



UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Projet de Fin d'Etudes

Licence Sciences & Techniques
Sciences Biologiques Appliquées et Santé
(LST - SBAS)

L'intérêt de l'immunofluorescence directe dans le diagnostic de dermatoses bulleuses

Présenté par : GHAYTA ES-SHIMDI

Encadré par : Pr. OMAR EL FARRICHA

Pr. LAYLA TAHIRI EL OUSROUTI

Soutenu le : 04/07/2022

Devant le jury composé de :

- **Pr. OMAR EL FARRICHA**
- **Pr. LAYLA TAHIRI EL OUSROUTI**
- **Pr. EL ABIDA KAOUAKIB**

Stage effectué au : Laboratoire d'anatomie pathologique, CHU Hassan II Fès

Année universitaire 2021-2022

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à dire que ce projet fin d'étude n'aurait pas été possible sans la contribution d'un groupe de personnes composé essentiellement par les professeurs qui nous ont enseigné et nous ont donné des meilleures expériences.

Je tiens à remercier vivement mon encadrant de la FST **Pr. EL FARRICHA OMAR** d'avoir mis à ma disposition ses connaissances, ses expériences, et ses précieux conseils.

Je veux adresser mes remerciements au **Pr. EL ABIDA KAOUAKIB**, d'une part d'avoir accepté de juger à mon travail d'autre part pour ces efforts déployés pour assurer une bonne formation.

Je tiens à adresser mes chaleureux remerciements à mon encadrante de stage **Pr. LAYLA TAHIRI EL OUSROUTI**, en premier pour ses orientations et son soutien au cours de ce stage au laboratoire d'anatomie-pathologie du CHU Hassan 2 Fès, leur confiance et ses conseils.

Mes vifs remerciements également à **Mme. IMANE FADLLAH** pour son accompagnement tout au long de ma période du stage.

J'exprime ma profonde gratitude à la direction de la faculté des sciences et techniques de Fès. Ainsi qu'à tout le corps professoral et administratif pour ces années de formation enrichissantes.

Dédicaces

A mes chers parents :

Je dédie ce travail en premier du fond de cœur à mes chers parents : JAMAA HABIBI et BOUCHTA ES-SHIMDI, qui m'ont donné tout l'amour et la confiance nécessaire pour terminer mes études.

Vraiment, il n'y a rien qui puisse exprimer mon amour et mes sentiments pour vous, j'espère que Dieu vous protège et vous accorde une bonne santé.

A toutes les personnes qui m'ont aidé :

Je profite d'abord de l'occasion pour remercier mes frères et tous les membres de ma famille qui m'ont soutenu tout au long de ces années, mes professeurs et mes amis pour tout ce qu'ils m'ont donné en encouragement et en soutien.

Liste des abréviations :

AC: Anticorps

AG: Antigènes

AI : Auto-immuns

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdiens

C3 : Fraction C3 du complément

DB : Dermatoses bulleuses

DBAI : Dermatoses bulleuses auto-immuns

DBNAI : Dermatoses bulleuses non auto-immuns

DBIE : Dermatoses bulleuses intra-épidermiques

DBSE : Dermatoses bulleuses sous-épidermiques

Dsc: Desmocollines

Dsg: Desmoglèines

DP : Desmoplakines

ENV : Envoplakine

FTIC : Isothiocyanate de fluorescéine

HES : Hématoxyline-éosine-safran

Ig : Immunoglobulines

IFD : Immunofluorescence directe

JDE : Jonction dermo-épidermique

PNE: Polynucléaires éosinophiles

PNN: Polynucléaires neutrophiles

PL: Plectine

PK: Plakoglobine

PPL: Périplakine

RITC: Isothiocyanate de Rhodamine

UV: Ultra Violette

Liste des figures :

Figure 1 : Organisation moléculaire de desmosomes.....	page 3
Figure 2: Jonction dermo-épidermiques.....	page 4
Figure 3 : Technique d'immunofluorescence directe.....	page 5
Figure 4 : Aspect histologique de pemphigus vulgaire.....	page 8
Figure 5 : IFD de pemphigus vulgaire. Dépôts d'Ig G en maille de filet dû à la fixation des anticorps antidesmogléine 3.....	page 9
Figure 6: Histologie de pemphigus végétant.....	page 9
Figure 7: Aspect IFD d'un pemphigus érythémateux.....	page 10
Figure 8 : Pemphigus foliacé.....	page 10
Figure 9 : Aspect de pemphigus paranéoplasique.....	page 11
Figure 10 : Manifestation buccale de pemphigus paranéoplasique.....	page 11
Figure 11 : Marquage fluorescent avec C3 interkératinocytaire supra basal et linéaire tout la longueur de la jonction dermo-épidermique.....	page 11
Figure 12 : Aspecte histologique de pemphigus à IgA linéaire.....	page 12
Figure 13 : Dépôts d'IgA au niveau de la membrane basale.....	page 12
Figure 14: Bulles tendues sur base érythémateuse (face interne de la cuisse).....	page 13
Figure 15 : l'IFD de Pemphigoïde bulleuse.....	page 13
Figure 16 : Pemphigoïde cicatricielle, atteinte oculaire.....	page 14
Figure 17 : Aspect histologique d'épidermolyse bulleuse acquise.....	page 15
Figure 18 : Aspect en IFD d'épidermolyse bulleuse acquise	page 15
Figure 19 : Aspect de la bande lupique.....	page 16
Figure 20 : Histologie d'une dermatite herpétiforme.....	page 16

Figure 21: Appareil histokinette de la déshydratation.....	page 20
Figure 22 : Appareil d'inclusion dans la paraffine.....	page 21
Figure 23: Coupe au microtome.....	page 21
Figure 24: Répartition des dermatoses bulleuses selon le sexe.....	page 24
Figure 25: Répartition de dermatoses bulleuses selon l'âge.....	page 24
Figure 26: Les aspects cliniques des bulles des DB.....	page 26
Figure 27: Histogramme de pourcentage de la présence de prurit et l'atteinte muqueuse des patients.....	page 26
Figure 28: Répartition de l'examen d'IFD selon les cas négatifs et positifs.....	page 28
Figure 29: Répartition des DB en DBAI et DB non AI.....	page 30

Liste de tableaux :

- Tableau 1:** La répartition des dermatoses bulleuses sur le corps des patients.....page 25
- Tableau 2:** Les sites de clivage.....page 28
- Tableau 3 :** Classifications des DBAI avec les AC indiqués dans l'examen IFD et leurs aspects.....page 29
- Tableau 4 :** Aspect en IFD les AC indiqués selon l'étude de *CEDEF*.....page 29
- Tableau 5:** Les nombres des cas traité pour chaque sous classe de DBAIpage 30
- Tableau 6 :** Tableau des cas traités de dermatoses bulleusespage 31

Table des matières :

Introduction :	1
Généralités :	2
I) Rappel du système de jonction cutanée	3
II) Principe et technique de l'immunofluorescence directe (IFD).....	4
III. Généralité sur les dermatoses bulleuses	6
1) Définition de dermatoses bulleuses	6
2) Physiopathologie	6
3) Histopathologie.....	6
4) Classification de dermatoses bulleuses	7
Matériel et méthodes	17
I) Matériel :	
• Dossiers des patients	18
• Prélèvements tissulaires.....	18
II) Méthodes d'étude :	
• Examen histologique	18
• Immunofluorescence directe.....	21
Résultats et discussion	22
I) Caractéristiques générales.....	23
• le sexe	
• l'âge	
II) Caractéristiques cliniques	24
III) Caractéristiques histologiques	25
IV) L'examen de l'immunofluorescence directe.....	27
V) Diagnostic retenu.....	28
Conclusion	31
Références	32

Introduction

Les dermatoses bulleuses (DB) sont un groupe de maladies très diverses. Elles sont divisées en dermatoses bulleuses auto-immunes liées à la production d'auto-anticorps qui entraînent une altération de la fonction de leurs cibles antigéniques (protéines de la jonction cutanée) et non auto-immuns. Elles sont de pronostics variables et parfois péjoratifs [1].

L'immunofluorescence directe (IFD) est une technique de microscopie permet la détection des complexes immuns et des immunoglobulines par le dépôt d'un anticorps spécifique conjugué à la fluorescéine pour un antigène donné sur une coupe de biopsie. [2]

Cette technique permet l'approche diagnostique et pathogénique des dermatoses bulleuses, et aussi de distinguer entre dermatoses bulleuses auto-immuns (DBAI) et non auto-immuns (DBNAI) par la suite elle différencie entre les différentes classes de dermatoses bulleuses auto-immunes selon la nature des anticorps présents et le site du clivage, où on distingue entre deux grandes classes, à savoir les DBAI sous-épidermiques s'appellent pemphigoïde, dans ce cas on a perte de l'adhésion entre le derme et l'épiderme, à cause d'une altération des constituants de la jonction dermo-épidermique (JDE) par attaque des auto-anticorps, et les DBAI intra épidermiques qui s'appellent pemphigus où l'altération des desmosomes entraîne une perte de la cohésion entre les kératinocytes (acantholyse). [1, 3, 18]

Notre étude a pour but de préciser l'intérêt de l'immunofluorescence directe dans le diagnostic des dermatoses bulleuses à partir d'une étude rétrospective, descriptive des données cliniques, anatomopathologiques de 80 patients atteints de dermatoses bulleuses diagnostiquées au service d'anatomie-pathologique du CHU Hassan 2 de Fès.

