



Exemples physiopathologiques

■ Dr Alain Chevailler

■ Dr Ludovic Martin

■ Année universitaire 2011-2012

■ UE revêtement cutané - L2





Exemples physiopathologiques

Introduction à la pratique dermatologique clinique

- Psoriasis
- Pemphigoïde bulleuse
- Urticaire
- Eczéma de contact
- Dermatite atopique

- ▶ **2% de la population**
- ▶ Prédisposition génétique certaine mais complexe, intriquée avec des facteurs d'environnement (infection, médicament, stress, alcool, tabac)
- ▶ Altération sévère de la qualité de vie
- ▶ Réduction de l'espérance de vie (événements cardiovasculaires)
- ▶ Diagnostic habituellement clinique
 - ▷ Lésions élémentaires et distribution sur les "zones bastion"

► Papule érythémato-squameuse



▶ Autres types d'atteintes



Onychopathie



Pustulose
palmoplantaire

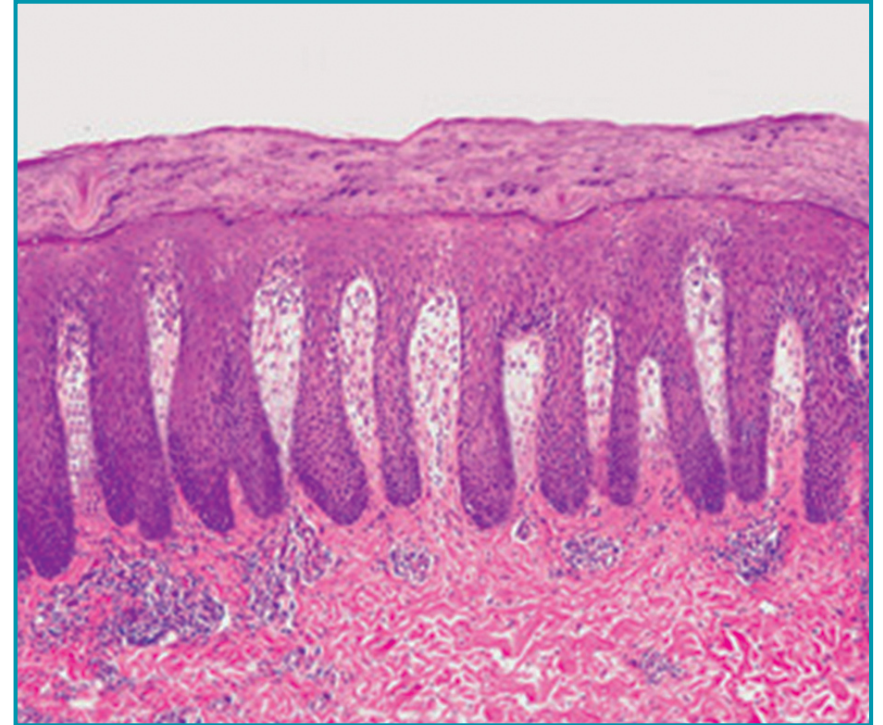


Rhumatisme psoriasique

Psoriasis



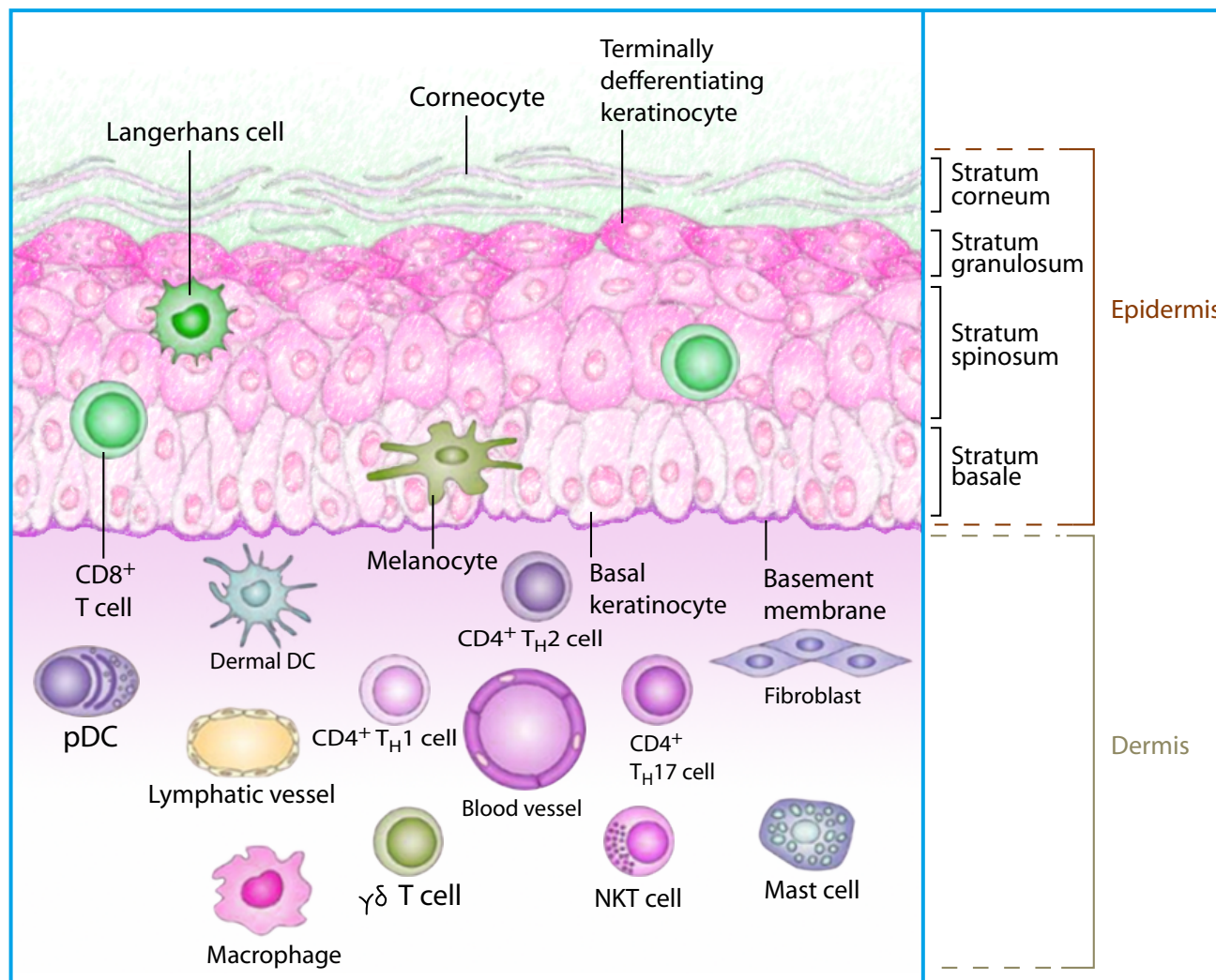
Effet Koebner



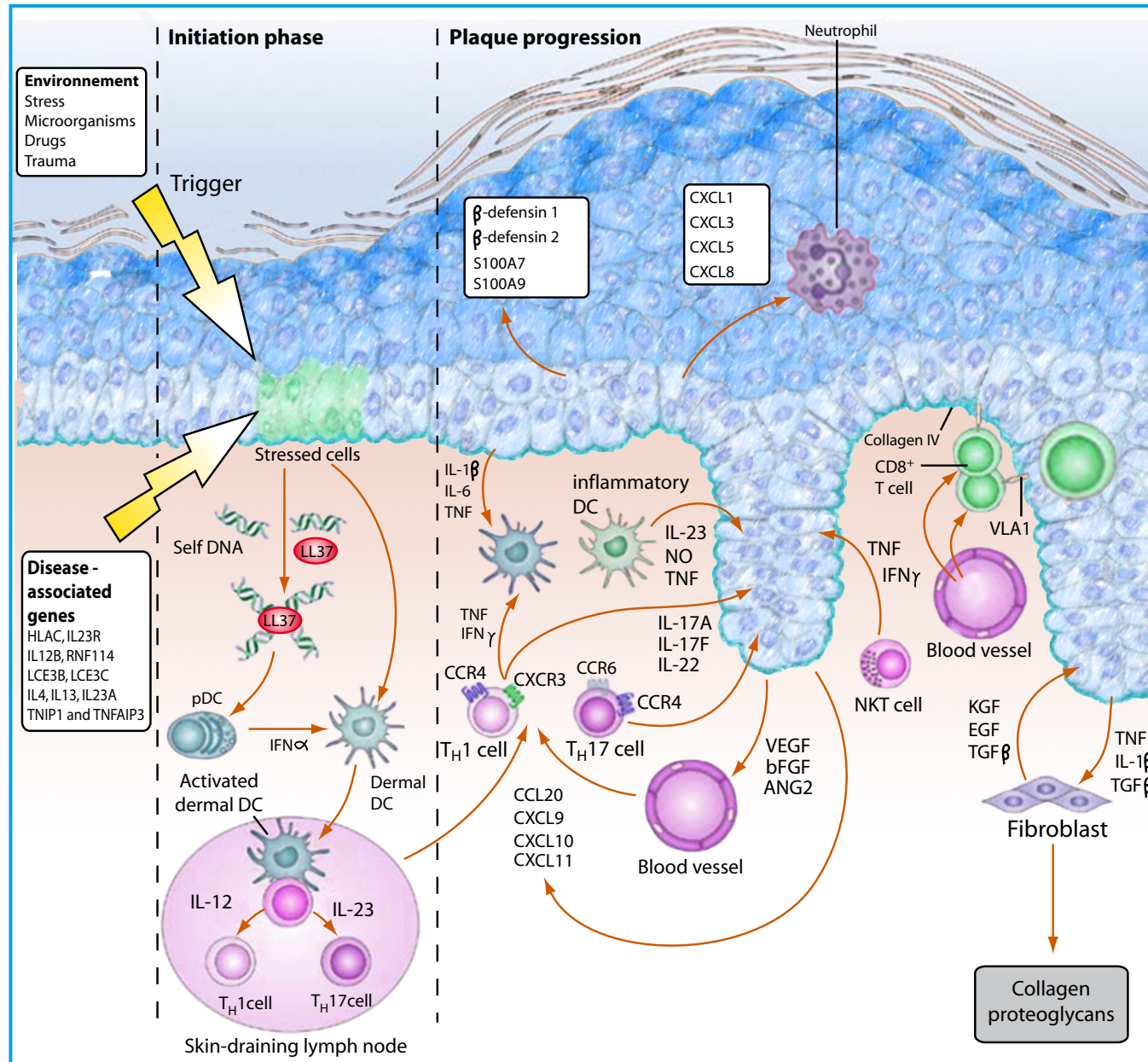
- ▶ **Comment expliquer la survenue (quels sont les événements moléculaires)**
 - ▷ De l'hyperkératose ?
 - ▷ De l'acanthose ?
 - ▷ De l'érythème ?
 - ▷ Des pustules ?
- ▶ **Comment traiter ?**

Physiopathologie du psoriasis

- ▶ Psoriasis = pathologie médiée par les lymphocytes Th1 et Th17



Physiopathologie du psoriasis



Nature Reviews - Immunology

▶ Immunosuppression non spécifique locale

- ▷ Dermocorticoïdes
 - activités antiproliférative, anti-inflammatoire et vasoconstrictrice
- ▷ Photothérapie UVA ou UVB

▶ Immunosuppression non spécifique générale

- ▷ Ciclosporine
 - inhibition de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T
- ▷ Méthotrexate
 - inhibition du chimiotactisme des polynucléaires, inhibition de l'activation des lymphocytes T, et inhibition de la prolifération kératinocytaire

