



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



FICHE THÉMATIQUE / MARQUEURS MEMBRANAIRES DE SURFACE

## Les marqueurs membranaires de surface (clusters de différenciation) utilisés en dermatopathologie (2) : les infiltrats inflammatoires



*Surface membrane markers (clusters of differentiation) used in dermatopathology (2): Inflammatory infiltrates*

S. Ingen-Housz-Oro<sup>a,\*</sup>, N. Ortonne<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Service de dermatologie, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France

<sup>b</sup> Département de pathologie, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France

Reçu le 9 octobre 2015 ; accepté le 29 janvier 2016  
Disponible sur Internet le 14 mars 2016

### Introduction

Les marqueurs membranaires de surface, ou clusters de différenciation (tous caractérisés par un numéro CD selon la nomenclature en vigueur), sont des molécules exprimées à la membrane des cellules. Elles sont en pratique identifiées par un ou des anticorps spécifiques monoclonaux ou polyclonaux et permettent de déterminer la nature de la cellule, son état de différenciation et/ou d'activation. La caractérisation des CD a suivi le développement des anticorps monoclonaux utilisés en cytométrie de flux sur cellules circulantes, raison pour laquelle ils ont plus particulièrement été étudiés dans les cellules hématopoïétiques, et qu'ils ont trouvé leurs premières applications dans le phénotypage des

hémapathies. Nous avons vu dans une fiche précédente [1] leur très large utilisation en immuno-histochimie de routine pour le diagnostic positif des lymphomes cutanés et la définition précise de leur sous-type, qui conditionne leur pronostic et leur traitement.

Le diagnostic des infiltrats cutanés inflammatoires repose essentiellement sur l'analyse morphologique des lésions cliniques et histologiques et nécessite souvent une confrontation anatomo-clinique, même si certaines entités sont suffisamment typiques pour être diagnostiquées avec un bon niveau de confiance sur l'aspect clinique ou histologique seul (psoriasis, eczéma, lichen plan). Cependant, dans certaines situations, le diagnostic peut requérir l'analyse de marqueurs de surface aidant à caractériser la nature des cellules présentes dans les infiltrats. Cela reste bien moins fréquent qu'en pathologie tumorale cutanée. L'intérêt du phénotypage des infiltrats inflammatoires est d'un point de vue théorique utile dans deux principales situations :

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [saskia.oro@aphp.fr](mailto:saskia.oro@aphp.fr) (S. Ingen-Housz-Oro).

- la caractérisation des infiltrats ressemblant cliniquement et histologiquement à un lymphome (infiltrats réactionnels ou pseudo-lymphomateux) ;
- le diagnostic de pathologies manifestement inflammatoires, à condition d'en connaître les caractéristiques phénotypiques utiles au diagnostic.

Cette connaissance fait parfois défaut puisque la pratique du phénotypage reste largement l'apanage de la pathologie tumorale et que les études portant sur la caractérisation phénotypique des infiltrats inflammatoires sont minoritaires en comparaison à celles effectuées dans le domaine de la pathologie tumorale. On peut cependant supposer que l'amélioration des connaissances sur les dermatoses inflammatoires et le développement de nouveaux anticorps inciteront de plus en plus les pathologistes à recourir au phénotypage pour le diagnostic de ces dermatoses. Une troisième application potentielle des marqueurs de surface en pathologie cutanée non tumorale reste encore aujourd'hui en grande partie inexploitée. Elle concerne le diagnostic de gnodermatoses se traduisant par des modifications d'expression de protéine (perte, diminution ou surexpression). S'il existe peu d'exemples illustrant cette application aujourd'hui, il n'est pas exclu que le développement de nouveaux anticorps permette de développer ce type d'analyse dans un futur proche.

Nous illustrons ci-après l'utilisation des marqueurs de surface en pathologie inflammatoire par 3 cas cliniques.

## Discussion autour de cas cliniques

### Cas n° 1

Un garçon de 13 ans consultait en urgence pour une éruption apparue brutalement sans facteur déclenchant 10 jours auparavant. Un diagnostic initial de varicelle avait été fait par le médecin traitant. Les lésions étaient vésiculonécrotiques, disséminées, sans fièvre ni altération de l'état général (Fig. 1A–B). Les diagnostics évoqués étaient un pityriasis lichénoïde aigu, éventuellement une papulose lymphomatoïde même si le début brutal, l'étendue et le monomorphisme des lésions étaient moins évocateurs de cette dernière.

