



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 084

L'Apport de l'immunofluorescence directe dans le diagnostic des dermatoses bulleuses

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/05/2018

PAR

Mr. **Hicham OUSIF**

Né le 04 Juin 1991 à Taroudant

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Immunofluorescence directe – Dermatoses bulleuses auto-immunes et non auto-immunes

JURY

M.	M. ZYANI Professeur de Medecine Interne	PRESIDENT
M.	A. FAKHRI Professeur agrégé d'Histologie- embryologie Cytogénétique	RAPPORTEUR
M.	M. BOURROUS Professeur de Pediatrie	} JUGES
M.	A. BELBACHIR Professeur agrégé d'Anatomie- pathologique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



رب اوزعني ان اشكر نعمتك التي
انعمت علي وعلى والدي
وان اعمل صالحا ترضاه
وادخلني برحمتك في
عبادك الصالحين.

صدق الله العظيم



Serment d'hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de
l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la
reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.
La santé de mes malades sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

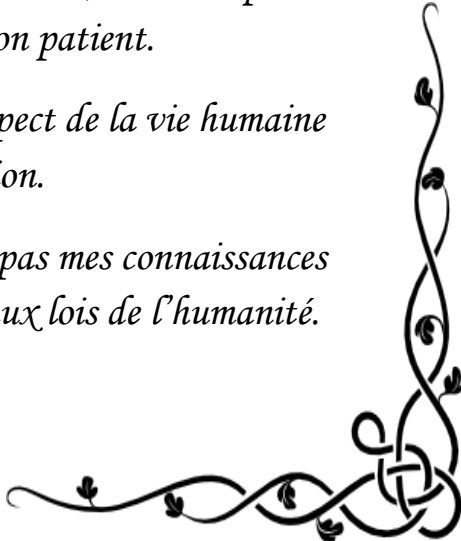
*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir
l'honneur et les nobles traditions de la profession
médicale.*

Les médecins seront mes frères.

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race,
aucune considération politique et sociale, ne s'interposera
entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine
dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances
médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*



LISTE

DES

PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique

BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRÏSSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie

ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne

BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses

ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)

ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 12/02/2018



DEDICACES



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots
qu'il faut... Tous les mots ne sauraient
exprimer ma gratitude, Mon amour, mon
respect, et ma reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement
que...*



*Je dédie cette thèse
à...*

*A ceux qui me sont les plus chers au monde,
A mon premier maître et ami. A mon cher papa
MOHAMED OULASIF Aucun mot ne saurait exprimer
tout mon amour et toute ma gratitude. Merci pour tes
sacrifices le long de ces années. Merci pour ta présence
rassurante. Merci pour tout
l'amour que tu procures à notre petite famille...
Tu as toujours été pour moi le père idéal, la lumière qui me guide
dans les moments les plus obscurs.
En témoignage des profonds liens qui nous unissent, veuille cher
père trouver à travers ce travail l'expression de mon grand
amour, mon attachement et ma profonde reconnaissance.
Puisse ton existence pleine de sagesse, d'amour me servir
d'exemple dans ma vie et dans l'exercice de ma profession.
Puisse dieu te prêter longue vie et bonne santé afin que je puisse
te combler à mon tour. Je t'aime beaucoup.*

*A ma mère NAÏMA ELMOSSAÏF, décédée il y a peu et qui
serait contente d'apprendre que son fils a enfin terminé le
travail qu'il avait commencé. Aucune dédicace ne saurait
exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai
toujours eu pour vous.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit
pour mon éducation et mon bien être.
Ce travail et le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mon
éducation et ma formation.*

A ma très chère sœur JAMILA

*Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour
vous, ni la gratitude et ma reconnaissance envers les
innombrables et immenses sacrifices que vous avez
déployé pour mes études.
Vous n'avez pas cessé de me soutenir et m'encourager durant
toutes les années de mes études, vous avez toujours été présents à
mes côtés pour me consoler quand il fallait, jamais je ne
l'oublierais.*

*A mes très chers frères ABDELFETTAH ET ABDELAZIZ
Merci pour votre générosité, votre tendresse et votre
gentillesse, pour tous les bons moments qu'on avécus ensemble*

...

*J'espère que vous trouverez dans ce travail l'expression de ma
grande estime et ma profonde affection. Que Dieu vous garde
et vous accorde tout le bonheur*

A mes très chères et merveilleuses amies):

*Notre amitié est pour moi, le plus beau cadeau du ciel, cette
expression ne saurait traduire mon amour et mes sentiments les
plus chers que j'ai pour vous.*

*Je vous aime beaucoup mes chères amies, et jamais j'oublierai les
moments agréables que nous avons passés ensemble.*

*Aucune route n'est longue aux côtés d'un ami, vous l'étiez et
vous le serez pour toujours.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de prospérité et de
succès, que le bon Dieu nous garde toujours unis et solidaires à
jamais.*

*A mes enseignants de primaire, secondaire et de la faculté de
médecine de Marrakech. A tous les collègues de classe,
d'amphithéâtre et de stage hospitalier.*

*A tous le personnel médical et paramédical du CHU
Mohammed IV et de l'hôpital Ibnou Tofaïl. A tous ceux qui
durant toutes ces années m'ont tant apporté*

A tous ceux que j'ai oublié de nommer A tous ceux que j'aime



REMERCIEMENTS



A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE : Pr. M. ZYANI

Je vous remercie pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider mon jury. Je vous remercie pour votre qualité d'enseignement ainsi que pour vos qualités humaines. Votre compétence et votre culture scientifique n'ont cessé de susciter ma grande admiration durant mon passage dans votre service. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de mes sincères remerciements

A MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE : Pr. A. FAKHRI

Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger mon travail. Que votre compétence, votre sérieux, votre rigueur au travail, votre sens critique et vos nobles qualités humaines soient pour moi le meilleur exemple à suivre. Veuillez trouver, cher Maître, dans ce travail l'expression de mes vifs remerciements et de mon estime.

A MON MAÎTRE ET JUGE : Pr. M. BOURROUS

Je suis très touchée et reconnaissante de la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous m'avez reçue et accepté de juger mon travail. Veuillez accepter, cher Maître, mes sincères remerciements.

A MON MAÎTRE ET JUGE : Pr. A. BELBACHIR

Vous avez accepté très spontanément de faire partie de mon jury. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de mon profond respect.

A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce travail



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

AC	: Anticorps
ACP	: Anticorps polyclonaux
ACM	: anticorps monoclonaux
Ag	: Antigène
CHU	: Centre hospitalier universitaire
DB	: Dermatoses bulleuses
DBAI	: Dermatoses bulleuses auto-immunes
DB non AI	: dermatoses bulleuses non auto-immunes
DBCE	: dermatose bulleuse chronique de l'enfant
DH	: dermaite herpétiforme
DIAL	: dermatose à Ig linéaire
Dp	: Desmoplaquine
DPS	: dermatose pustuleuse sous cornée
Dsc	: Desmocolline
Dsg	: Desmogléine
EBA	: Epidermolyse bulleuse acquise
EBC	: épidermolyse bulleuse congénitale Env : envoplakine
HG	: Herpes gestationis
Ig	: immunoglobuline
IF	: immunofluorescence
IFD	: immunofluorescence directe
IFI	: immunofluorescence indirecte
IME	: immunomicroscopie électronique
JDE	: jonction dermo-épidermoïde
LB	: lupus bulleux
Ld	: lamina densa
LE	: lupus érythémateux

LL	: lamina lucida
NIE	: neutrophilique intraémidermique
P	: Pemphigus
PB	: pemphigoïde bulleuse
PC	: Pemphigoïde cicatricielle
PE	: Pemphigus érythémateux
Per	: périplakine
PF	: Pemphigus foliacé
PG	: Pemphigoïde gestationnelle
PI	: Plectine
Pkg	: Plakoglobine
Pkp	: Plakophiline
PPN	: Pemphigus para néoplasique
Pvé	: Pemphigus végétant
Pvu	: Pemphigus vulgaire
UV	: ultraviolet
VPN	: valeur prédictive négative
VPP	: valeur prédictive positive



PLAN



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODE	3
I. Matériels :	4
1. Malades	4
2. Prélèvements tissulaires	4
II. Méthodes d'étude :	4
RESULTATS	5
I. CARACTERISTIQUES CLINIQUES GENERALES	6
1. L'AGE	6
2. LE SEXE	7
II. DIAGNOSTIC CLINIQUE	7
1. Dermatoses bulleuses non auto-immunes (DB non AI)	8
2. Dermatoses bulleuses non auto-immunes (DB non AI)	8
III. RESULTATS HISTOLOGIQUES :	9
IV. RESULTATS DE L'IMMUNOFLUORESCENCE DIRECTE (IFD) CUTANEE :	10
1. IFD cutanée Positive	10
2. IFD cutanée négative	12
V. DIAGNOSTIC FINAL RETENU	12
1. Les DBAI retenues	12
2. Les DB non AI retenues:	13
DISCUSSION	14
I. RAPPEL	15
1. EMBRYOLOGIE ET HISTOLOGIE DE LA PEAU NORMALE :	15
2. Principe et Technique de l'immunofluorescence directe :	32
II. DERMATOSES BULLEUSES	41
1. LES DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES (DBAI)	41
2. Les dermatoses bulleuses non auto-immunes :	75
CONCLUSION	76
ANNEXE	78
RÉSUMÉS	80
BIBLIOGRAPHIE	87



INTRODUCTION



Les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) constituent un groupe hétérogène de maladies de pronostic variable, parfois péjoratif.

Elles sont liées à la production d'auto-anticorps, entraînant une altération de la fonction de leurs cibles antigéniques qui sont les protéines d'adhésion.

Selon le site de clivage, on distingue deux groupes, à savoir les DBAI sous-épidermiques, avec une perte d'adhésion dermo-épidermique par altération des composants de la jonction dermo-épidermique (JDE) par les auto-anticorps, et les DBAI intraépidermiques (groupe des pemphigus) dans lesquelles la perte de cohésion des kératinocytes (acantholyse) est due à l'altération des desmosomes (auto-anticorps). (1)

L'application de la technique d'immunofluorescence directe (IFD) aux biopsies cutanées pour y rechercher des motifs antigéniques cellulaires ou tissulaires a permis d'améliorer le diagnostic des maladies bulleuses, des maladies auto-immunes et des vascularites

Le principe de la technique consiste à déposer un anticorps spécifique de l'antigène recherché sur la lame de biopsie cutanée coupée en congélation. Pour visualiser le complexe antigène + anticorps, on utilise un colorant fluorescent (fluorochrome) qui prend une couleur verte ou rouge à l'examen au microscope équipé d'une lampe UV.

La congélation immédiate du tissu biopsié est nécessaire pour préserver les sites antigéniques que les fixateurs usuels dénaturent. Les cinq anticorps utilisés en routine détectent l'IgA, l'IgG, l'IgM, le C3 et le C1q.

Notre étude a pour but de préciser l'apport de l'immunofluorescence directe dans le diagnostic des dermatoses bulleuses.



PATIENTS
ET
METHODE



I. Matériels :

1. Malades

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au laboratoire d'anatomie pathologie au CHU MOHAMED VI de MARRAKECH sur une période de 6 ans (2011 et 2016).

Cette étude a été réalisée à partir des comptes-rendus anatomopathologiques des biopsies cutanées dont l'immunofluorescence directe (IFD) a été réalisée à la demande des cliniciens. L'étude des dossiers cliniques des patients sélectionnés a été réalisée au service de dermatologie du même hôpital.

Nous avons exclu de cette étude les cas dont les dossiers cliniques n'ont pas été retrouvés ou incomplets ainsi nous avons retenu 104 cas.

2. Prélèvements tissulaires

Pour chaque patient, deux biopsies cutanées sont réalisées dans le cadre d'une approche diagnostique, l'une pour une étude histologique, et l'autre pour une IFD.

Le site de la biopsie n'est pas toujours précisé

Dès que le prélèvement biopsique a été réalisé, le fragment destiné à l'IFD est acheminé immédiatement au laboratoire d'anatomie pathologique. Le fragment destiné pour l'étude histologique est fixé dans du formol tamponné à 10%

II. Méthodes d'étude :

Les dossiers ont été recueillis dans le service de Dermatologie. Et une fiche d'exploitation est dressée :(voir annexe 1)

Nous avons corrélé les résultats de l'IFD avec les diagnostics initiaux établis sur des critères cliniques, biologiques et même histologiques. Le but est d'évaluer l'apport diagnostique de l'IFD dans les différentes dermatoses bulleuses.



RESULTATS



I. CARACTERISTIQUES CLINIQUES GENERALES

1. L'AGE

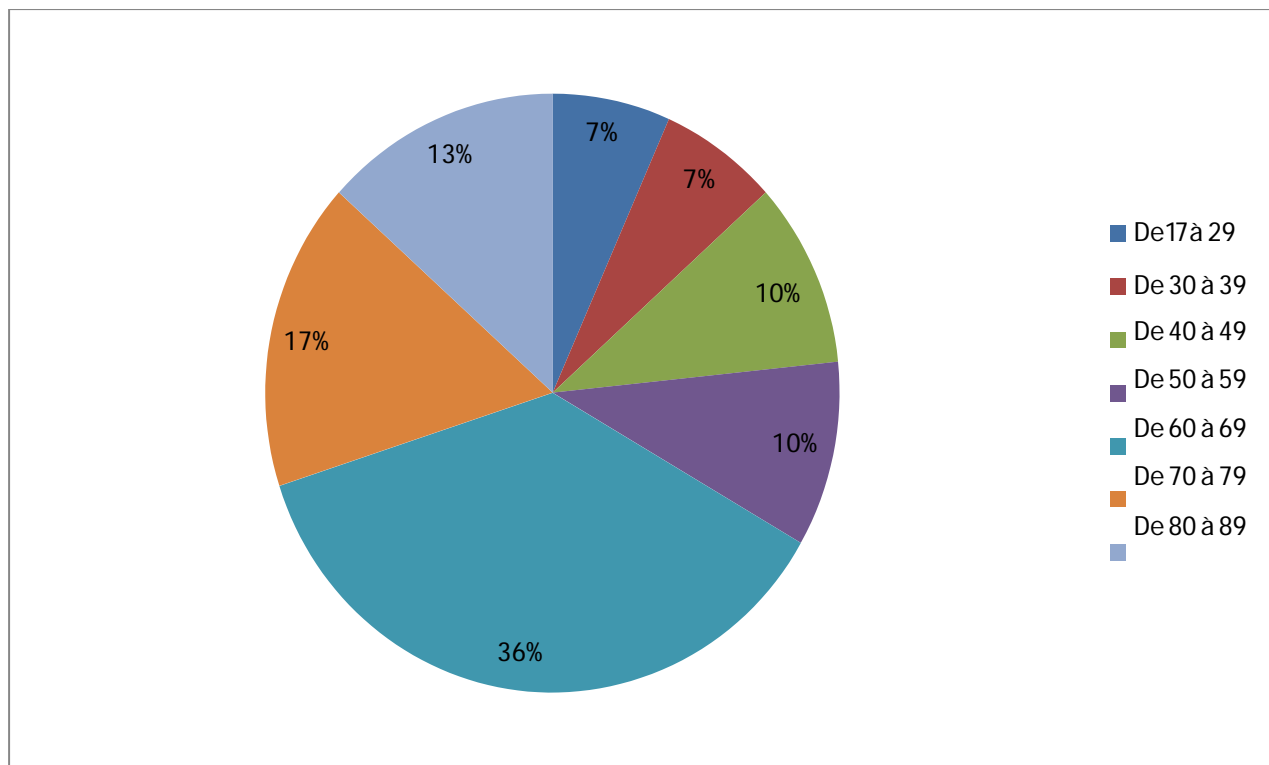


Fig 01 : Répartition des malades par tranches d'âge

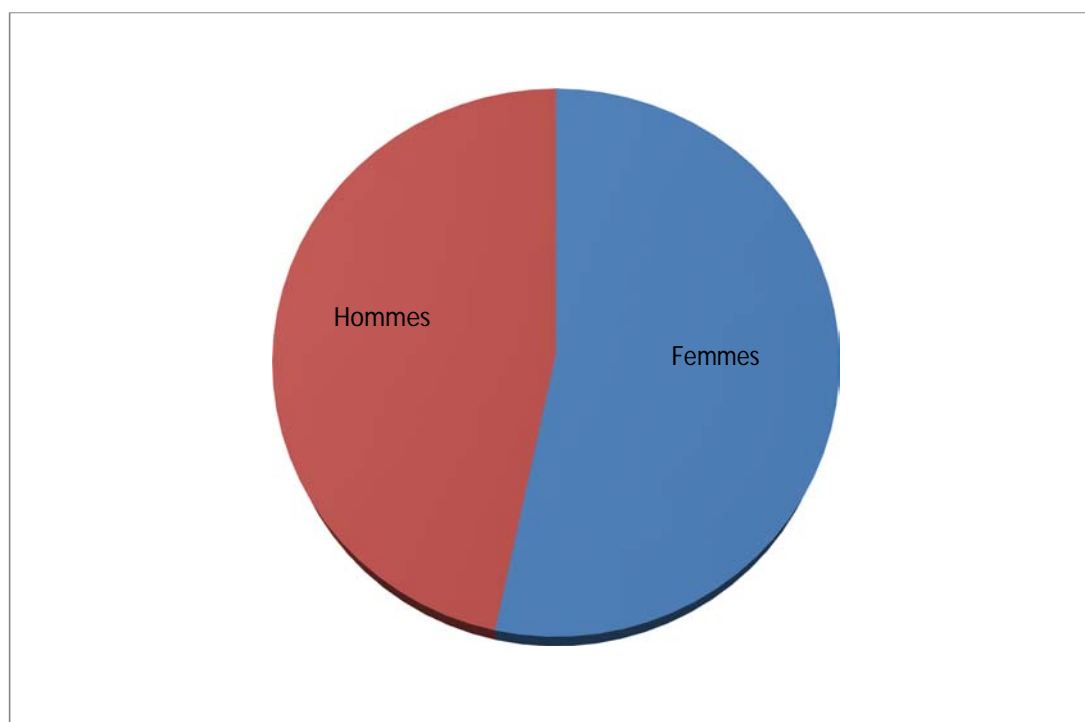
La moyenne d'âge de nos patients est de 60ans avec des extrêmes de 17 et 85 ans.

La tranche d'âge la plus représentative est celle d 60-69 ans

2. LE SEXE

On a colligé 70 cas de sexe féminin (67.30%) et 34 cas de sexe masculin (32.7%).

Le sex- ratio (H/F) est de 0.48. Prédominance féminine.



II. DIAGNOSTIC CLINIQUE

Tableau I : Répartition clinique des DB en DBAI et DB non AI

Diagnostic clinique de DB	n	% dans DB
DBAI	90	87
DB non AI	14	13
Total	104	100%

1. Dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI)

Tableau II Répartition clinique des DBAI

Diagnostic clinique de DBAI	n	% DBAI (n/90)	% DB (n/104)
Pemphigus (P)	37	41	35
Pemphigoïde bulleuse (PB)	27	30	26
Epidermolyse bulleuse (EBA)	05	05	05
Dermatite herpétiforme (DH)	06	07	06
Lupus bulleux	07	08	07
Pemphigoïde gestationnelle	08	09	08
Total	90	100%	87%

2. Dermatoses bulleuses non auto-immunes (DB non AI)

Tableau III Répartition clinique des DB non AI

Diagnostic clinique de DB non AI	n	% DB non AI (n/14)	% DB (n/104)
Toxidermie bulleuse	07	50%	06%
Impétigo herpétiforme	04	29%	04%
Erythème polymorphe	02	14%	02%
Prurigo bulleux	01	07%	01%
Total	14	100%	13%

Fig 02 : Répartition selon le sexe

III. RESULTATS HISTOLOGIQUES :

Les dermatoses bulleuses étaient réparties en dermatoses bulleuses auto-immunes et dermatoses bulleuses non auto-immunes comme suit :

Tableau IV Répartition des diagnostics histologiques des DB en DBAI et DB non AI

Diagnostic clinique de DB	n	% dans DB
DBAI	82	87
DB non AI	12	13
Total	94	100%

Tableau V Répartition Histologique des DBAI

Diagnostic clinique de DBAI	n	% DBAI (n/82)	% DB (n/94)
Pemphigus (P)	35	43	37
Pemphigoïde bulleuse (PB)	31	36	33
Epidermolyse bulleuse (EBA)	03	04	03
Pemph. Cicatricielle	02	03	02
Lupus bulleux	03	04	03
Pemphigoïde gestationnelle	08	10	09
Total	82	100%	87%

Tableau VI Dermatoses bulleuses non auto-immunes (DB non AI)

Diagnostic clinique de DB non AI	n	% DB non AI (n/12)	% DB (n/94)
Toxidermie bulleuse	07	58%	08%
Impétigo herpétiforme	02	17%	02%
Erythème polymorphe	02	17%	02%
Prurigo bulleux	01	08%	01%
Total	12	100%	13%

IV. RESULTATS DE L'IMMUNOFLUORESCENCE DIRECTE (IFD) CUTANÉE :

Les DBAI dont l'immunofluorescence directe était positive sont 85 cas et négative sont 19 cas.

