

médecine/sciences 1993; 9: 376-86

Pathologie acquise de la jonction dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique et les desmosomes coopèrent pour assurer la résistance de la peau, la première en ancrant solidement l'épiderme au derme et les seconds en liant les kératinocytes entre eux. Or, les desmosomes et des constituants de la jonction dermo-épidermique (les hémidesmosomes et les fibrilles d'ancrage) sont fortement antigéniques et deviennent la cible d'auto-anticorps dans les trois principales dermatoses auto-immunes bulleuses : les pemphigus, la pemphigoïde bulleuse et l'épidermolyse bulleuse acquise. Les antigènes reconnus par les autoanticorps de la pemphigoïde bulleuse et de l'épidermolyse bulleuse acquise sont maintenant bien caractérisés et leurs gènes sont clonés. De ce fait, des progrès très importants ont été faits dans la compréhension de la physiopathologie de ces maladies et dans leur diagnostic.

Jean-François Nicolas Hélène Michalaki Éric Peyron Paulo Machado Emmanuel Cozzani Daniel Schmitt

ADRESSE

J.-F. Nicolas: directeur de recherche à l'Inserm. H. Michalaki: chercheur post-doctoral. E. Peyron: chercheur pré-doctoral. P. Machado: dermatologue hospitalier. E. Cozzani: chercheur pré-doctoral. D. Schmitt: directeur de recherche, directeur de l'U. 346 de l'Inserm. Inserm U. 346, clinique dermatologique, pavillon R, université Claude-Bernard, Lyon I, hôpital Édouard-Herriot, 69437 Lyon Cedex 03, France.

Hélène Michalaki, Paulo Machado et Emmanuel Cozzani ont été aidés par une bourse de la Fondation Mérieux (H.M.), une bourse de la Fondation pour la recherche médicale (P.M.) et une bourse de l'*Universita degli studi di Genova* (E.C.).

es structures qui assurent la résistance de la peau sont schématiquement de deux types: les desmosomes et la jonction dermo-épidermique (ou membrane basale dermoèpidermique). Les desmosomes permettent l'adhérence des cellules épidermiques, les kératinocytes, entre eux. La jonction dermo-épidermique représente l'interface entre l'épiderme et le derme, et doit être considérée comme une structure macromoléculaire complexe dont le but principal est d'assurer une bonne adhérence de l'épiderme au derme. Les connaissances récentes de la pathogénie des maladies auto-immunes bulleuses, et en particulier les recherches orientées vers la compréhension de la perte de la cohésion et du défaut d'attachement cellulaire, ont permis de montrer que trois structures cutanées étaient fortement antigéniques (les

desmosomes, les hémidesmosomes et les fibrilles d'ancrage) et étaient la cible de la réponse auto-immune dans les trois principales dermatoses autoimmunes bulleuses : les pemphigus, la pemphigoïde bulleuse et l'épidermolyse bulleuse acquise.

Les dermatoses auto-immunes bulleuses comprennent un ensemble de maladies caractérisées par la perte de la cohésion des constituants cutanés à la suite d'une réaction autoimmune, aboutissant à la formation de bulles. Deux grands groupes de dermatoses auto-immunes bulleuses peuvent être individualisés en fonction du site de survenue de la bulle et en fonction des antigenes cibles de la réponse auto-immune (Tableau I). 1. Les dermatoses auto-immunes bulleuses épidermiques qui regroupent les pemphigus, définis par la perte de la cohésion des kératinocytes entre eux, secondaire à la perte

Tableau I		
STRUCTURES CUTANÉES ET ANTIGÈNES CIBLES DES DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES		
Structure	Antigène	Maladie
Desmosomes	Desmogléines Desmoplakines Cadhérine (P. vulgaire) Desmocollines	Pemphigus
Hémidesmosomes	BP Ag1 BP Ag2	Pemphigoïde
Fibrilles d'ancrage	Collagène VII	EBA Lupus bulleux

d'intégrité des desmosomes ; les desmosomes sont la cible des autoanticorps dans les pemphigus autoimmuns ; plusieurs antigènes desmosomiaux différents peuvent être en cause avec génération d'une réponse inflammatoire aboutissant à des tableaux cliniques distincts.

2. Les dermatoses auto-immunes bulleuses sous-épidermiques, qui seules nous intéressent dans ce travail, sont liées à la perte d'intégrité de la jonction dermo-épidermique ou de la zone dermique superficielle sousbasale. Les dermatoses auto-immunes bulleuses sous-épidermiques comportent les maladies du groupe de la pemphigoïde bulleuse, les maladies du groupe de l'épidermolyse bulleuse acquise et les dermatoses à IgA linéaire [1]. Les hémidesmosomes sont des structures du pôle basal de la membrane cytoplasmique des kératinocytes basaux ; ils sont la cible de la réponse auto-immune dans les maladies du groupe de la pemphigoïde bulleuse. Les fibrilles d'ancrage sont des composés de la zonc sousbasale et sont la cible des autoanticorps dans les maladies du groupe de l'épidermolyse bulleuse acquise.

Les acquisitions récentes dans le domaine des dermatoses autoimmunes bulleuses de la jonction dermo-épidermique concernent avant tout la pemphigoïde bulleuse et l'épidermolyse bulleuse acquise. Les progrès portent sur la nosologie des différentes maladies grâce à la caractérisation des auto-antigènes, sur les méthodes diagnostiques et sur la pathogénie.

Morphologie de la jonction dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique est une structure complexe macromoléculaire de 100 nm d'épaisseur, qui constitue une interface épithéliummésenchyme aux multiples fonctions [2, 3]. La jonction dermoépidermique est le fondement de l'organisation tissulaire des deux composants principaux de la peau (épiderme, derme) et de la cicatrisation. C'est un substrat d'adhérence cellulaire, un lieu de stockage de cytokines, et une barrière chimique et physique. Cette dernière fonction est particulièrement importante, car c'est par la jonction dermo-épidermique que la cohésion entre l'épiderme et le derme s'effectue, ce qui permet une résistance aux forces de traction cutanée externes.

Pour que cette cohésion soit forte, la jonction dermo-épidermique est constituée d'un réseau de macromolécules qui forment la membrane basale et de structures d'adhérence particulières.

En microscopic électronique à transmission, la jonction dermoépidermique apparaît constituée de trois couches (figure 1). De l'épiderme vers le derme, on trouve : (1) la membrane cellulaire du pôle basal des kératinocytes basaux qui contient les hémidesmosomes ; (2) la membrane basale proprement dite, faite de deux feuillets : un feuillet clair aux

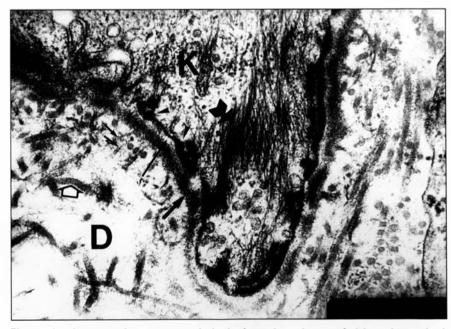


Figure 1. Aspect ultrastructural de la jonction dermo-épidermique de la peau humaine normale. La partie supérieure correspond à une partie d'un kératinocyte basal (K) avec ses tonofilaments de kératine (P), séparé du derme (D) par la membrane basale ou jonction dermo-épidermique. On distingue nettement la membrane plasmique du kératinocyte avec les hémidesmosomes (P), la lamina lucida claire aux électrons (P), la lamina densa opaque aux électrons (P), et les fibrilles d'ancrage du derme superficiel (P). Dans le derme (D) on distingue les fibres de collagène fibrillaire (types let III) (P).

