

AC ANTI-PEAU

DEFINITION

Les anticorps anti-peau correspondent à un groupe d'auto-anticorps impliqués dans les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI).

Deux familles d'auto-anticorps ont été identifiées en fonction de leur cible :

- les anticorps anti-membrane basale dirigés contre les structures assurant la jonction entre le derme et l'épiderme et impliqués dans les pemphigoïdes.
- les anticorps anti-substance intercellulaire dirigés contre les structures assurant la cohésion des cellules épidermiques entre elles et impliqués dans les pemphigus.

Leurs cibles antigéniques sont précisées sur les tableaux ci-dessous.

Synonymes : anticorps anti-épiderme, anticorps anti-membrane basale, anticorps anti-substance intercellulaire (ou anti-SIC).

Spécificité des anticorps anti-membrane basale dans les pemphigoïdes

	LOCALISATION	TISSULAIRE	PROTEINE CIBLE	POIDS MOLECULAIRE
PEMPHIGOÏDE BULLEUSE	Lamina Lucida	Hemidesmosomes	BP 180	230
			(BPAG2) BP 230 (BPAG1)	180
PEMPHIGOÏDE CICATRICIELLE	Lamina Lucida		BPA180 (Laminine V)	105
EPIDERMOLYSE BULLEUSE	Sus Lamina Densa	Filaments d'Ancrage	Collagène VII	290
LUPUS ERYTHEMATEUX BULLEUX	Sus Lamina Densa	Filaments d'Ancrage	Collagène VII	290
PEMPHIGOÏDE GRAVIDIQUE (Ex Herpes gestationis)	Lamina Lucida	Hemidesmosomes	BP180	180
DERMATOSE BULLEUSE A IgA CHRONIQUE/Type1	Lamina Lucida	Hemidesmosomes		97
DERMATOSE BULLEUSE A IgA CHRONIQUE/Type2	Lamina Lucida	Hemidesmosomes	LAD1	120

BP Ag : Bullous pemphigoid Antigen
BP180 = BPAG2 ou NC16A BP230 = BPAG1
(d'après Humbel R.L.) : Spécificité des auto-anticorps anti-membrane basale et anti-substance intercellulaire.

Spécificité des autoanticorps anti-substance intercellulaire dans le pemphigus

		PROTEINE CIBLE	POIDS MOLECULAIRE
PEMPHIGUS VULGAIRE	Desmosomes	Desmogléine 3 (DSG3)	130
PEMPHIGUS FOLIACE	Desmosomes	Desmogléine 1 (DSG1)	260
PEMPHIGUS PARANEOPLASIQUE	Desmosomes	Desmoplakine 1	250
		Desmoplakine 2	210
		Desmogléine 3 et 1	
PEMPHIGUS à IgA	Desmosomes	Desmocolline 1	115
		Desmocolline 2	195

BIOPATHOLOGIE

CLINIQUE

Les symptômes cliniques évocateurs sont des lésions chroniques et récidivantes constituées de bulles sur peau saine ou érythémateuse, associées ou non à des lésions au niveau des muqueuses (parfois les premières à apparaître).

Après avoir éliminé toute autre origine: médicamenteuse, infectieuse, porphyrie cutanée...le diagnostic de DBAI doit être envisagé.

Les DBAI sous épidermiques :

■ Pemphigoïde bulleuse :

Plus fréquente que le pemphigus, la pemphigoïde bulleuse est une dermatose très prurigineuse survenant chez le sujet âgé. La maladie débute par un prurit intense et diffus associé à des lésions eczématiformes ou urticariennes. Les bulles, tendues et peu extensives, surviennent sur ces plaques érythémateuses, épargnant généralement les muqueuses.

Le traitement repose sur un traitement immunosuppresseur (corticothérapie).

■ Pemphigoïde cicatricielle :

La pemphigoïde cicatricielle se caractérise par l'atteinte élective des muqueuses buccale, oculaire, et génitale. Elle touche surtout le sujet âgé.