L'examen histologique montrait une parakératose lamellaire épaisse psoriasiforme, avec un épiderme acanthosique, papillomateux et de nombreux corps apoptotiques étagés. Le derme sous-jacent était remanié par un infiltrat inflammatoire dense, essentiellement lymphocytaire, d'architecture périvasculaire s'étendant jusqu'au derme moyen. Il existait une importante exocytose et des altérations lichénoïdes de l'interface. L'analyse immuno-histochimique montrait que l'infiltrat était majoritairement constitué de lymphocytes de phénotype T sans perte antigénique (CD2+, CD3+, CD5+, CD7+) avec une proportion majoritaire de lymphocytes T CD8+ et de nombreuses cellules cytotoxiques, granzyme B+ (Fig. 1C–H). Il existait une minime expression de l'antigène CD30. Le diagnostic de pityriasis lichénoïde aigu était retenu.

L'évolution était favorable sous dermocorticoïdes forts à dose progressivement dégressive pendant 6 semaines.

Le diagnostic de pityriasis lichénoïde peut être difficile, car les formes aiguës ressemblent volontiers cliniquement et histologiquement à une papulose lymphomatoïde et les formes plus chroniques peuvent être très proches d'un mycosis fongoïde. Une meilleure connaissance des effecteurs impliqués dans cette dermatose a certainement permis ces dernières années d'améliorer l'efficacité du diagnostic histopathologique. On sait en effet que l'infiltrat est constitué presque exclusivement de cellules T, n'ayant pas de perte(s) d'antigène(s) de surface comme on pourrait le voir au cours d'un lymphome (données personnelles non publiées), et que ces cellules sont en proportion majoritaire de phénotype CD8+ et cytotoxique, avec activation de la voie perforine/granzyme B. Ces cellules cytotoxiques très activées peuvent exprimer l'antigène CD30, augmentant la difficulté du diagnostic différentiel avec une papulose lymphomatoïde [2].

### Cas n° 2

Un jeune homme de 19 ans sans antécédent consultait en décembre pour une troisième poussée d'éruption des coudes et des genoux évoluant de façon fluctuante depuis l'été précédent. L'examen clinique trouvait des lésions érythémateuses, papuleuses, plus ou moins confluentes, siégeant principalement sur les coudes, la face d'extension des avant-bras et les genoux (Fig. 2A).

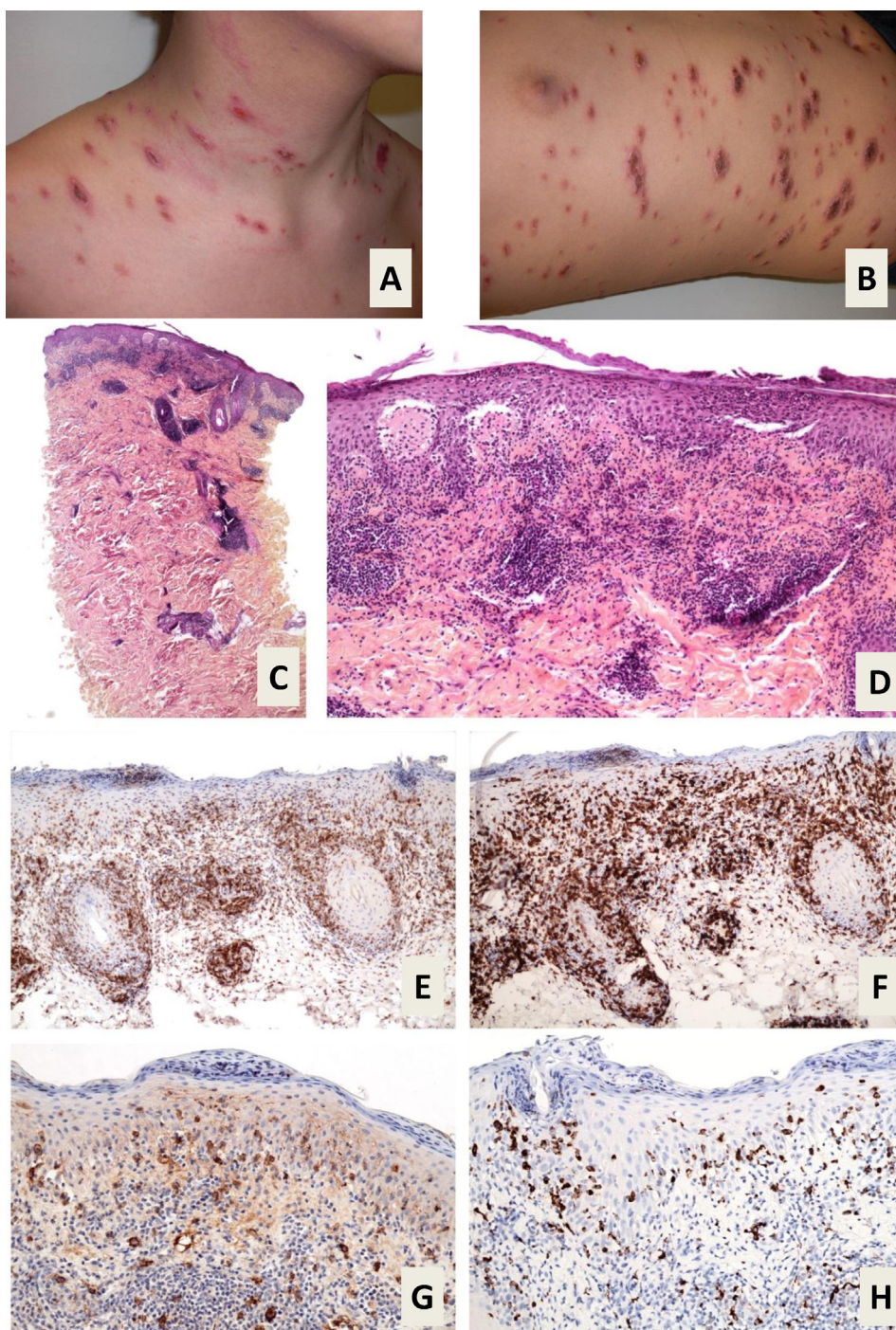
Une dermatose neutrophilique, une dermatite herpétiforme, une lucite polymorphe ou un lupus était suspectés.

