



Démarche diagnostique en dermatologie : à partir de cas cliniques

Rev Med Suisse 2007 ; 3 : 1094-9

**G. Kaya
V. Piguet**

Dr Gürkan Kaya et Pr Vincent Piguet
Service de dermatologie et
vénérologie
Département de médecine génétique
et de laboratoire
HUG, 1211 Genève 14
Gkaya@hcuge.ch
vincent.piguet@medecine.unige.ch

Diagnosis in dermatology

We summarize here some of the specificities of diagnosis in dermatology for the general practitioner. Starting with clinical cases, we analyze the steps that the dermatologist uses to diagnose skin disorders. The initial clinical examination of primary and secondary skin lesions leads to a differential diagnosis. Subsequently, laboratory techniques such as direct microscopy, histopathology as well as recent techniques derived from the field of molecular biology allow us to confirm the initial clinical diagnosis. We demonstrate here with a few examples of increasing complexity how to incorporate new laboratory techniques into the field of clinical dermatology and propose an integrated view of modern dermatology where clinical examination and laboratory techniques enable us to achieve a correct diagnosis of dermatological diseases.

La démarche diagnostique en dermatologie est unique dans le sens où nous avons à disposition des lésions cutanées immédiatement accessibles à l'examen visuel. La synthèse de ces éléments cliniques permet bien souvent une hypothèse diagnostique solide, alors complétée par les examens de laboratoire appropriés nécessaires au diagnostic de certitude. Grâce aux progrès de l'histologie, de l'immunohistologie et des techniques de biologie moléculaire appliquées aux maladies cutanées, la dermatologie est un domaine clinique en évolution constante. A partir de cas cliniques, nous illustrons la démarche diagnostique en dermatologie et présentons une vision intégrée de la dermatologie passant par l'analyse de lésions cliniques, l'histopathologie jusqu'aux techniques moléculaires récentes d'utilité pratique.

INTRODUCTION

Lors d'une consultation en dermatologie, l'anamnèse avant l'inspection des lésions cutanées est évidemment de mise. En général avec une anamnèse bien ciblée, on distingue rapidement les situations à première vue simple (eczéma, verrues, etc.) des situations beaucoup plus complexes. En effet, presque toutes les maladies internes peuvent comporter des

manifestations cutanées et il est donc nécessaire d'effectuer une anamnèse complète (antécédents médicaux complets, anamnèse familiale, anamnèse par système, etc.) si l'on suspecte un problème médical complexe chez notre patient. Parmi les points spécifiques à l'anamnèse en dermatologie, nous pouvons aussi retenir le mode de début des lésions cutanées, l'aspect initial, l'extension des lésions (centrifuges par exemple comme dans une dermatophytie), l'évolution (par poussées, lésions fixes, etc.).

Une fois l'anamnèse terminée, l'examen physique peut débuter. Une vue d'ensemble de la peau est nécessaire qui inclut les paumes, les plantes et les plis. Par ailleurs, l'examen physique comprend aussi l'analyse des muqueuses et des phanères. L'étape suivante comporte l'analyse de ce que l'on voit. Cela comprend trois éléments. Tout d'abord, il faut analyser la lésion élémentaire, puis le groupement des lésions et finalement sa topographie. Parmi les lésions élémentaires nous distinguons les lésions primitives (macules, papules, nodules, vésicules, bulles, pustules), des lésions secondaires (croûtes, squames, excoriations, fissures, ulcérations) (tableau 1).¹ Les lésions primitives correspondant au processus lésionnel initial sont souvent plus riches d'informations que les lésions secondaires. Il est donc nécessaire de rechercher systématiquement la lésion primitive. Le groupement des lésions apporte aussi de précieuses indications. Le groupement peut être en plaques, linéaire, annulaire, arciforme, polycyclique, herpétiforme, etc. On peut noter aussi le fait que certaines dermatoses se reproduisent sur les sites de traumatismes, un phénomène appelé signe de Koebner (psoriasis, lichen plan, etc.). Finalement, l'analyse de la topographie est la dernière étape de l'examen clinique. Certaines dermatoses ont des localisations préférentielles (sites de la gale, photodistribution, coudes et genoux pour le psoriasis, dermatomes pour le zona,



