

Item 112 – Dermatoses bulleuses auto-immunes

- I. Physiopathologie
- II. Diagnostic positif
- III. Diagnostic différentiel
- IV. Diagnostic étiologique
- V. Principales maladies

Situations de départ

- 82 Bulles, éruption bulleuse
- 85 Érythème
- 88 Prurit
- 91 Anomalies des muqueuses
- 219 Hyperéosinophilie
- 180 Interprétation du CR anaph
- 328 Annonce d'une maladie chronique

Hierarchisation des connaissances

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Définition d'une dermatose bulleuse auto-immune	
A	Diagnostic positif	Savoir diagnostiquer une dermatose bulleuse auto-immune	Bulles, érosions post-bulleuses, érosions muqueuses, décollement en linge mouillé, signe de Nikolsky → histo cutanée et IF directe
B	Diagnostic positif	Savoir argumenter le diagnostic des différentes maladies bulleuses auto-immunes	Groupe des pemphigoïdes <i>versus</i> groupe des pemphigus, distinguer bulle sous-épidermique et bulle intra-épidermique
A	Examens complémentaires	Connaître l'intérêt de la biopsie devant une dermatose bulleuse	
B	Étiologies	Connaître les autres étiologies des maladies bulleuses	Toxidermie bulleuse, érythème polymorphe bulleux, origine thermique, origine caustique, phytophotodermatose, « coup de soleil », piqûre d'insecte, vascularite
A	Contenu multimédia	Reconnaître une lésion bulleuse	
B	Contenu multimédia	Photographie d'une pemphigoïde bulleuse	
B	Contenu multimédia	Photographie de lésions cutanéomuqueuses de pemphigus vulgaire	

A Les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) constituent un groupe hétérogène de maladies peu fréquentes et de pronostic variable, souvent péjoratif.

Le diagnostic des DBAI nécessite la combinaison d'examens clinique, anatomopathologique et immunopathologique.

I. Physiopathologie

B La cohésion de la peau est assurée par deux systèmes d'adhérence :

- les desmosomes permettent l'adhérence interkératinocytaire et donnent à l'épiderme sa cohésion ;
- la jonction dermo-épidermique (JDE) est une région morphologiquement complexe comprenant de la surface (pôle basal du kératinocyte) vers la profondeur (derme superficiel) : les hémidesmosomes, les filaments d'ancrage, la lame dense et les fibrilles d'ancrage. L'ensemble de ces structures assure l'adhérence entre l'épiderme et le derme sous-jacent.

Toutes ces structures sont composées de protéines d'adhérence qui peuvent être la cible d'autoanticorps, ce qui est à l'origine de la formation des bulles.

On distingue deux grands groupes de DBAI :

- les DBAI intra-épidermiques (groupe des pemphigus), où la perte de cohésion des kératinocytes (acantholyse) est due à l'altération des desmosomes par des autoanticorps, « anti-substance intercellulaire » ;
- les DBAI sous-épidermiques (groupe des pemphigoïdes et autres DBAI de la JDE), avec perte de l'adhérence dermo-épidermique par altération d'un composant de la JDE par des autoanticorps « anti-membrane basale ».

II. Diagnostic positif

A. Clinique

A Une bulle est une lésion élémentaire liquidienne superficielle de contenu clair ou séro-hématique de taille supérieure à 5 mm. Elle peut siéger sur la peau ou les muqueuses.

Il faut également évoquer une dermatose bulleuse devant :

- des érosions cutanées post-bulleuses, arrondies, parfois recouvertes d'une croûte ;
- des érosions des muqueuses externes, les bulles y étant fugaces et rarement vues ;
- ou un vaste décollement épidermique donnant un aspect de « linge mouillé sur la peau » ;
- ou un signe de Nikolsky correspondant à un décollement cutané provoqué par un frottement appuyé sur la peau saine. Il traduit un décollement intra-épidermique (acantholyse).

