

Structure de la peau

Ce cours, certaines iconographies et schémas peuvent être vus sur Internet à l'adresse suivante : <http://www.histo-moleculaire.com>, dans les chapitres : épiderme, jonction dermo-épidermique, derme, tissu conjonctif et annexes, Afin d'en faciliter la lecture, les connaissances de base de ce cours ont été signalées par un filet bleu.

La structure de la peau est complexe. Elle comprend, avec ses annexes, tous les tissus histologiques, sauf les tissus osseux et cartilagineux. Elle se subdivise en 4 régions superposées qui sont de la superficie vers la profondeur l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme (fig. 1). L'épiderme à la superficie est un épithélium non vascularisé. La jonction dermo-épidermique comme son nom l'indique sépare l'épiderme du derme. La complexité de sa structure et son importance fonctionnelle en font une zone à part entière. Le derme se poursuit en profondeur par l'hypoderme sans limite franche. Tous les deux sont des tissus conjonctifs richement vascularisés suivant une systématisation très précise. Les annexes de la peau qui sont d'origine épidermique, sont situées dans le derme et l'hypoderme.

Par convention, une peau est dite épaisse ou fine suivant l'épaisseur de son épiderme ; seules les paumes et les plantes ont une peau épaisse ainsi définie. Il n'empêche que l'épaisseur de l'hypoderme est aussi très variable :

- minimum au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux mâles,
- maximum au niveau des fesses, des hanches et des cuisses chez la femme ou au contraire au niveau de l'abdomen et du cou chez l'homme.

L'épiderme

L'épiderme est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux et orthokératosique. Il est normalement constitué de 4 types cellulaires (fig. 2).

Les kératinocytes représentent 80 p. 100 de l'ensemble de ses cellules. Ce sont eux qui en migrant, donnent à l'épiderme ses caractéristiques morphologiques : stratification en plusieurs couches et cellules superficielles pavimenteuses et anuclées. Les 20 p. 100 d'autres cellules de l'épiderme sont dispersées entre les kératinocytes. Elles sont mal vues sur les préparations histologiques standard. Ce sont les mélanocytes, les cellules immunocompétentes (cellules de Langerhans et lymphocytes $\gamma\delta$) et les cellules de Merkel.

LES KÉRATINOCYTES

Les kératinocytes, d'origine ectoblastique, cellules principales de l'épiderme assurent trois grandes fonctions, en rapport avec des structures morphologiquement individualisables :

- la cohésion de l'épiderme en rapport avec le cytosquelette et les systèmes de jonction des kératinocytes entre eux,
- une fonction de barrière entre les milieux intérieur et extérieur en rapport avec la différenciation terminale des kératinocytes en cornéocytes,
- la protection contre les radiations lumineuses en rapport avec les mélanosomes de stade IV qu'ils ont phagocytés.

L'altération de ces fonctions correspond à trois grands groupes de pathologie qui sont respectivement les maladies bulleuses intra-épidermiques, les ichtyoses et les albinismes.

Microscopie optique

Les kératinocytes de l'épiderme se répartissent dans 4 couches qui sont bien visibles en microscopie optique et dénommées de la profondeur à la superficie : couche basale, couche spinieuse, couche granuleuse et couche cornée (compacte, puis desquamante). Cette nomenclature désuète correspond à des signes vus en microscopie optique : "les épines" qui hérissent le contour des kératinocytes dans la couche spinieuse, "des grains" basophiles dans la couche granuleuse... L'épaisseur des couches est variable suivant l'âge de l'individu et les régions du corps ; elle est maximum en peau épaisse, c'est-à-dire au niveau des paumes et des plantes (fig. 3). Cette stratification correspond aux changements de forme et d'aspects des kératinocytes lorsqu'ils migrent en se différenciant de la profondeur vers la superficie de l'épiderme.

La couche basale de l'épiderme est formée de l'ensemble des kératinocytes directement en contact avec la jonction dermo-épidermique (JDE) sur laquelle ils s'accrochent. Ils forment une seule assise de cellules cylindriques, relativement claires, au cytoplasme et au noyau allongés avec un grand axe perpendiculaire à la jonction dermo-épidermique.

Les kératinocytes basaux comprennent 3 populations indistinguables morphologiquement, mais différentes fonctionnellement :

- les cellules souches de l'épiderme, particulièrement abondantes au niveau des crêtes épidermiques interpapillaires,
- les cellules amplificatrices se divisant avant d'entrer dans le compartiment de différenciation,
- les cellules post-mitotiques qui restent en position basale.

Les kératinocytes qui ont quitté la couche basale deviennent polygonaux, tandis que leur noyau s'arrondit et leur cytoplasme devient plus foncé ; la rétraction du cytoplasme due à des artefacts de préparation en microscopie optique

standard, donne un aspect épineux à ces kératinocytes, d'où le nom de couche spineuse (fig. 4A et 5A). Les épines correspondent aux desmosomes qui accrochent les kératinocytes entre eux (cf. infra).

Progressivement, le cytoplasme et le noyau des kératinocytes s'appatissent, leur grand axe devenant parallèle à la jonction dermo-épidermique. C'est l'apparition de granulations basophiles dans le cytoplasme des kératinocytes qui définit la couche suivante, dite couche granuleuse (fig. 4B et 5B).

Finalement, les kératinocytes perdent brutalement leur noyau ; ils deviennent des cornéocytes, cellules à part entière qui constituent la couche cornée, compacte en profondeur au contact de la couche granuleuse, desquamante en superficie.

Normalement, la migration d'un kératinocyte à travers l'épiderme se fait en 3 semaines ; ce temps est raccourci dans certains processus pathologiques, comme le psoriasis.

Microscopie électronique

La microscopie électronique révèle des marqueurs ultrastructuraux cytoplasmiques et membranaires, caractéristiques de la différenciation des kératinocytes de la peau : les mélanosomes IV, les tonofilaments, les hémidesmosomes et les desmosomes et surtout dans la couche granuleuse les grains de kératohyaline, les kératinosomes et dans la couche cornée l'enveloppe cornée.

Les mélanosomes de stade IV, sont phagocytés en grand nombre par les kératinocytes basaux (fig. 6), à partir des mélanocytes où ils ont été produits (cf. infra). Progressivement, ils disparaissent du cytoplasme des kératinocytes des couches supra-basales : cette disparition est rapide dans les peaux claires, lentes dans les peaux foncées ou bronzées.

Les tonofilaments sont des filaments intermédiaires de 10 nm de diamètre rassemblés en trousseaux. Ils sont peu denses dans la couche basale (fig. 6), plus denses dans la couche spineuse (fig. 7) et la couche granuleuse (fig. 8) expliquant la plus forte colorabilité du cytoplasme des kératinocytes supra-basaux. Ils disparaissent dans la couche cornée (fig. 9 et 10) où ils sont remplacés par un réseau de filaments intermédiaires vu en négatif au sein de la matrice cytoplasmique.

Rappelons que les filaments intermédiaires constituent avec les microfilaments et les microtubules, le cytosquelette des cellules. Dans les kératinocytes, ces derniers sont mal vus en microscopie électronique standard, contrairement aux filaments intermédiaires.

Les hémidesmosomes et les desmosomes sont les systèmes de jonction sur lesquels s'accrochent les tonofilaments : les hémidesmosomes accrochent les kératinocytes basaux à la matrice extracellulaire (fig. 6), alors que les desmosomes accrochent les kératinocytes entre eux. Ces derniers sont peu nombreux au niveau de la couche basale et au contraire très nombreux au niveau de la couche spineuse au niveau des interdigitations de la membrane cytoplasmique des kératinocytes, expliquant les "épines" vues en optique (fig. 7). Ils sont encore très nombreux au niveau de la couche granuleuse (fig. 8 et 9). Ils deviennent des cornéodesmosomes avec une ligne dense très épaisse au niveau de la couche cornée (fig. 10).

Rappelons que les desmosomes se présentent toujours comme des structures symétriques avec de part et d'autre d'une ligne dense extracellulaire, une zone claire aux électrons dénommée desmoglée, la membrane cytoplasmique des kératinocytes et une plaque accolée à la face interne de cette membrane sur laquelle s'accrochent des filaments intermédiaires (fig. 11). Les macula adhaerens, autre système de jonction différent des desmosomes et initialement décrit dans les entérocytes, se présentent comme une rigidité et un épaississement irrégulier de la membrane cytoplasmique en regard de microfilaments en amas ; elles sont difficiles à voir en microscopie électronique standard, mais ont été identifiées avec certitude dans l'épiderme en immunohistochimie, grâce aux molécules spécifiques qu'elles contiennent (cf. infra). Enfin, il existe de nombreuses jonctions gap dans l'épiderme, mais elles ne sont bien vues qu'en microscopie électronique à balayage après cryofracture ou en immunohistochimie (cf. infra).

Les grains de kératohyaline et les kératinosomes sont caractéristiques et spécifiques des kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme (fig. 8). Ils disparaissent dans la couche cornée.

– Les grains de kératohyaline, très denses aux électrons, grands, étoilés, correspondant aux grains basophiles vus en microscopie optique ; à fort grossissement, ils apparaissent amorphes sans membrane limitante.

– Les kératinosomes sont petits et trop petits pour être visibles en microscopie optique ; ils sont ovalaires, entourés d'une membrane et présentent une alternance de lamelles sombres et claires. Ils migrent progressivement de la région périnucléaire à proximité de l'appareil de Golgi vers la membrane cytoplasmique avec laquelle ils fusionnent déversant alors leur contenu dans l'espace extracellulaire (fig. 9). Ainsi, les kératinosomes sont à l'origine du ciment entre les cornéocytes.

L'enveloppe cornée est caractéristique des cornéocytes. Elle apparaît alors que le noyau des kératinocytes et tous les organites cytoplasmiques disparaissent, sous forme d'un épaississement de 15 à 20 nm d'épaisseur à la face interne de la membrane cytoplasmique (fig. 10). Finalement, le cytoplasme des cornéocytes devient floconneux en même temps que se lysent le ciment intercellulaire et les cornéodesmosomes, ce qui aboutit à la desquamation des cornéocytes les plus superficiels.

À noter une exception à cette description : en peau épaisse, une étape intermédiaire entre le kératinocyte de la couche granuleuse et le cornéocyte peut être saisie, le noyau apparaît alors apoptotique.

Au total, la microscopie électronique montre que :

- la couche granuleuse est la couche où apparaissent les marqueurs de la différenciation terminale de l'épiderme,
- la couche cornée est un ensemble de cellules sans noyau, dites "mortes", mais fonctionnelles, réunies entre elles par un ciment, l'ensemble donnant à l'épiderme sa fonction de barrière.

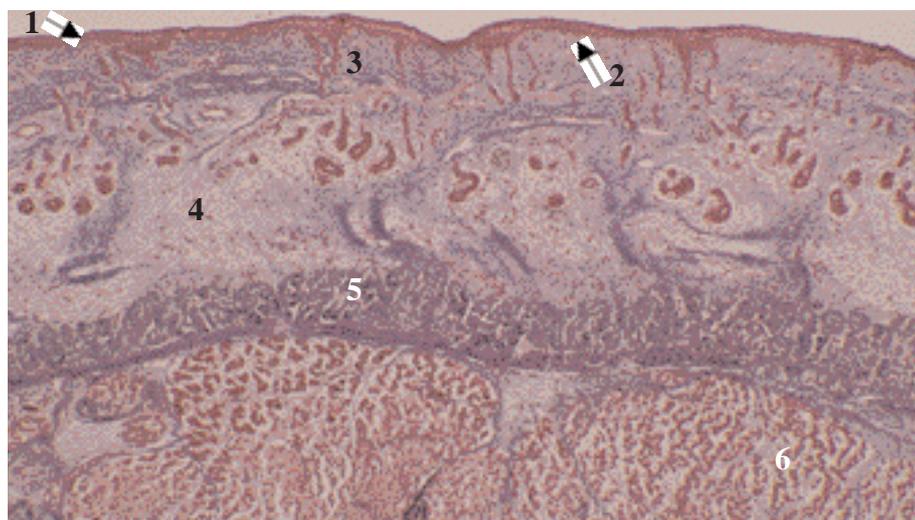


Fig. 1. Les 4 régions de la peau
1 = épiderme
2 = jonction dermo-épidermique
3 = derme
4 = hypoderme
5 = aponévrose
6 = tissu musculaire
Peau fœtale (plante) à 22SG - trichrome

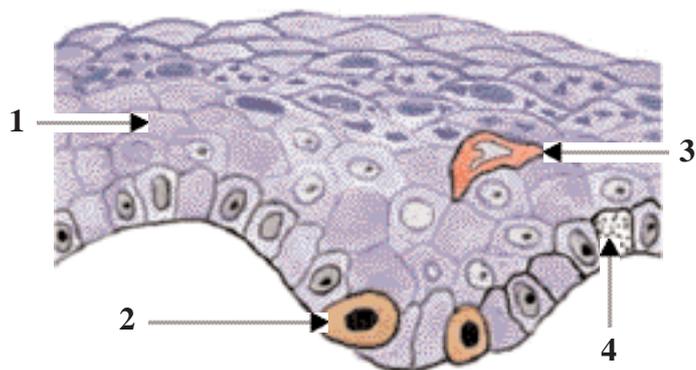


Fig. 2. Les 4 populations cellulaires de l'épiderme
1 = kératinocytes
2 = mélanocytes
3 = cellules immunocompétentes
4 = cellules de Merkel

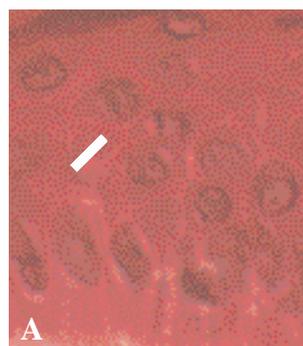


Fig. 5. Peau fine
A. couche spinieuse avec épines
(—■)
B. couche granuleuse avec grains
(—■)
Histologie standard - HE

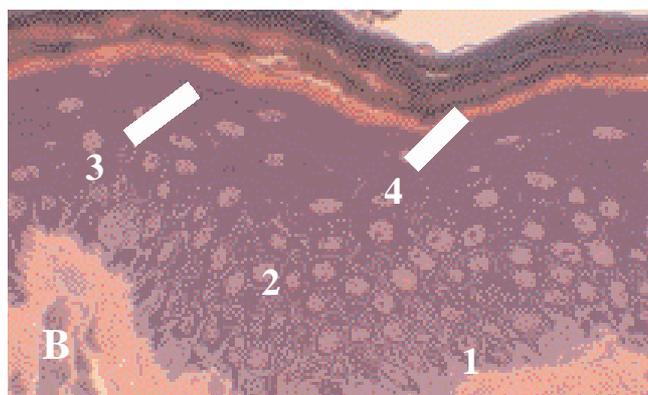


Fig. 3. Les 4 couches de l'épiderme
1 = couche basale
2 = couche spinieuse
3 = couche granuleuse
4 = couche cornée
Peau épaisse - coupe semi-fine - bleu de toluidine/safranine

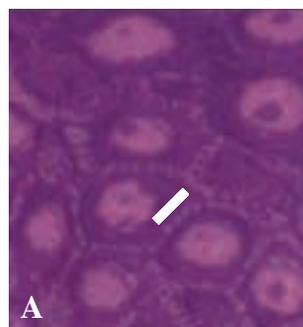
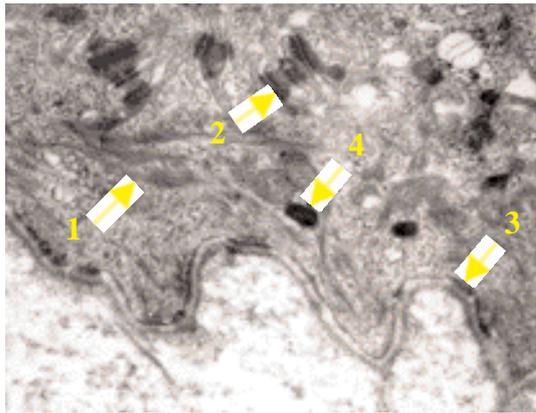
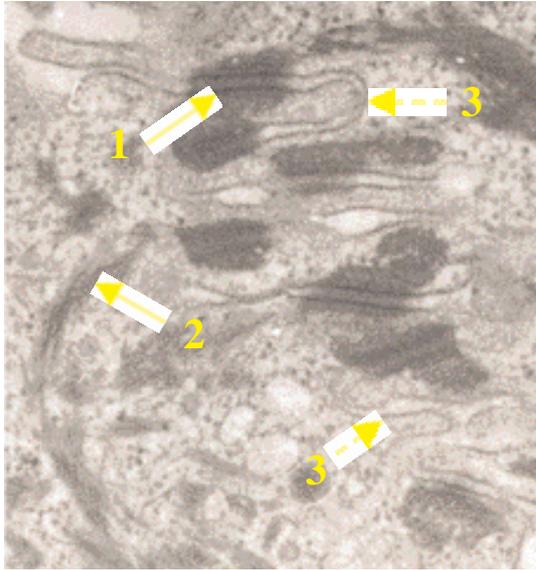


Fig. 4. Peau épaisse
A. couche spinieuse avec épines
(—■)
B. couche granuleuse avec grains
(—■)
Coupe semi-fine - bleu de toluidine/safranine



7	10
6	9
	8

Fig. 6. Les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme en microscopie électronique
1 = tonofilaments
2 = desmosomes
3 = hémidesmosomes
4 = mélanosomes IV

Fig. 7. Les kératinocytes de la couche spinieuse de l'épiderme en microscopie électronique
1 = desmosomes
2 = tonofilaments
3 = interdigitations de la membrane cytoplasmique

Fig. 8. Les kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme en microscopie électronique
1 = grains de kératohyaline
2 = tonofilaments
3 = kératinosomes
4 = desmosomes