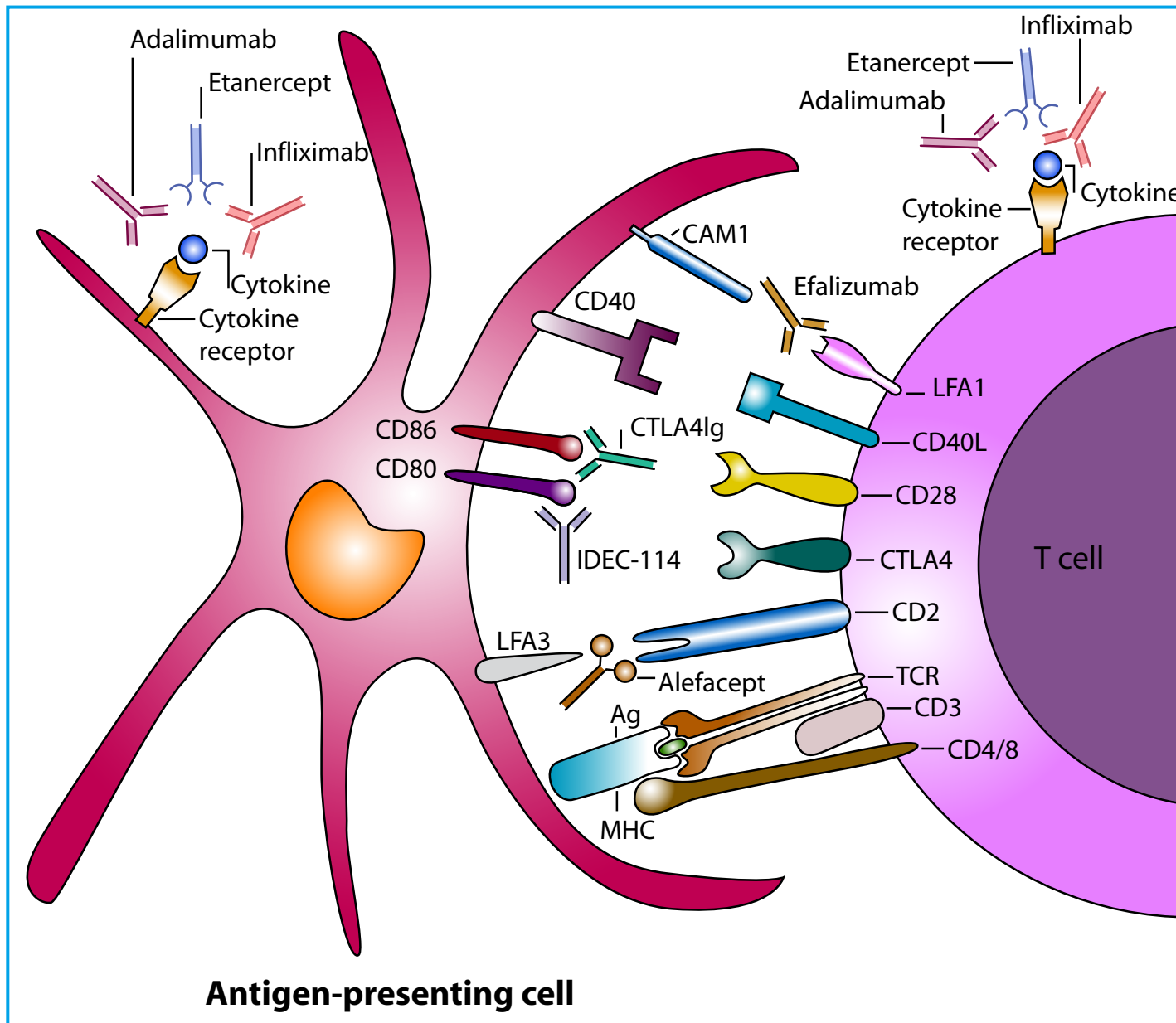
▶ Régulation de la prolifération/différentiation kératinocytaire

- ▷ Acitrétine
- ▷ Analogues de la vitamine D3

► Thérapies ciblées

- ▷ Anti-TNF alpha
 - anticorps monoclonaux
 - récepteurs solubles du TNF
- ▷ Anti-IL12/23
- ▷ Blocage de la liaison de co-stimulation LFA1-ICAM1 (Anti-CD11a, efalizumab)
- ▷ Blocage de la liaison de co-stimulation LFA3-CD2 (alefacept)

Psoriasis thérapeutique moderne



Dermatoses bulleuses auto-immunes

- ▶ Groupe de maladies partageant une physiopathologie commune
- ▶ Synthèse d'auto-anticorps dirigés contre des cibles antigéniques des "espaces inter-kératinocytaires" (en fait des desmosomes) ou de la jonction dermo-épidermique (en fait des hémidesmosomes ou des protéines adjacentes)

▶ Pemphigus

- ▷ Pemphigus vulgaire
- ▷ Pemphigus foliacé
- ▷ Pemphigus paranéoplasique
- ▷ Pemphigus à IgA

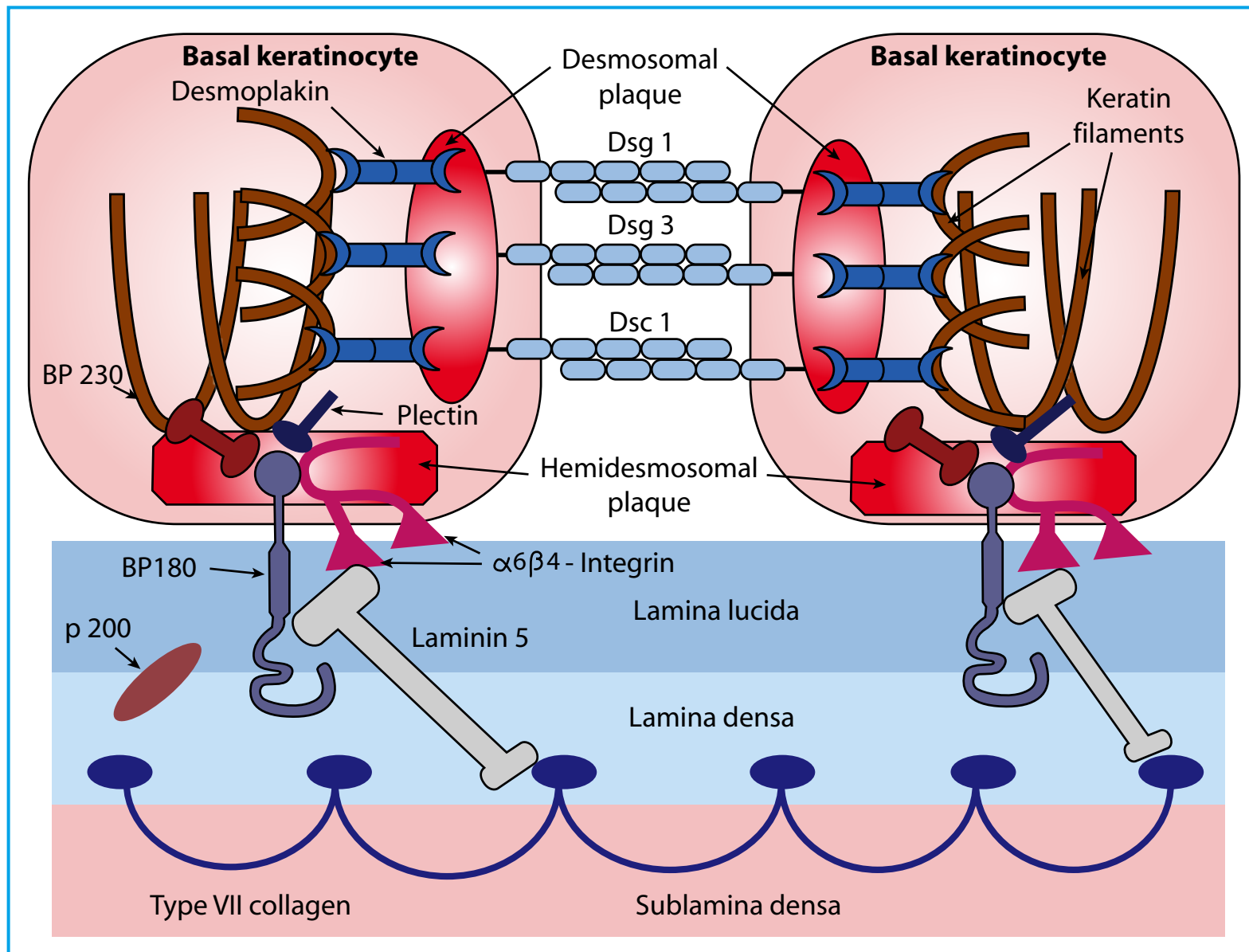
▶ Pemphigoïde

- ▷ Pemphigoïde bulleuse
- ▷ Pemphigoïde gestationis
- ▷ Pemphigoïde cicatricielle
- ▷ Pemphigoïde avec anti-p200/laminine γ 1
- ▷ Pemphigoïde - lichen plan
- ▷ Épidermolyse bulleuse acquise

▶ Dermate herpétiforme

- ▷ Dermatose à dépôt linéaire d'IgA

Cibles auto-antigéniques dans les dermatoses bulleuses



J Cell Mol Med,
2007, 11 : 462

Immunopathological features of autoimmune bullous diseases

Disease	Direct immunofluorescence	Indirect immunofluorescence	Autoantigens
▶ Pemphigus diseases			
Pemphigus vulgaris	Intercellular IgG and C3	Intercellular IgG (monkey esophagus)	Dsg [‡] 3, Dsg 1
Pemphigus foliaceus	Intercellular IgG and C3	Intercellular IgG (monkey esophagus)	Dsg 1
Paraneoplastic pemphigus	IgG and C3 intercellularly and at the dermal-epidermal junction	Intercellular IgG (monkey esophagus and rat bladder §)	Dsg 3, Dsg 1, plakines
IgA pemphigus	Intercellular IgA and C3	Intercellular IgA (monkey esophagus)	Dsc [¶] 1, Dsg 3
▶ Pemphigoid diseases			
Bullous pemphigoid	Linear C3 and IgG at the dermal-epidermal junction	Epidermal IgG (SSS ^{††})	BP180, BP230
Pemphigoid gestationis	Linear C3 at the dermal-epidermal junction	Epidermal complement fixing IgG (SSS)	BP180, BP230
Mucous membrane pemphigoid	Linear IgG, IgA and C3 at the dermal-epidermal junction	Epidermal or dermal IgG, IgA (SSS)	BP180, Laminin 5, $\alpha_6\beta_4$ integrin
Linear IgA disease	Linear IgA (and C3) at the dermal-epidermal junction	Epidermal IgA (SSS) Dermal IgA (SSS)	LAD-1 Type VII collagen
Epidermolysis bullosa acquisita	Linear IgG, IgA and C3 at the dermal-epidermal junction	Dermal IgG (SSS)	Type VII collagen
Dermatitis herpetiformis	Granular IgA deposits in the dermal papillae	Anti-endomysium IgA (monkey esophagus)	Transglutaminase

J Cell Mol Med, 2007, 11 : 462

[‡] Dsg, desmoglein.

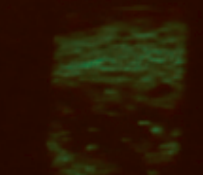
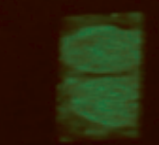
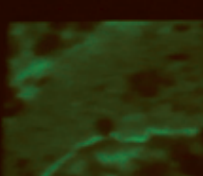

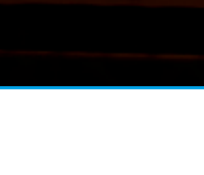

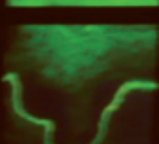
[§] Rat bladder as a sensitive substrate for detection of circulating autoantibodies in paraneoplastic pemphigus.

