



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



FICHE THÉMATIQUE / DERMATOPATHOLOGIE

L'acantholyse



Acantholysis

A. Welfringer-Morin^a, M. Battistella^{a,*},^b

^a Service de pathologie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

^b Université Paris 7, UMR-S1165 Inserm, 75010 Paris, France

Disponible sur Internet le 5 août 2017

Définition et rappel physiopathologique

L'acantholyse est définie en histopathologie par la perte de cohésion interkératinocytaire par rupture des liens intercellulaires.

Au sein de l'épiderme, il existe deux types de système d'adhésion :

- l'adhésion du kératinocyte à la matrice extracellulaire qui lie les kératinocytes basaux à la membrane basale, assurée par les hémidesmosomes ;
- l'adhésion cellulaire interkératinocytaire assurée par les desmosomes : les desmosomes possèdent des molécules transmembranaires (desmogléines et desmocollines) et des molécules constituant une plaque intracellulaire (desmoplakines, plakophilines, plakoglobines, envoplakines et périplakines). La desmogléine 3 est une glycoprotéine desmosomale que l'on trouve dans les muqueuses malpighiennes non kératinisées et dans la partie inférieure de l'épiderme alors que la desmogléine 1 est principalement exprimée dans la couche granuleuse de l'épiderme.

Dans l'acantholyse, c'est l'adhésion interkératinocytaire, et donc les desmosomes, qui sont altérés.

Cette anomalie d'adhésion interkératinocytaire peut être intrinsèque (défaut structural du kératinocyte, inné

ou acquis) ou extrinsèque, du fait de facteurs externes à l'épiderme qui lésent les systèmes d'adhésion kératinocytaires. L'acantholyse aboutit à la formation de cellules acantholytiques qui sont des kératinocytes à cytoplasme arrondi et acidophile contenant un noyau viable, libres à l'intérieur de vésicules intra-épidermiques.

Ce signe histopathologique est rencontré dans de nombreuses affections, d'origine tumorale, infectieuse, inflammatoire non infectieuse, ou génétique.

Les dermatoses avec acantholyse seront au mieux diagnostiquées sur une biopsie cutanée, mais elles peuvent bénéficier de l'orientation diagnostique rapide d'un cytodagnostic de Tzanck. En effet, le grattage du fond d'une lésion vésiculeuse, bulleuse ou érosive emportera les cellules acantholytiques, qui seront détectées à l'examen microscopique. Cette technique reste utile pour le diagnostic rapide des infections cutanées virales herpétiques (HSV ou VZV).

Affections cutanées avec acantholyse

Proliférations tumorales

Les tumeurs cutanées pouvant être le siège d'acantholyse sont peu rapportées dans la littérature, même si elles sont bien connues des dermatopathologistes. Les mécanismes de survenue de l'acantholyse dans les tumeurs sont d'ailleurs

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : maxime.battistella@aphp.fr (M. Battistella).

peu étudiés et peu décrits. Dans le carcinome épidermoïde acantholytique, il est fait l'hypothèse d'une perte d'expression d'une protéine desmosomale entraînant un trouble de l'adhésion interkératinocytaire [1]. Pour la kératose séborrhéique acantholytique, un facteur traumatique est évoqué.

Acanthome acantholytique

Cliniquement, cette tumeur bénigne est papuleuse ou nodulaire kératosique siégeant préférentiellement sur le tronc. Il s'agit d'une prolifération épidermique localisée avec hyperkératose, acanthose et une acantholyse du corps muqueux sans dyskératose (Fig. 1). C'est le caractère bien limité microscopiquement et isolé cliniquement de la lésion qui permet de faire le diagnostic.

Dyskératome verruqueux

C'est une tumeur bénigne rare, papulo-nodulaire à centre ombiliqué siégeant préférentiellement sur la tête et le cou, d'origine folliculaire [2]. La prolifération épithéliale est comblée par un bouchon corné et contient des fentes suprabasales avec de nombreuses cellules acantholytiques et dyskératosiques (Fig. 2).

Kératose pré-carcinomeuse et carcinome épidermoïde acantholytiques

Les kératoses pré-carcinomeuse sont assez souvent acantholytiques au microscope, la perte de contact interkératinocytaire survenant dans les couches basales et suprabasales, au niveau des kératinocytes atypiques.

La variante acantholytique du carcinome épidermoïde est rare, caractérisée par une prolifération invasive en massifs

acantholytiques et cellules isolées (Fig. 3). L'acantholyse peut donner à la prolifération un aspect pseudo-glandulaire. Cette variante acantholytique du carcinome épidermoïde serait un critère de mauvais pronostic [3], mais cette affirmation est aujourd'hui contestée.

Kératose séborrhéique acantholytique

La kératose séborrhéique est la tumeur épidermique la plus fréquente. Lorsque la kératose séborrhéique est irritée, on peut observer des modifications histologiques : œdème intercellulaire, maturation malpighienne, exocytose lymphocytaire intratumorale, et acantholyse [4].

Dermatoses non tumorales avec acantholyse

L'acantholyse se trouve le plus souvent dans des maladies cutanées non tumorales, avec différents mécanismes physiopathologiques : origine auto-immune, trouble intrinsèque de l'adhésion inter-kératinocytaire, ou origine infectieuse le plus souvent.

Acantholyse d'origine auto-immune

Les maladies bulleuses auto-immunes avec acantholyse regroupent les différents types de pemphigus auto-immuns et ont un mécanisme commun de destruction du complexe desmosomal suite à la fixation d'un anticorps dirigé contre une ou plusieurs molécules de ce complexe.

Les pemphigus auto-immuns sont classés en fonction de la clinique, de la microscopie, des données de l'immunofluorescence directe (IFD), et des explorations biologiques (immunofluorescence indirecte, Elisa, ou immunoblot/immunofixation).