Tableau 1. Démarche diagnostique en dermatologie

Anamnèse	
Examen physique Analyse des lésions élémentaires	
• Primitives	Macules, papules, nodules, vésicules, bulles, pustules
• Secondaires	Croûtes, squames, excoriations, fissures, ulcérations
• Groupement	Plaques, linéaire, annulaire, arciforme polycyclique, herpétiforme, en cocarde
• Topographie	Dermatome, ligne de Blaschko, localisations préférentielles, etc.

etc.). La synthèse de ces divers éléments permet d'arriver au diagnostic clinique et à un diagnostic différentiel, notamment dans les situations complexes. A la suite de cela, nous intégrons un certain nombre d'examen complémentaires bien choisis, donc guidés précisément par notre diagnostic différentiel. Il est à noter qu'il existe de nombreux algorithmes pour le diagnostic clinique.^{1,2} Le minimum nécessaire pour leur utilisation est une connaissance exacte de la terminologie dermatologique. Toutefois, devant la complexité du diagnostic différentiel obtenu par l'intermédiaire d'un tel algorithme, l'utilité pratique pour le «débutant» en dermatologie nous paraît relativement limitée. En effet, à titre d'exemple, nous montrons l'algorithme (non exhaustif!) concernant les maladies dont la lésion élémentaire est une pustule (figure 1, tableau 2). A notre avis, ce type d'algorithme peut se révéler plus utile afin d'avoir une approche systématique lors d'une situation complexe dans laquelle les diagnostics les plus fréquents ont pu être exclus d'emblée.

Une analyse exhaustive de la sémiologie dermatologique dépasse largement le cadre de cet article. Ce bref résumé de rappel permet de situer la problématique du diagnostic

clinique en dermatologie. En effet, la complexité du diagnostic différentiel en dermatologie est telle que de nombreux examens de laboratoire sont nécessaires pour appuyer le diagnostic clinique. Afin d'illustrer l'approche du diagnostic dermatologique moderne intégrant les éléments classiques (examen clinique et histologie) et les méthodes diagnostiques les plus récentes résultant de la recherche en immunologie et en biologie moléculaire notamment (analyse par PCR, cytométrie de flux, immunohistologie,

Tableau 2. Diagnostic différentiel des maladies pustuleuses (non exhaustif)

Pustules septiques (habituellement folliculaires)

- Acné
- Folliculites (bactériennes, fongiques et virales)
- Pustules mycosiques
- Pustules virales (herpès)
- Pyodermites
- Septicémies (gonococcémie chronique, méningococcémie chronique)
- Vésicules surinfectées
- Mycobactérioses typiques et atypiques (rares)

Pustules aseptiques (principalement non folliculaires)

- Pustuloses palmoplantaires (psoriasis, syndrome de Reiter, dyshidrose pustuleuse)
- Dermite périorale
- Maladie de Verneuil
- Folliculite à éosinophiles
- Psoriasis pustuleux
- Maladie de Sneddon-Wilkinson
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée
- Pustuloses des maladies systémiques (maladies de Behçet, maladie de Crohn, etc.)
- Pustulose érosive du scalp ou des jambes

Alopécies pustuleuses

- Teigne
- Folliculite décalvante
- Acné chéloïdienne
- Pustulose érosive du cuir chevelu

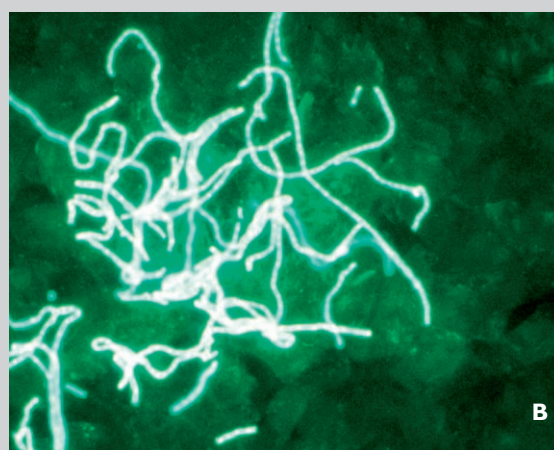


Figure 1. A. Lésion érythémato squameuse annulaire du pli du coude. B. Examen direct par fluorochrome avec la présence de filaments mycéliens

