

## Dermatose bulleuse de l'adulte\*

P. BERNARD (Reims), P. JOLY (Rouen), A. CLAUDY (Lyon), J.-C. ROUJEAU (Créteil),  
L. VAILLANT (Tours)

**C**liniquement, une bulle est une collection liquidienne superficielle à contenu clair ou séro-hématique de plusieurs millimètres de diamètre. Elle peut siéger sur la peau ou les muqueuses (buccale, génitale, ...).

Elle doit être distinguée :

- de la vésicule, de plus petite taille (1 à 2 mm de diamètre) ;
- de la pustule dont le contenu est purulent.

Il faut savoir également évoquer une lésion élémentaire bulleuse devant une érosion post-bulleuse, en particulier sur les muqueuses, caractéristique par sa forme arrondie et la présence d'une collerette épithéliale périphérique ou encore devant un vaste décollement épidermique donnant un aspect de « linge mouillé sur la peau ».

Histologiquement, la bulle peut résulter d'un clivage entre le derme et l'épiderme (bulle sous-épidermique), d'un clivage à l'intérieur de l'épiderme (bulle intra-épidermique) ou d'une nécrose épidermique. Il existe une assez bonne concordance entre l'aspect clinique d'une bulle récente (datant de moins de 12 heures) et son type histologique :

- en cas de clivage sous-épidermique : la bulle est tendue, à contenu clair et parfois hématique ;
- en cas de clivage intra-épidermique ou de nécrose épidermique : la bulle est flasque et fragile.

*Sur le plan ultrastructural, la cohésion de l'épiderme est principalement assurée par les desmosomes qui permettent l'adhésion des kératinocytes entre eux. La jonction dermo-épidermique (JDE) permet d'assurer une bonne adhésion entre l'épiderme et le derme sous-jacent. Elle constitue une région macromoléculaire complexe qui comprend en particulier, de la surface vers la profondeur, les hémidesmosomes des kératinocytes basaux, la lame basale les filaments d'ancrage et les fibrilles d'ancrage.*

Les dermatoses bulleuses constituent un groupe hétérogène de maladies à la fois peu fréquentes et de pronostic très variable, parfois très péjoratif. Cette diversité impose une enquête clinique, anatomopathologique et immunopathologique rigoureuse.

- mode d'apparition des bulles (et des lésions associées) : aigu, progressif, par poussées ;
- mode évolutif : aigu, chronique, par poussées ;
- signes fonctionnels : prurit, douleurs locales ;
- circonstances d'apparition : agent externe, grossesse, exposition solaire ;
- prises médicamenteuses récentes (3 derniers mois).

### Examen clinique

Il précisera :

- aspect des bulles (tendue ou flasque) et leur taille ;
  - recherche du signe de Nikolski (décollement bulleux provoqué par une simple pression en peau saine péri-lésionnelle) ;
  - état de la peau péribulleuse (saine, érythémateuse) et signes cutanés associés ;
  - topographie des lésions par un examen complet de la peau et de toutes les muqueuses externes (buccale, conjonctivales, génitale) ;
  - superficie des lésions (bulles, érosions), nombre moyen de nouvelles bulles quotidiennes et degré de surinfection locale ;
  - retentissement sur l'état général (signes de déshydratation et signes d'appel d'infection systémique).
- Toute forme étendue ou rapidement évolutive impose une hospitalisation en urgence.

### Examens complémentaires

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent dans la plupart des cas une bonne orientation diagnostique. Mais, en dehors des bulles par agents externes, le diagnostic de certitude nécessite le recours à des examens complémentaires :

- biopsie d'une bulle intacte et récente pour examen histopathologique standard ;
- une biopsie en peau péribulleuse pour examen en immunofluorescence directe (IFD), à congeler immédiatement dans de l'azote liquide ou à mettre dans un milieu de transport spécial ;
- un prélèvement de sang pour recherche d'anticorps anti-épiderme par immunofluorescence indirecte (IFI) ; cet examen permet de rechercher des anticorps anti-membrane basale ou anti-substance intercellulaire de l'épiderme en précisant leur classe (IgG, IgA) et leur titre ;

### CONDUITE À TENIR

#### Interrogatoire

- antécédents familiaux de maladie bulleuse ;
- âge de début ;

– une numération formule sanguine à la recherche d'une éosinophilie sanguine (pemphigoïde).