Fig. 9. Interface couche granuleuse/couche spinieuse de l'épiderme en microscopie électronique
1 = couche granuleuse
2 = couche cornée
3 = fusion des kératinosomes avec la membrane cellulaire

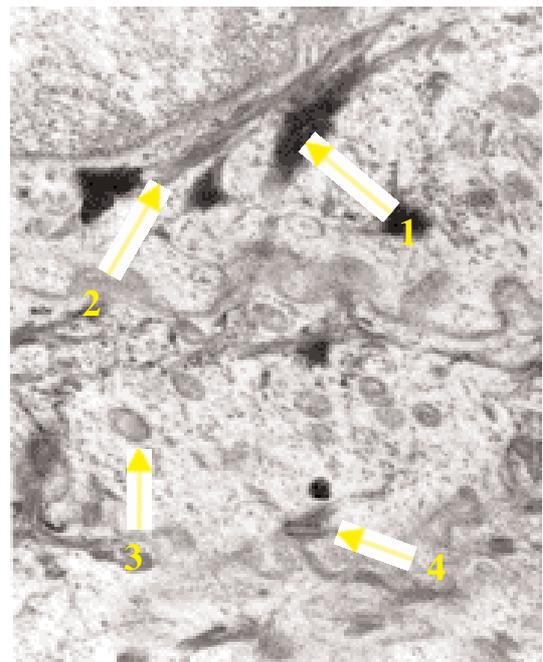
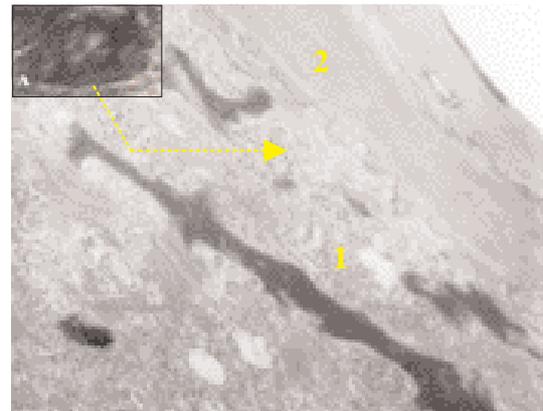
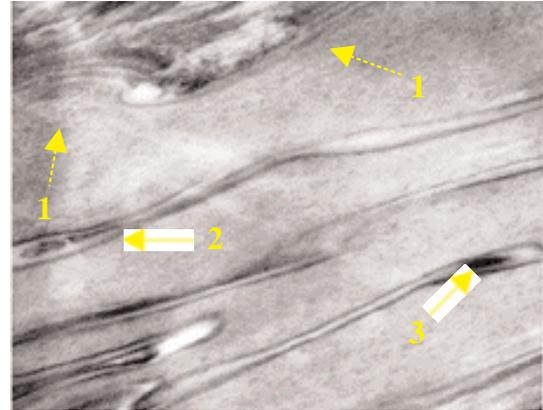


Fig. 10. Cornéocytes de l'épiderme en microscopie électronique
1 = filaments de kératine
2 = enveloppe cornée
3 = cornéodesmosomes

Immunohistochimie

Les molécules composant les structures que nous venons de voir comme étant caractéristiques de la différenciation kératinocytaire dans la peau, sont de mieux en mieux connues et très nombreuses. Voici celles dont l'absence ou l'anomalie est à l'origine d'une pathologie cutanée fréquente ou exemplaire et celles dont l'expression est étudiée en routine à titre diagnostique.

Les molécules des tonofilaments qui sont des filaments intermédiaires, sont comme dans tous les épithéliums, des kératines presque toujours associées en paires (fig. 12). Il s'agit de la paire K5 - K14 et K15 dans la couche basale comme dans la couche basale de tous les épithéliums malpighiens et des paires K1 - K10 et K2e - K11 spécifiques de l'épiderme dans les couches supra-basales.

Les molécules des desmosomes se répartissent principalement en molécules transmembranaires et en molécules des plaques (fig. 13).

– Les principales molécules transmembranaires sont les desmogléines Dsg1, Dsg2 et Dsg3 qui appartiennent à la famille des cadhérines desmosomales, établissant entre elles des liaisons homophiliques.

Les desmocollines Dsc1, Dsc2 et Dsc3 font aussi partie de la famille des cadhérines desmosomales. La Dsg2 et la Dsc2 ne sont présentes que dans la couche basale. La Dsg3 et la Dsc3 sont présentes dans les kératinocytes basaux et immédiatement suprabasaux de l'épiderme ; elles disparaissent ensuite progressivement alors qu'apparaissent les Dsg1 et Dsc1 dont l'expression devient maximum au niveau de la couche granuleuse de l'épiderme (fig. 14).

– Les principales molécules des plaques sont les desmoplakines DP1 et DP2, l'enveloplakine, la périplakine, la plakoglobine et les plakophilines PP1 et PP2.

– Un troisième type de molécule qui n'est ni une molécule transmembranaire ni une molécule des plaques, a été mise en évidence : la cornéodesmosine. Elle apparaît à la partie supérieure de la couche spinieuse, dans le cytoplasme des cellules, puis au niveau de la ligne dense extracellulaire des desmosomes de la couche granuleuse et persiste au niveau de la ligne dense épaissie des cornéodesmosomes.

Les molécules des macula adherens sont différentes des molécules des desmosomes. Comme pour les desmosomes, on distingue les molécules d'adhérence proprement dites transmembranaires et les molécules des plaques qui servent de pont entre les molécules d'adhérence et les microfilaments d'actine.

– Les molécules transmembranaires des jonctions *adhaerens* sont des cadhérines dites classiques par opposition aux cadhérines des desmosomes. Dans l'épiderme, il s'agit des cadhérines E et P.

– Les principales protéines de liaison entre ces cadhérines et les filaments d'actine sont dénommées caténines. Ce sont les caténines α , β et γ (caténines γ = plakoglobine). Parmi les autres protéines des plaques, il faut insister sur la vinculine car elle est spécifique des *macula* et *zonula adherens*.

La molécule des grains de kératohyaline de la couche granuleuse est la profilagrine. Dans la couche cornée, la

profilagrine se transforme en filagrine pour former la matrice cytoplasmique des cornéocytes (fig. 15).

La profilagrine est formée de multiples copies de filagrine, flanquées d'un domaine C-terminal et d'un domaine N-terminal. Dans la couche cornée, la profilagrine se transforme en filagrine pour former la matrice cytoplasmique des cornéocytes tandis que le domaine N-terminal de la profilagrine migre transitoirement dans les noyaux en apoptose de la couche intermédiaire.

Comme l'indique son nom, la filagrine est capable d'agréger des filaments : elle est responsable du passage de l'organisation en trousseaux des filaments intermédiaires de kératines dans les tonofilaments, à une organisation en réseau où les filaments forment entre eux des ponts disulfures ; il en résulte une diminution du poids moléculaire des kératines extraites de la couche cornée.

La filagrine est ensuite protéolysée en acides aminés polaires libres, en acide urocanique (UCA) et en acide pyrrolidone carboxylique (PCA) qui font partie des "facteurs hydratants naturels (NMF)" de la peau et assurent l'hydratation de la couche cornée en surface. Cette eau est nécessaire au fonctionnement des enzymes impliquées dans la desquamation.

Les molécules des kératinosomes sont de 2 types.

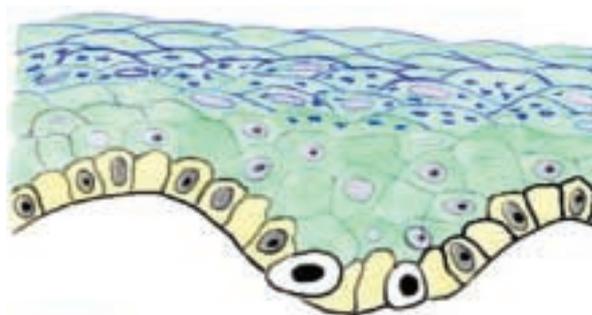
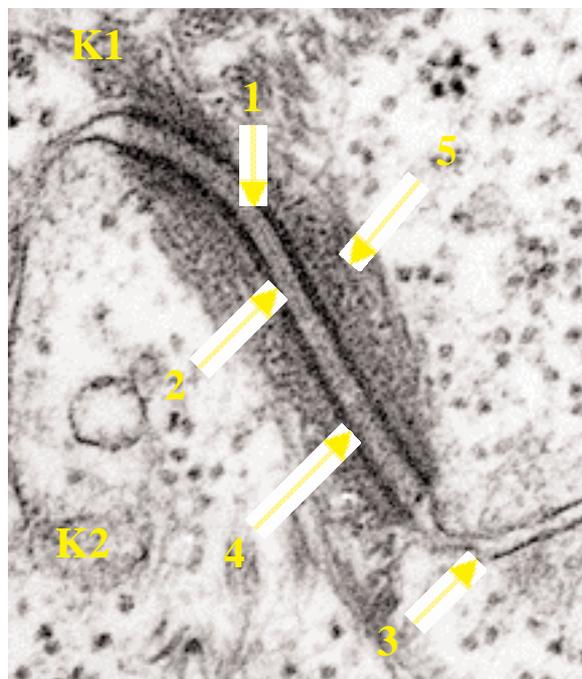
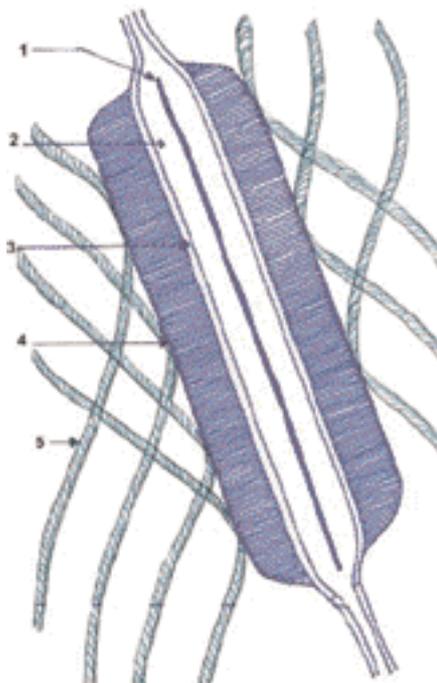
– Les bandes claires contiennent des lipides polaires. Plus précisément, ces lipides polaires sont des phospholipides, du cholestérol et des glucosylcéramides (en particulier l'acylglucosylcéramide) qui vont se transformer en céramides, cholestérol, sulfate de cholestérol et acides gras libres qui représentent respectivement 45 à 50 p. 100, 25 p. 100, 5 p. 100 et 10 à 15 p. 100 des lipides du ciment intercornéocytaire (fig. 15).

– Les bandes foncées contiennent des protéines : peut-être le précurseur de la cornéodesmosine, des enzymes impliqués dans le métabolisme des lipides, des protéases et des antiprotéases.

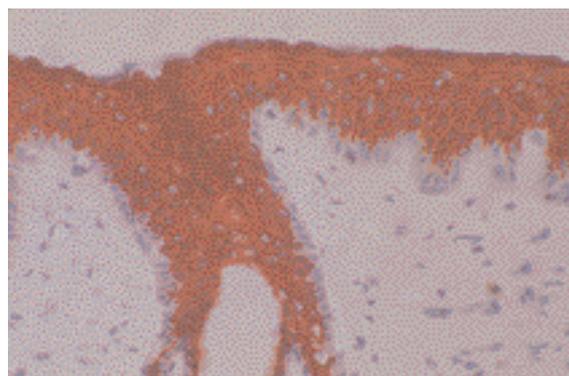
Parmi les enzymes impliquées dans le métabolisme des lipides, il faut citer la stéroïde sulfatase qui est capable de transformer le sulfate de cholestérol en cholestérol libre et est impliquée dans les ichtyoses liées au sexe et la β glucocérébrosidase déficiente dans la maladie de Gaucher (cf. infra). La protéine LEKTI impliquée dans la maladie de Netherton (cf. infra), fait probablement partie des antiprotéases présentes dans les kératinosomes.

Les molécules de l'enveloppe cornée des cornéocytes sont très nombreuses.

– Parmi elles, les plus connues et les plus étudiées sont la loricrine et l'involucrine (fig. 15). Toutes ces molécules forment l'enveloppe cornée en s'associant par des ponts disulfures et surtout des liaisons Ne (γ glutamine) lysine grâce à des transglutaminases TG k/e dont l'activité catalytique ne se manifeste que dans la couche granuleuse. La loricrine et l'involucrine sont présentes et détectables en immunohistochimie dans le cytoplasme des kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme interfolliculaire, mais elles ne sont associées à aucune structure morphologiquement individualisable. La proportion relative de ces molécules est maintenant chiffrée : la loricrine représente à elle seule 70 p. 100 des molécules de l'enveloppe cornée et est donc très largement la plus abondante, alors que l'involucrine ne représente que 2 p. 100.



Yellow: K5, K14-15
Green: K1-K10, K2e-11



11A	11B
12A	12B
13	

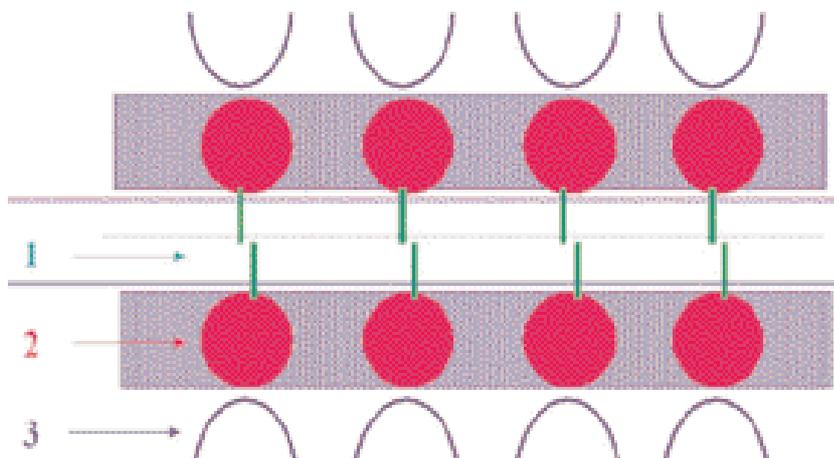
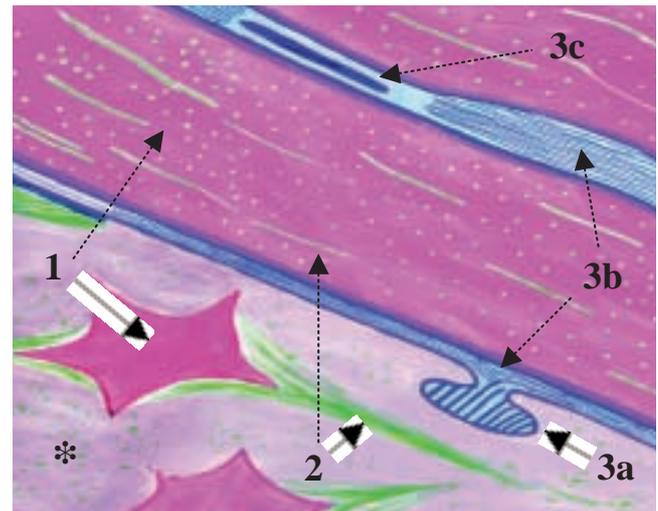
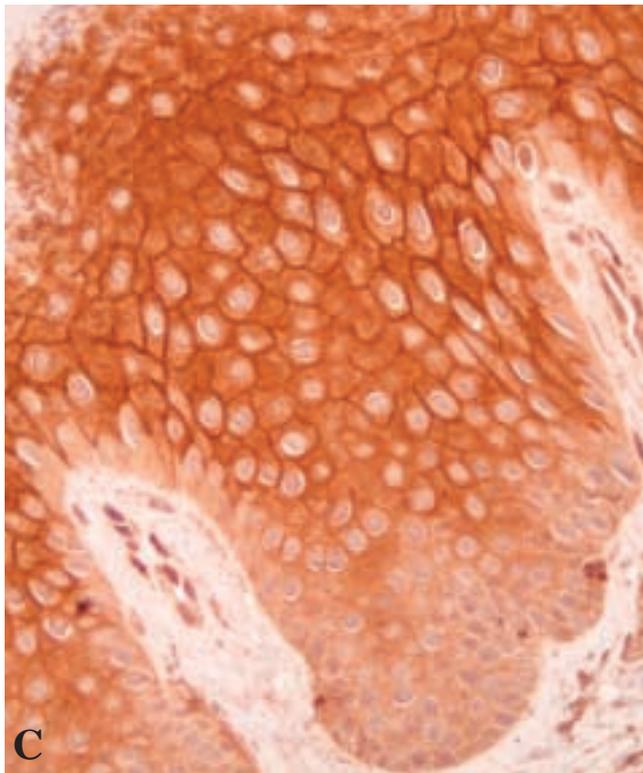
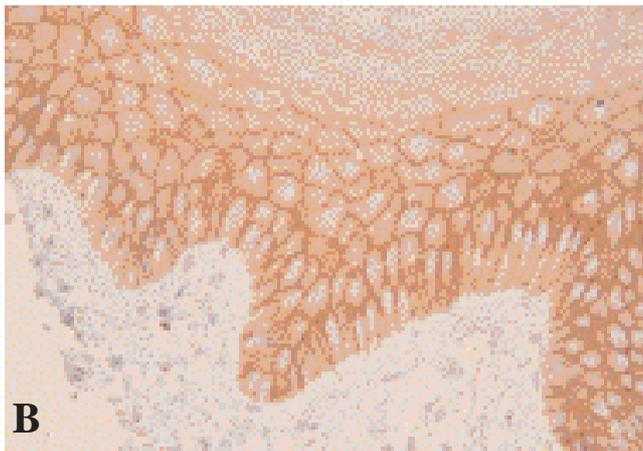
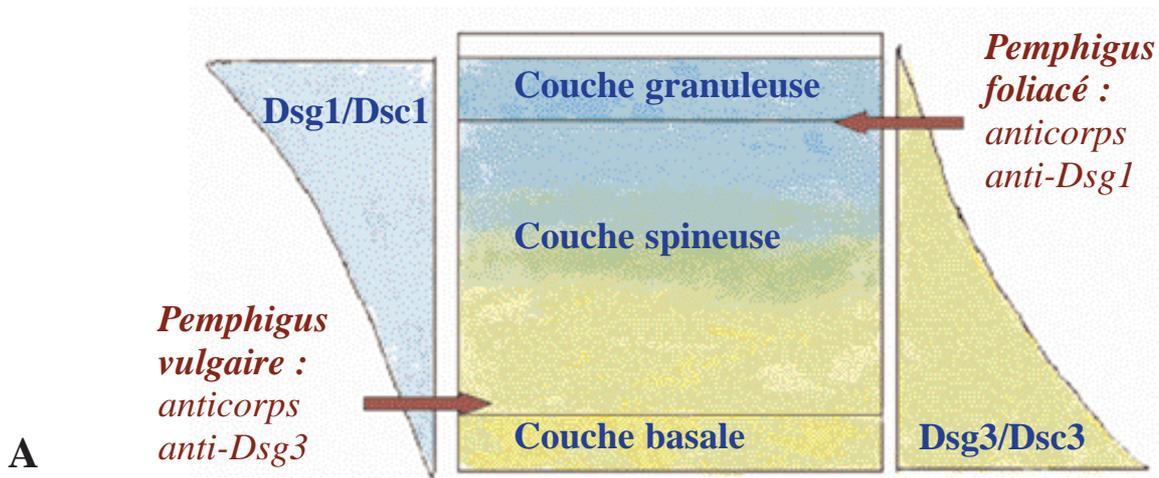


