

Confrontation anatomoclinique

Les infiltrats neutrophiliques

→ M.-D. VIGNON-PENNAMEN

Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) exercent un rôle essentiel dans les dermatoses infectieuses. Ils sont un des acteurs majeurs de l'immunité innée. Ils sont aussi un des modulateurs de l'immunité adaptative. On reconnaît aujourd'hui leur hétérogénéité et leur plasticité.

Les PNN peuvent éliminer les pathogènes de plusieurs manières : par la phagocytose, par la formation du NET (*neutrophilic extracellular trap*). La connaissance du rôle et des fonctions des PNN est une aide à l'interprétation des lésions tissulaires et à leur classification. On peut voir sous le microscope leur implication dans les dermatoses infectieuses, les maladies auto-immunes, les maladies auto-inflammatoires monogéniques et complexes ainsi que leur rôle à l'état mature ou immature dans les hémopathies myéloïdes.

Les dermatoses infectieuses

La plupart des dermatoses infectieuses se caractérisent par une infiltration neutrophilique de la peau. Les principales sont bactériennes et fongiques, plus rarement mycobactériennes, virales et parasitaires. On peut les classer en superficielles, dermiques et profondes.

1. Dermatoses infectieuses superficielles

Elles peuvent être bactériennes : ce sont l'impétigo (rarement l'objet d'une biopsie) ou les folliculites. On peut alors voir un infiltrat neutrophilique comblant

un orifice folliculaire en réalisant une pustule intra-épidermique et se prolongeant dans le derme autour et au sein de la paroi folliculaire (*fig. 1*).

Elles peuvent être fongiques, responsables de pustules sous- ou intra-cornées, identifiées par la coloration par le PAS montrant des filaments mycéliens dans la pustule et dans la couche cornée de l'épiderme adjacent.

Elles sont aussi virales, comme dans les infections à HSV/VZV. Les effets cytopathogènes épithéliaux sont au premier plan, essentiels au diagnostic, mais parfois discrets. La vésiculo-pustule intra-épidermique renferme des PNN que l'on trouve aussi en grand nombre dans le derme avec parfois des lésions de vascularite (*fig. 2*). En cas de doute diagnostique, l'immunohistochimie peut être utile. D'autres infections

virales, comme celles observées dans le syndrome pied-main-bouche, peuvent se caractériser par la formation de vésicules intraépidermiques renfermant des PNN et un infiltrat dermique notamment périsudoral fait de PNN.

2. Dermatoses infectieuses dermiques

D'origine bactérienne, elles se voient dans l'érysipèle où l'infiltrat à PNN est peu dense, réparti sur toute la hauteur du derme, reposant sur un collagène œdémateux. Le diagnostic ne peut être qu'anatomoclinique. Dans les pyodermites bactériennes, l'infiltrat dermique est plus dense voire massif, détruisant les structures normales préexistantes. Certaines peuvent s'accompagner d'atteintes vasculaires avec nécrose des parois capillaires et surtout thrombose, comme dans la maladie d'Osler ou les méningococcies chroniques.

