



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



FICHE THÉMATIQUE / *Histopathologie cutanée*

Dermatoses bulleuses jonctionnelles

Subepidermal bullous diseases

M. Battistella, sous l'égide du groupe
d'histopathologie cutanée de la Société
française de dermatologie

Service d'anatomie pathologique, hôpital Saint Louis, AP-HP, 1, avenue Claude-Vellefaux,
75010 Paris, France

Disponible sur Internet le 28 décembre 2010

Une bulle consiste en l'accumulation d'un liquide (sérosité ou exsudat lymphatique) au sein des structures cutanées. On parle de bulle jonctionnelle, ou de bulle sous-épidermique lorsque le mécanisme de formation de la bulle implique un défaut primaire ou secondaire des systèmes de cohésion entre l'épiderme et le derme.

Les dermatoses bulleuses jonctionnelles sont caractérisées cliniquement par la fréquence des bulles tendues.

Structure de la jonction dermo-épidermique et niveaux de clivage

L'adhérence entre l'épiderme et le derme est sous la dépendance de la membrane basale épidermique, structure complexe composée de différents collagènes, de protéoglycanes, de glycoprotéines et de protéines. Les différents composants de la membrane basale sont principalement produits par les kératinocytes. En microscopie électronique, on sépare schématiquement la membrane basale épidermique en *lamina lucida* (partie superficielle, claire) et *lamina densa* (partie profonde, électron-dense).

En considérant les différents composants qui participent à l'adhésion dermo-épidermique du haut vers le bas, nous retiendrons quelques acteurs principaux :

- au niveau du kératinocyte basal :
 - les protéines intra cytoplasmiques BP230 et plectine, qui amarrent les kératines 5 et 14 du cytosquelette kératinocytaire au complexe hémidesmosomal,
 - les protéines transmembranaires BP180 et intégrine $\alpha\beta4$, qui sont les constituants essentiels des hémidesmosomes ;
- au niveau de la *lamina lucida* (partie claire de la membrane basale en microscopie électronique) : les filaments d'ancrage (laminine 5, domaine extracellulaire de BP180) ;
- au niveau de la *lamina densa* :
 - les laminines, principalement de type 5 et 6,
 - le collagène de type IV ;
- au niveau du derme superficiel : le collagène de type VII, fibre d'ancrage entre le derme superficiel et le réseau moléculaire de la membrane basale.

On peut donc distinguer au moins trois groupes de dermatoses selon le niveau précis de clivage au sein de cette « zone de la jonction dermo-épidermique » :

- les bulles intrabasales : clivage par atteinte des constituants des kératinocytes basaux (le pôle inférieur des kératinocytes peut rester attaché au plancher de la bulle) ;
- les bulles jonctionnelles vraies : clivage dans la *lamina lucida* ;

Adresse e-mail : maxime.battistella@sls.aphp.fr

- les bulles dystrophiques, ou sous-épidermiques vraies : clivage sous la *lamina densa* (altération des fibres d'ancrage – collagène VII).

Moyens d'étude des maladies bulleuses jonctionnelles en anatomie pathologique

L'examen cytologique (cytodiagnostic de Tzanck) réalisé sur le plancher d'une érosion post-bulleuse est rarement utilisé, et n'a pas d'indication dans le cadre des dermatoses bulleuses jonctionnelles.

L'examen histologique permet de porter le diagnostic de dermatose bulleuse de la jonction, et d'orienter sur le mécanisme selon l'infiltrat inflammatoire, les anomalies vasculaires, ou les signes d'autres affections associées. Il montre typiquement un espace clair sous-épidermique, contenant des cellules inflammatoires en nombre variable. Le toit de la bulle est constitué par l'épiderme, et le plancher par le derme (Fig. 1).

L'immunofluorescence directe (IFD) réalisée en peau péribulleuse permet de détecter des dépôts d'IgG, IgA, IgM ou de fractions du complément, et ainsi de diagnostiquer la majorité des bullozes auto-immunes jonctionnelles. Certaines affections peuvent cependant avoir un aspect histologique et en IFD similaire. La réalisation d'une IFD sur peau clivée au NaCl, indirecte (sur peau humaine clivée, œsophage de singe, etc), ou d'une immunomicroscopie électronique peut alors être utile pour mieux localiser le site de fixation des auto-anticorps.

