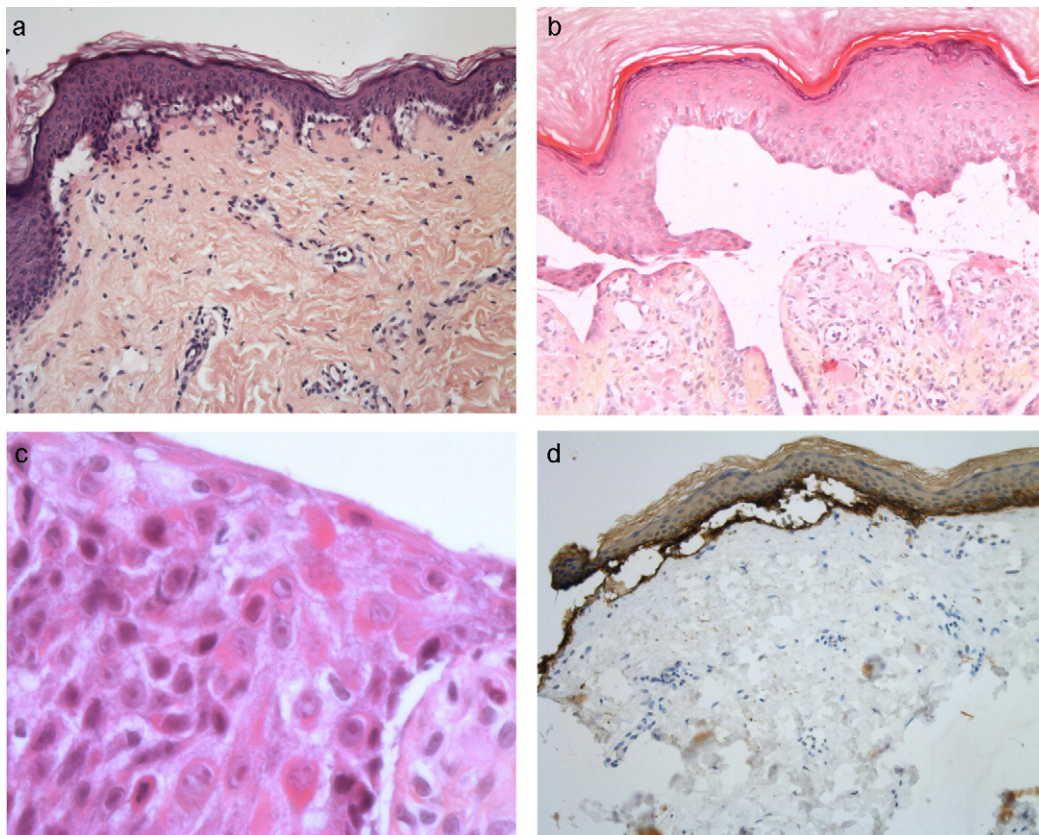


Figure 3. a, b et c : aspect des épidermolyses bulleuses simples en coloration standard ; c : la présence de boules éosinophiles oriente vers une EBS de type Dowling-Meara ; d : aspect d'une épidermolyse bulleuse simple en immuno-histochimie utilisant un anticorps «pankératines».

Ces examens sont systématiquement comparés à des peaux normales servant de témoins dans un même temps. La plupart de ces anticorps ne sont utilisés que dans les centres spécialisés selon un arbre décisionnel (Fig. 2).

D'autres anticorps commercialisés ou fabriqués par des laboratoires de recherche peuvent également être utilisés (ex : BP180, sous-unités de la laminine-332).

Ces techniques d'IHC permettent ainsi d'établir une « cartographie » de l'EBH.

Le troisième fragment est fixé dans la glutaraldéhyde pour étude éventuelle en microscopie électronique. Cette étude doit être réalisée par un lecteur expérimenté en raison des possibles difficultés d'interprétation des anomalies examinées.

Histopathologie d'une épidermolyse bulleuse héréditaire

L'examen histologique standard révèle un aspect de clivage sous-épidermique par simple séparation de l'épiderme et du derme. Le toit de la bulle est constitué d'un épiderme paraissant intact sans nécrose. Le derme ne comporte en général pas d'inflammation dans la mesure où il s'agit d'un clivage secondaire à une anomalie d'une protéine de la jonction dermo-épidermique. Une inflammation peut s'installer en cas de surinfection de la bulle.

Épidermolyses bulleuses simples

Histologie standard

Les EBS sont secondaires à un clivage situé dans les kératinocytes basaux (Fig. 3a–d). Le plus souvent, les fragments de kératinocytes basaux qui restent attachés au plancher de la bulle ne sont pas visibles car ce clivage se fait très profondément et on observe un faux aspect de bulle « sous-épidermique », cet aspect trompeur ne devant pas en imposer pour une EB jonctionnelle. On peut parfois observer une vacuolisation des kératinocytes basaux. Dans certaines formes d'EBS (Dowling-Meara), il peut exister des boules éosinophiles dans le cytoplasme des kératinocytes (Fig. 3c). Elles correspondent aux agrégats de tonofilaments observés en microscopie électronique.