RÉFÉRENCES

- 1. Ortonne JP. La jonction dermoépidermique et sa pathologie acquise et héréditaire. *Path Biol* 1992; 40: 121-32.
- 2. Verrando P. La jonction dermoépidermique. In: Thivolet J, Faure M, Schmitt D, eds. Biologie de la peau, 6° cours francophone annuel. Colloque Inserm, vol. 214. Paris: Éditions Inserm, 1991: 83-100.
- 3. Bruckner-Tuderman L. Collagens of the dermal-epidermal junction: role in bullous disorders. Eur J Dermatol 1991; 1:89-100.
- 4. Staquet MJ, Le Varlet B, Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D, Thivolet J. Identification of specific human epithelial cell integrin receptors as VLA proteins. *Exp Cell Res* 1990; 187: 277-83.
- 5. Sonnenberg A, Calafat J, Janssen H, Daams H, van der Raaij-Helmer LMH, Falcioni R; Kennel SJ, Aplin JD, Baker J, Loizidou M, Garrod D. Integrin $\alpha 6\beta 4$ complex is located in hemidesmosomes, suggesting a major role in epidermal cell-basement membrane adhesion. *J Cell Biol* 1991; 113: 907-17.
- 6. Carter WG, Ryan MC, Gahr PJ. Epiligrin, a new cell adhesion ligand for integrin $\alpha 3\beta 1$ in epithelial basement membranes. *Cell* 1991; 65: 599-610.
- 7. Stanley JR. Pemphigus and pemphigoid as paradigms of organ-specific, auto-antibody mediated diseases. *J Clin Invest* 1991; 83: 1443-8.
- 8. Domloge-Hultsch N. Gammon WR, Briggaman RA, Gil SG, Carter WC, Yancey KB. Epiligrin, the major human keratinocyte integrin ligand, is the target in both and acquired autoimmune and an inherited subepidermal blistering skin disease. *J Clin Invest* 1992; 90: 1628-33.
- 9. Thivolet J, Barthélemy H. Bullous pemphigoid. Semin Dermatol 1988; 7: 91-103.
- 10. Claudy AL. La pemphigoïde gestationis: un modèle unique d'auto-immunité spécifique d'organe. Ann Dermatol Venerol 1991; 118: 323-7.
- 11. Prost C, Labeille B, Chaussade V, Guillaume JC, Martin N, Dubertret L. 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: 567-73.
- 12. Gammon WR, Briggaman RA, Inman AO, Queen LL, Wheeler CE. Differentiating anti-lamina lucida and anti-sublamina densa anti-BMZ antibodies by indirect immunofluorescence on 1.0 M sodium chlorideseparated skin. J Invest Dermatol 1984; 82: 139-44.

électrons, la lamina lucida, et un feuillet dense aux électrons, la lamina densa. Les filaments d'ancrage amarrent les hémidesmosomes à la lamina densa en traversant la lamina lucida; (3) la région située sous la lamina densa (sublamina densa), qui contient les fibrilles d'ancrage et les faisceaux de collagènes microfibrillaires et interstitiels.

Deux structures fonctionnelles apparaissent plus spécialement responsables de la cohésion de l'épiderme au derme : (1) le complexe hémidesmosomes/filaments d'ancrage qui amarre le pôle basal des kératinocytes basaux à la lamina densa et les fibrilles d'ancrage qui amarrent la lamina densa au derme (figure 2).

Molécules de la jonction dermo-épidermique

Tous les composants de la jonction dermo-épidermique ne sont probable-

ment pas encore connus. Néanmoins, un grand nombre de molécules ont été identifiées, caractérisées et localisées ces dernières années grâce à l'immunomicroscopie électronique (figure 3). Ainsi, les hémidesmosomes contiennent les antigènes de la pemphigoïde bulleuse (BP Ag 1 et 2) et la molécule α6β4, une intégrine spécifique des épithéliums [4]. La laminine est l'un des constituants principaux de la lamina lucida, qui contient aussi des molécules dont les dénominations différentes (nicéine, kalinine et épiligrine) sont probablement des éponymes d'une même protéine. Le collagène de type IV, l'entactine/nidogène, les héparan-sulfate protéoglycanes et la molécule BM-40 sont des constituants de la lamina densa. Le collagène de type VII est associé aux fibrilles d'ancrage dans la sublamina densa.

Beaucoup de progrès ont été accomplis ces dernières années en ce qui concerne l'organisation supramolécu-

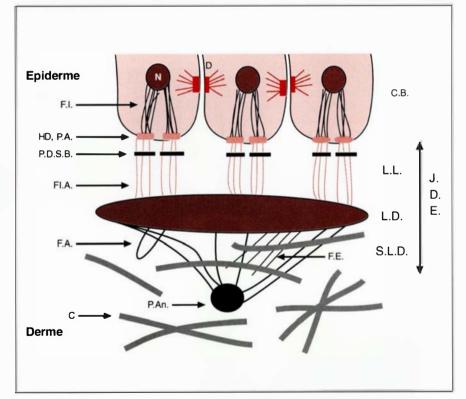


Figure 2. **Jonction dermo-épidermique : aspects morphologiques.** D : desmosomes ; N : noyau ; F.I. : filaments intermédiaires ; C.B. : kératinocytes de la couche basale de l'épiderme ; HD : hémidesmosomes ; P.A. : plaques d'attachement ; P.D.S.B. : plaques denses sub-basales ; F.I.A. : filaments d'ancrage ; F.A. : fibrilles d'ancrage ; C : collagène ; L.L. : lamina lucida ; L.D. : lamina densa ; S.L.D. : sublamina densa ; J.D.E. : jonction dermo-épidermique ; F.E. : pseudofibrilles élastiques ; P.An. : plaque d'ancrage.

laire des constituants de la jonction dermo-épidermique. Il semble que les molécules hémidesmosomiales α6β4 interagissent avec les antigènes BP, eux-mêmes associés aux filaments intermédiaires du cytosquelette. Ces molécules α6β4 formeraient un complexe d'adhérence stable, qui aurait pour ligand dans la lamina lucida la nicéine/épiligrine, elle-même ancrée dans la lamina densa [5] (figure 4). L'adhésine $\alpha 3\beta 1$ exprimée par les cellules épidermiques aurait pour ligand l'épiligrine [6]. Ces hypothèses d'interactions moléculaires suggérées par les résultats de travaux réalisés in vitro méritent d'être confirmées.