Dans certains cas difficiles de dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques, d'autres examens complémentaires peuvent s'avérer nécessaires :

- immunomicroscopie électronique sur biopsie cutanée ;
- IFI sur peau humaine normale clivée ; cet examen réalisé sur le sérum du malade permet de localiser les anticorps anti-membrane basale par rapport au clivage induit par le NaCl molaire dans la partie superficielle de la jonction dermo-épidermique ;
- immunotransfert (synonyme : immunoblot, western-blot) ; cet examen est réalisé en appliquant le sérum du malade sur les protéines extraites de peau normale. Il permet de caractériser les anticorps sériques en fonction du poids moléculaire des antigènes reconnus.

## DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

### Dermatoses bulleuses par agents externes

#### BULLES DE CAUSE PHYSIQUE

- mécanique : c'est la classique « ampoule » ;
- thermique : brûlures et gelures (2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> degré) ;
- solaire (photonique) :
  - « coup de soleil » ;
  - phototoxicité médicamenteuse (q.s. toxidermies) ;
  - photophytoprothymite ou « dermite des prés » (dermatose bulleuse provoquée par le contact avec certains végétaux suivi d'une exposition solaire). L'aspect figuré des lésions en zones photoexposées est évocateur.

#### PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE

Par déficit en uroporphyrinogène décarboxylase (enzyme de la synthèse de l'hème) :

- soit hépatique (forme sporadique fréquente) ;
  - soit hépatique et dans les hématies (forme familiale rare).
- Ethylisme et hépatite C sont deux facteurs de risque majeurs des formes sporadiques. Elles touchent surtout l'homme de 30 à 50 ans et associent :
- bulles des régions découvertes, surtout du dos des mains à contenu clair ou hémorragique, évoluant vers une cicatrice atrophique ;
  - une fragilité cutanée (excoriations) ;
  - une hyperpigmentation et une hyperpilosité temporo-malaire.

Les examens biologiques, outre une élimination massive d'uroporphyrines dans les urines doivent rechercher une hypersidérémie, des perturbations du bilan hépatique, une sérologie pour le virus de l'hépatite C et éventuellement pour le VIH.

#### BULLES DE CAUSE CHIMIQUE

- dermites caustiques ;
- piqûres d'insectes, de méduses.

### Dermatoses bulleuses héréditaires

#### EPIDERMOLYSES BULLEUSES HÉRÉDITAIRES

Elles sont dues à des mutations de gènes codant pour diverses protéines de structure de la JDE. Rares, elles débutent généralement en période néo-natale. Dans quelques cas, la maladie peut ne se révéler qu'à l'âge adulte. Elles se caractérisent par une fragilité cutanée anormale responsable de bulles siégeant aux zones de friction ou de traumatisme (extrémités, faces d'extension des membres).

Le diagnostic repose sur l'aspect clinique, les antécédents familiaux, l'étude en microscopie électronique d'une biopsie cutanée et dans certains cas sur l'identification de la mutation en cause par la biologie moléculaire.

### Dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI)

Ce sont des maladies acquises caractérisées par l'existence d'autoanticorps anti-épiderme. On distingue :

- les DBAI sous-épidermiques, avec perte de l'adhésion dermo-épidermique par altération d'un des composants de la JDE par des autoanticorps ;
- les DBAI intra-épidermiques (groupe des pemphigus) ou la perte de cohésion des kératinocytes (acantholyse) est due à l'altération des desmosomes par des autoanticorps.

#### DBAI SOUS-ÉPIDERMIQUES

##### *Pemphigoïde (ou pemphigoïde bulleuse)*

C'est la plus fréquente des DBAI. Elle touche surtout les sujets âgés (75-80 ans).