[¶] Dsc, desmocollin.

^{††} SSS, skin incubated with 1 M NaCl, as a substrate for detection of circulating autoantibodies in subepidermal blistering diseases.

Diagnostic

Diagnostic

<u>direct IFM</u>	<u>indirect IFM</u>	<u>ELISA - Westernblot</u>	
		Demoglein 3	→ Pemphigus vulgaris
		Desmoglein 1	→ Pemphigus foliaceus
		Envoplakin	→ Paraneoplastic pemphigus
		Periplakin	
		Desmoplakin	
		BP180 NC16A, BP230	→ Bullous pemphigoid → Pemphigoid gestationis
		LAD-1	→ Linear IgA dermatosis
		BB180 NC16A, LAD-1, BP180 4575, laminin 332	→ Mucous membrane pemphigoid
		type VII collagen	→ Epidermolysis bullosa acquisita
		laminin γ 1/p200 protein	→ Anti-Laminin γ 1/p200 pemphigoid

Schmidt,
Ljubljana, 2010

Exemple de la pemphigoïde bulleuse

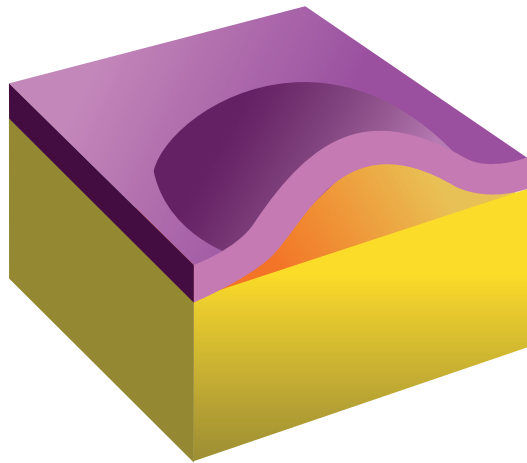
- ▶ Maladie du sujet âgé, devenue non rare avec le vieillissement de la population (20 cas/an/M hbts)
- ▶ Prurit inaugural
- ▶ Puis éruption chronique pseudo-urticarienne
- ▶ Puis bulles sous-épidermiques
- ▶ Hyperéosinophilie sanguine et cutanée
- ▶ Pronostic : 30% de décès après un an d'évolution (malgré le traitement)

Exemple de la pemphigoïde bulleuse



Stries de grattage

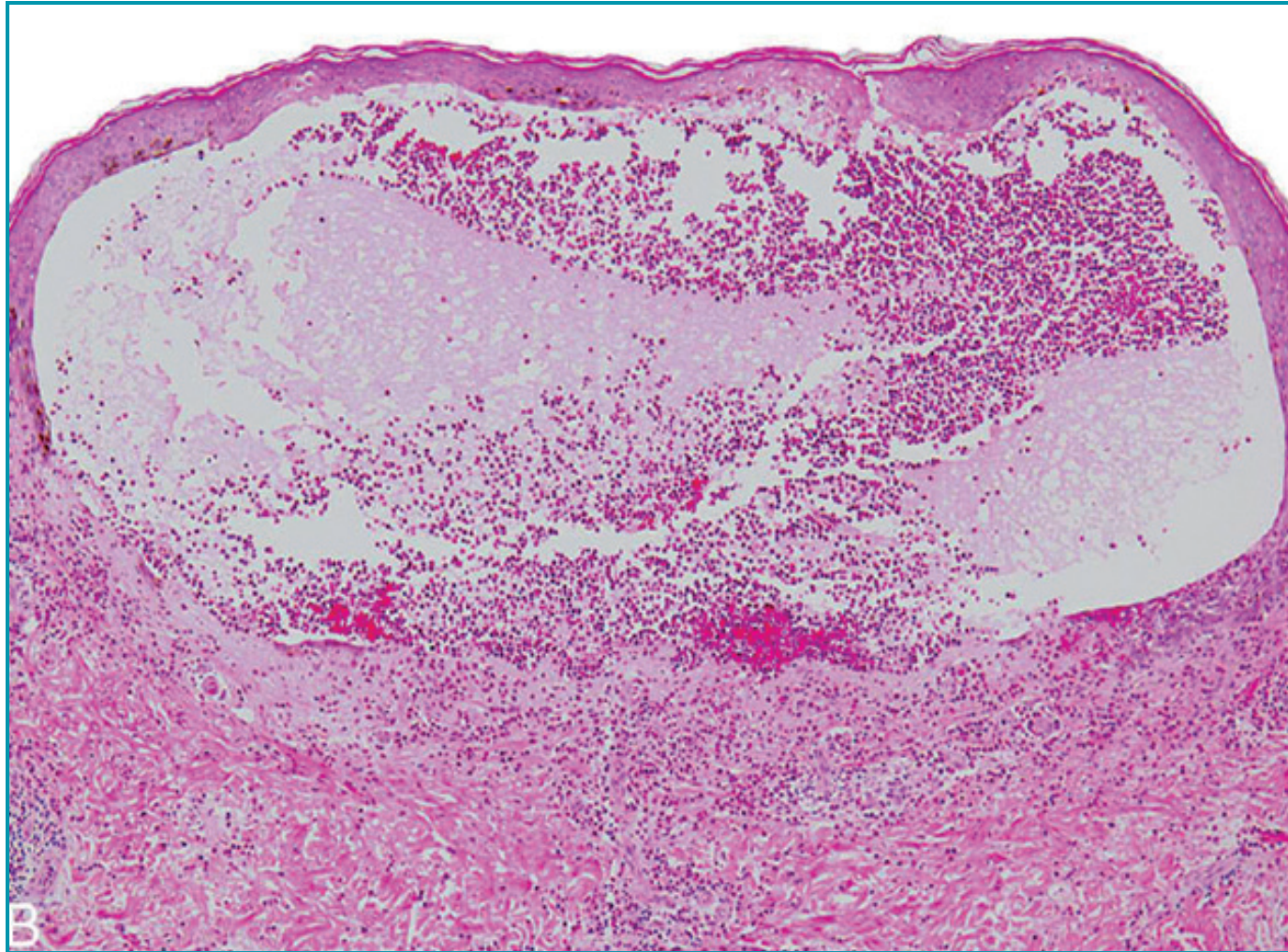
Exemple de la pemphigoïde bulleuse



Pemphigoïde bulleuse

Bulles par perte de la cohésion dermo-épidermique

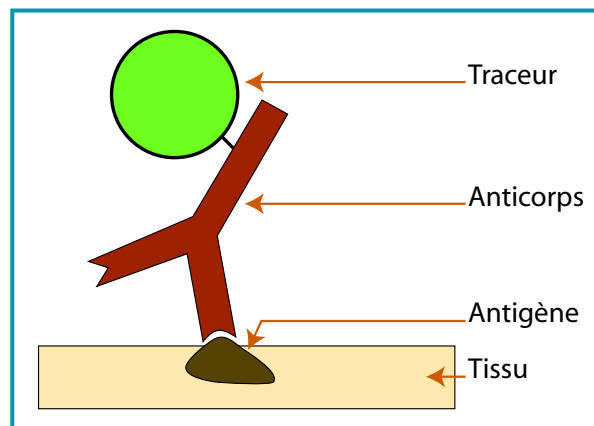
Exemple de la pemphigoïde bulleuse



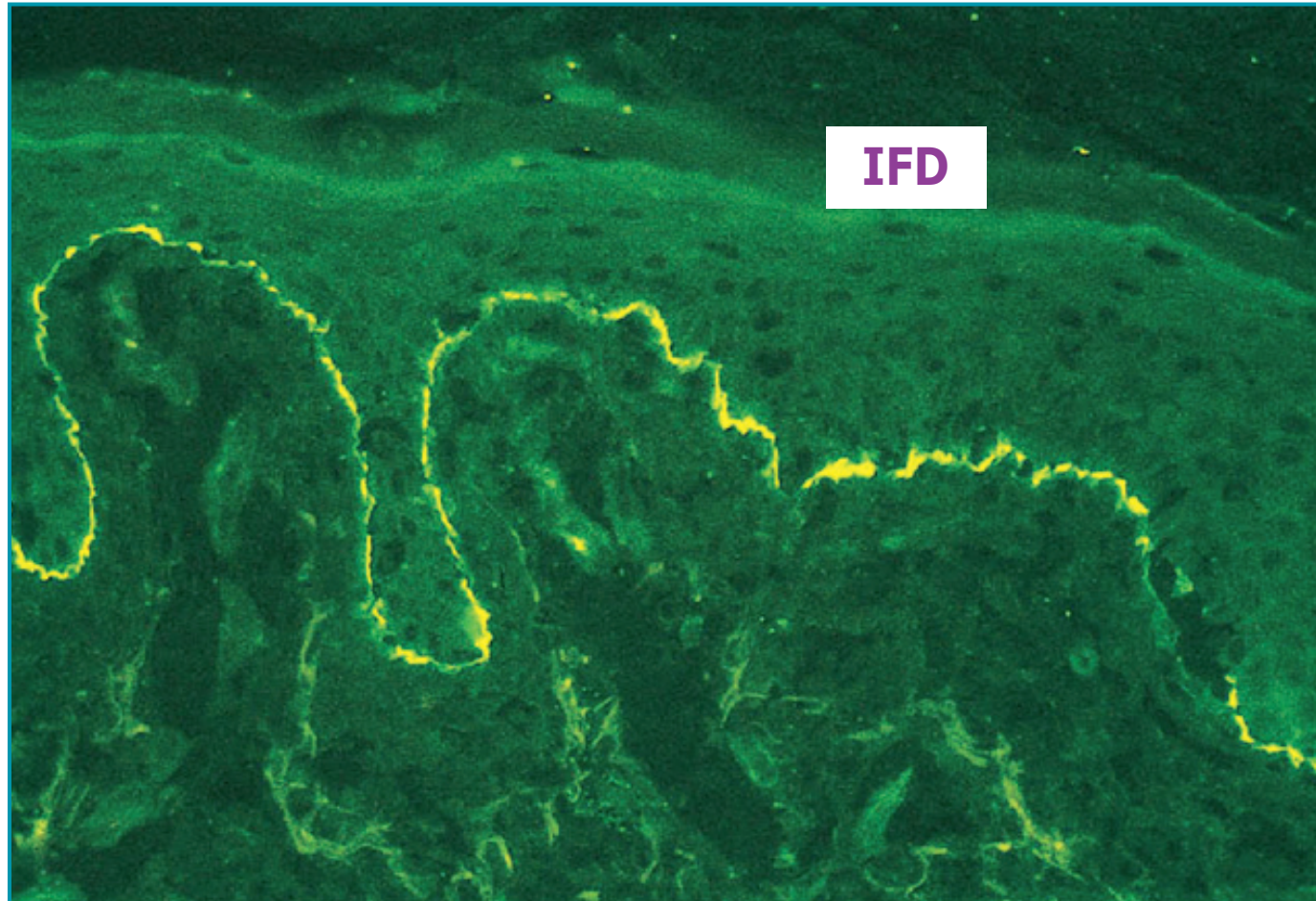
Copyright © 2010 by Saunders, an imprint of Elsevier inc.