Les pemphigus profonds sont caractérisés par un clivage acantholytique dans la couche suprabasale de l'épiderme.

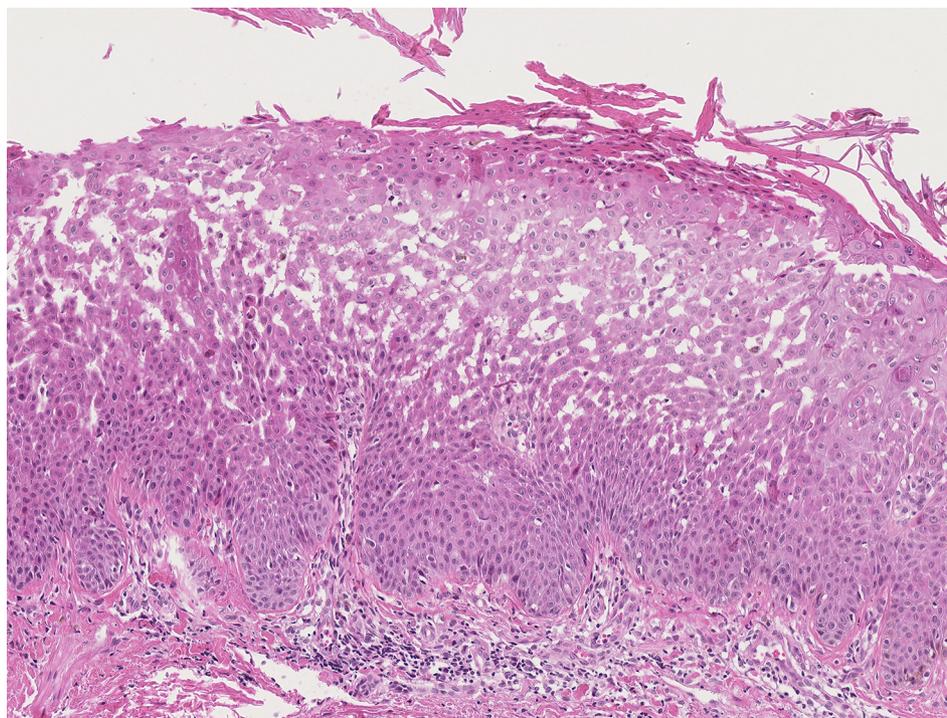


Figure 1. Acanthome acantholytique.

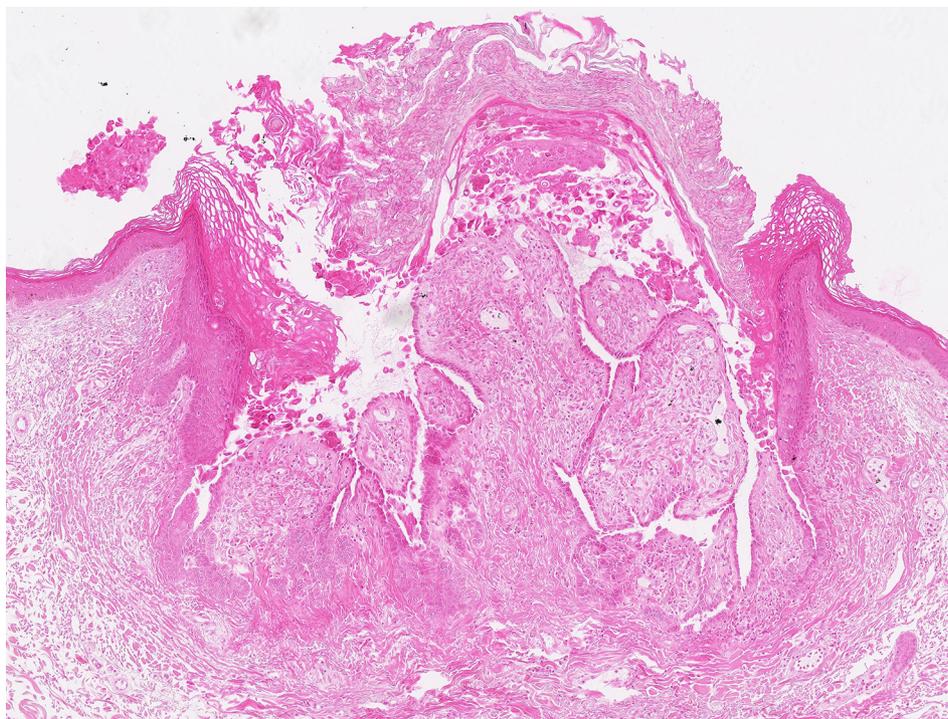


Figure 2. Dyskératome verruqueux.

Les érosions prédominent aux muqueuses et les lésions bulleuses cutanées, flasques et fragiles qui laissent place à des placards érosifs et croûteux. Au microscope, l'acantholyse est souvent au premier plan, et peut se prolonger dans les follicules pileux (Fig. 4). Le plancher de la bulle conserve une rangée de kératinocytes basaux réalisant une image en

« pierres tombales ». Le clivage et l'acantholyse dans la partie profonde de l'épiderme sont expliqués par la cible antigénique (desmoglénine 3), qui est localisée préférentiellement dans la partie basale de l'épiderme.