- Signes cliniques

La maladie peut débuter par un prurit généralisé, par des placards eczématiformes ou urticariens. L'éruption caractéristique est faite de bulles tendues, à contenu clair, souvent de grande taille, siégeant sur base érythémateuse (macules et papules prenant parfois un aspect urticarien). Le prurit est intense. 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.

- Diagnostic

- Numération-formule sanguine : hyperéosinophilie fréquente ;
- Histopathologie standard : bulle sous-épidermique contenant des éosinophiles, sans acantholyse ni nécrose des kératinocytes, associée à un infiltrat inflammatoire dermique polymorphe ;
- IFD : dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale de l'épiderme ;
- IFI : anticorps anti-membrane basale (IgG) dans 80 p. 100 des cas (titre variable non lié à la sévérité ou à l'étendue de la maladie) ;
- IF indirecte sur peau clivée : les anticorps se fixent au toit de la zone de clivage.

- Antigènes-cibles

Par immunotransfert réalisé à partir de protéines épidermiques, les autoanticorps réagissent avec deux protéines de l'hémidesmosome : AgPB1 (230 kD) et/ou AgPB2 (180 kD).

#### – Évolution – Traitement

La corticothérapie générale constituait jusqu'à très récemment le traitement de référence (prednisone : 0,5 à 1 mg/kg/jour suivi d'une dégression progressive jusqu'à une dose d'entretien). La rémission était facilement obtenue mais le pronostic vital réservé (taux de mortalité entre 20 et 40 p. 100 à un an, surtout lié aux effets secondaires de la corticothérapie générale).

La corticothérapie locale très forte (dermocorticoïdes de niveau I) est une alternative aussi efficace et moins dange-reuse.

#### *Pemphigoïde cicatricielle*

Cette DBAI caractérisée par l'atteinte élective des muqueuses touche surtout le sujet âgé.

- gingivite, stomatite bulleuse ou érosive dans la bouche ;
- conjonctivite synéchiante avec risque de cécité par opacification cornéenne ;
- atteinte cutanée inconstante, avec des érosions chroniques laissant des cicatrices déprimées prédominant à la tête et au cou.

#### – Diagnostic

L'IFD est analogue à celle de la pemphigoïde. Des anticorps anti-membrane basale de l'épiderme sont inconstamment détectés par IFI. Sur peau clivée ils se fixent au plancher de la bulle, en immunotransfert ils réagissent avec l'AgPB2 (180 kD). L'immunomicroscopie électronique directe est souvent nécessaire au diagnostic de certitude.

#### – Évolution – Traitement

La gravité potentielle de l'atteinte oculaire justifie un traitement par disulone ou immunosuppresseurs (cyclophosphamide).

#### *Dermatite herpétiforme*

Très rare en France la dermatite herpétiforme (DH) une maladie débutant chez l'adolescent ou l'adulte jeune. Elle évolue par poussées et rémissions spontanées.

Les bulles et/ou vésicules prurigineuses ont une disposition symétrique aux coudes, genoux et fesses.

L'histologie cutanée montre une bulle de la JDE et l'IFD des dépôts d'IgA en mottes dans les papilles dermiques, sous la JDE.

La DH est associée à une enteropathie au gluten, le plus souvent asymptomatique. Une biopsie du grêle montrerait une atrophie villositaire caractéristique.

L'adhésion à un régime sans gluten induit une rémission prolongée. En cas d'observance partielle au régime un traitement par Disulone® (dapson) peut être utile.

#### *Autres DBAI rares de la JDE*

#### – Pemphigoïde gravidique (herpès gestationis)

C'est une forme très rare de pemphigoïde associée à la grossesse et au post-partum. Elle débute dans le 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> trimestre souvent à la région péri-ombilicale et peut récidiver lors de grossesses ultérieures, parfois de manière plus précoce. Le pronostic fœtal est dominé par le risque de prématurité et par un petit poids de naissance. Le traitement

repose, selon la sévérité, sur la corticothérapie locale ou générale.