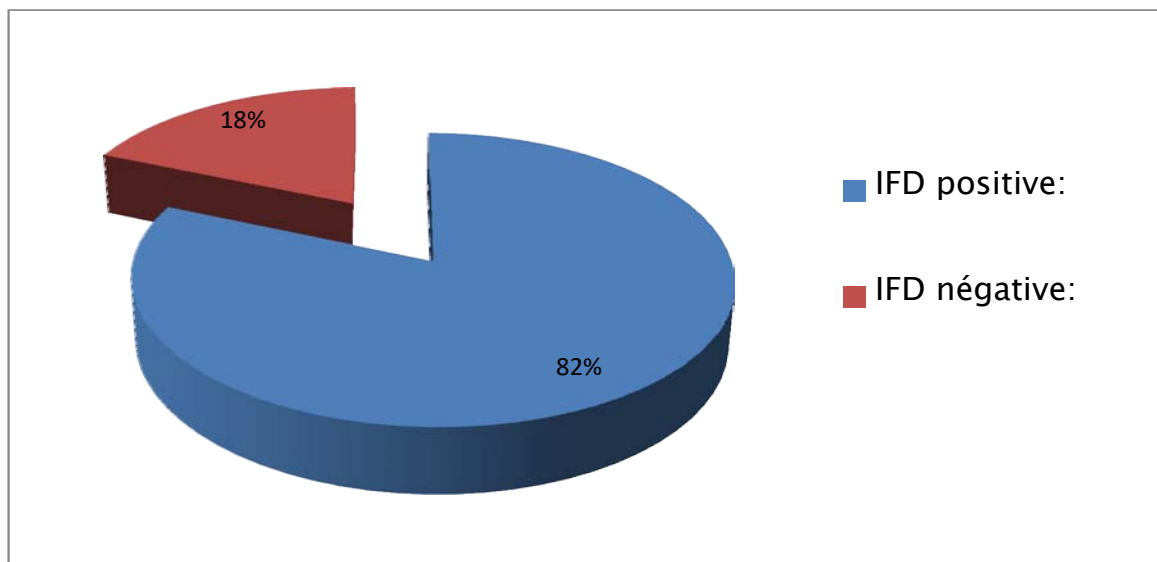


Fig 03 : répartition des Résultats de l'IFD cutanée

1. IFD cutanée Positive

L'IFD est dite « positive » lorsqu'il existe un dépôt immun au niveau de la peau. Les IFD positives représentent 85 cas. Les résultats sont répartis comme suit :

Tableau VII : Répartition selon le résultat positif de l'IFD

IFD positive	n	% IFD (+) (n/85)
Pemphigoïde bulleuse (PB)	35	43
Pemphigus (P)	26	30
Epidermolyse bulleuse (EBA)	07	08
Pemph. Cicatricielle	03	03
Lupus bulleux	07	08
Pemphigoïde gestationnelle	07	08
Total	85	100%

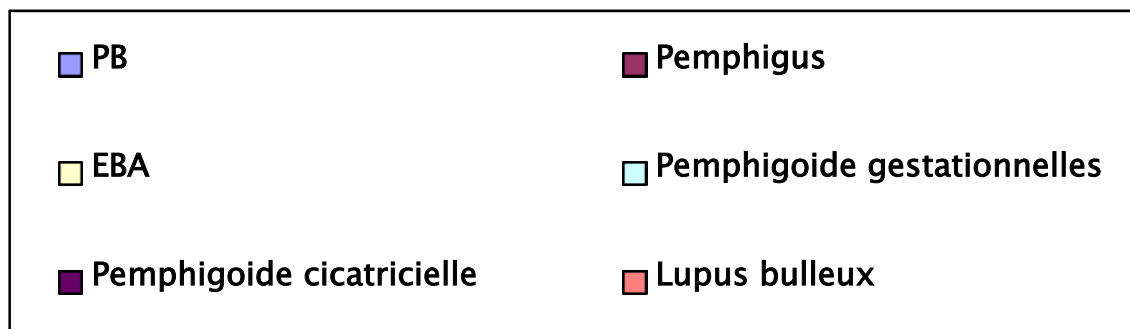
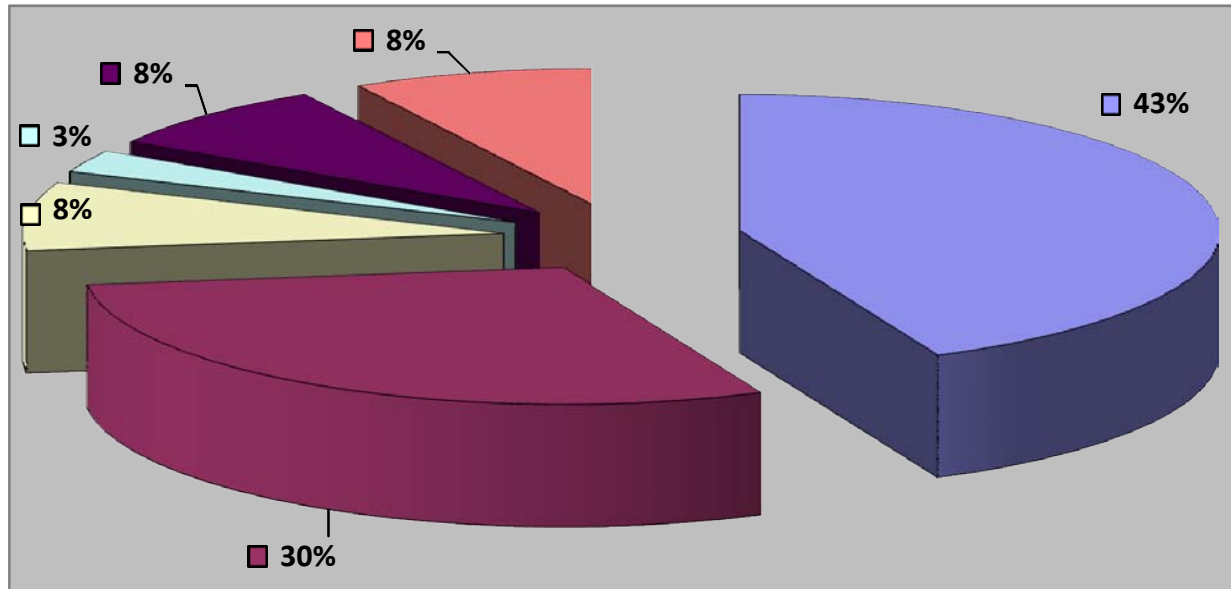


Fig 04 : Graphique montrant la répartition des résultats de l'IFD :

2. IFD cutanée négative

Une IFD cutanée « négative » se définit par l'absence de dépôts immuns au niveau de la peau. Les IFD négatives étaient au nombre de 19 cas et représentent 18% du total des cas étudiés.

V. DIAGNOSTIC FINAL RETENU

Les critères pris en compte pour retenir un diagnostic final était des critères cliniques, paracliniques, histologiques et sur les données de l'IFD.

Les dermatoses bulleuses sont réparties en deux groupes. Les DBAI avec 91 cas et représentent 88% du totale des cas étudiés. Les DB non AI avec 13 cas et représentent 12% de total des cas.

1. Les DBAI retenues

Les dermatoses bulleuses auto-immunes représentent 88% du total des cas de dermatoses bulleuses retenus.

Tableau VIII : répartition des cas retenus de DBAI

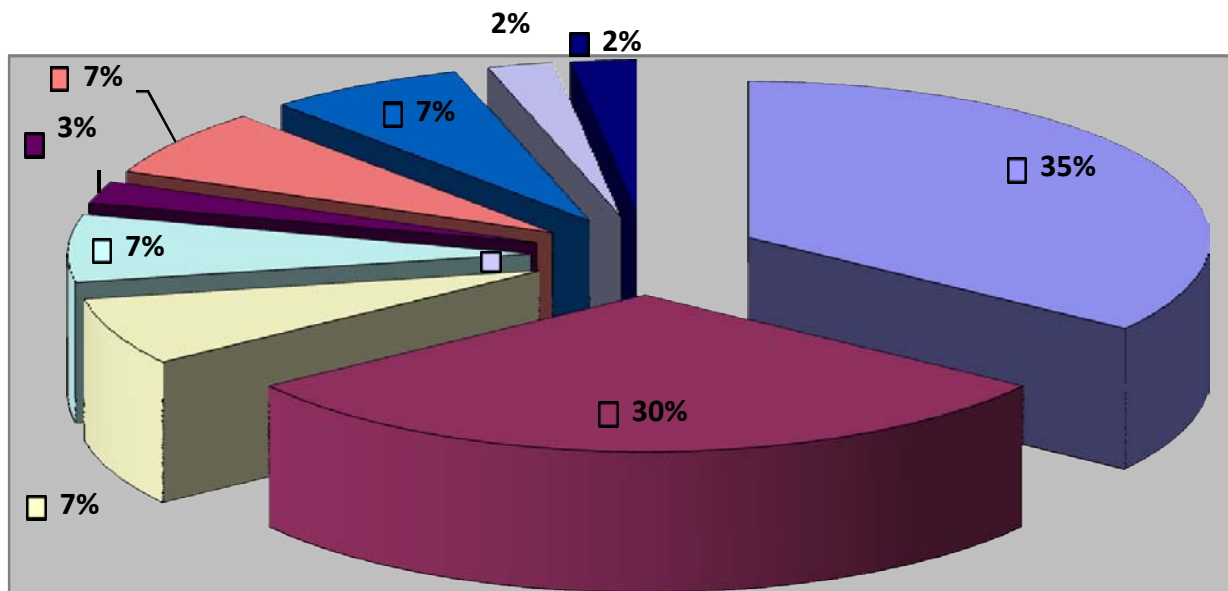
DBAI retenus	n	% DBAI (n/91)
Pemphigoïde bulleuse	36	39,6%
Pemphigus	30	34,1%
Epidermolyse bulleuse	08	7,9%
Pemphigoïde gestationnelle	08	7,9%
Lupus bulleux	08	7,9%
Pemphigoïde cicatricielle	01	2,6%
Total	91	100%

2. Les DB non AI retenues:

Les DB non AI représentent 12% des DB et se répartissent comme suit :

Tableau IX :répartition des cas retenus de DB non AI

DB non AI	n	% DB non AI (n/13)
Toxidermies	07	60%
Erythème polymorphe	03	20%
Prurigi bulleux	03	20%
Total	13	100%



■ PB	■ Pemphigus
■ EBA	■ Pemphigoide gestationnelles
■ Pemphigoide cicatricielle	■ Lupus bulleux
■ Toxidermie	■ Erythème polymorphe
■ Prurigo bulleux	

Fig 05: graphique montrant la répartition des diagnostics finaux



DISCUSSION



I. RAPPEL

1. EMBRYOLOGIE ET HISTOLOGIE DE LA PEAU NORMALE :

1.1. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE : (2)

La peau a une origine double, ectoblastique et mésoblastique. A la fin de la gastrulation, à la troisième semaine du développement, on distingue trois feuillets :

- ✓ le neuro-ectoblaste superficiel,
- ✓ le mésoblaste intermédiaire
- ✓ et l'endoblaste ou feuillet profond.

Au moment de la formation du tube neural, des cellules s'isolent de chaque bord de la plaque neurale pour former les crêtes neurales, celles-ci, sans connexion avec l'ectoblaste, sont parallèles au tube neural et se métamérisent en segments assez nombreux qui se forment aux dépens de la plaque interne du mésoblaste.

Des crêtes neurales dérivent, entre autres, les neurones des ganglions rachidiens et du système nerveux orthosympathique, les cellules paraganglionnaires, les cellules de Schwann des nerfs périphériques, les mélanocytes et les cellules du système neuroendocrine, les cellules mésenchymateuses du derme céphalique ont également une origine neuroblastique contrairement à celle du derme du reste du corps.

À la fin de la neurulation, l'ectoblaste ou ectoderme, séparé du tube et des crêtes neurales, donne naissance à l'épiderme.

Le derme et l'hypoderme sont issus des plaques cutanées ou dermatomes qui se forment à la quatrième semaine à partir de la paroi externe des somites.

Séquences de la différenciation des divers éléments de la peau :

✓ **Epiderme :**

L'ectoblaste primitif est une couche monostratifiée de cellules cubiques, au début du deuxième mois, il se bi-stratifie par formation d'une seconde couche de cellules épithéliales polyédriques aplaties constituant le péri derme. Celui-ci exfolie, puis remplacé dès le quatrième mois par un épithélium malpighien kératinisant.

A la fin du cinquième mois, la stratification définitive de l'épiderme est acquise.

Sur le plan ultra structural et immuno-histochimique, les desmosomes et les tight junctions apparaissent dès le premier mois, les tonofilaments au deuxième mois, les hémidesmosomes des kératinocytes basaux et les fibres d'ancrage au troisième mois, à ce stade de l'embryogenèse, les antigènes de la membrane basale (laminine, antigène de la pemphigoïde, collagène type IV) sont déjà exprimées, tout comme les principaux antigènes du cell coat des kératinocytes.

✓ **Mélanocytes :**

Ils sont présents dans l'épiderme dès le deuxième mois, mais n'y deviennent identifiables qu'à partir du troisième mois lors de l'apparition des premiers prémélanosomes DOPA+, les mélanosomes apparaissent au quatrième mois et les premières images de pigmentation kératinocytaire au sixième mois de la vie foetale. Les cellules de Merkel apparaissent au quatrième mois, les cellules de Langerhans sont beaucoup plus précoces et sont présentes avant la migration des mélanoblastes de la crête neurale.

✓ **Derme :**

Il acquiert sa différenciation en tissu conjonctif, contenant des fibres élastiques et collagènes au cours des troisième et quatrième mois, il se forme à partir de la plaque cutanée des somites du mésoblaste.

1.2. RAPPEL HISTOLOGIQUE DE LA PEAU NORMALE :

La peau est l'enveloppe du corps. Elle est en continuité avec les muqueuses recouvrant les cavités naturelles de l'organisme. C'est le plus gros organe de l'être humain, représentant un tiers du poids de l'organisme et une surface de l'ordre de 2m² chez un adulte. Elle est composée approximativement de 70% d'eau, de 27% de protéines, de 2% de lipides et près de 1% d'oligoéléments. La structure de la peau est complexe. Elle se subdivise en trois couches superposées. Une couche stratifiée superficielle, l'épiderme, qui repose sur un tissu de soutien, le derme. La couche profonde ou hypoderme est aussi appelée tissu sous-cutané (3). Ces trois grands étages sont le siège d'annexes cutanées:

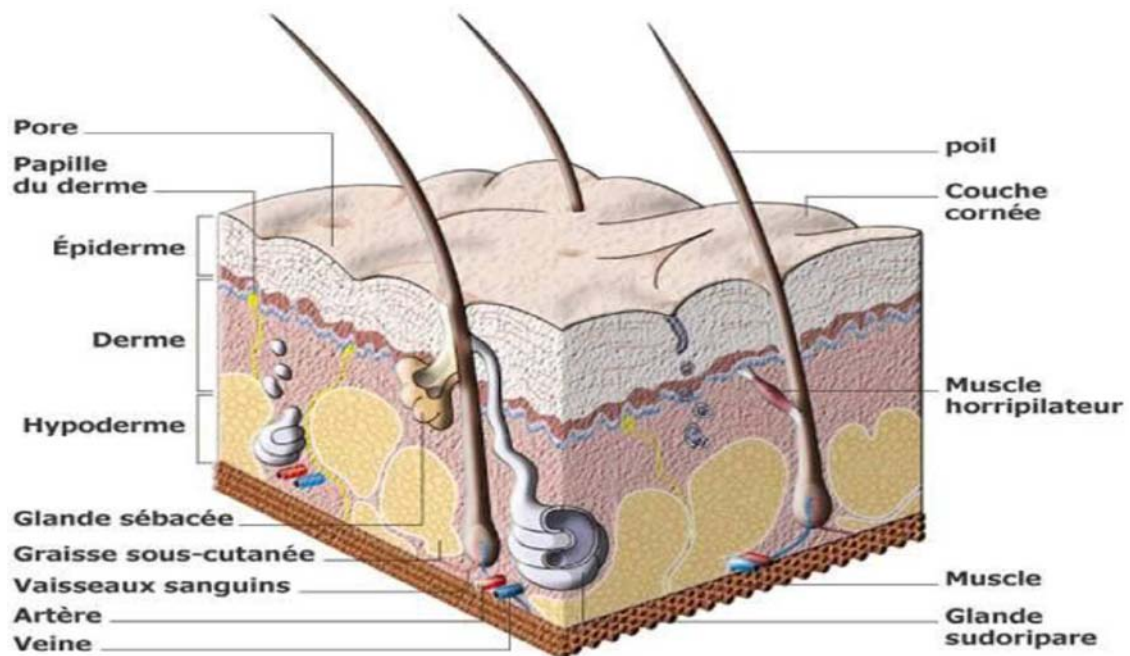


Fig. 6 : Coupe schématique montrant les différents constituants du tissu cutané (80)

a. Epiderme :

L'épiderme est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux et orthokératosique. Il est normalement constitué de 4 types cellulaires. Les kératinocytes représentent 80% 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 anucléées. Les 20% d'autres cellules de l'épiderme sont dispersées entre les kératinocytes. Elles sont mal vues sur les

préparations histologiques standards. Ce sont les mélanocytes, les cellules immunocompétentes (cellules de Langerhans et lymphocytes) et les cellules de Merkel. (4 ; 5)

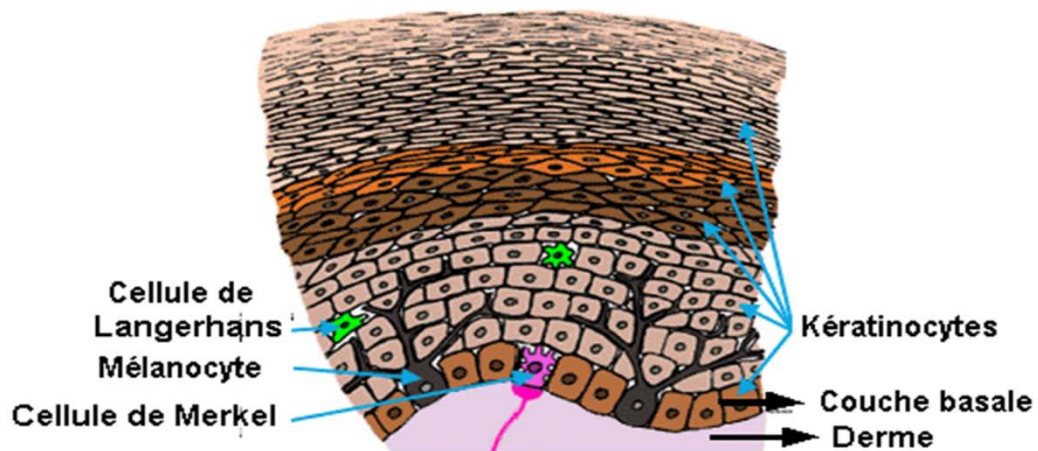


Fig. 7 : Les 4 populations cellulaires de l'épiderme (80)

a.1. Les kératinocytes (6)

Constituent 80% des cellules épidermiques. Les kératinocytes assurent trois grandes fonctions liées à des structures morphologiquement individualisables :

- ✓ la cohésion de l'épiderme et sa protection contre les agressions mécaniques 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 phagocyté.

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**.

- ✓ **La couche basale** est constituée d'une assise unique de kératinocytes cylindriques, directement en contact avec la jonction dermo-épidermique. Parmi les kératinocytes basaux se trouvent les cellules souches qui assurent le renouvellement de l'épiderme, d'où la présence de cellules en mitose dans la couche basale.

- ✓ **La couche spinuse** est constituée de plusieurs assises de kératinocytes polygonaux. Leurs contours apparaissent hérissés d'épines, d'où le nom de couche spinuse. Ces épines correspondent aux desmosomes qui accrochent les kératinocytes entre eux.
- ✓ **La couche granuleuse** est constituée de plusieurs assises de cellules aplaties, au grand axe parallèle à la jonction dermo-épidermique. L'apparition dans le cytoplasme des kératinocytes de granulations basophiles est à l'origine de l'appellation couche granuleuse.
- ✓ **La couche cornée** est constituée de plusieurs assises de cellules aplaties, anucléées, appelées cornéocytes. La couche cornée est compacte en profondeur au contact de la couche granuleuse, et desquamante en superficie. La migration des kératinocytes de la couche basale vers la couche cornée se fait normalement en 3 à 4 semaines

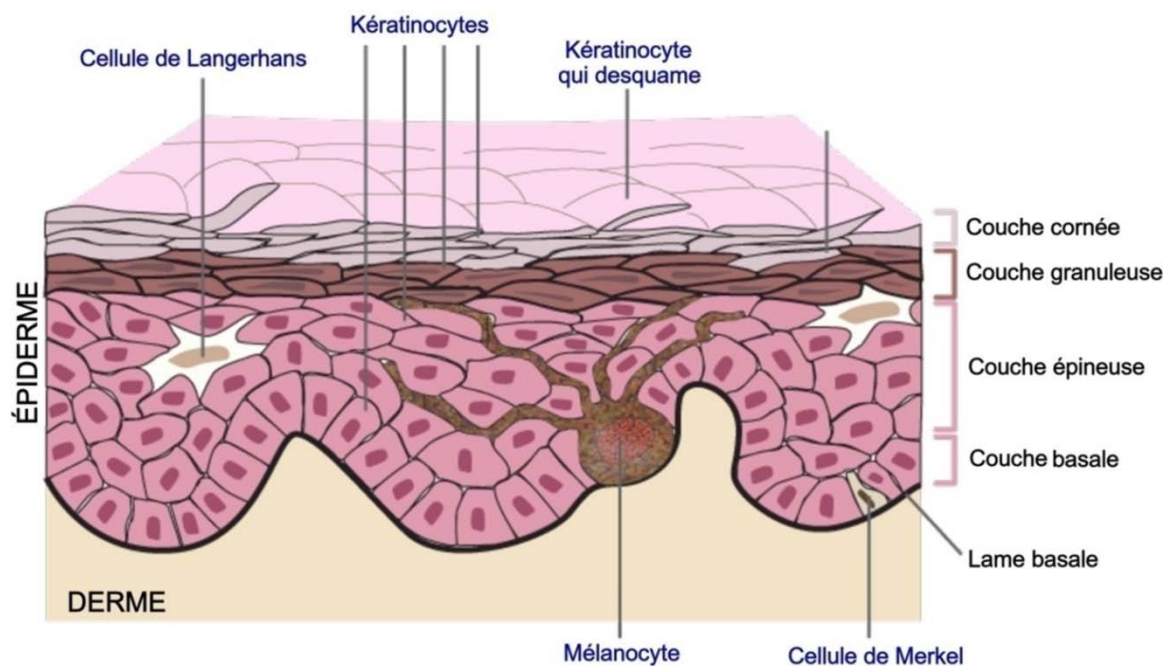


Fig. 8 : Les 4 couches de l'épiderme (80)

La microscopie électronique Révèle des marqueurs ultrastructuraux caractéristiques de la différenciation des kératinocytes de la peau: les mélanosomes de stade IV, les tonofilaments, les hémidesmosomes, les desmosomes et surtout dans la couche granuleuse : les grains de

kératohyaline, les kératinosomes et dans la couche cornée : les cornéodesmosomes, le ciment intercornéocytaire et l'enveloppe cornée:

- ✓ Les mélanosomes de stade IV, sont phagocytés en grand nombre par les kératinocytes basaux à partir des mélanocytes où ils ont été produits. Ils persistent plus ou moins dans les couches suprabasales suivant le phototype cutané.
- ✓ Les tonofilaments sont des filaments intermédiaires de 10 nm de diamètre rassemblés en trousseaux. Ils disparaissent dans la couche cornée où ils sont remplacés par des filaments intermédiaires organisés en un réseau.
- ✓ Les hémidesmosomes et les desmosomes sont les systèmes de jonction sur lesquels s'ancrent les tonofilaments: les hémidesmosomes accrochent les kératinocytes basaux à la matrice extra-cellulaire alors que les desmosomes accrochent les kératinocytes entre eux
- ✓ Les cornéodesmosomes avec une ligne dense très épaisse au niveau de la couche cornée. Ces derniers sont finalement lysés ce qui aboutit à la desquamation des cornéocytes les plus superficiels.
- ✓ Les grains de kératohyaline et les kératinosomes sont caractéristiques et spécifiques des kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme. Ce sont des marqueurs de la différenciation épidermique terminale. 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 contiennent des lamelles lipidiques.