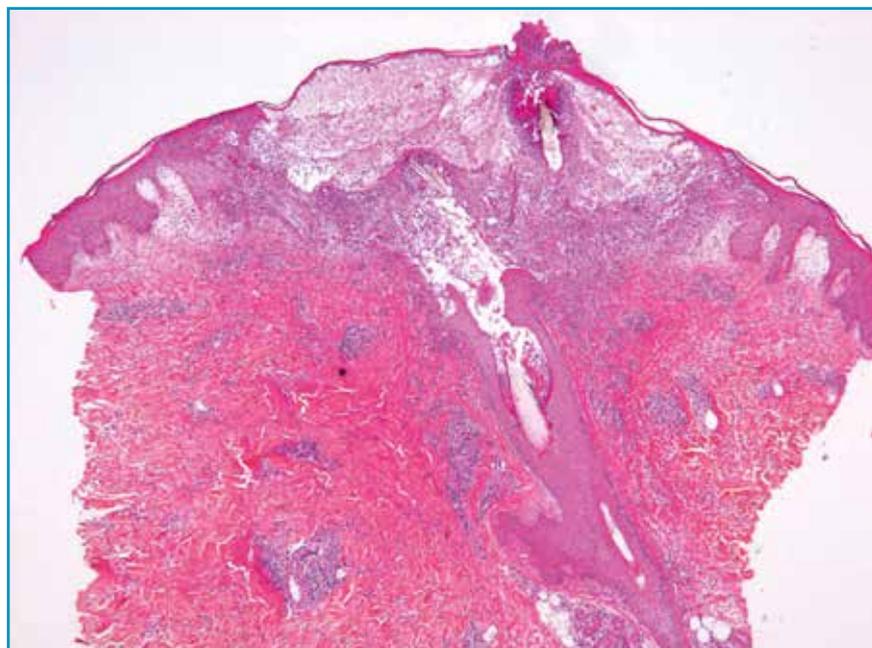


Fig. 1 : Pustule intra-épidermique en regard d'un orifice folliculaire avec infiltration dermique péri- et intra-folliculaire.

Confrontation anatomoclinique

Les infections fongiques dermiques se voient dans les folliculites le plus souvent trichophytiques et dans un grand nombre de mycoses dites profondes que l'on peut caractériser histologiquement selon la taille et la forme des filaments et levures sur les colorations par le PAS et/ou le Grocott (**fig. 3**).

Lorsque l'infiltrat neutrophilique dermique est dense, que la coloration par

le Ziehl montre un très grand nombre de bacilles, on peut évoquer une infection par des mycobactéries à croissance rapide comme les mycobactérioses à *chelonae* (**fig. 4**).

Parfois, dans les réactions inflammatoires par piqûres d'insecte, l'infiltrat est neutrophilique, associé à des remaniements œdémateux du derme superficiel, à la façon d'un syndrome de Sweet, et la

confrontation anatomoclinique prend ici toute son importance.

3. Dermatoses infectieuses profondes

Elles sont dermohypodermiques avec une infiltration neutrophilique diffuse du derme, une infiltration septale et/ou lobulaire, observées dans les infections bactériennes ou les mycoses profondes.

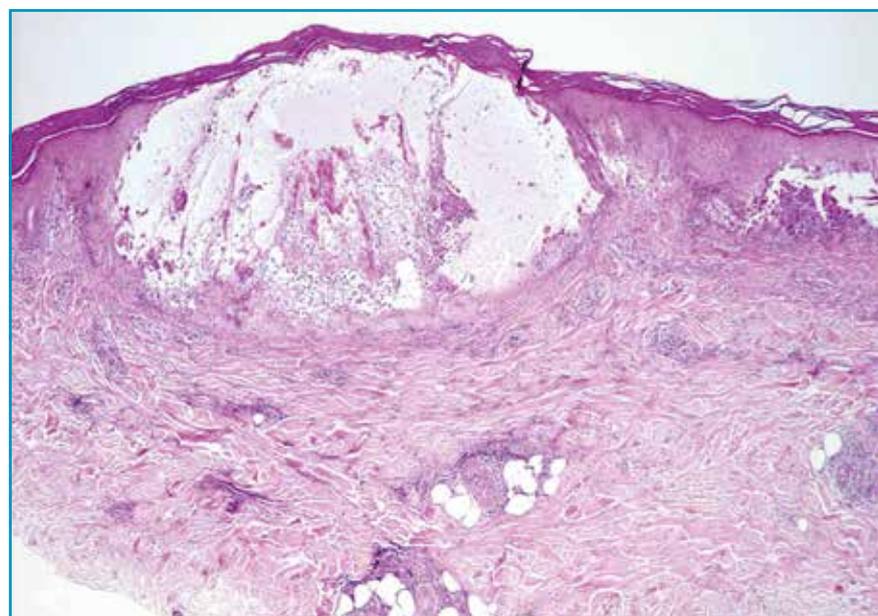


Fig. 2 : Volumineuse vésicule intra-épidermique contenant des PNN et bordée de kératinocytes altérés, siège d'inclusions virales au cours d'un herpès.

Les PNN dans les maladies auto-immunes

1. Maladies bulleuses

Lorsqu'il existe une bulle intra-épidermique résultant de phénomènes de spongiose, on parle de spongiose à neutrophiles et cet aspect histologique se voit surtout dans le pemphigus. Lorsque la bulle est sous-épidermique avec une zone de décollement remplie de PNN, parfois à renforcement intrapapillaire, on peut évoquer une dermatite herpétiforme (**fig. 5**), une dermatose à IgA linéaire, une pemphigoïde bulleuse (pemphigoïde p200 kd), un lupus bulleux. Le diagnostic de ces différentes maladies bulleuses est bien entendu confirmé par l'IFD, l'Immunoblot et l'ensemble des données cliniques et immunologiques.