L'acantholyse est rarement absente sur les biopsies de pemphigus. C'est parfois le cas dans les pemphigus

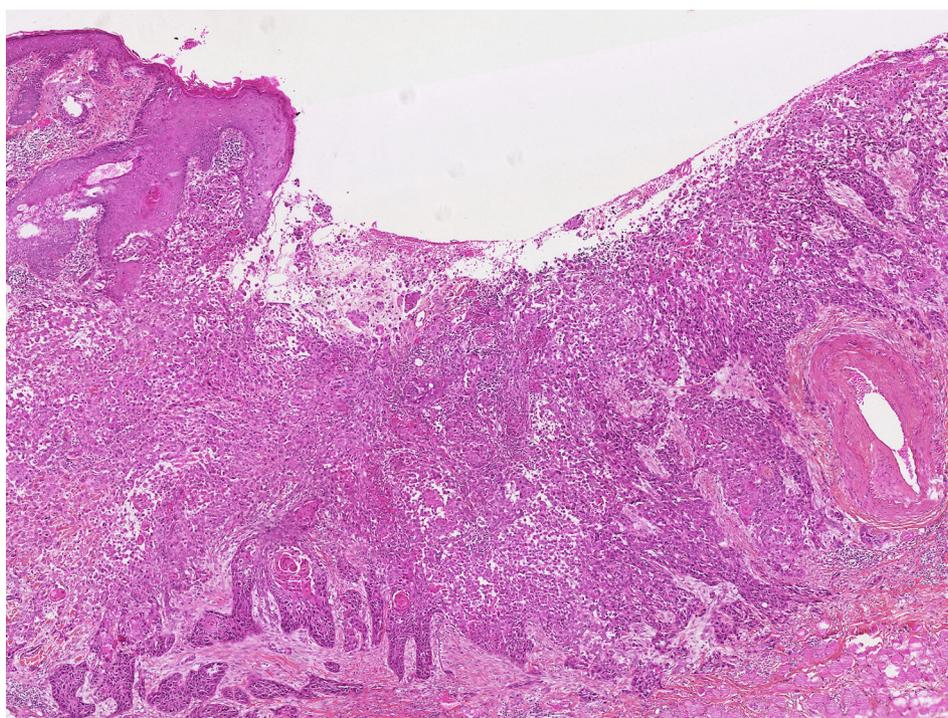


Figure 3. Carcinome épidermoïde acantholytique.

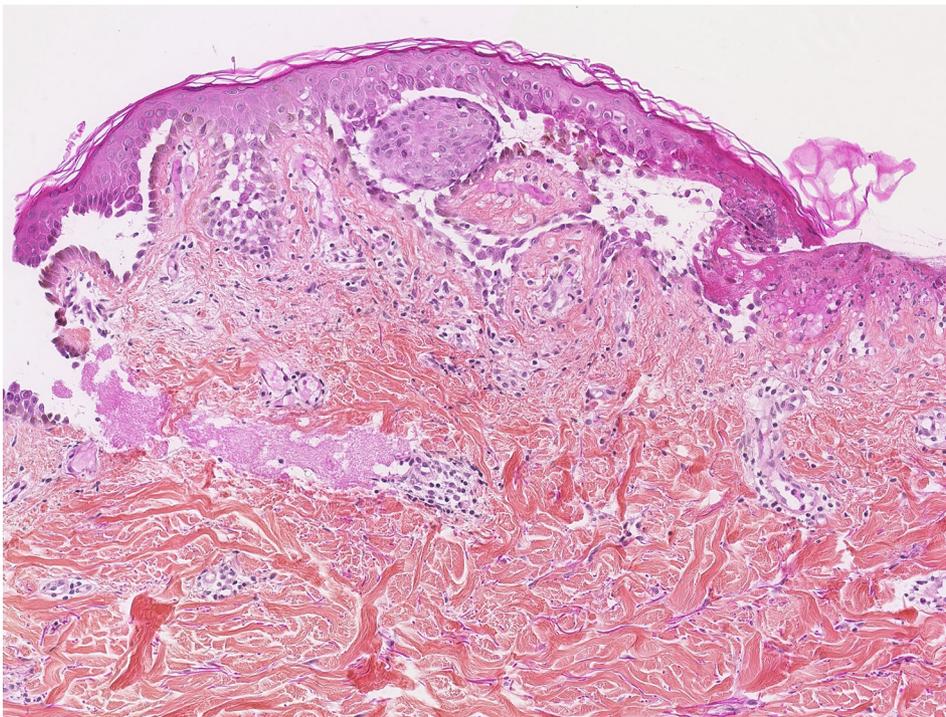


Figure 4. Pemphigus profond.

végétants avec hyperplasie épidermique, ou dans certaines lésions débutantes avec image histologique de spongiose à neutrophiles ou éosinophiles.

Les pemphigus superficiels sont caractérisés par un clivage acantholytique dans la couche granuleuse et le haut de la couche épineuse. On en distingue 3 types cliniques (foliacé, séborrhéique et érythémateux) qui sont indistinguables sur le plan histologique. Le décollement bulleux est superficiel, au sein de la couche granuleuse. La bulle contient de la fibrine, quelques neutrophiles

parfois, et des kératinocytes acantholytiques (Fig. 5). Dans les lésions les plus anciennes, l'épiderme devient hyperplasique. Les cellules acantholytiques ont des noyaux hyperbasophiles et peuvent parfois ressembler aux « grains » dyskératosiques de la maladie de Darier. Là encore, les lésions précoces peuvent consister en une spongiose à éosinophiles, sans acantholyse. L'antigène cible est ici la desmogléine 1 (principalement exprimée dans la couche granuleuse de l'épiderme).

