

**P**our le public, la peau est cette vaste enveloppe qui recouvre notre corps pour le protéger et lui donner son apparence. Toute éruption suscite inquiétude et est souvent une urgence ressentie.

Pour les médecins non dermatologues, la structure et les principales fonctions de la peau sont connues, mais beaucoup d'interrogations perdurent quant aux mécanismes d'expression des maladies dermatologiques et à l'interprétation de la sémiologie cutanée.

Pour les dermatologues, la compréhension de la peau est passée en quelques décennies de l'observation visuelle, ou en microscopie optique, à l'échelon de la microscopie électronique, de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire. Expliquer à un patient ou à son entourage, lorsqu'il s'agit d'enfants, le pourquoi d'une maladie, la justification d'un bilan à partir d'hypothèses diagnostiques devant tel ou tel aspect sémiologique, le choix d'une thérapeutique, passe par une connaissance de base, lorsqu'il s'agit des médecins généralistes, ou d'une connaissance approfondie, lorsqu'il s'agit des dermatologues.

L'idée de ce numéro est venue initialement de la mise à disposition, pour l'enseignement intégré de la fin du premier cycle (histologie/physiologie/sémiologie), d'un document de travail qui n'existait pas jusqu'à présent. Mais, plus tard, une lecture plus approfondie est apparue nécessaire à tous les futurs dermatologues ou aux dermatologues eux-mêmes qui enregistrent chaque année de nouvelles avancées en immunopathologie, biologie moléculaire, génétique ... Une collaboration fructueuse s'est instaurée entre d'une part, un groupe éditorial du Collège des Enseignants en Dermatologie de France (CEDEF), promoteur du projet, d'autre part, des enseignants titulaires de l'UFR médicale Paris 7 – Denis-Diderot (fusion des UFR médicales Xavier-Bichat et Saint-Louis - Lariboisière).

La première partie de ce numéro est consacrée à l'histologie et à la physiologie cutanée et chacun pourra apprécier ce remarquable chapitre, richement illustré, fruit de longues années de travail de notre collègue le docteur Catherine Prost-Squarcioni et de Michel Heller, en collaboration avec Sylvie Fraitag, anatomopathologiste à l'hôpital Necker.

La deuxième partie regroupe les grandes fonctions de la peau, la troisième, les données de l'examen clinique en dermatologie et les lésions élémentaires ; enfin, la quatrième partie rassemble les principaux examens complémentaires en dermatologie avec la collaboration d'anatomopathologiste, parasitomycolo-giste, microbiologiste de l'UFR de Médecine Paris 7. Toutes ces disciplines sont des partenaires privilégiés de notre spécialité.

Ce document est très certainement perfectible et le groupe éditorial serait heureux de recueillir toutes vos suggestions.

*Béatrice CRICKX  
Rédacteur en Chef*

**P**our le public, la peau est cette vaste enveloppe qui recouvre notre corps pour le protéger et lui donner son apparence. Toute éruption suscite inquiétude et est souvent une urgence ressentie.

Pour les médecins non dermatologues, la structure et les principales fonctions de la peau sont connues, mais beaucoup d'interrogations perdurent quant aux mécanismes d'expression des maladies dermatologiques et à l'interprétation de la sémiologie cutanée.

Pour les dermatologues, la compréhension de la peau est passée en quelques décennies de l'observation visuelle, ou en microscopie optique, à l'échelon de la microscopie électronique, de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire. Expliquer à un patient ou à son entourage, lorsqu'il s'agit d'enfants, le pourquoi d'une maladie, la justification d'un bilan à partir d'hypothèses diagnostiques devant tel ou tel aspect sémiologique, le choix d'une thérapeutique, passe par une connaissance de base, lorsqu'il s'agit des médecins généralistes, ou d'une connaissance approfondie, lorsqu'il s'agit des dermatologues.