La connaissance précise des molécules composant la jonction dermoépidermique et de leur distribution dans ses différentes couches présente non seulement un intérêt fondamental en biologie cellulaire, mais aussi un intérêt diagnostique et pathogénique dans les maladies de la jonction dermo-épidermique. Plusieurs maladies génétiques et acquises se caractérisent par une fragilité cutanée due à un défaut d'adhérence de l'épiderme au derme par l'intermédiaire de la jonction dermo-épidermique [1]. La connaissance précise de la distribution des principales molécules de la jonction dermo-épidermique peut être appliquée utilement à l'immunolocalisation des antigènes lors de décollement bulleux cutanés. Le marquage d'une peau bulleuse avec des anticorps dirigés contre des constituants des hémidesmosomes (BP Ag), de la lamina lucida (laminine), de la lamina densa (collagène de type IV) ou de la zone de la sublamina densa (collagène de type VII), permet de préciser rapidement le niveau du clivage. Les techniques immunochimiques permettant de mettre en évidence l'existence d'auto-anticorps dirigés contre des constituants de la jonction dermoépidermique ont permis de préciser les critères diagnostiques de certaines maladies auto-immunes bulleuses, et de définir les antigènes cibles des réponses inflammatoires immunes [7]. Enfin, certaines dermatoses bulleuses héréditaires se caractérisent par l'absence ou l'expression anormale de certains composants de la jonction dermo-épidermique [1]. Parmi la vingtaine de molécules constituant la jonction dermo-épidermique

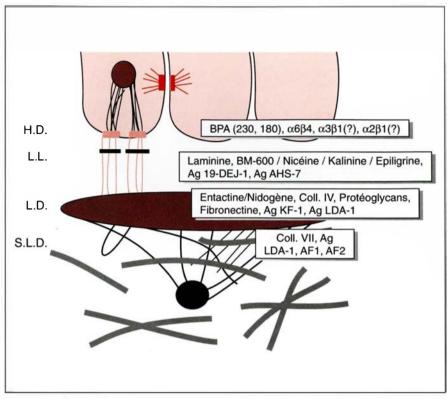


Figure 3. **Jonction dermo-épidermique : aspects moléculaires.** Coll. IV : collagène IV ; Coll. VII : collagène VII ; Ag : antigène ; BPA : antigène(s) de la pemphigoïde bulleuse. Pour les autres abréviations, voir légende de la figure 2.

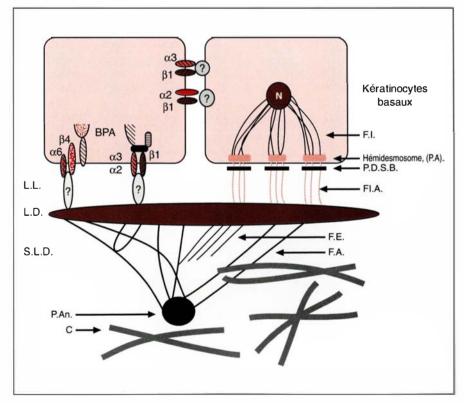


Figure 4. **Molécules des hémidesmosomes.** BPA : antigènes de la pemphigoïde bulleuse. Pour les autres abréviations, voir légende de la figure 2.

- 13. Kelly SE, Wojnarowska F. The use of chemically split tissue in the detection of circulating anti-basement membrane zone antibodies in bullous pemphigoid and cicarricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1988; 118: 31-40.
- 14. Mueller S, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. A 230-kD basic protein is the major bullous pemphigoid antigen. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 33-8.
- 15. Sarret Y, Reano A, Nicolas JF, Su H, Thivolet J. Bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid: immunoblotting detection of involved autoantigens. *Autoimmunity* 1989; 2: 145-53.
- 16. Bernard P, Didierjean L, Denis F, Saurat JH, Bonnetblanc JM. Heterogeneous bullous pemphigoid antibodies: detection and caracterization by immunoblotting when absent by indirect immunofluorescence. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 171-4.
- 17. Machado P, Michalaki H, Roche P, Gaucherand M, Thivolet J, Nicolas JF. Comparison of the sensitivity of indirect IF on salt-split skin to immunoblotting for the detection of circulating autoantibodies. *Br J Dermatol* 1992; 126: 236-41.
- 18. Bernard P, Prost C, Durepaire N, Basset-Seguin N, Didierjean L, Saurat JH. The major cicatricial pemphigoid antigen is a 180-kD protein that shows immunologic cross-reactivities with the bullous pemphigoid antigen. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 174-79.
- 19. Sawamura D, Li K, Chu ML, Uitto J. Human bullous pemphigoid antigen (BPAG1). *J Biol Chem* 1991; 266: 17784-90.
- 20. Tanaka T, Korman NJ, Shimizu H, Eady RAJ, Klaus-Kovtun V, Cehrs K, Stanley JR. Production of rabbit antibodies against carboxyterminal epitopes encoded by bullous pemphigoid cDNA. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 617-23.
- 21. Stanley JR, Tanaka T, Mueller S, Klaus-Kovtun V, Roop D. Isolation of cDNA for bullous pemphigoid antigen by use of patients' autoantibodies. *J Clin Invest* 1988; 82: 1864-70.
- 22. Diaz I.A, Ratrie III H, Saunders WS, Futamura S, Squiquera HL, Anhalt GH, Guidice GJ. Isolation of a human epidermal cDNA corresponding to the 180 kD autoantigen recognized by bullous pemphigoid and herpes gestationis sera. *J Clin Invest* 1990; 86: 1088-94.
- 23. Sawamura D, Li K, Uitto J. 230-klD and 180-klD bullous pemphigoid antigens are distinct gene products. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 942-3.
- 24. Amagai M, Elgart GW, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Southern analysis of the 230 kDa bullous pemphigoid antigen gene in normal humans, animals, and patients with junctional epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol 1991; 97: 249-53.

actuellement connues, seul un nombre restreint est immunogène, sur la base de l'existence de maladies autoimmunes spontanées, associées à la présence dans le sérum des patients d'auto-anticorps spécifiques de ces molécules. Deux de ces molécules, les antigènes de la pemphigoïde bulleuse (BP Ag 1 et 2) et le collagène de type VII, ont un intérêt particulier. En effet, les patients présentant une pemphigoïde bulleuse et une épidermolyse bulleuse acquise possèdent respectivement des anticorps dirigés contre les BP Ag et le collagène de type VII. La nicéine/épiligrine est actuellement l'objet de recherches importantes en raison du rôle majeur qu'elle semble jouer dans l'adhérence de l'épiderme au derme, comme semble le prouver son absence dans certaines maladies bulleuses héréditaires [1] et l'existence d'auto-anticorps anti-épiligrine dans un sous-groupe de maladies auto-immunes bulleuses [8].

Pemphigoïdes bulleuses

Nous regroupons dans cc chapitre trois maladies distinctes en raison de leurs similitudes immunopathologiques: (1) elles peuvent être définies comme une auto-immunisation vis-àvis des antigènes des hémidesmosomes [7]; (2) elles sont caractérisées par la présence d'auto-anticorps fixés au niveau de la peau lésionnelle et/ou circulants dirigés contre deux antigènes des hémidesmosomes: BP Ag 1 et BP Ag 2.