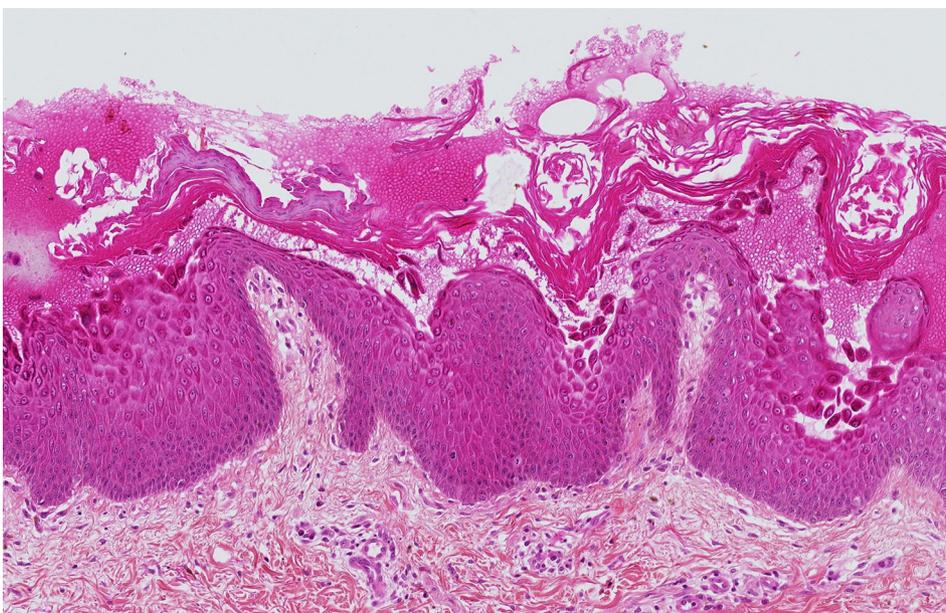


Figure 5. Pemphigus superficiel.

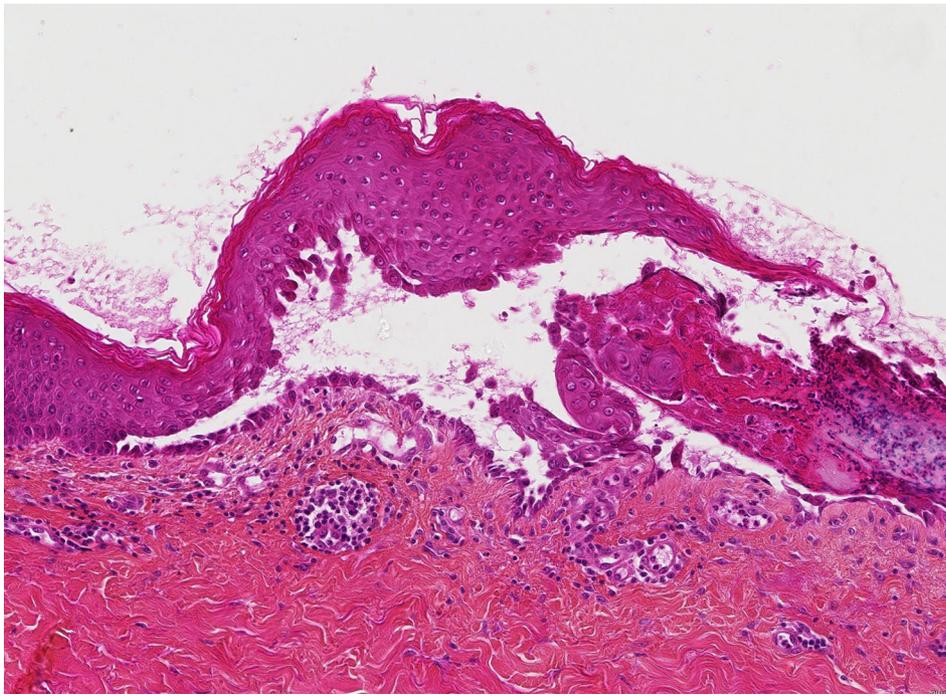


Figure 6. Pemphigus paranéoplasique.

Le pemphigus paranéoplasique a des aspects cliniques et histologiques polymorphes. Les lésions cutanées peuvent être des plaques lichénoïdes, des décollements épidermiques bulleux avec érosions, des lésions en cocarde évoquant un érythème polymorphe. L'acantholyse est typiquement suprabasale mais pas toujours présente (Fig. 6). Parfois la dermatite de l'interface est au premier plan (infiltrat lymphocytaire en bande sous-épidermique, nécrose et vacuolisation kératinocytaire basale).

Le pemphigus herpétiforme qui en clinique se manifeste par des lésions vésiculeuses en plaques symétriques très prurigineuses associe au microscope une acantholyse et une spongiose à éosinophiles ou neutrophiles (Fig. 7).

Le pemphigus à IgA a une histologie de spongiose à neutrophiles avec acantholyse au sein du corps muqueux, et au maximum un aspect de pustule neutrophilique intra-épidermique. Le diagnostic différentiel est difficile avec la

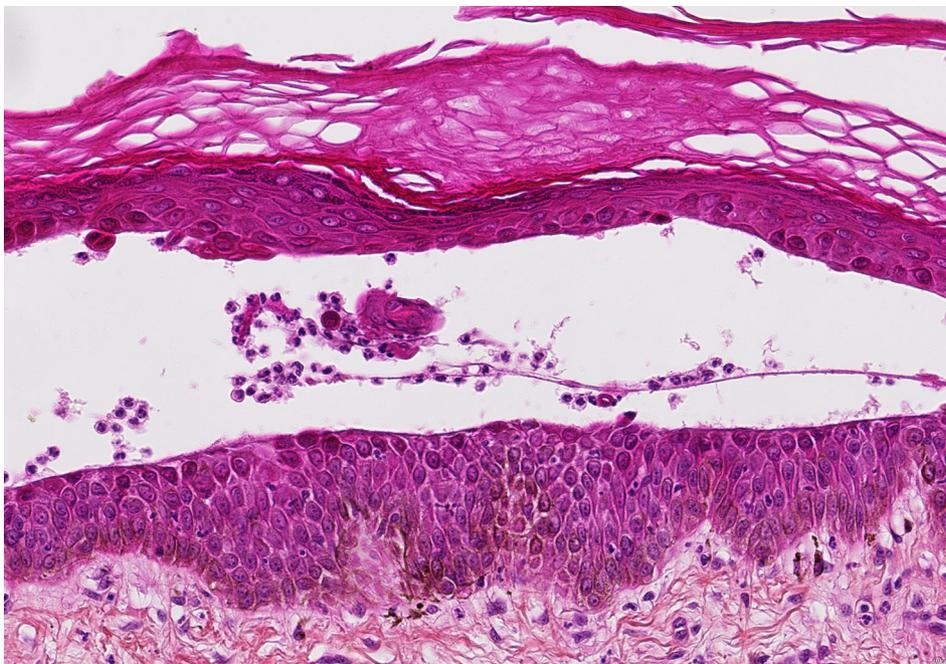


Figure 7. Pemphigus herpétiforme.

pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson et leur indépendance est discutée.