La biopsie cutanée montrait un épiderme d'épaisseur normale, orthokératosique, avec quelques foyers d'altérations lichénoïdes de l'interface, quelques éléments lymphocytaires épidermotropes et une vacuolisation de la basale avec de rares cellules apoptotiques. Dans le derme, on notait un infiltrat lymphocytaire périfolliculaire avec pilotropisme et périvasculaire, sans vascularite ni polynucléaire (Fig. 2B). La coloration par le PAS était négative mais le bleu Alcian identifiait une minime mucinose folliculaire (Fig. 2C). L'analyse immuno-histochimique montrait un infiltrat de phénotype surtout T sans perte antigénique (CD2+, CD3+, CD5+, CD7+) avec une proportion équivalente de cellules CD4+ et CD8+, mêlées à quelques cellules B minoritaires dispersées (CD20+), ne formant pas de follicules, et à des amas de cellules dendritiques plasmacytoïdes CD123+ (Fig. 2D–F).

L'immunofluorescence directe était négative, mais l'aspect histologique et le profil phénotypique de l'infiltrat étaient en faveur d'un lupus cutané, plutôt dans la forme érythémateuse chronique/tumidus.

Le bilan immunologique (anticorps antinucléaires, anti-ADN, anti-ENA) était négatif. L'évolution était favorable sous dermocorticoïdes très forts et hydroxychloroquine.

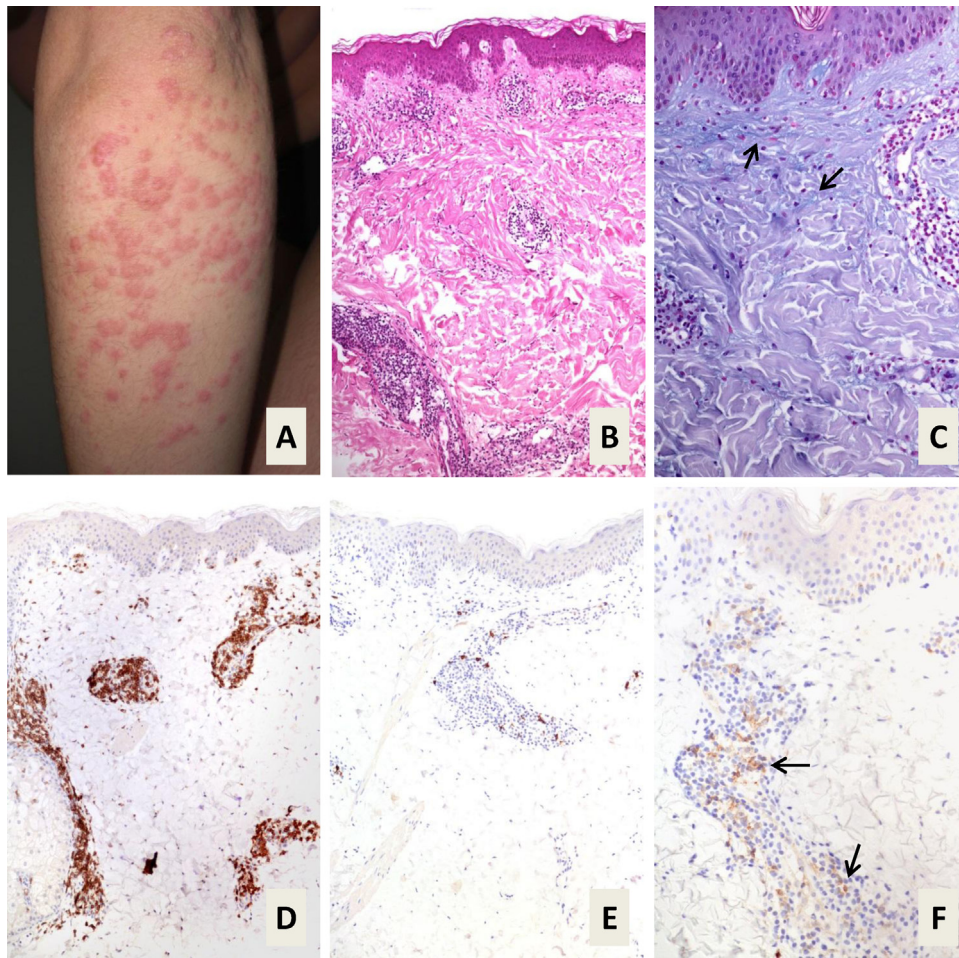
Comme illustré dans notre cas, le diagnostic histologique de lupus cutané peut ne pas être aisé. L'existence d'un infiltrat périvasculaire et périannexiel associé à des remaniements lichénoïdes et un épidermotropisme minime, en l'absence d'atrophie épidermique et d'anomalie évidente de la membrane basale en coloration par le PAS, pouvaient conduire à discuter une toxidermie, une connectivite ou un lymphome cutané débutant. En immuno-histochimie, l'absence de perte antigénique, la coexistence de lymphocytes CD4 et CD8 et la présence de cellules plasmacytoïdes



