

Les anticorps qui coincident la bulle

Pr Sophie HUE
Hôpital Henri Mondor
Créteil

Histoire de la maladie

- Début juin:
 - Apparition de plaques érythémateuses au niveau du cou et de la face interne des membres fixes, non fugaces, non mobiles, prurigineuses
 - Lésions traitées par kétoderm et monazole crème, sans efficacité
- 28 juin: Consultation aux urgences dermatologiques de l'hôpital Henri Mondor
 - Extension au niveau du cou, face interne des bras, genoux et visage
 - Lésions maculopapuleuses
 - Pas d'atteinte muqueuse
 - Adénopathies centimétriques cervicales
 - Pas d'introduction de médicaments, pas de syndrome viral ou pseudogrippal, pas d'injection de produit de contraste

Histoire de la maladie

- Biologie :
 - Leuconeutropénie (leucocytes 2800, neutrophiles 862)
 - Pas de syndrome inflammatoire
 - Iono et BHC normal
 - TG 1.72 g/L (LSN 1.5)
 - TPHA VDRL nég, VIH sérologie négative
- Diagnostic présumé : **Urticaire chronique**
- Examens prescrits : Bilan urticaire chronique
- Traitement : Diprosone sur les lésions et anti-H1

Consultation 04 septembre

- Clinique :
 - Arthralgie avec réveil nocturne genoux et coudes, pas notion de gonflement articulaire
 - Douleurs musculaires
 - ADP cervicales, mandibulaires bilatérales centimétriques, sensibles
 - Perte de cheveux
 - Lésions maculopapuleuses des bras, certaines avec centre un peu atrophique décolleté
 - Pas d'atteinte muqueuse

Biopsies cutanées (septembre)

IMMUNOFLUORESCENCE CUTANÉE DIRECTE

TECHNIQUE : sur coupes congelées.

Immunofluorescence directe utilisant les anticorps conjugués-FITC dirigés contre : IgA, IgG, IgM, C3.

RESULTATS :

AG reconnu	Aspect	Epiderme	JDE	Vx superficiels	Vx profonds	Poils
A	linéaire					
G	linéaire					
M	Bande granuleuse		X			
C3	Bande de faible intensité		X			

N.B. : JDE = jonction dermo-épidermique ; Vx = vaisseaux.

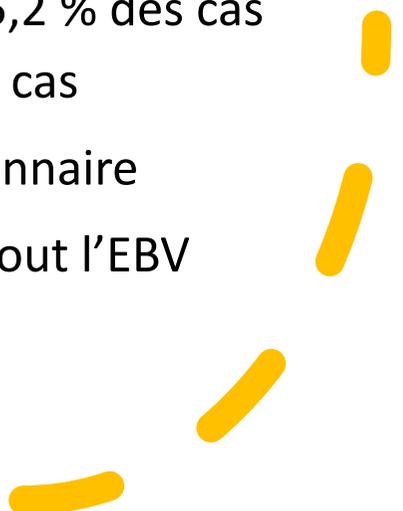
CONCLUSION : DEPOT LINEAIRE D'IgA ET D'IgG, ET EN BANDE POUR L'IgM ET LE C3 A LA JONCTION DERMO EPIDERMIQUE. L'ASPECT CONDUIT A DISCUTER UNE DERMATOSE BULLEUSE AUTO-IMMUNE (IgA LINEAIRE) ET UN LUPUS.