immunosérologie, etc.), nous avons sélectionné quelques cas cliniques de difficulté croissante et indiqué la place des examens complémentaires dans chacune de ces situations. Nous allons débiter par un cas clinique très simple illustrant bien le rôle des examens microscopiques extemporanés de prélèvements superficiels, les plus fréquemment utilisés en pratique.

EXAMENS MICROSCOPIQUES EXTEMPORANÉS DE PRÉLÈVEMENTS SUPERFICIELS

En pratique, c'est de loin les examens complémentaires effectués les plus fréquemment. La plupart de ces examens peuvent être effectués lors de la consultation et donc apporter des éléments de confirmation diagnostique très rapidement. Il s'agit là principalement d'examens microscopiques à la recherche d'éléments infectieux. Notamment, on peut signaler: 1) la recherche de dermatophytes dans les squames (KOH ou fluorochrome) qui sera complétée par une culture au besoin; 2) la recherche de levures (notamment *Candida albicans*) (Gram), complétée par la culture; 3) la recherche de bactéries (Gram) (coques Gram positives dans un pustule par exemple); 4) recherche de gonocoques (écoulement urètre); 5) identification du tréponème de la syphilis (sérosité en microscopie sur fond noir) et 6) diagnostic de la gale (sillon).

CAS CLINIQUE N° 1

Une patiente de 19 ans se présente pour une lésion érythématosquameuse annulaire du pli du coude gauche traitée depuis six mois par des corticoïdes topiques avec une évolution défavorable (figure 1A). Le premier diagnostic à exclure lors de toute lésion annulaire est une dermatophytie. Un examen direct effectué sur la lésion met en évidence de nombreux filaments mycéliens (figure 1B). Une culture mycologique est positive pour un trichophyton mentagrophyte (dermatophyte zoophile). Le traitement antifongique conduit à une guérison rapide.

HISTOPATHOLOGIE CUTANÉE ET TECHNIQUES DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE APPLIQUÉES AUX MALADIES CUTANÉES

La dermatopathologie est le complément essentiel de la dermatologie clinique et a permis la découverte du *substratum* anatomique des maladies cutanées et donc une meilleure compréhension de leur pathogénie. Son apport dans le diagnostic spécifique des maladies cutanées, inflammatoires ou tumorales, est indiscutable. Au cours des dernières années, le domaine de la dermatopathologie s'est étendu bien au-delà de l'examen histopathologique conventionnel d'une biopsie cutanée, et la dermatopathologie moderne comprend actuellement l'intégration de méthodes plus récentes comme l'immunohistochimie, la microscopie électronique et la biologie moléculaire. La dermatopathologie est donc une composante fondamentale de la dermatologie sans laquelle cette dernière n'aurait pas évolué aussi rapidement.

La dermatopathologie n'est pas uniquement importante pour le diagnostic, mais elle est aussi une partie indispensable de l'enseignement de la dermatologie aux dermatologues en formation ainsi qu'aux étudiants en médecine. De plus, le rôle de la dermatopathologie en recherche clinique et fondamentale s'est élargi, grâce à l'application de nombreuses techniques modernes de biologie moléculaire que l'on peut coupler avec l'analyse histologique. L'hybridation *in situ*, l'hybridation génomique comparative, la *polymerase chain reaction* (PCR), la perte de l'hétérozygotie, l'instabilité des microsatellites et l'utilisation des micro-arrays des gènes parfois couplées à la microdissection laser (laser-capture microdissection) en sont seulement quelques exemples que nous avons commencé à utiliser dans la pratique et qui constitueront certainement l'avenir de la dermatopathologie moléculaire.^{1,2} Afin d'illustrer cette approche intégrée des examens complémentaires, nous avons choisis quelques cas cliniques récents et qui ont nécessité l'utilisation de ces diverses techniques afin d'être élucidés.