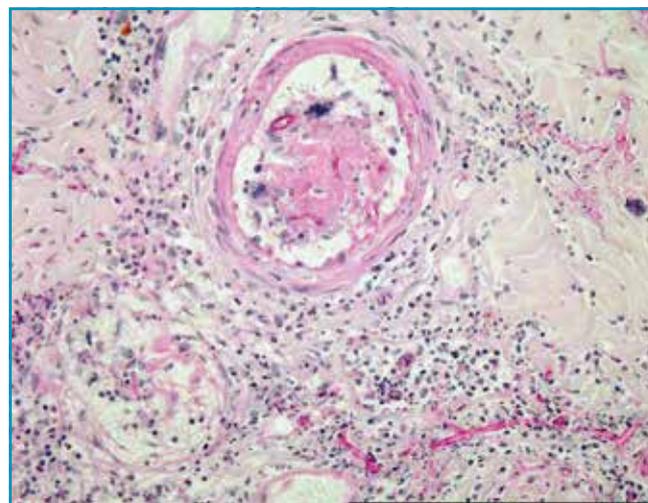


Fig. 3 : Infiltrat dermique diffus de PNN au cours d'une mucormycose (PAS).

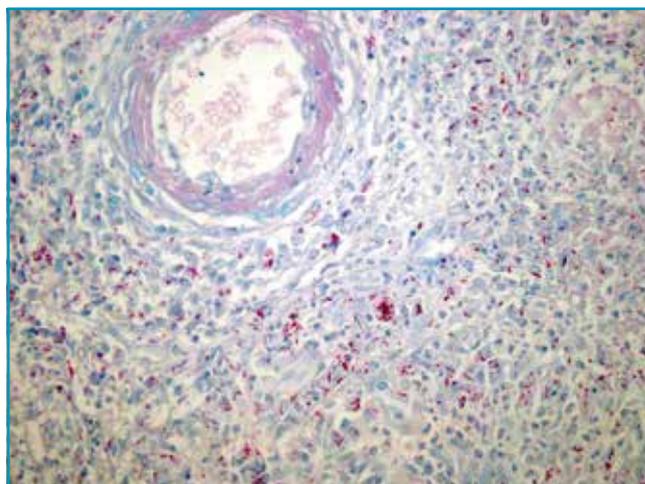


Fig. 4 : Infiltrat dermique massif de PNN au cours d'une mycobactériose atypique à *chelonae* (Ziehl).

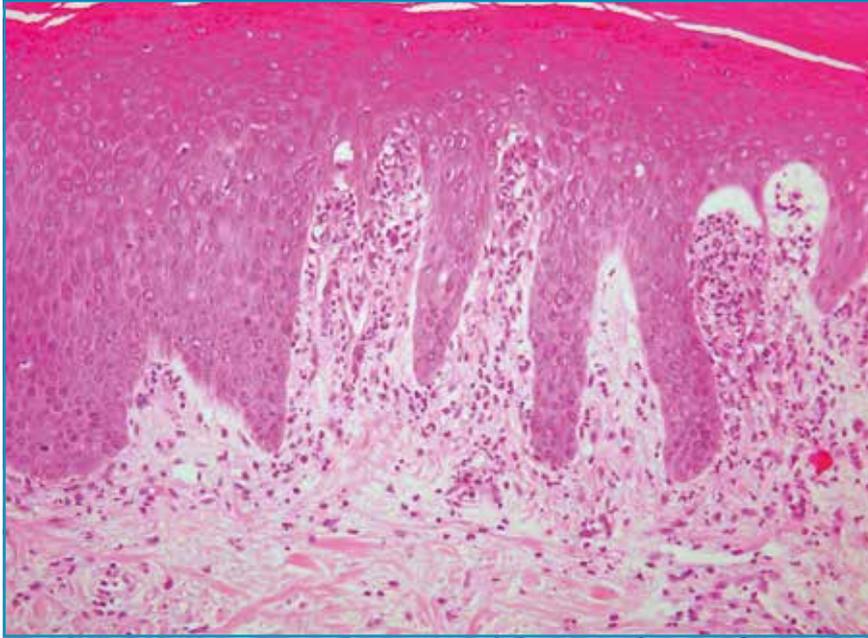


Fig. 5 : Collections de PNN groupés dans les papilles dermiques avec clivage sous-épidermique au cours d'une dermatite herpétiforme.