Le derme superficiel peut être inflammatoire dans certaines formes d'EBS (Dowling-Meara).

Immuno-histochimie

L'immuno-histochimie est présentée comme suit dans la Fig. 3d :

- anticorps anti-cytokératines : on observe un marquage du toit et du plancher de la bulle. Cet aspect est donc très évocateur et donc souvent suffisant pour le diagnostic d'EBS. L'anticorps AE1/AE3 étant disponible dans tous les laboratoires de pathologie, le diagnostic d'EBS peut donc être réalisé facilement dans la majorité des cas. La CK14 et la CK5 sont en général exprimées ;
- autres anticorps de la JDE (anticorps anti-laminine-332, anticorps anti-collagène VII) : ils montrent un marquage au plancher de la bulle s'ils sont réalisés.

Épidermolyses bulleuses jonctionnelles

Histologie standard

Les EBJ sont secondaires à un clivage situé dans la JDE au niveau de la lamina lucida. L'examen histologique standard révèle un aspect de clivage sous-épidermique. Le toit de la bulle est constitué d'un épiderme paraissant intact sans nécrose. Le toit bulleux est parfois totalement désolidarisé du socle dermique. Le derme est normal.

Immuno-histochimie

L'immuno-histochimie est présentée comme suit dans la Fig. 4a et b :

- anticorps anti-cytokératines : on observe un marquage du toit de la bulle ;
- anticorps anti-laminine-332 (Fig. 4a) : il montre un marquage normal ou diminué du plancher de la bulle dans les formes non-Herlitz. Une absence totale de marquage oriente vers une forme grave type Herlitz ;
- anticorps anti-collagène VII (Fig. 4b) : il montre un marquage normal du plancher de la bulle.

Épidermolyses bulleuses dystrophiques

Histologie standard

Les EBD sont secondaires à un clivage situé dans la JDE sous la lamina densa. (Fig. 5a et b) L'examen histologique standard montre une bulle sous-épidermique. Le toit de la bulle est constitué d'un épiderme intact. Il est souvent

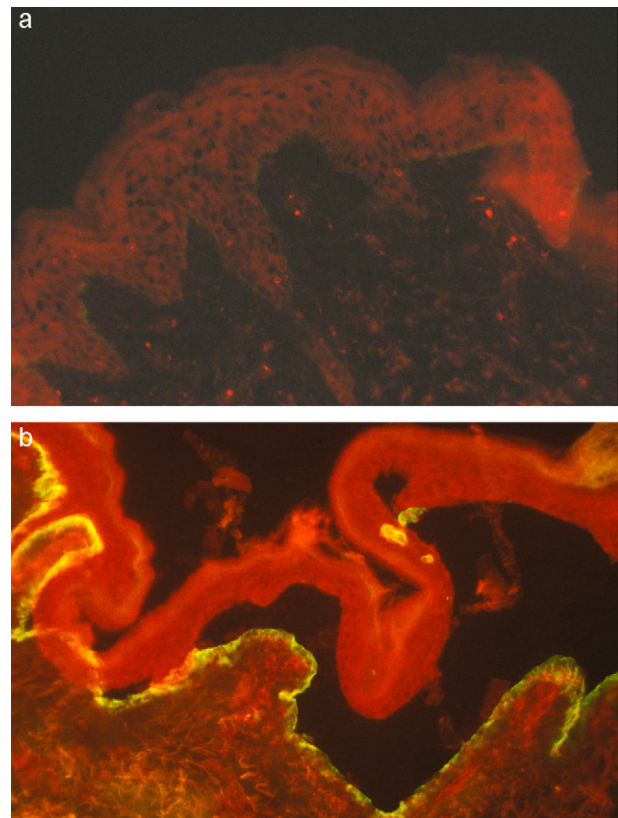


Figure 4. a et b : aspect d'une épidermolyse bulleuse jonctionnelle en immuno-histochimie avec les anticorps GB3 et LH7-2.