Prise en charge diagnostique de la pemphigoïde bulleuse

- ▶ **Démonstration du caractère auto-immun de la maladie : immunofluorescence directe (IFD) en peau lésée**
- ▶ **Démonstration de l'antigène cible**
 - ▷ Dans le sérum :
 - immunofluorescence Indirecte (IFI), ELISA, Western blot
 - ▷ In situ :
 - sur peau splitée
 - en immunomicroscopie électronique (IME)

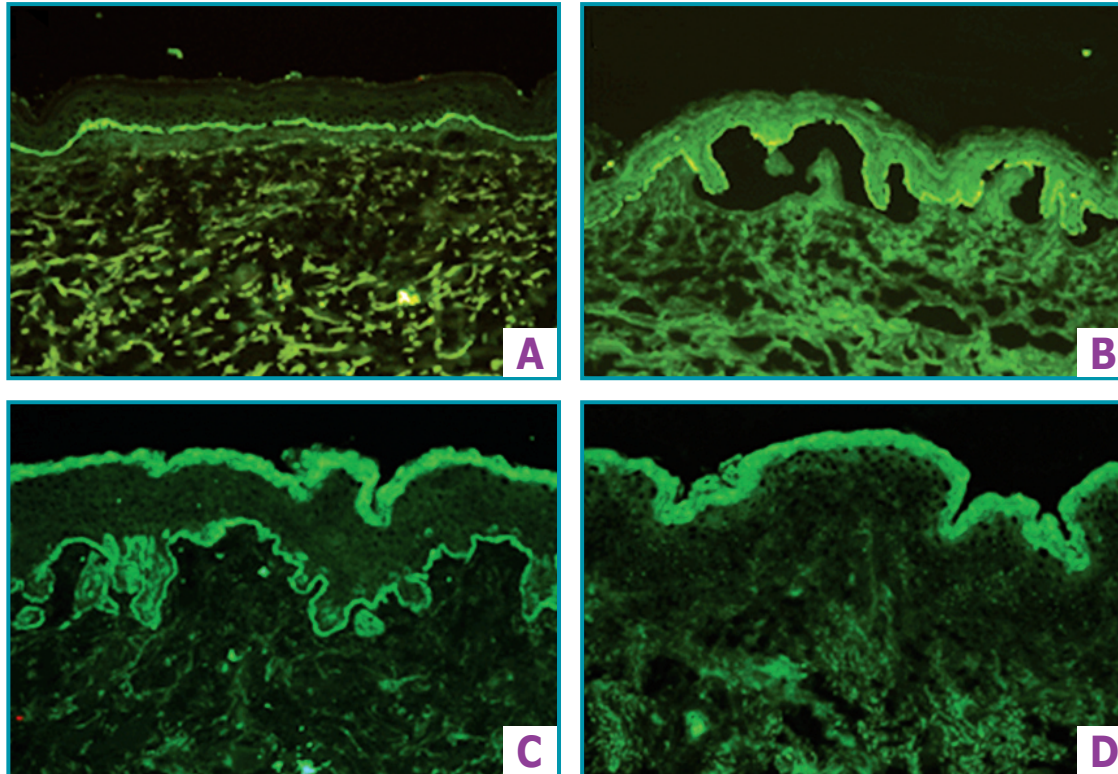


Prise en charge diagnostique de la pemphigoïde bulleuse

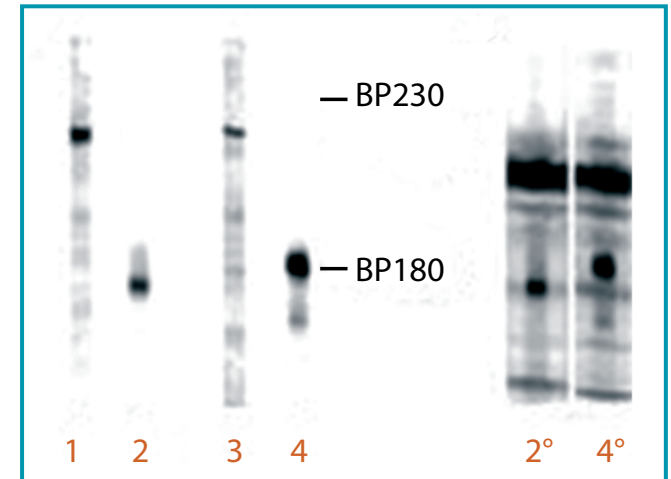


Copyright © 2010 by Saunders, an imprint of Elsevier inc.

Prise en charge diagnostique de la pemphigoïde bulleuse



- A : pemphigoïde bulleuse
- B : pemphigoïde bulleuse, peau splitée
- C : pemphigoïde gestationis
- D : sérum humain normal



Western blot



▶ **Immunosuppression non spécifique locale**

- ▷ Dermocorticothérapie

▶ **Immunosuppression non spécifique générale**

- ▷ Corticothérapie générale
- ▷ Méthotrexate, azathioprine (toxicité sur les lymphocytes B > T)

▶ **Réduction de la présence d'anticorps pathologiques**

- ▷ Anticorps anti-CD20 (antigène exprimé par les lymphocytes B qui synthétisent les anticorps) : rituximab
- ▷ Échanges plasmatiques

▶ 15 – 25 % population

- ▷ 30 % chronique (> 6 semaines)
- ▷ Adulte
- ▷ 75 % femmes
- ▷ Derme superficiel
- ▷ Angio-œdème : derme profond

▶ Étiologies

- ▷ IgE dépendant : 1 – 5 %
- ▷ Physique : 20 %
- ▷ Idiopathique : 75 – 80 %
 - 60 – 80 : MAI

▶ Liaison HLA :

- ▷ DRB1*04 (DR4)
- ▷ DQB1*0302 (DQ8)

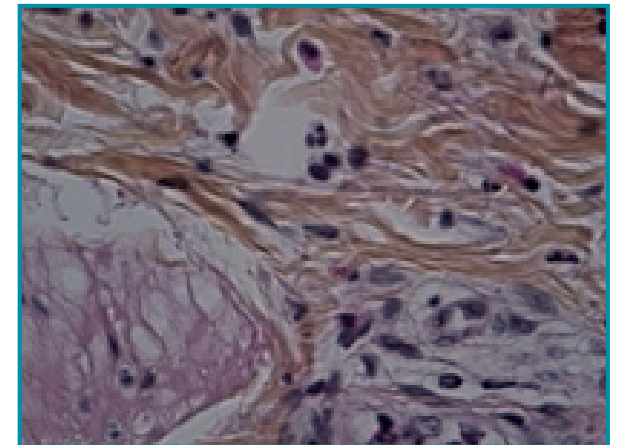
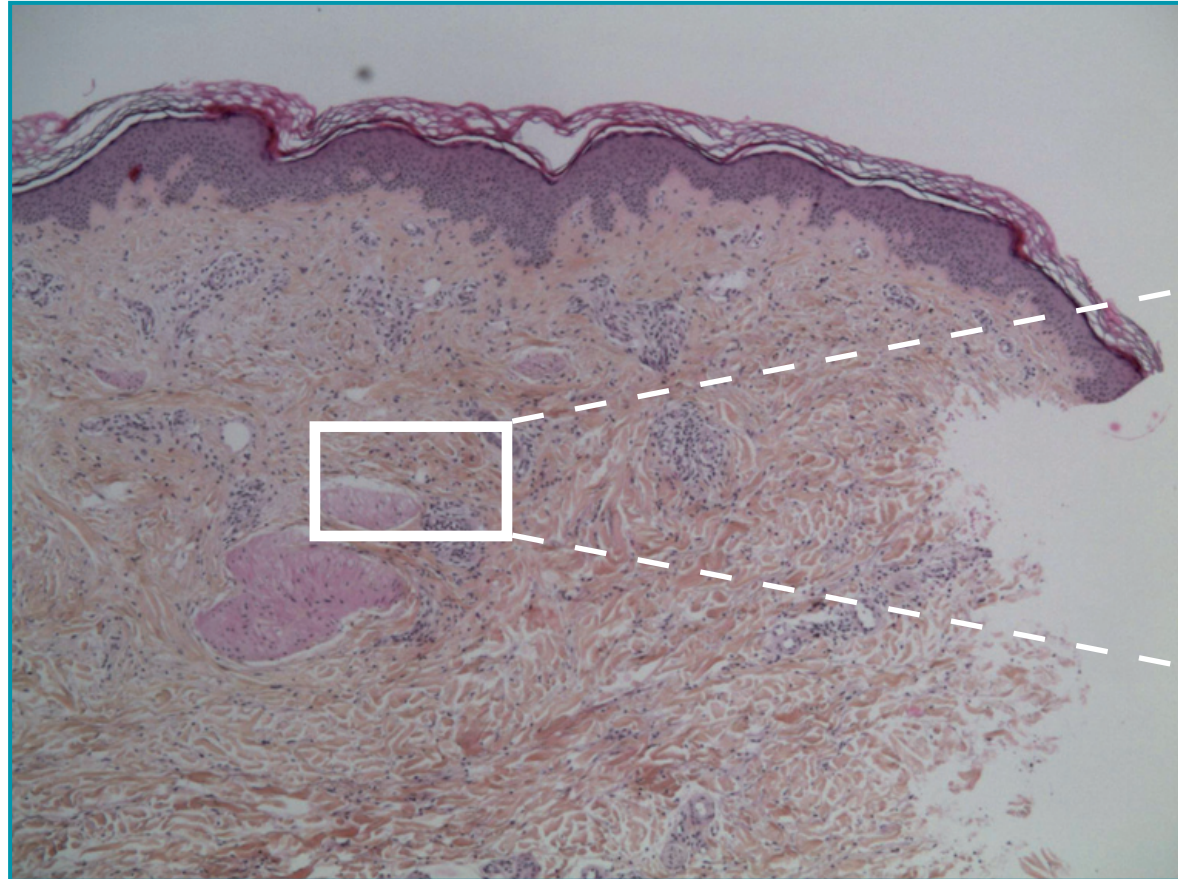
Papule dermique œdémateuse



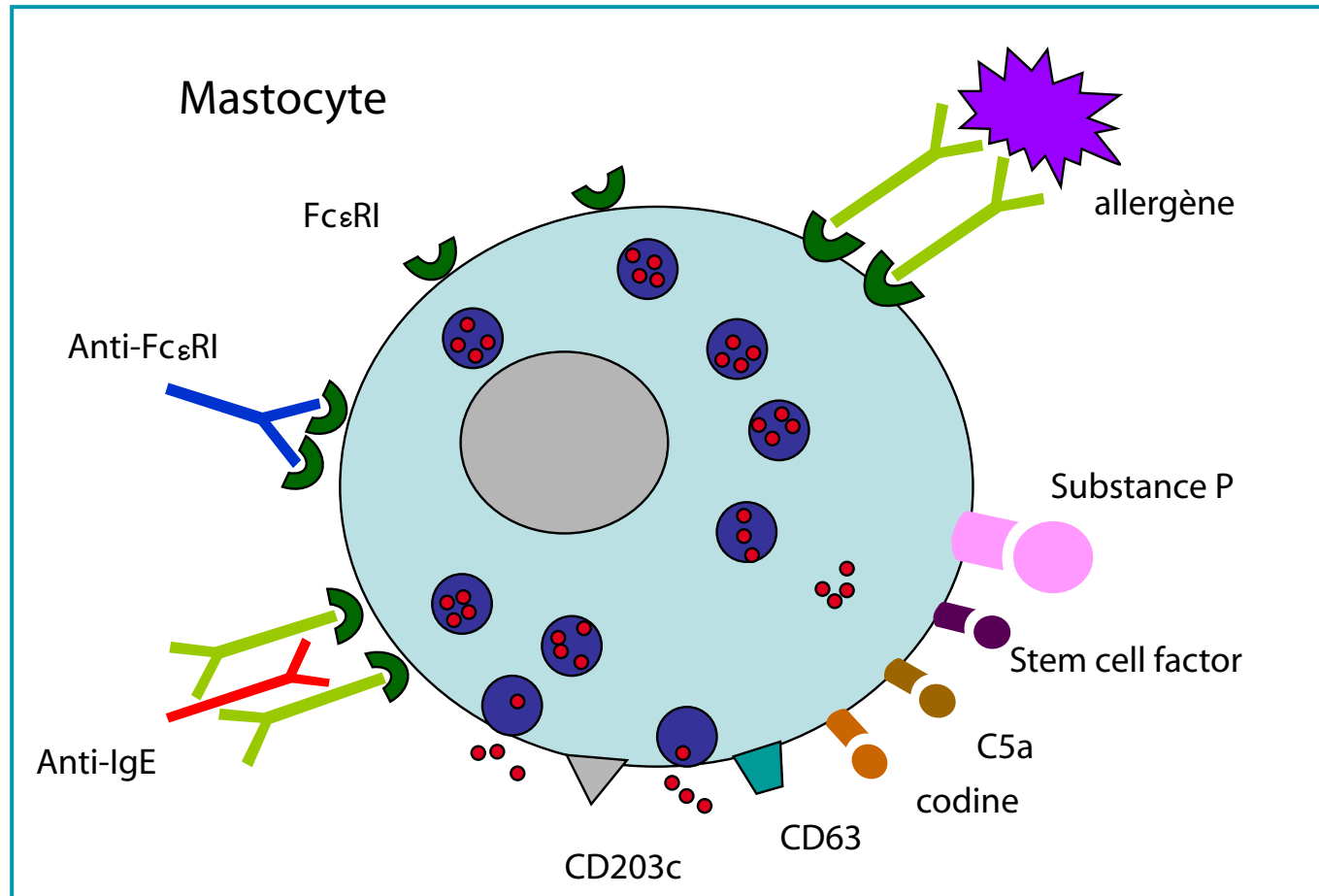
Oedème histaminique "œdème de Quincke"



