Revues générales

Comment éviter les pièges diagnostiques des maladies bulleuses auto-immunes ?

RÉSUMÉ : Les pièges diagnostiques des maladies bulleuses auto-immunes sont multiples et constituent donc un challenge pour les dermatologues. Les déjouer est non seulement passionnant mais surtout faire le bon diagnostic, précocement, a des conséquences importantes sur le traitement et la prise en charge globale.

Une bonne connaissance des formes cliniques et une analyse fine des lésions retrouvées lors de l'examen cutanéo-muqueux orientent fortement le diagnostic. Ensuite, la confrontation clinique avec les résultats des examens histologiques (histologie standard et immunofluorescence directe) et sérologiques correctement choisis et interprétés permettra un diagnostic précis.

L'ensemble de la démarche nécessite souvent une collaboration intéressante avec une équipe multidisciplinaire composée de cliniciens (du fait de l'atteinte muqueuse fréquente), de pathologistes et de biologistes.

Des rechutes peuvent survenir au cours de l'évolution, il ne faut pas les méconnaître ni poser leur diagnostic par excès, pour une meilleure gestion du traitement.

C. LE ROUX-VILLET
Service de Dermatologie, Hôpital Avicenne, Centre de référence maladies rares pour les maladies bulleuses auto-immunes (MALIBUL), Université Paris XIII, BOBIGNY.

Les maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) sont des maladies rares et chroniques qui nécessitent un traitement souvent assez lourd et prolongé. Il est important pour le patient que le dermatologue pose le diagnostic le plus tôt possible. Tout d'abord, le choix du traitement étant basé sur l'étendue de la maladie au diagnostic, plus celui-ci est précoce, plus le traitement proposé est léger. Par ailleurs, il est intéressant de limiter l'extension des MBAI qui peuvent cicatriser en ayant des conséquences esthétiques et/ou fonctionnelles [1, 2].

Pour cela, un certain nombre de pièges sont à éviter. D'une part, à côté des tableaux typiques de ces maladies affectant la peau et/ou les muqueuses, il faut reconnaître les formes cliniques moins évidentes. D'autre part, le diagnostic reposant sur la confrontation entre la clinique, les résultats histologiques et des examens sérologiques, il est primordial de savoir les interpréter. Enfin, il est également important de diagnostiquer les rechutes afin de mieux prendre en charge ces patients.

Pièges cliniques

1. Pièges par maladie

- ***Les pemphigus***

>>> Le pemphigus superficiel (PS) ou foliacé est rarement évoqué dès les premiers signes de la maladie car les lésions initiales sont peu érosives, encore plus rarement bulleuses. Les premières lésions sont souvent squameuses ou

Fig. 1 : Pemphigus superficiel : lésions érythémato-squameuses psoriasiformes.

croûteuses. Si on y ajoute leur localisation habituelle sur les zones séborrhéiques, on comprend que le diagnostic initial est souvent une dermite séborrhéique, un psoriasis ou un lupus (***fig. 1***).

>>> Les lésions cutanées du pemphigus vulgaire (PV) sont souvent moins trompeuses, cependant certaines présentations sont piégeantes :
– les formes très localisées (érosions ombilicales, du cuir chevelu, périunguéales…) ;
– les localisations dans les grands plis, que les lésions soient végétantes ou plutôt pustuleuses (forme classique ou dite de Hallopeau) ;
– la présentation herpétiforme avec des lésions peu érosives mais à disposition annulaire et prurigineuses (***fig. 2***).

Un examen minutieux muqueux (*cf. infra*) permettant de retrouver des érosions muqueuses peut aider au diagnostic.

>>> L'atteinte muqueuse du PV est fréquemment isolée. Connaître l'aspect typique des érosions, douloureuses, à fond rouge sombre et entourées de leu-

Fig. 2 : Pemphigus herpétiforme : bulles tendues, parfois en peau saine, et érosions du dos à disposition herpétiforme ou annulaire.

Fig. 3 : Pemphigus vulgaire : érosion typique à fond rouge sombre avec leucœdème du triangle rétromolaire.

Fig. 4 : Pemphigus vulgaire : gingivite typique mais discrète pouvant faire errer le diagnostic.

cœdème est important. Il faut un bon éclairage et bien déplisser la muqueuse pour rechercher avec précision les lésions car certaines, typiques, sont assez postérieures, au niveau du trigone rétromolaire (***fig. 3***). L'atteinte gingivale parfois isolée peut en imposer pour une gingivite banale liée à une mauvaise hygiène, et ce d'autant plus que la plaque dentaire est souvent observée car le brossage des dents, trop douloureux, est imparfait (***fig. 4***).