Trois maladies composent ce groupe : (1) la pemphigoïde bulleuse qui, dans ses formes généralisée et localisée atteint des sujets âgés et se présente sous forme de lésions urticariennes sur lesquelles surviennent des bulles tendues et hémorragiques ; les faces internes des membres et les faces latérales du tronc sont les sites de prédilection de l'affection [9]; (2) la pemphigoïde cicatricielle touche des sujets plus jeunes et donne surtout des lésions muqueuses (oculaires, buccales) évoluant vers des cicatrices rétractiles; le pôle céphalique et le tronc peuvent être atteints et sont aussi le siège d'une évolution cicatricielle; (3) la pemphigoïde gestationis, qui atteint les femmes enceintes au cours du dernier trimestre de la grossesse, et donne une éruption urticarienne et bulleuse débutant sur l'abdomen et se résolvant spontanément dans les jours ou semaines qui suivent l'accouchement [10].

La pemphigoïde bulleuse est la plus fréquente des dermatoses bulleuses acquises de la jonction dermo-épidermique, ce qui explique les progrès récents dans la compréhension de cette affection. Les paragraphes suivants se rapportent principalement à cette maladie.

- Le diagnostic de pemphigoïde bulleuse, suspecté d'après le tableau clinique et l'image histologique (figures 5a et 5b), qui montre une bulle sous-épidermique, est confirmé par l'immunopathologie [7, 9]. L'immunofluorescence directe met en évidence in situ, dans la peau périlésionnelle, un dépôt d'IgG et de fractions du complément (C3 notamment) (figure 5c). Ce critère est indispensable au diagnostic. L'immunofluorescence indirecte permet de détecter, dans un nombre variable de cas (30-90 %), la présence d'anticorps circulants (IgG) anti-jonction dermoépidermique. L'immunomicroscopie électronique directe et indirecte montre que les antigènes cibles des autoanticorps sont des constituants des hémidesmosomes et de la lamina lucida [11].
- Les progrès dans le domaine diagnostique de la maladie ont reposé sur le développement de la technique d'immunofluorescence sur peau clivée par le NaCl et sur le développement des techniques d'immunotransfert. Le NaCl à la concentration de 1 M est responsable du clivage de la peau au niveau de la lamina lucida, ce qui crée une bulle dont le toit correspond à l'épiderme et dont le plancher est constitué par la lamina densa et le derme. L'immunofluorescence indirecte sur peau dissociée au NaCl permet ainsi de confirmer le diagnostic de pemphigoïde bulleuse si la fixation des auto-anticorps circulants se fait côté épidermique [12,13] du (figure 5d).

L'analyse par immunoprécipitation de la réactivité des auto-anticorps sur des extraits protéiques radiomarqués d'épiderme en culture a permis de définir les antigènes cibles de la réponse immunitaire comme étant des polypeptides d'un poids moléculaire de 230 et 180 kDa [14]. L'immunotransfert remplace l'immunoprécipitation pour le diagnostic sérologique de la maladie [15-18] (figure 5e).

• L'antigène de la pemphigoïde bulleuse (BP Ag) est l'antigène des hémidesmosomes le plus anciennement connu. Il est défini grâce à la réactivité des sérums de patients présentant une pemphigoïde bulleuse. L'antigène apparaît dès le troisième mois de vie intra-utérine, et les études phylogéniques ont montré sa présence dans la jonction dermoépidermique cutanée d'espèces aussi éloignées de l'homme que les batraciens. L'antigène BP est présent dans les épithéliums malpighiens stratifiés (peau, lèvres, langue, œsophage; muqueuses buccale, oculaire, vaginale et anale). Il est produit par les kératinocytes de la couche basale épidermique et est polarisé à la face basale de ces cellules en culture. Les études immunochimiques et la caractérisation moléculaire de la cible des autoanticorps des patients souffrant de pemphigoïde bulleuse ont montré qu'il existait deux antigènes de la pemphigoïde bulleuse: BP Ag 1 BP(230 kDa) Ag 2 et (180 kDa) [19-22]. BP Ag 1 et 2 sont codés par deux gènes différents non homologues, présents chez l'homme, respectivement sur le bras court du chromosome 6 (BP Ag 1, locus 6p11-12) et sur le bras long du chromosome 10 (BP Ag 2, locus 10q 24.3) [23]. L'ARNm codant pour BP Ag 1 est de 9 kb, celui codant pour BP Ag 2, de 6 kb. Le gène codant pour BP Ag 1 est en copie unique chez l'homme [24], même s'il existe un certain polymorphisme. La séquence en acides aminés de la molécule BP Ag 1, déduite de la séquence en nucléotides de l'ADNc, présente, dans certaines régions, des homologies avec la desmoplakine I; ces régions correspondraient à des sites d'interaction de BP Ag 1 avec les filaments intermédiaires de kératine [25]. La structure de la molécule serait celle d'une hélice α (similaire à celle des filaments intermédiaires) dans la partie centrale de la molécule, flanquée de deux domaines globulaires aux extrémités de la molécule [19]. L'homologie entre les BP Ag 1 humain et murin est supérieure à 80 % et atteint 100 % dans les régions hydrophiles. L'existence de ces régions très conservées entre les deux espèces suggère un rôle fonctionnel important de ces segments qui ont dû subir des contraintes sélectives plus importantes que le reste de la molécule, probablement pour assurer leur présentation correcte à la surface cellulaire. Ces régions très conservées contiennent certainement des déterminants antigéniques de la molécule BP.

Le clonage du gène codant pour BP Ag 2 de 180 kDa a permis de montrer qu'aucune homologie n'existait avec la molécule BP Ag 1 de 230 kDa. BP Ag 2 présente plusieurs

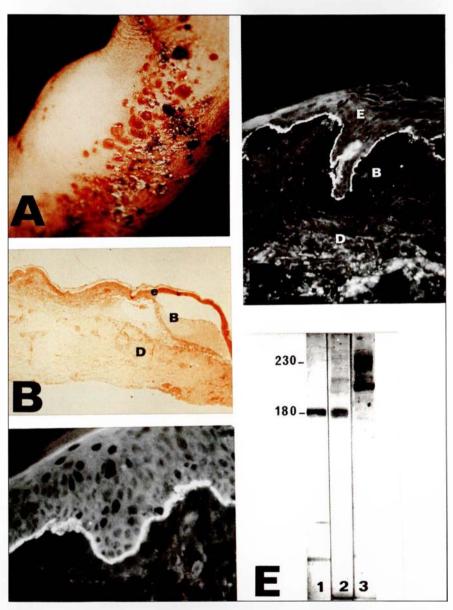


Figure 5. Pemphigoïde bulleuse : aspects anatomo-clinique et immuno-pathologique. A : aspect clinique : bulles tendues hémorragiques et croûtes. B : histologie : bulle sous-épidermique. C : immunofluorescence directe sur peau inflammatoire péribulleuse : dépôt d'IgG. D : immunofluorescence indirecte sur peau humaine normale dissociée au NaCl 1 M. Les anticorps du patient se fixent sur la partie épidermique de la membrane basale. E : analyse de la réactivité des sérums de patients sur un extrait de kératinocyte en culture par immuno-empreinte. Les sérums reconnaissent deux antigènes épidermiques de 230 kDa (sérum 3) et 180 kDa (sérums 1 et 2). e ou E : épiderme ; D : derme ; B : bulle.