B. Histologie

Il existe une concordance entre l'aspect clinique d'une bulle récente et le niveau de clivage observé en histologie :

- une bulle sous-épidermique par clivage entre le derme et l'épiderme est une bulle tendue (car le toit de la bulle est constitué par l'épiderme intact), de contenu clair ou hématisé ;
- une bulle intra-épidermique par détachement des kératinocytes entre eux est une bulle flasque et fragile (car le toit de la bulle est très fin du fait du clivage intra-épidermique).

C. Immunopathologie

L'origine auto-immune d'une maladie bulleuse est mise en évidence par l'examen en immunofluorescence directe (IFD) d'une biopsie de peau (ou de muqueuse) périlésionnelle qui objective des dépôts d'immunoglobulines IgG et/ou IgA et/ou de C3, *in vivo*.

Ces dépôts peuvent être :

- linéaires le long de la JDE dans les DBAI sous-épidermiques ;
- au pourtour des kératinocytes dans les DBAI intra-épidermiques (pemphigus), donnant un aspect en mailles de filet (ou en résille).

B N. B. : les anticorps dirigés contre la JDE (ou la jonction chorio-épithéliale quand il s'agit de muqueuses) sont appelés anticorps anti-membrane basale et les anticorps déposés à la périphérie des kératinocytes dans les pemphigus, anticorps anti-substance intercellulaire (anti-SIC).

L'IFD est complétée par l'examen du sérum :

- en IF indirecte (IFI) à la recherche d'autoanticorps sériques circulants anti-membrane basale dans les DBAI de la JDE ou anti-SIC dans les pemphigus ;
- en immunotransfert ou en ELISA, qui permettent de caractériser les antigènes reconnus par les autoanticorps.

III. Diagnostic différentiel

A. Diagnostic différentiel d'une dermatose initialement non bulleuse

C La bulle doit être distinguée :

- de la vésicule, de plus petite taille (1 à 2 mm de diamètre) ;
- de la pustule, dont le contenu est purulent.

Cependant, certaines DBAI (dermatite herpétiforme, pemphigoïde bulleuse) s'accompagnent volontiers de vésicules.

Inversement, il peut exister des formes bulleuses de dermatoses vésiculeuses comme :

- l'herpès, le zona ou l'eczéma (formation de bulles par coalescence de vésicules) ;
- les vasculites nécrotico-bulleuses (bulles par nécrose de l'épiderme).

B. Diagnostic différentiel d'une maladie bulleuse non auto-immune

B Les maladies bulleuses non auto immunes seront éliminées sur l'aspect clinique, l'évolution et la négativité des examens immunopathologiques, essentiellement l'IFD cutanée.

On éliminera :

- **A** une **toxidermie bulleuse** : nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson) qui se caractérise par :
 - un début brutal et une évolution rapide,
 - des signes généraux imposant l'hospitalisation en urgence,
 - la fréquence de l'atteinte muqueuse (souvent inaugurale),
 - la prise de médicaments dans le délai d'imputabilité (voir [chapitre 5](#) – item 115) ;

- **B** une dermatose bulleuse par agents externes :
 - de cause physique (érythème actinique ou « coup de soleil », photophyodermatose ou « dermite des prés »), brûlures thermiques,
 - de cause chimique (dermatite caustique, piqûres d'insectes, etc.), dont le diagnostic repose sur l'anamnèse;
- un érythème polymorphe bulleux :
 - lésions cutanées éruptives en « cocardes » (comportant au moins trois cercles concentriques),
 - de disposition acrale (coudes, genoux, mains, visage),
 - lésions muqueuses bulleuses ou érosives fréquentes (buccales, génitales et conjonctivales),
 - survenue le plus souvent 10–15 jours après une infection (le plus souvent une récurrence d'herpès),
 - évolution spontanée vers la guérison en 2 à 3 semaines.