**Figure 1.** Clinique et histologie du cas n° 1, pityriasis lichénoïde aigu. A et B. Éruption papulo-nécrotique disséminée. C. On voit un infiltrat lymphocytaire dense agressant l'épiderme et les annexes pilaires, s'étendant dans le derme moyen au pourtour des capillaires. D. L'infiltrat réalise des lésions d'interface lichénoïde, dissociant la couche basale de l'épiderme et associé à un trouble de maturation aboutissant à la formation d'une squame parakératosique. E. L'infiltrat est de phénotype T, avec expression diffuse de CD3. F. Il est presque exclusivement constitué de lymphocytes CD8+. G. Certains lymphocytes activés expriment l'antigène CD30, visibles dans le derme ou dans le contingent épidermotrope de l'infiltrat. H. L'infiltrat est cytotoxique avec ici une expression importante de granzyme B, notamment par des cellules infiltrant l'épiderme. (C et D, HES,  $\times 25$  et  $\times 100$ , E et F, immunomarquages spécifiques de CD3 et CD8, révélés par la DAB,  $\times 100$ , et G et H, immunomarquages spécifiques de CD30 et de granzyme B, révélés par la DAB,  $\times 200$ ).

dendritiques marquées par l'anticorps CD123 étaient des arguments en faveur d'un lupus. La présence et le rôle physiopathologique des cellules plasmacytoïdes dendritiques, productrices d'interféron alpha, sont en effet maintenant

bien connus dans les connectivites, et le lupus en particulier [3], constituant un argument pour le diagnostic différentiel entre la panniculite lupique et le lymphome T sous-cutané à type de panniculite [4], comme on peut le voir illustré sur



**Figure 2.** Clinique et histologie du cas n° 2, lupus érythémateux cutané. A. Éruption papuleuse érythémateuse récidivante des coudes. B. Infiltrat dermique essentiellement mononucléé et principalement lymphocytaire, de topographie périvasculaire. C. La coloration par le bleu Alcian identifie des dépôts de mucine dermique interstitiels (flèches). D. L'infiltrat est principalement constitué de lymphocytes T CD3+. E. Il existe de rares lymphocytes B, identifiés par le marquage de CD20. F. Le marquage de CD123 identifie de petits amas de cellules dendritiques plasmacytoïdes au sein de l'infiltrat lymphocytaire (flèches). (B, HES,  $\times 100$  et  $\times 100$ , C, coloration par le bleu Alcian,  $\times 200$ , D et E, immunomarquages spécifiques de CD3 et CD20, révélés par la DAB,  $\times 100$ , et F, immunomarquage spécifique de CD123, révélé par la DAB,  $\times 200$ ).

la Fig. 3. De plus, des amas de cellules plasmacytoïdes dendritiques exprimant les marqueurs usuels (CD303, CD123) sont une aide pour le diagnostic de formes inhabituelles de lupus, comme les formes hypertrophiques [5], et sont trouvés dans les infiltrats de la maladie de Jessner et Kanoff, plaçant certains son intégration au spectre de la maladie lupique [6]. L'utilisation de ce marqueur est donc utile à chaque fois qu'un lupus se présente histologiquement sous une forme dermique voire hypodermique pure, sans lésion épidermique ou folliculaire, donc pouvant prêter à confusion avec d'autres diagnostics, notamment un lymphome.