- Minime infiltrat lymphocytaire discrètement lichénoïde pouvant s'intégrer dans un lupus
- Infiltrat histiocytaire interstitiel associé faisant suspect un granulome annulaire ou une dermatite interstitielle granulomateuse débutante

Consultation du 10 octobre

- Clinique:
 - Persistance des lésions de lupus discoïde, peu inflammatoires
 - Persistance des adénopathies cervicales ainsi que 2 adénopathies axillaires droites
- Eliminer un syndrome de Kikushi-Fujimoto (MKF)
- Exérèse ganglionnaire:
 - Lymphadénite réactionnelle non spécifique caractérisée par une hyperplasie folliculaire et une hyperplasie immunoblastique inter-folliculaire
 - Modifications histopathologiques compatibles avec des modifications observées dans le cadre d'une lymphadénite lupique

Maladie de Kikuchi- Fujimoto (MKF)

- Décrite en 1972. Plus fréquente en Asie, elle survient typiquement chez les femmes jeunes
 - Clinique:
 - Une ou plusieurs adénopathies parfois douloureuses siégeant préférentiellement en région cervicale, associées à de la fièvre
 - Parfois arthro-myalgies, sueurs nocturnes ou éruptions cutanées
 - Biologie:
 - Syndrome inflammatoire présent dans environ la moitié des cas
 - Leuco-neutropénie évocatrice
 - Anticorps antinucléaires dans 45,2 % des cas
 - Ac anti-DNA natif dans 18 % des cas
 - Diagnostic fait sur l’histologie ganglionnaire
 - Lien étiologique avec le HHV8 et surtout l’EBV
 - Evolution habituellement favorable
- 

Parenté entre MKF et le lupus

- La maladie peut apparaître avant, simultanément ou postérieurement au lupus.
- Dans une étude française ¹, 25 % des 91 patients avaient un lupus. Dans onze cas, la maladie était déjà connue, les 2 maladies étaient simultanées dans 10 cas et 2 patients ont développé un lupus au cours de l'année suivante.
- Dans cette étude, la présence d'arthralgies, de lésions cutanées, d'une perte de poids et d'anticorps antinucléaires étaient significativement associée à un lupus.
- Le risque de lupus après une MKF est autour de 2 %.

[1] Dumas G, Prendki V, Haroche J, Amoura Z, Cacoub P, Galicier L, et al. Mikuchi-Fujimoto disease, retrospective study of 91 cases and review of the literature. *Medicine* 2014;93:372–82

Bilan biologique réalisé en ville

- **Bilan AI:**
 - ANA + à 1/1280
 - Ac anti-DNA + 130
 - Ac anti SSA +
 - Ac anti Sm + (sup à 8)
 - Ac anti RNP +
- C3 - C4 abaissés
- Ionogramme Normal
- Sérologies: VIH - VHB - VHC -
- TSH augmentée à 4.83 μ UI/L (n 0.27/4.2)
- Leucopénie 2870/mm³
- Bilan Hépatique Normal
- Créatinine 63 μ mol/L

Consultation du 13 novembre

- Dermatologie :
 - Photosensibilité
 - Bulles tendues acrales
 - Erosions post-bulleuses
 - Lésions de lupus discoïde du visage
 - Surface atteinte : environ 15%
- Stomatologie :
 - Erosion distale de la face interne de la joue droite
- Rhumatologie :
 - Arthralgies des 2 poignets d'horaire inflammatoire

Biopsies cutanées (Novembre)

IMMUNOFLUORESCENCE CUTANÉE DIRECTE

TECHNIQUE : sur coupes congelées.

Immunofluorescence directe utilisant les anticorps conjugués-FITC dirigés contre : IgA, IgG, IgM, C3.

RESULTATS :