Acantholyse par trouble intrinsèque de l'adhésion interkératinocytaire

Les troubles intrinsèques de l'adhésion inter-kératinocytaire sont héréditaires ou acquis. L'aspect histologique, et notamment l'acantholyse, peut être similaire entre les affections acquises (maladie de Grover principalement) et les affections héréditaires. C'est la confrontation anatomo-clinique qui aide au diagnostic.

Affections héréditaires

La maladie de Darier est une affection autosomique dominante, de pénétrance variable. Elle est due à une mutation du gène *ATP2A2* codant pour de la protéine SERCA2 qui est une pompe à calcium ATPase-dépendante localisée sur la paroi du réticulum endoplasmique et sur l'appareil de Golgi des kératinocytes. Elle régule le signal calcique cellulaire qui participe aux mécanismes d'adhésion kératinocytaire. L'aspect histologique associe dyskératose et acantholyse, avec une atteinte pilaire fréquente (Fig. 8). La dyskératose est plus marquée que l'acantholyse, contrairement à la maladie de Hailey-Hailey. En microscopie électronique, l'altération primitive se situe au niveau du complexe desmosome-tonofilament.

La dermatose acantholytique familiale de Hailey-Hailey est également autosomique dominante à pénétrance variable. Elle résulte d'une mutation dans le gène *ATP2C1*, qui code pour une pompe à calcium jouant un rôle dans la

régulation de la différenciation et l'adhésion cellulaire des kératinocytes. Histologiquement, l'acantholyse est ici prédominante, sur toute la hauteur de l'épiderme donnant un aspect évocateur en « mur de briques ébranlé » (Fig. 9). Il y a pas ou très peu de dyskératose.

La dyskératose acantholytique papuleuse génito-périnéale est caractérisée par des lésions papuleuses prurigineuses de la région périnéale. Elle peut être familiale, et parfois associée à une mutation du gène *ATP2C1*, pouvant la faire considérer comme une variante phénotypique de maladie de Hailey-Hailey. La biopsie de ces papules contient une dyskératose et une acantholyse, en proportion variable [5].

La maladie de Galli-Galli est une variante acantholytique de la maladie de Dowling-Degos (génodermatose de transmission autosomique récessive par mutation de la kératine 5). Elle est caractérisée par une pigmentation réticulée des grands plis et des organes génitaux. Au microscope, les crêtes épidermiques hyper-pigmentées sont allongées, fines, réticulées, avec un aspect arborescent et associées à une acantholyse.

Trouble acquis de l'adhésion inter-kératinocytaire

La dermatose acantholytique transitoire de Grover est une affection acquise de l'adulte, de pathogenèse énigmatique. La lésion élémentaire est une petite papule rouge ou violacée recouverte d'une squame croûte, parfois vésiculo-bulleuse, qui reste isolée ou se groupe en petites plaques. Le siège électif est la région thoracique

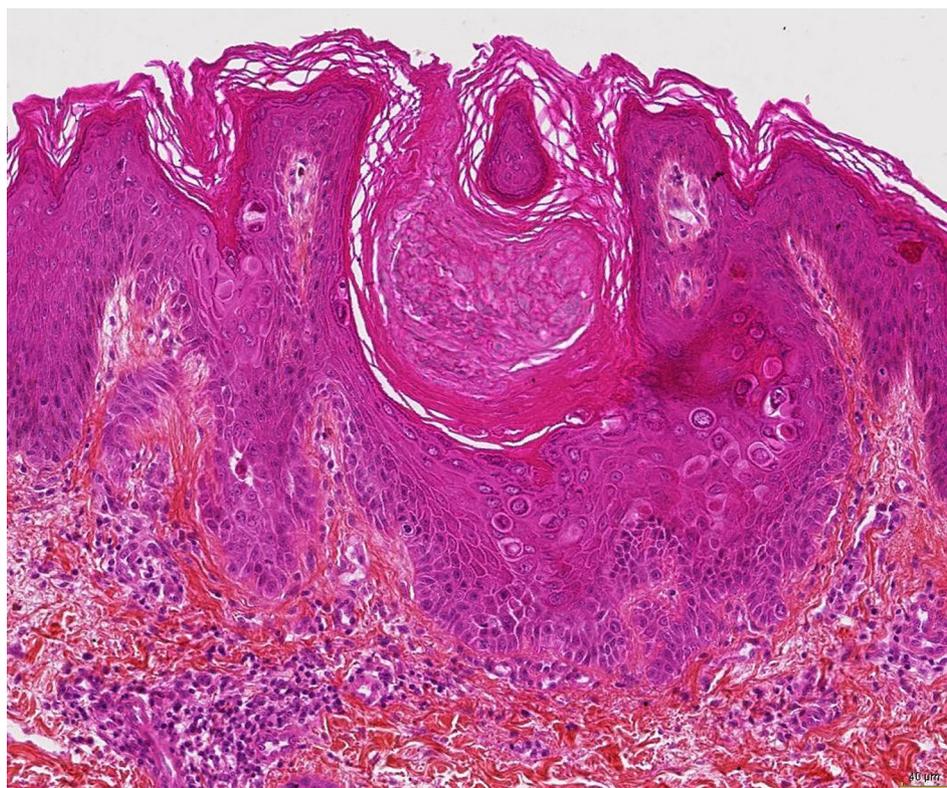


Figure 8. Maladie de Darier.