Fig. 11. Desmosomes
A = schéma
B = microscopie électronique
1 = ligne dense extracellulaire
2 = desmogleine
3 = membrane cytoplasmique
4 = plaque
5 = tonofilaments
K1 = kératinocytes 1
K2 = kératinocytes 2

Fig. 12. Les molécules des tonofilaments des kératinocytes de l'épiderme interfolliculaire
A = distribution kératines basales/supra-basales
B = immuno-marquage en peroxydase des kératines supra-basales (anticorps KL1)

Fig. 13. Schéma des molécules desmosomales
1 = cadhérines desmosomales (Dsg 1, Dsg 2, Dsg 3, Dsc2, Dsc 3)
2 = molécules des plaques (desmoplakines I et II, plakoglobine (ou γ -caténine), plakophilines PP1, PP2, PP3, PP4, envoplakine, périplakine)
3 = filaments de kératine



14A
14B | 15
14C

Fig. 14. Les molécules desmosomales
A = gradient de distribution des desmoglénines Dsg1/Dsg3 et des desmocollines Dsc/Dsc3 dans l'épiderme
B = marquage immunohistochimique en peroxydase de la Dsc3 dans l'épiderme
C = marquage immunohistochimique en peroxydase de la Dsc1 dans l'épiderme

Fig. 15. Les molécules de la différenciation épidermique terminale
1 = profilaggrine (—■) et filaggrine (.....▶)
2 = filaments de kératine en trousseaux (—■) et en réseau (.....▶)
3a = lipides polaires dans kératinosomes (phospholipides, cholestérol, glucosylcéramides)
3b = lipides du ciment intercornéocytaire (céramides, sulfate de cholestérol, acides gras libres)
3c = cornéodesmosine
* involucrine dans cytoplasme

– Les autres molécules de l'enveloppe cornée sont l'élaïne (anciennement dénommée *cysteine rich protein*) 6 p. 100, les SPRs (*small proline rich proteins*, SPR1, SPR2, SPR3 anciennement *cornifins* ou *pancornulins*) 5 p. 100, la cystatine α 5 p. 100. À ces molécules, il faut rajouter 8 p. 100 de filagrine, 2 p. 100 de filaments intermédiaires de kératine, les desmoplakines et l'envoplakine. L'involutrine sert d'amorce à la fixation des autres molécules de l'enveloppe cornée. Elle est aussi liée de même que l'envoplakine aux lipides du ciment intercellulaire par des liaisons covalentes (cf. infra). La transglutaminase TG k/e1 intervient dans les premières étapes de la formation de l'enveloppe cornée et sa fixation aux lipides extracellulaires, alors que la TG k/e 3 intervient dans les étapes ultérieures.

LES MÉLANOCYTES

Les mélanocytes constituent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme. Ils proviennent des crêtes neurales et ne colonisent que secondairement l'épiderme où, à terme, ils sont exclusivement situés dans la couche basale de l'épiderme (contrairement aux mélanocytes embryonnaires et fœtaux et aux mélanocytes tumoraux). Leur fonction est la synthèse des mélanines : phéomélanines et eumélanines, dans des organites spécialisés, les mélanosomes qui sont ensuite transférés aux kératinocytes. Les mélanines ont à leur tour deux fonctions : (1) elles donnent à la peau sa "couleur" (pigmentation constitutive), les phéomélanines étant des pigments jaunes-rouges et les eumélanines, des pigments brun-noirs ; la pigmentation constitutive s'oppose à la pigmentation "facultative" communément appelée bronzage qui apparaît après irradiation par les ultraviolets ; (2) les eumélanines ont un rôle photoprotecteur. En revanche, sous l'action des radiations lumineuses, les phéomélanines sont carcinogènes. La répartition entre les phéomélanines et les eumélanines varie suivant les individus et conditionne leur phototype cutané. Par convention, en fonction de la couleur constitutive de la peau et de ses capacités à développer une pigmentation sous l'effet des rayons ultraviolets, on distingue 6 phénotypes cutanés (tableau I).

La synthèse des mélanines

La synthèse de toutes les mélanines (fig. 16) commencent par l'hydroxylation de la tyrosine en DOPA sous l'action d'une tyrosinase, puis l'oxydation de la DOPA en dopaquinone sous l'action de cette même enzyme. Ainsi, la DOPA réaction est-

Tableau I. – Les six phototypes cutanés.

Type I	– peau blanche – brûle toujours – ne bronze jamais	Type IV	– peau mate – brûle peu – bronze toujours bien
Type II	– peau blanche – brûle facilement – bronze peu et avec difficulté	Type V	– peau brune – brûle rarement – bronze intensément
Type III	– peau blanche – brûle peu – bronze progressivement	Type VI	– peau brun foncé à noire – ne brûle jamais – bronze intensément et profondément

elle une réaction histochimique spécifique des mélanocytes. Elle se fait sur tissu congelé. Elle ne doit pas être confondue avec la réaction de Fontana qui met en évidence tous les mélanosomes argentaffines, c'est-à-dire aussi bien ceux des mélanocytes, que ceux des kératinocytes ou des macrophages.

La poursuite de la synthèse se fait vers la voie des phéomélanines et/ou la voie des eumélanines. La dopaquinone entre dans la voie des phéomélanines si elle rencontre une grande quantité de cystéine ; sinon, elle s'oriente dans la voie des eumélanines où une enzyme de la même famille que la tyrosinase, la TRP2 (*tyrosine related protein 2*), intervient avant la TRP1 (une autre TRP découverte avant la TRP2).

Microscopie optique

La morphologie des mélanocytes varie avec la technique de préparation des échantillons.

– Après fixation et coloration standard (fig. 17), les mélanocytes apparaissent le plus souvent comme des *cellules arrondies et claires*, à noyau rond et dense, situées entre les kératinocytes basaux de l'épiderme et faisant souvent saillie dans le derme. Les dendrites ne sont pas vus. Dans le cas particulier des mélanocytes des peaux de phototypes V ou VI, la pigmentation supranucléaire est visible sur les préparations standards.

– Après congélation et DOPA réaction, les mélanocytes apparaissent comme des cellules dendritiques, avec un corps cellulaire situé entre les kératinocytes basaux de l'épiderme (1 mélanocyte pour 10 kératinocytes basaux) et des prolongements entre les kératinocytes supra-basaux, l'ensemble formant une unité de mélanisation (1 mélanocyte pour 36 kératinocytes basaux et suprabasaux). Ces mélanocytes de morphologie dendritique n'ont rien à voir avec les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes, en particulier avec les cellules de Langerhans de l'épiderme.

– Plusieurs réactions immunohistochimiques, réalisables sur coupes en paraffines, ont été développées pour le diagnostic des tumeurs mélaniques ; le marquage obtenu est un marquage cytoplasmique du corps cellulaire et des dendrites (fig. 18) :

- l'anticorps anti-protéine S100 est très sensible, mais peu spécifique,
- l'anticorps HMB 45 est spécifique, mais peu sensible,
- les anticorps A103 et T311 sont très spécifiques et plus sensibles que l'AC HMB45.

L'anticorps T311 est dirigé contre la tyrosinase, l'anticorps HMB45 contre la protéine Pmel 17/ gp 100/ protéine du silver locus et l'anticorps AC 103 contre mélan A (produit du gène MART 1). Ces deux derniers antigènes sont aussi la cible de lymphocytes cytotoxiques présents dans les mélanomes et ils sont à l'origine d'essais d'immunothérapie dans les mélanomes métastasés.

Les études histochimiques et immunohistochimiques ont montré que le phototype cutané ne dépend pas de la densité en mélanocytes : les mélanocytes apparaissent avec une densité identique chez tous les individus pour une zone cutanée donnée, mais avec une densité plus forte au niveau du visage (2 000/mm²), du cuir chevelu et des zones génitales qu'ailleurs (1 000/mm²).

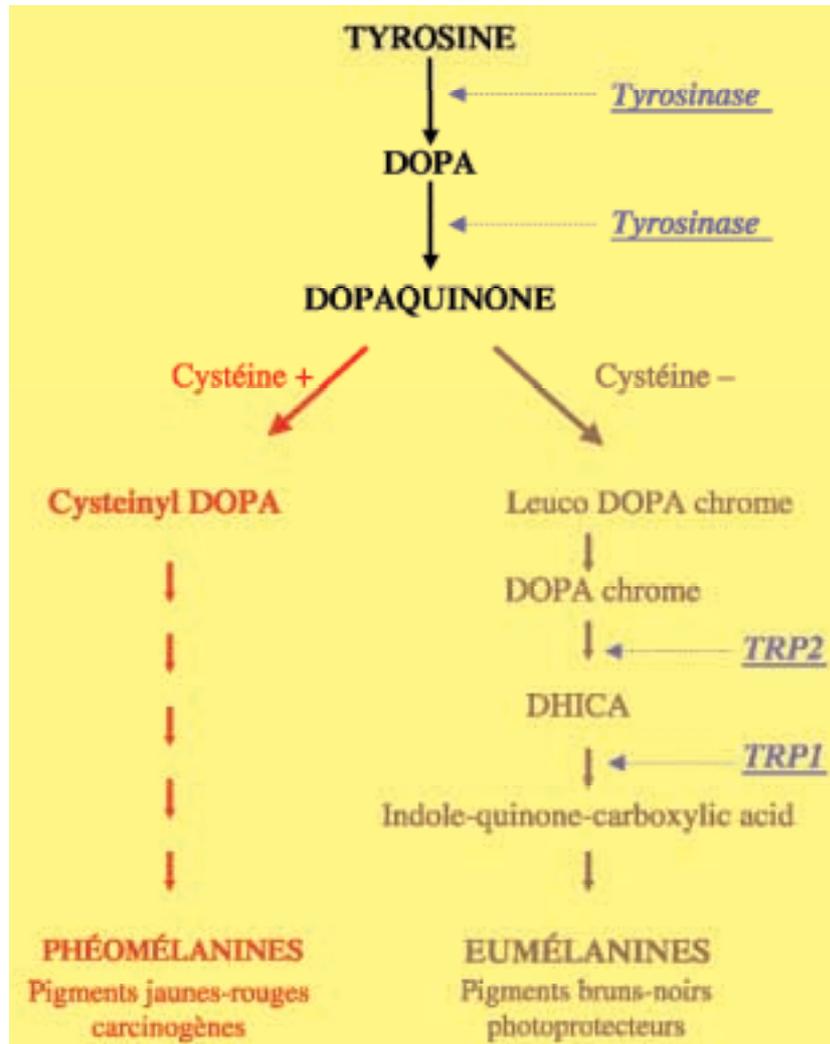


Fig. 16. La synthèse des mélanines

Microscopie électronique

En microscopie électronique à faible grossissement, comme en microscopie optique, les mélanocytes apparaissent entre les kératinocytes basaux comme des cellules claires, sans tonofilaments, faisant saillie dans le derme.

À fort grossissement, les mélanocytes présentent des filaments intermédiaires de vimentine, un abondant REG, un appareil de Golgi bien développé et surtout des organites pathognomoniques : les mélanosomes à différents stades de maturation (fig. 19 et 20). Les mélanocytes n'établissent ni desmosomes avec les kératinocytes avoisinants, ni hémidesmosomes avec la matrice extracellulaire. En revanche, ils présentent des contacts focaux apparaissant comme des densifications de leur membrane cytoplasmique basale.

Quatre stades de maturation des mélanosomes sont décrits morphologiquement aussi bien pour les mélanosomes à eumélanines que pour les mélanosomes à phéomélanines (fig. 20). Les stades I et II correspondent à la synthèse de l'organite, qui contient la tyrosinase non active. Le stade III à la synthèse des mélanines après activation de la tyrosinase.

Le stade IV à un mélanosome complètement mélanisé où la tyrosinase n'est plus active, ce qui explique la négativité de la DOPA réaction dans les kératinocytes.

Les mélanosomes à eumélanine et à phéomélanines diffèrent morphologiquement (fig. 19 et 20). Les premiers sont ovoïdes et contiennent des lamelles allongées dans le sens de leur longueur qui vont progressivement se charger en mélanine et devenir ainsi denses aux électrons. Les deuxièmes sont des vésicules arrondies contenant en elles de plus petites vésicules qui se chargent progressivement en mélanines et deviennent de plus en plus denses aux électrons. Les mélanosomes sont au stade IV complètement mélanisés quand la membrane les limitant n'est plus visible. C'est à ce stade qu'ils peuvent être phagocytés par les kératinocytes.

Les mélanosomes de stade I proviennent de la voie des endosomes précoces. Ils se transforment en mélanosomes stade II, puis III en acquérant des molécules provenant de l'appareil de Golgi. Il est maintenant établi que le Pmel 17 (ou gp 100) qui est l'antigène reconnu par l'anticorps HMB 45 et les lymphocytes cytotoxiques des mélanomes est un consti-

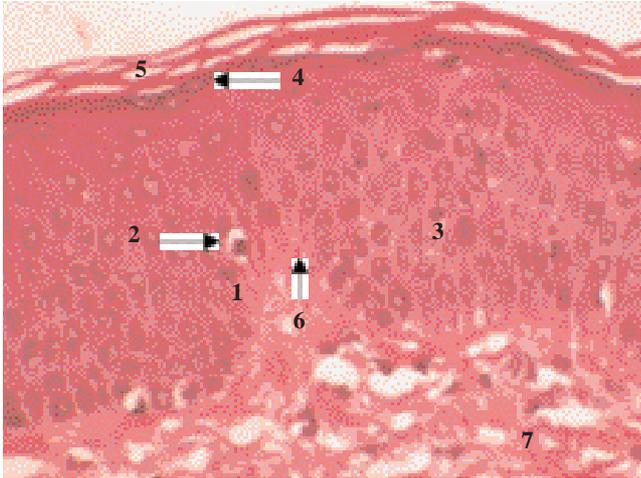


Fig. 17. Les mélanocytes de l'épiderme interfolliculaire
1 = couche basale
2 = mélanocyte
3 = couche spinieuse
4 = couche granuleuse
5 = couche cornée
6 = jonction dermo-épidermique
7 = derme
Histologie standard en HE

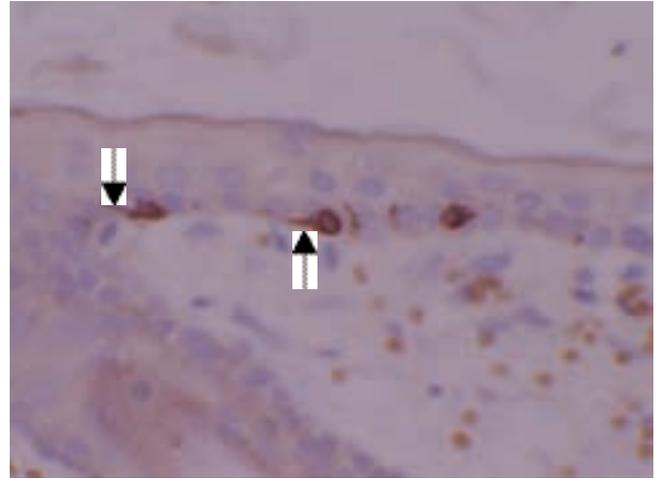


Fig. 18. Immunomarquage en peroxydase des mélanocytes par l'AC HBM45
Mise en évidence des dendrites (→)
Peau fœtale