- 25. Tanaka T, Parry DAD, Klaus-Kovtun V, Steinert PM, Stanley JR. Comparison of molecularly cloned bullous pemphigoid antigen to desmoplakin I confirms that they define a new family of cell adhesion junction plaque proteins. *J Biol Chem* 1991; 266: 12555-9.
- 26. Guidice GJ, Squiquera HL, Elias PM, Diaz LA. Identification of two collagen domains within the bullous pemphigoid autoantigen, BP 180. *J Clin Invest* 1991; 87: 734-8.
- 27. Guidice GJ, Emery DJ, Diaz LA. Cloning and primary structural analysis of the bullous pemphigoid autoantigen BP 180. J Invest Dermatol 1992; 99: 243-50.
- 28. Hopkinson SB, Riddelle KS, Jones JCR. Cytoplasmic domain of the 180 kD bullous pemphigoid antigen, a hemidesmosomal component: molecular and cell biologic characterization. J Invest Dermatol 1992; 99: 264-70.
- 29. Rico MJ, Korman NJ, Stanley JR, Tanaka T, Hall RP. IgG antibodies from patients with bullous pemphigoid bind to localized epitopes on synthetic peptides encoded by bullous pemphigoid antigen cDNA. J Immunol 1990; 145: 3728-33.
- 30. Sugi T, Hashimoto T, Hibi T, Nishikawa T. Production of human monoclonal anti-basement membrane zone (BMZ) anti-bodies from a patient with bullous pemphigoid (BP) by Epstein-Barr virus transformation. J Clin Invest 1989; 84: 1050-5.
- 31. Peyron E, Rousset F, Roche P, Frances V, Banchereau J, Schmitt D, Thivolet J, Nicolas JF. Generation of B cell lines producing human antibodies against skin antigens. J Invest Dermatol 1992; 98: 509A.
- 32. Michalaki H, Staquet M-J, Cerri A, Berti E, Roche P, Machado P, Nicolas JF. Expression of α6β4 integrin in lesional skin differentiates bullous pemphigoid (BP) from epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 204-8.
- 33. Dubertret L, Bertaux B, Fosse M, Touraine R. Cellular events leading to blister formation in bullous pemphigoid. Br J Dermatol 1980; 104: 615-24.
- 34. Michalaki H, Nicolas JF, Kanitakis J, Machado P, Roche P, Thivolet J. T cells in bullous pemphigoid. Presence of activated CD4 + T cells at the basement membrane zone in pre- and peribullous skin. Regional Immunol 1991; 3: 151-5.
- 35. Michalaki H, Nicolas JF, Gaucherand, Thivolet J, Hercend T, Ferradini L. *In situ* preferential usage of Vα8 T cell receptor gene segments in a patient with bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1992; 98:839A.
- 36. Nicolas JF, Michalaki H, Demidem A. Récepteurs à l'antigène des lymphocytes T. In: Thivolet J, Faure M, Schmitt D, eds. Implication dans les dermatoses inflammatoires et auto-immunes. Biologie de la peau. Colloque Inserm, vol. 104. Paris: Éditions Inserm, 1991: 35-50.

caractéristiques, parmi lesquelles la position intracytoplasmique de son extrémité N-terminale, propriété partagée par seulement 5 % des protéines transmembranaires [22]. Une autre caractéristique de BP Ag 2 est de présenter des homologies de séquence avec le collagène, d'où l'hypothèse selon laquelle BP Ag 2 serait un nouveau collagène des épithéliums de revêtement [26]. L'extrémité carboxy-terminale de la molécule porte cette région d'homologie, et sa situation dans le domaine extracellulaire permettrait l'interaction de BP Ag 2 avec les molécules de la matrice extracellulaire [27, 28].

Les antigènes BP sont des constituants des hémidesmosomes des kératinocytes de la couche basale de l'épiderme. Leur localisation précise au sein de la jonction dermoépidermique reste controversée. Les résultats des études moléculaires et ceux de l'immunolocalisation électronique concordent pour l'antigène Bp Ag 2 de 180 kDa, qui apparaît comme une molécule transmembranaire avec une région intracytoplasmique associée aux hémidesmosomes, une région transmembranaire et une région extracellulaire s'étendant dans la lamina lucida [28]. A l'inverse, les résultats sont discordants pour l'antigène Bp Ag 1 de 230 kDa, qui serait uniquement intracellulaire selon les résultats obtenus en immunomicroscopie électronique directe [20], alors que les résultats de l'analyse de la séquence nucléotidique des ADNc sont en faveur de l'existence d'une région intracytoplasmique, d'une région transmembranaire et d'une région extracellulaire [19].

Les recherches actuelles s'orientent vers la mise en évidence des épitopes des deux molécules BP Ag. La majorité (75 %) des sérums des patients contiennent des anticorps anti-BP Ag 1 (230 kDa) d'où son nom d'antigène « majeur ». Ces anticorps réagissent avec des protéines de fusion ou des peptides de synthèse correspondant à la partie carboxy-terminale de la molécule Bp Ag 1 de 230 kDa, suggérant que cette partie contient des résidus fortement immunogènes [20, 29]. L'étude des sites antigéniques potentiels peut aussi être abordée par analyse de l'hydrophilie des différentes régions de la molécule. Trois hexapeptides — en position 391, 730 et 1692 — ont été identifiés, tous en dehors des zones précédemment reconnues comme antigéniques sur la base de la réactivité des sérums des patients [18]. L'antigène de la pemphigoïde bulleuse de 180 kDa (BP Ag 2) est reconnu par un nombre plus faible de sérums, d'où son nom d'antigène « mineur ». Les épitopes antigéniques ont été retrouvés principalement sur la portion extracellulaire de la molécule [27]. Ces résultats soulignent l'existence de nombreux sites immunogènes sur les molécules BP Ag. L'obtention d'anticorps monoclonaux humains anti-BP Ag 1 à partir des lymphocytes B de patients atteints de pemphigoïde bulleuse devrait permettre de préciser le nombre et la nature des épitopes B de cette molécule [30, 31].