Généralités

I) Rappel système de jonction cutanée

La peau est un organe complexe morphologiquement et chimiquement, recouvrant les cavités naturelles de l'organisme, représentant un tiers de poids corporel de l'organisme, formée successivement depuis la surface par trois couches : l'épiderme qui se compose essentiellement par des cellules kératinocytes, le derme qui regroupe des cellules fibroblastiques et sanguines et hypoderme qui présente sous forme d'une couche grasseuse. L'adhésion de cet organe assuré par un système des jonctions qui dispersait à chaque endroit de la peau et en trouve [4, 5, 6]:

➤ **Les desmosomes** : sont des jonctions d'encrage permettent la liaison entre les kératinocytes, formée par l'association entre deux plaques desmosomes par des protéines d'adhésions (les desmoglénines (Dsg) ou les desmocollines (Dsc) ce qui est montré dans la figure 1:

- les desmoglénines (Dsg) ou les desmocollines (Dsc) : sont des glycoprotéines transmembranaires, forment le complexe desmogle calcium dépendantes, les Dsg peuvent prendre quatre formes (Dsg1, 2, 3 et 4), subdivisées en trois régions : région extracellulaire organisée en cinq domaines (EC1 à EC5), région transmembranaire et intra cytoplasmique

- les plaques desmosomales : formées par des protéines cytosoliques, la plectine (PL), les plakines (desmoplakines (DP)), l'envoplakine (ENV), la plakoglobine (PG) et la périplakine (PPL)). [7]

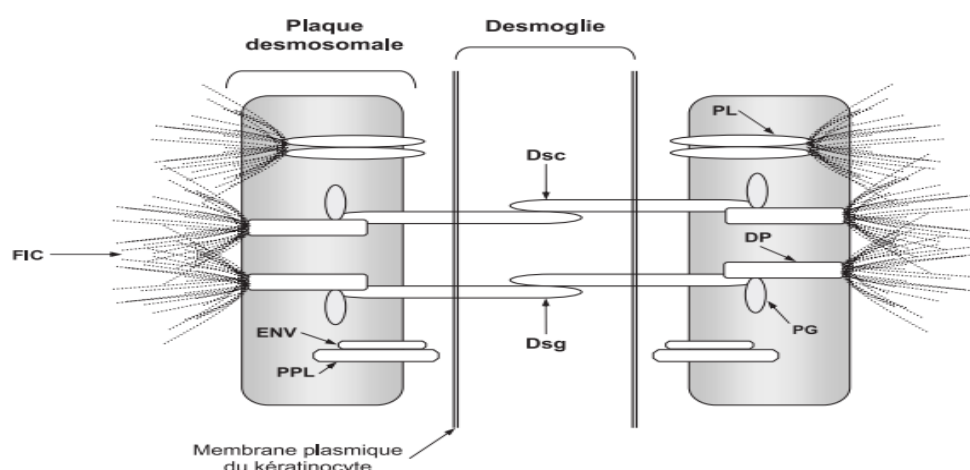


Figure 1 : Organisation moléculaire du desmosomes

➤ **Le système de jonctions dermo-épidermiques (JDE):** est un système moléculaire complexe qui assure l'adhésion entre l'épiderme et le derme, sous forme des replis (les papilles dermiques), à côté de l'épiderme les kératinocytes sont fixé à la membrane basale de l'épiderme qui est composé par deux lames (lamina dansa, lamina lucida) grâce à un complexe hémidesmosome–filament d'ancrage, de côté du derme les fibres dermique sont accrochées à la membrane basale par des fibres d'ancrages. [7, 8]

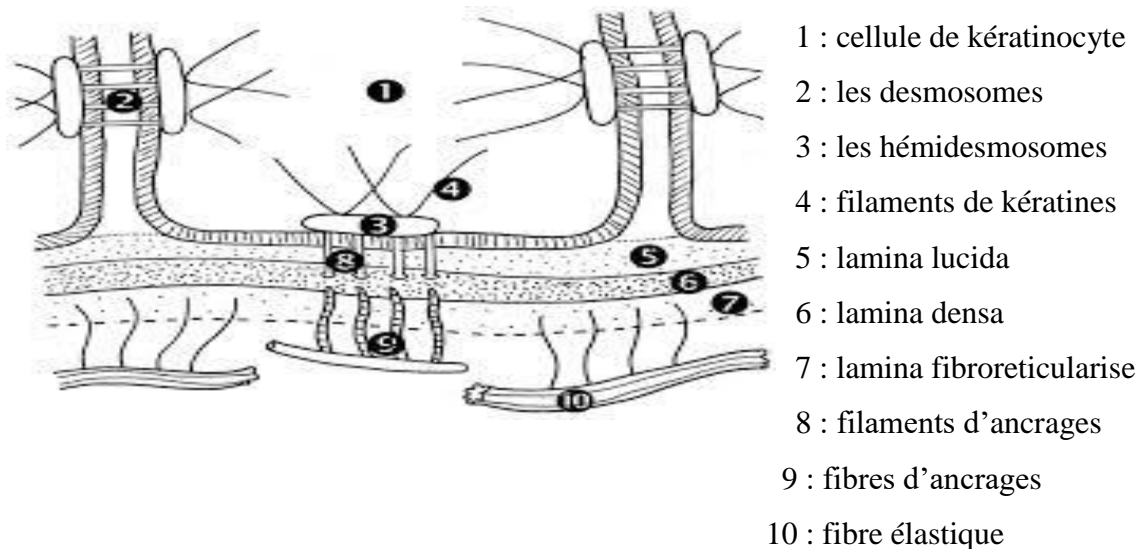


Figure 2: Jonctions dermo-épidermiques

II) Principe et technique de l'immunofluorescence directe:

Définition :

L'immunofluorescence directe (IFD) est une technique de marquage, consiste à révéler des complexes immuns dans des structures cellulaires ou tissulaires, basée sur l'application des anticorps (AC) spécifiques conjugués à de la fluorescéine pour des antigènes (AG) (immunoglobuline (Ig), complément ou fibrine) donnés qui rendus fluorescent par le couplage a un fluorochrome (9 ,10). Ce fluorochrome pouvant être soit de l'isothiocyanate de fluorescéine (FTIC) ou de l'isothiocyanate de Rhodamine (RITC).

Les anticorps utilisés révélés en routine sont : les IgA, les IgG, les IgM et les C3 [17]

Principes de la réaction d'immunofluorescence directe (IFD) cutanée :

L'IFD cutanée fait intervenir deux facteurs principaux : les motifs antigéniques recherchés sur la biopsie cutanée et les anticorps spécifiques marqués qui servent à leurs identifications [11] :

- Les antigènes recherchés à l'IFD (épitopes) : sont des molécules qui normalement absentes dans la peau normale, peuvent être des immunoglobulines (Ig), des compléments ou de fibrine, dirigés contre des auto-antigènes forment des complexes immuns. [12]

- Les anticorps (AC) spécifiques (paratopes) : sont des glycoprotéines qui se fixent sur les AG contre lesquels ils sont produits d'une manière très spécifique avec une très grande affinité grâce à la partie hypervariable d'AG. [12]

Il existe deux types d'AC : polyclonaux et monoclonaux. Les AC monoclonaux généralement obtenus par la technique des hybridomes par la fusion d'une cellule myélomateuse avec un lymphocyte B d'animale immunisé (exemple : les souris), ce type est monospécifique c'est-à-dire reconnaissant un seul épitope. Les AC polyclonaux obtenus par la purification de sérum des animaux (lapins, chèvre) après des injections répétées d'antigène purifié, cette technique simple et rapide mais ne donne pas des réactifs totalement homogènes et pas parfaitement reproductible. [13, 14]

Les marqueurs fluorescents : sont des substances émettant des rayonnements fluorescents sous l'effet d'une excitation par la lumière ultraviolette (UV), se font par un couplage de manière covalente à l'anticorps spécifique. Les deux fluorescents les plus utilisés sont l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC) qui donne des rayonnements jaunes (517 nm), et l'isothiocyanate de rhodamine (RITC) qui donne des rayonnements rouge orangé (580 nm). [15]

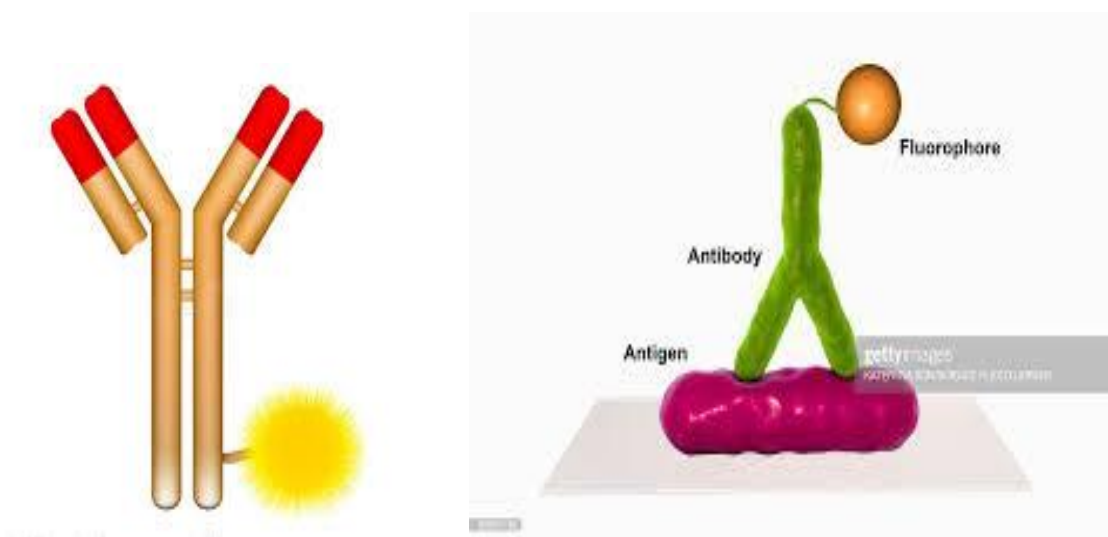


Figure 3 : Technique d'immunofluorescence directe

III) GENERALITES SUR LES DERMATOSES BULLEUSES :

1) Définition de dermatoses bulleuses :

Les dermatoses bulleuses sont un ensemble hétérogène de maladies très diverses, peu fréquentes et à pronostic variable, parfois péjoratifs. Elles sont secondaires à une attaque des différents composants de la peau: l'épiderme, la jonction dermo-épidermique (JDE) ou le derme. Leurs étiologies sont multiples, héréditaires ou d'acquisitions, à l'avant-garde. Y compris la toxidermie et les affections auto-immunes. Le diagnostic est d'habitude basé sur l'examen clinique, histologique et plus souvent complété par l'examen immunologique. Les formes étendues, de pronostic spontanément péjoratif, requièrent l'initiation d'un traitement symptomatique rigoureux associé à un traitement précis. [1, 3]

2) Physiopathologie :

DBAI : sont liées à la production des auto-anticorps dirigés contre les protéines qui lient les kératinocytes les uns aux autres (desmosomes interkératinocytaires) ou bien qui lient l'épiderme au derme c'est-à-dire l'atteinte des différents composants de la JDE (filaments d'ancrages à la membrane basale, les hémidesmosomes, la lame dense et les fibrilles d'ancrages) On parle de la modification de ces différents systèmes d'adhérences secondaires à la liaison des auto-anticorps qui sont à l'origine de la formation de bulle. [16]

DBNAI : Ce type est généralement provoqué par une prise médicamenteuse (exemple : sulfamides, AINS) ou l'exposition à un agent soit physique (érythème actinique, photophytophthodermatose) ou chimique (piqûre d'insecte). En peut avoir aussi des mutations des gènes codants les différentes protéines de la JDE. [18]

3) Histopathologie :

Il existe une conformité relativement bonne entre l'apparence clinique d'une bulle récente et son type histologique en fonction du niveau de clivage. [20, 18]

Généralement le site de clivage peut être localisé entre le derme et l'épiderme, formé les dermatoses bulleuses sous-épidermiques (DBSE) ou bien à l'intérieur de l'épiderme, formé les dermatoses bulleuses intra épidermique (DBIE). [16]

4) Classification des dermatoses bulleuses :

Les dermatoses bulleuses divisées en deux grandes familles à savoir les dermatoses bulleuses auto-immunes et non auto-immunes en majorité selon la présence ou l'absence des auto-anticorps au niveau de tissu cutané.