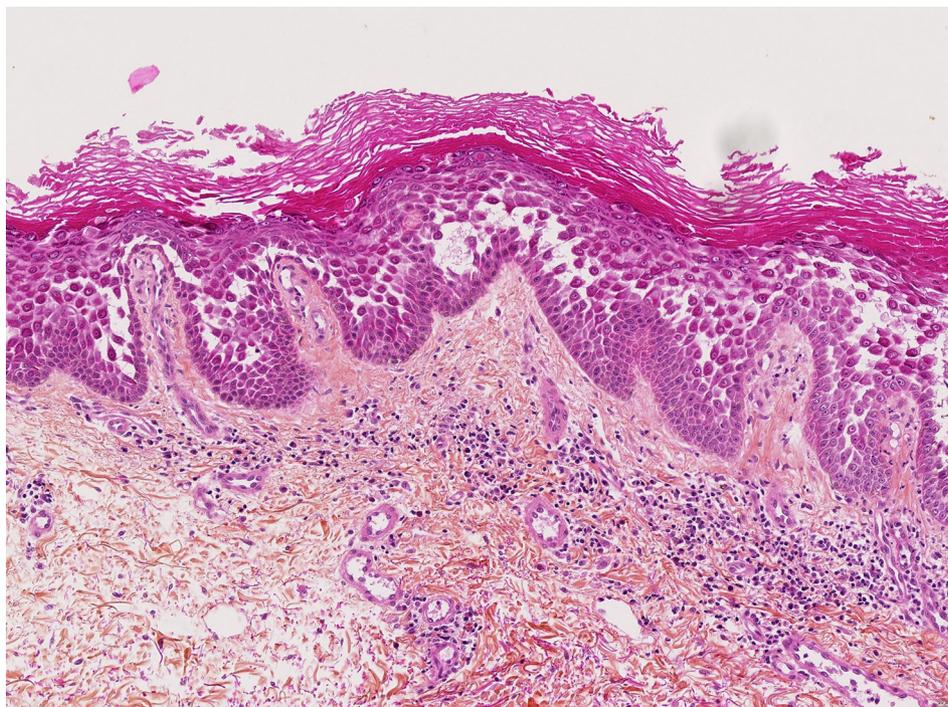


Figure 9. Maladie de Hailey-Hailey.

antérieure, le dos et la région lombaire. La dermatose est prurigineuse et caractérisée par des poussées aiguës et transitoires. Au microscope, l'aspect histologique est varié, y compris entre les biopsies d'un même patient. Spongiose, dyskératose et acantholyse sont associées en

proportion variable dans chaque lésion (Fig. 10). Les anomalies sont focales, et discontinues. Le pathologiste peut être amené à discuter un pemphigus profond, un pemphigus superficiel, un eczéma, ou une maladie de Darier ou de Hailey-Hailey.

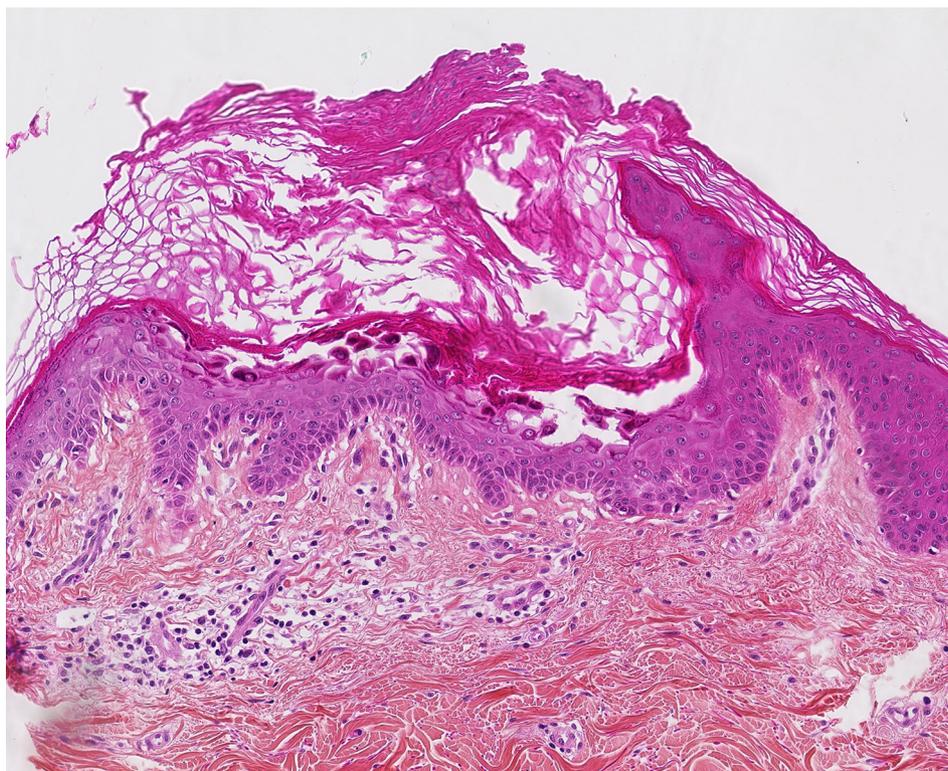


Figure 10. Maladie de Grover.