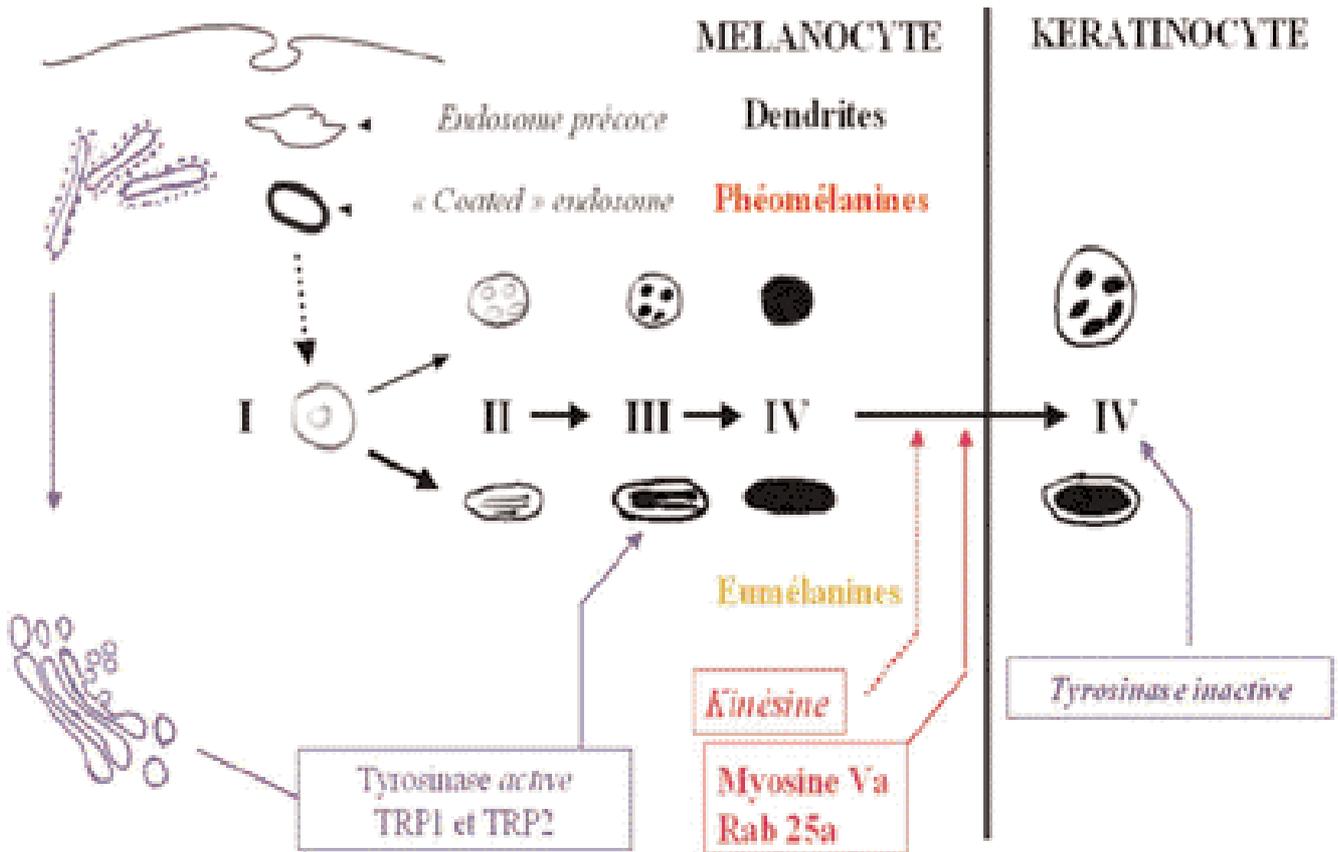


Fig. 19. Schéma de la biogenèse des mélanosomes

tuant des lamelles qui apparaissent dans les mélanosomes à eumélanine de stade II. La tyrosinase et la TRP1 en revanche sont des molécules de la membrane limitante des mélanosomes qui deviennent actives au stade III de la mélanogenèse. Les mélanosomes de stade IV migrent le long des dendrites des mélanocytes en 2 étapes : d'abord, ils migrent le long des microtubules grâce à la kinésine comme les vésicules dans les axones des neurones, puis ils migrent le long des microfilaments d'actine sous-membranaires grâce à 2 molécules : la myosine Va et Rab 27a. Kinésine, myosine Va et Rab 27a ont été localisées sur la membrane limitante des mélanosomes. La sécrétion des mélanosomes est aussi analogue à celle des vésicules présynaptiques dans les terminaisons axonales. Comme elle, elle se fait grâce à un complexe moléculaire associant une SNARE vésiculaire (VAP2), une SNARE cible (SNAP 23) et une molécule Rab (Rab 3).

Suivant le phototype des individus, la taille des mélanosomes et leur mode de captation par les kératinocytes varient : les mélanosomes sont de petite taille et captés sous forme de complexe dans les peaux blanches, alors qu'ils sont gros et captés isolément les uns des autres dans les peaux noires (tableau II).

Le bronzage correspond à une augmentation de synthèse des eumélanines, suivie d'une augmentation du nombre des mélanosomes (qui gardent la même morphologie) et de leur persistance dans les couches superficielles de l'épiderme (tableau III). Finalement, lorsque l'exposition solaire se prolonge, le nombre des mélanocytes augmente.

Tableau II. – Les différents phototypes cutanés en microscopie électronique*.

Phototype	Mélanocytes	Kératinocytes basaux	Kératinocytes superficiels	Mélanophages
I/II	Mélanosomes à phéomélanine	Quelques mélanosomes**	Pas de mélanosomes	Non
III/IV	Mélanosomes à eumélanine, peu nombreux, petits	Mélanosomes en paquets	Pas de mélanosomes	Non
V/VI	Mélanosomes à eumélanine, gros, nombreux	Mélanosomes isolés	Persistance de mélanosomes	Oui

*Les gènes à l'origine de ces différences ne sont pas connus chez l'homme, sauf pour le phototype 1. **Sauf au niveau des éphélides.

Tableau III. – Histologie des bronzages.

	Bronzage immédiat	Bronzage retardé
Lumière	UVA (320-400 nm) lumière visible	UVB (290-320 nm) moins les UVA
Début/disparition	Immédiat pendant l'exposition, disparition rapide	Retardé, 48 à 72 h après l'exposition, disparition lente en plusieurs semaines
Mélanine	Photooxydation de la mélanine préformée	Nouvelle synthèse
Tyrosinase	Pas d'augmentation de son activité	Augmentation intense de son activité
Mélanosomes	Pas d'augmentation de leur nombre	Augmentation de leur nombre et de leur transfert
Mélanocytes	Pas d'augmentation de leur nombre	Multiplication

Les UV n'agissent pas directement sur les mélanocytes, mais agissent indirectement par l'intermédiaire des kératinocytes qui sécrètent en particulier de l' α -MSH (sécrétion paracrine) capable de se fixer sur le récepteur MC1-R des mélanocytes. Une mutation sur le gène codant pour ce récepteur a été démontrée chez les sujets de phototype I ; elle empêche l'activation de la voie des eumélanines ce qui aboutit à une synthèse des phéomélanines par défaut.

LES CELLULES DE LANGERHANS

Les cellules de Langerhans, troisième population cellulaire de l'épiderme, représentent 3 à 8 p. 100 des cellules épidermiques. Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T, transépithéliales. En effet, les cellules de Langerhans sont d'abord produites au niveau des organes hématopoïétiques ; elles peuvent aussi être produites *in vitro* à partir de précurseurs CD34+ de la moelle hématopoïétique, en présence de GM-CSF et de TNF α ou de monocytes circulants, en présence de GM-CSF, d'IL4 et de TGF β . Elles vont ensuite migrer vers l'épiderme, s'y installer, y acquérir leur morphologie dendritique et un phénotype spécifique. Là, dans l'épiderme, la fonction des cellules de Langerhans est de capturer les exoantigènes par la voie des endosomes, de les apprêter et de les réexprimer en surface avec les molécules de classe II du CMH. Les cellules de Langerhans migrent ensuite à travers l'épiderme, puis le derme vers le système lymphatique où dans la lymphe elles prennent l'aspect de cellules voilées. Enfin, elles gagnent le cortex profond des ganglions lymphatiques où elles prennent le nom de cellules interdigitées. C'est là qu'elles présentent l'antigène sous forme de peptides associés aux molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité, préférentiellement aux lymphocytes T CD4+ de type Th1. Ce sont les seules cellules présentatrices d'antigènes, capables de présenter un antigène à un lymphocyte T naif.

Microscopie optique

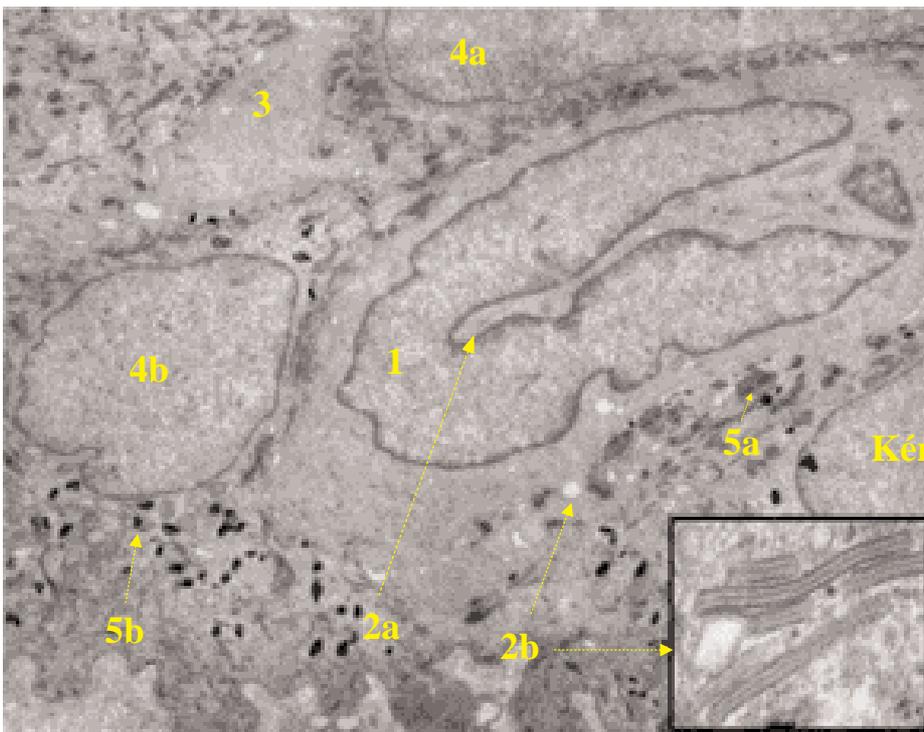
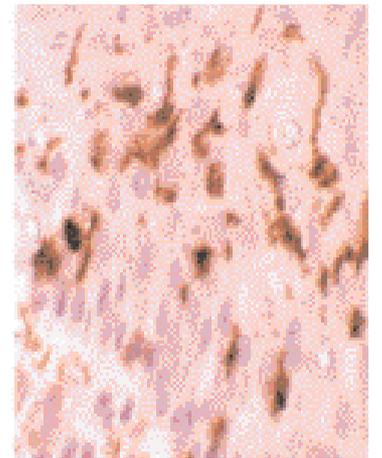
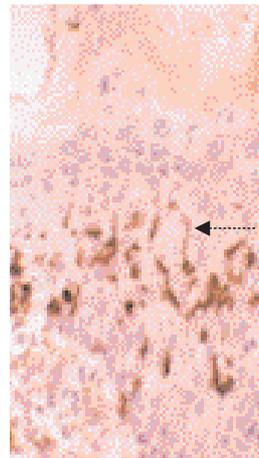
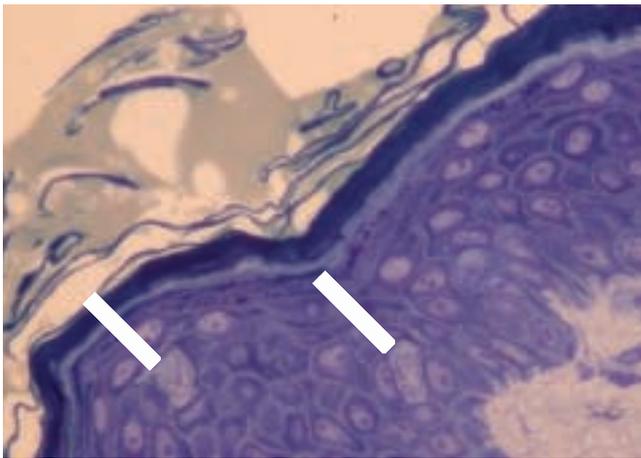
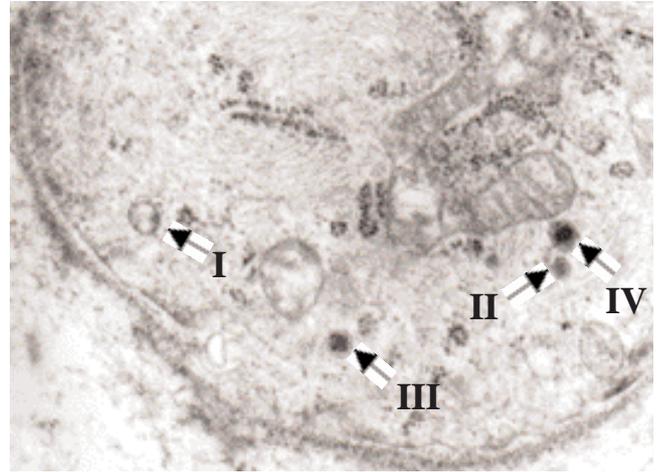
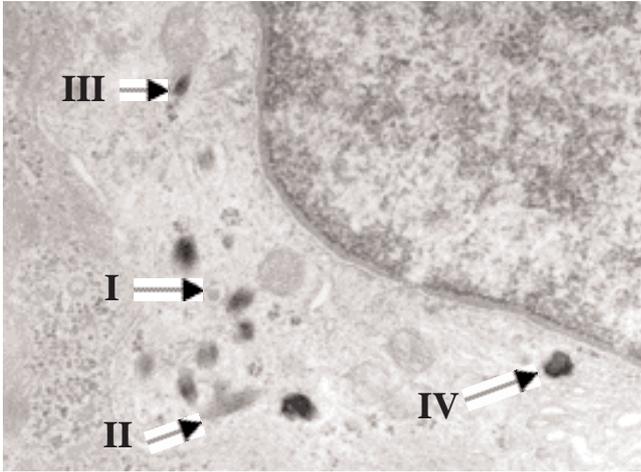
Après fixation et coloration standard, les cellules de Langerhans apparaissent comme des cellules claires, à noyau encoché, situées le plus souvent au niveau de la couche granuleuse de l'épiderme (fig. 21).

Après congélation et immunohistochimie des antigènes membranaires, les cellules de Langerhans apparaissent comme des cellules dendritiques avec un corps cellulaire situé le plus souvent au niveau de la couche granuleuse et des prolongements entre les kératinocytes supra-basaux (fig. 22).

Microscopie électronique

À faible grossissement, les cellules de Langerhans apparaissent tout d'abord comme des cellules claires qui contiennent un réseau peu dense de filaments intermédiaires (vimentine), mais pas de tonofilaments (fig. 23). Elles n'établissent pas de desmosomes avec les kératinocytes avoisinants.

À plus fort grossissement, elles se caractérisent par un REG et un appareil de Golgi très développés et surtout la présence pathognomonique de granules de Birbeck en raquettes (encart fig. 23). Ces granules de Birbeck disparaissent



20A	20B
21	22
23	

Fig. 20. Les différents mélanosomes en microscopie électronique
A = mélanosomes à eumélanine de stade I, II, III et IV
B = mélanosomes à phéomélanine de stade I, II, III et IV

Fig. 21. Les cellules de Langerhans
Cellules claires à noyau encoché (—►)
Coupe semi-fine - bleu de toluidine

Fig. 22. Immunomarquage en peroxydase des cellules de Langerhans de l'épiderme à faible et fort grossissement
Mise en évidence des prolongements (.....►)

Fig. 23. Cellule de Langerhans en microscopie électronique
1 = noyau encoché de la cellule de Langerhans
2a, 2b et encart = granules de Birbeck
3 = prolongement de la cellule de Langerhans
4a et 4b = noyaux des kératinocytes avoisinants
5a et 5b = mélanosomes IV dans les kératinocytes

sent quand les cellules de Langerhans migrent dans le derme, si bien que ni les cellules voilées, ni les cellules interdigitées n'en contiennent.

Immunohistochimie

Les cellules de Langerhans de l'épiderme possèdent des marqueurs spécifiques que n'ont pas les autres cellules dendritiques : le *skin homing antigen* CLA, la E-cadhérine, la langerhine et l'antigène Lag (associé aux granules de Birbeck).

Elles expriment beaucoup d'autres marqueurs au premier rang desquelles les molécules de classe II (et I) du CMH, le CD1a, la protéine S100 et la NSE utilisés en routine pour les identifier. Les principaux autres marqueurs sont CD1c, CD4 (récepteur au VIH), CD33, CD40, CD45, CD74, CD83, LFA-3(CD58), ICAM-1, B7-1/B7-2 (CD80/CD86), les récepteurs aux immunoglobulines Fc ϵ RI, Fc ϵ RII(CD23), Fc γ RII (CD32), les intégrines α I- α 6/ β 1(CD18)- β 2(CD29)...

LES CELLULES DE MERKEL

Les cellules de Merkel constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme. Ce sont des cellules neuro-épithéliales, dérivant des cellules souches de l'épiderme fœtal, qui ont pour fonctions celles de mécanorécepteurs à adaptation lente de type I et/ou des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées (poil, ongle, glandes sudorales).

Les cellules de Merkel sont irrégulièrement réparties dans l'épiderme interfolliculaire ; elles sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds. Parfois, plusieurs cellules de Merkel sont regroupées en amas de 10 à 80 cellules et forment un disque (disque de Pinkus ou corpuscule tactile ou corpuscule de Merkel), en particulier au niveau des lèvres et de la pulpe des doigts.

Microscopie optique

Les cellules de Merkel ne sont pas visibles en microscopie optique standard.

Microscopie électronique

À faible grossissement, les cellules de Merkel de l'épiderme interfolliculaire apparaissent en règle comme des cellules isolées, situées entre les kératinocytes basaux, au contact d'une terminaison nerveuse. Ce sont des cellules ovalaires, à grand axe souvent parallèle à la jonction dermo-épidermique, à noyau dense, contourné ou indenté (fig. 24A).