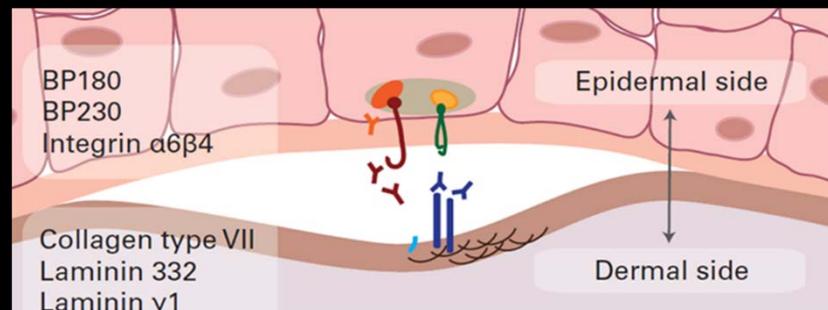
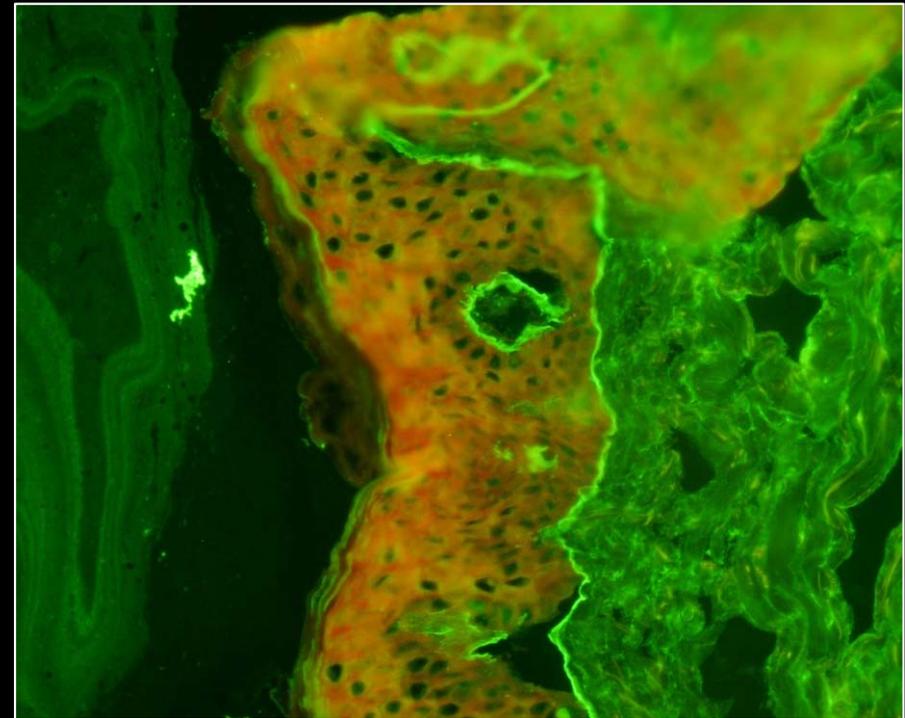
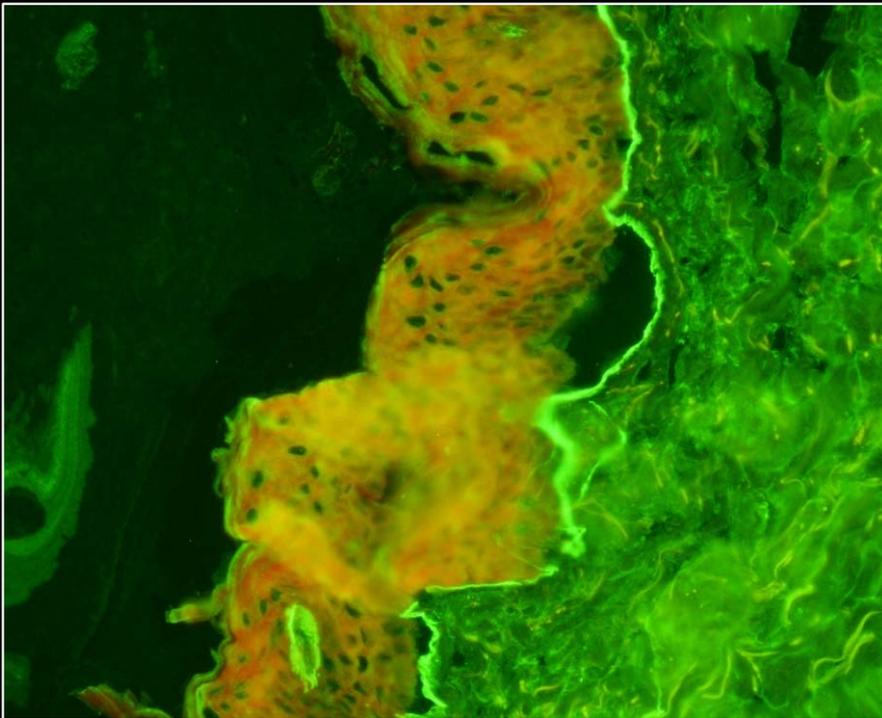
<u>AG reconnu</u>	<i>Aspect</i>	<i>Epiderme</i>	<i>JDE</i>	<i>Vx superficiels</i>	<i>Vx profonds</i>	<i>Poils</i>
A	En bande		+			
G	En bande		+			
M	Linéaire		+			
C3	En bande et granuleux		+			