#### – Épidermolyse bulleuse acquise

Maladie exceptionnelle de l'adulte caractérisée par des bulles mécaniques en peau saine sur les zones de frottement et les extrémités laissant des cicatrices atrophiques. Le diagnostic repose sur des examens immunopathologiques sophistiqués.

#### – Dermatose à IgA linéaire

Son individualisation reste discutée. Elle est définie par des dépôts linéaires d'IgA sur la membrane basale de l'épiderme en IFD. Elle survient à tout âge, mais en particulier chez l'enfant. L'aspect clinique est souvent celui d'une pemphigoïde. Le traitement fait appel à la Disulone® (dapson), généralement efficace.

#### DBAI INTRA-ÉPIDERMiques (PEMPHIGUS)

#### *Pemphigus profond*

C'est une maladie rare qui touche l'adulte d'âge moyen.

#### – Signes cliniques

Le début est insidieux par des lésions muqueuses érosives, surtout buccales, entraînant une dysphagie et parfois un amaigrissement.

L'éruption cutanée typique est caractérisée par des bulles flasques en peau saine, rapidement rompues et laissant des érosions ne cicatrisant pas, avec un signe de Nikolski. Le prurit est minime ou absent. Les lésions peuvent se généraliser (prédisposition pour le tronc et les plis).

#### – Diagnostic

• Histopathologie standard : bulle intra-épidermique suprabasale contenant des cellules épidermiques acantholytiques ;

• IFD : dépôts intercellulaires (d'IgG, C3) dans l'épiderme, donnant un aspect en résille ;

• IFI : anticorps sériques anti-substance intercellulaire (détectables dans 80 p. 100 des cas).

#### – L'antigène-cible

C'est la desmogleine, un constituant majeur du desmosome responsable de la cohésion interkératinocytaire.

#### – Évolution – Traitement

Le taux de mortalité du pemphigus est d'environ 10 p. 100. Dans les formes évolutives et/ou étendues, la corticothérapie générale constitue le traitement d'attaque (prednisone : 1 à 1,5 mg/kg/jour).

#### *Pemphigus superficiel*

Cette forme clinique de pemphigus se caractérise par :

– cliniquement : des lésions cutanées érythémato-squameuses sur les régions séborrhéiques et une absence habituelle de lésions muqueuses ;

– histologiquement : une acantholyse et un clivage intra-épidermique haut situés (sous la couche cornée) ;

– l'existence de formes endémiques (Brésil, Maghreb) ;

– l'existence de formes induites par des médicaments comportant un radical sulfhydryl (exemples : d-pénicillamine, captopril...).

**Toxidermies bulleuses****(qs. « Toxidermies médicamenteuses »)**

Il s'agit de l'érythème pigmenté fixe bulleux, du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique.

Elles se différencient des autres dermatoses bulleuses par :

- cliniquement : un début brutal, la rapidité d'évolution, la fréquence de l'atteinte muqueuse et des signes généraux imposant l'hospitalisation en urgence ;
- histologiquement : une nécrose kératinocytaire de l'épiderme sans acantholyse ;
- l'absence de dépôts immuns (IgG, C3) en IFD.

**Erythème polymorphe**

Maladie peu fréquente, prédominant chez l'enfant ou l'adulte jeune.

Elle est caractérisée par :

– Cliniquement :

- lésions éruptives en « cocardes » ou « cibles » (trois zones concentriques avec un centre inconstamment bulleux) à disposition acrale (coudes, genoux, mains, visage), évoluant spontanément vers la guérison en 2 à 3 semaines ;
- fréquence des lésions bulleuses ou érosives muqueuses (définissant l'érythème polymorphe majeur) ;
- fréquence des récurrences.

– Histologiquement :

Bulle intraépidermique par nécrose kératinocytaire, absence de dépôts immuns en IFD.