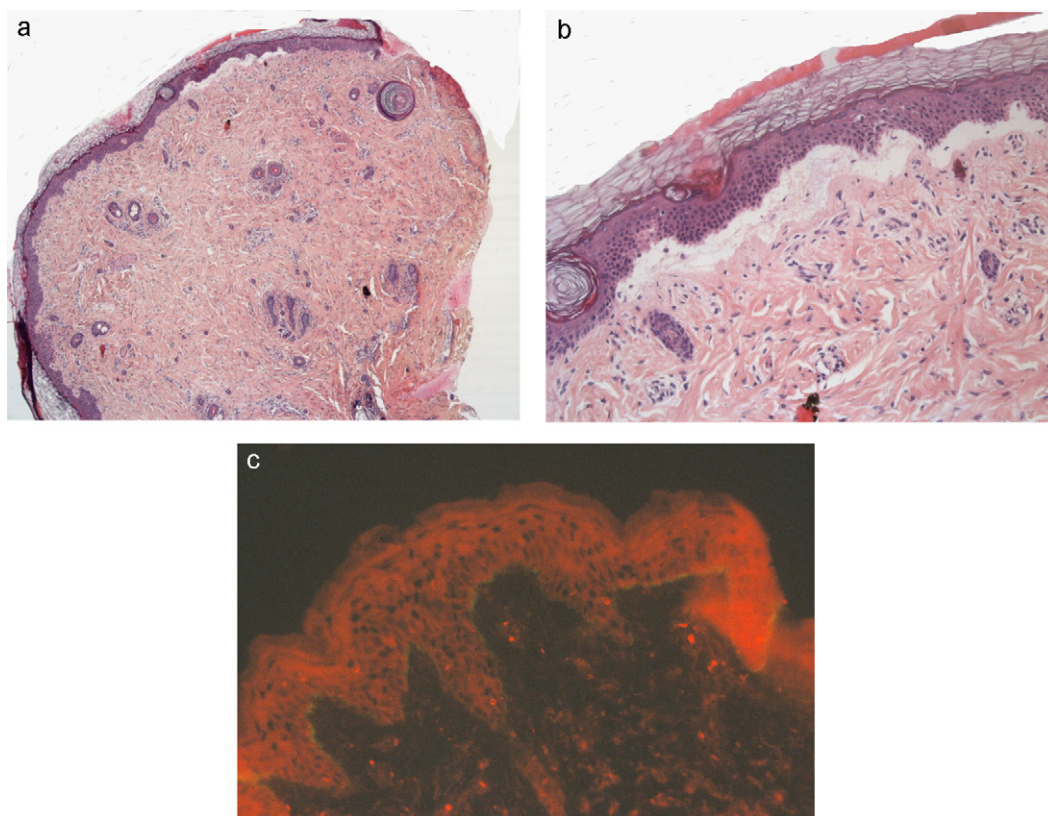


Figure 5. a et b : épidermolyse bulleuse dystrophique en coloration standard ; c : aspect d'une épidermolyse bulleuse dystrophique en immuno-histochimie avec l'anticorps LH7-2 (anti-collagène VII).

totallement désolidarisé du socle dermique, et la biopsie ne comporte parfois que le derme à nu. Celui-ci montre parfois la présence de grains de milium et d'une fibrose du derme si la biopsie concerne un enfant déjà grand.

Immuno-histochimie

L'immuno-histochimie est présentée comme suit dans la Fig. 5c :

- anticorps anti-cytokératines : on observe un marquage du toit de la bulle ;
- anticorps anti-laminine-332 : il montre un marquage normal du toit de la bulle ;
- anticorps anti-collagène VII (Fig. 5c) : il montre un marquage normal ou diminué du toit de la bulle dans les formes dominantes. Une absence totale de marquage oriente vers une forme grave, le plus souvent récessive.

Syndrome de Kindler [7]

Histologie standard

Au stade bulleux, différents plans de clivage peuvent être observés : intra-épidermique, jonctionnel ou intradermique, sous la lamina densa.

Au stade de poïkilodermie, l'épiderme est parfois hyperkératosique, le plus souvent atrophique et présente parfois des kératinocytes nécrotiques (apoptose) basaux ou au sein du corps muqueux. Le derme superficiel présente une fibrose associée à des corps ronds et à des dépôts de pigment mélanique libres ou intra macrophagiques.

Immuno-histochimie

L'immuno-histochimie est présentée comme suit :

- anti-collagène IV ou VII : on peut observer une duplication de la membrane basale ;
- autres anticorps de la jonction dermo-épidermique : expression normale.

Limites de l'examen histologique

Des problèmes d'interprétations peuvent survenir. Ils sont le plus souvent liés aux facteurs suivants :

- absence de clivage : on peut alors néanmoins préciser s'il s'agit d'une forme grave d'EBH s'il y a une absence totale d'expression de la laminine-332 dans une EBJ ou de collagène VII dans une EBD. Cette situation est toutefois rare car la simple biopsie induit en général un clivage dans les formes graves ;
- absence de marquage lié à une protéine tronquée, mais pourtant fonctionnelle ;
- positivité d'un marquage mais avec une protéine mutée et non fonctionnelle.

Conclusion

Ainsi, l'histopathologie standard associée à une cartographie réalisée par IHC permettent de typer la grande majorité des EB, puis de les classer, sous réserve de prélèvements communiqués significatifs (présence d'un

clivage). Ces examens sont simples, rapides et peu coûteux.

Une confirmation par l'étude en microscopie électronique est souhaitable en cas de conseil génétique.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 2010;28:5–12.
- [2] Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:367–84.
- [3] Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:387–402.
- [4] Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the third international consensus meeting on diagnosis and classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:931–50.
- [5] www.magec.eu.
- [6] www.histo-moleculaire.com. (Catherine Prost-Squarcioni, Michel Heller, Sylvie Fraitag).
- [7] Lai-Cheong JE, McGrath JA. Kindler syndrome. *Dermatol Clin* 2010;28:119–24.