Autre classification basée sur les localisations des dépôts d'AC sur la biopsie cutanée pour distinguer entre différentes classes des DBAI, et on trouve les dermatoses bulleuses intra-épidermiques (pemphigus) où les AC attaquent les protéines desmosomes au niveau de la couche épidermique entre les kératinocytes, et les dermatoses bulleuses sous-épidermiques (Pemphigoïde) ou jonctionnelles où les AC dirigés contre les protéines de la JDE. [21]

4.1) Les dermatoses bulleuses auto-immunes

DBAI intra-épidermiques (pemphigus)

La classification initiale du pemphigus est basée sur la distinction entre deux formes principales, dépend la profondeur du clivage intra-épidermique: pemphigus profonds et pemphigus superficiels, et pour la distinction entre différentes sous-classes en baser sur les types anatomocliniques des lésions et aussi l'identification entre les différents antigènes cibles reconnus par les AC. [22, 23]

Trois grandes formes sont actuellement individualisées :

- ❖ pemphigus profonds : -Pemphigus vulgaire.
 - Pemphigus végétant.
- ❖ pemphigus superficiels: - Pemphigus érythémateux (séborrhéique).
 - Pemphigus foliacé.
- ❖ Formes particulières : - Pemphigus paranéoplasique.
 - Pemphigus induit médicamenteux.
 - Pemphigus à IgA linéaire

❖ Pemphigus profonds :

✓ Pemphigus vulgaire :

- Aspect clinique :

Atteinte muqueuse : il commence par des lésions muqueuses dans un tiers des cas, l'atteinte buccale est la plus répartie où on trouve des bulles fugaces rapidement disparaissent et laissent place à des érosions.

Atteinte cutanée : apparaît plusieurs mois ou semaines après l'atteinte muqueuse, caractérisée par la formation des bulles flasques à contenu clair. [24, 25]

- Aspect histologique : Présence d'un clivage intra-épidermique localisé le plus souvent au-dessus de la couche basale de l'épiderme, où les kératinocytes sont séparés les uns des autres ce qui est montré dans la figure 6 [26]

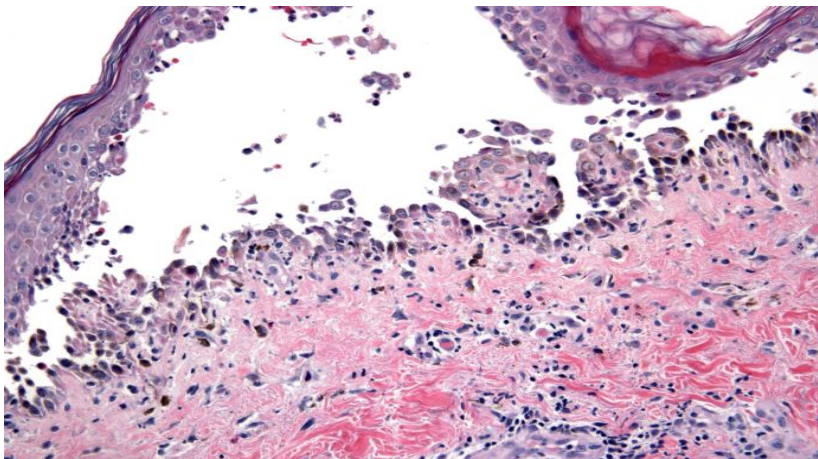


Figure 4: Aspect histologique de pemphigus vulgaire

- Aspect en IFD : dépôts d'IgG et/ou C3 au niveau des membranes cytoplasmiques des kératinocytes sous forme de « mailles d'un filet » dirigés contre les desmoglénines 3. (figure 7) [27]

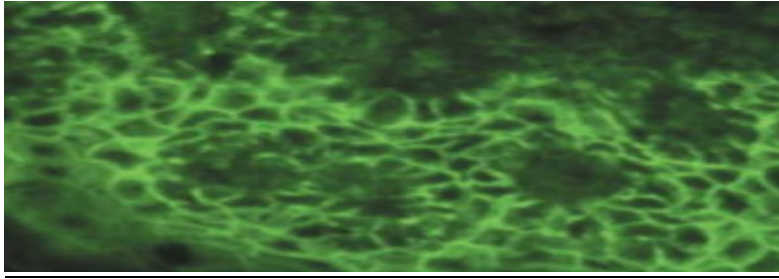


Figure 5: IFD de pemphigus vulgaire. Dépôts d'Ig G en maille de filet dû à la fixation des anticorps antidesmogléine 3.

✓ **Pemphigus végétant :**

- Aspect clinique : considéré comme une forme clinique rare du pemphigus vulgaire, localisé surtout au niveau des grands plis, et formée des lésions végétant. [25]

- Aspect histologique : la présence des bulles intra épidermiques avec une acantholyse. (Figure 8) [28]

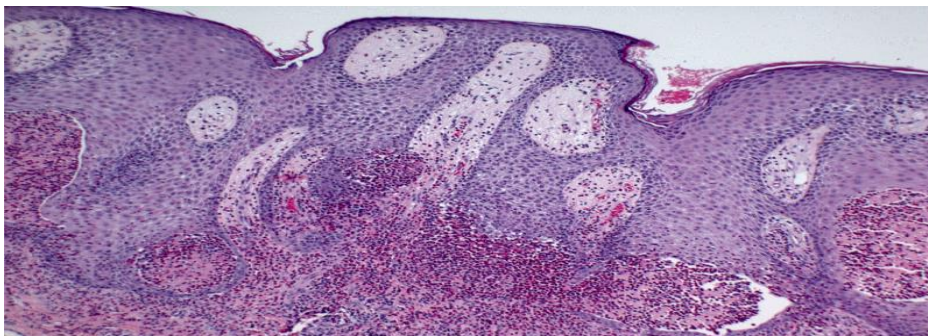


Figure 6: Histologie de pemphigus végétant

- Aspect en IFD : comme les pemphigus vulgaires, dépôts des AC sous forme de « mailles d'un filet ». [25]

❖ **Pemphigus superficiels :**

✓ **Pemphigus érythémateux (séborrhéiques) :**

- Aspect clinique : combinant des aspects cliniques et biologiques de pemphigus et de lupus, les lésions bulleuses ou post-bulleuses sont souvent absentes et remplacées par des plaques érythémateuses squameuses et croûteuses bien limitées. [29, 30]

- Aspect histologique : présence d'une fente acantholytique sous cornée ou dans la couche granuleuse avec un infiltrat inflammatoire du derme superficiel. (figure 9) [31]

- Aspect en IFD : caractérisé par un IFD comme pemphigus : dépôts des IgG et C3, mais dans des rares cas, ces dépôts épargnent les couches profondes de l'épiderme et se situent au niveau de la superficielle. [29, 30]

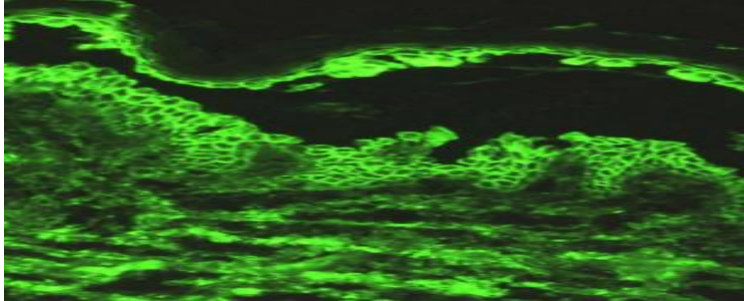


Figure 7: Aspect IFD d'un pemphigus érythémateux

✓ **Pemphigus foliacé :**

- Aspect clinique : caractérisé par la présence des bulles très superficielles qui sont rapidement remplacées par des érosions croûteuses, et parfois cerné d'un érythème.

- Aspect histologique : initialement caractérisé par un clivage intra épidermique acantholyse, sous la couche cornée ou granuleuse, puis il apparaît une para kératose associée à un œdème interkératinocytaires avec la présence d'un infiltrat dermique. [32]

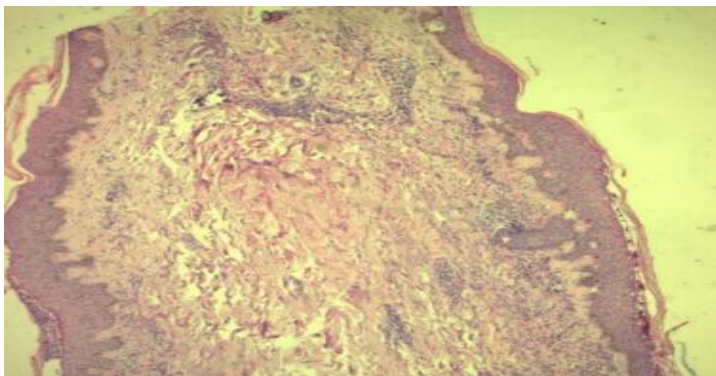


Figure 8 : Pemphigus foliacé

- Aspect en IFD : La présence des dépôts d'AC dirigés contre des antigènes à surface des kératinocytes (la desmogleine1). [32]

❖ **Formes particulières :**

✓ **Pemphigus paranéoplasique :**

-Aspect clinique : Se caractérise généralement par des ulcérations muqueuses sévères, morphologiquement semble aux pemphigus, de Pemphigoïde bulleuse et d'érythèmes polymorphes. Elles commencent par des érosions buccales [33, 34]. (figure 11) [3]



Figure 9: Aspect de pemphigus paranéoplasique

- Aspect histologique : les plus souvent on remarque la présence des acantholyse supra basale et parfois superficielle associées à des signes de souffrances kératinocytes [33, 34]. (figure 12) [35]