À fort grossissement, elles présentent dans leur cytoplasme de très nombreuses "vésicules à cœur dense" : vésicules de 80 à 100 nm de diamètre, à centre très dense aux électrons, entouré d'un halo clair de 8 à 10 nm (fig. 24B). Ces vésicules sont regroupées à un pôle de la cellule, en général à proximité d'une terminaison nerveuse, alors que l'appareil de Golgi associé à de nombreuses vésicules claires, est de l'autre côté du noyau.

Les cellules de Merkel établissent avec les kératinocytes avoisinants, des desmosomes, très courts, sur lesquels s'in-

serent les filaments intermédiaires. Dans le cytoplasme de la cellule, ces filaments intermédiaires sont particulièrement denses autour du noyau où ils s'organisent parfois en trousseaux comme dans les kératinocytes.

Les vésicules à cœur dense sont capables de fusionner avec la membrane cytoplasmique et de libérer leur contenu en dehors de la zone directement en contact avec la terminaison nerveuse. Typiquement, la terminaison nerveuse directement en contact avec la cellule de Merkel contient de nombreuses mitochondries et des vésicules claires. La présence de synapses ou de structures ressemblant à des synapses entre la cellule de Merkel et la terminaison nerveuse est discutée.

L'examen attentif montre que la membrane de la cellule de Merkel envoie de fins et courts prolongements rigides, dénommés suivant les auteurs épines, cornes ou *microvillosités*, s'enfonçant dans le cytoplasme des cellules avoisinantes, sans former de desmosomes avec elles (fig. 24B). L'axe de ces microvillosités contient des microfilaments. Ces microvillosités sont très différentes des dendrites des mélanocytes et des dendrites des cellules de Langerhans qui sont de longs prolongements s'insinuant entre les kératinocytes.

Histo et immunohistochimie

Les cellules de Merkel expriment des marqueurs à la fois des cellules nerveuses et des cellules épithéliales et en particulier la kératine K20, mais les résultats précis des études histo et immunohistochimiques varient considérablement en fonction de l'espèce, du siège des prélèvements et de l'âge de l'homme ou de l'animal prélevés.

– Les marqueurs des cellules nerveuses

Chez l'homme adulte, il a été montré en immunomicroscopie électronique que les granules à cœur dense contiennent de la chromogranine A et des neuropeptides (parfois plusieurs dans une même cellule) : du VIP (*vasoactive intestinal polypeptide*), de la CGRP (*calcitonin gene related protein*), de la bombésine et de la pancreastatin.

Les cellules de Merkel expriment aussi la synaptophysine au niveau de la membrane des vésicules claires (probable deuxième voie sécrétoire), la NSE (*neuron specific enolase*), le PGP (*protein gene product*) 9,5, l'EMA (*epithelial membrane antigen*), le récepteur au NGF. L'expression des molécules N-CAM est discutée.

Enfin, les cellules de Merkel possèdent des canaux calciques voltage dépendants.

– Les marqueurs de cellules épithéliales

Les filaments intermédiaires des cellules de Merkel contiennent une association très particulière de cytokératines : la kératine K8 (PM 52,5 kDa), de type II basique et 3 kératines acides de type I, la kératine K18 (PM45 kDa), la K19 (PM 40 kDa) et surtout la kératine K20 (PM 46 kDa).

La détection de la kératine K20 sur coupe en paraffine permet le diagnostic anatomo-pathologique des tumeurs de Merkel, tumeur maligne de pronostic redoutable.

Très récemment, il a été montré au niveau du palais dur du rat, que les microvillosités qui hérissent la surface des cellules de Merkel contiennent de la villine comme les

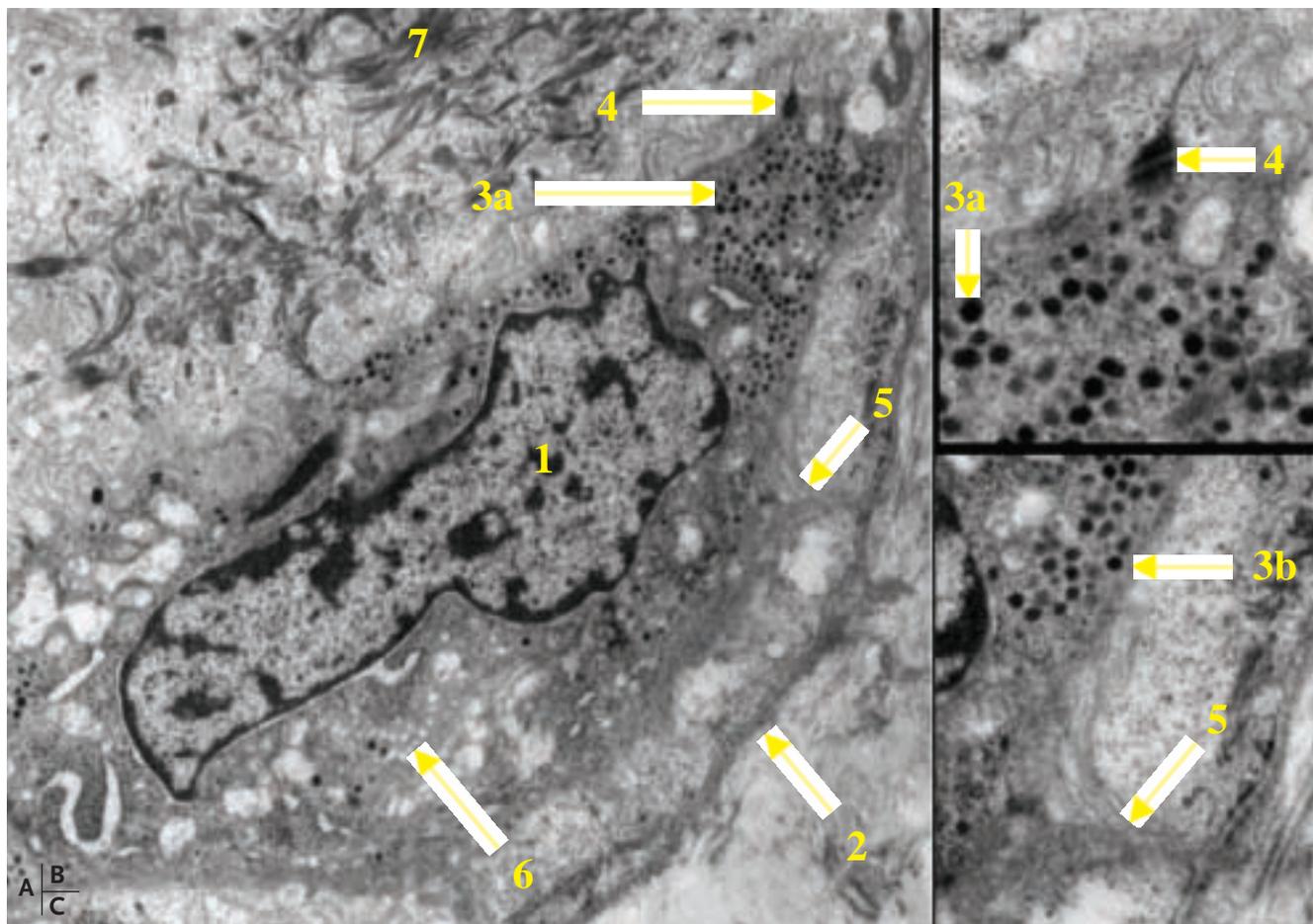


Fig. 24. Cellules de Merkel en microscopie électronique

1 = noyau de la cellule de Merkel, 2 = jonction dermo-épidermique, 3a et 3b = granules à cœur dense, 4 = desmosome, 5 = microvillosité, 6 = vésicules claires, 7 = tonofilaments

microvillosités intestinales. Les cellules de Merkel montrent une faible expression des desmoplakines 1 et 2 et de la plakoglobine et l'absence d'expression de la vinculine, des desmoglénines, des desmocollines et de la E-cadhérine.

Les cellules de Merkel ne contiennent pas d'amines biogènes (pas de catécholamines, pas de sérotonine) et n'expriment ni la protéine S100 ni l'antigène *natural killer*.

Quelques exemples de pathologies de l'épiderme

Par convention, on appelle :

- hyperkératose, un épaissement de la couche cornée ; elle est orthokératosique lorsque les cornéocytes ne présentent pas de noyau et parakératosique lorsque ces derniers sont présents,
- agranulose, l'absence de couche granuleuse (différente de l'agranulocytose : absence de granulocytes dans la moelle hématopoïétique) et hypergranulose, l'épaississement de la couche granuleuse,
- hyperacanthose, l'épaississement de la couche spinieuse,
- hyperpapillomatose, l'accentuation des ondulations de la jonction dermo-épidermique avec allongement des papilles dermiques et des crêtes épidermiques,

– acantholyse, la séparation des kératinocytes entre eux par rupture des desmosomes, pathognomonique des pemphigus ; elle est différente de la spongiose vue dans les eczémas qui est seulement un élargissement des espaces extracellulaires par l'œdème.

Ces termes histologiques sont utilisés dans les comptes rendus d'anatomopathologie d'une biopsie cutanée.

LES CARCINOMES BASO-CELLULAIRES

Les carcinomes baso-cellulaires sont des tumeurs cutanées en rapport avec une prolifération des kératinocytes de la couche basale de l'épiderme, exprimant les kératines K5 et K14 ; ils sont différents cliniquement et histologiquement des carcinomes spino-cellulaires où les kératinocytes subissent une différenciation et exprimant les kératines des couches supra-basales de l'épiderme.

LES DERMATOSES BULLEUSES INTRA-ÉPIDERMIQUES

Les altérations des structures assurant la cohésion de l'épiderme aboutissent en règle générale à des dermatoses bulleuses intra-épidermiques, d'origine génétique ou auto-immune.

Les dermatoses bulleuses intra-épidermiques héréditaires, sont en rapport avec des anomalies génétiques des cytokératines, dont les plus fréquentes sont les épidermolyses bulleuses héréditaires (EBH) simples par mutation sur les gènes des kératines K5 ou K14.

– La “maladie des conscrits” est une EBH simple à transmission dominante très fréquente se traduisant par la formation inhabituelle “d’ampoules” au niveau des pieds au décours de marches prolongées. Elle est en rapport avec des mutations sur les gènes des kératines K5 ou K14. Il existe d’autres formes cliniques d’EBH simple, en particulier la forme de Dowling Meara.

– Les maladies touchant les kératines K1, K2e, K6a, K6b, K9, K10, K16, K17 sont beaucoup moins fréquentes. Ce sont :

- les érythrodermies ichtyosiformes bulleuses (EIB), en rapport avec des mutations sur les gènes codant pour les kératines K1 ou K10,
- l’ichtyose bulleuse de Siemens par mutation sur le gène de la kératine K2e,
- la KPP épidermolytique de Vörner par mutation sur le gène de la kératine K9,
- l’ichtyose hystrix de Curth Macklin et l’ichtyose cyclique avec hyperkératose épidermolytique également par mutation sur le gène de la kératine,
- la pachyonychie congénitale de type 1 (atteinte de K6a ou K16),
- la pachyonychie congénitale de type 2 (atteinte de K6b ou K17),
- la kératodermie palmoplantaire non épidermolytique de Thost Unna (atteinte de K9),
- la kératodermie palmoplantaire non épidermolytique focale (atteinte de K16).

Les dermatoses bulleuses intra-épidermiques, dites auto-immunes, sont en rapport avec la fixation d’auto-anticorps dirigés contre les molécules des desmosomes. Ce sont les pemphigus. Le pemphigus vulgaire, qui est relativement fréquent en France et touche la peau et toutes les muqueuses malpighiennes, est secondaire à la formation d’anticorps dirigés contre la desmogléine Dsg3. Il est différent des pemphigus foliacés très rares en France où les anticorps sont dirigés contre la desmogléine Dsg1 et des pemphigus paranéoplasiques où les anticorps reconnaissent principalement des molécules des plaques des desmosomes.

Les pathologies hyperkératosiques

Plus récemment, des anomalies des molécules de la cohésion épidermique ont aussi été démontrées dans des pathologies hyperkératosiques (avec ou sans lésion bulleuse associée) :

- la dysplasie ectodermique avec fragilité cutanée, par mutation sur le gène de la plakophiline 1,
- les kératodermies palmoplantaires striées, par mutation sur le gène de la desmoplakine DPI ou de la desmogléine Dsg1,
- la maladie de Carjaval Huerta par mutation sur le gène de la desmoplakine DPI,
- la maladie de Naxos par mutation sur le gène de la plakoglobine.

Ichtyoses non syndromiques et “kératodermies à loricine”

L’altération des molécules de la différenciation épidermique terminale est à l’origine de certaines ichtyoses non syndromiques et des “kératodermies à loricine”. Toutes ces maladies de la différenciation épidermique terminale ont en commun la formation d’une couche cornée anormale et épaissie, se traduisant cliniquement par des lésions hyperkératosiques et fonctionnellement par des altérations de la barrière cutanée.

L’ichtyose vulgaire est une maladie génétique très fréquente secondaire à un déficit en profilagrine (et donc filagrine) se traduisant morphologiquement par une agranulose. Elle appartient aux groupes des ichtyoses non syndromiques, par rétention. L’absence des “facteurs hydratants” dérivant normalement de la filagrine explique la peau très sèche de ces patients et l’absence de desquamation.

Elle est différente de l’ichtyose acquise paranéoplasique dans laquelle il n’y a pas d’agranulose ; des ichtyoses liées au sexe en rapport avec un déficit de la desquamation par absence de stéroïde sulfatase ; de la maladie de Netherton en rapport avec des mutations sur le gène SPINK5 codant pour l’anti-protéase LEKTI et des autres ichtyoses dites par prolifération où il existe une hypergranulose.

Les albinismes oculo-cutanés

Les albinismes oculo-cutanés sont la conséquence d’anomalies dans la mélanogénèse. Les plus graves devant être dépistés le plus tôt possible sont les albinismes tyrosinase négatif dans lesquels il existe une accumulation de mélanosomes de stade II dans les mélanocytes ; aucun mélanosome de stade III ou IV n’est observé dans les mélanocytes et, *a fortiori*, dans les kératinocytes. D’autres anomalies sont possibles, comme une absence de migration des mélanosomes IV dans les dendrites.

La jonction dermo-épidermique

HISTOGENÈSE

Des papilles dermiques dites primaires sont présentes dès le 3^e mois de la vie intra-utérine. Secondairement à leur sommet, l’épiderme prolifère et s’enfonce dans la papille, créant une crête épidermique au sommet de laquelle débouche un canal excréteur de glande sudoripare, entourée de deux papilles dermiques secondaires.

MICROSCOPIE OPTIQUE

En microscope optique, la jonction dermo-épidermique n’est pas individualisée après une coloration de routine ; elle n’est vue qu’après colorations spéciales : PAS, coloration argentique ou Giemsa lent sur coupes semi-fines. Elle apparaît entre les kératinocytes basaux et le derme papillaire comme une ligne ondulée, fine et homogène, de 0,5 à 1 µ d’épaisseur, où alternent les saillies de l’épiderme dans le derme dites “crêtes épidermiques” et les saillies du derme dans l’épiderme dites “papilles dermiques”. Au niveau de la peau fine, les papilles dermiques sont distribuées au hasard

et leur présence ne se traduit pas au niveau de la surface de l'épiderme. Au niveau de la peau épaisse (paumes et plantes), les papilles dermiques se traduisent en surface par les dermatoglyphes.

La jonction dermo-épidermique se prolonge sans solution de continuité autour des annexes cutanées, follicules pilo-sébacés et glandes sudoripares (cf. infra).

MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

En microscopie électronique, la structure de la jonction dermo-épidermique est beaucoup plus complexe que ne le laisse supposer la microscopie optique. Examinée de l'épiderme vers le derme, elle comprend : (1) la membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme (kératinocytes, mélanocytes et cellules de Merkel), (2) la *lamina lucida* claire aux électrons de 20 à 40 nm d'épaisseur, (3) la *lamina densa* dense aux électrons, d'épaisseur variable avec l'âge (30 à 60 nm) (fig. 25A).

En plus de cette ultrastructure basique, similaire à celle des autres lames basales de l'organisme, la jonction dermo-épidermique présente au niveau des kératinocytes basaux des complexes d'ancrage de l'épiderme sur le derme, constitués par un hémidesmosome, des filaments d'ancrage, un épaissement de la lamina densa, des fibrilles d'ancrage et des plaques d'ancrage dermiques (fig. 25A et 25B).

Malgré son nom, la morphologie fine d'un hémidesmosome n'est pas celle d'un demi desmosome. En effet, les hémidesmosomes, d'une longueur de 200 nm, présentent une plaque dense intracytoplasmique, de 15 à 25 nm d'épaisseur, dédoublée avec une partie externe accolée à la membrane cytoplasmique des kératinocytes et une partie interne sur laquelle se fixent les tonofilaments. La ligne dense extracellulaire de 7 à 9 nm d'épaisseur, parallèle à la membrane cytoplasmique, est séparée d'elle par un espace de 10 nm d'épaisseur.

À noter que les autres cellules basales de l'épiderme ne présentent pas d'hémidesmosome : les mélanocytes présentent des systèmes d'adhésion focale alors que les cellules de Merkel présentent des densifications de leur membrane au contact de la terminaison nerveuse qui leur est associée, ressemblant à des synapses. Des systèmes d'adhésion focale ne sont observés au niveau de la membrane cytoplasmique des kératinocytes, qu'en culture.

La *lamina lucida* est traversée en regard des hémidesmosomes et perpendiculairement à la membrane cytoplasmique des kératinocytes par les filaments d'ancrage de diamètre 5 à 7 nm.

Au niveau des cellules de Merkel, la *lamina densa* fusionne avec celle qui entoure la terminaison nerveuse au contact de la cellule de Merkel.