>>> Au départ, le caractère fluctuant des lésions, notamment buccales, est trompeur et peut faire évoquer une maladie récidivante plutôt qu'une maladie chronique : sont souvent diagnostiqués un herpès, une mycose ou une aphtose récidivants, voire un érythème polymorphe ou une maladie de Behçet.

>>> Le tableau de **pemphigus paranéoplasique (PNP)** est piégeant en lui-même, car l'éruption cutanée est polymorphe, associant des pseudo-cocardes, des bulles tendues en plus d'érosions plus typiques, un érythème,

Fig. 5 : Pemphigus paranéoplasique : éruption polymorphe avec érosions, bulles flasques et tendues et lésions en pseudo-cocarde.

à une atteinte muqueuse sévère touchant particulièrement les lèvres et une altération marquée de l'état général (***fig. 5***). Il existe aussi des tableaux encore plus difficiles, subaigus avec atteinte lichénoïde cutanée et muqueuse ou peu sévères évoquant davantage un PV. La moindre atypie clinique doit donc faire suspecter un PNP.

● *Les MBAI jonctionnelles (de la jonction dermo-épidermique ou chorio-épithéliale)*

>>> La pemphigoïde bulleuse : certaines formes de la plus fréquente des MBAI sont très trompeuses. Il faut donc aussi savoir évoquer le diagnostic devant :
– un prurit *sine materia* de la personne âgée ;

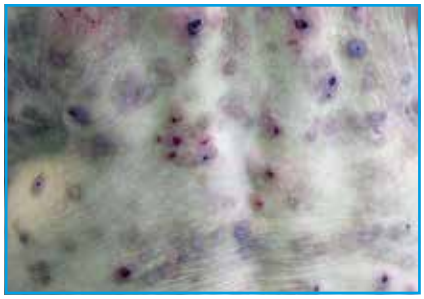

Fig. 6 : Pemphigoïde bulleuse à type de prurigo.

Revues générales

– un prurigo rebelle (***fig. 6***) ;
– une éruption eczématiforme, dyshidrosiforme ;
– une éruption urticarienne fixe sans bulle.

Mais il faudra aussi savoir l'évoquer devant une éruption bulleuse typique de PB chez un sujet jeune notamment porteur d'une pathologie neurologique, voire chez l'enfant.

>>> La dermatite herpétiforme détient probablement le record du délai diagnostique des MBAI. Il arrive que les patients traînent plusieurs années avec un diagnostic de prurit psychogène. Cela s'explique par la fréquente pauvreté des signes cliniques. Le tableau suivant n'est pas rare : pas de bulle, rarement des vésicules bien visibles, un prurit et quelques lésions eczématiformes au mieux en bouquet ou rosette. La présence de ces localisations doit mettre la puce à l'oreille : coudes, genoux, fesses et lombes (essentiellement face postérieure du corps) (***fig. 7***).

Fig. 7 : Dermatite herpétiforme : lésions vésiculeuses discrètes des genoux contrastant avec un prurit majeur.

>>> Les pemphigoïdes des muqueuses (PM) : ce terme regroupe à présent depuis plusieurs années les MBAI jonctionnelles ayant une prédominance muqueuse (que ce soit la pemphigoïde cicatricielle [PC], l'épidermolyse bulleuse acquise [EBA] ou la dermatose à IgA linéaire [DIgAl]) [2]. Elles représenteraient jusqu'à 1/3 des MBAI jonctionnelles [3]. En faire le diagnostic permet une prise en charge thérapeutique et une surveillance adaptées, différentes de celles de la PB.

Fig. 8 : Pemphigoïde cicatricielle : lésions cutanées peu bruyantes, bulles céphaliques en peau saine et cicatrices atrophiques. Une atteinte muqueuse faisant la sévérité de la maladie est à rechercher.

Fig. 9 : EBA inflammatoire : placards urticariens peu bulleux.

Les signes cutanés peuvent être assez discrets et peu symptomatiques : bulles ou érosions sur peau non inflammatoire, cicatrices atrophiques arrondies dans la forme PC (***fig. 8***), lésions des zones de frottement dans le cadre de l'EBA. Cependant, les signes cutanés peuvent être beaucoup plus PB-*like* avec des placards inflammatoires, urticariens, plus ou moins bulleux (***fig. 9***). Il faut se poser la question d'une PM dès qu'une MBAI jonctionnelle présente moins de 3 critères parmi les 4 mis en évidence dans l'étude de Vaillant [3], à savoir :
– âge > 70 ans ;
– absence de lésions de la tête et du cou ;
– absence de lésions muqueuses ;
– absence de cicatrice atrophique.