Beaucoup d'inconnues persistent : quelle est la répartition relative des deux antigènes BP au sein de l'épiderme ? Si les deux molécules sont transmembranaires, ont-elles pour ligands des molécules identiques et localisées au même niveau de la jonction dermo-épidermique, ou représentent-elles deux structures différentes et complémentaires de l'adhérence de l'épiderme au derme ? Cette dernière hypothèse expliquerait assez bien les différences cliniques et sérologiques observées entre les différentes formes de la maladie. Ainsi, la pemphigoïde bulleuse classique donne des bulles tendues des faces internes des cuisses évoluant spontanément vers la régression sans cicatrices et est associée préférentiellement à la présence d'auto-anticorps anti-BP Ag 1. La pemphigoïde cicatricielle touche les muqueuses oculaire et buccale, et a une évolution cicatricielle suggérant que l'inflammation est plus profondément située dans la jonction dermoépidermique ; les anticorps circulants le plus fréquemment retrouvés sont dirigés contre BP Ag 2 [18]. Il est actuellement trop tôt pour apporter des éléments de réponse à ces questions; en effet, l'analyse biochimique des antigènes de la jonction dermoépidermique ne fait probablement que commencer, et les antigènes cibles de la réponse inflammatoire dans les différentes maladies bulleuses ne sont sans doute pas encore tous caractérisés. Dans ce contexte, et à propos de la pemphigoïde cicatricielle, il est important de signaler la mise en évidence récente, dans trois cas de maladie bulleuse de type pemphigoïde cicatricielle, d'anticorps circulants dirigés contre l'épiligrine, le ligand situé dans la lamina lucida des molécules d'adhérence $\alpha 3\beta 1$ et $\alpha 6\beta$ de la membrane des kératinocytes [8]. Des études complémentaires préciseront la prévalence de ce type d'autoanticorps dans les maladies bulleuses auto-immunes sous-épidermiques. D'ores et déjà, l'épiligrine apparaît comme une molécule immunogène intervenant dans la pathogénie de certaines de ces affections.

• Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des lésions de pemphigoïde bulleuse sont encore inconnus, tant au niveau initial de l'inflammation qu'au niveau tardif de formation de la bulle (figure 6). La bulle résulte de la perte de cohésion entre l'épiderme et le derme, ellemême liée à la destruction de molé-

cules amarrant le pôle basal des kératinocytes à la lame dense. Mais la (les) structure(s) responsable(s) de l'adhérence n'est (ne sont) pas connue(s). Les BP Ag peuvent être en cause, de même que la molécule α6β4 qui leur est associée, ou les complexes α6β4/épiligrine-nicéine et α3β1/épiligrine-nicéine [8, 32]. Les polynucléaires éosinophiles qui constituent le type cellulaire prédominant dans l'infiltrat inflammatoire lésionnel semblent jouer un rôle, et on peut admettre que les enzymes protéolytiques produites par les polynucléaires éosinophiles activés pourraient être responsables de la dégradation du complexe d'adhérence de l'épiderme à la lamina densa [33]. Les étapes initiales de la réponse inflammatoire sont mal connues. Les autoanticorps anti-BP Ag jouent probablement un rôle dans l'initiation de l'inflammation, peut-être par activation du complément et par recrutement et activation secondaire des

éosinophiles et des mastocytes. Mais leur rôle exclusif est peu probable, surtout en raison de l'incapacité des anticorps à transférer la maladie à la souris. Les recherches récentes se sont attachées à apprécier la place de l'immunité cellulaire dans la pathogénie de la maladie. Les lymphocytes T CD4+ de phénotype mémoire activés (CD25+, CD45RO+, HLA-DR+) représentent un contingent notable des cellules de l'infiltrat inflammatoire et sont retrouvés précocement dans les lésions prébulleuses en contact avec la jonction dermo-épidermique [34]. L'étude du répertoire du récepteur T in situ au niveau de la peau lésionnelle chez un patient a permis de montrer l'utilisation préférentielle de certains segments codant pour les régions variables du récepteur T [35, 36]. Ces résultats, s'ils suggèrent un rôle potentiel des lymphocytes T dans le processus de l'inflammation pathogène, méritent d'être confirmés par la

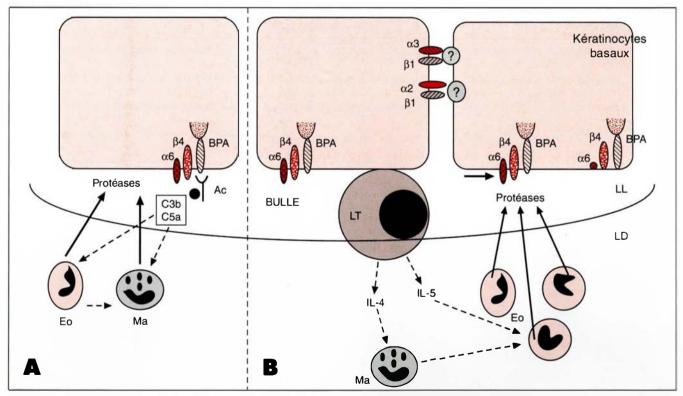


Figure 6. Hypothèses pathogéniques dans la pemphigoïde bulleuse. La théorie anticorps (à gauche) suppose la fixation des auto-anticorps sur les antigènes BP des hémidesmosomes, entraînant une activation du complément, suivie du recrutement de cellules inflammatoires dont des polynucléaires éosinophiles et des mastocytes. La théorie cellulaire (à droite) suppose l'activation de cellules T spécifiques d'antigènes BP, avec production de cytokines inflammatoires aboutissant à l'accumulation de cellules inflammatoires, en particulier polynucléaires éosinophiles. Les deux théories ne sont pas mutuellement exclusives. LT: lymphocyte T; Eo: polynucléaire éosinophile; Ma: mastocyte; BPA: antigène(s) de la pemphigoïde bulleuse; C3b C5a: fragments du complément; Ac: anticorps anti-PB. Pour les autres abréviations, voir légende de la figure 2.

- 37. Rico MJ, Hall RP. Characterization of T cell epitopes encoded by the 230 kD bullous pemphigoid antigen cDNA. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 555A.
- 38. Rico MJ, White LDS, Bartow S, Hall RP. Detection of cross-reactive idiotypes in the serum of patients with bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 809-14.
- 39. Woodley DT, Briggaman RA, O'Keefe EJ, Inman AO, Queen LL, Gammon WR. Identification of the skin basement-membrane autoantigen in epidermolysis bullosa acquisita. N Engl J Med 1984; 310: 1007-13.
- 40. Gammon WR. Epidermolysis bullosa acquisita: a disease of autoimmunity to type VII collagen. *J Autoimmunity* 1991; 4:59-71.
- 41. Camisa C, Sharma HM. Vesiculobullous systemic lupus erythematosus. Report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 924-32.
- 42. Uitto J, Chung-Honet L, Christiano AM. Molecular biology and pathology of type VII collagen. *Exp Dermatol* 1992; 1: 2-11.
- 43. Marsden RA. Linear IgA disease of childhood. In: Wojnarowska F, Briggaman RA, cds. *Management of Blistering Diseases*. Chapmann and Hall medical, 1990: 119-26.
- 44. Wojnarowska F, Marsden RA, Bhogal BS, Black MM. Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid and linear IgA disease of adults. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 792-802.
- 45. Prost C, Colonna De Leca A, Combemale P, Labeille B, Martin N, Cosnes A, Guillaume JC, Venecie PY, Verret JL, Dubertret L, Touraine R. Diagnosis of adult linear IgA dermatosis by immunoelectronmicroscopy in 16 patients with linear IgA deposits. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 39-45.
- 46. Willsteed E, Bhogal BS, Black MM, McKee P, Wojnarowska F. Use of 1M Nacl split skin in the indirect immunofluorescence of the linear IgA bullous dermatoses. *J Cut Pathol* 1990; 17: 144-8.
- 47. Zone JJ, Taylor TB, Kadunce DP, Meter LJ. Identification of the cutaneous basement membrane zone antigen and isolation of antibody in linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *J Clin Invest* 1990; 85: 812-20.
- 48. Thivolet J. A propos de la nosologie des dermatoses bulleuses auto-immunes. *Ann Dermatol Venereol* 1992; 119: 391.