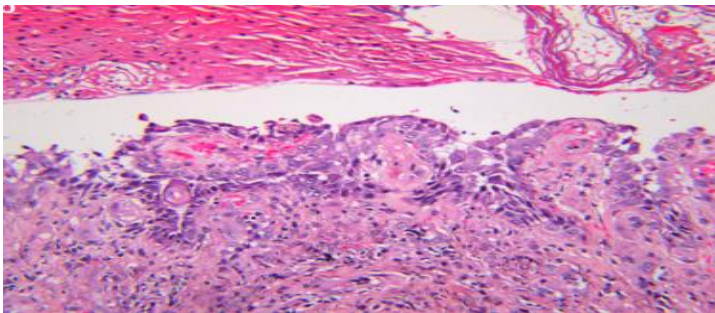


Figure 10: Manifestation buccale de pemphigus paranéoplasique

- Aspect en IFD : aspect de l'IFD montre des dépôts des IgG /C3 interkératinocytaires supra basale et ou niveau de la jonction dermo –épidermique. [33, 34] (figure 13) [35]

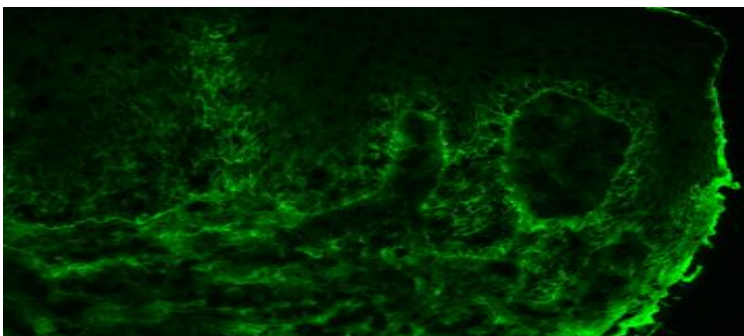


Figure 11: Marquage fluorescent avec C3 interkératinocytaire supra basal et linéaire le long de la jonction dermo-épidermique

✓ **Pemphigus induit par médicaments:**

- Aspect clinique : induit par une prise médicamenteuse (Ampicilline Amoxicilline Céfalexine), évolue comme les pemphigus superficiels. L'atteinte muqueuse est très rare. [36]

- Aspect histologique : le niveau de clivage peut varier d'une lésion à une autre pour le même patient, d'un aspect en « motte ». [36]

- Aspect en IFD : IFD par un antidesmogléine montre un marquage normal, en « résille » et à l'arrêt du médicament inducteur le marquage devient anormal, en « maille ». [36]

✓ **Pemphigus à IgA :**

- Aspect clinique : caractérisé par une éruption maculo-papuleuse, et la présence des bulles tendus avec des érosions post bulleuses des extrémités. [37, 38, 39]

- Aspect histologique : présence des pustules intra-épidermiques, situées au niveau de l'épiderme profond, et parfois présence d'un large décollement superficiel. [37, 38, 39] (figure 14) [40]

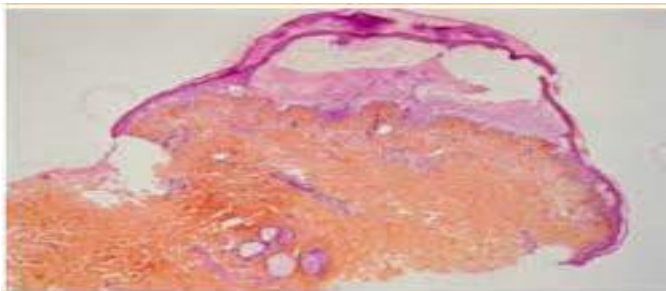


Figure 12 : Aspect histologique de pemphigus à IgA linéaire

- Aspect en IFD : dépôt d'IgA longe de la membrane basale. (figure 15) [39]

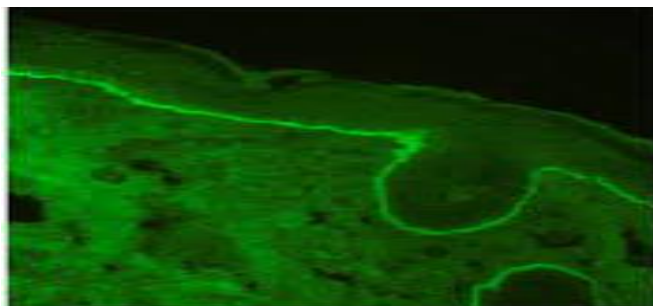


Figure 13 : Dépôts d'IgA au niveau de la membrane basale

✚ **DBAI sous-épidermiques ou jonctionnelles (Pemphigoïde)**

❖ **Pemphigoïde bulleuse** : Il s'agit de la dermatose bulleuse auto-immune la plus courante et représente 70% de DBAI sous-épidermiques. Touchent les personnes de plus de 70 ans, et exceptionnellement toucher les enfants. [41, 42]

-Aspect clinique : caractérisé par la présence des bulles de grandes tailles tendues à contenus claires sur une base érythémateuse, où majorité on marque le prurit. Elles sont localisées le plus souvent: au niveau des faces de flexions des membres, la face antéro-interne des cuisses et l'abdomen et la racine des membres, et l'atteinte muqueuse est rare. (figure 16) [43]



Figure 14: Bulles tendues sur base érythémateuse (face interne de la cuisse)

-Aspect histologique : l'examen des bulles montre un clivage au niveau de la JDE sans acantholyse, contenant des éosinophiles, avec un infiltrat inflammatoire polymorphe.

-Aspect en IFD : l'examen d'une peau péri-lésionnelle en majorité montre des dépôts linéaires d'IgG ou/et C3 au niveau de la membrane basale de l'épiderme dirigés contre les protéines des plaques hémidesmosomales et une protéine qui entre dans la composition des filaments d'ancrage, (figure 43) [43]

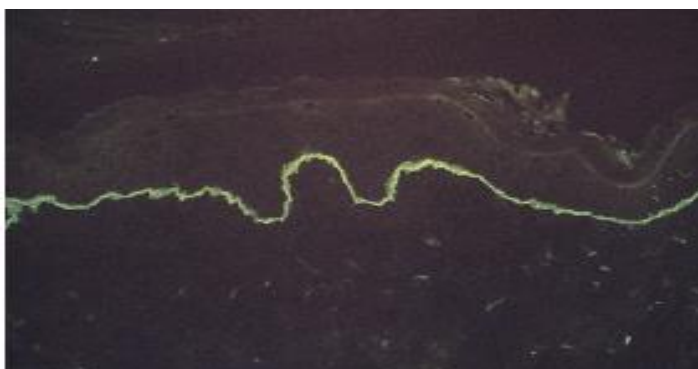


Figure 15 : l'IFD de Pemphigoïde bulleuse

❖ **Pemphigoïde gestationnelle (gravidique, herpès gestationis)** : il s'agit d'une maladie très rare touchent les femmes enceintes au 3^{ème} trimestre de la grossesse et guérissant habituellement après l'accouchement.

-*Aspect clinique* : caractérisé par un prurit intense au départ pendant le 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de la grossesse. [44, 45]

-*Aspect histologique* : aspect d'un clivage au niveau de la JDE, avec un infiltrat inflammatoire dermique riche en PNE et lymphocytes. [44, 45]

- *Aspect en IFD* : présence des dépôts linéaires d'IgG et/ou C3 au niveau de la membrane basale de l'épiderme, sont dirigés contre une protéine de filaments d'ancrage. [44, 45]

❖ **Pemphigoïde Cicatricielle (Pemphigoïde des muqueuses)**: est une maladie bulleuse rare qui touche fréquemment les muqueuses buccales et oculaires.

-*Aspect clinique* : présence de bulles buccales ou oculaires qui laissent rapidement des érosions superficielles chroniques souvent douloureuses. (figure 18) [46]



Figure 16 : Pemphigoïde cicatricielle, atteinte oculaire

- *Aspect histologique* : bulle cutanée jonctionnel sans acantholyse, le clivage peut uniquement être surligné si la biopsie se trouve dans une zone bulleuse et non érosive.

-*Aspect en IFD* : examen d'IFD montre un dépôt linéaire continu d'IgG /C3 tout la longueur de la membrane basale et parfois en note l'association d'IgA.

❖ **Epidermolyse bulleuse acquise**: est la plus rare des maladies bulleuses AI, produisant des anticorps anti-collagène 7 : le constituant majeur des fibrilles d'ancrages. [47]

-Aspect clinique : caractérisé par la présence des lésions bulleuses reposantes en peau saine surtout au niveau des zones de frottements, avec des grains de milium, accompagnées d'atteinte muqueuse buccale, œsophagienne, conjonctivale et pharyngolaryngée. [47]

- Aspect histologique: l'existence des bulles sous-épidermiques le plus souvent sous la lamina densa au niveau du derme superficiel, avec un infiltrat inflammatoire modéré constitué de PNN, des lymphocytes et rarement des PNE. [47] (figure 19) [48]

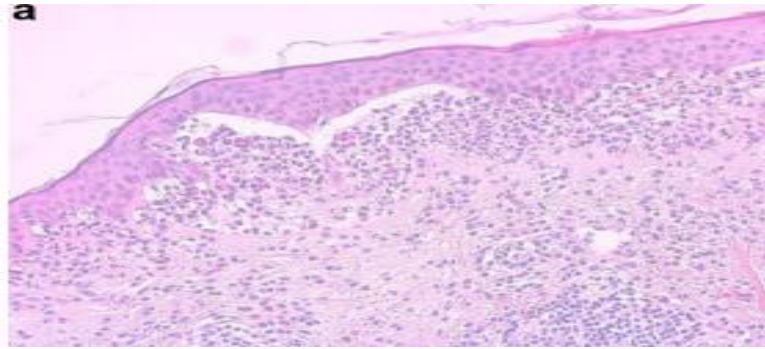


Figure 17 : Aspect histologique d'épidermolyse bulleuse acquise

-Aspect en IFD : présence des dépôts linéaires, épais d'IgG et de C3, long de la jonction dermo-épidermique, et peuvent rarement être associées à des IgA, IgM, C1q, et de C4. (figure 20) [48]

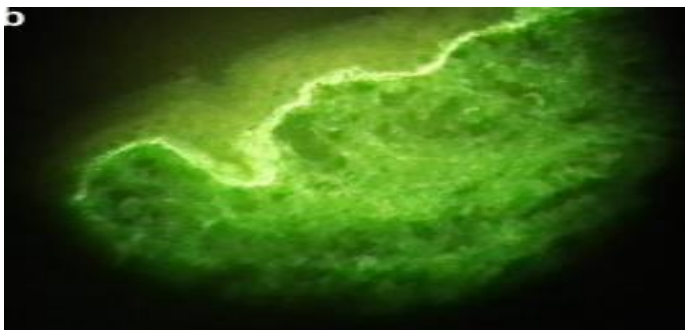


Figure 18 : Aspect en IFD d'épidermolyse bulleuse acquise

❖ **Le lupus bulleux** : est une maladie lupique rare.