Causes des dermatoses bulleuses jonctionnelles

Mécaniques

Un aspect de décollement sous-épidermique avec clivage dans le derme superficiel peut survenir dans des lésions mécaniques par succion (forces de cisaillement).

Un œdème interstitiel massif du derme superficiel diminue la cohérence des fibres et peut aboutir à la formation d'une bulle. Un tel aspect existe dans les bulles sur lymphœdème massif, les bulles du syndrome de Sweet, du syndrome de Wells, des réactions œdémateuses sur piqûre d'insecte, des érysipèles, des lucites polymorphes, des urticaires bulleuses, et des mastocytoses bulleuses.

Les brûlures thermiques ou électriques et la cryothérapie peuvent s'accompagner de bulles sous-épidermiques. La nécrose épidermique associée et le contexte orientent le diagnostic.

Auto-immunes

Ce groupe comprend les pemphigoïdes (bulleuse, gestationnelle, cicatricielle), l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA), la dermatite herpétiforme, la dermatose à IgA linéaire (DIGAL), le lupus bulleux et le lichen pemphigoïde. Ces maladies partagent histologiquement un clivage sous-épidermique ; elles diffèrent par l'infiltrat inflammatoire associé et l'aspect en IFD :

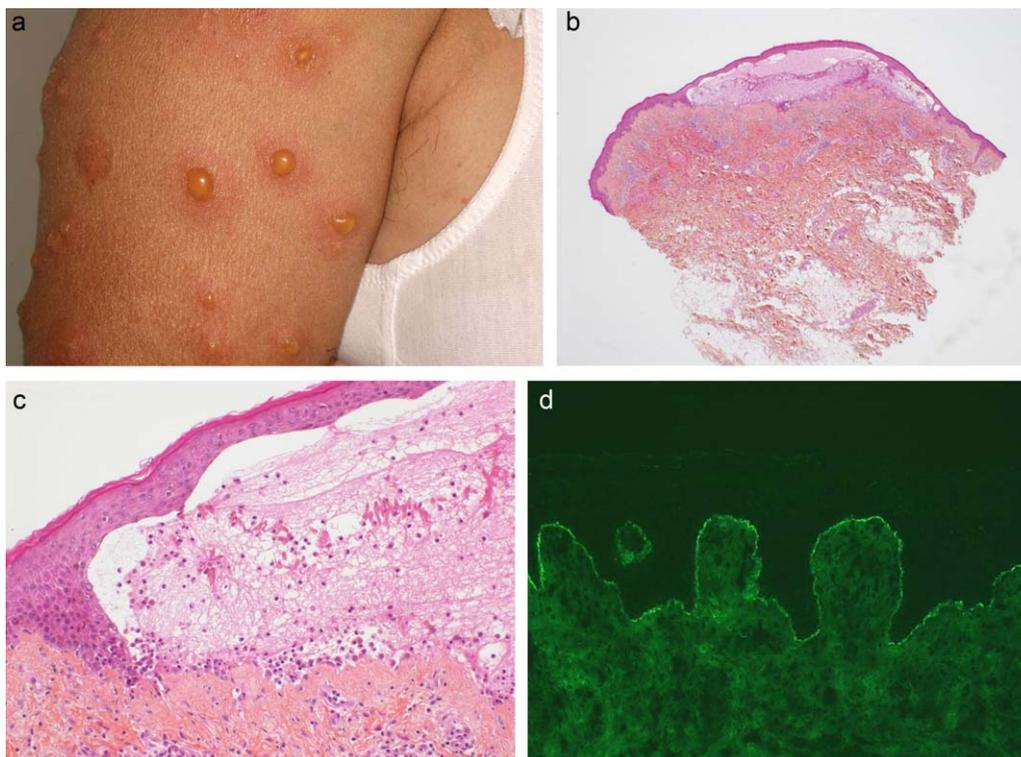


Figure 1. Pemphigoïde bulleuse ; a : bulles tendues sur fond inflammatoire urticarien ; b : décollement sous-épidermique (HE, $\times 25$) ; c : polynucléaires éosinophiles, lymphocytes et fibrine dans la bulle (HE, $\times 200$) ; d : dépôt linéaire d'IgG le long de la membrane basale épidermique (IFD).