L'idée de ce numéro est venue initialement de la mise à disposition, pour l'enseignement intégré de la fin du premier cycle (histologie/physiologie/sémiologie), d'un document de travail qui n'existait pas jusqu'à présent. Mais, plus tard, une lecture plus approfondie est apparue nécessaire à tous les futurs dermatologues ou aux dermatologues eux-mêmes qui enregistrent chaque année de nouvelles avancées en immunopathologie, biologie moléculaire, génétique ... Une collaboration fructueuse s'est instaurée entre d'une part, un groupe éditorial du Collège des Enseignants en Dermatologie de France (CEDEF), promoteur du projet, d'autre part, des enseignants titulaires de l'UFR médicale Paris 7 – Denis-Diderot (fusion des UFR médicales Xavier-Bichat et Saint-Louis - Lariboisière).

La première partie de ce numéro est consacrée à l'histologie et à la physiologie cutanée et chacun pourra apprécier ce remarquable chapitre, richement illustré, fruit de longues années de travail de notre collègue le docteur Catherine Prost-Squarcioni et de Michel Heller, en collaboration avec Sylvie Fraitag, anatomopathologiste à l'hôpital Necker.

La deuxième partie regroupe les grandes fonctions de la peau, la troisième, les données de l'examen clinique en dermatologie et les lésions élémentaires ; enfin, la quatrième partie rassemble les principaux examens complémentaires en dermatologie avec la collaboration d'anatomopathologiste, parasitomycologiste, microbiologiste de l'UFR de Médecine Paris 7. Toutes ces disciplines sont des partenaires privilégiés de notre spécialité.

Ce document est très certainement perfectible et le groupe éditorial serait heureux de recueillir toutes vos suggestions.

*Béatrice CRICKX  
Rédacteur en Chef*

## Introduction

**L**a peau est l'enveloppe du corps ; elle est en continuité avec les muqueuses recouvrant les cavités naturelles de l'organisme. C'est le plus gros organe de l'être humain, représentant 1/3 du poids de l'organisme et une surface de l'ordre de 2 m<sup>2</sup> chez un adulte.

Les phanères (poils et ongles) et de nombreuses glandes exocrines lui sont annexés.

La peau et ses annexes ont de multiples fonctions. Parmi elles, certaines sont supportées par des structures morphologiquement individualisables en microscopie optique et/ou en microscopie électronique. C'est donc en insistant sur ces structures que nous allons voir l'histologie de la peau. Ainsi, la peau joue, en autres, un rôle dans la protection du corps contre les agressions mécaniques et les radiations lumineuses, les réponses immunitaires, la thermorégulation et la réception des informations sensibles.

La structure de base de la peau, d'une part, et de ses annexes d'autre part, est identique partout, mais dans le détail, il existe d'importantes variations régionales.

### Carte d'identité de la peau chez l'adulte

- Surface : 1,8 m<sup>2</sup>
- Poids : 4,5 kg
- Épaisseur moyenne : 1,2 mm
- Rapport surface/épaisseur : 150 000
- 5 millions de follicules pilo-sébacés
- 3 millions de glandes sudoripares eccrines
- ph 4,2 à 6,1 (manteau acide) avec variations régionales

## Structure de la peau

Ce cours, certaines iconographies et schémas peuvent être vus sur Internet à l'adresse suivante : <http://www.histo-moleculaire.com>, dans les chapitres : épiderme, jonction dermo-épidermique, derme, tissu conjonctif et annexes, Afin d'en faciliter la lecture, les connaissances de base de ce cours ont été signalées par un filet bleu.

La structure de la peau est complexe. Elle comprend, avec ses annexes, tous les tissus histologiques, sauf les tissus osseux et cartilagineux. Elle se subdivise en 4 régions superposées qui sont de la superficie vers la profondeur l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme (fig. 1). L'épiderme à la superficie est un épithélium non vascularisé. La jonction dermo-épidermique comme son nom l'indique sépare l'épiderme du derme. La complexité de sa structure et son importance fonctionnelle en font une zone à part entière. Le derme se poursuit en profondeur par l'hypoderme sans limite franche. Tous les deux sont des tissus conjonctifs richement vascularisés suivant une systématisation très précise. Les annexes de la peau qui sont d'origine épidermique, sont situées dans le derme et l'hypoderme.