Chez l'adulte, on éliminera en plus :

- une porphyrie cutanée tardive, caractérisée par :
 - **C** des vésicules et des bulles des régions découvertes (dos des mains, visage) d'évolution cicatricielle;
 - une fragilité cutanée;
 - une hyperpigmentation et une hyperpilosité temporo-malaire;
 - un taux élevé d'uroporphyrine dans les urines.

B Chez l'enfant, on éliminera en plus :

- une épidermolyse bulleuse héréditaire :
 - **C** groupe de dermatoses bulleuses génétiques liées à des mutations de gènes codant les différentes protéines de la JDE;
 - elles débutent habituellement en période néonatale;
 - elles entraînent une fragilité cutanée anormale responsable de bulles siégeant aux zones de friction ou de traumatisme (extrémités, faces d'extension des membres);
 - le diagnostic repose sur l'aspect clinique, les antécédents familiaux éventuels, l'étude en immunohistochimie et en microscopie électronique d'une biopsie cutanée et l'identification de la (des) mutation(s) en cause par biologie moléculaire;
- **B** une épidermolyse staphylococcique :
 - **C** dermatose bulleuse aiguë due à l'action d'une toxine sécrétée par certaines souches de staphylocoques dorés;
 - contexte infectieux : début brutal, fièvre, foyer infectieux à l'origine de l'épidermolyse : impétigo, omphalite, otite externe...;
 - altération de l'état général, impression de brûlures cutanées, décollement cutané très superficiel (sous-corné).

IV. Diagnostic étiologique

- **B** Le diagnostic d'une DBAI (tableau 2.1) repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens complémentaires immunopathologiques.

Tableau 2.1 **B** **C** Classification des DBAI (avec aspect en IFD et antigènes cibles)

DBAI sous-épidermiques	DBAI intra-épidermiques
Pemphigoïde bulleuse (dépôts linéaires IgG, C3), cibles antigéniques : <i>BPAG1/BP230, BPAG2/BP180</i> : – pemphigoïde gravidique : même aspect en IFD – cible antigénique : <i>BPAG2</i> – pemphigoïde cicatricielle : même aspect en IFD – cible antigénique : <i>BPAG2</i>	Pemphigus (dépôts IgG, C3 en mailles) : – vulgaire (cible antigénique : desmogléine 3) – superficiel (cible antigénique : desmogléine 1) – paranéoplasique – médicamenteux
Dermatite herpétiforme (dépôts granuleux IgA) (cible antigénique : transglutaminase)	
Dermatoses à IgA linéaire (dépôts linéaires IgA)	
Épidermolyse bulleuse acquise (dépôts linéaires IgG/C3) (cible antigénique : collagène 7)	

A. Interrogatoire

B Il recherche :

- la prise de médicaments inducteurs connus :
 - **C** D-pénicillamine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) au cours des pemphigus,
 - diurétiques épargnant le potassium au cours de la pemphigoïde bulleuse,
 - vancomycine, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), IEC dans les dermatoses à IgA linéaire ;
- **B** les antécédents personnels ou familiaux de maladies auto-immunes ;
- l'âge de début ;
- les signes fonctionnels : prurit ;
- les circonstances d'apparition : grossesse pour la pemphigoïde gravidique ;
- l'existence d'un terrain débilisé : notamment maladies neurologiques grabatisantes (accident vasculaire cérébral, démence, maladie de Parkinson, souvent associées chez les patients atteints de pemphigoïde bulleuse), diabète ou insuffisance cardiaque, source de complications évolutives lors de la mise en route de la corticothérapie.