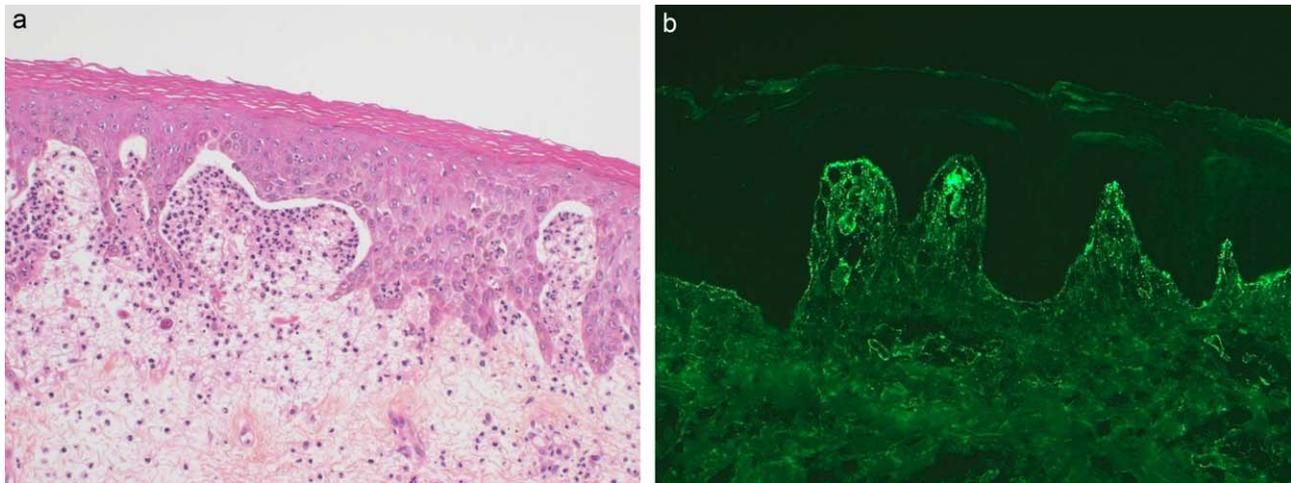


Figure 2. Dermatite herpétiforme ; a : amas de polynucléaires neutrophiles dans les papilles dermiques et décollement sous-épidermique au sommet des papilles (HE, $\times 200$) ; b : dépôts granuleux d'IgA dans les papilles dermiques (IFD).

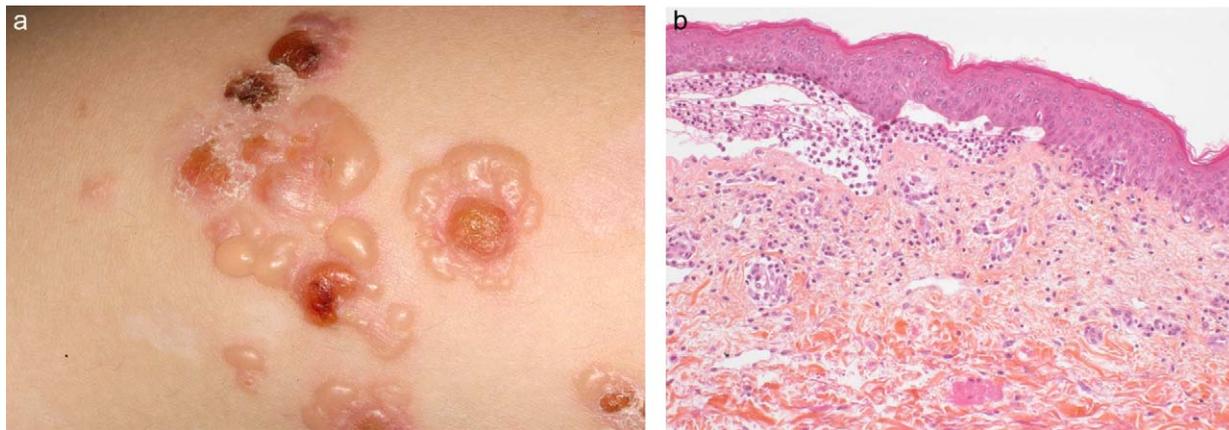


Figure 3. Dermatose à IgA linéaires ; a : bulles tendues en rosette sur fond peu inflammatoire ; b : bulle sous-épidermique à polynucléaires neutrophiles (HE, $\times 100$).