Fig. 10 : Pemphigoïde cicatricielle : lésions génitales d'abord isolées suivies de l'apparition d'une atteinte ORL.

>>> Les formes purement muqueuses sont également trompeuses, surtout quand elles touchent uniquement une autre localisation que la bouche : localisation ophtalmologique, ORL, génitale, anale ou œsophagienne (*cf. infra*) (***fig. 10***).

>>> L'EBA et la PC peuvent aussi se présenter sous des formes cutanées prédominantes soit typiques, soit plus difficiles à évoquer quand elles sont très localisées (forme de Brunsting-Perry) ou au contraire très étendues, inflammatoires avec des lésions annulaires ou en rosette (***fig. 11***). Des bulles d'EBA classique peuvent parfois être confondues avec une porphyrie cutanée tardive ou inversement, mais le caractère photodéclenché et le dosage des porphyries permettent alors de trancher.

>>> La DIgAl, quand elle ne prend pas l'aspect classique de l'enfant ou de l'adulte jeune, peut revêtir n'importe quelle forme clinique de MBAI et le

Fig. 11 : Lichen plan pemphigoïde buccal : apparition de bulles intactes chez une patiente ayant un lichen plan prouvé histologiquement.

POINTS **FORTS**

- Le diagnostic précis et précoce des MBAI est essentiel pour la prise en charge du patient.
- Une bonne connaissance des formes cliniques et un examen cutanéo-muqueux complet orientent le diagnostic.
- Les biopsies (histologie standard et immunofluorescence directe) sont nécessaires pour le diagnostic ; leur bonne interprétation permet de déjouer des pièges.
- Le choix des examens sérologiques et la connaissance de leurs limites sont déterminants.
- Les rechutes aussi peuvent être trompeuses.

diagnostic est alors posé après la découverte fortuite d'IgA à l'IFD. Certains signes en bouche (atteinte des lèvres et de la langue) et l'atteinte du visage peuvent cependant mettre la puce à l'oreille du clinicien.

>>> **Le lupus érythémateux vésiculobulleux (LEVB)** est une entité très rare. La forme typique est une éruption DH-*like* chez un patient atteint de lupus systémique, très sensible à la dapsone. Parfois, le diagnostic peut être plus compliqué à établir car il existe des formes frontières avec l'EBA. Une photosensibilité doit attirer l'attention.

>>> **Le lichen plan pemphigoïde (LPP) :** l'association MBAI-lichen plan peut toucher la peau comme les muqueuses, notamment buccale et génitale. L'apparition de bulles ou érosions post-bulleuses, parfois à distance des lésions de lichen, doit faire évoquer un LPP et pratiquer une immunofluorescence directe.

2. Le piège de l'atteinte muqueuse

La majorité des MBAI peuvent présenter, en plus de l'atteinte cutanée, une atteinte muqueuse qui peut être inaugurale mais qui peut aussi rester isolée tout au long de la maladie. Il revient donc au dermatologue de chercher ces localisations ou de guider les autres spécialistes dans cette recherche.

Les localisations muqueuses peuvent d'abord être suspectées à l'interrogatoire puis à l'examen clinique systématique des muqueuses buccale, génitale et anale. La douleur est principalement présente dans les pemphigus mais elle est souvent absente ou réduite à une simple gêne dans les MBAI jonctionnelles. En cas de suspicion de PM, l'absence de douleur ne doit pas nous piéger et ne doit donc pas dispenser d'un examen systématique ORL, les examens ophtalmologique ou œsophagien étant réalisés en cas de signe d'appel [1]. Dans le pemphigus, la fibroscopie œophagienne n'est pas conseillée car elle peut déclencher une dissection très douloureuse. De plus, il n'est pas nécessaire de prouver l'atteinte œsophagienne car cela n'a pas d'impact sur le traitement de ces pemphigus habituellement graves. On se fie donc à la symptomatologie.

L'évaluation initiale complète est primordiale car le choix du traitement du pemphigus est lié à l'étendue des lésions et celui des PM dépend de la présence ou non d'une atteinte laryngée, œsophagienne ou oculaire potentiellement fibrosante, qui en fait toute la gravité.

3. Le piège de l'induction médicamenteuse

Une enquête médicamenteuse est utile et, en cas de doute, le médicament potentiellement inducteur doit être arrêté si possible, même si l'effet positif n'est pas garanti [1] :
– dans les pemphigus : médicaments avec groupement "thiol" notamment ;
– pour la DIgAl : vancomycine… ;
– pour la PB : diurétiques et gliptines.