N.B. : JDE = jonction dermo-épidermique ; Vx = vaisseaux.

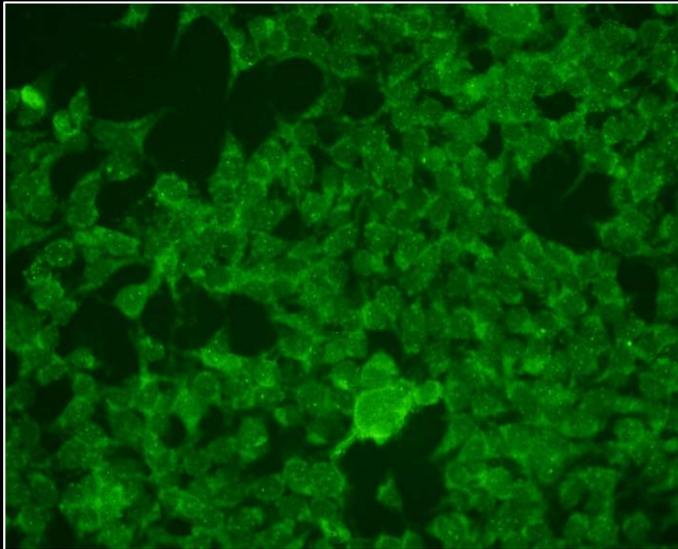
CONCLUSION :

ASPECT EVOCATEUR DE LUPUS.