Ils migrent progressivement de la région périnucléaire à proximité de l'appareil de Golgi vers la membrane cytoplasmique avec laquelle ils fusionnent. Finalement ils déversent dans l'espace extra-cellulaire leur contenu, qui est à l'origine du ciment intercornéocytaire.

a.2. Mélanocytes:

Ce sont la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme et dont la fonction est d'assurer la synthèse des mélanines. Ces dernières ont pour rôle de donner à la peau sa couleur, les phéomélanines étant des pigments jaune-rouge et les eumélanines des pigments brun-noir. La répartition entre phéomélanines et eumélanines est à l'origine du phototype cutané. (7)

a.3. Cellules de Langerhans :

Elles représentent la troisième population cellulaire de l'épiderme (3 à 8 % des cellules épidermiques), elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices des antigènes au lymphocyte T produites au niveau des organes hématopoïétiques, elles migrent vers l'épiderme où elles sont considérées comme des cellules dendritiques indifférenciées avec un marqueur spécifique qui est l'antigène CD1a. Le rôle des cellules de Langerhans est de capturer les antigènes, d'en assurer l'endocytose et de les réexprimer à leur surface avec les molécules de classe II du CMH pour activer les lymphocytes T. (7)

a.4. Cellules de Merkel:

Elles constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme. Ce sont des cellules neuroépithéliales, qui dérivent des cellules souches de l'épiderme foetal et qui ont une fonction de mécanorécepteur.

Ces cellules sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds. Elles sont à l'origine de la tumeur de Merkel. (7)

b. Derme :

Le derme est la couche essentielle de la peau. Il lui confère sa résistance et son élasticité.

Il contient beaucoup moins de cellules (fibroblastes, macrophages), mais présente une grande quantité de tissu de soutien riche en fibres conjonctives :

- ✓ Collagène : donne soutien, extensibilité et résistance à la peau, très abondant dans la peau cicatricielle et responsable d'hypertrophie.

- ✓ Elastine : donne élasticité à la peau saine, pratiquement inexistant dans le tissu cicatricielle

Il est aussi le lieu de passage des vaisseaux sanguins, des lymphatiques et des nerfs.

b.1. Organisation architecturale

Le derme comporte deux zones: le derme papillaire et le derme réticulaire.

- ✓ **Le derme papillaire**, superficiel, mince, est constitué de l'ensemble des papilles dermiques situées entre les crêtes épidermiques. Il est formé de tissu conjonctif lâche avec des fibres de collagène, fines, isolées et orientées le plus souvent perpendiculairement ou obliquement par rapport au plan de la membrane basale, des fibres de réticuline, l'arborisation terminale du réseau élastique, des fibroblastes, des cellules d'origine hématopoïétiques autour des anses capillaires terminales des vaisseaux sanguins, les anses borgnes lymphatiques, des terminaisons nerveuses et les récepteurs au tact que sont les corpuscules de Meissner.
- ✓ **Le derme réticulaire sous-jacent est d'épaisseur variable**. Il est formé d'un tissu conjonctif dense constitué essentiellement de fibres : les fibres de collagène épaisses en gros 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, des veinules et des glomus artério-veineux, des lymphatiques, des petits nerfs sensitifs et du système nerveux autonome, des follicules pilo-sébacés et les muscles arrecteurs des poils (sauf au niveau des paumes et des plantes) et enfin les canaux excréteurs des glandes sudorales.

b.2. Le réseau élastique du derme

Le réseau élastique du derme est composé de trois sortes de fibres : les fibres oxytalanes, les fibres d'élaunine et les fibres élastiques proprement dites, matures

- ✓ **Les fibres oxytalanes** situées dans le derme papillaire jusqu'au contact de la lamina densa, forment de fines arborisations, non anastomosées, perpendiculaires à la jonction dermo-épidermique et sont exclusivement constituées de microfibrilles tubulaires de 12 nm de diamètre
- ✓ **Les fibres élastiques** matures situées au niveau du derme réticulaire, des septa interlobulaires de l'hypoderme et autour des glandes sébacées et des glandes sudorales, apparaissent de couleur brique, ondulées, plus ou moins épaisses, parfois anastomosées, entre les fibres de collagène. Elles comprennent une vaste plage amorphe, claire aux électrons entourée d'un fin manchon de microfibrilles tubulaires, denses aux électrons, identiques aux microfibrilles constituant les fibres oxytalanes
- ✓ **Les fibres d'élaunine** formant un plexus parallèle à la jonction dermoépidermique, à la jonction entre le derme papillaire et le derme réticulaire. Elles sont anastomosées avec les fibres oxytalanes du derme papillaire et les fibres élastiques matures du derme réticulaire. Ce sont des fibres élastiques immatures avec une composante fibrillaire prédominant sur les plages amorphes.

b.3. Les fibres dites « de collagène » et dites « de réticuline »

- ✓ **Les "fibres de collagène"** forment de longs trousseaux, sinueux et rubanés, d'une longueur indéfinie, s'entrecroisant sans systématisation ni anastomose, de diamètre variable (0,5 à quelques dizaines de microns). Les trousseaux sont constitués de fibrilles de diamètre régulier en moyenne à 90 nm (75 -105 nm) en coupe transversale ; en coupe longitudinale, ces fibrilles présentent une striation transversale due à l'alternance de bandes claires et denses aux électrons suivant une périodicité de 67 nm. Les collagènes I, III et V qui appartenant au groupe des "collagènes fibrillaires à striation périodique" et les collagènes du groupe des FACITS (collagène XIV et XVI) sont impliqués dans l'assemblage des fibrilles entre elles.

- ✓ **Les fibres dites « de réticuline »** situées au niveau des lames basales de la jonction dermo-épidermique, des vaisseaux, des nerfs et des cellules adipeuses, correspondent en microscopie électronique à des fibrilles à striation périodique de petit diamètre (inférieur à 60 nm), isolées ou organisées en petits trousseaux . Biochimiquement, elles sont constituées majoritairement de collagène III. Elles sont non extensibles et non élastiques. Elles donnent au derme sa résistance aux forces de traction.

b.4. Les cellules du derme

Les cellules sont plus abondantes au niveau du derme papillaire que du derme réticulaire .Elles englobent des cellules fixes et des cellules mobiles d'origine hématopoïétique :

- ✓ Les cellules fixes sont les fibroblastes/fibrocytes et les adipocytes à vésicule uniloculaire des lobules graisseux.
- ✓ Les cellules d'origine hématopoïétiques sont les mastocytes, les macrophages, les **cellules** dendritiques dermiques et en faible proportion dans les conditions physiologiques les lymphocytes, les plasmocytes et les granulocytes.

Dans les conditions physiologiques, le derme et l'hypoderme ne contiennent pas de myofibroblaste.

b.5. La substance fondamentale du derme

La substance fondamentale amorphe apparaît vide et totalement claire aux électrons. Elle est constituée en majeure partie par de l'acide hyaluronique (glycosaminoglycane dit GAG, non sulfaté) et des protéoglycanes elles-mêmes formées de GAG sulfatés (chondroïtine sulfate, dermatane sulfate et heparane sulfate) fixés sur un axe protéique.

b.6. Les autres éléments constitutifs du derme

En plus des constituants habituels des tissus conjonctifs, le derme contient des vaisseaux, du tissu musculaire et des nerfs (terminaisons nerveuses sensibles fibres du système nerveux autonome)

c. L'hypoderme

Continuant le derme vers la profondeur, l'hypoderme est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé.

Il s'étend jusqu'aux plans aponévrotiques ou périostés sauf au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux masculins, où il n'y a pas d'hypoderme.

L'hypoderme est constitué de lobes eux-mêmes subdivisés en petits **lobules graisseux** de tissu adipeux blanc séparés par des **septums interlobulaires** conjonctivo-élastiques servant de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme.

L'abondance du tissu adipeux varie avec les habitudes alimentaires mais aussi les régions du corps et le sexe. L'hypoderme contient les récepteurs à la pression de Vater-Pacini.

f.1. Lobules graisseux :

Ils sont composés par les adipocytes. Ce sont des volumineuses cellules dont le cytoplasme est optiquement vide, puisque leur contenu liquide a disparu. On voit bien leur contour cellulaire : ce sont des cellules arrondies, possédant un noyau vacuolaire allongé refoulé contre la membrane.

Entre les adipocytes, on trouve de petits capillaires.

Les adipocytes sont groupés en lobules primaires, dont la vascularisation artérielle est de type terminal. Ces lobules primaires sont à leur tour organisés en superstructures qui sont les lobules secondaires, visibles à l'oeil nu, et d'une taille d'environ 1cm. Ces lobules sont séparés les uns des autres par les septums.

f.2. Septums interlobulaires :

Ils sont constitués de lames plus ou moins larges faites de tissu conjonctif avec quelques fibrocytes. On y trouve des artères, des veines, et des nerfs dont la structure a été développée plus haut. Ils servent en fait de lieu de passage aux vaisseaux qui vont assurer la vascularisation de la peau.

d. Vascularisation du derme et de l'hypoderme (76)

- ✓ L'épiderme, comme tout épithélium, n'est pas vascularisé ; il est nourri par imbibition par les réseaux capillaires des papilles dermiques. Le derme et l'hypoderme sont en revanche richement vascularisés par un réseau très systématisé d'artérioles de moyen puis petit calibre, de capillaires et de veinules
- ✓ A la partie profonde de l'hypoderme, les artères abordent le tégument et forment un premier réseau anastomotique parallèle à la surface cutanée.

De celui-ci, partent perpendiculairement des branches qui traversent l'hypoderme, en donnant des collatérales destinées à vasculariser les lobules graisseux et les annexes : glandes sudoripares et follicules pileux. Ces branches se réunissent à la partie profonde du derme réticulaire pour former un deuxième réseau anastomotique dont les mailles sont parallèles au premier réseau anastomotique et à la surface cutanée. De ce deuxième réseau anastomotique, partent perpendiculairement des artérioles qui abandonnent des branches pour les annexes cutanées et le derme réticulaire et finissant par s'anastomoser en un troisième réseau à la jonction derme papillaire–derme réticulaire. De ce dernier réseau, partent des capillaires qui gagnent les papilles dermiques.

- ✓ Le réseau veineux est calqué sur le modèle artériel. Les lymphatiques naissent par une anse borgne du sommet des papilles dermiques et suivent le trajet du réseau veineux.
- ✓ Des anastomoses artério–veineuses avec ou sans glomus se trouvent au niveau du lit des ongles et des régions palmo–plantaires (mains, doigts, pieds et orteils). Elles jouent un rôle fondamental dans la thermorégulation

e. Annexes cutanées :

Les annexes cutanées regroupent :

- ✓ **Les glandes cutanées** : glandes sudoripares (sudorales) eccrines et apocrines et glandes sébacées

✓ **Les phanères** (poils et ongles).

En règle, les glandes sébacées sont annexées aux poils, l'ensemble constituant les follicules pilo-sébacés. Les glandes sudoripares apocrines sont annexées à certains de ces follicules pilo-sébacés alors que les glandes sudoripares eccrines sont toujours indépendantes des poils.

Ainsi, la face superficielle de l'épiderme est criblée d'une multitude de petits orifices correspondant aux ostiums pilaires et aux pores sudoraux. Les annexes de la peau sont toutes d'origine épidermique mais situées dans le derme et l'hypoderme ; ceci est très important car elles constituent une source de cellules profondément ancrées dans la peau capables de régénérer l'épiderme si besoin.

f. Ultrastructure de la peau

L'ultrastructure de la peau est importante à connaître pour comprendre la physiopathologie des dermatoses auto-immunes. En effet, les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI), sont des maladies acquises caractérisées par l'existence d'autoanticorps dirigés contre les structures de l'épiderme ou de la jonction dermo-épidermique (JDE). On distingue (78):

- les DBAI intraépidermique (pemphigus) : où la perte de la cohésion des kératinocytes (acantholyse) est due à l'altération des desmosomes par des autoanticorps,
- les DBAI sous-épidermique : avec perte de l'adhésion dermo-épidermique par altération d'un des composants de la jonction dermo-épidermique (JDE) par des autoanticorps.

f.1. Les desmosomes

Les desmosomes et les hémidesmosomes sont des jonctions d'ancrage, qui lient mécaniquement les cellules.

Le desmosome assure l'adhésion cellulaire entre deux kératinocytes adjacents.

Les protéines cytosoliques, les plakines (desmoplakines (DPK), la plectine (PL) l'envoplakine (ENV), la periplakine

(PPL), et la plakoglobine (PG)) forment la plaque desmosomale.

Les desmosomes sont des structures constituées par l'association de deux plaques intraépithéliales (une plaque de chaque cellule).

Dans le milieu extracellulaire, les deux plaques sont reliées entre elles par des molécules d'adhérence de la famille des cadhérines : les desmoglénines et les desmocollines (Dsg et Dsc). Les filaments intermédiaires de cytokératine (FIC) sont fixés à la plaque desmosomale via des interactions avec les DPK et la PL.

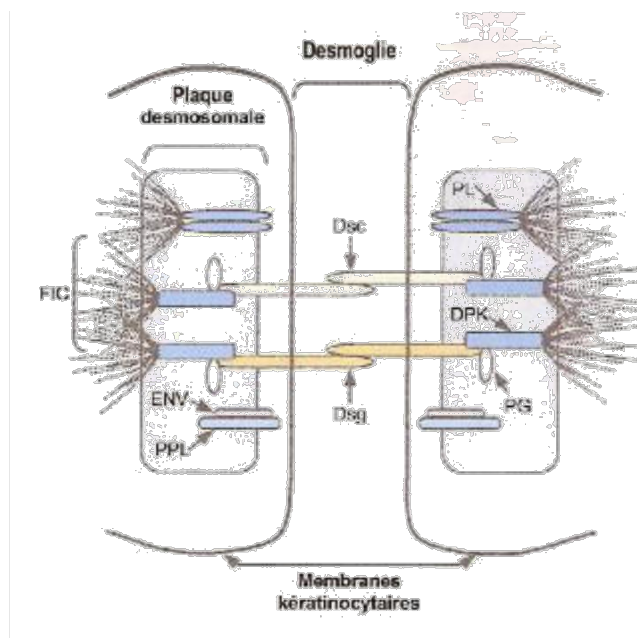


Figure 9 : Organisation moléculaire du desmosome *D'après Avancées moléculaires dans la physiopathologie des maladies bulleuses auto-immunes. H. MOUQUET et coll. [79]*

FIC : filaments intermédiaires de cytokératine ; ENV : envoplakine ; PPL : périplakine ; Dsc: desmocollines ; Dsg : desmoglénines ; PL : plectine ; PG : plakoglobine ; DPK : desmoplakine.

Les Dsg et les Dsc sont des glycoprotéines transmembranaires, calcium dépendantes.

Il existe quatre isoformes de Dsg : Dsg1 à Dsg4, et trois isoformes de desmocollines : Dsc1 à Dsc3.

Ces protéines adhèrent entre elles dans l'espace inter-kératinocytaire ou desmoglie par des interactions homotypiques (interactions entre protéines homologues). [79]

L'expression de la Dsg2 et de la Dsg4 (nouvelle isoforme récemment décrite) est ubiquitaire. [79] La

Dsg3 est abondamment exprimée dans l'épithélium de la muqueuse buccale et la couche supra-basale de l'épiderme. La Dsg1 est exprimée selon un gradient croissant des couches profondes vers les couches les plus superficielles de l'épiderme.

f.2. Les hémidesmosomes et la jonction dermo-épidermique

Les hémidesmosomes se situent au niveau de la membrane des kératinocytes basaux.

La jonction dermo-épidermique (JDE) constitue une zone d'adhésion entre l'épiderme et le derme, assurée par la triade :

- Hémidesmosomes
- Filaments d'ancrage
- Fibrilles d'ancrage

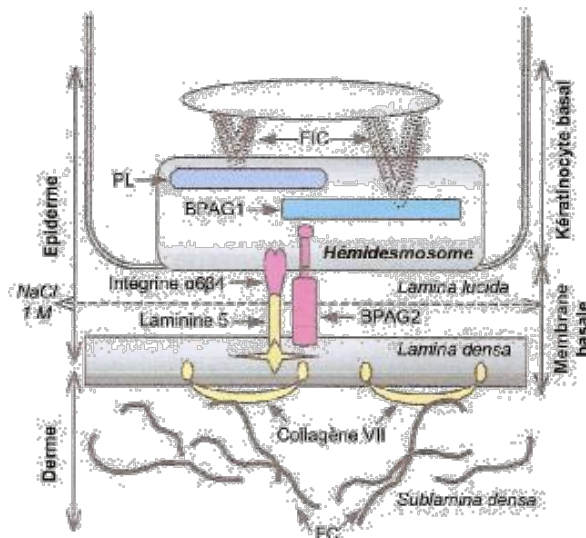


Fig.10. Organisation moléculaire de la jonction dermo-épidermique (JDE).
D'après Avancées moléculaires dans la physiopathologie des maladies bulleuses auto-immunes. H. MOUQUET et coll. [79]

FIC : filaments intermédiaires de cytokératine ; PL : plectine ; FC : fibrilles de collagène.

La JDE constitue une zone d'adhésion entre le derme et l'épiderme.

Les complexes hémidesmosomes / filaments d'ancrage permettent l'ancrage des kératinocytes basaux à la membrane basale composée de 2 lames : la lamina lucida et la lamina densa.

Les protéines intracellulaires BPAG1 et plectine (PL), interviennent dans la fixation du cytosquelette (filaments intermédiaires de cytokératine (FIC)) aux hémidesmosomes.

La PL et BPAG1 interagissent avec l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ et avec la protéine BPAG2 qui sont des protéines transmembranaires, réalisant ainsi l'ancrage, via leurs interactions avec la laminine 5, principale composante des filaments d'ancrage. Cette dernière interagit dans la lamina densa avec le collagène de type VII, constituant majeur des fibrilles d'ancrage, qui se projette dans la sublamina densa, permettant ainsi la fixation de la membrane basale au derme sousjacent.

f.3. Identification des antigènes cibles

Dans les DBAI, il se produit des ruptures entre les différentes couches épithéliales, aboutissant à la formation de bulles ou de vésicules. Ceci est principalement dû à des dissociations des jonctions d'ancrage provoquées par une réaction immunologique de l'individu produisant des anticorps contre ses propres protéines d'adhérence.

Les efforts de recherche réalisés depuis une vingtaine d'années ont permis une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques avec l'identification des auto-antigènes cibles et la précision de leurs fonctions adhésives.

Les auto-antigènes cibles sont présentés dans le **tableau I**, en fonction de l'entité clinique à laquelle ils se rapportent.

**Tableau X Antigènes cibles identifiés dans les DBAI intra-épidermiques
et dans les DBAI sous-épidermiques.**

DBAI INTRA-ÉPIDERMIQUES			
Maladies	Antigène cible	Poids moléculaire	Localisation
<i>pemphigus vulgaire</i>	desmogléine 1 desmogléine 3	160 kDa 130 kDa	→ desmosomes (extracellulaire)
<i>pemphigus superficiel</i>	desmogléine 1	160 kDa	→ desmosomes (extracellulaire)
<i>pemphigus paranéoplasique</i>	<i>complexe paranéoplasique</i> HD1-plectine desmoplakine 1 BPAG1 desmoplakine 2 périplakine envoplakine desmogléine 1 desmogléine 3 inconnu	500 kDa 250 kDa 230 kDa 210 kDa 190 kDa 210 kDa 160 kDa 130 kDa 170 kDa	→ desmosomes (intracellulaire) → hémidesmosomes → desmosomes (intracellulaire) → desmosomes (extracellulaire)
<i>pemphigus à IgA intra-épidermique</i>	desmocolline 1 desmogléine 1 desmogléine 3	105-115 kDa 160 kDa 130 kDa	→ desmosomes (extracellulaire)

DBAI INTRA-ÉPIDERMIQUES			
Maladies	Antigène cible	Poids moléculaire	Localisation
<i>pemphigoïde bulleuse</i>	BPAG1 BPAG2	230 kDa 180 kDa	→ hémidesmosomes → filaments d'ancrage → lamina lucida
<i>pemphigoïde cicatricielle</i>	BPAG2 BPAG1 laminine 5 et 6 collagène VII (chaîne 1) sous-unité $\alpha 4$ intégrine D 6 $\alpha 4$	180 kDa 230 kDa 290 kDa 200 kDa	→ hémidesmosomes → filaments d'ancrage → hémidesmosomes
<i>pemphigoïde gravidique</i>	BPAG2	180 kDa	→ hémidesmosomes
<i>épidermolyse bulleuse acquise</i>	collagène VII	290 kDa	→ fibrilles d'ancrage
<i>dermatose à IgA linéaire</i>	BPAG2 et ses fragments protéolytiques LABD- et LABD97	180 kDa 120 kDa 97 kDa	→ hémidesmosomes → fibrilles d'ancrage → lamina lucida et sous la lamina densa
<i>dermatose herpétiforme</i>	transglutaminase épidermique TGase 3		

2. Principe et Technique de l'immunofluorescence directe :

2.1. Historique : (8)

Certaines substances possèdent la particularité d'émettre une lumière d'une certaine couleur lorsqu'elles sont illuminées par une source lumineuse d'une autre couleur : elles sont dites luminescentes. Si la lumière émise est générée dans le millionième de seconde on parlera alors de fluorescence. Les molécules fluorescentes (fluorophore ou fuorochrome) absorbent de l'énergie lumineuse (lumière d'excitation) et la restituent rapidement sous forme de lumière de plus grande longueur d'onde (lumière d'émission). Une fois l'énergie du photon absorbée, la molécule se trouve dans un état électroniquement excité et c'est l'émission d'un photon de plus grande longueur d'onde qui permettra le retour à l'état fondamental de la molécule.

En 1941, AH Coons et NK Kaplan ont été les premiers à coupler une molécule fluorescente à un anticorps pour permettre la détection spécifique d'un antigène sur une coupe de tissu.

Dans les années 60, l'immunofluorescence a été introduite en dermatologie quand Beutner et Jordon avaient démontré son utilité dans le diagnostic des dermatoses vésico-bulleuses auto-immunes, notamment dans le pemphigus vulgaire, le pemphigus foliacé et la pemphigoïde bulleuse.