Mastocyte



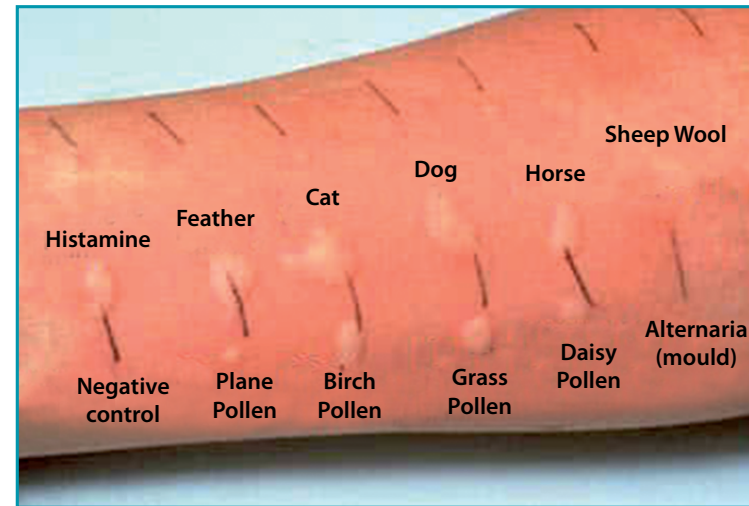
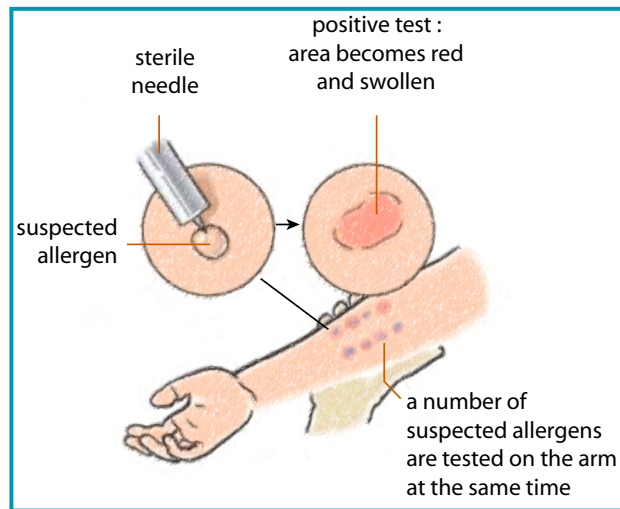
Mastocyte



Activation du mastocyte

Médiateur	Effet	Latence	Signes cliniques
histamine	vasodilatation	< 10 min	purité, œdème, érythème
LTC ₄	vasodilatation	< 10 min	purité, œdème, érythème
PGD ₂	vasodilatation	< 10 min	purité, œdème, érythème
TNF α	inflammation	4- 6 heures	afflux cellules
IL-4	inflammation	4- 6 heures	afflux cellules
IL-5	inflammation	4- 6 heures	afflux cellules

► Démonstration de l'hypersensibilité immédiate : prick tests



► Eventuellement : intradermoréactions (IDR), voire tests de réintroduction

▶ Test cutané autologue

▷ Plasma > sérum

▶ **TAB** : PNB patient + sérum autologue avec IgG₁ et ₃ anti-chaîne α du Fc ϵ RI

▷ Sérum autologue

▷ Anti-IgE

▷ ↑ histamine, CD63, CD203c

▷ Ac \neq tests ELISA (IgG4)

▶ **Auto-Ac**

▷ Anti-TPO

▶ Eviction allergénique

▶ Limitation des effets de l'histamine

- ▷ "Anti-histaminiques" : antagonistes des récepteurs H1 de l'histamine
- ▷ Anti-H2
- ▷ Corticothérapie générale, à éviter

▶ Inhibition de la dégranulation des mastocytes

- ▷ Kétotifène

▶ Autres

- ▷ Montelukast : antagoniste des récepteurs des leucotriènes

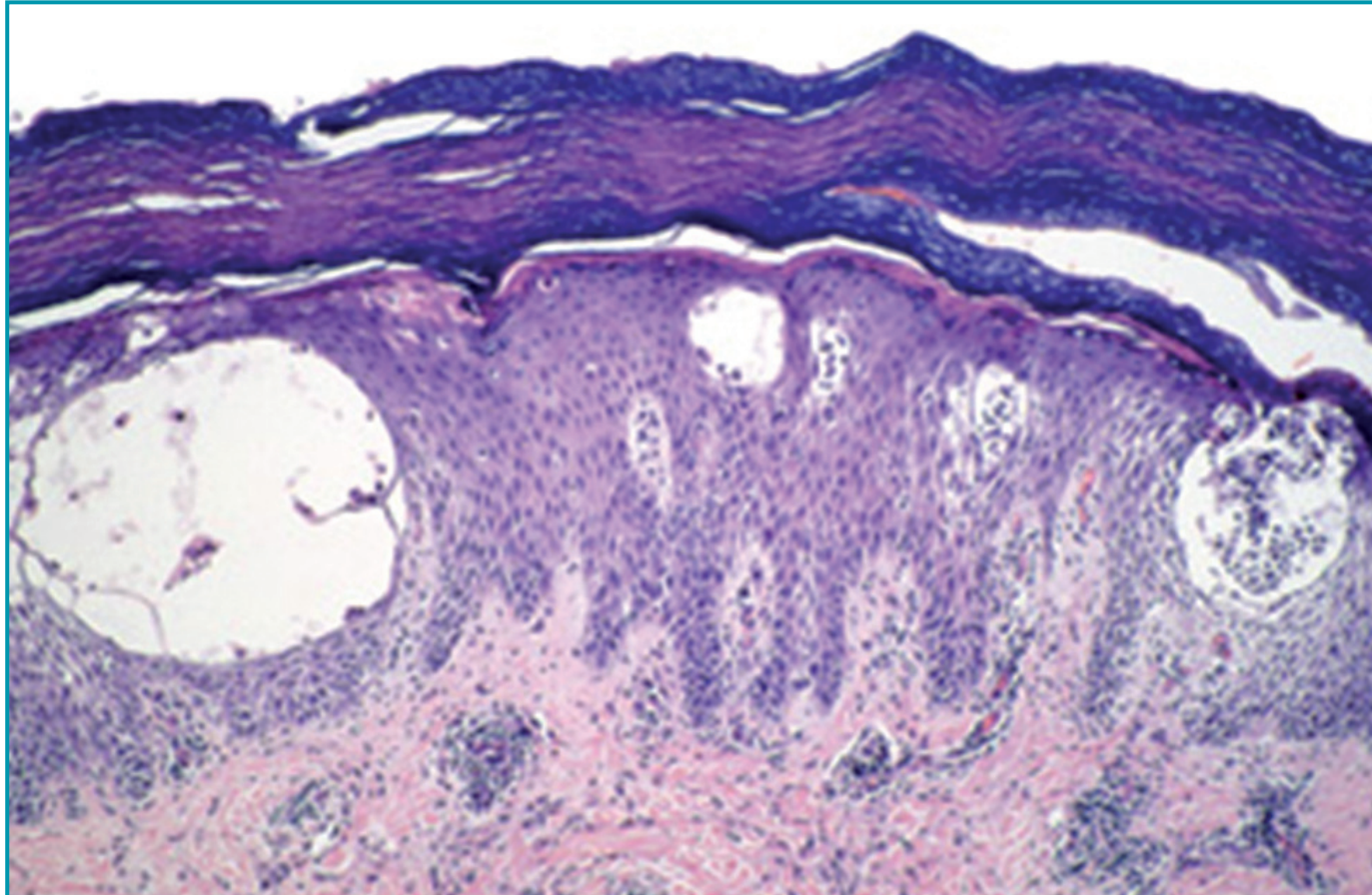
Eczéma de contact

- ▶ Dermite allergique de contact très fréquente (mais rare à l'échelle individuelle)
- ▶ Très nombreux allergènes dans la vie quotidienne, professionnelle, les activités de loisir, l'environnement etc.
- ▶ Lésions initiales au site de contact, puis diffusion et chronicisation