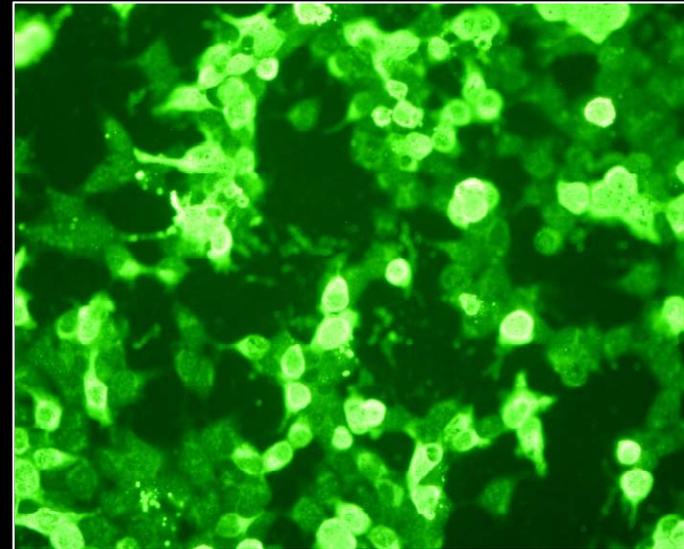
IFI sur peau traitée clivée



IFI sur cellules transfectées collagène VII



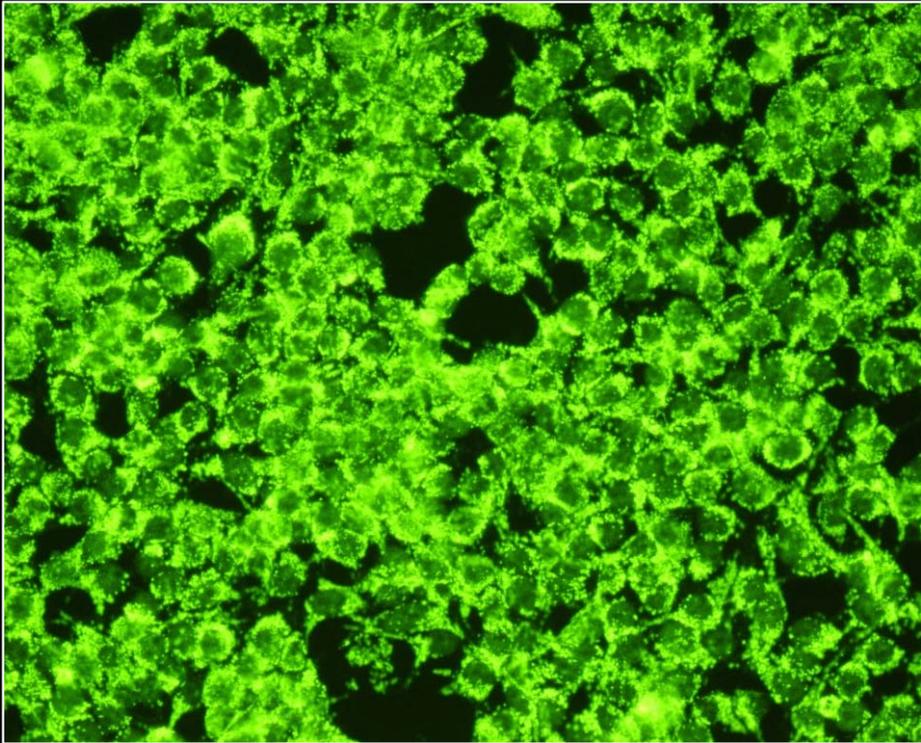
Cellules non transfectées



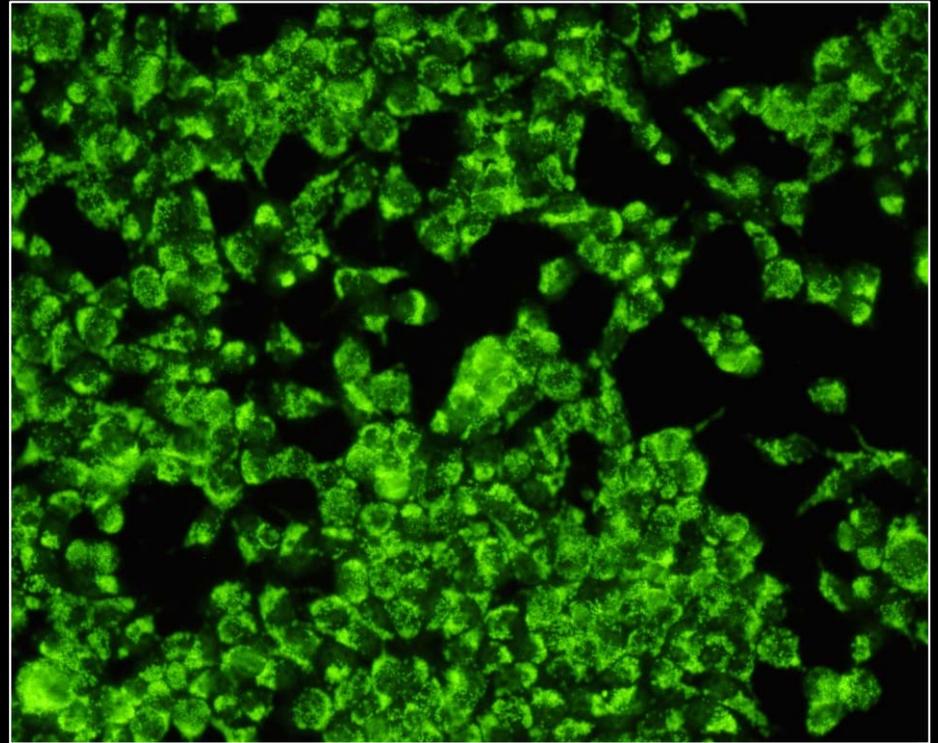