2.2. Définition

L'immunofluorescence directe est une technique de marquage immunohistochimique, qui consiste à révéler des motifs antigéniques, présents sur une structure cellulaire ou tissulaire, par application d'anticorps (AC) spécifiques du motif antigénique à révéler (immunoglobuline, complément ou fibrine) rendus préalablement fluorescents par couplage à un fluorochrome.

Ce fluorochrome pouvant être soit de l'isothiocyanate de fluorescine (FTIC) ou de l'isothiocyanate de Rhodamine (RITC).

Les AC se fixent sur l'Ag et persistent après lavage de la préparation.

Les Quatres anticorps utilisés en routine détectent les Ig A, les Ig G, les IgM et les C3.

2.3.Principes de la réaction d'immunofluorescence directe (IFD) cutanée : (9-10-11-22-13)

L'IFD cutanée fait intervenir deux acteurs principaux : les motifs antigéniques Recherchés sur la biopsie cutanée et les anticorps spécifiques marqués qui servent à leurs identifications

a. Les motifs antigéniques recherchés à l'IFD ou épitopes

Ce sont des molécules du soi absentes de la peau normale, qui s'y déposent suite à un processus pathologique (dépôts immunoréactifs) : Il s'agit des Immunoglobulines (Ig), de fractions de complément ou de fibrine dirigés contre des antigènes cutanés (auto antigènes), formant des complexes immuns, au cours des dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI).

b. Les anticorps (Ac) spécifiques ou paratopes

Les anticorps (AC) sont des glycoprotéines reconnaissant de façon très spécifique et avec une affinité élevée les motifs antigéniques (épitopes) contre lesquels ils ont été produits . le site de l'AC se liant à l'épitope antigénique est appelé « paratope » et se trouve au niveau des domaines hypervariables du fragment Fab.

Les anticorps sont polyclonaux ou monoclonaux.

b.1. Anticorps poly clonaux (ACP)

Ils sont obtenus par immunisation d'un animal (lapin ou chèvre le plus souvent) par injections répétées de l'antigène purifié, puis par purification du sérum de l'animal.

La production des ACP est rapide et simple.

Cependant, ces réactifs ne sont pas totalement homogènes ni parfaitement reproductibles et peuvent contenir des anticorps contaminants présents dans le sérum des animaux ayant servi à leur production ; leur avidité pour l'antigène peut être faible.

b.2. Anticorps monoclonaux (ACM)

Ils sont généralement obtenus chez les souris par la technique des hybridomes. Ils sont sécrétés par un clone cellulaire immortalisé, résultant de la fusion d'une cellule myélomateuse avec un lymphocyte B de l'animal immunisé par l'antigène.

Par rapport aux ACP, les ACM présentent les avantages suivants : ils sont homogènes et donc monospécifiques, reconnaissant un seul épitope, ils peuvent être produits en quantité illimitée (cellules immortalisées), enfin, en raison de la sélection des clones, l'immunogène servant l'immunisation des animaux peut ne pas être purifié.

La production des ACM est assez longue et nécessite des moyens élaborés, ces réactifs sont donc plus onéreux que les ACP.

En IFD, les anticorps (Ac) spécifiques (paratopes) doivent avoir une affinité (pour les ACM) ou une avidité (pour les ACP) élevée, garantissant que l'Ac restera fixé sur le motif antigénique recherché (épitope) pendant les étapes successives de la réaction de l'IFD, confirmant ainsi le processus auto-immun de la pathologie.

c. Les marqueurs fluorescents ou fluorochromes

Les fluorochromes sont des substances qui, excitées par la lumière ultraviolet (UV), émettent un rayonnement fluorescent visible. Ils sont couplés de façon covalente à l'anticorps spécifique et permettent, ainsi, de repérer le site de fixation de l'anticorps sur le motif antigénique recherché.

Le microscope à fluorescence montre les motifs du tissu examiné grâce à un discret phénomène d'autofluorescence tissulaire, mais le motif antigénique où s'est fixé l'anticorps fluorescent apparaît beaucoup plus brillant et plus net (contraste net entre l'Ag recherché et le tissu voisin).

Les deux fluorochromes les plus utilisés sont l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC) qui donne une fluorescence jaune verdâtre à 517 nanomètres, et l'isothiocyanate de rhodamine (RITC) qui donne une fluorescence rouge orangée à 580 nanomètres .

d. Les types d'IFD cutanée :

L'IFD peut être à une ou plusieurs couches:

- L'IFD à une couche : l'anticorps (AC), révélant le motif antigénique recherché, est lui-même marqué par la fluorescéine

- L'IFD à deux couches : l'anticorps révélant le motif antigénique n'est pas marqué, il est révélé par un deuxième anticorps lui-même marqué par la fluorescéine
- La méthode sandwich : destinée à objectiver un Ac fixé dans un tissu, utilise dans un premier temps, l'antigène spécifique à cet Ac qui se fixe sur lui, et dans un deuxième temps, les anticorps marqués révélateurs spécifiques de cet antigène.

On peut avoir recours à la protéine A du staphylocoque doré pour remplacer un anticorps marqué anti-anticorps humains.

Le double marquage utilise simultanément deux anticorps différents de spécificité distincte, l'un marqué à la fluorescéine, l'autre à la rhodamine.

L'emploi de filtres différents met en évidence alternativement l'une ou l'autre fluorescence.

On peut ainsi démontrer que le même type cellulaire est porteur de deux antigènes distincts.

2.4. Technique de l'immunofluorescence directe cutanée (IFD) (14-15-9-10)

a. Sièges du prélèvement

La qualité du prélèvement est primordiale pour un examen en IFD.

Les biopsies doivent être suffisamment larges (3 à 5 mm) et profondes (jusqu'à l'hypoderme) faites au bistouri ou au trépan, et le site biopsique doit varier en fonction du diagnostic.

Ainsi, dans les maladies bulleuses, la biopsie doit être faite au niveau de la peau péri lésionnelle (et non la bulle ou la vésicule elle-même), à quelques millimètres du bord de la bulle (ne dépassant pas un centimètre), généralement en peau saine.

b. Fixation et transport du fragment biopsié :

b.1. Transport :

Une fois le prélèvement biopsique est réalisé, l'acheminement au Laboratoire d'Anatomie Pathologique peut se faire de deux manières:

- ✓ Immédiatement (Laboratoire à proximité) dans une compresse imbibée de sérum physiologique

- ✓ Dans du liquide de Michel qui est un milieu de transport spécial (Solution de sulfate d'ammonium tamponnée).

Les biopsies sont acheminées à température ambiante dans le milieu de Michel ; les délais d'acheminement vont de 48H à 10 jours donnant des résultats comparables à l'acheminement immédiat.

Avant d'être fixé, le fragment sera rincé avec une solution tampon neutre.

b.2. Fixation

Au laboratoire, le fragment destiné à l'IFD subit immédiatement une fixation par le froid (congélation). Il est placé dans un tube, dans un récipient en plastique ou dans un petit réceptacle en aluminium avant d'être plongé dans l'azote liquide et stocké à -20°C (quelques mois) ou mieux à -70°C

La congélation est une étape indispensable à la préparation des échantillons à étudier, elle a pour but :

- ✓ De conserver une bonne antigénicité tissulaire.
- ✓ D'augmenter la rigidité tissulaire indispensable à la coupe.

Mais la congélation ne permet pas une bonne conservation histologique, elle est donc peu recommandée pour les cas où l'analyse morphologique est importante.

b.3. Réalisation de la technique de l'IFD cutanée

La biopsie cutanée congelée est sectionnée en coupes de 4 à 6 microns au Cryostat, puis les coupes sont placées sur lames et congelées à -50°C

Au moment de la technique :

- ✓ Sortir les lames du congélateur et les sécher 5 min à l'air ou au ventilateur
- ✓ Fixer les coupes 10 mn à l'acétone à $+4^{\circ}\text{C}$
- ✓ Sécher les coupes 2 mn à l'air
- ✓ Laver dans un tampon phosphate salé (P.B.S) pH 7,2 pendant 10 mn
- ✓ Incuber avec les conjugués fluorescents centrifugés: anticorps fluorescents, anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, et anti-C3,

Cette incubation dure 30 min à température ambiante et à l'obscurité.

Chaque conjugué est appliqué sur une lame à part.

- ✓ Laver dans du tampon P.B.S P pH 7,2 deux fois 15 mn pour éliminer les réactifs non liés
- ✓ Monter les lames à la glycérine tamponnée et les laisser à l'obscurité jusqu'à la lecture

L'observation se fait au microscope optique équipé d'une source de rayonnement UV et de filtres d'excitation et d'arrêt convenable pour le type de fluorochrome utilisé.

La fluorescence observée est labile, imposant la photographie des aspect significatifs et un équipement en conséquence du microscope à fluorescence.

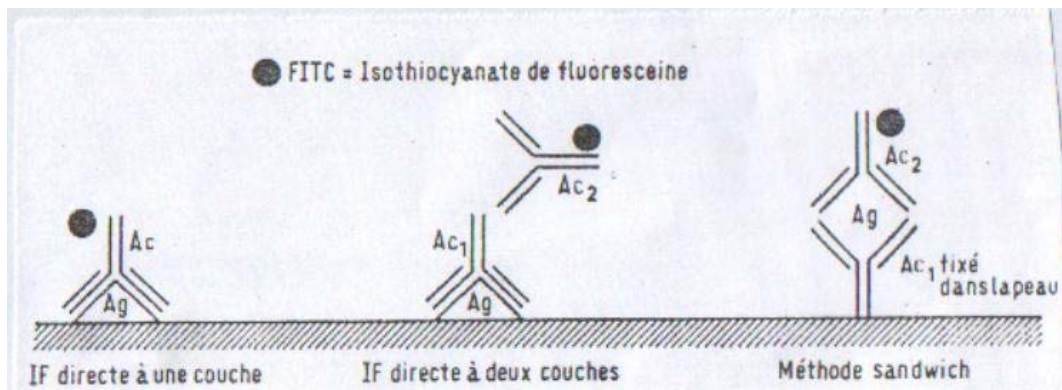


Fig 11 : Techniques de l'IFD (81).

2.5.Lecture des coupes (9-10-16-17)

a. Types de fluorescence

Quatre types de fluorescence peuvent être observés.

b. Le marquage spécifique recherché

Le marquage spécifique recherché est appelé aussi immunofluorescence vraie.

Il est dû à l'anticorps marqué spécifique utilisé pour l'examen, et fonction de la présence du substrat antigénique où il se fixe, de la concentration en anticorps et de la concentration en fluorescéine.

c. Les fluorescences parasites

La lecture des coupes est perturbée par des types de « fluorescences parasites » dont les mécanismes sont plus ou moins expliqués :

- ✓ L'autofluorescence : c'est le nom donné à la fluorescence naturelle des tissus non traités soumis aux ultraviolets (UV) et au système optique utilisé. Elle est particulièrement marquée au niveau de la couche granuleuse, des fibres de collagène ou de l'élastine. Cette autofluorescence est liée à l'antigénicité du tissu qui est définie comme la capacité de ce dernier à fixer les anticorps. L'antigénicité d'un tissu dépend de la nature physicochimique, de la structure tridimensionnelle de l'antigène, et peut être altérée par les processus de préparation de l'échantillon.
- ✓ Le marquage non spécifique : ou « bruit de fond », on l'attribue à la présence de fluorochromes libres dans le tissu investigué et à la capacité des composants tissulaires à créer des liaisons ioniques sans spécificité.
- ✓ Le marquage spécifique non désiré : dû à la présence d'anticorps excédentaires dans les immunoglobulines marquées utilisées pour cette étude.

d. Interprétation

Elle est inéluctablement empreinte de subjectivité :

- La distinction entre une immunofluorescence vraie et une fluorescence parasite, requiert une certaine expérience.

Il s'agit là d'une première étape de lecture, visant à affirmer la réalité d'un marquage et sa topographie.

Il existe sans doute des variations dans l'interprétation des fluorescences fines, et discrètes, méconnues par certains observateurs, interprétées comme non spécifiques par d'autres, ou comme positives par d'autres encore.

Ceci peut expliquer en partie la variabilité des résultats de l'IFD dans la littérature.

- Le diagnostic évoqué par l'IFD dépend des critères suivants :
 - Le site principal des dépôts immuns et leur immunomorphologie (linéaire, granulaire, fibrillaire, continu, discontinu ...)
 - L'existence d'un autre site de dépôt en plus du site principal.
 - La composition des dépôts : classe des immunoglobulines (Ig), complément et fibrine.
 - Le nombre des dépôts immuns, et si multiples la nature du dépôt le plus intense.
- La dernière étape consiste en une confrontation du résultat de l'IFD avec le contexte clinique, histologique et biologique. Celle-ci permettra d'intégrer les données de l'IFD dans son cadre pathologique et de poser le diagnostic .

2.6.Sensibilité de l'IFD et contrôle positif (9-17)

La sensibilité de l'IFD est définie par la quantité minimale de motifs antigéniques pouvant être détectée par cette technique

Une bonne sensibilité de l'IFD cutanée dépend de différents facteurs :

Respect du site approprié de la biopsie, fixation et transport correct de l'échantillon, technique rigoureuse et lecture des lames sans retard.

Des difficultés dans l'une de ces étapes peuvent causer la survenue d'IFD « faux-négatives »

En pratique, il est indispensable de posséder un contrôle positif qui permet d'évaluer la sensibilité de chaque expérience.

En IFD, le meilleur contrôle est interne, représenté par des cellules de la peau normale adjacente connues pour exprimer l'antigène recherché, sinon, une coupe d'un autre tissu contenant le motif antigénique peut également être utilisé.

2.7.Spécificité de l'IFD et contrôle négatif

Elle correspond à la détection réelle du motif antigénique recherché.

Elle doit être soigneusement vérifiée, car il existe plusieurs causes de réactivités faussement positives (fluorescences parasites).

La vérification de la spécificité de l'IFD, ou contrôle négatif, est très importante mais quelques fois difficile à obtenir.

La méthode la plus rigoureuse est la préincubation de l'anticorps spécifique avec l'antigène purifié qui doit abolir l'immunoréactivité de l'anticorps utilisé ensuite dans la réaction d'IFD.

Cette méthode étant très difficilement réalisable, on se contente en pratique de la substitution de l'anticorps spécifique avec un anti-sérum non immun, ce qui doit conduire également à une absence de réactivité.

2.8. Inconvénients et Remèdes : (18)

a. Inconvénients :

- Nécessité d'utiliser des tissus frais ; congelés
- Impossibilité de conserver des lames plus de 24H
- Décroissance rapide de fluorescence lors de l'exposition des coupes à la lumière ultraviolet
- absence d'examen morphologique de la coupe
- Cout élevé

b. Remèdes :

- L'extinction de la fluorescence en cours d'examen est prévenue ou ralenti par l'emploi d'un tampon de montage contenant de la para-phenylenediamine qui autorise de plus une meilleure illumination des coupes ; une meilleure appréciation de la morphologie et d'excellentes microphotographies
- Une contre coloration au bleu d'Evans efface en grande partie les fluorescences parasites.
- La coloration des coupes congelés par l'hématoxyline eosine safran ; en vue d'un examen histologique conventionnel ; reste possible mais elle n'a pas la

qualité des coupes obtenues après fixation dans le liquide de Bouin ou le formol ; d'où la pratique ; simultanée de l'histologie conventionnelle et de l'immunofluorescence Directe.

II. DERMATOSES BULLEUSES

1. LES DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES (DBAI)

1.1. DBAI intra-épidermiques ou pemphigus:

a. DEFINITION : (19)

Le pemphigus est une maladie bulleuse touchant la peau et les muqueuses. Il se caractérise histologiquement par un clivage intra-épidermique secondaire à une perte d'adhésion interkératinocytaire « acantholyse ».

Il s'agit d'une maladie auto-immune spécifique d'organe, caractérisée par la production d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre les protéines desmosomales.

b. CLASSIFICATION : (19, 20)

La classification initiale des pemphigus repose sur la distinction entre deux grandes formes, en fonction de la profondeur du clivage intra-épidermique : les pemphigus profonds et les pemphigus superficiels.

Depuis 1970, de nouvelles formes de pemphigus ont été décrites et qui échappent à cette dichotomie.

Actuellement, la classification des pemphigus est fondée sur le type anatomoclinique des lésions et sur l'identification des antigènes cibles reconnus par les auto-anticorps. Trois grandes formes sont actuellement individualisées :

- ✓ Les pemphigus profonds :
 - Pemphigus vulgaire.
 - Pemphigus végétant.

- ✓ Les pemphigus superficiels :
 - Pemphigus érythémateux.
 - Pemphigus foliacé :
 - * Sporadique.
 - * Endémique ou brésilien (fogo selvagem).
- ✓ Formes particulières :
 - Pemphigus paranéoplasique.
 - Pemphigus induit médicamenteux.
 - Pemphigus à IgA.
 - Pemphigus herpétiforme.

c. Pemphigus profonds

c.1. Pemphigus vulgaire:

Le pemphigus vulgaire est la forme la plus fréquente de pemphigus, L'incidence varie entre 0,42 et 1,62 par 100000 habitants et par an (21). La maladie a été décrite dans toutes les ethnies, mais sa fréquence est plus élevée chez les juifs ashkénazes (20, 22, 23). La maladie touche les deux sexes, le plus souvent entre 40 et 60 ans mais les âges extrêmes peuvent être touchés (24, 25,26, 21, 27, 28, 29)

❖ Aspect clinique :

✓ Atteinte muqueuse :

Le pemphigus vulgaire débute le plus souvent par des lésions muqueuses dans à peu près le tiers des cas. L'atteinte buccale est la plus fréquente des atteintes muqueuses, faite de bulles fugaces rarement observée car laissant rapidement place à des érosions traînantes et douloureuses gênant l'alimentation et qui peuvent être à l'origine d'une dénutrition (22, 23, 30, 21, 27, 31, 32).

L'atteinte buccale reste volontiers isolée pendant plusieurs mois avant que n'apparaissent les signes cutanés. Dans certains cas cependant, l'atteinte peut rester exclusivement buccale. En fait, toutes les muqueuses recouvertes par un épithélium stratifié peuvent être atteintes (23). L'atteinte oesophagienne, même asymptomatique, semble assez fréquente et a même été retrouvée dans sept cas sur huit (33).

L'atteinte pharyngée et laryngée est également fréquente, pouvant se traduire par une dysphagie, une odynophagie ou une dysphonie (33). L'atteinte de la muqueuse nasale est possible (34). L'atteinte pénienne est rare et intéresse plus fréquemment le gland. A long terme, les lésions péniennes ne laissent pas de séquelles ou d'anomalies fonctionnelles (32). Les lésions peuvent atteindre la vulve, le vagin, mais aussi le col utérin. L'atteinte oculaire est rare et rarement inaugurale. Il peut s'agir d'une blépharite, d'une kératite, mais souvent d'une conjonctivite pouvant se compliquer d'ulcérations conjonctivales. Les séquelles oculaires à long terme sont rares (20, 35, 36).

✓ Atteinte cutanée :

L'atteinte cutanée survient secondairement, plusieurs semaines ou plusieurs mois après les érosions muqueuses. Elle se caractérise par la survenue de bulles flasques, à contenu clair, siégeant en peau non érythémateuse. Les bulles sont fragiles, vite rompues et laissent place à des érosions cernées par une collerette épidermique. Il existe généralement un signe de Nikolsky en peau péri bulleuse et parfois en peau saine. Ce signe consiste en un détachement des couches superficielles de l'épiderme provoqué par le frottement appuyé de la peau. Le prurit est habituellement absent (22). Les lésions cutanées intéressent le plus souvent la face, le tronc, les seins, le pli de l'aîne et la région axillaire (37).



Fig 12 : Lésions bulleuses de pemphigus avec signe de Nikolsky positif

❖ Aspect histologique : (33)

L'examen en histologie révèle un clivage intra-épidermique situé le plus souvent au dessus de la couche basale de l'épiderme dont les kératinocytes sont également séparés les uns des autres (38).

La sérosité de la bulle contient des cellules acantholytiques. Le derme sous jacent est le siège d'un infiltrat inflammatoire.

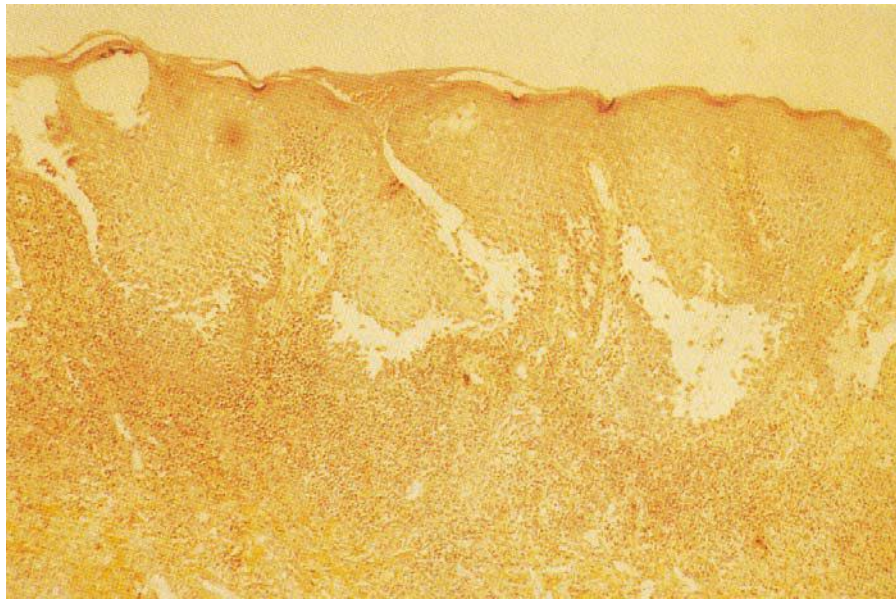


Fig.13 : L'histologie du pemphigus vulgaire montrant une acantholyse suprabasale (82).

❖ Aspect de l'IFD :

L'examen en immunofluorescence directe objective des dépôts d'immunoglobulines G et/ou C3 au niveau des membranes cytoplasmiques des kératinocytes et donnant un aspect caractéristique en « mailles d'un filet ». Cette constatation a une valeur diagnostique presque formelle, même en l'absence d'acantholyse histologiquement décelable.