- démonstration de l'existence de lymphocytes T spécifiques des BP Ag chez les patients. Un premier travail a rapporté la réponse proliférative des lymphocytes du sang périphérique de trois patients sur six à des peptides de synthèse 230 kDa correspondant à la région carboxy-terminale [37]. Si ce résultat se confirmait, le rôle pathogène des lymphocytes T dans la formation des lésions cutanées serait fortement consolidé.
- Les recherches actuelles dans le domaine des pemphigoïdes bulleuses s'orientent aussi vers l'étude de la réponse anti-idiotypique [38] chez les patients, qui expliquerait la rémission spontanée des poussées bulleuses après quelques semaines d'évolution, et qui pourrait déboucher sur une thérapeutique immunologique. Par ailleurs, des tests sérologiques diagnostiques utilisant des protéines BP Ag recombinantes et une technique ELISA sont en voie de développement.

Épidermolyse bulleuse acquise-lupus érythémateux bulleux

Le collagène de type VII, constituant principal des fibrilles d'ancrage est l'auto-antigène de l'épidermolyse bulleuse acquise [39]. L'épidermolyse bulleuse acquise est une maladie caractérisée par une séparation dermo-épidermique sous la lamina densa et par l'existence d'anticorps anti-jonction dermo-épidermique spécifiques du collagène de type VII [40]. L'épidermolyse bulleuse acquise est hétérogène sur le plan clinique et comprend schématiquement trois formes cliniques: (1) une forme chronique, proche des épidermolyses bulleuses héréditaires et de la porphyrie cutanée tardive, associant une fragilité cutanée, des bulles posttraumatiques avec des érosions des faces d'extension des membres (genoux, coudes, dos des mains et dos des pieds), et un aspect cicatriciel des lésions avec grains de milium; cette forme est la forme « classique », la première reconnue ; (2) une forme inflammatoire, qui peut mimer la présentation clinique des pemphigoïdes bulleuses avec survenue de bulles spontanées sur base érythémateuse urticarienne pouvant toucher tout le tégument ; (3) une forme proche cliniquement de la pemphigoïde cicatricielle et touchant surtout les muqueuses mais aussi le pôle céphalique.

L'image histologique montre une bulle sous-épidermique. L'immunofluorescence directe met en évidence un dépôt d'immunoglobulines et de composants du complément le long de la jonction dermo-épidermique. Le diagnostic d'épidermolyse bulleuse acquise repose sur une des techniques permettant d'affirmer l'autoimmunisation anti-collagène VII et comportant : (a) la mise en évidence d'anticorps circulants se fixant sur le plancher de peau humaine dissociée par le NaCl 1M; (b) l'analyse de la réactivité des sérums de patients sur un extrait protéique de jonction permettant dermo-épidermique d'identifier comme cible des autoanticorps une molécule de 290 kDa qui correspond à la molécule intacte de collagène de type VII (figure 7); (c) l'immunomicroscopie électronique directe qui montre que le dépôt d'anticorps se localise au niveau des fibrilles d'ancrage. Les auto-anticorps IgG anti-collagène de type VII ne sont pas spécifiques de l'épidermolyse bulleuse acquise. Ils ont été décrits dans le lupus érythémateux systémique avec ou sans éruption bulleuse.

- Le lupus érythémateux bulleux est une forme clinique du lupus érythémateux systémique [41] dans laquelle les patients, en plus de l'existence des signes cliniques du lupus érythémateux systémique et d'anticorps antinucléaires, présentent des lésions bulleuses et des auto-anticorps anticollagène de type VII. L'immunopathologie du lupus bulleux est en tout point similaire à celle de l'épidermolyse bulleuse acquise. Des résultats récents suggèrent que l'autoimmunité vis-à-vis du collagène de type VII dans l'épidermolyse bulleuse acquise et le lupus érythémateux bulleux est contrôlée par les mêmes gènes au sein du complexe majeur d'histocompatibilité [40]. Ces similarités entre les deux affections expliquent les difficultés de classement nosologique de l'épidermolyse bulleuse acquise et du lupus bulleux au sein des lupus érythémateux.
- Le collagène de type VII (de poids moléculaire le plus élevé des collagè-

nes connus: 1 million de daltons), est synthétisé par les kératinocytes et les fibroblastes dermiques. Il est constitué de trois chaînes identiques α1 (VII), qui s'assemblent pour former une triple hélice flanquée de part et d'autre par des domaines globulaires carboxy- et amino-terminaux (revues dans [3] et [42]). Le domaine globulaire amino-terminal est la région la plus antigénique de la molécule, puisqu'il est la cible des autoanticorps circulants anti-collagène VII dans l'épidermolyse bulleuse acquise et que pratiquement tous les anticorps monoclonaux anti-collagène VII actuellement disponibles sont dirigés contre ce domaine et ne reconnaissent pas la triple hélice. Deux monomères de collagène VII s'agrègent entre eux de façon antiparallèle, pour former une structure d'environ 1 micromètre de longueur. Plusieurs dimères s'assemblent latéralement pour former les fibrilles d'ancrage, qui sont donc pratiquement constituées de collagène de type VII pur. Les fibrilles d'ancrage sont amarrées à une extrémité à la lamina densa et à l'autre extrémité aux plaques d'ancrage, qui sont des structures du derme papillaire contenant du collagène de

type IV. Elles forment ainsi un réseau très serré qui arrime la lamina densa au derme superficiel. Ce rôle fondamental dans l'intégrité de la peau est démontré indirectement par l'absence ou la diminution du nombre des fibrilles d'ancrage dans certaines épidermolyses bulleuses héréditaires, caractérisées par une fragilité cutanée avec décollement bulleux sous-épidermique. Dans l'épidermolyse bulleuse acquise, les autoanticorps anti-collagène de type VII induiraient une réaction inflammatoire secondaire à la production de dérivés du complément chimiotactiques, en particulier le C5. Si le rôle des anticorps dans la pathogénie de l'épidermolyse bulleuse acquise inflammatoire avec présence d'anticorps fixés au niveau de la peau lésionnelle et capables d'activer le complément paraît probable, il reste hypothétique dans les formes chroniques classiques qui évoluent sur des années et dans les cas où les anticorps ne fixent pas le complément. Dans ces cas, l'immunité à médiation cellulaire ou des propriétés fonctionnelles des auto-anticorps autres que l'activation du complément pourraient intervenir.