Cellules transfectées

IFI sur cellules transfectées collagène VII

Cellules non transfectées



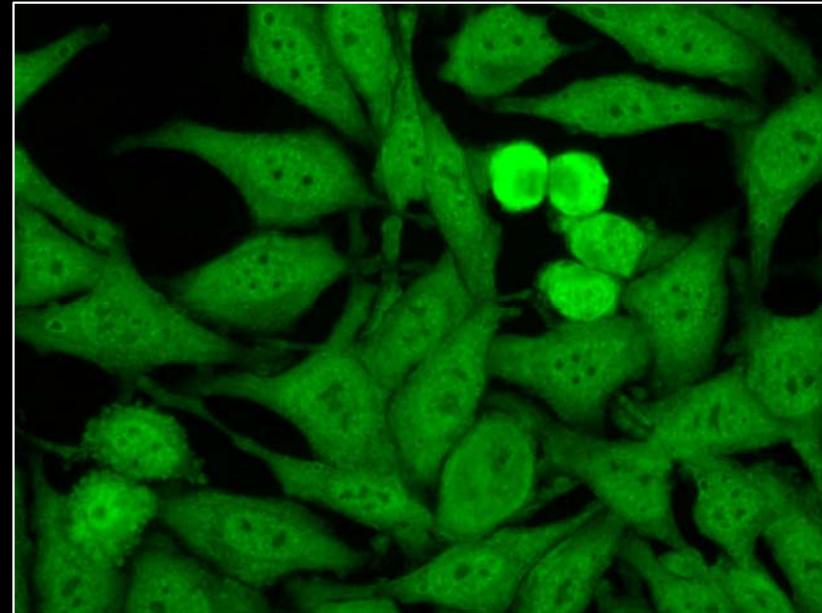
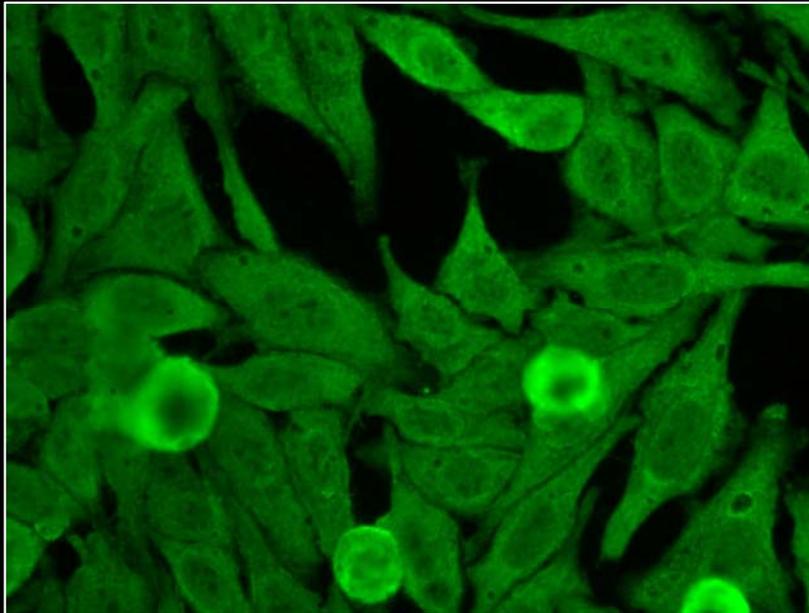
Cellules transfectées