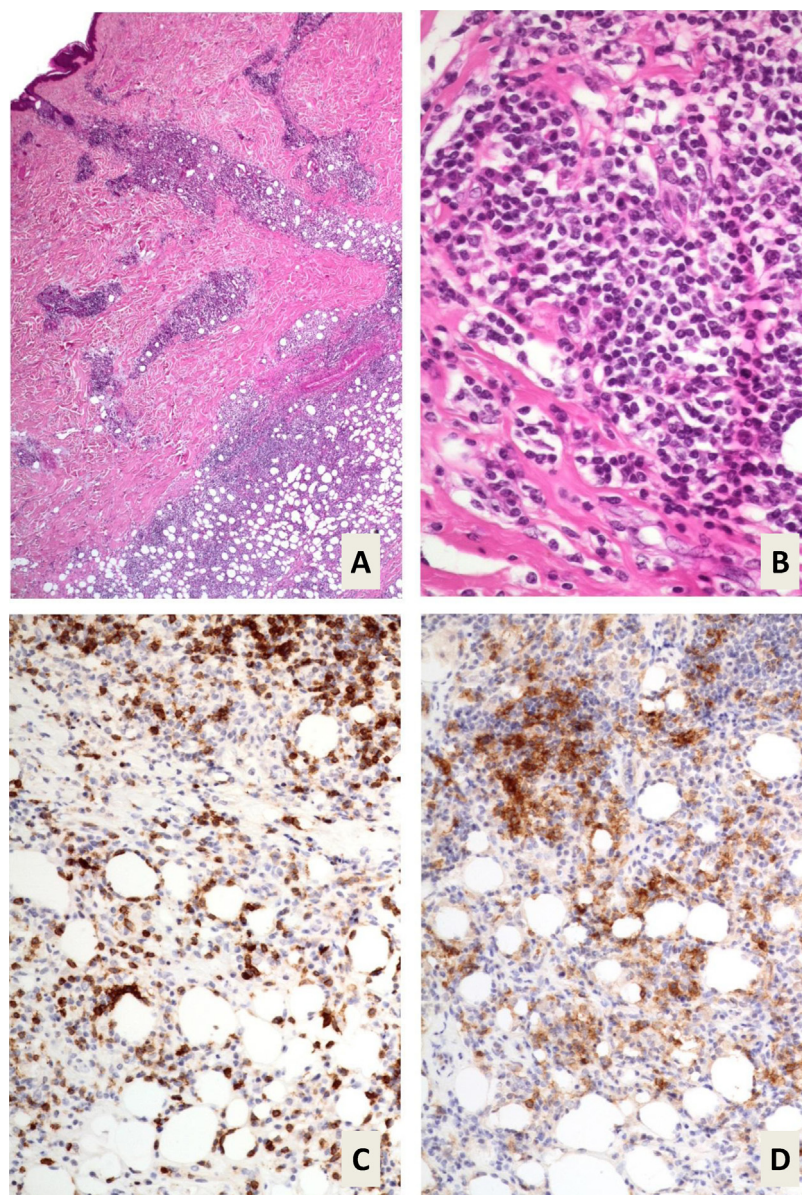
### Cas n° 3

Un homme de 80 ans, sous hormothérapie pour un cancer de prostate, présentait depuis 2 ans des poussées récidivantes de lésions papulonodulaires du visage, du tronc et des membres. L'examen clinique notait de multiples papulonodules ou plaques annulaires infiltrées, érythémateuses ou purpuriques, siégeant sur le tronc, les membres (Fig. 4A–B),

sans prurit ni altération de l'état général. Le reste de l'examen était normal.

Un syndrome de Sweet, neutrophilique ou « lymphocytaire » (ou « histiocytoïde »), un lupus tumidus ou une localisation cutanée d'hémopathie étaient suspectés.

La biopsie cutanée révélait, sous un épiderme papillomateux, un infiltrat inflammatoire dermique superficiel et profond mononucléé dense, d'architecture diffuse, à prédominance péri-capillaire, péri-sudorale et interstitielle, constitué de lymphocytes réguliers sans atypies, de macrophages et d'éléments de taille moyenne, au noyau incurvé, évoquant des précurseurs hématopoïétiques de la lignée myéloïde ou monocyttaire (« cellules histiocytoïdes »). On observait, dans le tissu interstitiel, la présence de rares polynucléaires neutrophiles. En immuno-histochimie, l'infiltrat lymphocytaire était majoritairement de phénotype T (CD3+, en partie CD8+). Les cellules histiocytoïdes exprimaient les marqueurs de surface histiocytaires (CD68+, CD163+) ainsi que la myéloperoxydase (Fig. 4C–F). Le