Les fibrilles d'ancrage naissent perpendiculairement de la *lamina densa* et plongent dans le derme sur une longueur en moyenne de 340 nm. Elles s'enchevêtrent parfois à leurs extrémités formant ainsi des boucles allant d'une partie à l'autre de la *lamina densa*. Ailleurs, elles se terminent sur des structures dermiques dites "plaques d'ancrage". Elles ont une épaisseur de 20 à 60 nm s'élargissant à leur extrémité. Leur partie médiane présente des bandes de périodicité irrégulière : denses épaisses et claires fines.

Les "fibres de réticuline", constituées de collagène III à striation périodique, restent à distance de la *lamina densa* (cf. infra). Elles correspondent au matériel PAS positif observé en microscopie optique. En revanche, entre la *lamina densa* et les fibres d'élaunine situées à la jonction du derme papillaire/derme réticulaire sont tendues des microfibrilles correspondant aux fibres oxytalanes du réseau élastique cutané vues en microscopie optique (cf. infra).

Une étude morphométrique a montré que :

- la *lamina densa* est plus fine chez la femme que chez l'homme, alors que la *lamina lucida* est d'épaisseur identique dans les deux sexes,

- *lamina densa* et *lamina lucida* sont plus fines en regard des mélanocytes qu'en regard des kératinocytes,

- le nombre des hémidesmosomes et des vésicules de pinocytose est constant quel que soit l'âge, le sexe, la région et l'individu. Grossièrement, il existe 60 à 70 hémidesmosomes pour 40 µ de jonction dermo-épidermique,

- le nombre des fibrilles d'ancrage est très variable entre individu et d'une région à l'autre ; il est particulièrement bas au niveau des bras,

- le nombre de trousseaux de microfibrilles diminue avec l'âge ; ceci est en accord avec la disparition bien établie des fibres oxytalanes au cours du vieillissement cutané intrinsèque.

IMMUNOHISTOCHEMIE

Les études immunohistochimiques ont montré qu'il existait au niveau de la jonction dermo-épidermique des constituants spécifiques, différents des constituants universels des membranes basales, particulièrement importants dans le maintien de l'intégrité dermo-épidermique (fig. 26) :

- l'antigène BP 230 au niveau de la plaque d'ancrage des tonofilaments des hémidesmosomes,

- l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ et l'antigène BP 180 (ou collagène XVII), molécules transmembranaires des hémidesmosomes,

- la laminine 5 et la laminine 6 au niveau des filaments d'ancrage,

- le collagène VII au niveau des fibrilles d'ancrage.

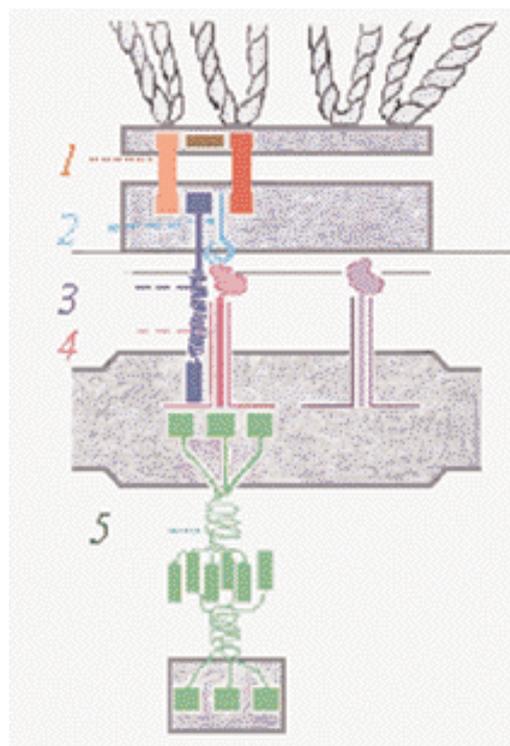
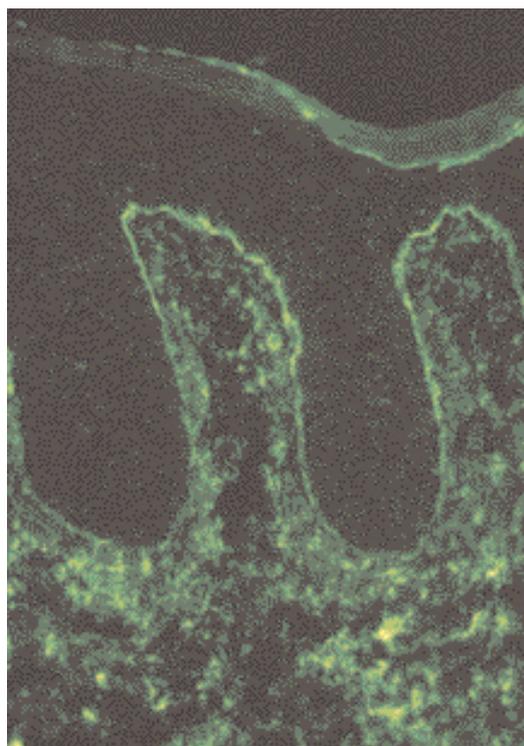
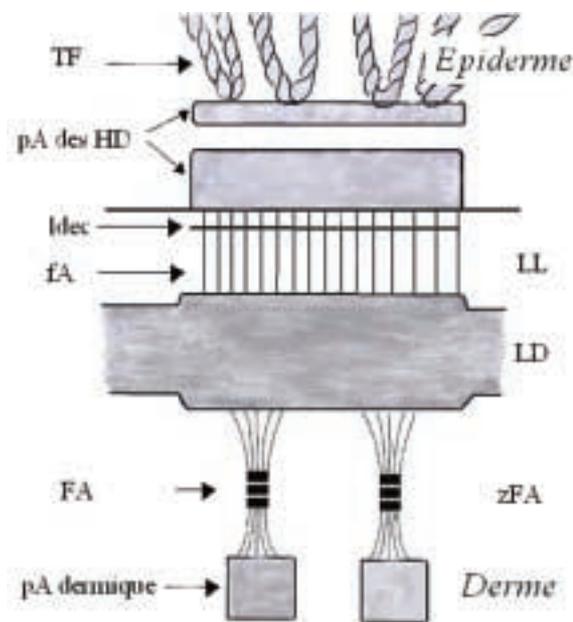
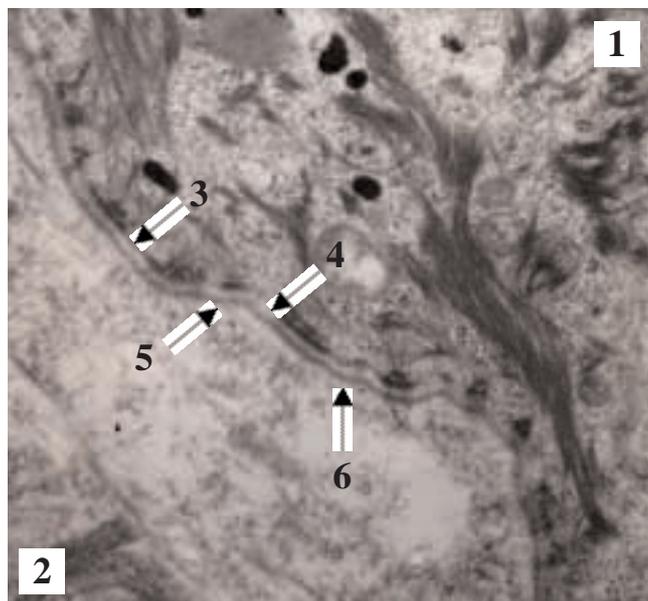
Quelques exemples de pathologies de la jonction dermo-épidermique

Les anomalies d'origine génétique des molécules entrant dans la composition de la jonction dermo-épidermique sont à l'origine d'EBH différentes des EBH simples décrites précédemment, alors que les anomalies d'origine immunologique aboutissent aux dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques.

LES ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES HÉRÉDITAIRES (EBH)

En microscopie optique, les bulles observées cliniquement correspondent toujours à un clivage sous-épidermique.

En revanche, les études en microscopie électronique ont montré qu'il existait 2 différents niveaux de clivage au sein



25A | 25B
26A | 26B

Fig. 25. La jonction dermo-épidermique

A. Microscopie électronique à faible grossissement

1 = épiderme, 2 = derme, 3 = membrane cytoplasmique, 4 = lamina lucida, 5 = lamina densa, 6 = zone des fibrilles d'ancrage

B. Schéma des complexes d'ancrage dermo-épidermiques

LL = lamina lucida, LD = lamina densa, zFA = zone des fibrilles d'ancrage, TF = tonofilaments, pA des HD = plaque d'ancrage des hémidesmosomes, ldec = ligne dense extracellulaire, fA = filaments d'ancrage, FA = fibrilles d'ancrage, pA dermique = plaques d'ancrage dermiques

Fig. 26. Les molécules de la jonction dermo-épidermique impliquées dans les pathologies bulleuses

A. Marquage en immunofluorescence

B. Localisation schématique des différentes molécules

1 = antigène BP 230, 2 = chaîne bêta4 de l'intégrine alpha 6-bêta 4, 3 = antigène BP 180 (collagène XVII), 4 = laminine 5, 5 = collagène VII

de la jonction dermo-épidermique, correspondant à 2 formes cliniques différentes :

- dans la *lamina lucida*, dans les EBH jonctionnelles,
- sous la *lamina densa*, dans les EBH dystrophiques.

Les études en immunohistochimie et en génétique ont montré que :

- les EBH jonctionnelles sont le plus souvent la conséquence d'une mutation sur un des gènes codant pour les molécules entrant dans la composition des filaments d'ancrage : soit 1 des 3 chaînes de la laminine 5, soit plus rarement l'antigène BP180 ou les chaînes $\alpha 6$ ou $\beta 4$ de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$,
- les EBH dystrophiques sont la conséquence d'une mutation sur le gène du collagène VII qui constitue les fibrilles d'ancrage.

LES DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES

Elles ont toutes en commun de se manifester cliniquement par des bulles, correspondant histologiquement à un clivage sous-épidermique, lui-même secondaire au dépôt anormal d'immunoglobulines (IgG, IgA \pm C3) sur la jonction dermo-épidermique, pouvant être mis en évidence en immunofluorescence en utilisant des anticorps dirigés contre les immunoglobulines humaines IgG.

Il existe en fait plusieurs dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques dont les tableaux cliniques sont différents : la pemphigoïde bulleuse, la plus fréquente, la pemphigoïde cicatricielle, l'épidermolyse bulleuse acquise, le lupus érythémateux vésiculo-bulleux, la dermatose à IgA linéaire et la dermatite herpétiforme.

Les études immunologiques récentes ont montré que les différences observées cliniquement entre ces dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques pouvaient en partie être expliquées par différents antigènes cibles des auto-anticorps :

- la pemphigoïde bulleuse est en rapport avec des anticorps dirigés contre l'antigène BP 180 (portion extracellulaire proximale) et/ou l'antigène BP 230,
- la pemphigoïde cicatricielle est le plus souvent en rapport avec des anticorps dirigés contre l'antigène BP 180 (portion extracellulaire distale) ou plus rarement la laminine 5 ou l'intégrine $\alpha 6\beta 4$,
- l'épidermolyse bulleuse acquise et le lupus érythémateux vésiculo-bulleux sont en rapport avec des anticorps dirigés contre le collagène VII.

Le derme et l'hypoderme

Ce sont des tissus conjonctifs avec tous leurs constituants habituels, richement vascularisés et innervés. Ils ont pour origine le mésoblaste intra-embryonnaire.

L'épaisseur moyenne du derme est de 1 à 2 mm. Il est particulièrement fin au niveau des paupières et du prépuce (0,6 mm) ; en revanche, il est très épais au niveau des paumes et des plantes (3 mm). Il est globalement plus fin à la face ventrale qu'à la face dorsale du corps et chez la femme que chez l'homme.

Le derme se continue par l'hypoderme sans limite franche ; ce dernier s'étend jusqu'aux plans aponévrotiques (fig. 1) ou périostés, sauf au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux masculins, où il n'y a pas d'hypoderme.

ORGANISATION ARCHITECTURALE

Le derme comporte deux régions dont seule la première a une individualité histophysologique :

- la zone superficielle (fig. 27) entre les crêtes épidermiques ou "derme papillaire" formée de tissu conjonctif lâche renferme tout d'abord des fibres collagènes, fines, isolées et orientées le plus souvent perpendiculairement ou obliquement par rapport au plan de la membrane basale et l'arborisation terminale du réseau élastique, mais aussi les anses capillaires terminales et les terminaisons nerveuses,
- la zone plus profonde ou "derme réticulaire" est formée d'un tissu conjonctif dense où les fibres de collagène plus épaisses en faisceaux et les fibres élastiques s'entrecroisent dans toutes les directions dans des plans grossièrement parallèles à la surface cutanée. Le derme réticulaire contient aussi de petites artérioles et veinules, des petits nerfs, des follicules pilo-sébacés (sauf au niveau des paumes et des plantes) et les canaux excréteurs des glandes sudorales (cf. infra) (fig. 28).

L'hypoderme est constitué de lobes eux-mêmes subdivisés en petits lobules graisseux séparés par des septums interlobulaires conjonctivo-élastiques servant de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme (fig. 29A). L'abondance du tissu adipeux varie avec les habitudes alimentaires, mais aussi les régions du corps et le sexe : chez l'homme, il se situe préférentiellement en position abdominale, alors que chez la femme, il est prédominant sous la ceinture, au niveau des hanches, des cuisses, des fesses ou de la partie basse de l'abdomen.

Cette subdivision du derme et de l'hypoderme en plusieurs régions n'est pas artificielle. Elle correspond à différents phénomènes physiologiques et physiopathologiques eux-mêmes sous-tendus par la vascularisation très systématisée de la peau (cf. infra) (fig. 29B).

LE TISSU CONJONCTIF DU DERME ET DE L'HYPODERME

On trouve dans le derme et l'hypoderme tous les éléments du tissu conjonctif :

Le réseau élastique

Le réseau élastique du derme et de l'hypoderme comprend 3 sortes de fibres : les fibres oxytalanes, les fibres d'élaunine et les fibres élastiques proprement dites, matures.

En microscopie optique, seules les fibres oxytalanes et les fibres élastiques matures sont vues en utilisant des colorations spéciales, comme l'orcéine.

- Les fibres oxytalanes sont situées dans le derme papillaire. Elles forment de fines arborisations perpendiculaires à la jonction dermo-épidermique, visibles uniquement si la coloration par l'orcéine a été précédée d'une oxydation à l'ozone, d'où leur nom.



Fig. 27. Le derme
1 = derme papillaire avec capillaires
2 = partie superficielle du derme réticulaire
Histologie standard en HES

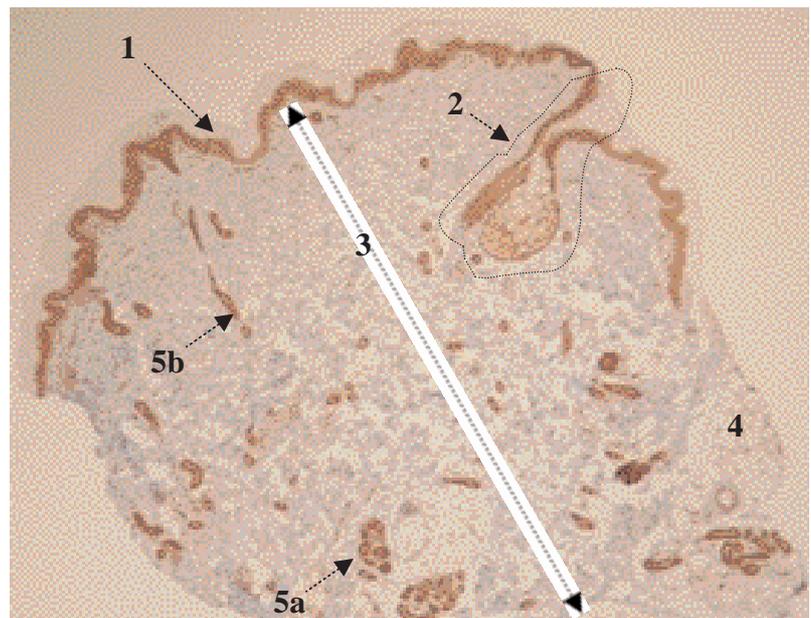


Fig. 28. Derme, hypoderme et annexes épidermiques
1 = épiderme
2 = follicule pilo-sébacé
3 = derme
4 = hypoderme
5 = glandes sudorales eccrines (5a = portion sécrétrice, 5b = portion excrétrice)
Immunomarquage en peroxydase, de la bêta-caténine



29A | 29B

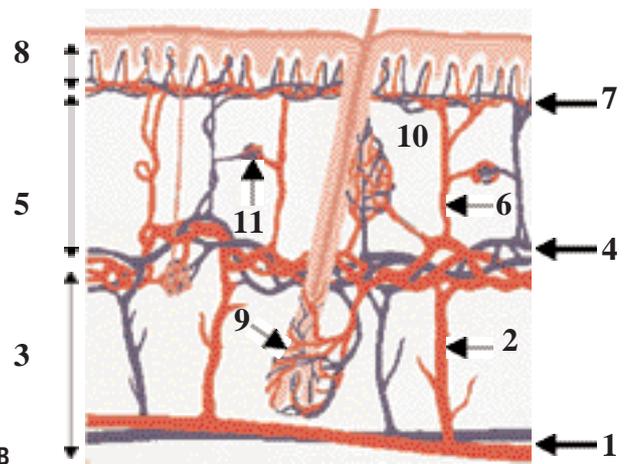


Fig. 29. Vascularisation du derme et de l'hypoderme
A = artériole de moyen calibre (→) dans un septum interlobulaire de l'hypoderme
B = schéma
1 = plexus anastomotique sous-cutané
2 = artère septale traversant l'hypoderme (= 3)
4 = plexus à la jonction hypoderme/derme réticulaire (= 5)

6 = artère traversant le derme réticulaire
7 = plexus à la jonction derme réticulaire/derme papillaire (= 8)
9 = collatérales pour le bulbe pileux
10 = collatérales pour la glande sébacée
11 = glomus anastomotique

– “Les fibres élastiques” sont situées au niveau du derme réticulaire, des septa interlobulaires de l’hypoderme, avec un renforcement autour des follicules pileux, des glandes sébacées et des glandes sudorales ; elles se présentent comme des faisceaux ondulés, parfois anastomosés, situées entre les fibres de collagène (fig. 30).