Présence d'un Ac anti-collagène VII à 38UI/L en ELISA et très positif sur le blot (bande très forte à 290kDa)

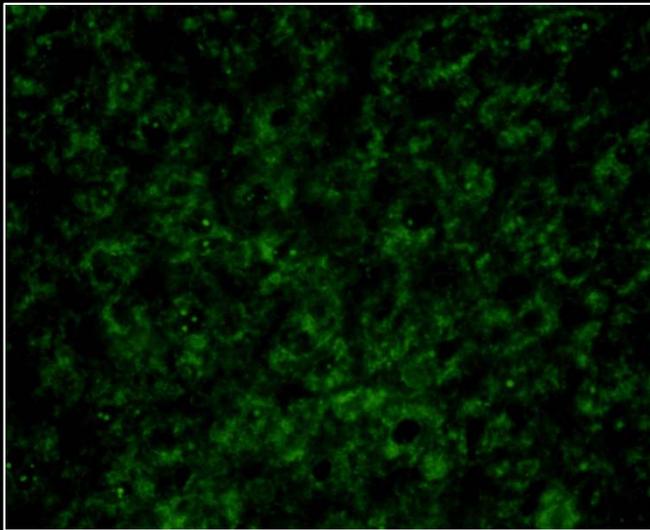
Diagnostic retenu de lupus bulleux

IFI sur cellules HEp-2



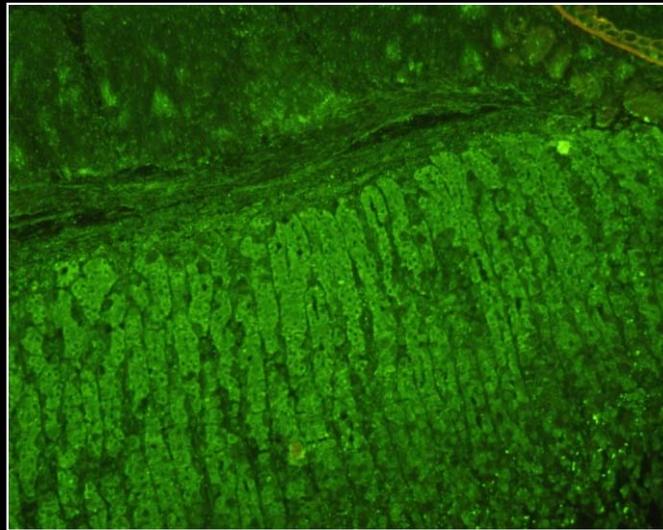
IFI sur quadruple substrat

Foie



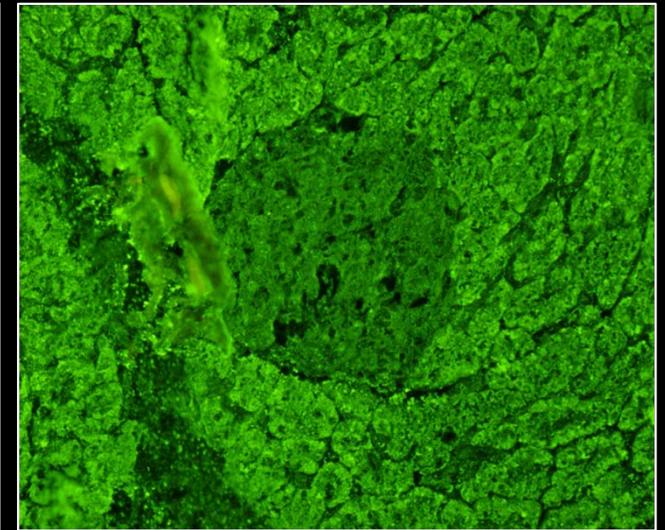
Fluorescence du cytoplasme
des hépatocytes
périnucléaire en mottes