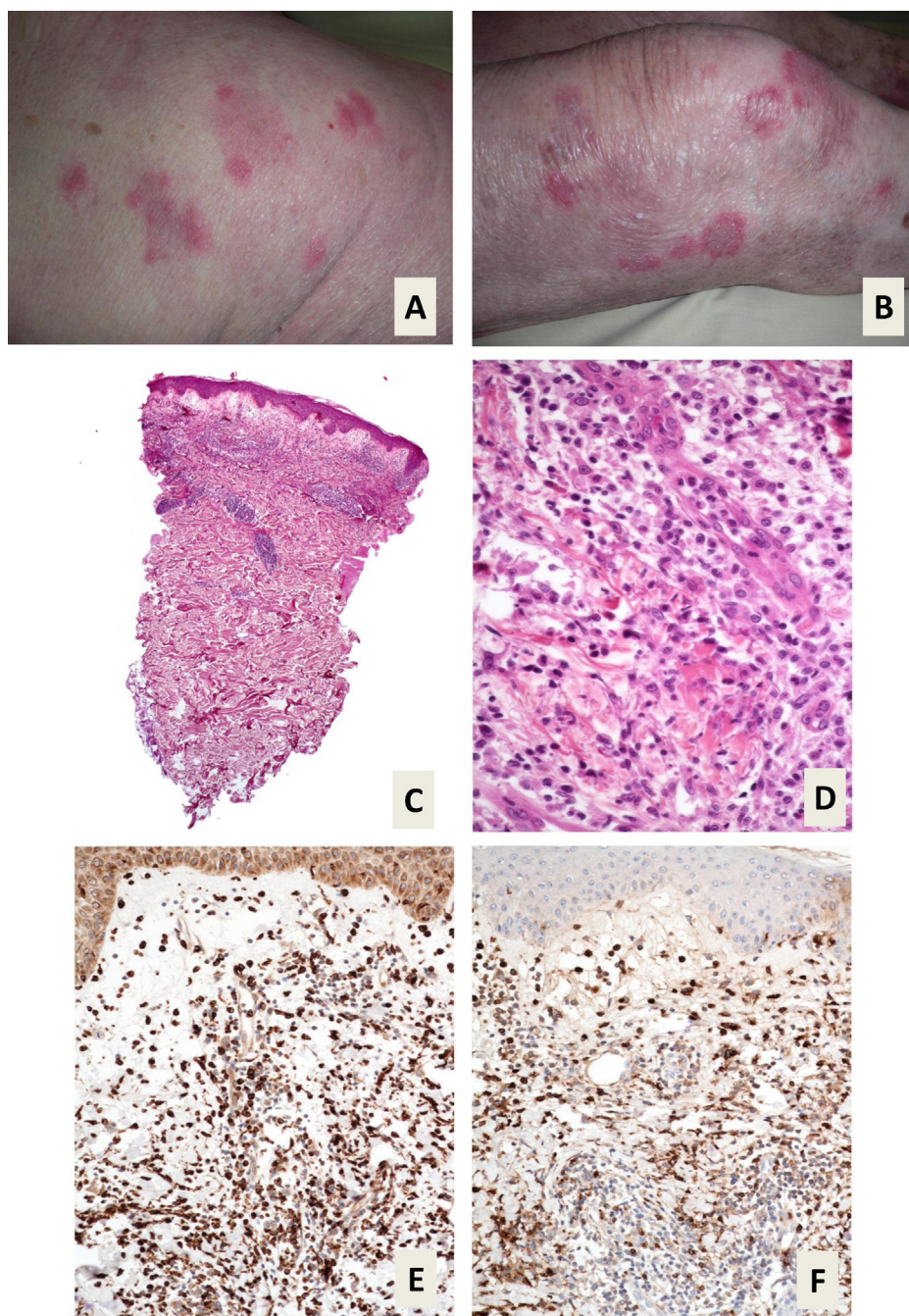


**Figure 3.** Panniculite lupique. A. On voit un infiltrat inflammatoire dense, fait principalement de cellules mononucléées, de disposition périvasculaire et périannexielle dans le derme et réalisant dans l'hypoderme des images de panniculite lobulaire. B. L'infiltrat est fait de cellules mononucléées parfois difficiles à identifier plus précisément. C. Le marquage de CD3 met en évidence une population de cellules T. D. Il existe également des amas de cellules plasmacytoïdes dendritiques, bien identifiées par le marquage de CD123. (A et B, HES,  $\times 25$  et  $\times 400$ , C et D, immunomarquages spécifiques de CD3 et CD123, révélés par la DAB,  $\times 200$ ).

diagnostic de syndrome de Sweet « lymphocytaire » ou « histiocytoïde » était proposé.