En microscopie électronique, on peut voir les 3 sortes de fibres du réseau élastique (fig. 31).

– Les fibres élastiques matures du derme réticulaire et de l’hypoderme (fig. 31C) comprennent :

- en leur centre une vaste plage amorphe, claire aux électrons,

- autour de cette plage, un fin manchon de microfibrilles, très denses aux électrons, sans striation périodique qui sont en fait des tubes d’un diamètre d’environ 12 nm,

- au sein de la plage amorphe, de petites zones denses aux électrons également constituées de microfibrilles,

- Les fibres oxytalanes du derme papillaire (fig. 31A) sont exclusivement constituées de microfibrilles.

- Les fibres d’élaunine (fig. 31B) forment un plexus sous-papillaire parallèle à la jonction dermo-épidermique anastomosé avec les fibres élastiques matures et les fibres oxytalanes. Ce sont des fibres élastiques immatures, plus courtes et moins larges que les fibres élastiques matures et avec des plages amorphes moins développées que les zones fibrillaires.

Biochimiquement, les plages amorphes des fibres élastiques matures et des fibres d’élaunine sont constituées d’élastine, alors que les microfibrilles qui leur sont associées et les microfibrilles des fibres oxytalanes, sont principalement constituées de fibrilline 1 et 2.

Les fibres de collagène

En microscopie optique, les fibres communément appelées “fibres de collagène” sont bien vues après coloration standard par hémateïne-éosine-safran (HES) ou un autre trichrome, comme le trichrome de Masson (fig. 32). Elles apparaissent en trousseaux, longs, sinueux et rubanés, jaune-orangés en HES, verts ou bleus en trichrome, d’une longueur indéfinie et d’un diamètre de 0,5 à 40 microns, les trousseaux les plus fins étant trouvés au niveau du derme papillaire et les plus épais au niveau du derme réticulaire profond.

La microscopie électronique, à faible grossissement, retrouve l’organisation en trousseau des “fibres de collagène” (fig. 33A). À fort grossissement en coupe transversale (fig. 33B), le diamètre de ces fibres organisées en larges trousseaux, est mesuré en moyenne à 50 nm. À fort grossissement en coupe longitudinale (figure 33C), ces fibres organisées en larges trousseaux sont de longueur variable, mais présentent toujours une striation transversale, due à l’alternance de bandes claires et de bandes sombres, suivant une périodicité de 67 nm.

“Les fibres de collagène” ainsi définies histologiquement sont constituées de collagènes qui dans la grande famille des collagènes toujours constitués d’une triple hélice α (fig. 34), appartiennent au groupe des “collagènes fibrillaires à striation périodique” (fig. 35). Ce groupe comprend les colla-

gènes I, II, III, V, VI, XII ou XIV. Parmi eux, le derme et l’hypoderme contiennent du collagène I, III et V.

Le collagène I représente 60 à 80 p. 100 des collagènes du derme et de l’hypoderme, le collagène III 15 à 25 p. 100 et le collagène V 2 à 5 p. 100. Le derme contient aussi du collagène VI à proximité des lames basales vasculaires et les collagènes FACIT XII et XIV.

Les fibres de réticuline

Les fibres de réticuline mises en évidence en microscopie optique par des techniques d’imprégnation argentique, correspondent en fait au réseau des fibres isolées de collagène III, au niveau des lames basales de la jonction dermo-épidermique, des vaisseaux, des nerfs et des cellules adipeuses (fig. 36).

Les cellules

Les cellules sont plus abondantes au niveau du derme papillaire que du derme réticulaire. Elles englobent (1) des cellules fixes et (2) des cellules mobiles d’origine hématopoïétique. Les premières sont les fibroblastes (fig. 37) et les adipocytes à vésicule uniloculaire des lobules graisseux (fig. 38). Les secondes sont les mastocytes (fig. 39), les macrophages (fig. 40) et en faible proportion dans les conditions physiologiques des plasmocytes, des lymphocytes et des granulocytes.

La substance fondamentale

La substance fondamentale est essentiellement constituée de mucopolysaccharides acides, en particulier d’acide hyaluronique (mise en évidence par le bleu Alcian et la réaction métachromatique au bleu de toluidine à pH acide).

LES AUTRES ÉLÉMENTS CONSTITUTIFS DU DERME ET DE L’HYPODERME

En plus des constituants du tissu conjonctif (cf. infra), le derme contient des vaisseaux (fig. 27 et 29), des nerfs (fig. 41 et 42) et du tissu musculaire :

- tissu musculaire lisse des muscles arrecteurs des poils (fig. 43) et des plexus musculaires des aréoles mammaires, du pénis, du périnée et du scrotum,

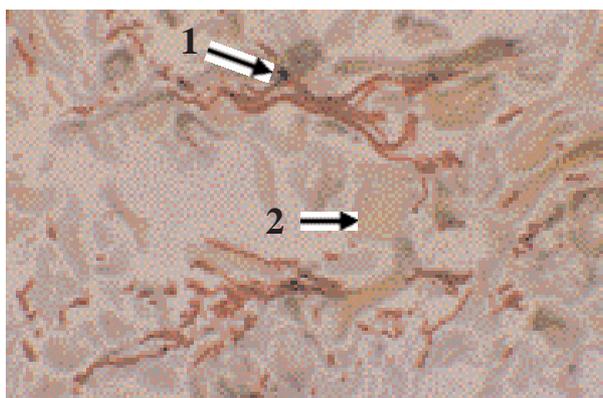
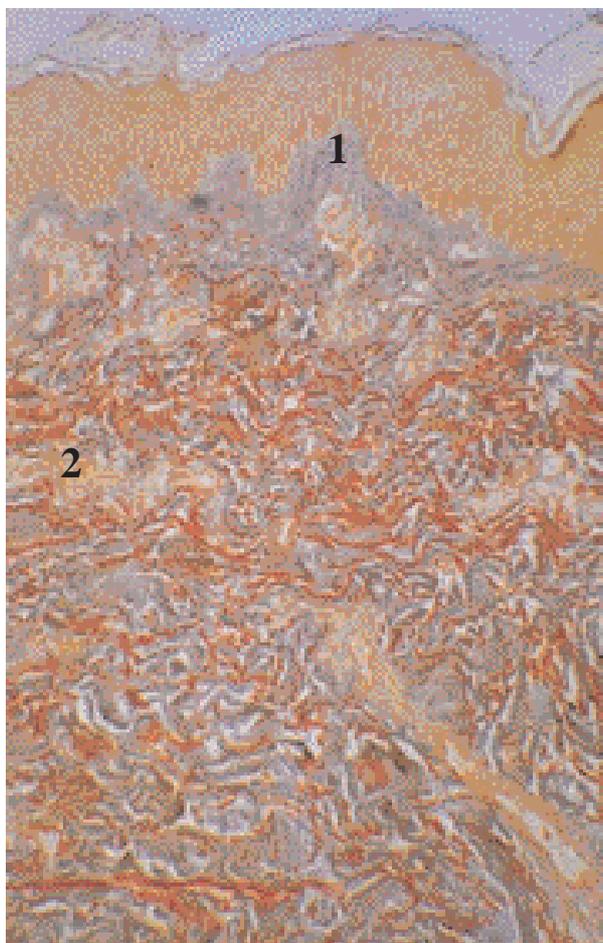
- tissu musculaire strié squelettique au niveau du visage, expansion des muscles peauciers.

Quelques exemples de pathologies du derme et de l’hypoderme

Parmi les pathologies des fibres élastiques qui affectent la peau, mais aussi souvent les autres organes riches en fibres élastiques, on distingue :

- les pathologies en rapport avec les microfibrilles (constituées de fibrilline 1 et de fibrilline 2), au premier rang desquelles se placent le syndrome de Marfan et le vieillissement cutané intrinsèque. Ce dernier doit être distingué du vieillissement extrinsèque dû au tabac ou au soleil qui ne relève pas du même mécanisme,

- les pathologies affectant les plages amorphes d’élastine au premier rang desquelles se situent les *cutis laxa*.



30A
30B

Fig. 30. Fibres élastiques matures en microscopie optique, après coloration par l'orcéine sans oxydation à l'ozone.

A = faible grossissement

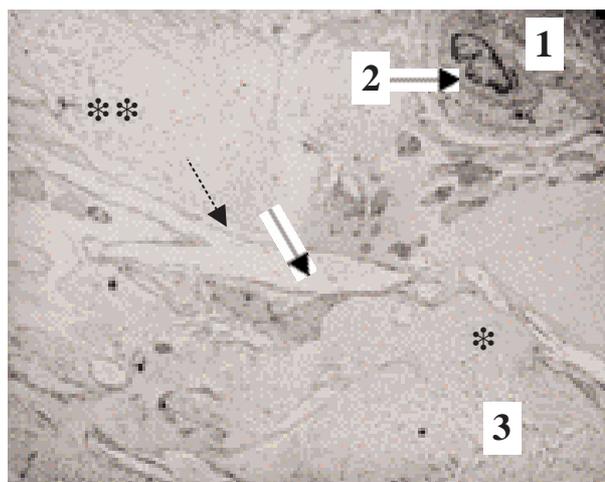
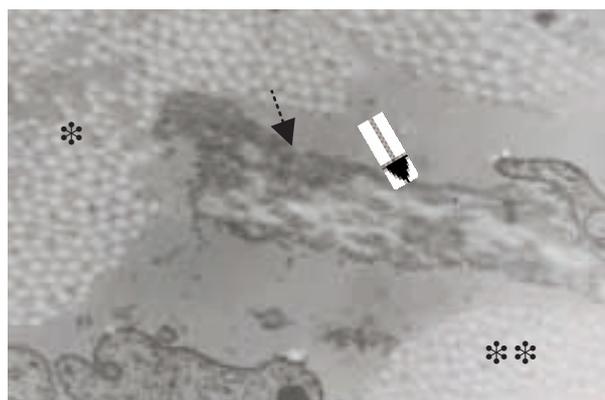
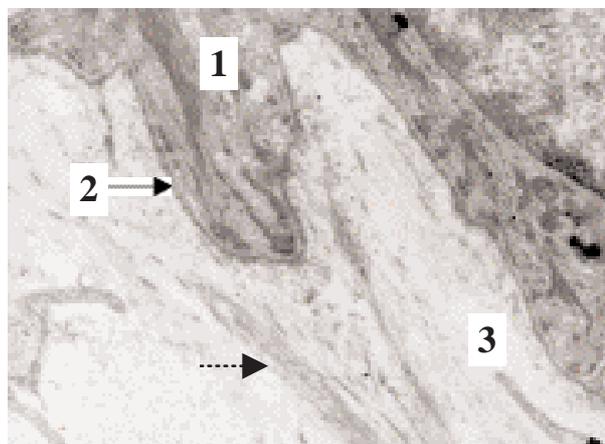
1 = derme papillaire sans fibre élastique mature (fibres oxytalanes non visibles)

2 = derme réticulaire avec fibres élastiques matures rouge-brique ondulant entre les "fibres de collagène"

B = fort grossissement

1 = fibres élastiques matures bifurquées

2 = "fibres de collagène"



31A
31B
31C

Fig. 31. Réseau élastique en microscopie électronique

1 = épiderme

2 = jonction dermo-épidermique

3 = derme

.....▶ = microfibrilles

—▶ = élastine

* et ** = trousseaux de "fibres de collagène"

A = microfibrilles du derme papillaire

B = fibres d'élaunine à la jonction derme papillaire/réticulaire

C = fibres élastiques matures du derme réticulaire

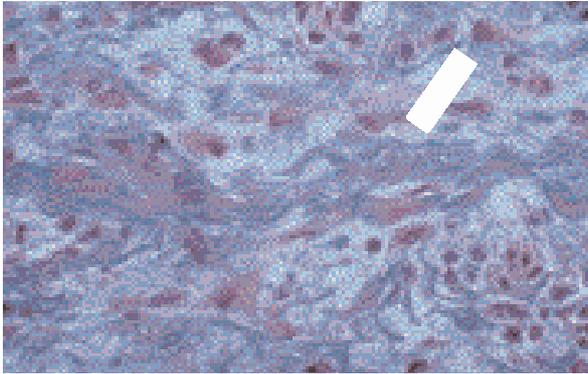
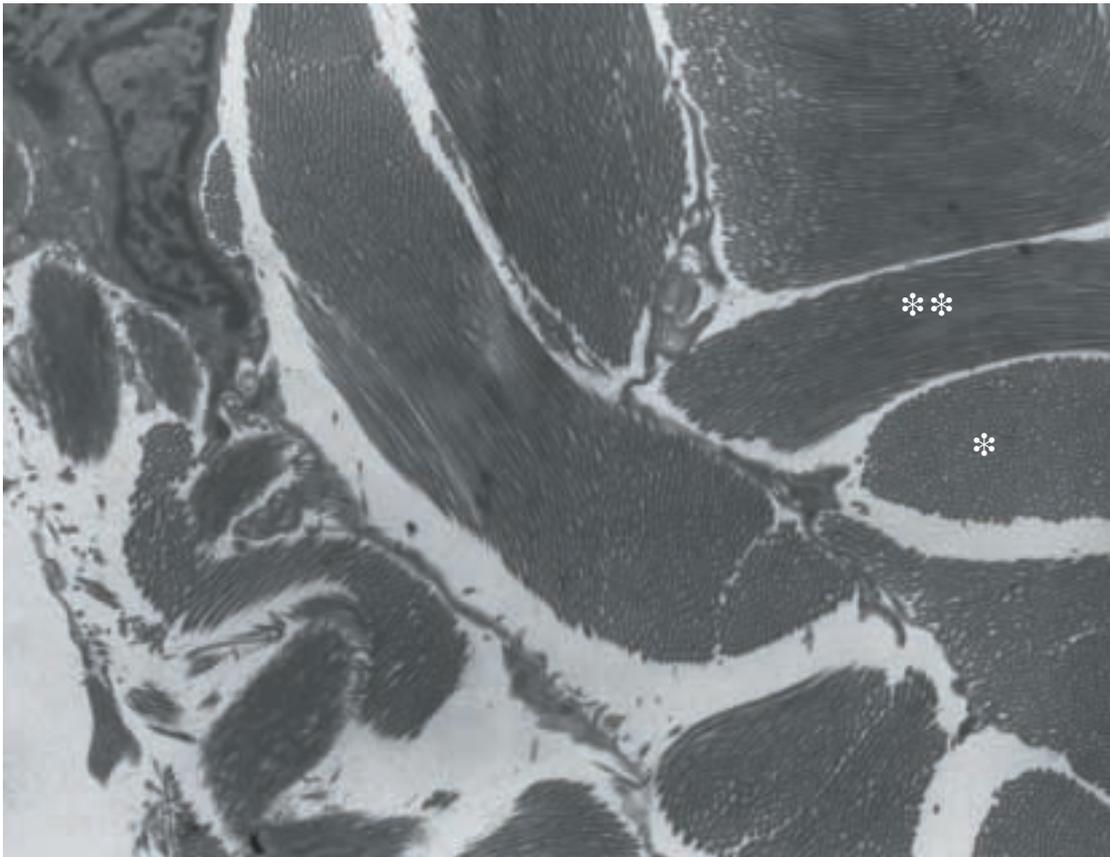
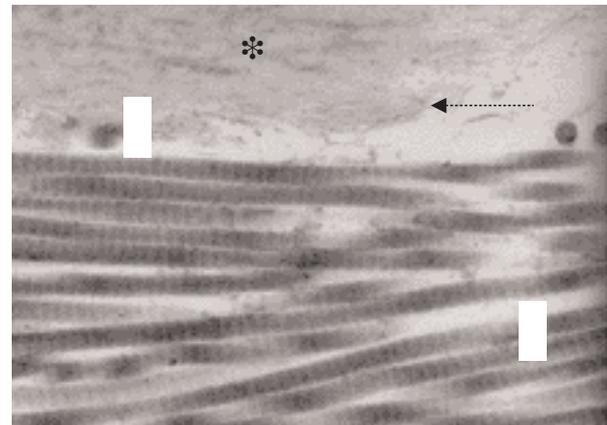
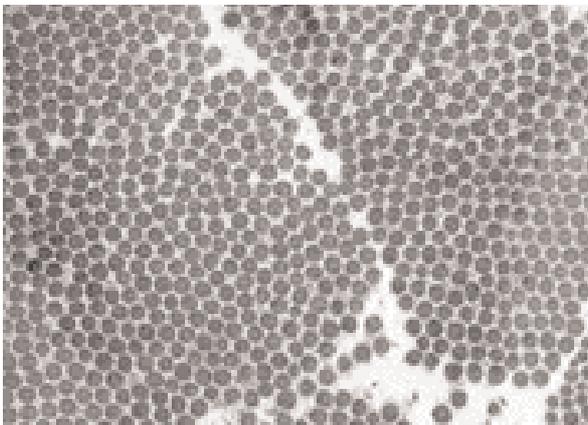


Fig. 32. "Fibres de collagène" en microscopie optique
Trousseau "de fibres de collagène" (—■) ondulant du derme réticulaire
Coupe semi-fine - bleu de toluidine

Fig. 33. "Fibres de collagène" en microscopie électronique
A = faible grossissement montrant l'organisation en trousseaux, dans différentes directions de l'espace
Simple astérisque blanche (*) = coupe transversale
Double astérisque blanche (***) = coupe longitudinale
B = coupe transversale à fort grossissement permettant d'évaluer le diamètre des fibres de collagène (50 nm en moyenne)
C = coupe longitudinale à fort grossissement montrant la striation périodique à 67 nm des fibres de collagène (—■)
Simple astérisque noire (*) = fibre élastique,► = microfibrilles