CAS CLINIQUE N° 2

Patiente de 27 ans, d'origine bolivienne, qui présente des plaques érythémateuses infiltrées parfois douloureuses sur le visage, les oreilles, les cuisses et les pieds persistant depuis des mois (figure 2). Autrement la patiente n'a ni fièvre ni autres symptômes systémiques. Le diagnostic différentiel clinique de ces lésions comprend notamment un mycosis fongicoïde, un lupus érythé-



Figure 2. Plaques érythémateuses infiltrées situées sur la cuisse droite

mateux chronique, une sarcoïdose ou encore une pathologie infectieuse (notamment mycobactéries). L'analyse histologique d'une des lésions situées sur la cuisse droite montre, dans le derme moyen et profond, des foyers granulomateux constitués d'histiocytes entourés de lymphocytes localisés en position périannexielle et péri-nerveuse (figures 3A, B, C). La coloration de Fite-Faraco met en évidence la présence de germes sous forme de bâtonnets à l'intérieur de cellules histiocytaires et également dans les nerfs (figure 3D). Cette image histologique convient bien à une lèpre.

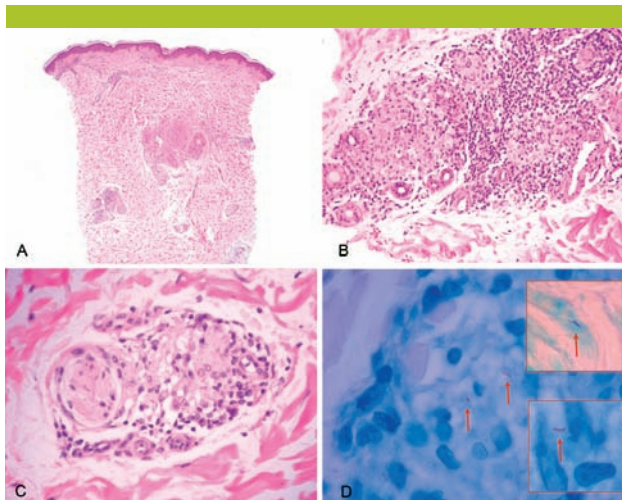


Figure 3. Présence, dans le derme moyen et profond, des granulomes autour des follicules pileux, des glandes sudorales et des nerfs (A, B, C) et de *M. leprae* dans les histiocytes (flèches dans le D et dans l'insert du bas) et les nerfs (flèches dans l'insert du haut)

L'histologie qui permet notamment d'exclure un mycosis fongoïde est caractérisée par un épiderme atrophique, hyperplasique ou ulcéré avec infiltration lichénoïde ou diffuse de lymphocytes atypiques (avec noyaux cérébriiformes), montrant un épidermotropisme et des abcès intraépidermiques de Pautrier. Il est à noter que plusieurs techniques moléculaires (étude du réarrangement des gènes du récepteur (TCR) des lymphocytes T) permettent maintenant d'analyser la présence de lymphocytes T clonaux dans la peau en cas de suspicion de lymphome cutané.^{3,4} Cette analyse est aussi complétée par la cytométrie de flux sur le sang périphérique afin de rechercher la présence de cellules T clonales circulant en périphérie (syndrome de Sézary).⁵ Les autres diagnostics différentiels sont rapidement écartés aussi par l'histologie. Le lupus érythémateux chronique montre une hyperkératose, des bouchons cornés, une atrophie épidermique, une dégénérescence vacuolaire de la couche basale avec épaissement de la membrane basale et un infiltrat lymphocytaire profond. La sarcoïdose se présente avec un épiderme normal, parakératosique, hyperkératosique ou acanthosique, des granulomes bien formés, bien délimités et non caséux, entouré de lymphocytes en présence parfois de corps astéroïdes.