La numération formule sanguine révélait une hémoglobine à 12 g/dL, un volume globulaire moyen à  $98 \mu\text{m}^3$ , des leucocytes à 3,5 G/L, des polynucléaires neutrophiles à 2,7 G/L, des lymphocytes à 0,5 G/L et des plaquettes fluctuant entre 117 et 157 G/L. Le myélogramme montrait des anomalies cytologiques en faveur d'une myélodysplasie débutante sans excès de blastes. Un traitement par hydroxychloroquine puis par colchicine n'était pas efficace. Finalement, le patient étant peu gêné, seuls des dermocorticoïdes étaient proposés avec contrôle partiel des lésions.

Ce cas illustre un diagnostic souvent difficile, qui est celui de la forme « lymphocytaire » ou « histiocytoïde » de syndrome de Sweet. Si la présentation clinique est assez similaire à celle d'un syndrome de Sweet neutrophilique classique, l'infiltrat est assez différent, puisqu'il est majoritairement constitué de cellules mononucléées, les polynucléaires étant parfois présents mais minoritaires. L'infiltrat est généralement constitué de lymphocytes et de cellules « histiocytoïdes », dont on pense qu'elles pourraient être des cellules myéloïdes/monocytaires immatures. Ces cellules peuvent être reconnues par la co-expression de marqueurs histiocytaires (CD68 et CD163) et de la myéloperoxydase. L'immuno-histochimie est ici indispensable pour



**Figure 4.** Clinique et histologie du cas n° 3, syndrome de Sweet lymphocytaire/histiocytoïde. A et B. Lésions papulonodulaires érythémato-violacées, par endroits annulaires, disséminées. C. Au faible grossissement, l'aspect rappelle ce que l'on peut voir dans la forme classique neutrophilique de syndrome de Sweet, avec, sous un épiderme peu modifié, un œdème du derme papillaire et un infiltrat inflammatoire périvasculaire et interstitiel, prédominant dans les 2/3 superficiels du derme. D. À plus fort grossissement, on voit que les polynucléaires sont rares, voire absents, et que l'infiltrat est principalement constitué de cellules mononucléées à noyaux un peu irréguliers, réniformes, rappelant des cellules histiocytaires. E. Ces cellules expriment le CD68, suggérant leur appartenance à la lignée myéloïde/monocytaire. F. Elles expriment pour la plupart la myéloperoxydase, suggérant qu'il ne s'agit pas de macrophages matures mais de cellules myéloïdes/monocytaire immatures. (C et D, HES,  $\times 25$  et  $\times 400$ , E et F, immunomarquages spécifiques de CD68 et de la myéloperoxydase, révélés par la DAB,  $\times 200$ ).

préciser la nature de l'infiltrat mononucléé, difficile à caractériser sur la morphologie seule. Cette entité a été décrite il y a une dizaine d'années [7] et doit faire rechercher une hémopathie myéloïde sous-jacente, et notamment une myélodysplasie [8], comme dans notre cas.

## Conclusion

L'analyse morphologique et cytologique est souvent suffisante pour faire le diagnostic d'un infiltrat inflammatoire (comme par exemple le psoriasis, l'eczéma, le lichen

plan). Néanmoins, dans certaines situations, comme celles illustrées ici, une étude plus approfondie de la nature des cellules apporte une aide, voire est nécessaire, pour poser le diagnostic. De façon un peu schématique, même si l'utilisation des marqueurs membranaires en immunohistochimie n'est en pratique de routine ni codifiée ni consensuelle d'un dermatopathologiste à l'autre, on peut considérer que le phénotypage des infiltrats inflammatoires est utile dans deux situations distinctes :

- lorsqu'il s'agit de différencier un infiltrat lymphoïde réactionnel d'un infiltrat authentiquement lymphomateux. De très nombreuses dermatoses peuvent en effet comporter un infiltrat de lymphocytes très activés, prenant une morphologie inquiétante. C'est en particulier le cas de pathologies infectieuses comme la gale [9], de certaines réactions médicamenteuses comme le DRESS [10], du pityriasis lichénoïde comme dans le cas n° 1 ;
- pour mieux caractériser un infiltrat manifestement inflammatoire mais dont le diagnostic n'est pas évident sur l'analyse morphologique seule, plus particulièrement lorsque la nature des cellules est difficile à reconnaître de façon certaine. En effet, s'il est aisé de reconnaître morphologiquement un polynucléaire neutrophile ou éosinophile et un plasmocyte, dont les aspects sont très particuliers sur coupes histologiques, les infiltrats de cellules mononucléées sont parfois plus difficiles à identifier, surtout lorsque la morphologie est altérée par des phénomènes d'écrasement ou par une fixation imparfaite. À titre d'exemple, nous pouvons citer l'intérêt du marquage de CD117 (c-KIT) pour identifier les mastocytoses cutanées [11], dont le diagnostic peut être difficile lorsque les cellules sont dans un état de dégranulation, ressemblant alors à d'autres cellules mononucléées plus fréquemment retrouvées dans les infiltrats cutanés (lymphocytes ou histiocytes) et l'identification des pseudo-lymphomes cutanés IgG4+ par l'analyse de la proportion de plasmocytes IgG4+ [12]. Les observations 2 et 3 illustrent également cette seconde situation et montrent comment le recours au phénotypage cellulaire peut apporter des informations précieuses d'ordre diagnostique, physiopathologique et nosologique dans certaines dermatoses inflammatoires, notamment lorsque la présentation clinique n'est pas univoque.