Pièges paracliniques

1. Histologie

Une histologie non spécifique n'élimine en rien le diagnostic de MBAI. Le clivage n'est pas toujours observé si la biopsie n'est pas réalisée sur une lésion bulleuse récente. Une image de spongiose à éosinophiles peut aussi être décrite, notamment dans les pemphigus.

>>> **Signes histologiques de PNP :** lorsque l'histologie de pemphigus n'est pas interprétée par un dermato-pathologiste, il faut lire intégralement la description pour s'assurer qu'il n'y a pas de nécrose kératinocytaire, d'infiltrat lichénoïde ou de décollement sous-épidermique associé, suspect de PNP.

>>> **Biopsie des muqueuses :** il faut être minutieux car la fragilité est grande, en particulier sur les gencives et en cas de décollement, on risque de ne prélever que le toit ou le plancher de la bulle, ce qui rendra l'interprétation difficile. Pour la même raison, il faut éviter les biopsies œsophagiennes et ORL qui sont pratiquées à la pince car il est très fréquent que seul le toit de la bulle soit prélevé. Il faut donc privilégier d'autres sites pour les prélèvements. Les biopsies cutanées, génitales, périanales ou buccales réalisées par un spécialiste expérimenté sont souvent plus rentables.

>>> Un décollement sous-épidermique associé à une histologie de lichen plan

Revues générales

n'est pas "normal", il doit donc faire traquer la MBAI associée.

2. Immunofluorescence directe (IFD)

C'est l'examen essentiel :
– on ne peut poser le diagnostic de MBAI sans IFD positive ;
– il faut savoir répéter les IFD quand la suspicion clinique est forte, notamment pour la DH, et ne pas hésiter à choisir plusieurs sites, cutanés et/ou muqueux, proches de lésions récentes, si possible avant tout traitement ;
– l'expérience montre qu'il faut parfois lire entre les lignes car des IFD interprétées comme négatives par des anatomopathologistes non entraînés à la dermatologie sont en fait parfois faussement négatives : inclusion tangentielle, peau décollée, problème de transport jusqu'au laboratoire…
– ne pas négliger la présence d'un marquage de la jonction associé au marquage en résille : suspect de PNP.

3. Les examens sérologiques

Les examens sérologiques (IF indirecte standard et sur peau clivée, ELISA anti-BP 180, anti-BP230, anti-Dsg1 et 3, anti-collagène 7, anti-envoplakine, immunotransfert sur différents extraits ou sur protéine recombinante) sont de plus en plus nombreux mais ils ne peuvent en aucun cas remplacer l'IFD, essentielle au diagnostic.

● ***Pour le diagnostic de pemphigus***

Pourquoi ne peut-on pas poser ou éliminer un diagnostic de pemphigus grâce à l'IF indirecte et aux ELISA anti-Dsg1 et 3 ? D'une part ces examens sont négatifs chez certains patients atteints de pemphigus, d'autre part on retrouve parfois des anticorps anti-substance intercellulaire ou des anti-Dsg1 ou anti-Dsg3 en ELISA dans les MBAI jonctionnelles et les érythèmes polymorphes.

À l'inverse, la présence d'auto-anticorps de la jonction dans un pemphigus doit faire suspecter un PNP. Les examens sérologiques sont alors très utiles car le diagnostic de PNP est le plus souvent basé sur un faisceau d'arguments. Attention, ces examens ne sont pas faits en routine et sont donc à demander spécifiquement : l'immunotransfert permet de mettre en évidence plusieurs bandes, les antigènes cibles envoplakine et périplakine sont les plus spécifiques [4, 5]. On peut aussi s'aider d'examens comme l'ELISA anti-envoplakine ou l'ImmunoBlot sur protéine recombinante pour la périplakine, réalisés en laboratoire spécialisé en centre de référence.

● ***Pour le diagnostic des MBAI jonctionnelles***

Les examens sérologiques ont une sensibilité assez faible (sauf pour la PB) et surtout sont non discriminants entre MBAI jonctionnelles. Ils sont donc une aide au diagnostic mais ne remplacent pas les examens morphologiques, en particulier l'immuno-microscopie électronique directe pour les diagnostics difficiles des MBAI jonctionnelles non PB ou DH, car cet examen montre la localisation précise des dépôts [6].