-Aspect clinique : présence des bulles qui apparaît sur une peau saine, elles disparaissent sans laisser des grains de milium ou bien des cicatrices. [49]

-Aspect histologique : aspect montre une bulle sous-épidermique avec la présence d'un infiltrat inflammatoire riche en PNN et PNE. [49]

-Aspect en IFD : dépôt d'IgG, IgA et IgM longe de la JDE appelé : « bande lupique ». (figure 21) [9]

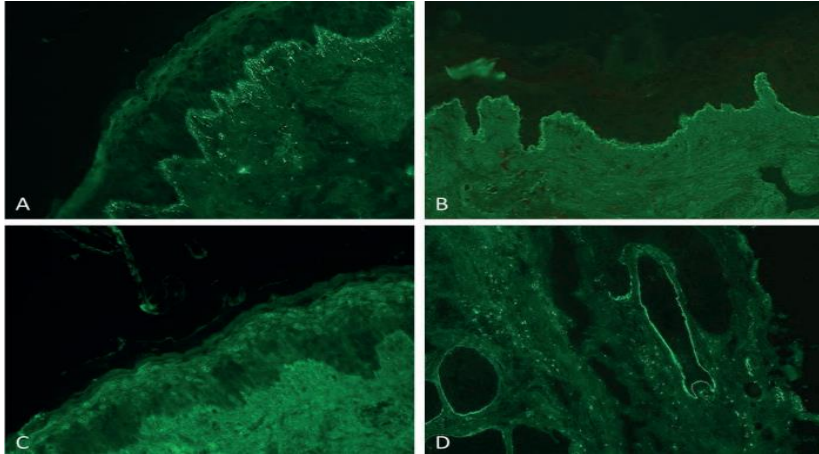


Figure 19: Aspect de la bande lupique

❖ **Dermatite herpétiforme** : est une maladie rare associée à la maladie cœliaque.

-*Aspect clinique* : caractérise par un prurit intense, et des vésicules ou des bulles qui apparaissent sur les placards urticaires. Avec la possibilité d'atteinte des muqueuses surtout buccales. (25)

-*Aspect histologique* : l'examen montre la présence d'un petit décollement au niveau du sommet de papille dermique et un infiltrat dermique superficiel à une prédominance des PNN, et parfois en peut observer : œdème dermique, dépôts de fibrine, polynucléaires éosinophiles au sein de l'infiltrat. (25) (figure 22) [19]

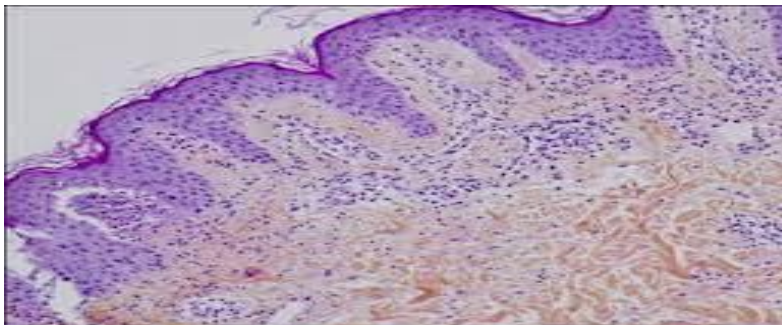


Figure 20: Histologie d'une dermatite herpétiforme

-*Aspect en IFD* : l'aspect montre des dépôts discontinus d'IgA granuleux situés aux sommets des papilles dermiques ou au niveau de la zone du JDE.

❖ **Dermatoses à IgA linéaire** : sont les maladies bulleuses auto-immunes la plus fréquentes chez l'enfant.

- Aspect clinique : présence des bulles de grandes tailles avec des vésicules groupement herpétiformes, et on note aussi des érosions buccales.

- Aspect histologique: l'examen histologie montre une bulle sous-épidermique.

- Aspect en IFD : dépôts linéaires d'IgA longe de la JDE.

4.2) Dermatoses bulleuses non auto-immunes :

Elles sont connues par leurs aspects cliniques, leurs évolutions et surtout la négativité de l'IFD. Parmi eux, on trouve, par exemple [18] :

- Toxidermie bulleuse
- Porphyrurie cutanée tardive
- Dermatose bulleuse par agents externes
- Erythème polymorphe bulleux

4.3) traitement de dermatoses bulleuses

Le traitement de dermatoses bulleuses est multiple selon chaque type mais on a des traitements plus souvent utilisés :

- Les corticoïdes en application locale au par voie oral.
- Dans les formes AI en utilise la dapson au des médicaments immunosuppresseurs comme la cyclophosphamide.

Matériel

Et

Méthodes

D) Matériel :

- **Dossiers des patients :**

Notre étude est une analyse rétrospective de 80 cas des dermatoses bulleuses, réalisée au laboratoire d'Anatomo-Pathologique du Centre Hospitalier HASSAN 2 de Fès sur une durée de 3ans allant de 2019 à 2021.

Cette étude reposait sur des rapports d'anatomopathologiques des biopsies cutanées comprenant des immunofluorescences directes, qui sont effectuées à la demande des médecins dans le cas des dermatoses bulleuses.

- **Prélèvements tissulaires :**

Deux biopsies cutanées sont effectuées pour chaque patient afin d'avoir une approche diagnostique : une pour un examen histologique et l'autre pour l'IFD. L'endroit de la biopsie n'est pas toujours indiqué.

Après avoir retiré l'échantillon de la biopsie, le fragment pour IFD est envoyé au laboratoire d'anatomie pathologique et congelé immédiatement dans un congélateur à -80 degrés. Le fragment pour l'étude histologique est fixé dans du formol tamponné à 10 %.

- **Appareil de histokinette**

C'est un appareil qui permet la déshydratation totale de la pièce anatomique par une double substitution, en premier l'eau est remplacée par l'alcool (déshydratation), puis l'alcool est remplacé par le toluène (substitution).



Figure 21 : Appareil de histokinette

II) Méthodes d'étude :

Le diagnostic est basé sur l'association entre différents critères cliniques, histologiques et immunologiques. Dans le cas d'une dermatose bulleuse auto-immune, une biopsie doit être réalisée en peau péri-lésionnelle, ou bien toute la lésion pour les autres indications. Il est important de noter qu'il n'y a eu aucun traitement topique antérieur, en particulier des corticostéroïdes topiques, et si tel est le cas, il faut l'indiquer sur le formulaire de demande. L'échantillon sera ensuite expédié frais au laboratoire avec une compresse ou du milieu de Michel imbibé de solution saline.

● **Examen histologique** : cet examen passe par plusieurs étapes successives qui sont :

➤ **La fixation** : c'est une étape essentielle pour la conservation de la morphologie tissulaire et pour le durcissement des biopsies, se fait par l'émergence de la biopsie dans le formol tamponné à 10% où le volume soit x 10 volume du prélèvement, la durée de fixation dépend de la taille du prélèvement. Dans notre cas la biopsie nécessite au minimum 2 à 5 heures.

Les prélèvements ayant terminé leurs fixations passent par un examen macroscopique puis ils sont déposés dans des cassettes en plastique directement. Les tissus contenus dans les cassettes sont déshydratés par passage dans des alcools, puis ils sont passés à l'étape d'inclusion.

➤ **Inclusion** : Elle a pour but de fixer le prélèvement dans une substance capable de le pénétrer et l'infiltrer afin d'avoir des tissus permettant d'obtenir des coupes minces au microtome. La substance d'inclusion, généralement en utilise la paraffine : est une substance liquide à chaud, solide à température ambiante et insoluble dans l'eau et dans l'alcool.

Puisque cette substance est hydrophobe (non miscible à l'eau), donc la pièce anatomique doit être totalement déshydratée avant son inclusion dans la paraffine. Étant donné qu'il n'est pas soluble dans l'alcool utilisé pour la déshydratation, il faut procéder à une double substitution. L'eau est remplacée par l'alcool (déshydratation), tandis que l'alcool est remplacé par le toluène (substitution). Cette étape réalisée dans la histokinette.

L'inclusion ne sera satisfaisante que dans le cas où la pièce à couper ne contient ni eau ni solvant intermédiaire (alcool). Cette étape réalisée par un appareil d'enrobage représentée ci-dessus.



Figure 22: Appareil d'inclusion dans la paraffine.

- Réalisation des coupes ou microtomie : après avoir monté le bloc dans le porte-bloc du microtome pour produire des coupes fines (3-5 μ m), la production des rubans est effectuée en utilisant le microtome. (Figure 25).



Figure 23: Coupe au microtome

Ces coupes sont plongées dans des bains d'alcools chauds, puis étalées en les dépliant sur la lame par flottation à la surface du bain.

- Coloration : pendant cette étape les tissus vont être teintés de façon différentielle tous les territoires. Les colorants utilisés sont tous hydrosolubles donc il faut enlever la paraffine (déparaffinage), pour cela les lames sont mises dans l'étuve à 70°C pendant une heure, puis elles sont plongées dans le toluène, et pour retirer le toluène (hydratation) tout d'abord les lames sont déposées en premier dans bain d'alcool pour remplacer le toluène par l'alcool, puis elles sont déposées dans un bain d'eau courante pour remplacer l'alcool par l'eau.

La coloration utilisée c'est H.E.S (hématoxyline-éosine safran). Où hématoxyline colore les noyaux en violet, éosine colore les composants cytoplasmiques en rose, safrane donnée une coloration jaune-orangé pour les fibres conjonctives.

- Montage des lames : cette opération consiste à déposer une lamelle de verre sur la coupe tissulaire à l'aide d'une substance appelée milieu de montage pour la lecture sous microscopie optique.

Examen immunofluorescence directe :

C'est une méthode de mise en évidence la localisation in situ des AG au niveau des coupes des tissus par l'utilisation des AC spécifiques marqués par fluorescence :

- Les tissus sont prélevés à partir de biopsie cutanée congelée à état frais (non fixé) qui est par la suite sectionnée en coupes de 4 à 6 micromètres au Cryostat.
- les coupes sont placées sur les lames et congelées à -50°C.
- Au moment de l'examen IFD on sortir les lames, les sécher 5min à l'air ou au ventilateur, fixer par l'acétone 10 min à +4°C puis ont les séchées à l'air 2 min.
- L'examen nécessite la préparation une dilution de 1/20 des AC (anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, anti-C3) par le tampon phosphate salin.
- une goutte d'AC déposée sur la lame puis elle est étalée et laissée à l'obscurité environ 30 min.
- La lecture à l'aide de microscope à fluorescence.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

L'objectif de notre étude et de précisé l'intérêt de l'immunofluorescence dans le diagnostic de dermatoses bulleuses à partir d'une étude rétrospective de 80 cas de dermatoses bulleuses réalisé au sein de laboratoire d'anatomie pathologiques de CHU HASSAN II

D) CARACTERISTIQUES GENERALES :

- **Le sexe :**

On a dénombré 48 cas des femmes (61%) et 32 cas des hommes (39%).