2. Vascularites

Le diagnostic des vascularites cutanées, le plus souvent évoqué cliniquement, demande une confirmation histologique, plus ou moins une étude en immunofluorescence directe (IFD). Les vascularites sont définies, sous le microscope, par la présence d'une

nécrose des parois vasculaires associée à une infiltration de PNN dans la paroi et dans le derme immédiatement adjacent (**fig. 6**). Des thromboses des lumières vasculaires peuvent être présentes lorsque les lésions sont anciennes et florides. Ces thromboses sont qualifiées de secondaires et ne sont pas à considérer dans la plupart des cas comme le témoin d'une

maladie thrombosante sous-jacente. Dans les urticaires, les altérations vasculaires sont rares, définissant les vascularites urticariennes.

Les infiltrats neutrophiliques et granulomateux palissadiques sont un cadre anatomoclinique rare observé dans les différentes formes de polyangéites granulomateuses (anciennement dénommées maladie de Wegener ou maladie de Churg et Strauss). La présentation clinique est souvent celle de papules à centre nécrotique situées en regard des articulations des doigts et des coudes. Sous le microscope, il s'agit d'un infiltrat surtout formé de PNN associés à des éléments mononucléés, dispersés de manière interstitielle au sein de plages d'une nécrose plus violacée qu'éosinophile (**fig. 7**).

Avant d'aborder le chapitre des maladies auto-inflammatoires, on peut s'intéresser au **lupus érythémateux** dont l'expression dermatologique et dermatopathologique est variée. La place des PNN s'y exprime sous plusieurs formes. On décrit, d'une part, une association avec diverses dermatoses neutrophiliques (syndrome de Sweet, *pyoderma gangrenosum*, pustulose aseptique des plis, dermatose urticarienne neutro-

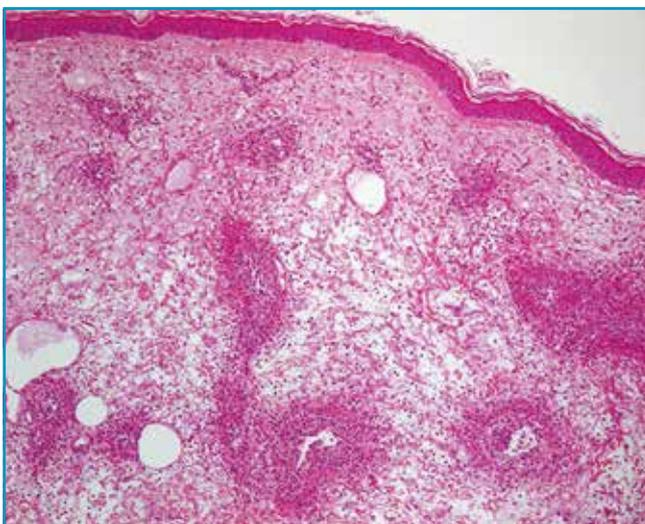


Fig. 6 : Vascularite leucocytoclasique.

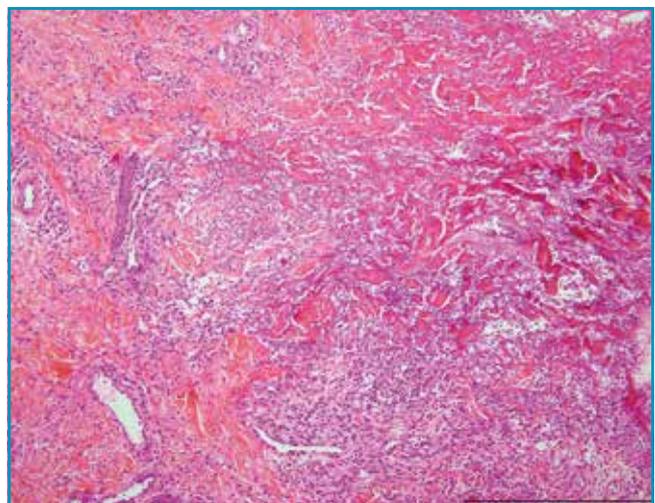


Fig. 7 : Infiltrat neutrophilique interstitiel avec nécrose au cours d'une polyangéite granulomateuse.