Par convention, une peau est dite épaisse ou fine suivant l'épaisseur de son épiderme ; seules les paumes et les plantes ont une peau épaisse ainsi définie. Il n'empêche que l'épaisseur de l'hypoderme est aussi très variable :

- minimum au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux mâles,
- maximum au niveau des fesses, des hanches et des cuisses chez la femme ou au contraire au niveau de l'abdomen et du cou chez l'homme.

### L'épiderme

L'épiderme est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux et orthokératosique. Il est normalement constitué de 4 types cellulaires (fig. 2).

Les kératinocytes représentent 80 p. 100 de l'ensemble de ses cellules. Ce sont eux qui en migrant, donnent à l'épiderme ses caractéristiques morphologiques : stratification en plusieurs couches et cellules superficielles pavimenteuses et anuclées. Les 20 p. 100 d'autres cellules de l'épiderme sont dispersées entre les kératinocytes. Elles sont mal vues sur les préparations histologiques standard. Ce sont les mélanocytes, les cellules immunocompétentes (cellules de Langerhans et lymphocytes  $\gamma\delta$ ) et les cellules de Merkel.

#### LES KÉRATINOCYTES

Les kératinocytes, d'origine ectoblastique, cellules principales de l'épiderme assurent trois grandes fonctions, en rapport avec des structures morphologiquement individualisables :

- la cohésion de l'épiderme en rapport avec le cytosquelette et les systèmes de jonction des kératinocytes entre eux,
- une fonction de barrière entre les milieux intérieur et extérieur en rapport avec la différenciation terminale des kératinocytes en cornéocytes,
- la protection contre les radiations lumineuses en rapport avec les mélanosomes de stade IV qu'ils ont phagocytés.

L'altération de ces fonctions correspond à trois grands groupes de pathologie qui sont respectivement les maladies bulleuses intra-épidermiques, les ichtyoses et les albinismes.

#### Microscopie optique

Les kératinocytes de l'épiderme se répartissent dans 4 couches qui sont bien visibles en microscopie optique et dénommées de la profondeur à la superficie : couche basale, couche spinieuse, couche granuleuse et couche cornée (compacte, puis desquamante). Cette nomenclature désuète correspond à des signes vus en microscopie optique : "les épines" qui hérissent le contour des kératinocytes dans la couche spinieuse, "des grains" basophiles dans la couche granuleuse... L'épaisseur des couches est variable suivant l'âge de l'individu et les régions du corps ; elle est maximum en peau épaisse, c'est-à-dire au niveau des paumes et des plantes (fig. 3). Cette stratification correspond aux changements de forme et d'aspects des kératinocytes lorsqu'ils migrent en se différenciant de la profondeur vers la superficie de l'épiderme.

La couche basale de l'épiderme est formée de l'ensemble des kératinocytes directement en contact avec la jonction dermo-épidermique (JDE) sur laquelle ils s'accrochent. Ils forment une seule assise de cellules cylindriques, relativement claires, au cytoplasme et au noyau allongés avec un grand axe perpendiculaire à la jonction dermo-épidermique.

Les kératinocytes basaux comprennent 3 populations indistinguables morphologiquement, mais différentes fonctionnellement :

- les cellules souches de l'épiderme, particulièrement abondantes au niveau des crêtes épidermiques interpapillaires,
- les cellules amplificatrices se divisant avant d'entrer dans le compartiment de différenciation,
- les cellules post-mitotiques qui restent en position basale.

Les kératinocytes qui ont quitté la couche basale deviennent polygonaux, tandis que leur noyau s'arrondit et leur cytoplasme devient plus foncé ; la rétraction du cytoplasme due à des artefacts de préparation en microscopie optique

standard, donne un aspect épineux à ces kératinocytes, d'où le nom de couche spineuse (fig. 4A et 5A). Les épines correspondent aux desmosomes qui accrochent les kératinocytes entre eux (cf. infra).