- pemphigoïde bulleuse et gestationis : infiltrat à polynucléaires éosinophiles et dépôts linéaires de C3 et d'IgG (antigène cible BP180 ou BP230) (Fig. 1) ;
- pemphigoïde cicatricielle : le clivage sous-épidermique s'étend aux annexes (poils et canaux eccrines) ; l'infiltrat mêle polynucléaires éosinophiles et neutrophiles. Dépôts linéaires d'IgG et C3 (antigène cible BP180 ou laminine 5) ;
- EBA : bulle peu ou pas inflammatoire ; dépôts linéaires d'IgG ou C3 (antigène cible collagène VII). En peau clivée, le marquage est situé sur le versant dermique ;
- dermatite herpétiforme : décollement commençant au sommet des papilles dermiques, associé à des micro-abcès papillaires de polynucléaires neutrophiles ; dépôts granuleux d'IgA \pm C3 au sommet des papilles. (Fig. 2) ;
- DIGAL : infiltrat à polynucléaires neutrophiles en margination le long de la basale ; dépôts linéaires d'IgA (antigène cible : BP180, BP230 ou collagène VII) (Fig. 3) ;
- le lupus bulleux et le lichen pemphigoïde sont très rares. Ils associent les signes histologiques de la maladie *princeps* (lupus ou lichen) à une bulle sous-épidermique avec présence d'auto-anticorps ciblant respectivement le collagène VII et BP180/BP230.

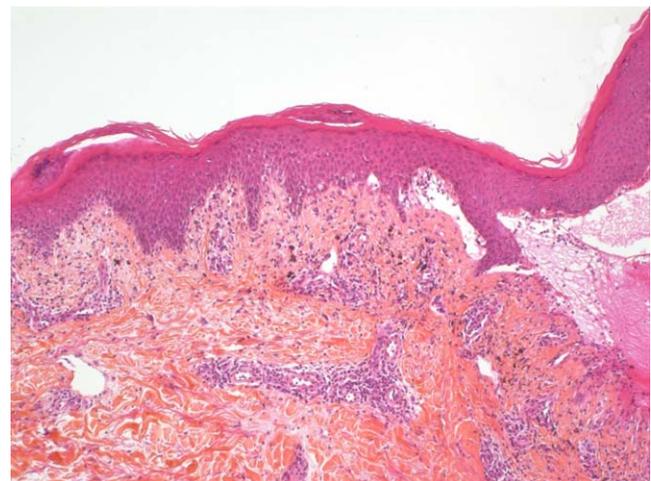


Figure 4. Lichen bulleux. Les altérations de l'interface dermo-épidermiques habituelles (partie gauche) s'intensifient et aboutissent au décollement épidermique (partie droite) (HE, $\times 100$).