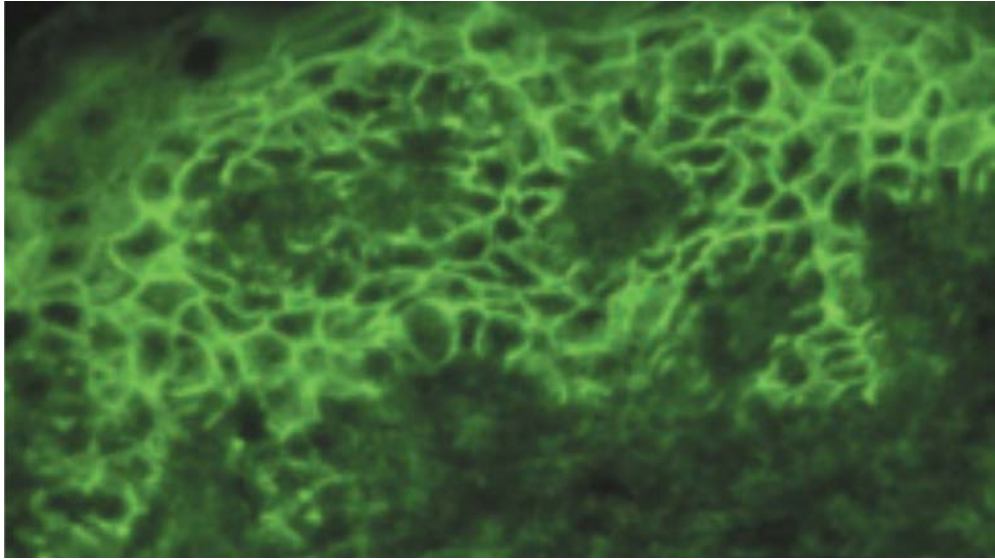


Fig.14 : Immunofluorescence directe de pemphigus vulgaire. Dépôts d'Ig G en maille de filet correspondant à la fixation in vivo des anticorps antidesmogléine 3. ⁽⁸²⁾

c.2. Pemphigus végétant :

Le pemphigus végétant est considéré comme une forme clinique rare du pemphigus vulgaire, caractérisé par l'évolution végétante des lésions et par leur localisation au niveau des grands plis.

❖ Aspect clinique :

Il se présente sous deux formes : le pemphigus végétant de Neumann d'évolution comparable au pemphigus vulgaire et le pemphigus végétant de type Hallopeau de meilleur pronostic.

❖ Le pemphigus de Neumann :

Le pemphigus végétant de Neumann débute par une éruption bulleuse comparable à celle du pemphigus vulgaire. Cependant, sur les érosions post bulleuses se développent secondairement des végétations mamelonnées, rouges, molles, suintantes et croûteuses, qui confluent en vastes placards végétants. Les plis représentent la topographie élective. Le signe de Nikolsky est souvent présent.

❖ Le pemphigus végétant de Hallopeau :

Dans cette forme de pemphigus végétant, les lésions initiales sont constituées par des pustules reposant sur une base inflammatoire. L'évolution se fait vers des érosions bourgeonnantes et des végétations cernées rapidement par de nouvelles pustules. La régression laisse une pigmentation brunâtre séquellaire.



Fig.15 Lésions génitales au cours du pemphigus végétant.

❖ Aspect histologique : (33)

L'examen histologique trouve des lésions spécifiques : hyperacanthose et papillomatose avec renflement jouent en « massue » des bourgeons interpapillaires qui s'enfoncent dans le derme superficiel.

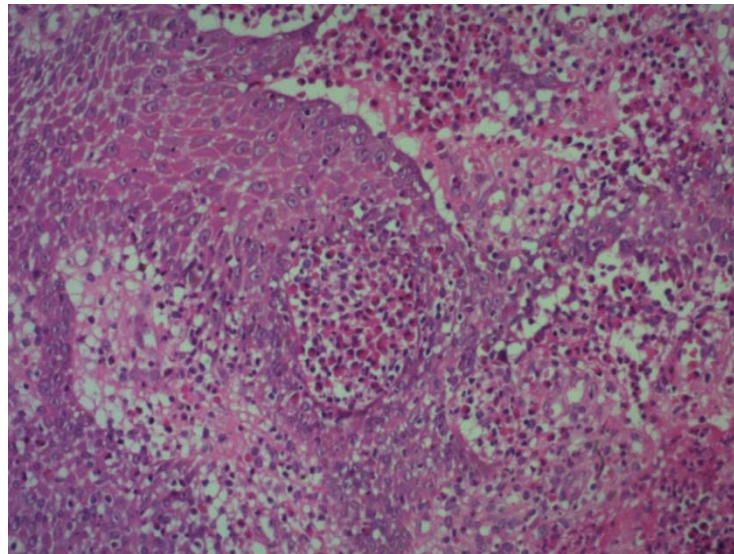


Fig. 16 : Pemphigus végétant : biopsie cutanée standard à faible agrandissement montrant l'abcès intra-épidermique à polynucléaires éosinophiles.

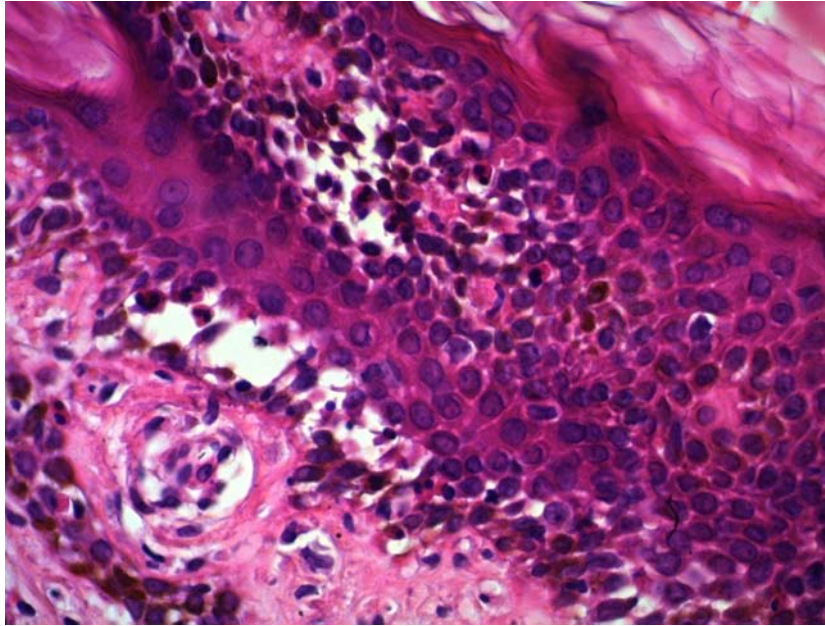


Fig. 17: Pemphigus végétant : biopsie cutanée standard à fort agrandissement montrant la spongiose à éosinophiles.

❖ Aspect de l'IFD :

L'immunofluorescence directe montre, tout comme le pemphigus vulgaire, un aspect évocateur en « maille de filet ».

d. Les pemphigus superficiels :

d.1. Pemphigus séborrhéique ou pemphigus érythémateux :

Le pemphigus séborrhéique de Senear-Usher ou pemphigus érythémateux a été décrit pour la première fois en 1926 (33). C'est une dermatose bulleuse auto-immune relativement fréquente en Tunisie qui représente 60% des pemphigus (39).

❖ Aspect clinique :

Il s'agit d'une forme de pemphigus superficiel combinant des signes cliniques et biologiques de pemphigus et de lupus (40). Les lésions bulleuses ou post-bulleuses habituellement rencontrées dans le pemphigus superficiel sont souvent absentes dans le

pemphigus érythémateux. Elles sont remplacées par des plaques bien limitées, érythémateuses squameuses et croûteuses, siégeant préférentiellement sur les zones séborrhéiques.

Sur le visage les lésions peuvent prendre une disposition en «loup» caractéristiques du lupus.

Le prurit est fréquent. Une atteinte muqueuse est parfois retrouvée sous forme d'une stomatite érosive. Le signe de Nikolsky est habituellement présent. Les lésions sont classiquement photosensibles.

❖ Aspect histologique :

Histologiquement le pemphigus érythémateux se caractérise par une fente acantholytique sous-cornée ou au sein de la couche granuleuse associée à un infiltrat inflammatoire modéré du derme superficiel à éosinophiles.

❖ Aspect de l'IFD :

L'immunofluorescence directe objective des dépôts d'IgG et/ou C3 « en maille de filet », comme dans le pemphigus vulgaire. Rarement, ces dépôts épargnent les couches profondes de l'épiderme et se localisent au niveau superficiel.

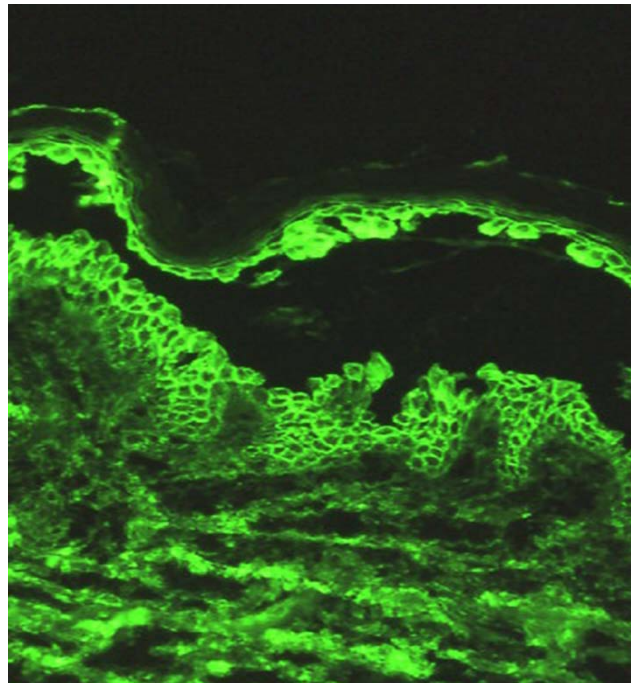


Fig. 18: Aspect IFD d'un pemphigus séborrhéique ⁽⁸²⁾

d.2. Le pemphigus foliacé

❖ Le pemphigus foliacé sporadique :

La maladie a été initialement décrite en France en 1844 (41). Il s'agit d'une maladie très rare. Il représente 16,4% des pemphigus (34)

Les lésions initiales sont représentées par des bulles très superficielles et éphémères rapidement remplacées par des érosions croûteuses, parfois cernées d'un érythème. L'évolution se fait vers un tableau d'érythrodermie desquamative. Le signe de Nikolsky est généralement positif. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse (42, 21).

❖ Le pemphigus foliacé endémique :

Le pemphigus foliacé endémique ressemble au pemphigus foliacé sporadique par sa présentation clinique, histologique, et immunologique. Il se distingue par une prévalence très augmentée dans certaines régions du monde, essentiellement rurales et proches des points d'eau, par la présence de cas familiaux et par l'atteinte des adultes jeunes et adolescents des deux sexes (43, 41, 44)

Le pemphigus endémique a été initialement décrit au Brésil où il est connu depuis des siècles, sous le nom de fogo Selvagem ; « feu sauvage » en référence à la symptomatologie fonctionnelle ressentie par les patients atteints par la maladie (20). En fait, le pemphigus endémique brésilien sévit dans d'autres pays d'Amérique centrale (Paraguay, Argentine, Bolivie, Pérou, Salvador, Colombie (33, 43, 44, 45) qui partagent certaines caractéristiques géographiques.

Plus récemment, un nouveau foyer endémique de pemphigus foliacé a pu être décrit en Tunisie. Les études statistiques montrent que l'incidence du pemphigus foliacé en Tunisie est significativement élevée (6 à 7 cas par million d'habitants et par an). Chez les femmes de 25 à 34 ans, l'incidence est de 20 cas par million d'habitants et par an. Aucun cas familial n'a pu être retrouvé (42).

❖ Aspect histologique : (33)

Au stade initial, l'examen histologique retrouve un clivage intra-épidermique par acantholyse, situé sous la couche cornée ou dans la granuleuse.

A la phase érythrodermique apparaît une parakératose associée à un œdème interkératinocytaire avec un infiltrat dermique et ; une, exocytose de polynucléaires éosinophiles.

❖ Aspect de l'IFD :

Réalise aussi le même aspect que le pemphigus séborrhéique.



Fig. 19 : Pemphigus superficiel.

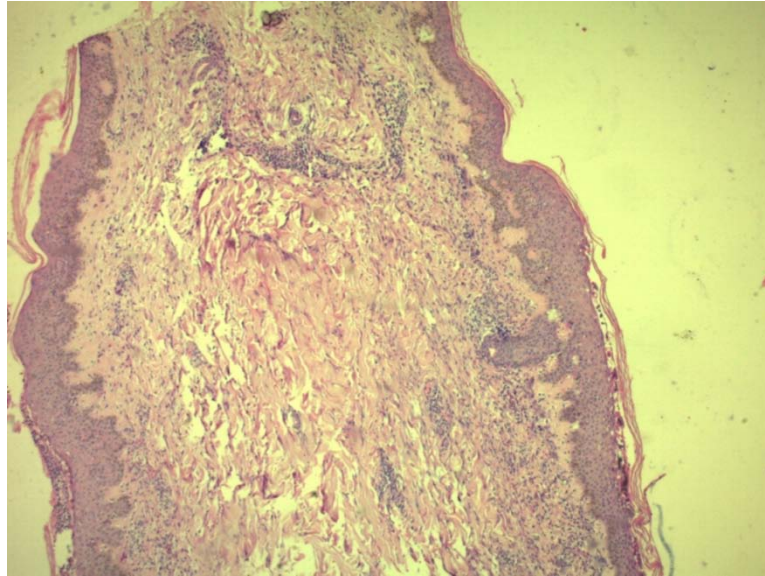


Fig. 20 : Pemphigus Superficiel : biopsie cutanée standard à faible agrandissement.

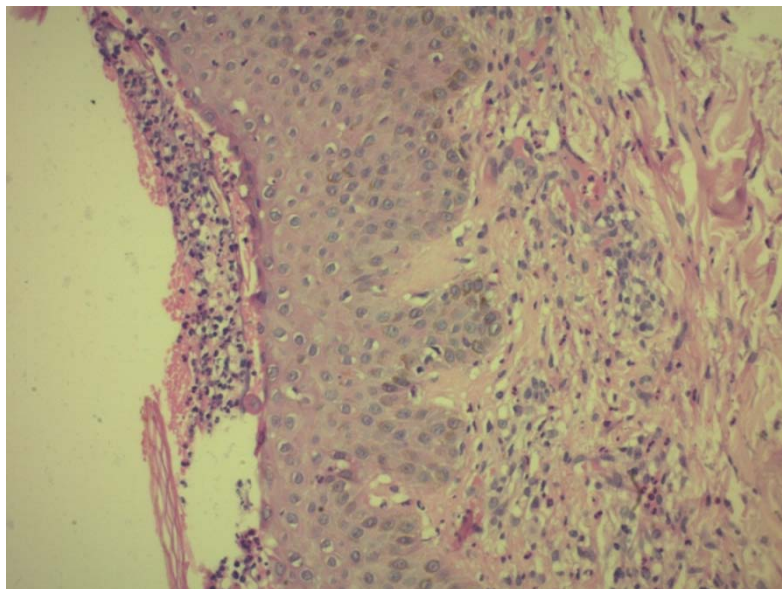


Fig. 21 : Pemphigus Superficiel : biopsie cutanée standard à fort agrandissement.

e. Les nouvelles formes de pemphigus :

e.1. Le pemphigus herpétiforme :

Cette entité a été individualisée la première fois par Jablonka et al. en 1975 (46). C'est une maladie très rare. Depuis la description du cas princeps, une quarantaine d'autres cas ont été rapportés.

❖ Aspect clinique :

Le début de la maladie est volontiers trompeur. La maladie est souvent prise pour une dermatite herpétiforme.

Les lésions initiales sont souvent constituées de plaques urticariennes ou de lésions érythémateuses, voire érythématosquameuses, associées à des vésicules ou des bulles et prenant volontiers une disposition herpétiforme (47, 46, 48). Une hyper éosinophilie sanguine est souvent retrouvée.

❖ Aspect histologique: (20)

Ce type de pemphigus se caractérise par une spongiose à éosinophiles. L'acantholy est le plus souvent discrète.

❖ Aspect de l'IFD :

L'IFD permet de rattacher l'affection au groupe des pemphigus auto-immuns en montrant des dépôts d'IgG et/ou C3 au niveau des membranes cytoplasmiques kératinocytaires.

e.2. Le pemphigus à IgA :

C'est une nouvelle forme de pemphigus caractérisée par une éruption vésiculopustuleuse. Il existe 2 types de pemphigus à IgA ; le type « subcorneal pustular dermatosis » ou SPD et le type « intraepidermal neutrophilic » ou IEN.

Cliniquement les deux types sont caractérisés par des pustules et/ou des vésicules flasques survenues sur une peau normale ou érythémateuse. Les pustules ont tendance à s'organiser en formations annulaires ou circinées.

Histologiquement les deux types présentent des pustules intra épidermiques.

Cependant, les pustules du SPD sont situées dans l'épiderme superficiel, alors que dans le type IEN les pustules se localisent au niveau de l'épiderme profond. Le dépôt d'IgA sur la surface des kératinocytes en IFD est limité à l'épiderme superficiel au cours du SPD, alors qu'il

est retrouvé sur l'épiderme entier dans le type IEN. Les IgA circulantes sont détectées dans 50% des cas en IFI.

La desmocolline 1 est la cible, antigénique du type SPD. La cible antigénique du type IEN n'est toujours pas identifiée (37, 83, 84, 85, 39, 36).

e.3. Le pemphigus paranéoplasique :

C'est une nouvelle forme de pemphigus décrite par Anhalt et al. en 1990. Depuis, plus de 70 cas ont été rapportés dans le monde. La maladie atteint les sujets âgés de 7 à 77 ans. Deux cas ont été rapportés chez deux enfants âgés de 7 et 13 ans (86). L'association la plus fréquente se fait avec les proliférations lymphoïde (lymphomes non hodgkiniens, leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenström, thymome et tumeur de Castelman), mais d'autres types de tumeurs ont été décrits (sarcome, adénocarcinome colique et pancréatique, maladie de Hodgkin...). Le pemphigus paranéoplasique est caractérisé cliniquement par des ulcérations muqueuses sévères,

Notamment buccales et oculaires. Les lésions cutanées sont polymorphes et associent grossièrement des signes de pemphigus, d'érythème polymorphe et de pemphigoïde bulleuse.

A l'examen histologique, l'acantholyse est le plus souvent suprabasale, mais parfois superficielle. S'y associent habituellement des signes de souffrance kératinocytaire.

L'IFD met en évidence des dépôts interkératinocytaires d'IgG et de C3. (33, 87, 88).

Aucun cas de Pemphigus paranéoplasique n'a été retenu.

e.4. Le pemphigus médicamenteux (pemphigus induit) : (20)

Le premier cas de pemphigus induit par la prise de pénicillamine a été décrit en 1969 par Degos.

On distingue deux catégories de pemphigus médicamenteux :

- ✓ Les pemphigus induits, pour lesquels le médicament inducteur joue un rôle majeur dans la survenue de la maladie, ces cas sont souvent de gravité modérée et régressent spontanément à l'arrêt du médicament inducteur (tableau).

- ✓ Les pemphigus auto-immuns, déclenchés ou aggravés par une prise médicamenteuse. Ces cas se présentent et évoluent comme des pemphigus classiques. Le médicament n'intervenant que dans le déclenchement du processus auto-immun sur un terrain génétiquement prédisposé. L'arrêt du médicament n'entraîne pas la régression de la maladie.

Les médicaments thiolés induiraient plus volontiers des pemphigus superficiels, alors que les non thiolés induiraient plus volontiers des pemphigus profonds.

D'autres manifestations auto-immunes ont été décrites en association au pemphigus médicamenteux : La polyarthrite rhumatoïde, la cirrhose biliaire primitive, la myasthénie, des syndromes néphrétiques et le lupus.

❖ Aspect clinique :

L'aspect clinique est le plus souvent celui d'un pemphigus superficiel (érythémateux ou foliacé) et moins fréquemment celui d'un pemphigus vulgaire ou herpétiforme. L'atteinte des muqueuses est rare. En raison de ce polymorphisme clinique, une étiologie médicamenteuse doit être évoquée devant tout cas de pemphigus.

La survenue d'une phase prodromique (toxicprepemphigus rash), à type de rash morbiliforme, urticarien ou annulaire ou à type de prurit généralisé, a parfois été signalée.

Le délai de survenue des symptômes après le début du médicament inducteur est variable et semble plus important pour les médicaments thiolés (314 jours en moyenne) que pour les non thiolés (128 jours).

❖ Aspect histologique :

L'aspect rencontré est proche de celui des pemphigus idiopathiques correspondants.

Certains auteurs ont essayé d'individualiser des aspects histologiques permettant d'orienter le diagnostic ce qui ne sembla pas concluant.

Le niveau de clivage peut varier d'une lésion à l'autre et même dans la même lésion chez

un même patient.

Certains auteurs insistent sur la valeur pronostique de l'immuno-marquage à l'aide d'un anticorps anti-Dsg.

En effet, un aspect en « résille », identique à celui de la peau normale, permet d'espérer une guérison spontanée à l'arrêt du médicament, alors qu'un aspect en « motte », identique à celui observé au cours des pemphigus «idiopathiques», doit faire craindre une autonomisation.

❖ IFD :

Les aspects obtenus en IFD sont identiques à ceux rencontrés au cours des pemphigus idiopathiques.

Tableau 11: Médicaments inducteurs de pemphigus (40).

Dérivés thiolés		Dérivés pyrazolés	Antibiotiques
Captopril Mercaptopropionylglycine Piroxicam Pyritinol Thiamazole Thiopyridoxine Thiopronine Sels d'or (thiomalaté de soude)		Phénylbutazone Aminopyrine Azapropazone Aminophénazone Oxyphénylbutazone Noramidopyrine	Ampicilline Amoxicilline Céfalexine Ceftazidime Ethambutol Isoniazide Rifampicine
Immuno-modulateurs	Anticoagulants	Dérivés nitrés	Divers
IL2 IFN alpha 2a IFN bêta	Acénocoumarol	Trinitate d'isosorbide	Héroïne Isotrétinoïne Lévodopa Lysine acétylsalicylate Phénobarbital Progestérone Propranolol Enalapril

Aucun cas de Pemphigus médicamenteux n'a été retenu.

f. Synthèse :

❖ Sensibilité de l'IFD dans le pemphigus et la valeur prédictive positive :

La sensibilité de cet examen est considérée comme excellente par la plupart des auteurs. Elle est évaluée par un paramètre important, il s'agit de la valeur prédictive négative (VPN) de l'IFD dans le pemphigus (100, 101).

Dans le pemphigus, la VPN de l'IFD est de 85% à 90%, elle n'est pas de 100% à cause des résultats faux négatifs occasionnels, qui peuvent résulter (102, 100):

- Des erreurs techniques : mauvaise conservation ou utilisation de fausses ou faibles antiglobulines humaines fluorescentes.
- De la présence d'inflammation et de formation bulleuse dans le prélèvement biopsique. D'où l'importance du bon choix du site de prélèvement dans la sensibilité et la spécificité de l'IFD. Dans le pemphigus, le site recommandé de la biopsie pour l'examen en IFD est la peau saine péribulleuse.
- Ou encore, de l'usage d'un panneau limité d'antiglobulines humaines qui n'inclut pas l'anti-IgA (pour le P. à IgA).