B. Examen clinique

- **A** Taille et aspect des bulles : tendues (DBAI de la JDE) ou flasques (DBAI du groupe des pemphigus).
- État de la peau péribulleuse : saine (pemphigus), urticarienne ou érythémateuse (pemphigoïde bulleuse).
- Existence d'un signe de Nikolsky (pemphigus).
- Topographie des lésions cutanées : tronculaire, racine et face de flexion des membres (pemphigoïde bulleuse), faces d'extension des membres (dermatite herpétiforme, épidermolyse bulleuse acquise), plis de flexion, cuir chevelu (pemphigus, pemphigoïde cicatricielle).
- Existence éventuelle de lésions muqueuses (buccale, conjonctivale, génitale) en faveur d'un pemphigus ou d'une pemphigoïde cicatricielle.
- **C** On apprécie aussi :
 - l'étendue des lésions (bulles, érosions), le nombre moyen de nouvelles bulles quotidiennes ;
 - l'éventuelle surinfection locale ;
 - le retentissement sur l'état général (signes de déshydratation ou d'infection systémique).
- **A** Toute forme étendue ou rapidement évolutive impose une hospitalisation en service spécialisé.

C. Examens complémentaires

- Biopsie sous anesthésie locale d'une bulle cutanée intacte et récente (ou du bord d'une érosion muqueuse) pour examen histopathologique.
- L'histologie fera la distinction entre un clivage sous-épidermique ou intra-épidermique.
- Biopsie (peau ou muqueuse) en zone périlésionnelle pour IFD montrant des anticorps fixés *in vivo*, anti-membrane basale ou anti-SIC.
- **B** Prélèvement sanguin pour recherche d'anticorps sériques, anti-membrane basale ou anti-SIC par IFI standard, en précisant leur classe (IgG, IgA) et leur titre.

V. Principales maladies (tableau 2.2)

A. DBAI sous-épidermiques

Les DBAI sous-épidermiques sont liées à la production d'autoanticorps dirigés contre différentes protéines de la JDE.

1. Pemphigoïde bulleuse

A C'est la DBAI la plus fréquente. Elle touche surtout les sujets âgés (en moyenne 80 ans). Le [tableau 2.2](#) compare les caractéristiques de la pemphigoïde bulleuse et du pemphigus.

Signes cliniques

- Début par un prurit généralisé et intense, des placards eczématiformes ou urticariens.
- Éruption caractéristique : bulles tendues, souvent de grande taille, siégeant sur base érythémateuse, eczématiforme ou urticarienne ([fig. 2.1](#)).
- Lésions symétriques avec une prédilection pour les faces de flexion et la racine des membres, la face antéro-interne des cuisses et l'abdomen.
- Pas de signe de Nikolsky.
- Atteinte muqueuse rare (habituellement absente).

Tableau 2.2 **A** **B** Principales caractéristiques cliniques, histologiques et immunologiques du pemphigus et de la pemphigoïde bulleuse

	Pemphigus	Pemphigoïde bulleuse
Âge de survenue	40–50 ans	> 70 ans
Prodromes	NON	Prurit ++
Atteinte muqueuse	+++ inaugurale	Rare
Atteinte cutanée	Bulles flasques/peau saine Érosions ++	Bulles tendues/peau lésée : eczématiforme et urticarienne
Topographie	Plis, zones de frottement Cuir chevelu	Symétriques ++ Extrémités (forme dishydrosique)
Signe de Nikolsky	+	–
Histologie	Bulle intra-épidermique	Bulle sous-épidermique + éosinophiles
IFD	En maille de filet sur l'épiderme	Linéaire le long de la membrane basale
IFI	Ac anti-substance intercellulaire	Ac anti-membrane basale
Western blot/ELISA	130 kD/ desmogléine 3	230–180 kD/BP230, BP180

Diagnostic

Il se fait sur les examens suivants :

- numération-formule sanguine : hyperéosinophilie fréquente ;
- histologie standard : bulle sous-épidermique contenant des éosinophiles, sans acantholyse ni nécrose des kératinocytes, associée à un infiltrat inflammatoire dermique riche en éosinophiles (fig. 2.2) ;
- IFD : dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 à la JDE (fig. 2.3) ;
- **B** IFI standard : anticorps anti-membrane basale (de classe IgG) détectables dans 80 % des sérums (titre non lié à la sévérité ou à l'étendue de la maladie) ; ELISA anti-BPAG1 et anti-BPAG2 ;
- IFI sur peau clivée : les anticorps se fixent au toit du clivage (versant épidermique).