Une difficulté pour affirmer le diagnostic de la lèpre à l'examen histologique résulte du fait que la visualisation de *Mycobacterium leprae* sur les coupes histologiques par la coloration spéciale Fite-Faraco n'est toujours pas possible. Pour cette raison, des techniques de biologie moléculaire ont commencé à être utilisées pour détecter les bacilles dans les prélèvements cutanés. Maintenant, il est possible d'amplifier les séquences des gènes de rRNA de *M. leprae* par RT-PCR dans les prélèvements cutanés.⁶ L'analyse par PCR chez notre patiente s'est révélée positive pour *M. leprae* confirmant l'hypothèse clinique de lésions cutanées infectieuses et l'histologie en faveur d'une lèpre. Ce cas illustre bien l'utilité d'une approche intégrée diagnostique comprenant l'examen clinique, l'histologie et aussi en complément des techniques plus récentes telles que la PCR.

L'exemple suivant illustre l'apport de l'immunologie à la dermatologie et notamment l'analyse par immunohistologie.

CAS CLINIQUE N° 3

Patient de 30 ans qui présente des lésions érythémateuses et papulovésiculeuses très prurigineuses et des excoriations sur le dos et la face extenseur des membres supérieurs (figures 4A, B, C). Le diagnostic différentiel de cette dermatose comprend notamment un eczéma généralisé, une dermatite atopique, une gale, une toxidermie ou encore une dermatite herpétiforme (ou plus généralement une dermatose bulleuse auto-immune). L'examen histologique d'une lésion vésiculeuse située sur l'avant-bras droit montre des micro-abcès neutrophiliques dans les papilles dermiques avec quelques polynucléaires éosinophiles et un clivage sous-épidermique formant une vésicule ou une bulle (figures 5A, B, C). L'immunofluorescence directe effectuée pour la détection de dépôts d'immunoglobulines (et/ou de complément) en appliquant des anticorps couplés à la fluorescéine sur des coupes de prélèvements de peau congelés dans l'azote liquide met en évidence la présence de dépôts granulaires d'IgA dans les sommets des pa-



Figure 4. Lésions érythémateuses papulovésiculeuses et des excoriations sur le dos et la face extenseur des membres supérieurs



pilles dermiques (figure 5D). Cette image histologique et d'immunofluorescence est tout à fait caractéristique d'une dermatite herpétiforme.

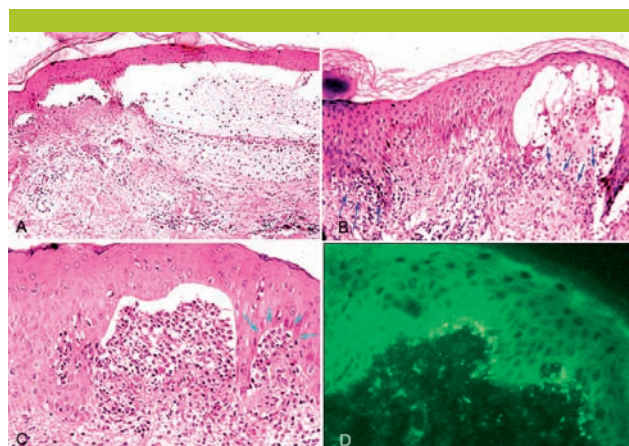


Figure 5. Clivage sous-épidermique formant une bulle (A) ou une vésicule (B, C) avec des micro-abcès neutrophiliques dans les papilles dermiques (flèches dans le B et C). L'immunofluorescence directe met en évidence la présence de dépôts granulaires d'IgA dans les sommets des papilles dermiques (D).
Grossissement original 10 x (A), 20 x (B) et 40 x (C, D).