■ Epidermolyse bulleuse acquise :

Dans la forme classique, les lésions sont des bulles mécaniques atteignant les zones de frottement des extrémités (coudes, genoux, dessus des mains et des pieds), sans érythème. La maladie peut aussi simuler une pemphigoïde cicatricielle avec atteinte bulleuse ou érosive des muqueuses orale, nasale et oculaire. La recherche des auto-anticorps est une aide au diagnostic différentiel.

■ Dermate herpétiforme :

Très rare en France, elle atteint l'enfant de plus de 5 ans et l'adulte jeune (20-45 ans) et est associée dans 25 % des cas à une maladie coélique parfois asymptomatique cliniquement et mise en évidence par la présence d'anticorps anti-gliadine et anti-endomysium (cf. fiches correspondantes).

■ Dermate bulleuse linéaire à IgA :

Chez l'enfant, elle se caractérise par la présence de bulles en peau saine. Chez l'adulte, le tableau clinique est similaire à celui de la pemphigoïde bulleuse.

■ Pemphigoïde gravidique (ex Herpes gestationis) :

C'est une forme particulièrement rare de pemphigoïde, survenant chez la femme enceinte ou en post-partum immédiat (fréquence 1/10 000) sous la forme de lésions vésiculo-bulleuses. Le prurit, siégeant au niveau péri-ombilical, est constant. La maladie récidive à chaque

nouvelle grossesse ; le pronostic fœtal est bon (10 % des enfants auront une atteinte modérée transitoire).

Les DBAI intra épidermiques :

■ **Pemphigus :**

Différentes formes cliniques sont décrites, la plus fréquente étant le pemphigus vulgaire (ou profond). Cette affection est rare (1,5 à 5/10 millions) et touche surtout l'adulte d'âge moyen (40 à 50 ans) sans distinction de sexe. Il débute le plus souvent par des érosions muqueuses (buccales en particulier), suivies d'une atteinte cutanée pouvant se généraliser.

Les bulles sont flasques et se rompent facilement en laissant des érosions qui ne cicatrisent pas.

Le pemphigus foliacé ou superficiel est caractérisé par l'absence de lésions muqueuses.

■ **Pemphigus paranéoplasique :**

C'est une forme rare de pemphigus associée à diverses affections néoplasiques, surtout lymphoprolifératives.

PHYSIOPATHOLOGIE

Dans les maladies bulleuses auto-immunes, le rôle pathogène des auto-anticorps a été bien montré : en effet, la fixation des auto-anticorps sur leurs antigènes cibles est responsable soit d'une perte de cohésion entre les kératinocytes dénommée acantholyse (groupe des pemphigus), soit d'un clivage dermo-épidermique (groupe des maladies bulleuses auto-immunes de la jonction dermo-épidermique ou pemphigoïdes).

Au cours du pemphigus, trois arguments ont permis de mettre en évidence le rôle pathogène des auto-anticorps :

- existence d'un parallélisme entre le taux d'anticorps circulants et l'activité de la maladie ;
- efficacité des plasmaphérèses ;
- transmission transplacentaire du pemphigus néonatal chez les nouveau-nés de mères atteintes.

INDICATIONS DE LA RECHERCHE

Suspicion de maladie bulleuse auto-immune ; discrimination entre pemphigus et pemphigoïdes.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ **PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT**

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ **QUESTIONS A POSER AU PATIENT**

Traitement immunosuppresseur ? Suivi sous traitement ? Corticoïdes ?

METHODES DE DOSAGE

Le diagnostic d'une maladie bulleuse comporte deux types d'analyses :

- Immunofluorescence directe sur biopsies cutanées lues par des anatomopathologistes spécialisés en dermatologie.
- Immunofluorescence indirecte à la recherche des auto-anticorps dans le sérum, et, éventuellement en cas de positivité, typage sur plusieurs substrats juxtaposés : coupe d'œsophage de singe, coupe de peau clivée par NaCl, dépôt d'antigène BP 180, frottis de cellules transfectées : BP 230, desmogléine 1 et desmogléine 3. Cette technique permet de confirmer et d'affiner le diagnostic de pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde cicatricielle, pemphigoïde gravidique (ex *herpes gestationis*), épidermolyse bulleuse, pemphigus foliacé ou vulgaire.