Estomac

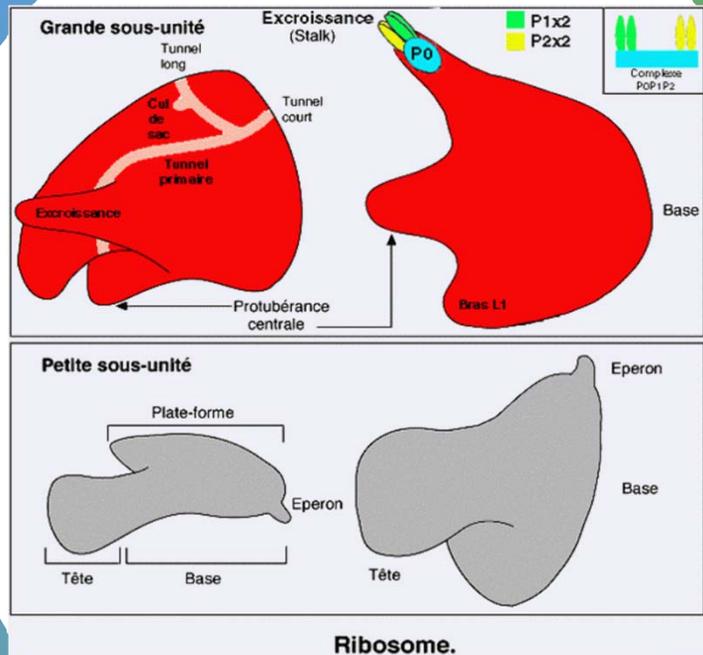


Marquage des cellules
principales

Pancréas



Marquage des cellules
exocrines
Les îlots de Langherans sont
négatifs



Les Ac anti-protéines ribosomales P (anti-P) reconnaissent 3 cibles antigéniques: P0, P1, P2 (sous-unité 60s)

Les anti-P sont dirigés contre l'extrémité C-terminale commune aux 3 phosphoprotéines (11AA) mais aussi contre d'autres parties de ces protéines (épitopes du côté N-terminal et au centre des molécules P sur P1 et P2)

Les anti-ribosomes ne reconnaissant pas P0, P1, P2 sont appelés anti-non P

Anti-P et Pathologies

- La majorité des publications décrivent les anti-P comme des marqueurs spécifiques du LES
- Les anti-P sont présents chez 10 à 40% des patients lupiques
- Leur fréquence varie selon la technique (IFI, immunoprécipitation, immunoblot, ELISA)* et l'antigène utilisé (recombinants des P0, P1, P2 humains, peptide C-22)

*Gerli et al. *Antiribosomal P protein antibodies*. *Autoimmunity* 2005; 38; 85-92

- Une étude multicentrique du GEAI publiée en 1999 montre la présence d'anti-P chez des patients lupiques et non-lupiques



Anti-P dans le LES

- Facteurs influençant la fréquence des anti-P chez les patients lupiques:
 - Origine ethnique: **6 à 20%** (Caucasiens, Africains et Hispaniques) vs **36%** chez les Asiatiques
 - Facteurs génétiques (certains allèles CMH II)
 - Activité de la maladie
- L'apparition des anti-P dans le sérum peut précéder le diagnostic clinique de LES
- Le titre évolue avec l'activité de la maladie lupique
- 1^{ère} description en 1987 par Bonfa et al.* : présence d'IgG anti-P chez 18/20 patients lupiques présentant des manifestations neuropsychiatriques

*Association between lupus psychosis and antiribosomal P protein antibodies. N Engl J Med. 1987; 217: 265-71



En conclusion



Lésions cutanées type urticarienne

Lésions cutanées type lupiques

Lésions cutanées type bulles

Protéinurie

MERCI pour votre attention

Pas bilan AI

ANA +
Ac anti-ADN +
Ac anti-SSA +
Ac anti-RNP +
Ac anti-Sm +

Diagnostic LES
Elimination MKF

Anti-coll VII +
Ac anti-ribosome

Lupus bulleux

GEM lupique stade IV