Toutefois, si l'IFD est réalisée dans le respect des conditions optimales ci-dessus, alors on note qu'elle est presque toujours positive à la phase d'état ou la forme active de la maladie.

Dans le cas où l'IFD est négative ou non spécifique, alors que l'histopathologie évoque le pemphigus, le médecin devrait répéter l'IFD et/ou s'appuyer sur l'IFI pour confirmer le diagnostic de pemphigus.

Dans notre série, nous avons retenu 30 cas de Pemphigus avec un taux de positivité de l'IFD d'environ 84,6 % ce qui rejoint les données de la littérature. Dans le Pemphigus vulgaire le taux de positivité était de 75%, dans le Pemphigus séborrhéique 100%, dans le Pemphigus foliacé 100% et dans le Pemphigus herpétiforme 100% des cas aussi.

Les IFD positives du pemphigus ont montré dans 69,3% des cas, un dépôt d'IgG isolé en interkératinocytaire, associé dans 30,7% des cas à un dépôt de C3.

❖ Spécificité de l'IFD dans le pemphigus et VPP :

La spécificité de l'IFD dans le pemphigus est très bonne. Elle est évaluée par un paramètre important, il s'agit de la valeur prédictive positive (VPP) de l'IFD dans le pemphigus qui correspond à la probabilité qu'a un malade à présenter la maladie si l'IFD est positive. Dans le pemphigus, la VPP de l'IFD est extrêmement élevée, et s'approche de 100% (100, 82, 101).

Toutefois, on connaît l'existence de fausses IFD positives au cours de (103):

- certaines toxidermies ou allergies médicamenteuses (Ampicilline, Phénophtaléine)
- la dermatose acantholytique de GROVER

Mais dans ces cas, les signes cliniques et histologiques ne sont pas ceux du pemphigus, et peuvent fréquemment conduire au vrai diagnostic. Ainsi, le diagnostic de pemphigus ne doit pas être retenu quand il y a un dépôt isolé de C3 dans l'espace interkératinocytaire, car ce dernier peut être présent dans beaucoup de dermatoses inflammatoires non spécifiques (102, 82).

❖ CONCLUSION

Les pemphigus sont caractérisés histologiquement par une bulle intraépidermique avec acantholyse.

L'aspect IFD des pemphigus est quasiment pathognomonique quand les dépôts sont constitués d'IgG et de C3 (et d'IgA pour le P. à IgA) : Fluorescence interkératinocytaire en maille de filet de l'épiderme.

Le rôle diagnostique de l'IFD dans le pemphigus est majeur, du fait du grand polymorphisme clinique et histologique et de la précocité de sa positivité.

Ainsi l'IFD est indispensable au diagnostic dans (100, 103, 101):

- les pemphigus débutants où l'IFD est le seul examen positif (l'IFI ne s'est pas encore positif),
- les pemphigus paucisymptomatiques et/ou séronégatifs,
- les formes atypiques, où la clinique et/ou l'histologie sont peu spécifiques,
- les pemphigus érythémateux et paranéoplasique, où l'aspect de l'IFD est très

caractéristique,

- le pemphigus végétant, surtout en cas d'hésitation diagnostique avec une pyodermite végétante, qui peut aussi présenter histologiquement une acantholyse,
- le pemphigus herpétiforme, où seule l'immunopathologie permet de poser le diagnostic
- les pemphigus purement muqueux (buccaux ou oculaires) qui s'avèrent souvent séronégatifs,
- Les pemphigus induits et le pemphigus à IgA, où la sensibilité de l'IFD est nettement supérieure à celle de l'IFI

Dans notre étude, nous avons retenu 15 cas de pemphigus vulgaire. Aucun cas de Pemphigus végétant n'a été retenu. 07 cas de Pemphigus foliacé, 07 cas de Pemphigus séborrhéique et un cas de Pemphigus herpétiforme.

1.2. DBAI sous-épidermiques :

a. Pemphigoïde bulleuse

C'est la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes et représente 70% des DBAI sous-épidermiques. Elle touche surtout les sujets âgés, de plus de 70 ans, sans prédominance de sexe ni de race (49, 50, 51, 52, 53, 54). Cependant, cette affection peut aussi toucher les enfants, ce qui reste néanmoins exceptionnel.

a.1. Aspect clinique (55):

Débute par un prurit généralisé, par des placards eczématiformes ou urticariens. L'Éruption caractéristique est une bulle tendue, à contenu clair, souvent de grande taille, siégant sur base érythémateuse eczématiforme, urticarienne ou peau saine.

Les lésions sont symétriques avec une prédilection pour les faces de flexion et la racine des membres, la face antéro-interne des cuisses et l'abdomen.

L'atteinte muqueuse est rare.



Figure 22: Pemphigoïde bulleuse : bulles tendues sur base érythémateuse (face interne de la cuisse).

a.2. Aspect histologique (56, 55):

L'histologie standard montre une bulle sous-épidermique contenant des éosinophiles, sans acantholyse ni nécrose des kératinocytes, associée à un infiltrat inflammatoire dermique polymorphe.

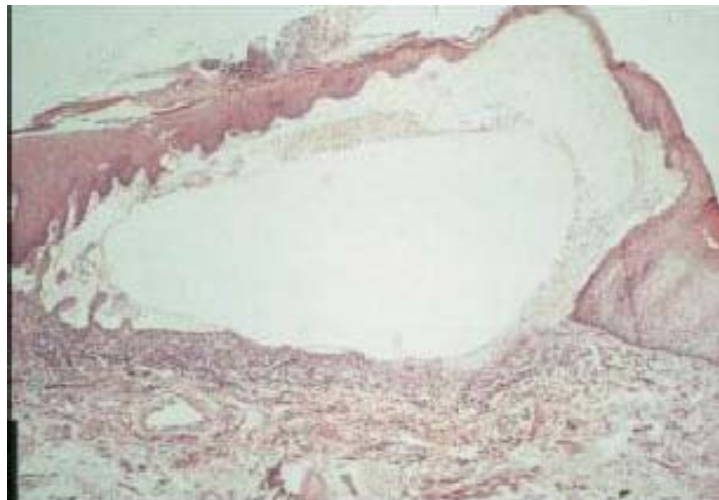


Figure 23 : Pemphigoïde bulleuse : biopsie cutanée standard ; bulle sous- épidermique sans acantholyse.

a.3. IFD :

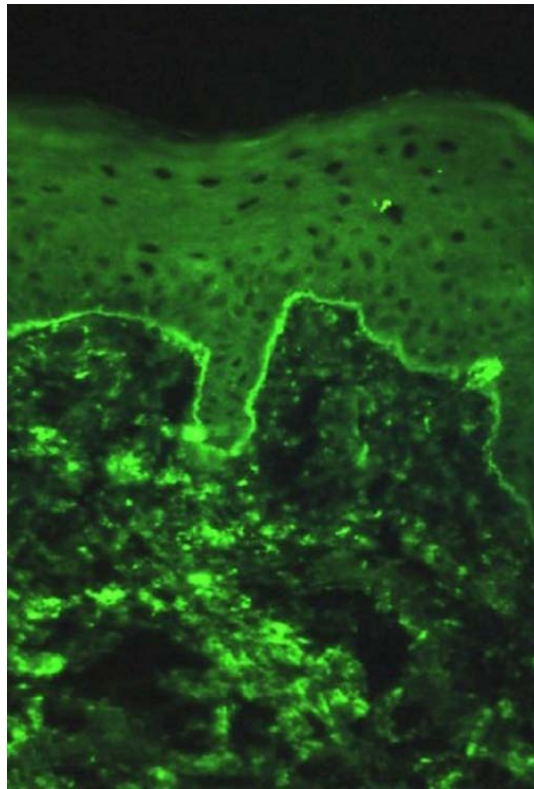


Fig 24. : IgG pemphigoïde bulleuse ⁽⁸⁹⁾

L'examen en IFD, sur coupe en congélation, d'une biopsie de peau périlésionnelle de patients atteints de pemphigoïde bulleuse montre des dépôts linéaires, continus d'Ig G et (dans la quasi-totalité des cas) de C3 le long de la zone de la membrane basale de l'épiderme, parfois associés à de l'Ig A, voire à de l'Ig M.

Bien qu'il ne permette pas de différencier cette affection d'autres dermatoses bulleuses auto-immunes telles la pemphigoïde cicatricielle ou l'épidermolyse bulleuse acquise, ce critère immunopathologique est néanmoins toujours indispensable au diagnostic positif de pemphigoïde bulleuse.

Dans notre série 26 patients avaient un dépôt linéaire isolé de C3 le long de la jonction dermo-épidermique (JDE). Et 10 patients avaient aussi un dépôt d'Ig G associé.

a.4. Sensibilité de l'IFD dans la pemphigoïde bulleuse

De façon unanime, dans la pemphigoïde bulleuse, la sensibilité (ou valeur prédictive négative) de l'IFD est proche de 100%, et ce à condition que la technique de l'IFD soit respectée (102, 100, 104). Cependant, la sensibilité de l'IFD peut être modifiée par certains paramètres (40, 100.105) :

- L'ancienneté de la maladie : à un stade très précoce de la maladie, l'IFD peut être négative, ou positive en C3 uniquement. En effet, les dépôts d'IgG ne peuvent apparaître en IFD, qu'au bout de quelques semaines, d'où la nécessité de répéter les biopsies.
- Le site de la biopsie : le site recommandé dans la PB est la peau péribulleuse loin des extrémités distales et ce pour éviter les faux négatifs.
- La corticothérapie au long cours qui peut fausser l'interprétation de l'IFD.

a.5. Spécificité de l'IFD dans la pemphigoïde bulleuse

La spécificité de l'IFD est cependant moins grande que sa sensibilité. En effet, un grand nombre de DBAI sous-épidermique (surtout la PG, la PC et l'EBA) donnent le même aspect en IFD. De même, le lupus peut avoir une IFD semblable. Ainsi, la confrontation entre la clinique (âge, aspect, des lésions cutanées, évolution), la biologie, l'histologie, l'IFI et l'IFD (Aspect morphologique, type d'immunoréactants déposés et leur intensité) est indispensable (106, 100.103).

a.6. SYNTHÈSE :

La pemphigoïde bulleuse est la forme la plus fréquente des DBAI sous-épidermiques avec, en IFD, des dépôts linéaires de C3 et/ou d'IgG le long de la JDE.

L'IFD représente un argument diagnostique capital dans les Pemphigoides bulleuses. Elle possède une sensibilité de près de 100% et une faible spécificité; ce qui fait qu'elle a une excellente **valeur prédictive négative** dans les Pemphigoides bulleuses.

Dans notre série, on a retenu 36 cas de PB avec un taux de positivité de l'IFD de 93% ce qui rejoint les données de la littérature qui sont proches de 100%.

b. Pemphigoïde gestationnelle : (56, 57, 58,59)

La pemphigoïde gestationis (terminologie qui a remplacé l'ancienne appellation « d'herpes gestationis » selon la première description de Milton en 1872) est une pemphigoïde bulleuse transitoire survenant surtout au 3^e trimestre de la grossesse et guérissant habituellement après l'accouchement. C'est une maladie rare dont l'incidence est estimée de façon variable entre 1/3 000 et 1/40000 grossesses.

b.1. Aspect clinique :

La pemphigoïde gestationis se caractérise au départ par un prurit intense qui apparaît au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse. Un début plus précoce est exceptionnel.

Le prurit s'accompagne de placards érythémateux ou urticariens comme dans la pemphigoïde bulleuse. L'apparition de cocardes oedémateuses, cocardes secondairement surmontées de vésiculo-bulles, est très caractéristique.

b.2. Aspect histologique :

L'examen histopathologique d'une bulle cutanée récente montre un clivage dermo-épidermique sous un épiderme normal.

L'infiltrat inflammatoire dermique est composé de polynucléaires notamment éosinophiles, de lymphocytes, d'histiocytes et de rares mastocytes, dans le derme papillaire et autour des vaisseaux.

Des micro-abcès papillaires à polynucléaires éosinophiles s'observent dans 20 % des cas.

b.3. IFD :

L'IFD sur biopsie de peau péribulleuse immédiatement congelée montre des dépôts linéaires, continus de C3 le long de la membrane basale de l'épiderme ; ces dépôts de C3 sont associés à des dépôts d'IgG dans 25-40 % des cas.

La présence de dépôts fluorescents le long de la membrane basale permet un diagnostic de certitude de pemphigoïde gestationis devant toute éruption de la grossesse.

La présence d'IgM dans quelques observations pose le problème de l'existence d'une dermatose à IgM linéaire de la grossesse qui n'aurait pas de retentissement maternofoetal et paraît de toute manière exceptionnelle.

Dans notre étude 05 patients avaient un dépôt de C3 et d'IgG associés et 03 patient avait un dépôt isolé de C3.

b.4. Sensibilité de l'IFD dans la pemphigoïde gravidique (PG):

Le taux global de positivité de l'IFD dans la PG est proche de 100% (100/104). Le site recommandé pour la biopsie correspond à la peau saine péribulleuse (102). Le traitement et l'activité de la maladie ne modifient absolument pas l'IFD, qui reste longtemps positive même après la guérison de la maladie

Dans notre étude tous les patients pour lesquels le diagnostic de PG a été retenu avaient une IFD positive, c'est à dire un taux de positivité de 100%.

b.5. Spécificité de l'IFD dans la PG :

La spécificité de l'IFD est cependant moins grande que sa sensibilité. En effet, un grand nombre de DBAI sous-épidermique (surtout la PB, la PC et l'EBA) donnent le même aspect en IFD. De même, le lupus peut avoir une IFD semblable. Et ce n'est que la confrontation de l'IFD avec la clinique et les circonstances de survenu qui permet de poser le diagnostic d'une PG.

En matière de Pemphigoïde gestationnelle l'IFD a une excellente valeur prédictive négative. Elle révèle, dans 100% des cas, des dépôts linéaires continus homogènes, de C3 isolé ou associé à un dépôt d'IgG, le long de la jonction dermo-épidermique.

L'IFD représente un argument diagnostic décisif devant une dermatose gestationnelle permettant de la différencier des autres dermatoses gestationnelles où l'IFD est négative.

c. Pemphigoïde Cicatricielle : (60- 61-62)

La pemphigoïde cicatricielle (PC dite aussi pemphigoïde bénigne des muqueuses)

Elle est caractérisée cliniquement par éruption vesiculobulleuse prédominant aux muqueuses et son évolution synéchiante.

L'atteinte cutanée est inconstante. La forme la plus fréquente touche les muqueuses, notamment buccale et oculaire.

c.1. Aspect Clinique :

L'atteinte buccale est la plus fréquente ; réalisant le plus souvent un tableau de gingivite érosive.

Les bulles intra-buccales sont rares, localisées sur le palais, la langue ou les gencives. Elles laissent la place à des érosions chroniques souvent douloureuses.

Un aspect d'érosions recouvertes de pseudo-membranes est possible, et très évocateur de PC lorsqu'il s'associe au signe de la pince.

La traction de l'une de ces pseudo-membrane avec une pince type Moria fait apparaître une érosion post-bulleuse témoignant de la fragilité de la zone de jonction dermo-épidermique.

L'atteinte oculaire survient dans 50 à 70 % des cas

Elle réalise une conjonctivite chronique et synéchiante, d'abord unilatérale, puis bilatérale, résistante aux traitements locaux.

La classification en 4 stades de l'atteinte oculaire permet de juger de sa sévérité.

Les stades I et II correspondent à une conjonctivite érythémateuse qui évolue au stade III vers une conjonctivite synéchiante avec symblépharon et diminution de l'ouverture de la fente palpébrale.

Au stade IV, le pronostic fonctionnel est fortement engagé avec l'apparition d'opacités cornéennes et un tableau d'ankyloblépharon.

La cécité survient dans 5 à 20 % des cas Les muqueuses nasale, pharyngée, laryngée, oesophagienne, génitale et anale peuvent également être atteintes.

Les lésions cutanées sont observées dans 25 % des cas. Généralement peu nombreuses, à type d'érosions chroniques, elles mesurent de quelques mm à plusieurs cm de diamètre.

On note la présence de grains de milium et de cicatrices atrophiques déprimées predominant aux paumes aux plantes et au visage.

c.2. Aspect Histologique :

La bulle cutanée ou muqueuse, est sous-épidermique sans acantholyse, ni nécrose du toit indifférenciable de celle de la pemphigoïde bulleuse.

Le plancher de la bulle est le siège d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles.

La mise en évidence du clivage ne peut se faire que si la biopsie porte sur une zone bulleuse et non érosive.

c.3. IFD :

L'IFD sur biopsie de peau ou de muqueuse périlésionnelle montre des dépôts linéaires, continus d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale, souvent associés à de l'IgA.

Elle est plus souvent positive sur les biopsies de muqueuse que de peau.

Elle permet dans la grande majorité des cas d'éliminer, dans les formes muqueuses pures, un pemphigus vulgaire, un érythème polymorphe, des balanites ou vulvites synéchiantes non auto-immunes.

Dans notre étude, un seul cas de Pemphigoïde cicatricielle a été retenu.. L'IFD objectivait un dépôt linéaire de C3 et d'IgG le long de la JDE.

c.4. Sensibilité de l'IFD dans la pemphigoïde cicatricielle

Le taux global de positivité de l'IFD dans la pemphigoïde cicatricielle varie selon les auteurs entre 80 à 100%. Le site recommandé pour la biopsie correspond à la zone périlésionnelle (normale ou érythémateuse) (102). La sensibilité de l'IFD serait plus élevée dans les biopsies muqueuses que dans les biopsies cutanées (106, 107, 103).

c.5. Specificité de l'IFD dans la Pemphigoïde cicatricielle:

L'aspect de l'IFD de la PC ne se distingue pas de celui de la pemphigoïde bulleuse. La confrontation anatomo-clinique et immunopathologique s'impose donc, et permet le plus souvent un diagnostic de quasi-certitude.

Devant ce doute diagnostique, on pourra faire appel à des examens plus sophistiqués tels que : l'immunofluorescence sur peau clivée par le NaCl, l'immunoélectroscopie ou l'immunotransfert.

c.6. CONCLUSION

L'IFD possède une valeur prédictive négative de près de 90%. Son aspect dans la Pemphigoïde cicatricielle est non distinguable de celui de la pemphigoïde bulleuse. D'où l'importance de la confrontation avec le tableau anatomo-clinique pour trancher. La rareté des anticorps anti-membrane basale circulants à l'IFI donne d'autant plus de valeur à l'IFD.

Dans notre série un seul cas de Pemphigoïde cicatricielle a été retenu avec une IFD positive qui montrait un dépôt linéaire de C3 et d'IgG au niveau de la jonction dermo-épidermique.

d. Epidermolyse bulleuse acquise (EBA): (56, 63, 64, 65)

L'épidermolyse bulleuse acquise, ou pemphigoïde dermolytique, est une dermatose rare, dont l'incidence est méconnue ; elle appartient au groupe des dermatoses bulleuses auto-immunes de la jonction.

En 1895, Elliot introduisait la notion de maladie acquise ressemblant aux épidermolyses bulleuses héréditaires.

En 1971, Roenick a établi les critères modernes de diagnostic, montrant l'existence d'un marquage, en IFD, similaire à celui de la pemphigoïde bulleuse.

Au début des années 1980, Gammon, Niebauer et Yaoita ont individualisé différentes formes d'épidermolyse bulleuse acquise, sur le plan clinique et ultrastructural ; l'épidermolyse bulleuse acquise devenait ainsi une entité séparée du groupe des pemphigoïdes.

L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) est la plus rare des MBAI. Elle survient secondairement à la production d'anticorps anti-collagène 7 ayant pour cible les fibrilles d'ancrage du derme superficiel. Elle survient à tout âge avec une prédisposition génétique chez les sujets noirs.

d.1. Aspect clinique :

L'épidermolyse bulleuse acquise est une maladie qui touche surtout l'adulte bien que des cas pédiatriques aient été décrits. Elle peut donner lieu à des tableaux cliniques assez variés: la forme classique, qui touche surtout l'adulte entre 30 et 40 ans, se traduit par des lésions bulleuses reposant en peau saine, prédominant aux zones de frottement sur les faces d'extension des membres (dos des mains, coudes, genoux, talons). Ces bulles sont souvent provoquées par des traumatismes minimes et cicatrisent de façon atrophique avec de nombreux grains de milium. Des dystrophies unguéales sont fréquemment notées, de même qu'une atteinte des muqueuses buccale, pharyngolaryngée, oesophagienne ou conjonctivale qui peut faire toute la gravité de la maladie, car elles guérissent au prix de lésions cicatricielles pouvant entraîner une cécité ou une sténose oesophagienne.

d.2. Aspect histologique :

L'étude histopathologique apporte le diagnostic de maladie bulleuse sousépidermique ; il montre une bulle sous-épidermique, dont le toit est formé par un épiderme intact non nécrotique.

Dans la forme « classique », chronique, l'infiltrat inflammatoire est modéré; on note un aspect cicatriciel du derme avec formation de grains de milium et densification des faisceaux de collagène.

Les images sont souvent superposables aux images de porphyrie cutanée tardive.

Dans la forme inflammatoire, l'infiltrat, plus abondant, est constitué de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes, et plus rarement de polynucléaires éosinophiles.

Il existe un certain degré d'oedème dermique. Cet aspect est proche de celui de la bulle de pemphigoïde.

A l'échelle ultra-structurale, le clivage se produit sous la lamina densa, dans le derme superficiel, la lamina densa limitant le toit de la bulle.

On observe parfois un clivage au sein d'un matériel amorphe situé sous la lamina densa et disposé en bande dans la zone des fibrilles d'ancrage.

A proximité immédiate des lésions bulleuses, les fibrilles d'ancrage apparaissent raréfiées et amincies.

d.3. IFD :

L'examen en IFD d'une biopsie de peau périlésionnelle de patients atteints d'épidermolyse bulleuse acquise confirme le diagnostic positif de dermatose bulleuse sous-épidermique auto-immune ; il montre des dépôts linéaires, épais, de complexes immuns d'IgG et de C3, le long de la jonction dermoépidermique.

Des dépôts d'IgA, d'IgM, de C1q, et de C4 peuvent être associés plus rarement.