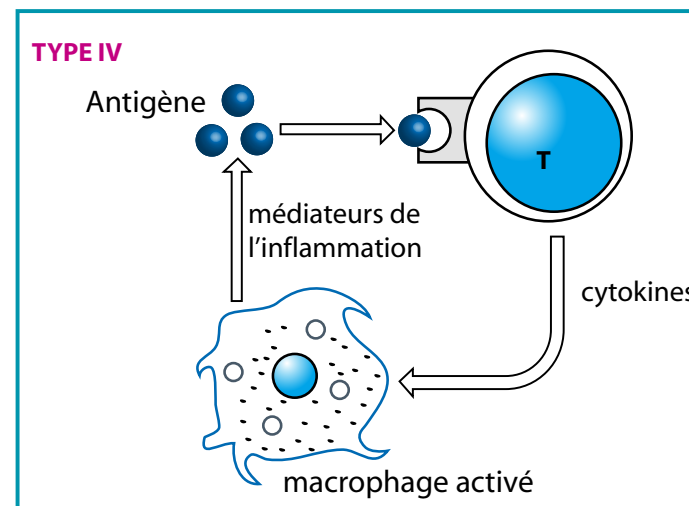
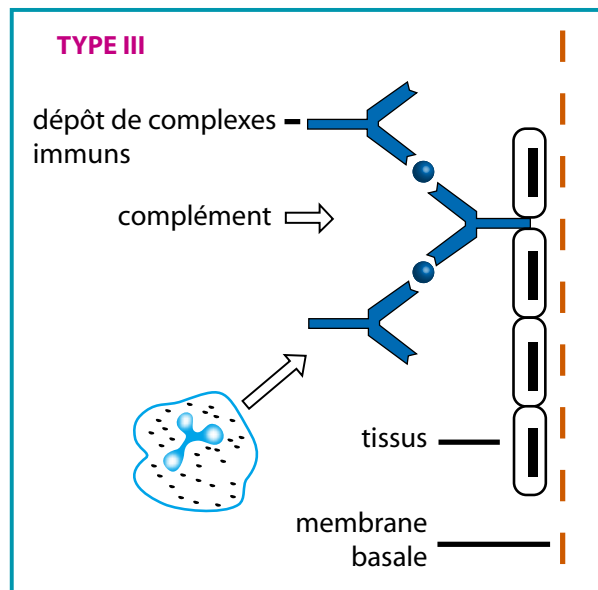
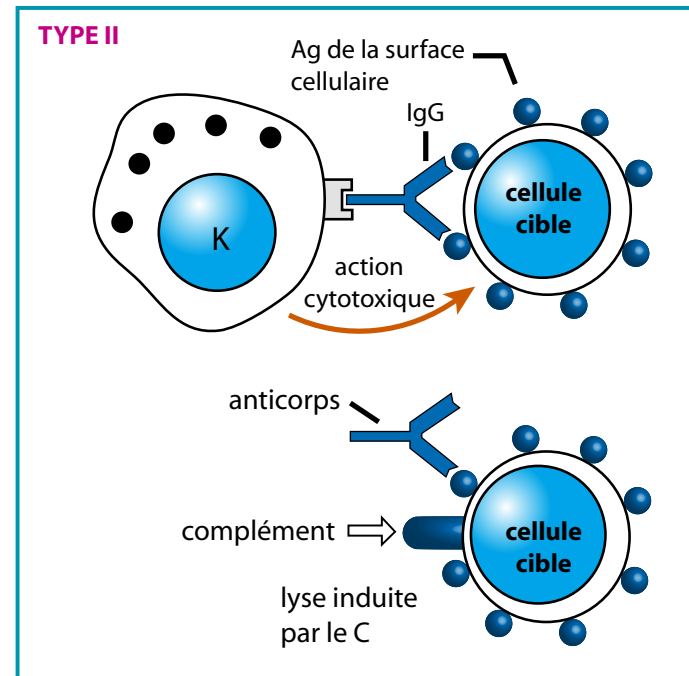
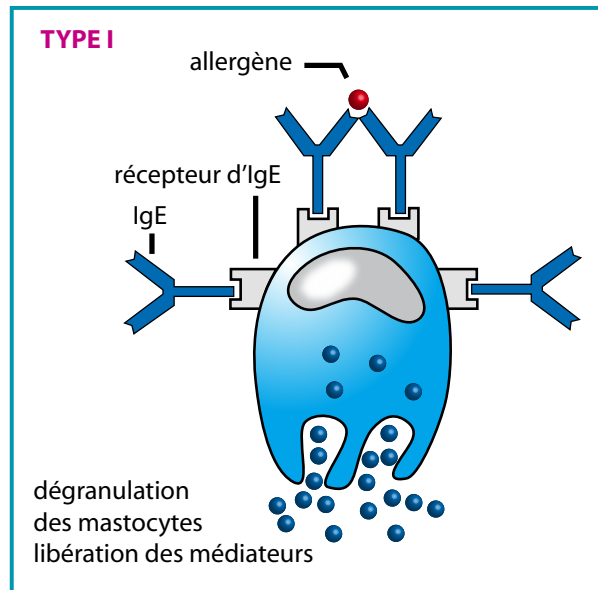
Eczéma de contact



Eczéma de contact

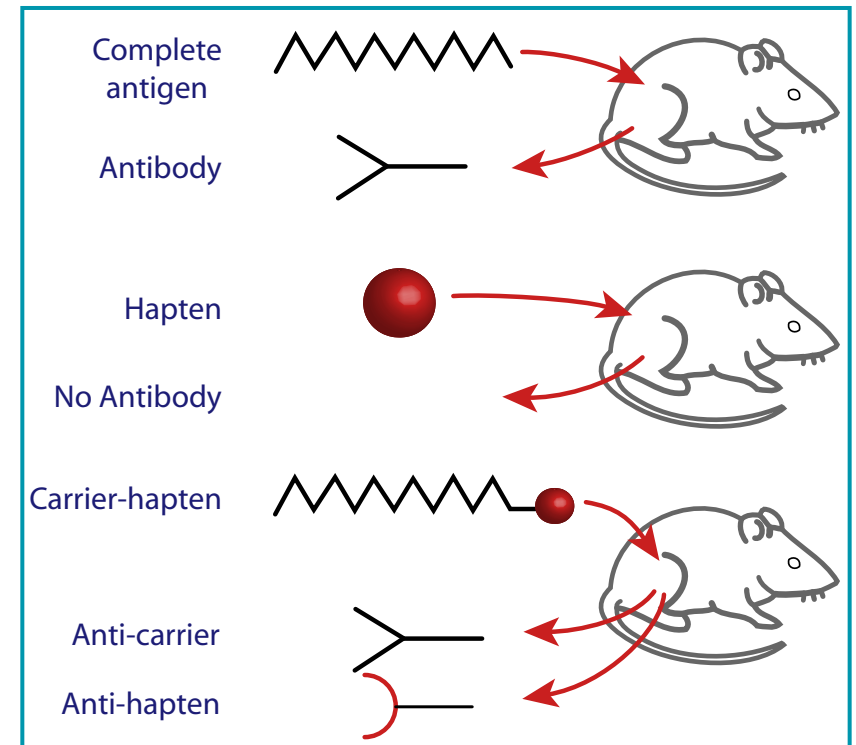


Eczéma de contact : HS IV

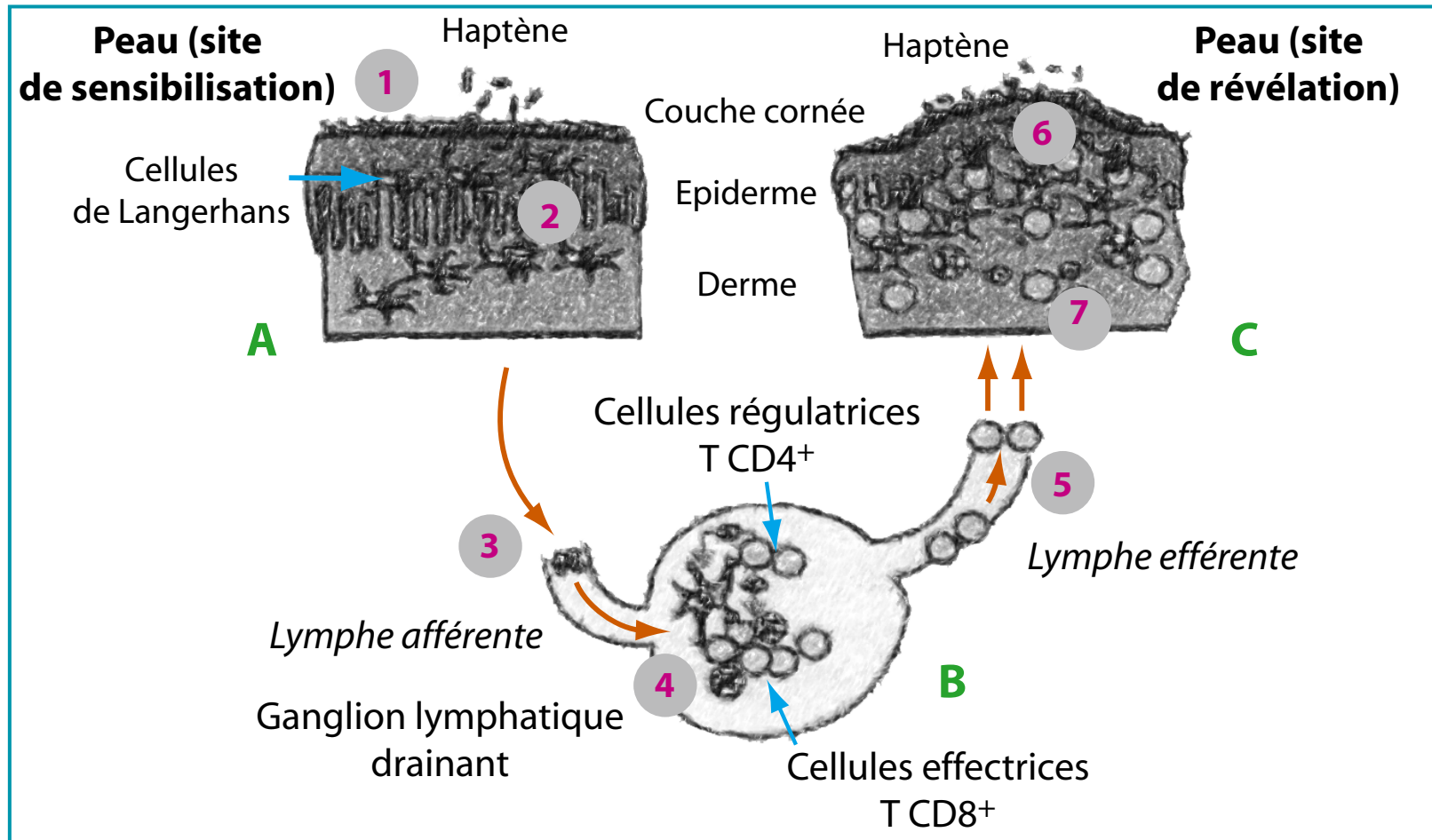


Haptène

- ▶ Petite molécule
- ▶ Incapable, seule, d'induire une réponse immunitaire
- ▶ Nécessite couplage à protéine porteuse ("carrier")
- ▶ Capable de se lier aux molécules de reconnaissance
- ▶ **Eczéma de contact :**
 - ▷ Haptène : métal etc.
 - ▷ Protéine de la peau



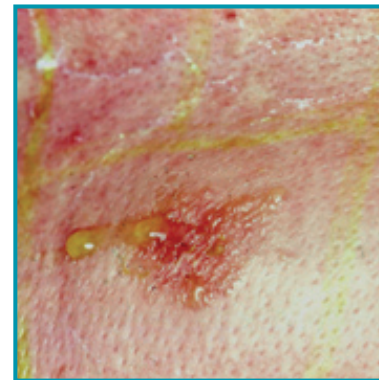
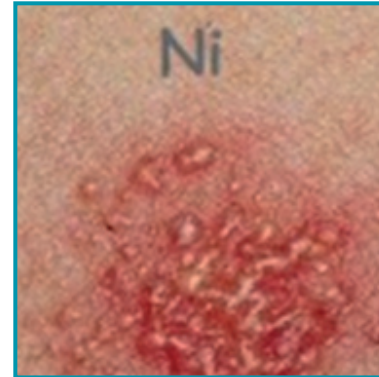
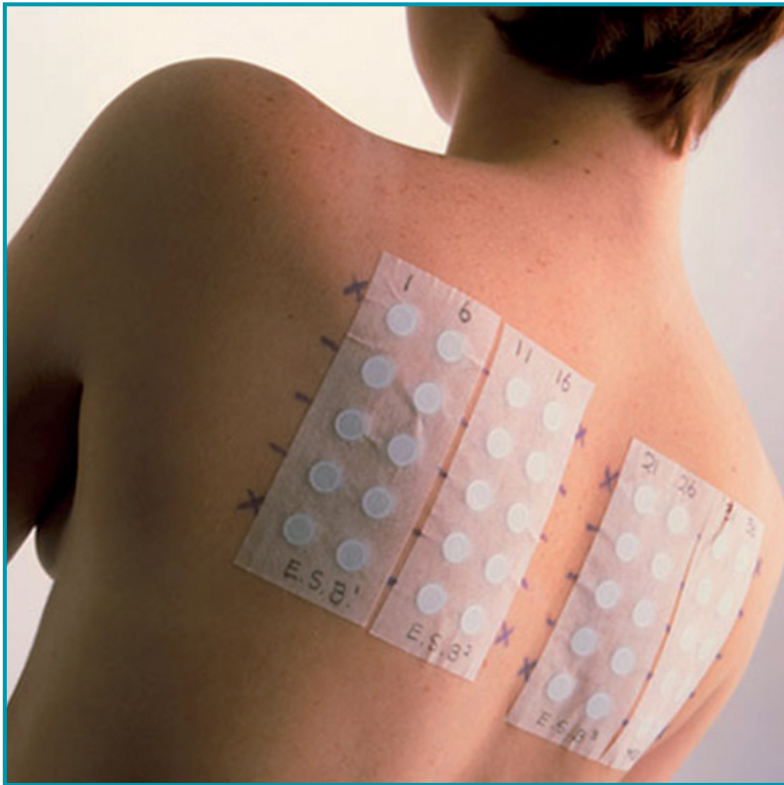
Haptène