ELISA : sont commercialisés les dosages des anticorps anti-desmogléine 1, desmogléine 3 et BP180.

Immunoempreinte : réalisable par de rares CHU à partir d'extraits dermiques ou épidermiques.

VALEURS DE REFERENCE

Immunofluorescence : le résultat est exprimé en inverse de dilution.

Le seuil de positivité retenu est de 20. Le titre est généralement corrélé à l'activité de la maladie.

INTERPRETATION

Les auto-anticorps anti-peau sont utiles au diagnostic des dermatoses bulleuses auto-immunes, bien que leur sensibilité soit inférieure à celle de l'immunofluorescence directe sur biopsie cutanée (anatomopathologie). Ils sont aussi parfois détectés au cours d'autres pathologies (brûlures, toxidermies).

LES ANTICORPS ANTI-MEMBRANE BASALE

- Reconnaittent différentes structures de la jonction dermo-épidermique dont ils donnent un marquage linéaire en IFI.
- Sont retrouvés dans 60 à 80% des cas de pemphigoïdes bulleuses.
- L'analyse plus fine de la spécificité anti-membrane basale est réalisable sur coupe de peau humaine clivée, c'est-à-dire traitée par du NaCl 1M (permettant la dissociation de la membrane basale entre la *lamina densa* et la *lamina lucida*). Ceci permet de distinguer les anticorps se fixant uniquement sur le versant dermique, caractéristiques de l'épidermolyse bulleuse acquise, de ceux se fixant sur le versant épidermique, dans les pemphigoïdes bulleuses et cicatricielles.

– Au cours de l'herpès *gestationis*, ils sont retrouvés dans 20 % des cas en utilisant la technique IFI classique. Une technique en trois couches sur peau humaine avec un anti-complément permet de détecter avec une sensibilité de 90 % la présence d'anticorps anti-membrane basale fixant le complément (également dénommés *Herpes gestationis factor*). Il est cependant recommandé de rechercher les anticorps anti-BP180 pour une meilleure sensibilité.

LES ANTICORPS ANTI-SUBSTANCE INTERCELLULAIRE

- Donnent un marquage en «nid d'abeille» en IFI, limité à l'épithélium ; ils sont principalement dirigés contre des protéines du desmosome ou des intégrines.
- Sont retrouvés dans 90% des cas de pemphigus, ce sont généralement des IgG.
- Dans la dermatose bulleuse à IgA, les anticorps sériques sont rarement retrouvés, même en utilisant une antiglobuline anti-IgA (le diagnostic est porté par IFD sur biopsie cutanée).
- Il faudra faire attention aux marquages non spécifiques (faux positifs) : la plupart des tissus de singe utilisés en IFI expriment des antigènes du groupe sanguin ABO. Chez les patients de groupe sanguin O ayant des taux élevés d'anticorps anti-A et anti-B, le sérum peut donner un marquage de l'épithélium en «nid d'abeille», faussement évocateur de pemphigoïde bulleuse. Un contrôle des sérums positifs après adsorption sur des antigènes AB solubles permet de résoudre ce problème.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Richard C., Joly P., Auto-anticorps anti-peau et maladies bulleuses auto-immunes. In: Meyer O., Rouquette A.M., Youinou P., Autoanticorps marqueurs des maladies auto-immunes. Bmd Ed, Paris 1999: 349-361.
- Humbel R.L., *Maladies auto-immunes de la peau*. In: Auto-anticorps et maladies auto-immunes. Collection Option/Bio, Ed Elsevier, Paris, 2^e Ed, 1997 :208-17.
- Oksman F., Fortenfant F., *Autoanticorps des maladies bulleuses : pemphigus et pemphigoïdes bulleuses*. Biotribune mars 2004 n° 9: 42-3
- Chyderiotis G, Le Cam S. Biomnis & vous, décembre 2011. www.biomnis.com