Plus récemment ont été proposées des techniques d'IF cutanée directe sur peau séparée par le NaCl molaire qui permet d'observer la localisation des dépôts fluorescents in vivo par rapport à un clivage induit, les dépôts étant situés au niveau du plancher du clivage dans l'épidermolyse bulleuse acquise.

d.4. Sensibilité de l'IFD dans l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA)

Le taux global de positivité est très élevé, d'environ 95% (100, 108). L'IFD a donc une valeur prédictive négative très élevée. Le site recommandé de la biopsie (donnant la plus forte sensibilité de l'IFD) correspond à la peau saine péribulleuse (102).

d.5. Spécificité de l'IFD dans l'EBA (46) :

L'IFD est un examen capital pour poser le diagnostic d'EBA. Cependant le résultat de l'IFD de l'EBA est généralement semblable à celui de :

- la pemphigoïde bulleuse
- la pemphigoïde cicatricielle

- la pemphigoïde gravidique
- le lupus érythémateux bulleux.

L'IFD a donc une faible valeur prédictive positive. C'est pourquoi l'interprétation de l'IFD doit toujours être réalisée en accord avec le tableau clinique et l'histologie.

d.6. SYNTHÈSE :

Dans l'EBA, l'aspect de l'IFD est un élément important du diagnostic avec une sensibilité de près de 95%. Mais avec une faible spécificité. Ainsi, devant un doute diagnostique entre l'EBA et la pemphigoïde bulleuse (PB), la réalisation d'une immunofluorescence (IF) sur peau clivée par le NaCl trouve tout son intérêt, et peut trancher : elle montre un marquage limité au plancher du clivage pour l'EBA et au plafond pour la PB. Dans l'EBA, l'IFD possède une **valeur prédictive négative de plus de 95% et une faible valeur prédictive positive.**

Dans notre étude on a retenu le diagnostic d'EBA chez trois patients. L'âge moyen de nos patients était de 26 ans ce qui concordait avec les données de la littérature. La sensibilité était de 100% ce qui concorde avec les données de la littérature. Chez 06 patients on avait un dépôt d'IgG et de C3 associé. Et chez 02 patient on avait un dépôt de C3 isolé.

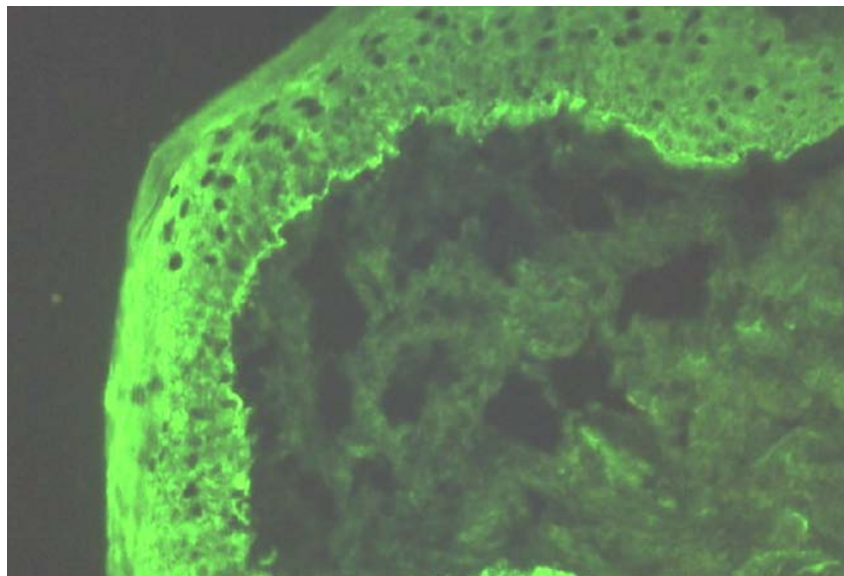


Fig. 25 : Dépôt linéaire d'IgG dans l'EBA

e. Dermatite herpétiforme (DH) (66-67-68-69)

La dermatite herpétiforme (DH) est une dermatose bulleuse auto-immune rare, touchant de façon prédominante les caucasiens, adultes ou enfants, avec un sexe ratio homme/femme de 1.8/1, dont l'incidence est d'environ 2 cas par million d'habitants / par an et la prévalence d'environ 11 cas/100.000 habitants.

Sa prédisposition immunogénétique et l'association à la maladie coeliaque en font une entité à part au sein des DBAI Décrite en 1884 par Dühring et son association à la maladie coeliaque a été établie en 1966.

e.1. Aspect Clinique :

Le début est souvent marqué par un prurit intense avec une sensation de cuisson vive.

La phase d'état est caractérisée par une éruption polymorphe associant :

- Des lésions érythémato papuleuses urticariennes surmontées de vésicules ou petites bulles qui apparaissent sur les placards urticariens.
- Ces vésicules ont un contenu clair et se disposent soit « en médaillon soit en bouquets » à l'origine du nom de cette affection qui n'a aucun rapport avec le virus herpès.
- La rupture de ces vésicules entraînent des érosions croûteuses qui laissent une cicatrisation pigmentée.
- la localisation est évocatrice par sa symétrie : les lésions siègent sur les zones d'appui avant tout, fesses ; épaules, nuque, faces d'extension des membres ; et le visage son association à une entéropathie sensible au gluten a été rapportée en 1966.

e.2. Aspect Histologique :

L'examen histologique d'une biopsie cutanée de lésion débutante montre un petit décollement au sommet d'une papille dermique avec un infiltrat dermique dense à polynucleaires neutrophiles

D'autres aspects peu spécifiques sont observés : oedème dermique, dépôts de fibrine, polynucléaires éosinophiles au sein de l'infiltrat qui peut prendre une disposition périvasculaire avec parfois des images de leucocytoclasie.

e.3. IFD :

L'examen en IFD d'une biopsie cutanée est le critère diagnostique fondamental.

En peau malade et surtout en peau saine périlésionnelle, des dépôts d'IgA granuleux situés au sommet des papilles dermiques sont observés dans 85 à 90% des cas.

Ces dépôts d'IgA sont parfois associés à de l'IgG et du C3, ce dernier se retrouvant en peau saine.

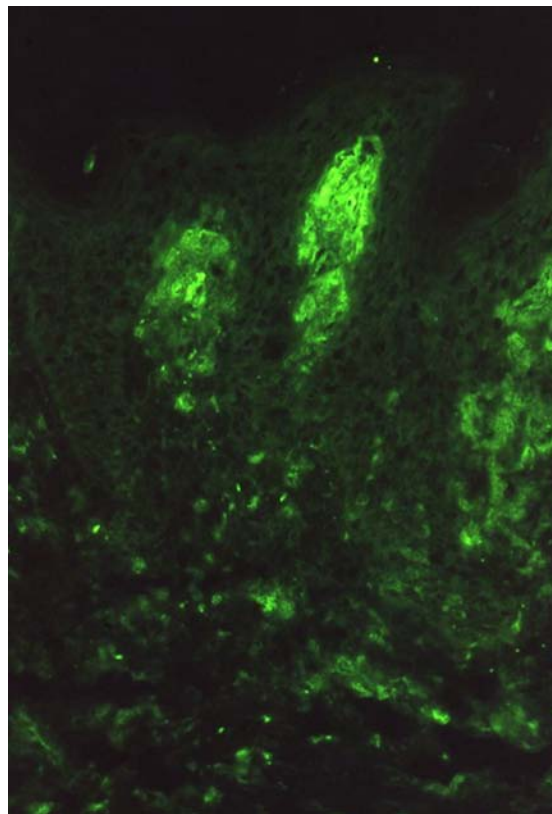


Fig.26 : Dépôt d'IgA en petits amas granuleux au sommet des papilles dermiques

e.4. Sensibilité de l'IFD dans la dermatite herpétiforme (109) :

L'IFD est extrêmement sensible, elle est positive dans pratiquement 100% des cas (85 à 90% pour la fluorescence granulaire des papilles dermiques, 10 à 15% pour la fluorescence de la

JDE). En cas de résultat négatif, les biopsies doivent être répétées. Cependant l'IFD peut être négative en cas de régime sans gluten prolongé.

e.5. Spécificité de l'IFD dans la dermatite herpétiforme :

Le dépôt granulaire d'IgA au niveau des papilles dermique est pathognomonique de la dermatite herpétiforme. Ce qui fait que l'IFD possède une excellente spécificité dans la dermatite herpétiforme et donc une excellente valeur prédictive positive.

e.6. CONCLUSION :

L'existence à l'IFD de dépôts granulaires papillaires d'IgA (ou de dépôts granulaires continus d'IgA de la JDE) est pathognomonique de la dermatite herpétiforme (DH). L'IFD est un élément capital et indispensable au diagnostic de la dermatite herpétiforme L'IFD possède donc une grande sensibilité et spécificité dans la dermatite herpétiforme. Dans notre étude on n'a retenu aucun cas de D.H

f. Dermatose à IgA linéaire : (70- 71- 72- 73- 74- 75;76 77):)

f.1. Généralités :

La dermatose à IgA linéaire (DIgAL) est une dermatose bulleuse auto-immune (DBAI) rare, dont l'incidence est estimée à moins de 1 cas par million d'habitants et par an .

Anciennement considéré comme une variante de la dermatite herpétiforme ou de la pemphigoïde bulleuse et c'est grâce aux techniques d'exploitation d'immunopathologie cutanée qu'elle est aujourd'hui bien individualisée.

C'est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente chez l'enfant.

f.2.Aspect Clinique :

Forme de l'enfant :

Début à la 2ème enfance sans prédominance de sexe. Avec une atteinte péri- orale et périnéale. Elle se caractérise par une éruption vésiculobulleuse prurigineuse donnant un aspect

en rosette ou en bouquet, rarement des bulles tendues de grande taille, reposant sur peau érythémateuse ou normale. L'atteinte muqueuse est inconstante. L'association à une entéropathie au gluten est moins fréquente que dans la dermatite herpétiforme. L'évolution est favorable en 2 à 3 ans.

Forme de l'adulte :

Elle se caractérise par une éruption cutanée polymorphe : bulles de taille variable, parfois à groupement herpétiforme, plaques érythémato-urticariennes. Elle a une topographie ubiquitaire avec fréquence de l'atteinte du visage. Le prurit et l'atteinte muqueuse sont inconstants.

f.3.Aspect Histologique :

Le prélèvement histologique en peau lésionnelle montre :

. Une bulle sous-épidermique contenant des polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles;

. Un infiltrat polymorphe du derme papillaire et périvasculaire fait de polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles et de cellules mononuclées ; des microabcès papillaires dermiques riches en polynucléaires neutrophiles

f.4.IFD :

L'IFD met en évidence, en peau péribulleuse, les dépôts fins et linéaires d'IgA sur la zone de la membrane basale qui caractérisent la maladie. Il s'agit d'IgA1.

Dans 50 % des cas, ces dépôts sont isolés, dans les autres cas ils sont associés par ordre de fréquence décroissante à des dépôts de C3, d'IgG, plus rarement d'IgM, mais restent prédominants par leur intensité. Ils persistent longtemps, même après évolution favorable de la maladie.

❖ Sensibilité de l'IFD dans la dermatose à IgA linéaire (DIAL)

Elle est pratiquement de 100% (100, 104).

❖ Spécificité de l'IFD :

L'existence d'une fluorescence linéaire homogène d'IgA le long de la JDE, définit la DIAL. Sa place dans le diagnostic est donc incontournable. Néanmoins, il peut également persister des doutes diagnostiques (100.103.104)

- Avec une pemphigoïde bulleuse (PB), si les dépôts immuns comportent à la fois des IgA et des IgG. Le critère qui peut trancher dans ce cas, est l'intensité de la fluorescence en IgA et en IgG. Ainsi, si le dépôt d'IgA est plus intense que l'IgG, on retient la DIAL.
- Avec une dermatite herpétiforme (DH), si l'IFD montre un dépôt granulaire continu d'IgA le long de la JDE.

❖ conclusion :

La dermatose à IgA linéaires(DIAL), est une DBAI sous-épidermique, définie Par son aspect en IFD : dépôts fluorescents linéaires homogènes le long de la JDE, composés d'IgA. L'IFD possède une **grande sensibilité**. Elle est donc l'élément indispensable au diagnostic de cette entité.

Aucun cas de dermatose à IgA linéaire n'a été observé dans notre étude.

g. Le lupus bulleux :

Le lupus bulleux est une maladie auto-immune rare et peu fréquente de la maladie lupique.

g.1. Aspect clinique :

Il se manifeste cliniquement par des bulles ou des vésiculo-bulles, parfois regroupé en bouquets, apparaissant en peau saine sur les zones exposées et non exposées, et qui disparaissent sans laisser de cicatrice ou de grains de milium. Très rarement, cette manifestation bulleuse peut être inaugurale de la maladie lupique.

g.2. Aspect histologique:

Histologiquement il s'agit de bulles sous épidermiques avec un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et souvent une vasculite leucocytoclasique dermique.

g.3. Aspect de l'IFD :

L'IFD montre des dépôts d'IgG ou IgM et IgA le long de la jonction dermo- épidermique appelé : « bande lupique »



Figure 27: Aspect de l'IFD dans le LB (bande lupique).
Dépôts linéaires d'IgG/M à la jonction dermo-épidermique en peau saine

g.4. Sensibilité de l'IFD dans le lupus bulleux :

La valeur prédictive positive de l'IFD dans le LED est de 95%, et la valeur prédictive négative est de 32% (110). Les dépôts immuns de la JDE peuvent être trouvés dans plusieurs autres maladies, comme la rosacé, le lichen plan, et la cirrhose biliaire primitive.


Dans notre étude nous avons retenu 08cas de lupus bulleux et pour lesquels l'IFD était positive dans les cas.

2. Les dermatoses bulleuses non auto-immunes :


L'IFD peut être utile pour différencier entre les dermatoses bulleuses non auto-immune et les dermatoses bulleuses auto-immunes.

Elle est généralement négative, mais parfois, elle peut montrer des aspects très variables, non spécifiques : une fluorescence des corps cytoïdes, des dépôts d'immunoglobulines dans les vaisseaux dermiques ou le long de la jonction dermo- épidermique.

Dans notre série toutes les dermatoses bulleuses non auto-immunes avaient une IFD négative.



CONCLUSION



L'immunofluorescence directe est une technique de marquage immuno- histochimique, qui consiste à révéler des motifs antigéniques, présents sur une biopsie cutanée, par application d'anticorps (AC) spécifiques du motif antigénique à révéler, rendu préalablement fluorescents par couplage à un fluorochrome.

Dans les dermatoses bulleuses auto-immunes les AC se fixent sur l'Ag situé dans l'épiderme (DBAI intra-épidermique) ou le long de la jonction dermo- épidermique (DBAI sous épidermique). Les cinq anticorps utilisés en routine détectent les Ig A, les Ig G, les Ig M, les C1q et les C3. Ce qui permet d'individualiser plusieurs entités cliniques de DBAI selon le siège et la nature des anticorps fixés.

Les inconvénients de l'IFD sont surtout liés à toutes les causes de fluorescences non spécifiques qui peuvent en rendre l'interprétation délicate. La fluorescence s'éteignant avec le temps, le recours aux documents photographiques systématique s'impose. Dans les DBAI la biopsie cutanée doit toujours se faire en peau périlésionnelle.

Notre travail a cherché à apercier l'apport de l'IFD dans le diagnostic des DBAI. Nos résultats ont été superposables à ceux de la littérature. Ils ont pu démontrer l'intérêt capital de l'IFD dans la démarche diagnostique des dermatoses bulleuses auto-immune.



ANNEXE



Annexe 1

Identité :	
Nom et prénom : IP :	Sexe : Milieu :
Num de dossier :	Niveau socio-économique :
Age :	Mutuelle :
Antécédents :	
Medicaux :	
Chirurgicaux : Familiaux :	
Nature de dermatose (diagnostic clinique)	
Diagnostic histologique :	
Résultats de L'IFD :	
Diagnostic retenu :	



RÉSUMÉS



RESUME

Les dermatoses bulleuses auto-immunes constituent un groupe hétérogène de maladie à la fois très diverse et de pronostic variable, parfois péjoratif. Leur diversité nécessite la combinaison d'examen clinique, anatomopathologique et immunohistochimique.

L'application de la technique d'immunofluorescence directe (IFD) aux biopsies cutanées, pour y rechercher des motifs antigéniques cellulaires ou tissulaires, a permis d'améliorer le diagnostic des dermatoses bulleuses auto-immunes. Le principe de la technique consiste à révéler des motifs antigéniques, présents sur une biopsie cutanée, par application d'anticorps (AC) spécifiques du motif antigénique à révéler, rendu préalablement fluorescents par couplage à un fluorochrome. Les cinq anticorps utilisés en routine détectent les Ig A, les Ig G, les Ig M et les C3.

Notre travail a porté sur une étude rétrospective réalisée au laboratoire d'Anatomie Pathologie du CHU MOHAMED VI de MARRAKECH. Et ce à partir des dossiers de patients suivis au service de dermatologie et ayant bénéficiés d'un examen immunohistochimique (IFD) sur une période de SIX ans (2011–201). Ainsi nous avons retenu **104 cas** suivis en dermatologie et pour lesquels une IFD a été réalisée.

Les diagnostics finaux des DBAI retenues étaient réparties comme suit : 36 cas de pemphigoïde bulleuse, 30 cas de Pemphigus, 08 cas d'Épidermolyse bulleuse acquise, 08 cas de pemphigoïde gestationnelle, 08 cas de lupus bulleux et un cas de pemphigoïde cicatricielle.

L'IFD possède un degré variable de sensibilité et de spécificité selon la nature de la DBAI. Les DBAI sous épidermiques possède une grande sensibilité et une faible spécificité, mis à part la dermatite herpétiforme et la dermatose à IgA linéaire qui possèdent aussi une forte spécificité. Les DBAI sous épidermique possèdent une forte sensibilité et aussi une forte spécificité.

Selon la littérature le taux de positivité de l'IFD dans les DBAI est très élevé. Ce qui rejoint les résultats de notre étude qui étaient : de 93% dans la Pemphigoïde bulleuse, de 85% dans le groupe des Pemphigus, de 100% dans la Pemphigoïde gestationnelle, de 100% dans l'Epidermolyse bulleuse, de 100% dans le lupus bulleux et de 100% dans la pemphigoïde cicatricielle.

L'IFD a réussi à démontrer qu'elle possédait une grande valeur diagnostic dans les dermatoses bulleuses auto-immunes. Elle permet de confirmer un diagnostic dont la clinique et l'histologie sont compatibles, de trancher dans un doute diagnostic clinique et/ou histologique et d'éliminer un diagnostic clinique et/ou histologique et d'en retenir un autre.

ABSTRACT

Autoimmune bullous dermatosis (AIBD) are a heterogeneous group of disease, that are having both variable's prognosis and sometimes pejorative. Their diversity requires the combination of clinical exam, histology and direct immunofluorescent (DIF).

Applying the direct immunofluorescent (DIF) to the skin biopsy, looking for antigenic unit, has allowed to improve the diagnosis of autoimmune Bullous dermatosis. The principle of the technic is to reveal the antigenic motif, present on a skin biopsy, by using specific antibodies (AC) of the antigenic unit to be revealed, transformed previously to fluorescent by coupling it to a fluorochrome. The five antibodies used routinely detect Ig A, Ig G, Ig M and C3.

Our work has focused on a retrospective study in the laboratory of anatomopathology at University Hospital MOHAMED VI of MARRAKECH. Built from the records of patients at the dermatology Department and receiving a DIF review over a period of SIX years (2011–2016). We chose 104 cases treated on Department of Dermatology and Venereology and for which a DIF was carried.

The final Autoimmune bullous dermatosis's diagnostics selected were distributed as follows: 36 cases of Bullous Pemphigoid, 30 cases of Pemphigus 08 cases of Epidermolysis Bullosa Acquisita, 08 cases of gestational Pemphigoid, 08 cases of Bullous lupus and a case of Cicatricial Pemphigoid.

The DIF has a variable degree of sensitivity and specificity depending on the nature of the AIBD: AIBD subepidermal has a high sensitivity and low specificity, apart from Dermatitis Herpetiformis and the Linear IgA Dermatitis that also have a high specificity. AIBD intra epidermal have a high sensitivity and high specificity.

According to the literature the level positivity of the DIF in the AIBD is very high. Which strengthen our study's results that were: 93% in Bullous Pemphigoid, 85% in the Group of Pemphigus, 100% in the gestational Pemphigoid, 100% in Dystrophic Epidermolysis Bullosa, 100% in the Bullous lupus and 100% in Cicatricial Pemphigoid.

The IFD has proved that it had great diagnostic's value in autoimmune Bullous dermatosis. It allows to confirm a diagnosis when the clinic and histology are compatible, to decide in a clinical and/or histologic diagnosis uncertainty and to eliminate clinical and/or histologic diagnosis allowing to choose another.

ملخص

الفقاعة المنيعية للذات تشكل مجموعة من الامراض الغير متجانسة التي هي متنوعة وذات تنبأت متغيرة وخطيرة احيانا

هذا النوع يوجب الجمع بين الفحص السريري التشريح الدقيق والاشعاع المناعي المباشر الجلدي تطبيق تقنية الاشعاع المناعي المباشر على الخزع الجلدية للبحث عن مضادات الجينات الخلوية او النسيجية مكن تحسين تشخيص الجلادات الفقاعية المنيعية للذات مبدا هذه التقنية يعتمد على ايجاد مضادات الجينات في الخزع الجلدية من خلال وضع مضادات الاجسام الخاصة بها والتي تصبح مشعة بعد اضافة الفلوروكروم هذا العمل هو عبارة عن دراسة رجعية اقيمت في مختبر التشريح الدقيق بالمستشفى الجامعي محمد السادس

بمراكش خلال الفترة الزمنية الممتدة من 2011 الى 2016 ومنه حصلنا على 104 حالة

التشخيصات النهائية كانت كما يلي :

- حالة فقعان فقاعي
- حالة فقاع
- 8 حالات فقعان ندبيبي
- 8 حالات فقعان حملي
- 8 حالات انحلال البشرة الفقاعي المكتسب
- حالة داب فقاعي
- حالات تسمم جلدي
- حالات حكاك فقاعي
- حالة حمام متعدد الاشكال

الاشعاع المناعي المباشر يتوفر على درجات متغيرة من الحساسية و التخصص حسب طبيعة الجلاد الفقاعي المنيع للذات

بالنسبة للجلاد الفقاعي المنيع للذات تحت البشرة يتميز بحساسية عاكية وتخصص ضعيف الا الجلاد الخطي والتهاب الجلد الجلئي

الجلادات الفقاعية المنيعة للذات داخل البشرة تتوفر على حساسية وتخصص مرتفعين
حسب مختلف الدراسات نسبة ايجابية الاشعاع المناعي المباشر في الجلاداتا لفقاعية المنيعة للذات جد
مرتفعة وذلك على غرار دراستنا
الاشعاع المناعي المباشر تمكن من البرهنة على انه يتوفر على قيمة تشخيصية جد عالية في الجلادات
الفقاعية المنيعة للذات

فهو يمكن من تأكيد التشخيص السريري و او التشريح الدقيق
من التمييز بين التشخيص السيري و او التشريح الدقيق
و من اقضاء التشخيص السيري و او التشريح الدقيق



BIBLIOGRAPHIE



1. **Mouquet H, Gilbert D, Musette P, Tron F, Joly P.**
Avancées moléculaires dans la physiopathologie des maladies bulleuses auto-immunes.
Ann Dermatol Venereol 2005 ; 132 : 231-42.
2. **Cribier B, Grosshans B E.**
Histologie de la peau normale. In: Encyclopédie médico-chirurgicale.
3. **CRIBIER B, GROSSHANS E.**
Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires.
Encycl Méd Chir 1994 ; 12-220-A-10.
4. **B. DRÉNO ,**
Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes,
Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 136, Supplément
6, October 2009, Pages S247-S251
5. **B. CRIBIER, E.GROSSHANS ,**
Histologie de la peau normale et lésions
histopathologiques élémentaires, *Encycl Méd Chir* 1994 ; 12-220-A-10.
6. **Prost-Squarcioni C, Heller M, Ftaitag S.**
Histologie et histophysiologies de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol
Venerol*; 2005. 8S5-48 p.
7. **B. DRÉNO ,**
Anatomie, immunologie de la peau et de ses annexes, *Ann
Dermatol Venereol* 2008; 135 : S149-52
8. **Sandra DOVERO ,**
Principe et méthode de l'immunofluorescence
appliquée aux coupes tissulaires, *Rev. Fr. Histotechnol.*, 2006, 19, n°1, p.
33 à 44
9. **KANITAKIS Jean, CLAUDY A.**
Immunopathologie cutanée 98-090-A-10
10. **Koeppel.Mc et Sayag.J**
immunopathologie cutanéé EMC dermatologie 12222 A , 2-1989 , 16p
11. **Beutner EH, Kumar V, Krasny DA**
Defined immunofluorescence: Basic concepts and their Application to
clinical immunodermatology.