L'érythème polymorphe survient le plus souvent (environ 50 p. 100 des cas) « en réaction » à un herpès récurrent (labial plus que génital). De nombreuses autres maladies infectieuses (en particulier pneumopathie à *Mycoplasma pneumoniae*) sont plus rarement en cause.

**Points clés**

1. Penser à une dermatose bulleuse devant des érosions arrondies.
2. Les lésions bulleuses des muqueuses sont reconnues à un stade d'érosions.
3. En dehors d'une cause exogène évidente toute dermatose bulleuse doit être biopsiée pour histologie standard et IFD.
4. Une dermatose bulleuse étendue et/ou rapidement évolutive impose une hospitalisation.
5. La plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes est la pemphigoïde.
6. Le diagnostic de pemphigoïde doit être suspecté devant un prurit chez un vieillard.
7. Des bulles du dos des mains font suspecter une porphyrie cutanée tardive.

**Annexe. – Les principales dermatoses bulleuses auto-immunes et leurs antigènes-cibles.**

Maladie	Antigène-cible	
	Localisation	Molécule
Dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques		
Pemphigoïde	Hémidesmosome	AgPB1 (230 kD*) AgPB2 (180 kD*)
Pemphigoïde cicatricielle	Filaments d'ancrage	AgPB2
Pemphigoïde gravidique	Hémidesmosome	AgPB2
Dermatoses bulleuses auto-immunes intra-épidermiques		
Pemphigus profond	Desmosome	desmoglérine 3
Pemphigus superficiels	Desmosome	desmoglérine 1

\*Poids moléculaire en immunotransfert.

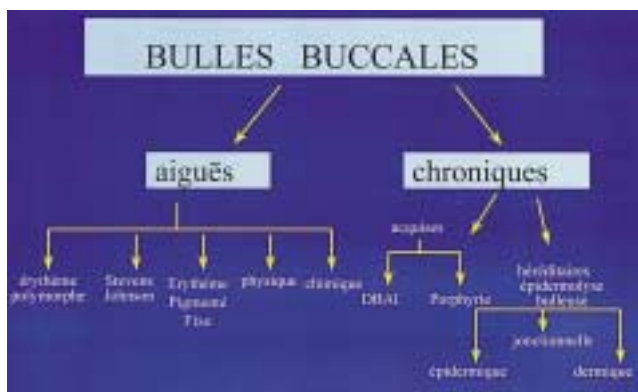


Fig. 1. Arbre décisionnel.

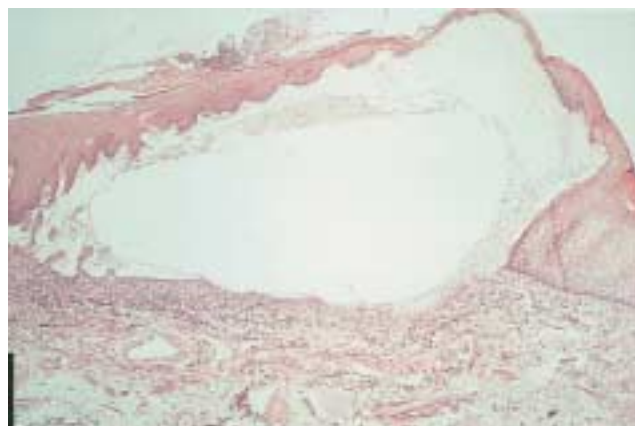


Fig. 4. Pemphigoïde bulleuse : biopsie cutanée standard ; bulle sous-épidermique sans acantholyse.

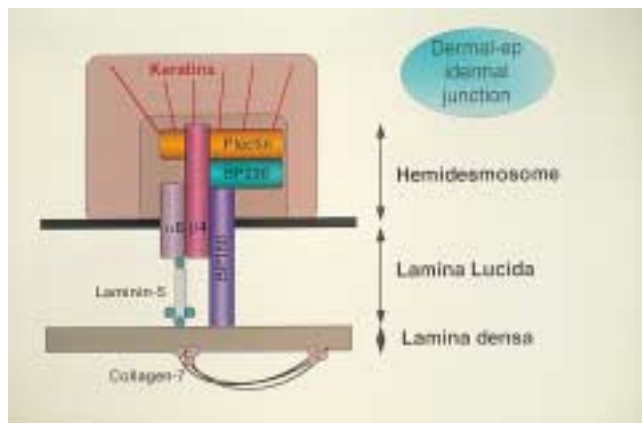


Fig. 2. Schéma de la jonction dermo-épidermique.