Le clonage du gène codant pour le collagène de type VII et l'analyse de la séquence nucléotidique de la chaîne $\operatorname{pro}(\alpha 1)$ VII ont montré d'intéressantes caractéristiques [42]. Le grand domaine globulaire N-terminal adopterait une conformation β plissée. Trois séquences tripeptidiques RGD et deux séquences DGR ont été identifiées. Celles-ci représenteraient autant de sites de liaison cellulaire de la molécule de collagène. Le segment 5' contient aussi des régions présentant des homologies de séquence avec la fibronectine.

Dermatoses à IgA linéaire (DAL)

Le terme « dermatoses à IgA linéaire » désigne un groupe d'affections hétérogènes sur le plan clinique et immunopathologique, dont la nosologie précise au sein des dermatoses bulleuses auto-immunes reste à préciser. Les dermatoses à IgA linéaire sont des maladies bulleuses sous-épidermiques de l'enfant et de l'adulte, dans lesquelles on retrouve en immunofluorescence directe un dépôt d'IgA à la jonction dermo-épidermique.



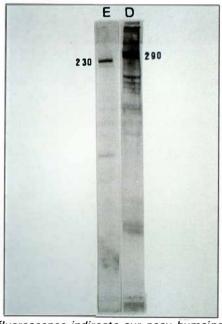


Figure 7. Épidermolyse bulleuse acquise: immunopathologie. (A). immunofluorescence indirecte sur peau humaine normale dissociée au NaCl 1 M. Les anticorps circulants du patient se fixent sur le côté dermique de la membrane basale. (B). Analyse par la technique d'immuno-empreinte de la réactivité du sérum du patient sur un extrait dermique (D); le sérum reconnaît le collagène de type VII de 290 kDa. En comparaison, l'antigène BP de 230 kDa reconnu par le sérum d'un patient porteur de pemphigoïde bulleuse sur un extrait de cellules épidermiques en culture (E).

Chez l'enfant, c'est la plus fréquente des maladies auto-immunes bulleuses sous-épidermiques [43]. Elle débute avant l'âge de 5 ans de façon brutale par l'apparition de bulles tendues disposées en rosettes dans les régions péri-buccale et génitale. La forme observée chez l'adulte peut survenir à tout âge [44].

L'aspect clinique est variable. Certains tableaux sont proches d'une dermatite herpétiforme avec survenue de vésiculo-bulles sur les fesses et dans les zones d'extension des membres. Le plus souvent, la présentation clinique est celle d'une pemphigoïde bulleuse avec atteinte des faces de flexion des membres et du tronc. Enfin, l'atteinte muqueuse buccale et oculaire fréquente peut être au premier plan et suggérer un diagnostic initial de pemphigoïde cicatricielle. Le traitement repose sur la dapsone (Disulone®). Chez l'enfant, comme chez l'adulte, le diagnostic repose sur l'immunopathologie, qui retrouve un dépôt d'IgA exclusif ou prédominant. A l'hétérogénéité des tableaux cliniques correspond une variabilité du niveau de clivage de la jonction dermo-épidermique et de l'antigènecible des auto-anticorps. Les anticorps de type IgA peuvent être retrouvés dans la lamina lucida (site du dépôt des anticorps IgG dans la pemphigoïde bulleuse), sous la lamina densa (site du dépôt des anticorps IgG dans l'épidermolyse bulleuse acquise) ou donner un marquage combiné des deux zones [45]. Les antigènes cibles des auto-anticorps ne sont pas connus, en particulier à cause du taux faible voire nul, dans cette affection, d'anticorps circulants anti-jonction dermo-épidermique susceptibles d'être utilisés pour la caractérisation biochimique de l'antigène par immunoprécipitation. Pour certains il s'agit d'un antigène épidermique (ou encore dermique) spécifique de la maladie [46, 47]. D'autres considèrent que les dermatoses à IgA linéaire ne sont en fait que des variants isotypiques de dermatoses à IgG plus classiques. Ainsi, il y aurait des pemphigoïdes bulleuses à IgA (dépôt d'anticorps dans la lamina lucida) et des épidermolyses bulleuses acquises à IgA (dépôt d'anticorps au niveau de la sublamina densa). Le fait qu'un patient produise des IgA, et non pas des IgG spécifiques d'un même antigène, dépendrait de facteurs immunitaires propres, et en particulier de la production de cytokines capables d'induire la commutation isotypique IgG (IL-10) ou IgA (IL-5). Les études en cours devraient permettre d'atteindre un consensus au cours des prochaines années.

Conclusion

Les progrès réalisés ces dix dernières années ont permis de connaître les antigènes cibles de la réponse inflammatoire dans les dermatoses bulleuses auto-immunes, de cloner les gènes correspondants et de commencer à appréhender l'organisation supramoléculaire de la jonction dermo-épidermique. Le diagnostic sérologique de ces affections ainsi que leur nosologie se précisent [48].

Les études en cours visent à apprécier les mécanismes immunologiques aboutissant à la formation des lésions. La meilleure compréhension de la pathogénie de la pemphigoïde bulleuse, de l'épidermolyse bulleuse acquise et des dermatoses à IgA linéaire est en effet indispensable au développement de nouveaux traitements immunologiques. L'avenir devrait permettre le développement d'une immuno-intervention spécifique d'antigène

Remerciements

Nous remercions, pour leur aide dans la réalisation de ce travail, nos collègues de l'Inserm U. 346 et de la clinique dermatologique: Martine Gaucherand, Pascale Roche, Jean Kanitakis (crédit pour la figure 1), Marie-Jeanne Staquet et Yves Sarret.

Nos remerciements vont aussi — pour leur aide dans notre recherche sur les maladies auto-immunes bulleuses de la jonction dermo-épidermique — à Jacques Banchereau, Françoise Rousset et Dominique Blanchard (laboratoires Schering-Plough, Dardilly); Jean-Pierre Magaud et Jean-Pierre Rouault (laboratoire de biologie moléculaire, hématologie, pavillons E bis, hôpital E.-Herriot, Lyon); Michel Jolivet et Glaucia Baccala (laboratoires BioMérieux, Lyon) et Marek Haftek (Inserm U. 346, Lyon).

Summary

Recent advances in acquired diseases affecting the dermoepidermal junction

The dermoepidermal junction (DEI) is a supramolecular structure between the epidermis and the dermis. Its importance in the integrity of the skin is evidenced by the numerous inherited and acquired diseases which affect the DEJ and lead to subepidermal bullous disorders. Considerable progress has recently been made in the characterization of the molecules which constitute the basement membrane zone and of receptor/ligand interactions at the DEJ. Some molecules appear critical for the adhesion of the epidermis to the dermis since a genetic alteration in their structure or an autoimmune reaction directed to these molecules ultimately lead to dermal epidermal split and bullae formation. In respect to acquired bullous disorders, three molecules of the DEJ (bullous pemphigoid antigens (BP Ag 1 and BP Ag 2), collagen type VII and epiligrin/niceine) have been shown to be antigenic and are the targets of patients autoantibodies in three distinct diseases affecting the DEJ, namely bullous pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita and cicatricial pemphigoid. The better understanding in the molecular basis of acquired blistering skin diseases has already allowed the improvement of the diagnostic procedures and new insights in the nosology of this group of dermatoses.

TIRÉS A PART

J.-F. Nicolas.