12. **Mohan KH, Pai S, Rao R, Sripathi H, Prabhu S.**
Technique of immunofluorescence and their significance. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:415-9
13. **Pohla-Gubo G, Kraus L, Hintner H.**
Role of Immunofluorescence microscopy in dermatology. *Gital Dermatol Venereol* 2011;146:127-42
14. **Didier Jean .L , Saurat.JH**
Immuno-serologie précis de dermatologie 1995*
15. **Feliciani.C , pour SM.TOTO P.COSCIONE G ,Amerio P.**
Direct immunofluorescence diagnosis of pemphigus without biopsy. *J.cutan . Med .surg .1998 ; 24 : 209-11*
16. **PARODI A, CAPRONI M.**
Clinical, histological and immunopathological features of 58 patients with ubacute cutaneous lupus erythematosus *Dermatology* 2000; 200: 6-10.
17. **Burnham TK, Neblett TR, Fine G.**
The application of fluorescent antibody technique to the investigation of lupus erythematosus and various dermatoses. *J Invest Dermatol* 1963;41:541-56
18. **Nicolas .JF , Machad.P, Cozzani.E, Schmitt .D**
Techniques d' immunofluorescence appliqueés au diagnostic des dermatoses bulleuses auto-immunes de la jonction dermo-epidermique. *Ann.Dermatol.venerol.*1993, 120 : 715-722
19. **JOLY P.**
Maladies bulleuses auto-immunes.
Rev. Méd. Interne, 1999; 20(1):23-38.
20. **20- CREMNITER D., ROUJEAU J.C., CONSOLI S.G., BAUDIN M., FRANCES C. et al.**
Stressfull life events as potential triggers of pemphigus.
Arch. Dermatol., 1998 ; 134 : 1486-1487.
21. **KORMAN N.**
Pemphigus.
J. Am.Acad.dermatol., 1988; 18: 1219-1238

22. **TSUMODO K., OTA T., AOKI M., YAMODO T., NAGAI T., NAKAGOWA T., KOYASU S., NISHIKAWA T., AMAQAI M.**
Induction of pemphigus phenotype by a mouse monoclonal antibody against the amino-terminal adhesive interface of desmoglein 3.
J. Immunol., 2003; 170 (4): 2170-8.
23. **ESPANA A., FERNANDEZ-GALAR M., LIORET P., SANCHEZ-IBARROLA A., PANIZO C.**
Long term complete remission of severe pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD 20 antibody therapy and immunophenotype correlations.
J. Am. Acad. Dermatol., 2004; 50 (6) : 974-6.
24. **ISHIL et al.**
Immunolocalization of target autoantigens in IgA pemphigus.
Arch. Dermatol., 2004; 29(1):62-63.
25. **MAZZI G., RAINERI A., ZANOLI F.A., PONTEC D.A., DE ROIA D., SANTAROSSA L.**
Plasmapheresis therapy in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid.
Transfus. Apherises SCI. 2003 Feb; 28 (1): 13-8.
26. **HERTL M., VELDMAN C.,**
T-Cellular autoimmunity against desmoglein in pemphigus, an autoantibody-mediated bullous disorder of the skin.
Autoimmun. Rev., 2003; 2 (5): 278-83.
27. **TOTH GG., JONKMAN MF.**
Therapy of pemphigus.
Clin Dermatol., 2001; 19 (6): 761-767.
28. **CALEBOTTO A., SAENZ AM., GONZALEZ F., CARVALLO M., CASTILLO R.**
Pemphigus vulgaris : benefits of tetracycline as adjuvant therapy in a series of thirteen patients.
Int. J. Dermatol., 1999;38 (3): 217-21.
29. **HARMAN KE., ALBERT S., BLACK MM.**
British association of dermatologists. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris.
Br. J. Dermatol., 2003; 149 (5) : 926-37.
30. **BARDI R., MOKHTAR I., FAZZAA B., LOISEAU P., KAMOUN M. R., CHARRON D., AYED K.**
Les antigènes HLA de class II et pemphigus tunisien.
Ann. Dermatol. Venereol., 1997 ; 124 : 340-342.

31. **GOON AT., TAN SH.**
Comparative study of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in Singapore.
Australian Journal of Dermatology, 2001; 42 : 172-5.
32. **SAMI N., AHMED AR.**
Penile pemphigus.
Arch. Dermatol., 2001, 137 (6) : 756-8.
33. **MARTEL.P ET JOLY.P.**
Pemphigus.
Encycl. Med. Chir., Dermatologie 2001 ; 98-250-A10, 28p.
34. **BELGNAOUI F., BELLA A., SEMOUC A., FIFI Y., HASSAN B., HEID E.**
Le pemphigus à propos de 184 cas colligé à l'hôpital Ibn Sina de Rabat au Maroc.
Nouv. Dermatol., 2001;20 :249-256.
35. **HALL VC., LIESEGANG TJ., KOSTICK DA., LOOKINGBILL DP.**
Ocular mucous membrane pemphigoid and ocular pemphigus vulgaris treated topically with tacrolimus ointment.
Arch. Dermatol., 2003;139 (8) : 1083-4.
36. **MERCHANT S., WEINSTEIN M.**
Pemphigus vulgaris : the eyes have it.
Pediatric, 2003; 112 (1Pt1): 183-5.
37. **ANHALT GJ., DIAZ LA.**
Research advances in pemphigus.
JAMA, 2001; 285: 652-4.
38. **SUJET PG., JORRIZZO J.L., WHITE W.**
Therapy for young patients with pemphigus vulgaris : a prospective, opens clinical study utilizing a dermatologist/rheumatologist team approach.
J. Eur. Acad. Dermatol. and Venereol., 1995; 5 : 222-228.
39. **MARTEL ET JOLY P.**
Pustulose sans cornée et pemphigus à immunoglobuline A.
Encycl. Méd. Chir., Dermatologie 2000 ; 98-45D-C-1, 7p.
40. **MARTEL P., JOLY P.**
Pemphigus : autoimmune diseases of keratinocyte's adhesion molecules
Clin. Dermatol., 2001 Nov-Dec; 19 (6) : 662-74.

41. **WARREN SJ., LIN MS., GUIDICE GJ., HOFFMAN RG., HANS6FILHO G., AOKI V., RIVITTI EA., SANTOS V., DIOZ LA.**
The prevalence of antibodies against desmoglein 1 endemic pemphigus foliaceus in Brazil. Cooperative group on fogo selvagem research.
N. Engl. J. Med., 2000; 343 (1): 23-30.
42. **KALLEL SELAMI M., BEN AYED M., MOUQUET H., DROUOT L., ZITOUNI M., MOKNI M., CERRUTI M., TURKI H., FEZZA B., MOKHAR I., BEN OSOMAN T., ZHOF A., KAMOUN MR., JOLY P., MASMOUDI H., MAKNI S., TRON F., GILBERT D.**
Anti-desmoglein 1 antibodies in tunisian healthy subjects : augments for therole of environmental factors in the occurrence of tunisian pemphigus foliaceus.
Clin. Exp. Immunol., 2004, 137 (1): 195-200.
43. **LIN MS., FU CL., AOKI V., HANS FILHO G., RIVITTI EA., MORAES JR., MORAES ME., LOZANO AM., GUIDICE GJ., STASTNY P., DIAZ LA.**
Desmoglein 1 specific T lymphocytys from patients with endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem).
J. Clin. Invest., 2000; 105 (2) : 207-13.
44. **HISAMATSU Y., ABREA VELEZ AM., AMAGAI M., OGOWOO MM., KANZAKI T., HASHIMO T.**
Comparative study of autoantigen profile between Colombian and brazilian types of endemic pemphigus foliaceus by various biochemical and molecular biological techniques.
J. Dermatol. Sci., 2003;32 (1): 33-41.
45. **GUEDS AC., ROTTA O., LEITE VH.**
Ultrastructural aspects of mucoses in endemic pemphigus foliaceus.
Arch. Dermatol., 2002; 138 (7): 949-54.
46. **MASCHIAH.J., BERNNER.S.**
Possible mechanism in the induction of pemphigus foliaceus.
Arch. Dermatol.,2005; 141:908-909.
47. **AMAGAI M.**
Autoimmunity against dermosomal cadherins in pemphigus.
J. Dermatol. Sci., 1999 ; 20 (2) : 92-102.
48. **DIAS M., DOS SANTOS AP., SOUSA J., MAYA M.**
Herpetiform pemphigus.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 1999; 12 (1) : 82-5.

49. **BARNADAS M, PUJOL R, CURELL R.**
Generalized pruritic eruption with suprabasal acantholysis precedents the development of bullous pemphigoid.
Journal of Cutaneous Pathology 2000; 27: 96–98.
50. **BEYLOT-BARRY M, DOUTRE S, BEYLOT C.**
La pemphigoïde dysidrosique.
Ann Dermatol Venereol 1995; 122 : 81–83.
51. **COURVILLE P, KUPFER I, GILBERT D, THOMINE E.**
Evaluation des critères histologiques de pemphigoïde bulleuse. Relation avec les antigènes reconnus en immunotransfert par les auto-anticorps anti-épiderme.
Ann Pathol 2000; 20; 6 : 564–569.
52. **KIPPES W, SCHMIDT E, ROTH A, RZANY B.**
Immunopathologic changes in 115 patients with bullous pemphigoid.
Hautarzt 1999; 50; 12: 866–72.
53. **SCOTT J, RAZZAQUE A.**
The blistering diseases.
Medical clinics of north america 1998; 82; 6 : 1239–1283
54. **VECCHIETTI G, LAFFITTE E.**
La pemphigoïde bulleuse: une cause de prurit chez la personne âgée a ne pas manquer.
Médecine&Hygiène 2001 ; 2345 : 1004–1009.
55. **Les dermatoses bulleuses auto-immunes:**
annals de dermatologie et de venerologie (2008) 135S, F95–F102
56. **DELAPORTE E, PIETTE F, JANIN A.**
Pemphigoïde stimulant une épidermolyse bulleuse acquise.
Ann Dermatol Venereol 1995 ; 122 : 19–22.
57. **Nicolas ORTONNE ,**
Dermatoses bulleuses ; Introduction, *Annales de pathologie* (2013) 33, 171—177
58. **Hossein C NOUSARI and Grant J ANHALT ,**
Bullous skin diseases, *Current Opinion in Immunology* 1995, 7:844–852
59. **C. BEDANEA, C. PROST b, S. INGEN-HOUSZ-OROC, P. JOLY d, P. BERNARD ,**
Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge de la pemphigoïde cicatricielle, *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2011) 138, 259—263

60. **Ahmed AR, Kurgis BS Rogers RS,**
3rd. Cicatricial pemphigoid . J Am Acad Dermatol 1991;24:987-1001
61. **H. LAPEYRE- LIENARD, P.JOLY.**
dermatoses bulleuses. EMC (Elsevier Masson, Paris), Traité de médecine Akos, 2-0715, 2009.
62. **CHRISTINE BODEMER.**
Les pemphigus et les pemphigoïdes chez l'enfant. Réunion APPF, hôpital Necker, Paris, 4 Février 2006
63. **S. DUVERT-LEHEMBRE, P. JOLY ,**
Les maladies bulleuses auto- immunes, REVMED-4583; No. of Pages 8, 2013
64. **Frédéric CAUX ,**
Epidermolyse bulleuse acquise, La Presse Médicale,
Volume 39, Issue 10, October 2010, Pages 1081-1088
65. **C. LE ROUX-VILLET, C. PROST-SQUARCIONI ,**
L'épidermolyse bulleuse acquise : revue de la littérature , Annales de dermatologie et de vénéréologie (2011) 138, 228-246
66. **Leclerc-Mercier, S. Freitag,**
Diagnostic histopathologique des épidermolyses bulleuses héréditaires Histopathological diagnosis of inherited epidermolysis bullosa pages 782- 787 S
67. **Reunala TL**
Dermatitis herpetiformis Clin Dermatol 2001; 19: 728-36
68. **Sardy M, Karpati S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N.**
Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. J Exp Med 2002; 195: 747-57
69. **Egan CA, O'Loughlin S, Gormally S, Powell FC.**
Dermatitis herpetiformis: a review of fifty-four patients. Ir J Med Sci 1997; 166: 241-4.
70. **Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, et al.**
Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. N Engl J Med. 1990 Dec 20;323(25):1729-35

71. **Lemarchand–Venencie F, Vigouroux F, Blanc F, Pawin H, Pons A, Bonvalet D et al.**
dermatose bulleuse à IgA linéaire au décours immédiat d'une urographie intra-veineuse. Société Française de Dermatologie, mars 1985, 17–17a.
72. **Kulthanan K, Akaraphanth R, Piamphongsant T, Kullavanijaya P.**
Linear IgA bullous dermatosis of childhood: a long-term study. *J Med Assoc Thai* 1999; 82: 707–12.
73. **Denguezli M, Ben Nejma B, Nouira R, Korbi S, Bardi R, Ayed K et al.**
La dermatose bulleuse à IgA linéaire de l'enfant. Une série de 12 malades tunisiens. *Ann Dermatol Venereol* 1994 ; 121 : 888–92.
74. **Kenani N, Mebazaa A, Denguezli M, Ghariani N, Sriha B, Belajouza C et al.**
Childhood linear IgA bullous dermatosis in Tunisia. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 28–33
75. **Sobjanek M, Sokolowska–Wojdylo M, Sztaba–Kania M, Baranska– Rybak W, Maciejewska A, Wlodarkiewicz A.**
Clinical and immunopathological heterogeneity of 22 cases of linear IgA bullous dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1131.
76. **KANOKVALAI K, PIAMPHONGSANT T.**
Linear IgA bullous dermatosis of childhood: a long term study. *J Med Assoc Thai* 1999; 82; 7: 707–712.
77. **TURKI H, MSEDDE M, BOUASSIDA S.**
Dermatose bulleuse à IgA linéaire de l'enfant : etude de 8 cas. *Ann de pediatrie* 1998; 45; 1: 19–24.
78. **BERNARD P, JOLY P, CLAUDY A.**
Dermatose bulleuse de l'adulte. *Ann dermatol venereol* 2002; 129 : 25232– 25237
79. **Chams–Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al.**
Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol.* 2005 Jun;44(6):470–6.
80. **Ann Dermatol Venereol**
Comprendre la peau ; Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes 2005;132:855–48
81. **CHAN L.**
Human skin basement membrane in the health and in autoimmune diseases.

- 82. NGPP,TANSH,TANT.**
Lupus erythematosus panniculitis: a clinicopathologic study.
Int J Dermatol 2002; 41; 8: 488-9.
Front Biosci 1997; 15; 2 : 343-352.
- 83. LIN, AOKI V., HANS-FILHO G., RIVITTI EA., DIOZ LA.**
The role of intramolecular epitope spreading in the pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem).
J. Exp Med., 2003; 197 (11) : 1501-10.
- 84. AMAGIA M., NISHIKAWA T., NOUSARI HC., ANHATT GJ., HASHIMOTO T.**
Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sea with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice.
J. Clin. Invest., 1998 ; 102 (4) : 775-82
- 85. BASTUJI-GARIN.S. et coll.**
Epidémiologie comparative du pemphigus en Tunisie et en France.
Ann. Dermatol. Venerol., 1996;126 : 64.
- 86. JONES JC., YOKOO KM., GOLDMAN RD.**
Further analysis of pemphigus autoantibodies and their use in studies on the heterogeneity, structure and function of desmosomes.
J. Cell. Biol., 1986 ; 102 (3) : 1109-17.
- 87. DMOCHOWSKI M., VIE Z., KIYOKAMA C., HACHIMOTO T.**
Human desmocollin transiently expressed in co 5-7 cells and NIH 3T3-3 cells is reacted by IgG4 antibodies in a pemphigus foliaceus serum.
J. Dermatol. Sci., 1999; 21 (1) : 42-8.
- 88. SHCOEN H., FOEDINGER D., DERFLER K., AMANN G., RAPPERSBERGER K., STINGEL G., VOLC-PLATZER B.**
Immunoapheresis in paraneoplastic pemphigus.
Arch. Dermatol., 1998; 134 (6): 706-10.
- 89. J.-M. BONNETBLANC ,**
Dermatoses bulleuses auto-immunes, Annales de dermatologie et de vénéréologie (2008) 135S, F95—F102
- 90. Nathalie BENETON-BENHARD ,**
Pemphigoïde bulleuse, Presse Med.
2010; 39: 1058-1065

91. **David S. RUBENSTEIN, Luis A. DIAZ ,**
DERMATOSES BULLEUSES,
Médecine interne de Netter (Second edition) 2011, Pages 1328-1334

92. **Ng PP, Tan SH, Tan T ,**
Lupus erythematosus panniculitis: a clinicopathologic study, *Int J Dermatol* 2002; 41; 8:
488-9.

93. **J. SAYAG*, M.C. KOEPEL ,**
Immunopathologie bulleuses des dermatoses : actualités, *Revue Française d'Allergologie*
et d'Immunologie Clinique, Volume 29, Issue 4, October-December 1989, Pages 206-214

94. **M. BATTISTELLA ,**
Dermatoses bulleuses jonctionnelles, *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2011)
138, 447-450

95. **O. GUGERLI ,**
Les immunofluorescences directes (IFD) et l'investigation en dermatopathologie,
Caduceus Express Vol. 10 N°5 , Mai 2008

96. **Jordan E. SCOTT, A. RAZZAQUE Ahmed ,**
The blistering diseases,
Medical Clinics Of North America, Volume 82, Number 6, P. 1239-1283,
November 1998

97. **Jean-François NICOLAS, Hélène MICHALAKI , Eric PEYRON, Paulo MACHADO,**
Emmanuel COZZANI, Daniel SCHMITT , Pathologie acquise de la jonction
dermoépidermique, *Médecine/Sciences* 1993 ; 9 : 3 76-86

98. **Hossein C NOUSARI and Grant J ANHALT ,**
Bullous skin diseases, *Current Opinion in Immunology* 1995, 7:844-852

99. **B. BALMEA, M. GROSSINB ,**
Apport de l'immunofluorescence cutanée directe au diagnostic dermatologique, *Annales*
de dermatologie et de vénéréologie (2009) 136, 175-181

100. **MUTASIM D, PELC N.**
Established methods in the investigation of bullous diseases.
Dermatologic clinics 1993; 11; 3: 399-418.

101. **MORRISON L.**
When to request immunofluorescence: practical hints.
Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery 1999;18; 1: 36-42.
102. **KANITAKIS J, CLAUDY A.**
Immunopathologie cutanée.
Encycl méd chir 2000; 98-090-A-10.
103. **PARODI A, CAPRONI M.**
Clinical, histological and immunopathological features of 58 patients with subacute cutaneous lupus erythematosus.
Dermatology 2000; 200: 6-10.
104. **MURAMATSU T, LIDA T, HONOKI K.**
Pemphigus vulgaris preceded by herpetiform-like skin lesions with negative immunofluorescence findings.
The journal of Dermatology 1999; 26: 154-159.
105. **GHOHESTANI R.**
Bullous pemphigoid: from the bedside to the research laboratory.
Clinics in Dermatology 2001; 19: 690-696.
106. **BARTHELEMY H, OHRT C, THIVOLET J.**
Etude immunopathologique de la pemphigoïde bulleuse, de la pemphigoïde cicatricielle et de l'herpes gestationis.
Ann Dermatol Venereol 1985 ; 112 : 403- 410.
107. **CHAN L.**
Mucous membrane pemphigoïde.
Clinics in Dennatology 2001; 19 : 703-711.
108. **HALLEL-HALEVY D.**
Epidermolysis bullosa acquisita: update and review.
Clinics in Dermatology 2001; 19: 712-718.
109. **SMITH E, ZONE J.**
Dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis.
Dermatologic clinics 1993; 11; 3 : 511-526.
110. **HAHN K, KIPPES W, AMAGAI M, RZANY B, BROCKER EB, ZILLIKENS D.**
Clinical aspects and immunopathology in 48 patients with pemphigus.
Hautarzt 2000; 51; 9 : 670-7.

قسم الطبيب

أقسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرِاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ

وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِ وَسْعِي فِي اسْتِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،

لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدًا

مساهمة تقنية الإشعاع المناعي المباشر في تشخيص الأمراض الجلدية الفقاعية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/05/08

من طرف

السيد هشام واصف

المزاداد في 04 يونيو 1991 بتارودانت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الإشعاع المناعي المباشر - الأمراض الجلدية الفقاعية الذاتية وغير ذاتية

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

م. زياني

أستاذ في الطب الباطني

أ. فخري

أستاذ مبرز في علم الأنسجة - علم الخلايا الخلوية

م. بو الروس

أستاذ في طب الأطفال

أ. بلشير

أستاذ مبرز في التشريح المرضي

السيد

السيد

السيد

السيد