Le diagnostic différentiel de ces lésions sur le plan histologique comprend un lupus érythémateux bulleux, une dermatose à IgA linéaire et une pemphigoïde bulleuse. Dans un lupus érythémateux bulleux, on peut avoir des vésicules sous-épidermiques contenant des polynucléaires neutrophiles au lieu de lymphocytes mais, il y a dans le derme des dépôts de mucine et l'immunofluorescence directe reste négative. L'image histologique de la dermatose à IgA linéaire pourrait être très similaire à celle de la dermatite herpétiforme avec des micro-abcès à polynucléaires neutrophiles dans les papilles dermiques mais à l'immunofluorescence directe, on trouve plutôt une bande linéaire de dépôts d'IgA avec ou sans complément au niveau de la membrane basale. Chez ce malade, on identifie par immunofluorescence directe des dépôts granulaires d'IgA dans les papilles dermiques. Parfois, dans une pemphigoïde bulleuse, on trouve des micro-abcès de polynucléaires neutrophiles dans les papilles dermiques mais l'immunofluorescence directe montre une bande linéaire de dépôts d'IgG et de compléments au niveau de la mem-

brane basale. Chez ce malade, on identifie par immunofluorescence directe des dépôts granulaires d'IgA dans les papilles dermiques, ce qui nous conduit au diagnostic de dermatite herpétiforme.

Il est aussi à noter que des travaux récents ont démontré que l'antigène cible dans la dermatite herpétiforme est la transglutaminase épidermique (TG3) que l'on peut maintenant détecter dans la peau lésionnelle et périlésionnelle avec des anticorps spécifiques par immunofluorescence et par *Western blotting*.⁷

La place des techniques les plus récentes de biologie cellulaire et moléculaire lors de la démarche diagnostique en dermatologie est donc grandissante. Leur utilisation de routine est déjà bien établie dans les maladies infectieuses (bactéries, mycobactéries, etc.) et des maladies tumorales de la peau surtout dans le cas des lymphomes cutanés.⁴ Des études récentes ont aussi permis de mieux comprendre la diversité génétique du mélanome⁸ et on peut penser que les techniques moléculaires auront aussi leur place dans cette maladie dans un délai relativement proche.^{9,10}

CONCLUSIONS

Loin de proposer un catalogue exhaustif de tous les diagnostics dermatologiques (plus que 2000 maladies cutanées!), nous avons démontré, à partir de quelques cas cliniques représentatifs, l'approche du diagnostic en dermatologie telle que nous la pratiquons aujourd'hui. L'examen clinique, le fameux «coup d'œil du clinicien» garde toute sa valeur car devant le nombre croissant d'exams complémentaires de plus en plus sophistiqués, il est indispensable de bien les choisir, ce que seule l'analyse clinique permet. Toutefois, il est certain que les nouvelles techniques intégrant l'histologie, l'immunohistologie et la biologie moléculaire sont devenues indispensables au diagnostic et cette rapide extension amène à la dermatologie des possibilités jusqu'à présent réservées à la recherche fondamentale. ■

Remerciements

Nous remercions le Dr I. Masouyé pour les images histologiques du cas de la lèpre, le Pr L. Borradori pour les images cliniques du cas de la dermatite herpétiforme et le Dr T. Gaudin pour le cas de dermatophytie.

Bibliographie

- 1 ** Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, et al. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. Paris: Masson, 2004.
- 2 Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al. Dermatology. Mosby, 2003.
- 3 Smoller BR, Santucci M, Wood GS, Whittaker SJ. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 2003;17:1277-311.
- 4 * Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005;105:3768-85.
- 5 Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: Report of the International society for cutaneous lymphomas. J Am Acad Dermatol 2002;46:95-106.
- 6 Phetsuksiri B, Rudeeaneksin J, Supakul P, et al. A simplified reverse transcriptase PCR for rapid detection of *Mycobacterium leprae* in skin specimens. FEMS Immunol Med Microbiol 2006;48:319-28.
- 7 Donaldson MR, Zone JJ, Schmidt LA, et al. Epidermal transglutaminase deposits in perilesional and uninvolved skin in patients with dermatitis herpetiformis. J Invest Dermatol 2007.
- 8 * Meltzer PS. Genetic diversity in melanoma. N Engl J Med 2005;353:2104-7.
- 9 Abraham S, Piguet V. Mélanome et génomique. Rev Med Suisse 2002;2381:438-44.
- 10 ** Miller AJ, Mihm MC. Melanoma. N Engl J Med 2006;355:51-65.

* à lire
** à lire absolument