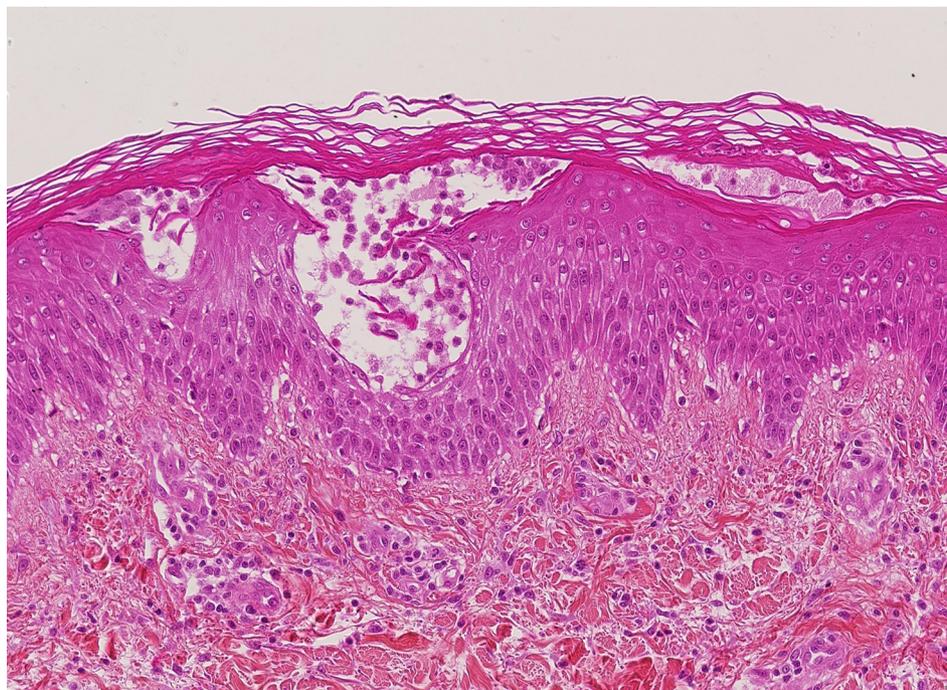


Figure 11. Impétigo.

Des foyers de dyskératose acantholytique focale sont décrits en périphérie de certaines tumeurs cutanées, sans signification particulière connue sur le plan clinique.

Acantholyse d'origine infectieuse

L'impétigo est une forme superficielle de pyodermite à staphylocoque ou à streptocoque. Les lésions sont vésiculo-bulleuses, voire pustuleuses et secondairement croûteuses. Le caractère vésiculeux s'explique par un décollement intraépidermique, qui survient par destruction des desmosomes de la partie superficielle de l'épiderme. Ces desmosomes sont la cible de protéines d'origine bactérienne, comme les exfoliatines A ou B. Histologiquement, on observe une bulle sous-cornée ou intra-épidermique pouvant contenir un nombre variable de neutrophiles (Fig. 11). En périphérie des bulles, les neutrophiles forment des petites collections sous-cornées. L'acantholyse dans les couches superficielles de l'épiderme est un phénomène focal, jamais au premier plan.

L'épidermolyse staphylococcique aiguë prédomine chez l'enfant et résulte de l'accumulation de toxines épidermolytiques staphylococciques circulantes, qui se lient à la desmoglérine 1 et causent un décollement bulleux superficiel. Un décollement cutané superficiel succède à un érythème scarlatiniforme débutant dans les plis puis s'étendant rapidement sur l'ensemble du corps, dans un contexte fébrile.

Au microscope, le décollement est sous-corné, peu inflammatoire avec parfois de rares cellules acantholytiques, quasiment sans neutrophiles. Le diagnostic différentiel histologique est parfois difficile avec un impétigo bulleux peu inflammatoire, qui relève du même mécanisme physiopathologique.

Les infections cutanées herpétiques (*herpès simplex*, varicelle et zona) sont caractérisées par une acantholyse épidermique avec effet cytopathogène. La triade nécrose kératinocytaire, dyskératose et acantholyse est très évocatrice d'une infection virale. Il faut alors chercher des modifications nucléaires évocatrices d'une infection du groupe herpès (effet cytopathogène) (Fig. 12). Le derme et l'épiderme lésionnel sont souvent le siège d'un infiltrat inflammatoire polymorphe. Il peut être difficile de différencier une infection à HSV d'une infection à VZV sur le plan microscopique. Une immunohistochimie pour HSV1, HSV2 et VZV est alors parfois utile.

Les dermatoses acantholytiques auto-immunes (pemphigus) ou innées (maladies de Hailey-Hailey ou Darier) peuvent être infectées par un virus herpétique, pouvant compliquer le diagnostic de la dermatose sous-jacente, l'infection virale étant alors au premier plan.

Autres causes non tumorales d'acantholyse

La pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson est une maladie neutrophilique chronique évoluant par poussées. La lésion élémentaire est une volumineuse pustule flasque à liquide trouble, avec hypopion. Les pustules se groupent en figures circinées, annulaires, pour former des placards festonnés à bords serpigineux. Les zones de prédilection sont le tronc, les grands plis et les zones de flexion. Au microscope, on observe des pustules sous-cornées contenant des neutrophiles associées à des kératinocytes acantholytiques du corps muqueux superficiel (Fig. 13). L'IFD est typiquement négative.

Le principal diagnostic différentiel est le pemphigus à IgA, qui peut donner le même tableau histologique. L'IFD est alors positive en IgA en résille intra-épidermique.