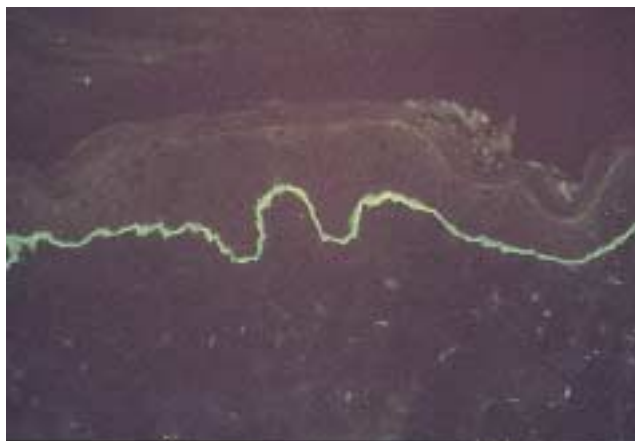


Fig. 5. Pemphigoïde bulleuse : immunofluorescence directe cutanée ; dépôts linéaires d'IgG le long de la membrane basale de l'épiderme.



Fig. 3. Pemphigoïde bulleuse : bulles tendues sur base érythémateuse (face interne de la cuisse).

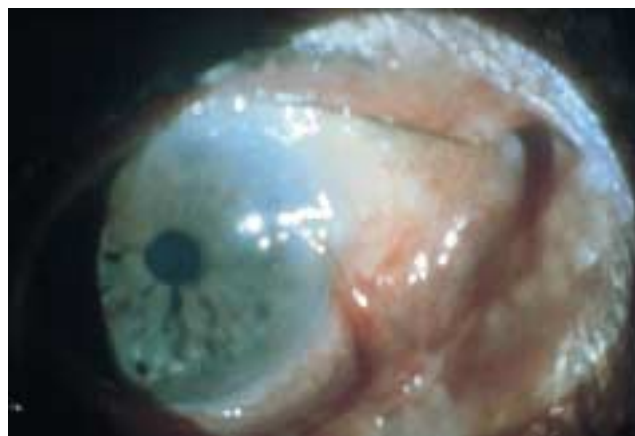


Fig. 6. Pemphigoïde cicatricielle : synéchies conjonctivales.

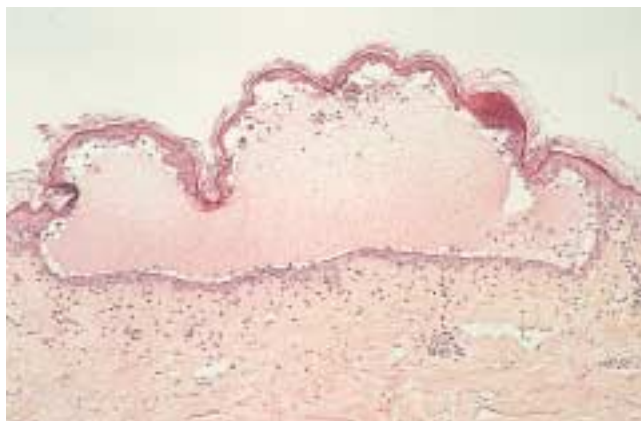




**Fig. 7.** Pemphigus vulgaire : érosions (post-bulleuses) gingivales.



**Fig. 9.** Pemphigus vulgaire : immunofluorescence directe cutanée ; dépôts interkératinocytaires d'IgG.



**Fig. 8.** Pemphigus vulgaire : biopsie cutanée standard ; bulle intra-épidermique par décollement suprabasal avec acantholyse.