Le sex-ratio (Hommes/Femmes) est de 0,6. Prédominance féminine.

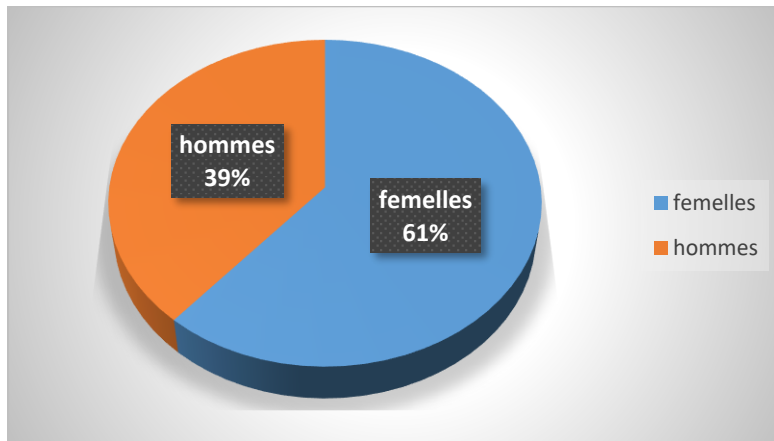


Figure 24: Répartition des dermatoses bulleuses selon le sexe

- **L'âge :**

La moyenne d'âge de nos patients est de 60 ans avec des extrêmes de 1 et 99 ans. La tranche d'âge la plus représentative est celle de 60-69 ans.

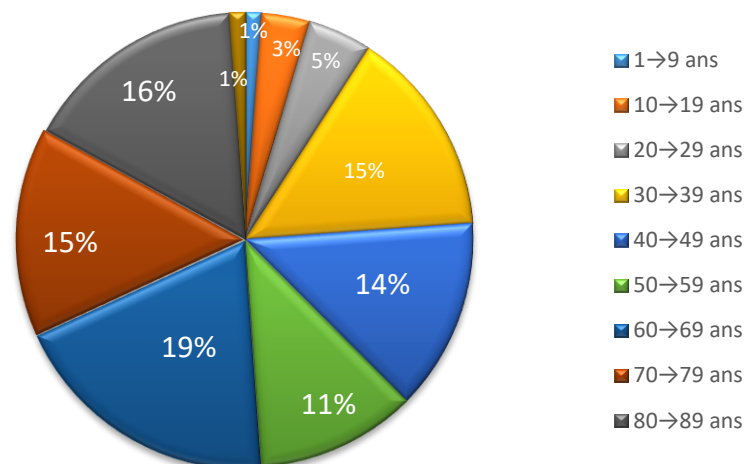


Figure 25: Répartition de dermatoses bulleuses selon l'âge

→ L'étude de (*Ines Zaraa, Nadia Kerkeni (2007)...*) [51] montre que le sex-ratio (H/F) est 0.58 avec une prédominance féminine avec un pourcentage de 63% et de 47% hommes. Et

l'étude de (*Abla Sefako Akakpo, Aurel Abilogun-Chokki (2018)...*) [50] montre que la moyenne d'âge est 45 ± 24 ans avec un sex-ratio (H/F) de 0,8.

Notre étude montre donc une dominance féminines avec un sex-ratio de 0,6 et la tranche d'âge la plus touchée est celle entre 60 et 69 ans, ceci concordent avec les travaux réalisés par *Ines Zaraa, Nadia Kerkeni....* et *Abla Sefako Akakpo, Aurel Abilogun-Chokki.....*

II) caractéristiques cliniques :

II.1) Siège d'atteinte de dermatoses bulleuses

Tableau 1: La répartition des dermatoses bulleuses sur le corps des patients:

DB	Les membres inférieurs	Les membres supérieurs	Tous le corps
DB auto-immuns Intra-épidermique (18 cas)	-	33.33% (6cas)	66.66% (12cas)
DB auto-immuns Sous-épidermique (49 cas)	20.40% (10 cas)	6.12% (3 cas)	73.47% (36 cas)
DB non auto-immuns (12cas)	33.33% (4cas)	8.33% (1 cas)	58.34% (7cas)

À partir des résultats statistiques des patients qu'on a traités, en remarque que dans la majorité des cas, les dermatoses bulleuses attaquent tous le corps surtout les DB AI sous-épidermique.

→ Une étude d'*ORPHANET* [52] montre que les Pemphigoïde bulleux atteints les deux moitiés du corps, ce qui est en accord avec nos résultats car la plupart des cas de DB AI sous épidermique sont des Pemphigoïde bulleux.

→F.Lahlou, F.Hali, S.Chiheb [55] ont montré que le tronc était la localisation préférentielle (78 %) suivi par les membres inférieurs (11 %) en cas de DB AI intra-épidermiques (Pemphigus)

II.2) Aspect clinique

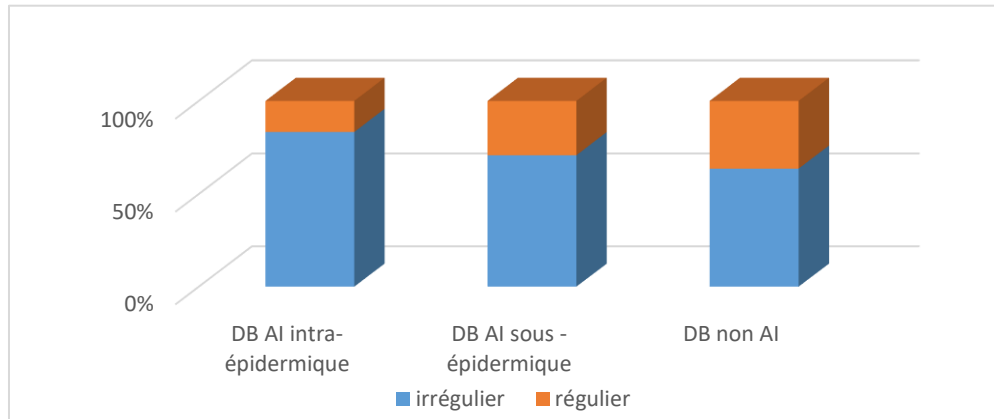


Figure 26: Les aspects cliniques des bulles des DB

À partir ces résultats on remarque que les DB AI intra-épidermique apparaissent sous forme des bulles irréguliers dans 10 cas (83.33 %) parmi 12 cas qui ont exprimés leurs contours dans la fiche de patient, même que les DB AI intra-épidermiques (70.83%) et DB non AI (63.63%).

II.3) Prurit et l'atteintes muqueuses

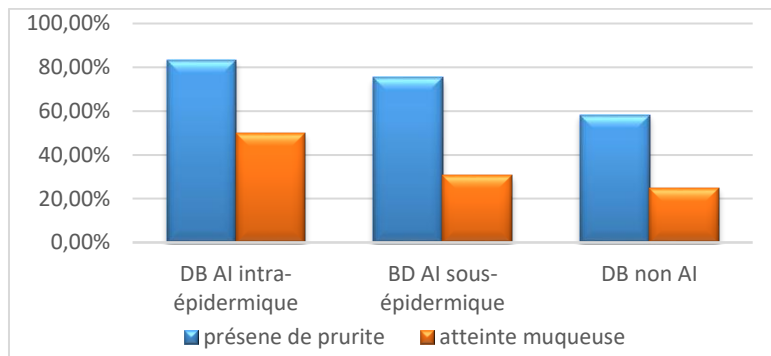


Figure 27: Histogramme de pourcentage de la présence de prurit et l'atteinte muqueuse des patients

Cet histogramme montre que le prurit présent presque chez 80 % des cas de DB auto-immuns (15 cas parmi 18 qui présentent 83% de AB AI intra-épidermiques, 36 cas parmi 49 qui présente 75.51% de DB AI sous-épidermiques) et moyennement chez les cas des DB non auto-immuns (7 cas parmi 12 cas qui présentent 58%). Pour l'atteinte muqueuse, marquée

dans les cas des DB AI intra-épidermique (11 cas parmi 16 cas) et par un faible pourcentage chez DB AI sous-épidermiques et DB non AI

→ Ces résultats coïncide avec ceux de *Abla Sefako Akakpo, Aurel Abilogun-Chokki...* (2018) [50] où ils sont montrés que le prurit presque présent chez tous les DB

→ L'étude de *Duvert-Lehembre et P. Joly (2014)* [1] montre que dans les DB AI sous-épidermiques l'atteinte muqueuse n'est trouvée que dans 10% à 20% cas de Pemphigoïde bulleuse et rarement dans les dermatoses à IgA linéaire et peut être parfois grave chez d'autre DB sous-épidermiques, concernent les DB AI intra-épidermique l'atteinte muqueuse présente chez toute les sous-classes.

III) Caractéristiques Histologiques :

III.1) Infiltrat inflammatoire et grains de milium :

Selon les résultats obtenus, l'infiltrat inflammatoire présente à 85% chez les DB AI intra et sous épidermique, et à 71.4 % chez les DB non AI. Cet infiltrat en majorité riche en PNN et PNE avec un aspect plus souvent séreux.

Les grains de milium présentent seulement chez les DB AI sous-épidermique (épidermolyse bulleuse acquise, Pemphigoïde bulleuse) avec un pourcentage de 9,75%.

→ L'étude de (*Pamela El Nemnom, Marie Baeck ...*(2018)) [53] montre que la plupart des DB AI sous-épidermique possèdent un infiltrat inflammatoire et certains d'entre eux (Pemphigoïde bulleuse, Pemphigoïde herpétiforme) se caractérisent par la présence des grains de milium.