33A
33B | 33C



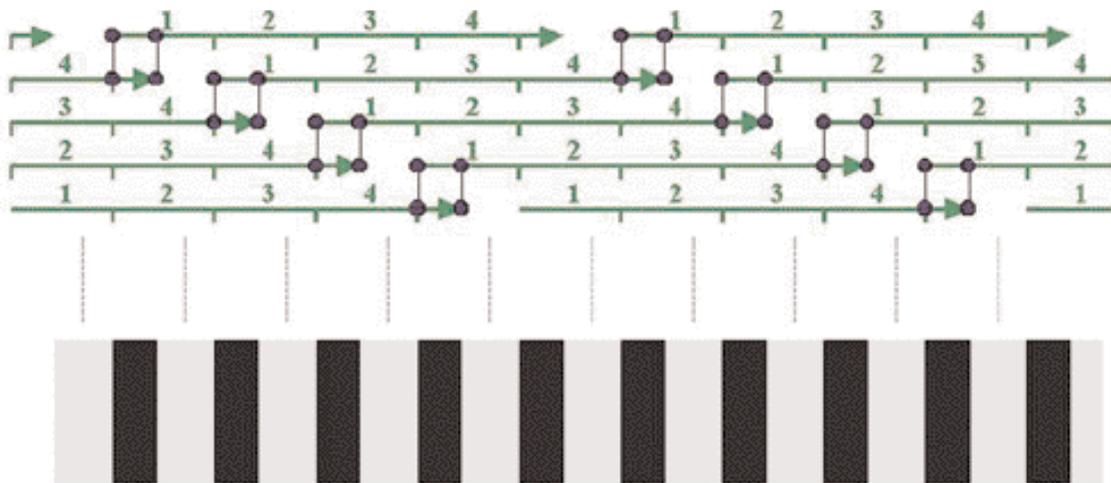


Fig. 35. Le groupe des collagènes fibrillaires à striation périodique
Les molécules de tropocollagène s'assemblent latéralement par des liaisons covalentes entre la queue d'une molécule et la tête d'une autre molécule, en laissant un espace dans le sens de la longueur entre 2 molécules de collagène où se logent les substances utilisées pour contraster les coupes ultra-fines (d'où la striation)

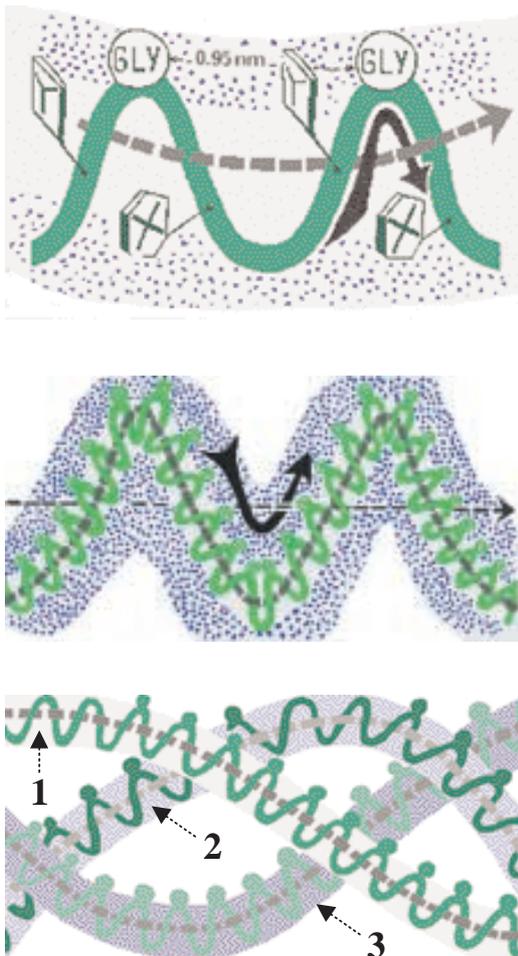
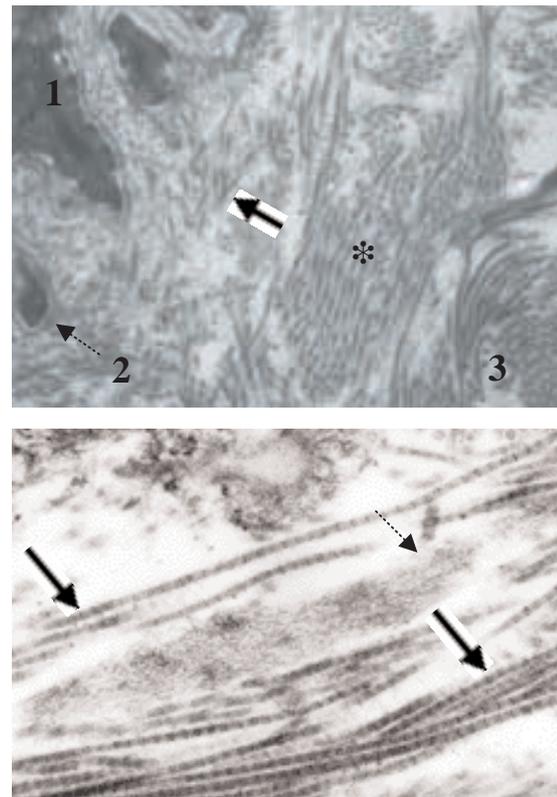


Fig. 34. "La superfamille des collagènes"
A = chaîne alpha, composée d'une succession de triplets Gly-X-Y, enroulée en hélice gauche (↻)
B = super enroulement en hélice droite (↻)
C = triple hélice, constituée de 3 chaînes alpha (1, 2, 3) qui peuvent être de composition chimique différente



34A	36A
34B	36B
34C	

Fig. 36. Les fibres de réticuline
A = faible grossissement
Fibres de "réticuline" organisées en petit trousseau (*) et fibres de "réticuline" isolées (→) à proximité de la jonction dermo-épidermique
1 = épiderme
2 = jonction dermo-épidermique
3 = derme
B = fort grossissement
Striation périodique (⇌) des fibres de "réticuline"
.....> microfibrilles du réseau élastique

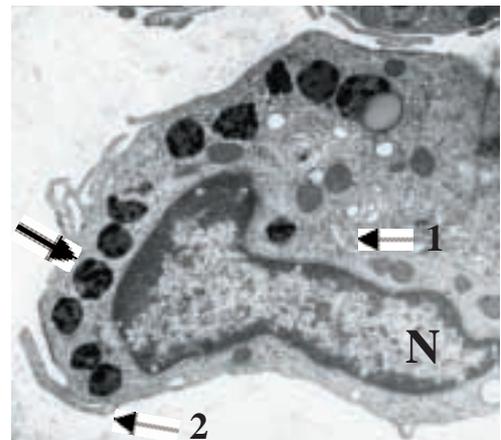
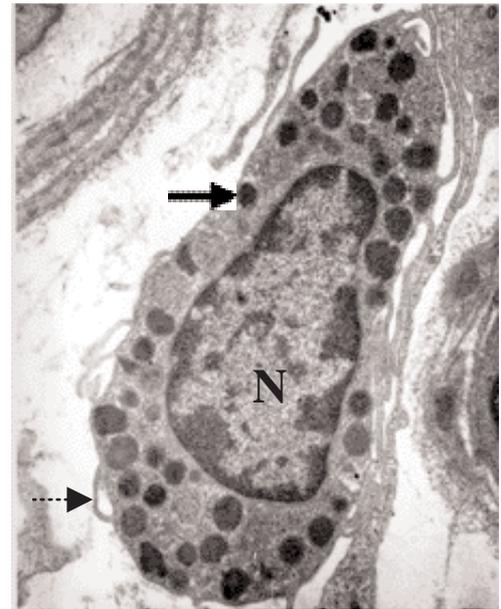
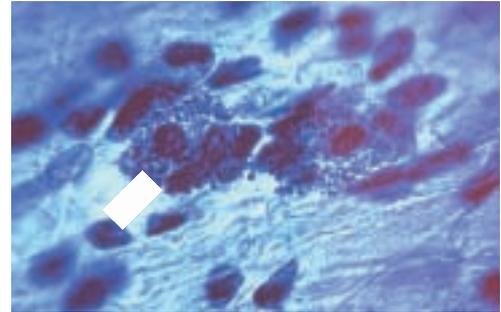
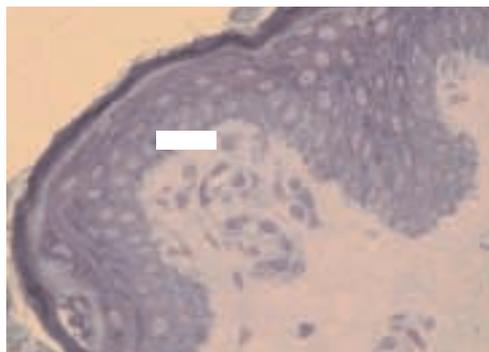
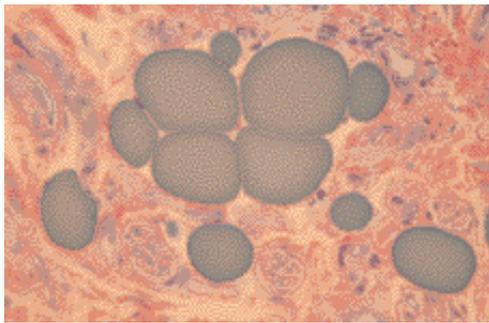
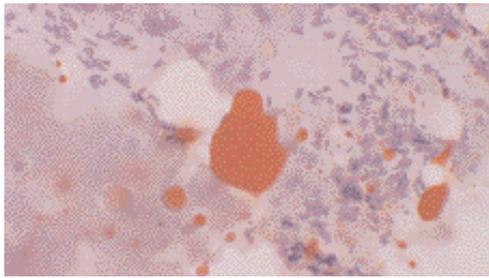
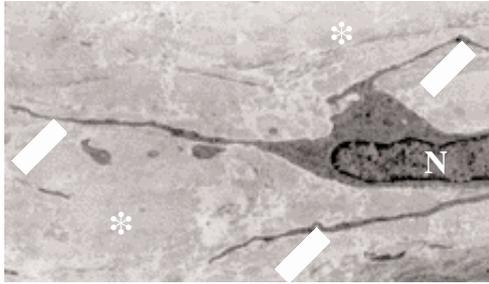


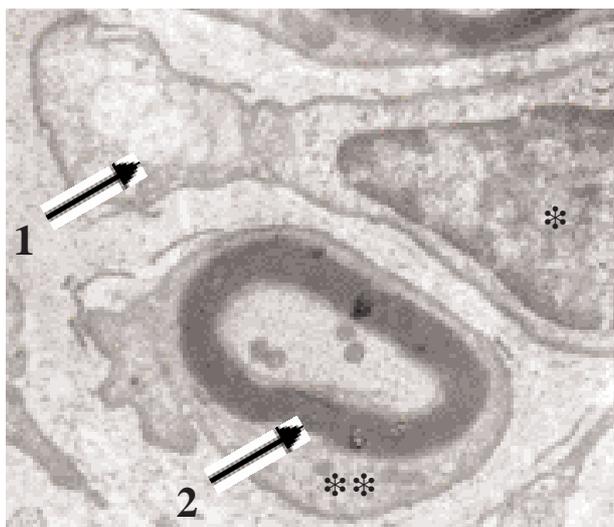
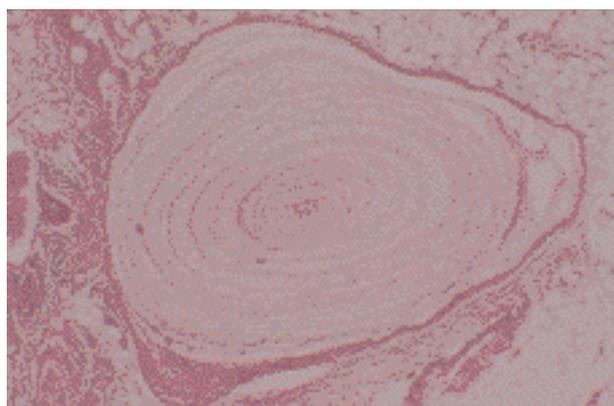
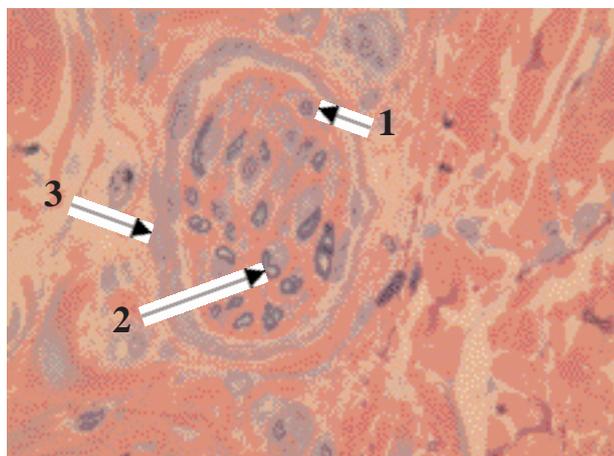
Fig. 37. Fibroblastes en microscopie électronique
Corps cellulaire avec noyau (N) et très longs prolongements (—▶) de fibroblastes, entre les trousseaux de collagène (*)

Fig. 38. Adipocytes
A = coupe en congélation colorée par red oil
B = coupe semi-fine colorée par bleu de toluidine/safranine, après post-fixation à l'acide osmique

Fig. 39. Mastocytes
A = *microscopie optique*
Granulations cytoplasmiques métachromatiques au bleu de toluidine (—▶)
B = *microscopie électronique*
N = noyau unique central, —▶ = granulations,▶ = microvillosités

37	39A
38A	39B
38B	40B
40A	

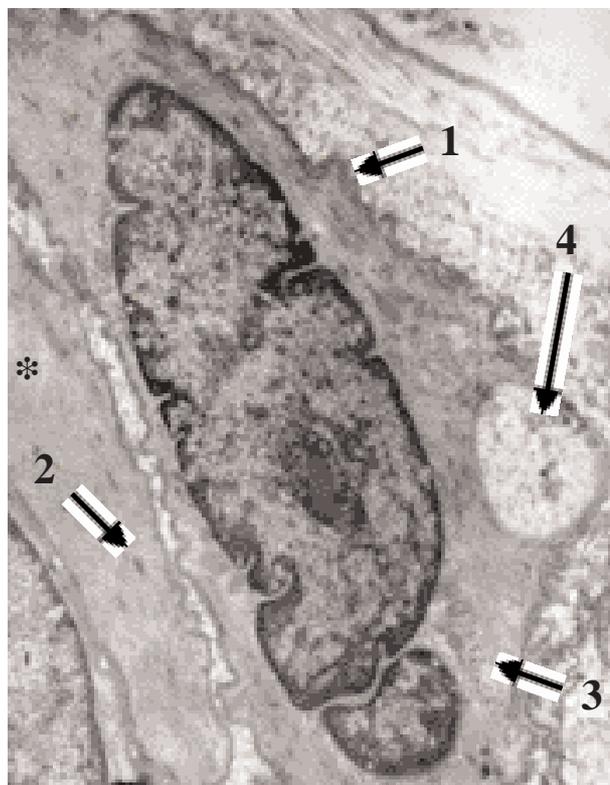
Fig. 40. Macrophages
A = *microscopie optique*
—▶ = macrophages péricapillaires du derme papillaire
B = *microscopie électronique*
Mélanophage = macrophage ayant phagocyté des mélanosomes (—▶)
N = noyau encoché, 1 = appareil de Golgi dans l'encoche nucléaire, 2 = microvillosités



41A	43
41B	42A
42B	

Fig. 41. Terminaisons nerveuses en microscopie optique
A = petites terminaisons nerveuses amyéliniques (1) et myélinisées (2) entourées de cellules périneurales (3) dans le derme réticulaire
B = corpuscule de Pacini

Fig. 42. Terminaisons nerveuses en microscopie électronique
A = faible grossissement
Petites terminaisons nerveuses amyéliniques (1) et myélinisées (2) entourées de cellules périneurales (3) dans le derme réticulaire



B = fort grossissement
Noyau d'une cellule de Schwann (*) encerclant une fibre nerveuse amyélinique (1) et cytoplasme d'une cellule de Schwann (***) formant une gaine de myéline (2)

Fig. 43. Cellule musculaire lisse d'un muscle arrecteur de poil en microscopie électronique
1 = membrane basale, 2 = corps dense cytoplasmique, 3 = organites cellulaires dans l'espace périnucléaire, 4 = terminaison nerveuse, (*) = myofibrilles

Ainsi, devant une suspicion de “maladie du tissu élastique”, l'étude en microscopie électronique du réseau élastique dans la peau permet souvent d'orienter les études génétiques ; en revanche, sauf anomalies majeures, les études en microscopie optique après coloration par l'orcéine sont rarement contributives.

Les syndromes d'Ehlers Danlos (SED) font référence à un groupe hétérogène de maladies héréditaires du tissu conjonctif caractérisés par une hyperélasticité cutanée, une hyperlaxité articulaire et une fragilité des tissus : neuf

formes cliniques ont été reconnues. La majeure partie d'entre elles sont des maladies des collagènes fibrillaires.

Parmi elles, il est maintenant établi que les formes I/II, III/IV et VII sont en rapport avec des mutations sur les gènes codant respectivement pour les collagènes fibrillaires (collagène V, III et I) qui entrent dans la composition des fibres de collagène à striation périodique. Les SED de type IV, en rapport avec des mutations sur les gènes codant pour le collagène III sont particulièrement graves, avec risque de rupture artérielle, de perforations intestinales et utérines, engageant le pronostic vital.