Confrontation anatomoclinique

philiques) et, d'autre part, des lésions où l'infiltrat est majoritairement sinon exclusivement neutrophilique comme dans le lupus bulleux et dans le lupus dit neutrophilique, dont le diagnostic nécessite l'expertise conjointe des cliniciens et des pathologistes.

Les PNN dans les maladies auto-inflammatoires

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) représentent un vaste groupe d'affections dont la classification peut être moléculaire, clinique et aussi dermatologique.

La classification dermatologique des MAI est comparable à celle adoptée pour reconnaître les différentes formes de dermatoses neutrophiliques. Elles sont pustuleuses, en plaques ou ulcérées.

De nombreux arguments existent aujourd'hui pour inclure les dermatoses neutrophiliques complexes dans le groupe des MAI. Ils sont cliniques, les lésions cutanées étant similaires. Ils sont immunologiques, plusieurs travaux ayant pu montrer une activation de l'immunité innée. Ils sont génétiques avec identification de mutations et diverses anomalies des gènes de l'auto-inflammation, en particulier dans le *pyoderma gangrenosum*. Et ils sont thérapeutiques avec la démonstration d'une efficacité des anti-IL1.

Les dermatoses neutrophiliques (DN) complexes sont caractérisées par une infiltration de la peau par des PNN normaux, sans cause infectieuse. Elles ont des présentations cliniques variées qui peuvent s'associer entre elles ou se chevaucher. Elles comportent des manifestations extracutanées avec infiltration neutrophilique systémique définissant la maladie neutrophilique. Enfin, elles s'associent à des maladies systémiques communes. On les classe en 3 groupes selon l'aspect clinique et la répartition de l'inflammation neutrophilique dans les différentes structures de la peau.

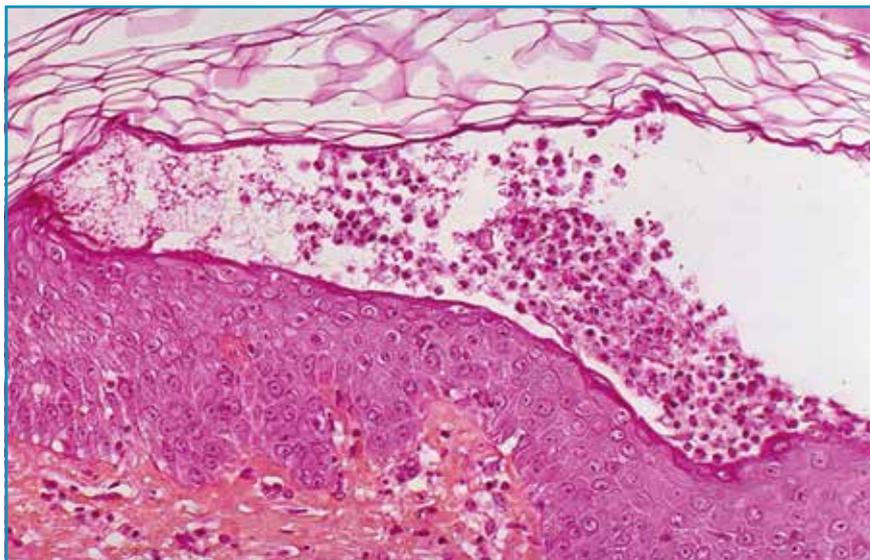


Fig. 8 : Pustule sous-cornée au cours d'une maladie de Sneddon-Wilkinson.

1. Les DN superficielles

Elles se caractérisent par des pustules et un infiltrat neutrophilique épidermique. La dermatose principale est la pustulose sous-cornée de Sneddon et Wilkinson. Les autres DN superficielles sont le pemphigus à IgA, le *pyoderma gangrenosum* bulleux superficiel, la pustulose aseptique des plis, les pustuloses des colites inflammatoires ou de la maladie de Behçet.

Le psoriasis pustuleux est aujourd'hui rattaché au groupe des MAI et en particulier à celui des DN.

Dans la maladie de Sneddon et Wilkinson, la pustule est sous-cornée uniloculaire reposant sur un épiderme intact. Le derme sous-jacent est peu inflammatoire (fig. 8).