>>> L'IFI standard n'est absolument pas discriminante et l'IFI sur peau clivée, inconstamment positive, n'est pas non plus spécifique : marquage au toit dans la PB et la majorité des PC, marquage au plancher dans la PB à p200, l'EBA ou le lupus bulleux, la PC à anti-épiligrine [1].

>>> Les ELISA BP230 mais surtout BP180 sont fréquemment positifs dans les PC, surtout avec atteinte cutanée [7].

>>> La présence d'anticorps anti-collagène 7 en ELISA ou immunotransfert ne permet pas de trancher entre EBA et lupus bulleux.

>>> Il faut d'ailleurs bien spécifier quel diagnostic est recherché lors d'une demande d'immunotransfert car un extrait épidermique ne permettra pas de mettre en évidence des anticorps contre le collagène VII ou la p200 par exemple, et l'extrait dermique sera inadapté pour une recherche de PNP.

Encore des pièges : est-ce une rechute ?

Lorsque les patients sont en rémission complète et que le traitement est diminué ou arrêté, on arrive dans une période de surveillance au cours de laquelle la crainte est la survenue d'une rechute. Celle-ci est malheureusement parfois négligée ou au contraire diagnostiquée par excès. Il faut alors éduquer le patient pour qu'il apprenne à s'auto-surveiller et le prévenir que la MBAI peut rechuter dans une localisation auparavant indemne. Par exemple, un patient en rémission d'un PV purement buccal doit consulter en cas d'apparition de croûtes du cuir chevelu. De même, l'apparition d'une conjonctivite chez un patient ayant une PC en rémission est suspecte de rechute à localisation oculaire.

Dans la PB, le patient ou son entourage doivent aussi savoir faire la part des choses entre un décollement cutané lié à une atrophie cutanée ou un purpura de Bateman cortico-induits et une bulle ou un érythème spécifiques. Le risque est que le traitement soit renforcé, aggravant la situation. En revanche, la réapparition d'un prurit peut être un signe de rechute. Dans tous les cas, le patient ne doit pas hésiter à consulter son dermatologue.

Il faut aussi savoir que la fragilité cutanée et muqueuse persiste pendant au moins 1 an après la rémission : l'apparition de quelques bulles post-traumatiques cutanées ou muqueuses (souvent hémorragiques) ne doit pas conduire à une réascension du traitement. Ainsi, la rechute a été clairement définie par un consensus d'experts comme l'apparition d'au moins 3 nouvelles lésions en 1 mois ne guérissant pas spontanément en 1 semaine.

Ainsi, un examen clinique complet, une analyse sémiologique fine et une bonne connaissance des formes cliniques permettront aisément au dermatologue de suspecter une MBAI et d'avoir une idée du type de la pathologie. Le choix et la bonne interprétation des examens complémentaires le conduiront au diagnostic exact. Enfin, déjouer les pièges diagnostiques des rechutes permettra d'adapter au mieux le traitement et parfois d'éviter la iatrogénie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Protocoles nationaux de diagnostic et de soins PNDS des MBAI. Site internet de l'HAS : http://www.has-sante.fr/
2. Maladies bulleuses auto-immunes. Numéro spécial. *Ann Dermatol Venereol*, 2011;138:169-280.
3. Vaillant L, Bernard P, Joly P *et al.* Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. *French Bullous Study Group Arch Dermatol*, 1998;134:1075-1080.
4. Joly P, Richard C, Gilbert D *et al.* Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol*, 2000;43:616-626.
5. Grootenboer-Mignot S, Descamps V, Picard-Dahan C *et al.* Place of human amniotic membrane immunoblotting in the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. *Br J Dermatol*, 2010;162:743-750.
6. Prost C, Labeille B, Chaussade V *et al.* Immunoelectron microscopy in subepidermal autoimmune bullous diseases: a prospective study of IgG and C3 bound *in vivo* in 32 patients. *J Invest Dermatol*, 1987;89:567-573.
7. Le Roux-Villet C, Aucouturier F, Caux F *et al.* Tests Elisa BP180 NC16A et BP 230 dans la pemphigoïde cicatricielle. *Ann Dermatol Venereol*, 2009;136:A53.

Remerciements au Dr Pascal et au Pr Prost pour les photos.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

☐ oui, je m'abonne à ***Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie***

Médecin : ☐ **1 an : 60 €** ☐ **2 ans : 95 €**

Étudiant/Interne : ☐ **1 an : 50 €** ☐ **2 ans : 70 €**
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ **1 an : 80 €** ☐ **2 ans : 120 €**
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : **Performances Médicales**
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Ville/Code postal : .....

E-mail : .....

Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : |_|_|_|_| Cryptogramme : |_|_|_|

Signature :