Médecine/sciences, 2006, 22 : 158

Patch tests

- ▶ Prise en charge diagnostique de l'éczéma de contact : **patch tests**



Lecture des tests à 48h, 72h

De très nombreux allergènes

▶ Batterie Standard Européenne des allergènes

- ▷ **Chrome** (*Bichromate de Potassium*) (ciment, cuir).
- ▷ **Sulfate de Néomycine** (topiques médicamenteux).
- ▷ **Thiuram Mix** (caoutchoucs, sans rapport avec l'allergie immédiate au latex).
- ▷ **Para-phénylènediamine** (PPD) (colorants foncés, teintures, tatouages éphémères).
- ▷ **Cobalt** (*Chlorure de Cobalt*) (ciment, métaux, colorants bleus).
- ▷ **Benzocaïne** (anesthésique local).
- ▷ **Formaldéhyde** (conservateur).
- ▷ **Colophane** (adhésifs, vernis, peintures).
- ▷ **Clioquinol** (antiseptique, conservateur).
- ▷ **Baume du Pérou** (cosmétiques, topiques médicamenteux, cicatrisants).
- ▷ **N-Isopropyl-N'-Phényl Paraphénylènediamine** (IPPD) (caoutchoucs noirs).
- ▷ **Lanoline** (cosmétiques, topiques médicamenteux).
- ▷ **Mercapto Mix** (caoutchoucs, sans rapport avec l'allergie immédiate au latex).
- ▷ **Résine Epoxy** (résines, colles).
- ▷ **Parabens Mix** (conservateurs).
- ▷ **Résine Paratertiaire Butylphénol Formaldéhyde** (colle des cuirs).
- ▷ **Fragrance Mix** (parfums).
- ▷ **Quaternium 15** (conservateur).
- ▷ **Nickel** (Sulfate de Nickel) (bijoux fantaisie, objets métalliques).
- ▷ **Kathon CG** (chlorométhyl isothiazolinone) (conservateur, cosmétiques).
- ▷ **Mercaptobenzothiazole** (caoutchoucs, sans rapport avec l'allergie immédiate au latex).
- ▷ **Lactone Sesquiterpene Mix** (plantes "composées" : artichauts, dahlias, chrysanthèmes...).
- ▷ **Primine** (primevères)
 - Pivalate de tixocortol (corticoïdes)
 - Budésonide (corticoïdes)

▶ **Eviction allergénique :**

- ▷ Pas toujours possible

▶ **Traitement symptomatique (en aigu ou au long cours)**

- ▷ Dermocorticothérapie

- ▷ Rarement : photothérapie, immunosuppression par voie générale

Dermatite (eczéma) atopique

- ▶ **Une affection très fréquente** : 1 enfant sur 6 ou 7 dans les pays développés
- ▶ **Une prédisposition génétique**
 - ▷ Des altérations de la couche cornée (mutation du gène codant la filaggrine)
 - ▷ Association à une peau sèche, voire à une ichtyose vulgaire
 - ▷ Des antécédents familiaux
- ▶ **Une large interaction avec l'environnement** (cf migrants)
- ▶ **Diagnostic clinique et anamnestique**

Dermatite (eczéma) atopique

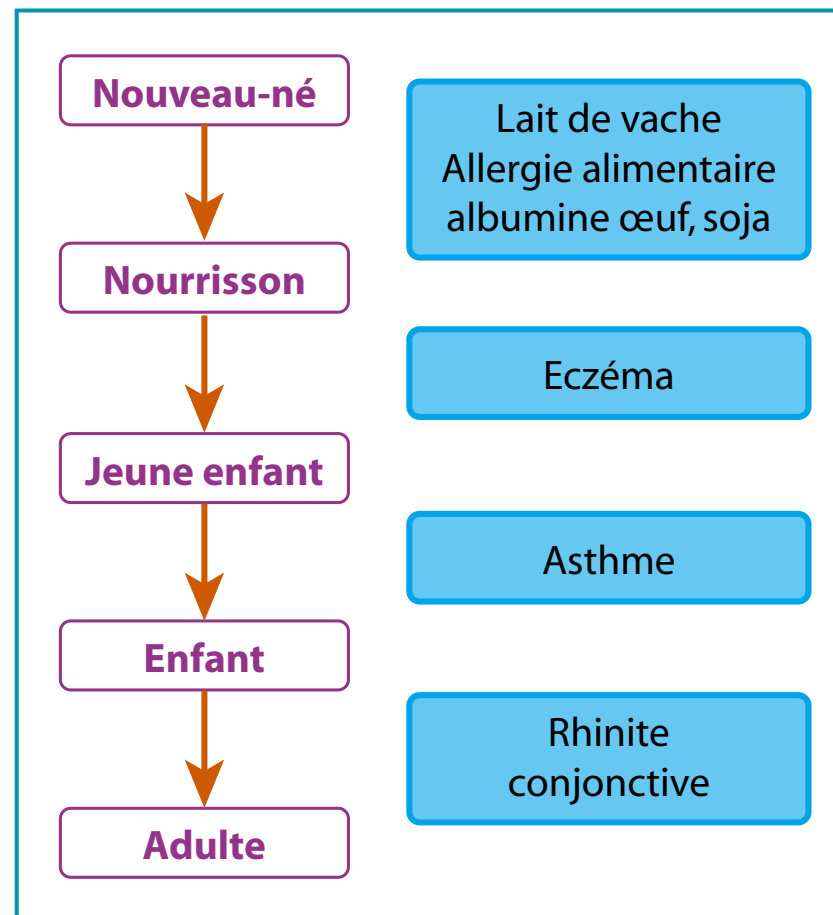


Dermatite (eczéma) atopique

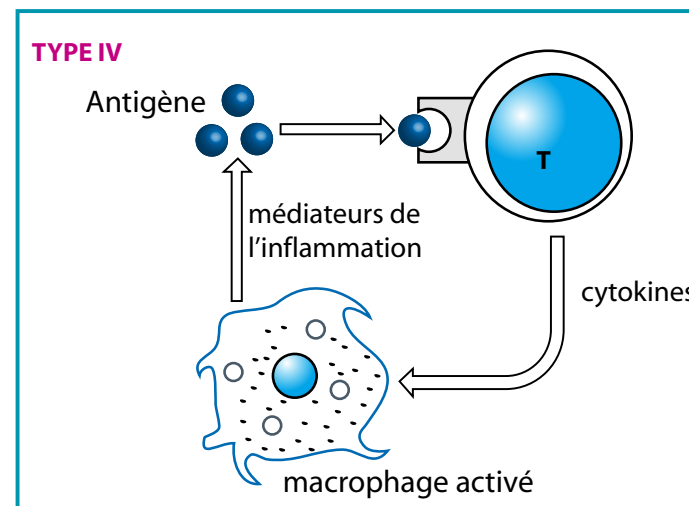
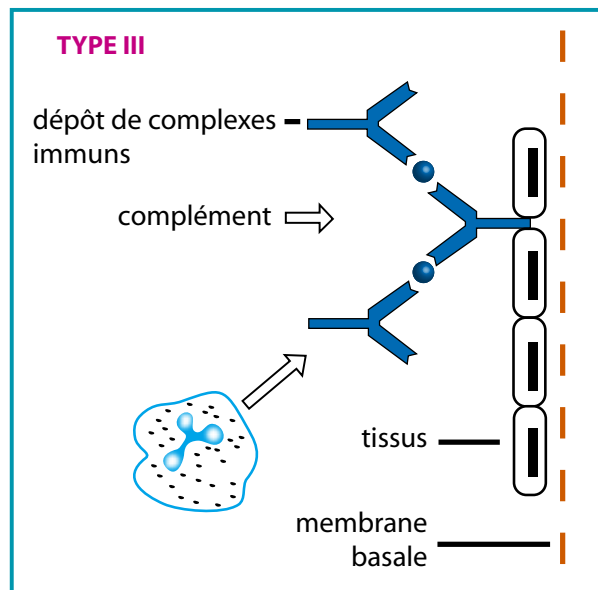
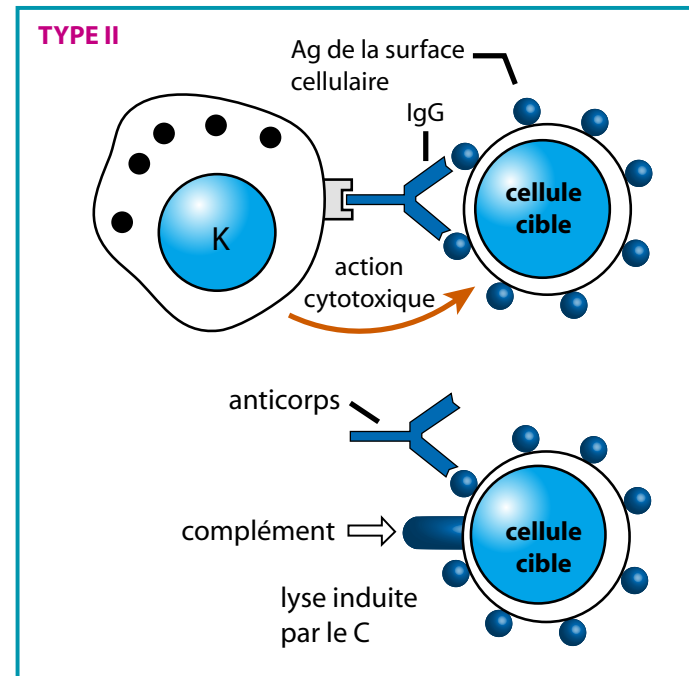
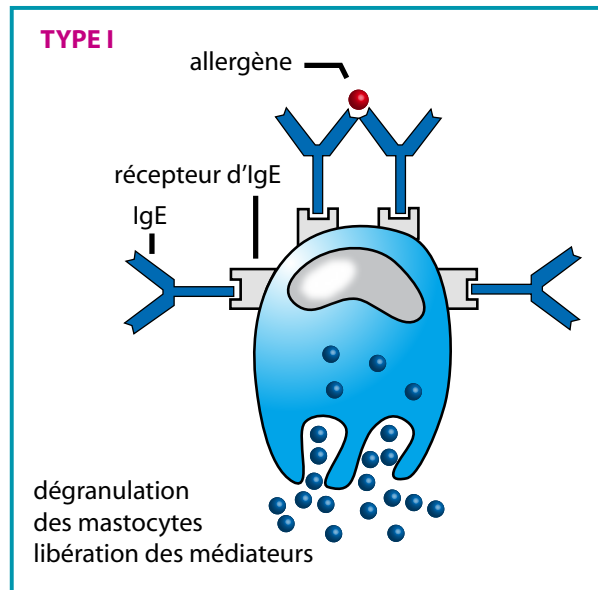