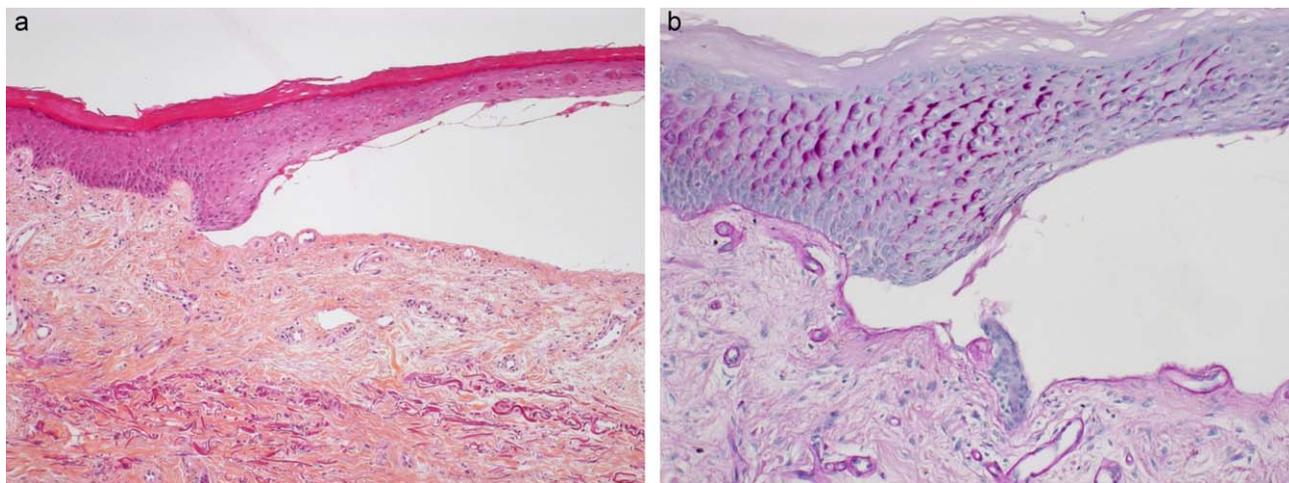


Figure 5. Porphyrie cutanée tardive ; a : décollement sous-épidermique non inflammatoire (HE, $\times 100$) ; b : le PAS souligne un épaississement des parois des capillaires dermiques et de la basale épidermique (PAS, $\times 200$).

Toxiques

La nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) est caractérisée par une nécrose en bloc de l'épiderme et un décollement sous-épidermique, avec des infiltrats inflammatoires discrets.

L'érythème pigmenté fixe peut être bulleux. On voit alors une atteinte de l'interface dermo-épidermique majeure, associant des nécroses kératinocytaires basales confluentes et une vacuolisation kératinocytaire, aboutissant à un décollement. Les infiltrats inflammatoires associés sont importants et comportent des lymphocytes, neutrophiles et éosinophiles, ainsi que des mélanophages s'accumulant au fil des poussées.

Dermites de l'interface

Comme dans l'érythème pigmenté fixe, d'autres dermites de l'interface, lorsqu'elles sont intenses, peuvent donner des lésions bulleuses, sous-épidermiques cliniquement et histologiquement. Le mécanisme repose ici sur la destruction de la couche basale des kératinocytes et non un mécanisme auto-immun. C'est le cas dans certains lichens plans (dits lichen bulleux) (Fig. 4) et surtout dans l'érythème polymorphe.

Métaboliques

La porphyrie cutanée tardive : les porphyrines s'accumulent dans la peau, et sous l'action des UV produisent des dégâts tissulaires. La bulle est sous-épidermique, à toit épidermique intact, et son plancher conserve un relief papillaire (Fig. 5). La membrane basale épidermique ainsi que les parois des capillaires dermiques sont épaissies, PAS positives (Fig. 5). Il n'y a pas de réaction inflammatoire. L'IFD peut révéler des dépôts variables d'IgG et C3 sur la membrane basale et les parois des capillaires.

La bullose du diabétique : les modifications de la glycosylation des collagènes diminuent la résistance des fibres d'ancrage de la jonction. Des microtraumatismes produisent ainsi des bulles jonctionnelles, non inflammatoires. Les parois des capillaires sont épaissies, PAS positives, caractéristiques de la microangiopathie diabétique.

Génodermatoses

Il s'agit des épidermolyses bulleuses héréditaires. En histologie standard, elles sont caractérisées par un clivage dans la zone de la jonction, avec un toit épidermique conservé, et très peu d'inflammation. La classification précise de l'affection repose ensuite sur le tableau clinique et la détermination du niveau exact de clivage, dépendant du défaut génétique sous-jacent :

- épidermolyses bulleuses simples : clivage dans les kératinocytes basaux (anomalie des kératines 5 ou 14) ;
- épidermolyses bulleuses jonctionnelles : clivage dans la *lamina lucida* (groupe hétérogène d'anomalie de la laminine 5, de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$, de BP180) ;
- épidermolyses bulleuses dystrophiques : clivage dermique superficiel sous la *lamina densa* (anomalie du collagène VII).

Dans ces maladies rares du nouveau-né, l'immunohistochimie, l'IFD et la microscopie électronique permettent de préciser le diagnostic, et ainsi le pronostic, qui peut aller de la bénignité aux formes rapidement létales.

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a pas de conflit d'intérêt à déclarer concernant ce manuscrit.