Dans la pustulose aseptique des plis, la pustule est superficiellement située dans le corps muqueux, multiloculaire, en tout point comparable à celle d'un psoriasis pustuleux.

Dans les pustuloses des colites inflammatoires et de la maladie de Behçet, les pustules ont très souvent un tropisme

folliculaire et le diagnostic différentiel avec des folliculites repose sur la clinique.

2. Les DN dermiques

Il s'agit de dermatoses en plaques avec infiltrat neutrophilique dermique. Le prototype est le syndrome de Sweet. On rattache à ce groupe l'hidradénite eccrine neutrophilique et l'*erythema elevatum diutinum*. On peut aussi y inclure la dermatose urticarienne neutrophilique.

La biopsie d'une plaque de syndrome de Sweet est bordée d'un épiderme normal, tandis que le derme superficiel est le siège d'un important œdème souligné en profondeur par un dense infiltrat de PNN intacts ou fragmentés (fig. 9). Il n'y a pas de vascularite ou bien, s'il existe des altérations vasculaires, elles sont considérées comme secondaires à l'intensité de l'inflammation à PNN.

Dans l'hidradénite eccrine neutrophilique, l'infiltrat à PNN est centré sur les annexes sudorales qui sont parfois le siège d'une nécrose.

Dans l'*erythema elevatum diutinum*, il existe des altérations vasculaires



Fig. 9 : Aspect histologique typique de syndrome de Sweet.

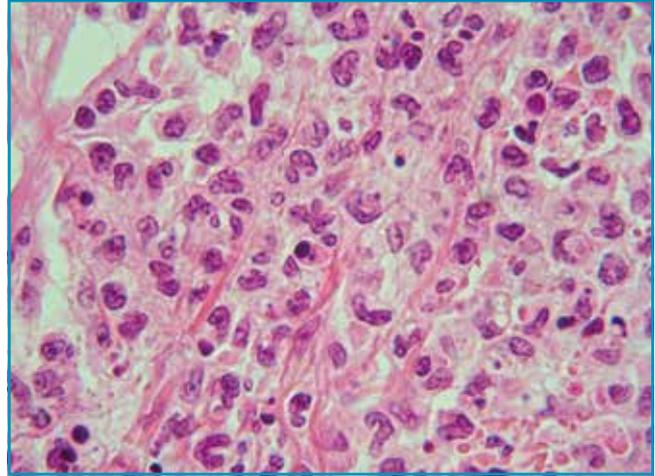


Fig. 10 : Infiltration de formes immatures de PNN au cours d'une myélodysplasie cutanée.

avec surtout une fibrose concentrique périvasculaire.

La dermatose urticarienne neutrophilique se différencie du syndrome de Sweet par la discrétion de l'œdème et par la constante fragmentation des PNN.

3. Les DN profondes

Elles se présentent sous formes d'ulcérations, de nodules sous-cutanés ou d'abcès et comportent une infiltration dermohypodermique. Le prototype est le *pyoderma gangrenosum*.

>>> La maladie neutrophilique

Les DN sont des maladies qui atteignent principalement la peau mais peuvent aussi se localiser dans les organes profonds, potentiellement tous. Au cours de

toutes ces dermatoses, surtout au cours du syndrome de Sweet et du *pyoderma gangrenosum*, l'infiltration neutrophilique aseptique a été rapportée dans le poumon, les os, les articulations, le système nerveux central, les viscères intra-abdominaux, les muscles, l'œil, les reins, le cœur, les gros vaisseaux. Le diagnostic peut être difficile, d'autant plus que les manifestations systémiques sont inaugurales (ce qui a été rapporté dans le poumon).

Le PNN et ses précurseurs en pathologie cutanée : la myélodysplasie cutanée

Elle se définit cliniquement par une dermatose chronique évoluant par poussées, parfois associée à une fièvre, des arthralgies, un syndrome inflammatoire

et des anomalies minimales de la NFS. Et surtout par l'aspect histologique de l'infiltrat qui rappelle l'image décrite dans le syndrome de Sweet histiocytoïde. Il s'agit d'un infiltrat de cellules myéloïdes immatures exprimant le CD33 et la MPO (fig. 10). Elle est à différencier des leucémies cutanées.

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