Progression atopique

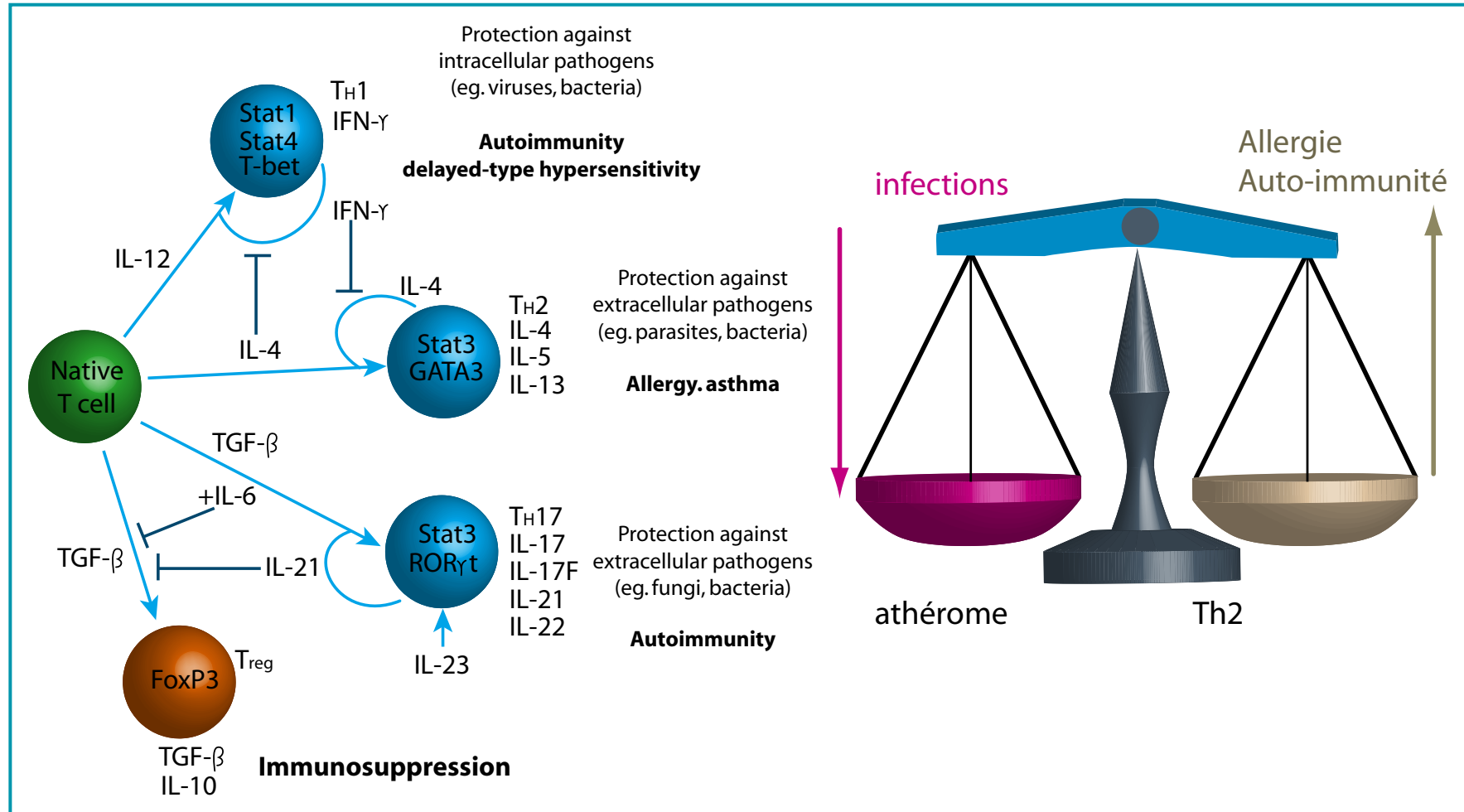
► Manifestations cliniques selon l'âge



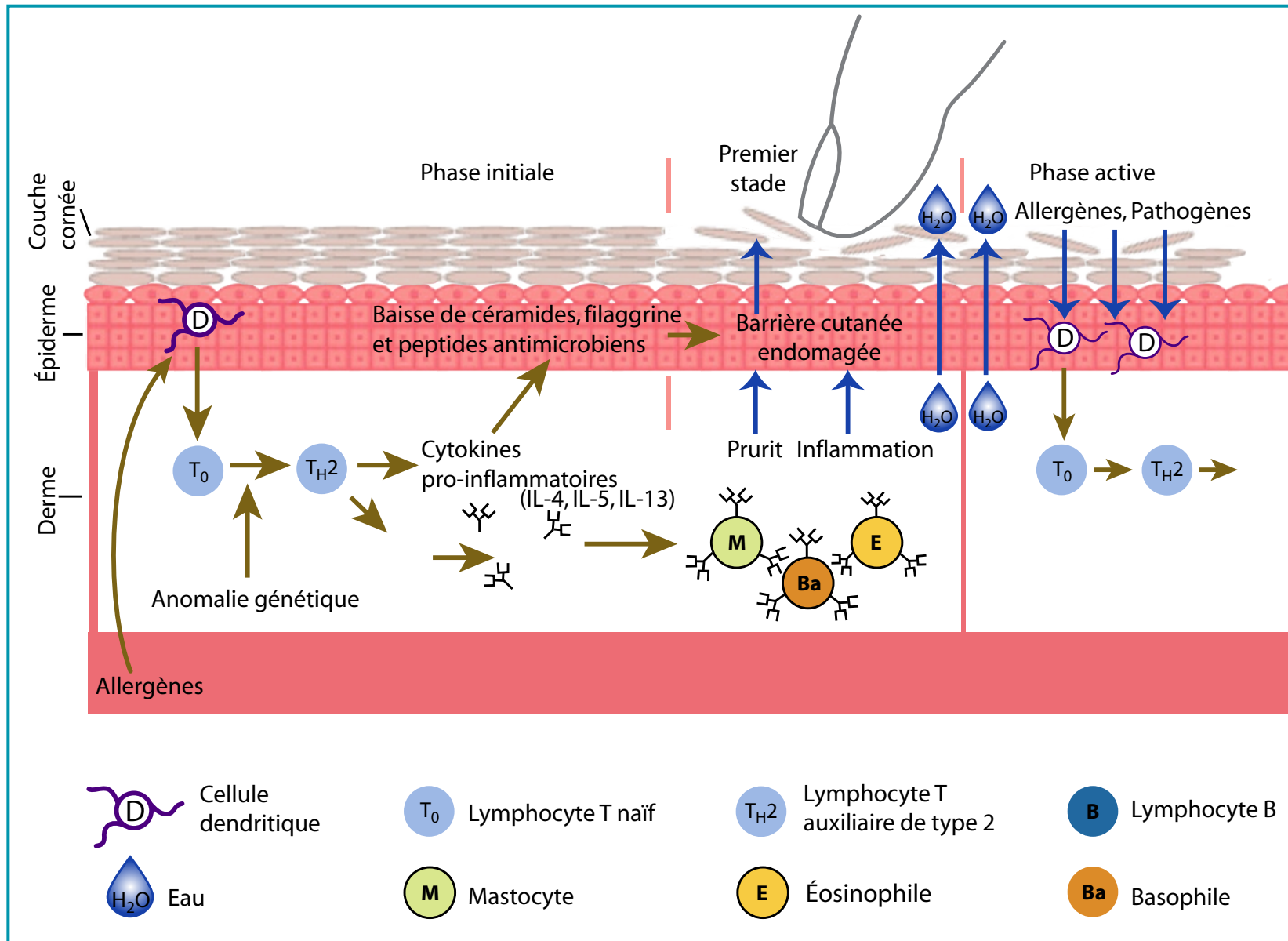
Eczéma atopique : HS I ... et des manifestations retardées



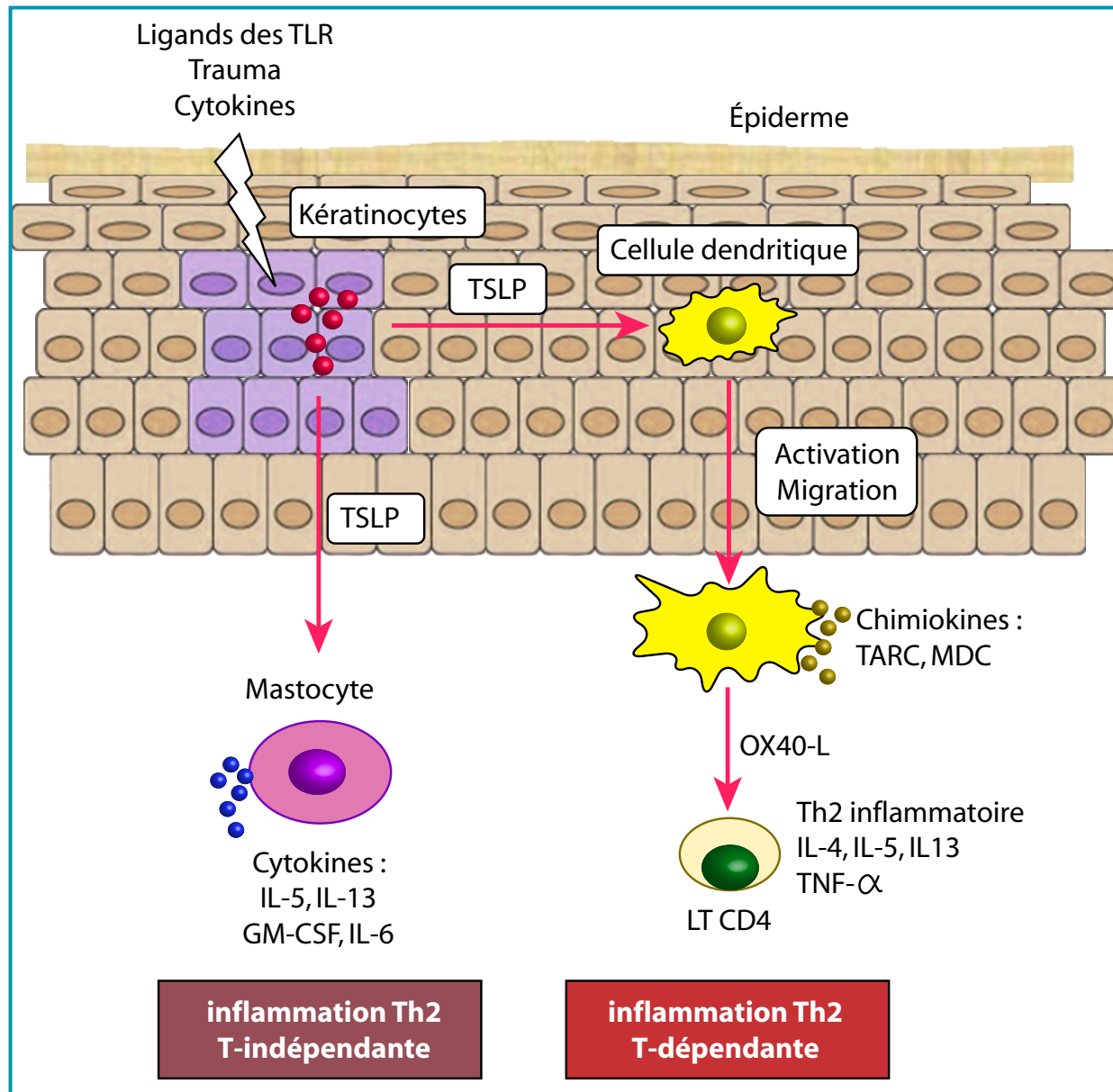
Balance Th1 / Th2 : hypothèse hygiéniste



Eczéma atopique



Eczéma atopique



Prise en charge thérapeutique de la dermatite atopique

- ▶ Hydratation de la peau sèche +++
- ▶ En cas de poussées d'eczéma
 - ▷ Dermocorticothérapie
 - ▷ Inhibiteurs de la calcineurine (idem ciclosporine)
- ▶ Plus rarement
 - ▷ Photothérapie UVA ou UVB
 - ▷ Immunosuppression générale : ciclosporine
- ▶ Place des explorations allergologiques



- Conception graphique | priscille.reboud@univ-angers.fr | 02.41.22.69.89
- STIC : 02.41.22.69.80 | stic@listes.univ-angers.fr