Une application peut-être sous-exploitée du phénotypage cellulaire en pathologie cutanée non tumorale concerne les génodermatoses. Le diagnostic histologique du syndrome de Netherton par le marquage de LEKTI fait sans doute « jurisprudence » en la matière. Cette génodermatose est en effet due à des mutations du gène *SPINK5*, qui se traduit par la perte de l'expression de la protéine LEKTI, que l'on peut facilement mettre en évidence par technique d'immuno-histochimie sur coupes de peau [13]. S'il ne s'agit pas ici d'un marqueur de surface, cette situation préfigure peut-être ce que pourra être le diagnostic de certaines génodermatoses dans un futur proche, dont certaines sont responsables de modifications d'expression de protéines de surface. Enfin, il est certain que le phénotypage des infiltrats par technique d'immuno-histochimie aide à améliorer

la compréhension physiopathologique de certaines de ces maladies.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N. Surface membrane markers (clusters of differentiation) used in dermatopathology (1): the lymphocyte markers. *Ann Dermatol Venereol* 2015;142:598–606.
- [2] Kempf W, Kazakov DV, Palmedo G, Fraitag S, Schaerer L, Kutzner H. Pityriasis lichenoid and varioliformis acuta with numerous CD30(+) cells: a variant mimicking lymphomatoid papulosis and other cutaneous lymphomas. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular biological study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1021–9.
- [3] Rönblom L, Eloranta M-L, Alm GV. Role of natural interferon-alpha producing cells (plasmacytoid dendritic cells) in autoimmunity. *Autoimmunity* 2003;36:463–72.
- [4] Liao J-Y, Chuang S-S, Chu C-Y, Ku W-H, Tsai J-H, Shih T-F. The presence of clusters of plasmacytoid dendritic cells is a helpful feature for differentiating lupus panniculitis from subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Histopathology* 2013;62:1057–66.
- [5] Ko CJ, Srivastava B, Braverman I, Antaya RJ, McNiff JM. Hypertrophic lupus erythematosus: the diagnostic utility of CD123 staining. *J Cutan Pathol* 2011;38:889–92.
- [6] Tomasini D, Mentzel T, Hantschke M, Cerri A, Paredes B, Rütten A, et al. Plasmacytoid dendritic cells: an overview of their presence and distribution in different inflammatory skin diseases, with special emphasis on Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin and cutaneous lupus erythematosus. *J Cutan Pathol* 2010;37:1132–9.
- [7] Requena L, Kutzner H, Palmedo G, Pascual M, Fernández-Herrera J, Fraga J, et al. Histiocytoid Sweet syndrome: a dermal infiltration of immature neutrophilic granulocytes. *Arch Dermatol* 2005;141:834–42.
- [8] Vignon-Pennamen M-D, Juillard C, Rybojad M, Wallach D, Daniel M-T, Morel P, et al. Chronic recurrent lymphocytic Sweet syndrome as a predictive marker of myelodysplasia: a report of 9 cases. *Arch Dermatol* 2006;142:1170–6.
- [9] Gallardo F, Barranco C, Toll A, Pujol RM. CD30 antigen expression in cutaneous inflammatory infiltrates of scabies: a dynamic immunophenotypic pattern that should be distinguished from lymphomatoid papulosis. *J Cutan Pathol* 2002;29:368–73.
- [10] Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, Wechsler J, de Feraudy S, Duong T-A, et al. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. *Br J Dermatol* 2015;173:50–8.
- [11] Barete S. Mastocytosis. *Ann Dermatol Venereol* 2014;141:698–714 [quiz 697, 715].
- [12] Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Elhai M, Allanore Y, Aucouturier P, Chosidow O. IgG4-related skin disease successfully treated by thalidomide: a report of 2 cases with emphasis on pathological aspects. *JAMA Dermatol* 2013;149:742–7.
- [13] Ong C, O'Toole EA, Ghali L, Malone M, Smith VV, Callard R, et al. LEKTI demonstrable by immunohistochemistry of the skin: a potential diagnostic skin test for Netherton syndrome. *Br J Dermatol* 2004;151:1253–7.