III.2) Niveau de clivage :

Tableau 2: Les sites de clivage

DB AI	Sous classe des DB	Niveau de clivage
Intra-épidermique (pemphigus)	Pemphigus profonds	Intra-épidermique : supra basal
	Pemphigus superficielles	Intra-épidermique : sous la couche cornée
Sous – épidermique (Pemphigoïde)	Pemphigoïde bulleuse	Sous épidermique
	Pemphigoïde gestationnelle	Sous épidermique : JDE
	Pemphigoïde bulleuse acquis	Sous épidermique : JDE
	Dermatose à IgA linéaire	Sous épidermique

Les DB non AI : présente des différents sites de clivage (épithélium malpighien, derme superficiel, interkératynocytes, sous-épidermique ...)

→ Les mêmes résultats sont démontrés par : *Sylvie Fraitag, Janine Wechsler, Maxime Battistella* [54]. Où les pemphigus (DB AI intra-épidermique) possèdent un clivage intra-épidermique, les DB AI sous-épidermique et les DB non AI possèdent un clivage sous-épidermique

IV) l'examen de l'immunofluorescence directe :

IV.1) IFD positive et négative

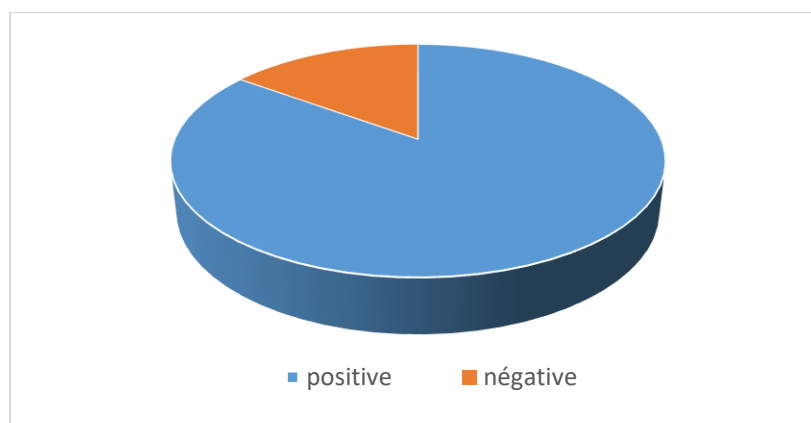


Figure 28: Répartition de l'examen d'IFD selon les cas négatifs et positifs

L'examen de l'IFD positive présente les DB auto-immuns (85%) et l'IFD négative présente les DB non auto-immuns (15%).

IV.2) IFD positive : les DB AI

Tableau 3 : Classifications des DBAI avec les AC indiqués dans l'examen IFD et leurs aspects

DB AI	les sous classe	Les AC	Aspect
Intra-épidermique	Pemphigus vulgaire	IgG/C3	En résilles
	Pemphigus végétant	IgG/C3	
	Pemphigus érythémateux	IgG/C3	
Sous-épidermique	Pemphigoïde bulleuse	IgG/C3	Linéaire
	Pemphigoïde gestationnelle	IgG/C3	
	Pemphigoïde bulleuse acquise	IgG/C3	
	Pemphigoïde à IgA linéaire	IgA/C3	
	Pemphigoïde herpétiforme	IgA/IgG/C3	

- Pour les DB AI intra-épidermique, dans tous les cas qui ont subi l'examen d'IFD, montrent des dépôts d'IgG et C3, avec un aspect en résille.
- Pour les DB AI sous-épidermique, les AC varient selon les sous-types et un unique aspect linéaire.

Tableau 4 : Aspect en IFD les AC indiqués selon l'étude de *CEDEF* [16]

DB AI sous-épidermique	DB AI intra-épidermique
-Pemphigoïde bulleuse (dépôts linéaires IgG, C3) -Dermatite herpétiforme (dépôts granuleux IgA) -Dermatoses à IgA linéaire (dépôts linéaires IgA) -Épidermolyse bulleuse acquise (dépôts linéaires IgG/C3)	-Pemphigus (dépôts IgG, C3 en mailles)

→ L'étude de *CEDEF* (tableau4) s'accorde avec nos résultats où l'aspect en IFD montre des dépôts linéaires d'AC dans les cas de DB AI sous-épidermique et des dépôts en mailles d'AC dans les cas de DB AI intra-épidermique.

V) Diagnostic retenu :

V.1) répartition des DB en DB AI et non AI :

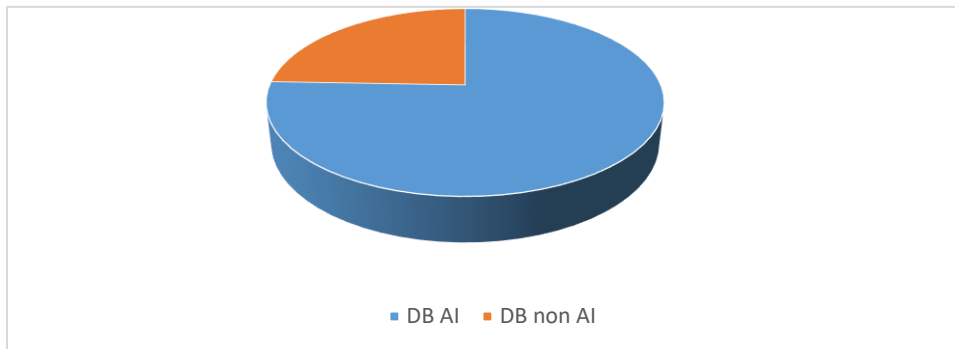


Figure 29: Répartition des DB en DBAI et DB non AI

Les résultats montrent que les DB AI plus présente à un pourcentage de 85% qui correspond à 68 cas, et les DB non AI 15% ce qui représente à 12 cas.

V.2) classement des DB AI

Tableau 5: Les nombres des cas traité pour chaque sous classe de DBAI

DB AI	Sous classe	Nombre des cas
DB AI intra-épidermique (19 cas)	Pemphigus vulgaire	07
	Pemphigus végétant	01
	Pemphigus superficielles (Pemphigus érythémateux, foliacé)	10
DB AI sous-épidermique (49 cas)	Pemphigoïde bulleuse	31
	Pemphigoïde gestationnelle	04
	Epidermolyse bulleuse acquise	09
	Dermatose à IgA linéaire	02
	Dermatite herpétiforme	03

V.3) Résumé des diagnostics retenus :

Tableau 6 : Tableau des cas traités de dermatoses bulleuses avec leurs pourcentages

DB	Sous classes	nombre	Pourcentages
DB AI intra-épidermique (19 cas)	Pemphigus profonds	08	10%
	Pemphigus superficielles	10	12.5%
DB AI sous-épidermiques (49 cas)	Pemphigoïde bulleuse	31	38.75%
	Pemphigoïde gestationnelle	04	05%
	Epidermolyse bulleuse acquise	09	11.25%
	Pemphigoïde herpétiformes	03	3.75%
	Dermatose à IgA linéaire	02	2.5%
DB non AI (12 cas)	Bourgeon charnu	01	1.25%
	Purpura	2	2.5%
	eczéma	2	2.5%
	calcinose	1	1.25%
	toxicité cutanée du a chimiothérapie	1	1.25%
	vascularite leucocytaire	1	1.25%
	pityriasis rosé de glibert	1	1.25%
	toxidermie	2	2.5%
	Syndrome de Steven Johnson	01	1.25%
Total		80	100%

Conclusion

Les dermatoses bulleuses sont des maladies très diverses des pronostics variables à la fois péjoratives, leurs diversités nécessitent une combinaison entre des caractères cliniques, histologiques et immunofluorescence directe.

L'application de la technique immunofluorescence directe, pour y rechercher des motifs antigéniques dans les tissus cutanés, afin d'améliorer le diagnostic des DB AI. Cette technique basée sur la révélation des motifs antigéniques présente dans des biopsies cutanées par l'application des anticorps spécifiques marqués, leurs associations rendues fluorescentes par un couplage avec le fluorochrome.

Notre travail a porté sur une étude rétrospective réalisée au laboratoire d'anatomie-pathologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès, sur une période de 3 ans (2019-2021), nous avons retenu 80 cas suivis au laboratoire et pour lesquels une IFD a été réalisée.

L'âge moyen de nos patients était 60 ans avec une prédominance féminine à un sex-ratio 0,6. Les caractéristiques cliniques montrent que les DB en majorité attaquent tous les membres du corps avec un aspect irrégulier dans la plupart des cas, accompagné à un prurit surtout dans les DB AI et l'atteinte muqueuse qui est plus remarquée chez DB AI sous-épidermique et DB non AI.

Les caractéristiques histologiques montrent que l'infiltrat inflammatoire est présent chez la plupart des DB avec une prédominance dans les DB AI. On remarque que les grains de milium présents seulement dans quelques cas chez les DB AI sous-épidermique, et le niveau de clivage varie selon chaque type de DB.

L'IFD est positive 85% présente les DB AI, et à 15% négative qui présente les DB non AI. Pour les AC qui ont montrés dans IFD positives formés par les IgG/C3 dans les cas de DB AI intra-épidermique et les IgG/C3/IgA dans les cas de DB AI sous-épidermique selon chaque sous-classe.

Les diagnostics finaux retenus étaient répartis de la forme suivent : 19 cas des DB AI intra épidermiques (8 cas pemphigus profonds ces cas comprennent : pemphigus vulgaire et végétant, 10 pemphigus superficielles comprennent : pemphigus érythémateux et foliacé), 49 cas des DB AI sous-épidermiques (31 cas Pemphigoïde bulleuse, 4 cas Pemphigoïde gestationnelles, 3 cas Pemphigoïde herpétiformes, 9 cas épidermolyse bulleux acquis, 2 cas dermatose à IgA linéaire) et 12 cas des DB non AI.