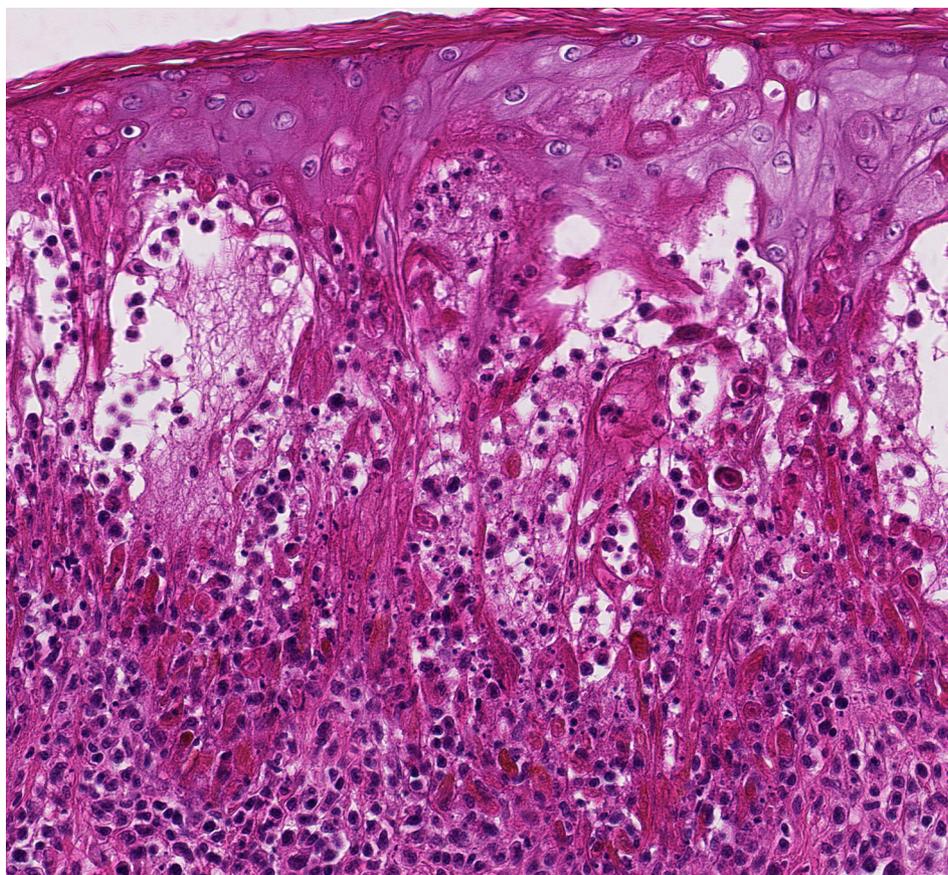


Figure 12. Infection à *herpès simplex*.

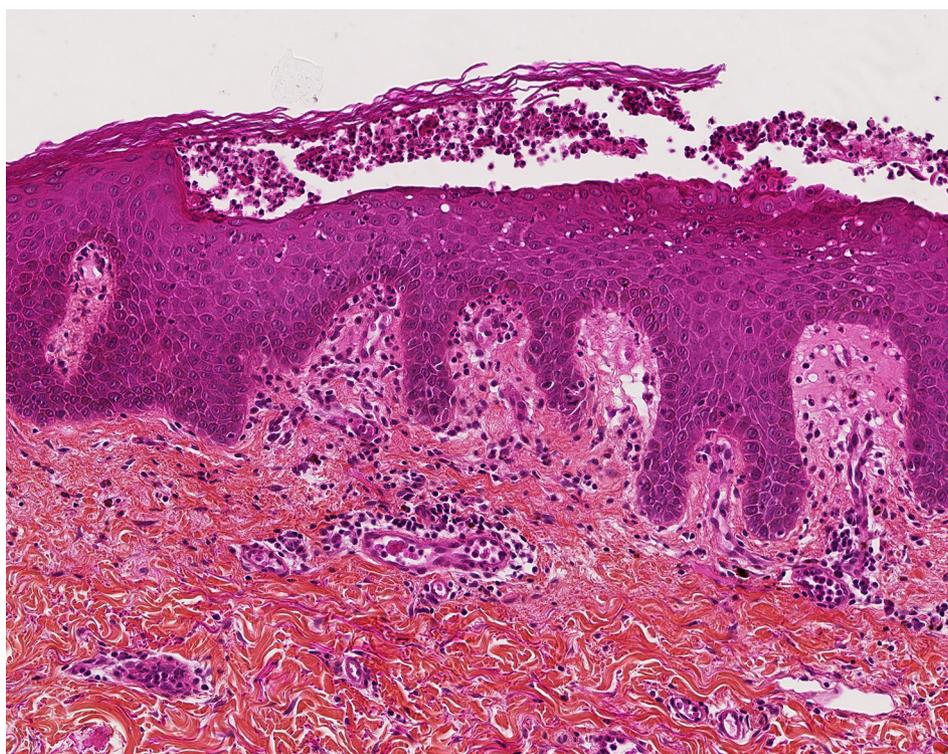


Figure 13. Pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson.

Une acantholyse artéfactuelle peut parfois se voir sur les bords des prélèvements biopsiques ou d'exérèse, due au geste du prélèvement ou à la manipulation ultérieure du prélèvement pour l'obtention des coupes histologiques.

L'acantholyse est très focale et touche seulement la partie extrême de l'épiderme au bord du prélèvement, ne s'intégrant pas dans le diagnostic lésionnel par ailleurs.

Conclusion

L'acantholyse est un signe histopathologique présent dans de nombreuses affections non tumorales et tumorales cutanées, traduisant un défaut de l'adhésion interkératinocytaire.

Dans les dermatoses non tumorales, il faut analyser cette acantholyse avec les autres signes histologiques (dyskératose, effet cytopathogène, infiltrat inflammatoire intra-épidermique ou dermique), avec les données de l'IFD et les données cliniques pour préciser le diagnostic.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] O'Shea C, Fitzpatrick JE, Koch PJ. Desmosomal defects in acantholytic squamous cell carcinomas. *J Cutan Pathol* 2014;41:873–9.
- [2] Diallo M, Cribier B, Scrivener Y. [Warty dyskeratoma: infundibular histogenesis. Anatomoclinical study of 43 cases]. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:633–6.
- [3] Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvey J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51:1989–2007.
- [4] Chen M, Shinmori H, Takemiya M, Miki Y. Acantholytic variant of seborrheic keratosis. *J Cutan Pathol* 1990;17:27–31.
- [5] Pernet C, Bessis D, Savignac M, Tron E, Guillot B, Hovnanian A. Genitoperineal papular acantholytic dyskeratosis is allelic to Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol* 2012;167:210–2.