Fig. 2.1 **A** Pemphigoïde bulleuse : bulles tendues sur base érythémateuse (face interne de la cuisse).

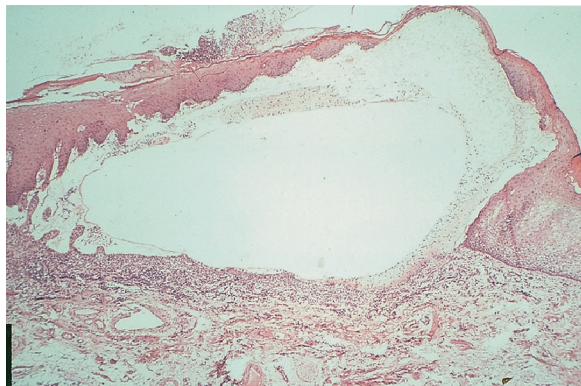


Fig. 2.2 **A** Pemphigoïde bulleuse : biopsie cutanée standard ; bulle sous-épidermique sans acantholyse.

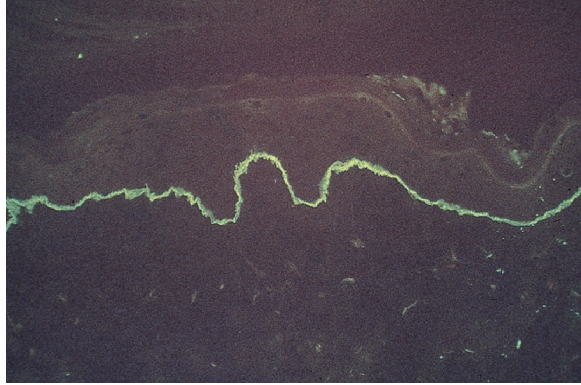


Fig. 2.3 **A** Pemphigoïde bulleuse : immunofluorescence directe cutanée; dépôts linéaires d'IgG à la jonction dermo-épidermique.

Évolution et traitement

- **A** Il s'agit d'une maladie grave dont le taux de mortalité à 1 an est de 30 à 40 %.
- Les décès sont principalement dus à des complications infectieuses (septicémies, pneumopathies) ou cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral) favorisées par le traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur et le terrain (sujet âgé).
- Le traitement comporte des mesures propres à toute maladie bulleuse :
 - bains antiseptiques;
 - hydratation compensant les pertes hydro-électrolytiques en s'efforçant de ne pas utiliser de voie veineuse compte tenu du risque infectieux;
 - nutrition hypercalorique compensant les pertes protéiques;
 - corticothérapie :
 - locale : propionate de clobétasol (20 à 40 g/jour). Une telle corticothérapie locale forte a une efficacité similaire à la corticothérapie générale mais une meilleure tolérance (diminution des effets secondaires et baisse de la mortalité). La corticothérapie est ensuite diminuée progressivement par paliers. Le traitement est poursuivi pendant une durée de 6 à 12 mois,
 - générale : prednisone 0,5 à 0,75 mg/kg/jour suivi d'une dégression progressive sur plusieurs mois, pouvant être utilisé en première intention pour les atteintes limitées (< 10 bulles/jour).
- Des mesures adjuvantes sont associées à toute corticothérapie.
- Importance d'une **surveillance de la tolérance du traitement corticoïde**, la morbidité et la mortalité d'origine iatrogène étant majeures à cet âge (poids, pression artérielle, dépistage de foyers infectieux, prévention des complications thromboemboliques, diabète...).
- **C** Des traitements immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil) sont indiqués en cas de résistance à la corticothérapie (< 5 % des cas) ou en cas de rechutes multiples lors de la décroissance de la corticothérapie.
- La surveillance est essentiellement clinique, portant initialement sur :
 - le décompte quotidien du nombre de bulles;
 - la cicatrisation des lésions érosives;
 - la disparition des lésions eczématiformes ou urticariennes et du prurit.