Références

- [1] S. Duvert-Lehembre, P. Joly « Les maladies bulleuses auto-immunes » Clinique dermatologique, CHU de Rouen, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France
- [2] Ranjana Walker Min, Seema Chhabra, S. Singh Ranjana Walker Minz, Seema Chhabra, S. Singh 1, B.D. Radotra 2, B.D. Radotra 3, Bhushan Kumar Bhushan Kumar 3 « Direct immunofluorescence of skin biopsy: Direct immunofluorescence of skin biopsy: Perspective of an immunopathologist » Departments of Immunopathology, 1 Paediatrics, 2 Histopathology and 3 Dermatology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India
- [3] H. Lapeyre-Liénard, P. Joly « Dermatoses bulleuses » 2-0715
- [4] B. Dréno « Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes Anatomy and physiology of skin and cutaneous annexes », CHU de Nantes, Clinique Dermatologique, Place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1, France
- [5] Flavien BESSAGUET, Étienne SEUVE b, Alexis DESMOULIÈRE b « La peau » a Département de pharmacie, Faculté de santé, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France
b Faculté de pharmacie, 2 rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges cedex, France
- [6] « Comprendre la peau Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes » Ann Dermatol Venereol 2005;132:8S5-48 8S7 Structure de la peau
- [7] GHOHESTANI R « Molecular organization of the cutaneous basement membrane zone » Clinics in Dermatology 2001; 19: 551-562.
- [8] P. BERNARD (Reims), P. JOLY (Rouen), A. CLAUDY (Lyon), J.-C. ROUJEAU (Créteil), L. VAILLANT (Tours) « Dermatose bulleuse de l'adulte »
- [9] Sébastien Menzinger, Annonciade Frassati-Biaggi, Sylvie Fraitag, Stéphanie Leclerc-Mercier « Immunofluorescence directe en dermatologie : principales indications » Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France

- [10] C. B. FLIERMA, T. C. HAZEN, « Immunofluorescence of *Aeromonas hydrophila* as measured by fluorescence photometric microscopy»
- [11] BEUTNER E. «The development of immunofluorescence and the immunopathology of the skin. » *International Journal of Dermatology* 2003; 42 : 99-109
- [12] KANITAKIS J, CLAUDY A. «Immunopathologie cutanée.» *Encycl méd chir* 2000; 98-090-A-10.
- [13] V.I. Mistretta (1), E. Cavalier (2), J. Collette (3), J.P. Chapelle (4) « Production des anticorps monoclonaux »
- [14] V.I. Mistretta (1), E. Cavalier (2), J. Collette (3), L. Lutteri (4), J.P. Chapelle (5) « Intérêt des anticorps monoclonaux dans le laboratoire d'analyses biomédicales »
- [15] KOEPEL M. « Immunopathologie cutanée ». *Encycl méd chir* 2-1989; 12222 A10
- [16] CEDEF « Item 116 — Dermatoses bulleuses auto-immunes » *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2008) 135S, F95—F102
- [17] Professeur TAZI ABDELALI « cours d'immunologie » faculté des sciences et techniques Fès
- [18] « Item 116 : Dermatoses bulleuses auto-immunes » Collège National des Enseignants de Dermatologie, 2010-2011
- [19] Bertrand Lioger¹, Marie-Christine Machet², Laurent Machet « Dermatite herpétiforme » *Presse Med.* 2010; 39: 1042–1048 2010 Elsevier Masson SAS
- [20] P. BERNARD (Reims), P. JOLY (Rouen), A. CLAUDY (Lyon), J.-C. ROUJEAU (Créteil), L. VAILLANT (Tours) «Dermatose bulleuse de l'adulte »
- [21] H. Benhibaa, S. Hamadaa, N. Guerouaz a, A. Saidi b, K. Senouci à, B. Hassama « Pemphigus vulgaire de présentation inhabituelle, » à Dermatologie-vénéréologie, université Mohamed V, CHU Ibn Sina, avenue Ahmed-Balafrej, 10000 Rabat, Maroc, (2012)

[22] JOLY P. « Maladies bulleuses auto-immunes. » Rev. Méd. Interne, 1999; 20(1):23-38

[23] CREMNITER D., ROUJEAU J.C., CONSOLI S.G., BAUDIN M., FRANCES C. et al.
« Stressfull life events as potential triggers of pemphigus » Arch. Dermatol., 1998; 134: 1486-1487

[24] H. Benhibaa,* , S. Hamadaa , N. Guerouaz a , A. Saidi b, K. Senouci a , B. Hassama « Pemphigus vulgaire de présentation inhabituelle Pemphigus vulgaris » a Dermatologie-vénérologie, université Mohamed V, CHU Ibn Sina, avenue Ahmed-Balafrej, 10000 Rabat, Maroc b Centre d'anatomie pathologique, Nations-Unies, Agdal, Rabat, Maroc

[25] Hélène Lapeyre-Liénard, Pascal Joly Hôpital Charles-Nicolle « Pemphigus » clinique dermatologique, Inserm U 905, centre de référence maladies bulleuses autoimmunes, 76031 Rouen cedex, France

[26] <https://forum.tutoweb.org/topic/35930-pemphigus-vulgaris>

[27] http://www.odermatol.com/odermatology/2021S1/2.L_apport-BelmouridaS.pdf

[28] https://www.dermatologyadvisor.com/wpcontent/uploads/sites/20/2019/03/ch1305.fig2_.jpg

(29) C. Bédane, V. Doffoel Hantz « Pemphigoïde cicatricielle » revue de la littérature, le 7 janvier 2011

[30] Frédéric Caux « Épidermolyse bulleuse acquise »,2010

[31] NGPP, TANSH, TANT. « Lupus erythematosus panniculitis »: à clinicopathologic study. Int J Dermatol 2002; 41; 8: 488-9. Front Biosci 1997; 15; 2 : 343-35

[32] L BASTANI : « PEMPHIGUS CHEZ L'ENFANT: DIAGNOSTIC CLINIQUE ET PARACLINIQUE », 2019 - ao.um5s.ac.ma

[33] M. Fournet a, P. Roblot b, P. Levillainc, G. Guillet à, L. Machet d, L. Misery « Étude rétrospective d'une série de pemphigus paranéoplasiques »,2018

[34] S Rodot, V Botcazoul, JP Lacourl, JF Dor2, I Bodokhl, P Joly3, JP Ortonne « Le pemphigus parankoplasique : revue de la littkrature, & propos d'un cas associk g une leuckmie lymphdide chronique » Sen w de dermatologir. H6pitcd Pasteur, 30, 1 de la Voie

Roume. 06002 Nice Cedex : srnice dr mPdrcline interne 3. centre hospitcdier, Prcr. 06606
Antibes Crdrx ; semice de dennutologie, hfipitcd Chules-Niculle. 1. rue de Grrmunt. 76V31
Rouen Cedex, Frnncr

[35] M. Fournet a, P. Roblot b, P. Levillainc, G. Guillet à, L. Machet d, L. Misery « Étude
rétrospective d'une série de pemphigus paranéoplasiques »

[36] M. Khashoggi a, L. Machet a, b, c, A. Perrinauda, D. Brivea, M.-C. Machet c, d, A.
Maruani a, b, c, L. Vaillant « Autonomisation d'un pemphigus induit par la d-pénicillamine »
évolution de l'immunomarquage par l'anticorps anti-32-2B, 2013

[37] T.Baltazard F.Dhaille C.Lok S.Duvert-Lehembre P.Joly G.Chaby « Dermatose bulleuse à
IgA linéaire » atypique au cotrimoxazole (Bactrim),2014

[38]G.FontD.StaumontSalleS.OroV.SetaN.DupinM.RichardG.JeudyS.MalletM.AlexandreC.L
e Roux-VilletP.JolyC.Prost-SquarcioniS.Duvert-Lehembre « Efficacité du rituximab dans les
maladies à IgA linéaire » une cohorte rétrospective,2020

[39] D. Schroeder a, D. Saadaa, M. Rafaaa, S. Ingen-Housz-Oro b, L. Valeyrie-Allanore b,
M.-L. Sigal «Dermatose à IgA linéaire induite par le vérapamil : présentation inhabituelle à
type de nécrolyse épidermique toxique »

[40] Antoine Costenoble, Dominique Tennstedt1 « Dermatose bulleuse à IgA linéaire »

[41] P. Bernard, J. Charneux : Pemphigoïde bulleuse « revue de la littérature »le 10 décembre
2010

[42] V. Doffoel-Hantz a, b, M. Cogné b, M. Drouet b, A. Sparsaa, J.-M. Bonnetblanc a, C.
Bédanea, « Physiopathologie de la Pemphigoïde bulleuse » Annales de dermatologie et de
vénérologie (2009) 136, 740—747

[43] CEDEF « Item 110 — UE 4 Dermatoses bulleuses auto-immunes » Annales de
dermatologie et de vénéréologie (2018)

[44] B. Soutoua, b, S. Aractingi « Dermatoses de la grossesse »Pregnancy-specific
dermatoses, 2015

[45] H.Zniber, R.Bzikha, A.Grine, N.Gribi, A.Lakhdar, N.Zraidi, A.Kharbach, A.Baidada
Maternité Souissi Rabat Maroc « LA PEMPHIGOÏDE GESTATIONNELLE A PROPOS
D'UN CAS GESTATIONAL PEMPHIGOID ABOUT A CASE », 2017

[46] C. Bédane, V. Doffoel Hantz « Pemphigoïde cicatricielle » revue de la littérature, le 7 janvier 2011

[47] Frédéric Caux « Épidermolyse bulleuse acquise »,2010

[48] J. Henrya, A.-C. Bursztejna, A. Bonhomme b, J.-F. Cuny b, M. Mitcov d, E. Blanchard-Laumonnier c, J.-L. Schmutz « Épidermolyse bulleuse acquise à type de Pemphigoïde de Brunsting-Perry : difficultés diagnostiques et thérapeutiques » Annales de dermatologie et de vénéréologie (2020) 147, 439—445

[49] T. Akhiatea, L. Benzekria, T. Skallib, N. Ouzddouneb, F. Kettanic, M. Ait Oughrouila, K. Senoucia, B. Hassama « Lupus bulleux. À propos d'un cas Bullous lupus. About one case » La Revue de médecine interne 28 (2007) 655–656

[50] Abla Sefako Akakpo, Aurel Abilogun-Chokki, Julienne Noudé Téleclessou, Panawe Kassang, Yvette Elegbede Moise, Lihanimpo Djalogue, Piham Gnossike, Abas Mouhari-Toure, Koussake Kombate, Bayaki Saka, Palokinam Pitché « Dermatoses bulleuses auto immunes en milieu hospitalier au Togo: étude rétrospective de 2010 à 2018 »

[51] Ines Zaraa, MD, Nadia Kerkeni, MD, Faten Ishak, MD, Hella Zribi, MD, Dalenda El Euch, MD, Mourad Mokni, MD, and Amel Ben Osman, MD « Spectrum of autoimmune blistering dermatoses in Tunisia: an 11-year study and a review of the literature» international journal of dermatology

[52] « La Pemphigoïde bulleuse » Encyclopédie Orphanet Grand Public

[53] Pamela El Nemnom, Marie Baeck, Claire Dachelet, Liliane Marot « Maladies bulleuses auto-immunes » DERMATOLOGIE

[54] Sylvie Fraitag, Janine Wechsler, Maxime Battistella « HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2012 « DERMATOSSES BULLEUSES » » Carrefour Pathologie 2012 – Histoséminaire

[55] F.Lahlou, F.Hali, S.Chiheb « Profil épidémio-clinique des pemphigus au service de dermatologie et vénéréologie » Annales de Dermatologie et de Vénéréologie