Progressivement, le cytoplasme et le noyau des kératinocytes s'appatissent, leur grand axe devenant parallèle à la jonction dermo-épidermique. C'est l'apparition de granulations basophiles dans le cytoplasme des kératinocytes qui définit la couche suivante, dite couche granuleuse (fig. 4B et 5B).

Finalement, les kératinocytes perdent brutalement leur noyau ; ils deviennent des cornéocytes, cellules à part entière qui constituent la couche cornée, compacte en profondeur au contact de la couche granuleuse, desquamante en superficie.

Normalement, la migration d'un kératinocyte à travers l'épiderme se fait en 3 semaines ; ce temps est raccourci dans certains processus pathologiques, comme le psoriasis.

#### Microscopie électronique

La microscopie électronique révèle des marqueurs ultrastructuraux cytoplasmiques et membranaires, caractéristiques de la différenciation des kératinocytes de la peau : les mélanosomes IV, les tonofilaments, les hémidesmosomes et les desmosomes et surtout dans la couche granuleuse les grains de kératohyaline, les kératinosomes et dans la couche cornée l'enveloppe cornée.

Les mélanosomes de stade IV, sont phagocytés en grand nombre par les kératinocytes basaux (fig. 6), à partir des mélanocytes où ils ont été produits (cf. infra). Progressivement, ils disparaissent du cytoplasme des kératinocytes des couches supra-basales : cette disparition est rapide dans les peaux claires, lentes dans les peaux foncées ou bronzées.

Les tonofilaments sont des filaments intermédiaires de 10 nm de diamètre rassemblés en trousseaux. Ils sont peu denses dans la couche basale (fig. 6), plus denses dans la couche spineuse (fig. 7) et la couche granuleuse (fig. 8) expliquant la plus forte colorabilité du cytoplasme des kératinocytes supra-basaux. Ils disparaissent dans la couche cornée (fig. 9 et 10) où ils sont remplacés par un réseau de filaments intermédiaires vu en négatif au sein de la matrice cytoplasmique.

Rappelons que les filaments intermédiaires constituent avec les microfilaments et les microtubules, le cytosquelette des cellules. Dans les kératinocytes, ces derniers sont mal vus en microscopie électronique standard, contrairement aux filaments intermédiaires.

Les hémidesmosomes et les desmosomes sont les systèmes de jonction sur lesquels s'accrochent les tonofilaments : les hémidesmosomes accrochent les kératinocytes basaux à la matrice extracellulaire (fig. 6), alors que les desmosomes accrochent les kératinocytes entre eux. Ces derniers sont peu nombreux au niveau de la couche basale et au contraire très nombreux au niveau de la couche spineuse au niveau des interdigitations de la membrane cytoplasmique des kératinocytes, expliquant les "épines" vues en optique (fig. 7). Ils sont encore très nombreux au niveau de la couche granuleuse (fig. 8 et 9). Ils deviennent des cornéodesmosomes avec une ligne dense très épaisse au niveau de la couche cornée (fig. 10).

Rappelons que les desmosomes se présentent toujours comme des structures symétriques avec de part et d'autre d'une ligne dense extracellulaire, une zone claire aux électrons dénommée desmoglée, la membrane cytoplasmique des kératinocytes et une plaque accolée à la face interne de cette membrane sur laquelle s'accrochent des filaments intermédiaires (fig. 11). Les macula adhaerens, autre système de jonction différent des desmosomes et initialement décrit dans les entérocytes, se présentent comme une rigidité et un épaississement irrégulier de la membrane cytoplasmique en regard de microfilaments en amas ; elles sont difficiles à voir en microscopie électronique standard, mais ont été identifiées avec certitude dans l'épiderme en immunohistochimie, grâce aux molécules spécifiques qu'elles contiennent (cf. infra). Enfin, il existe de nombreuses jonctions gap dans l'épiderme, mais elles ne sont bien vues qu'en microscopie électronique à balayage après cryofracture ou en immunohistochimie (cf. infra).

Les grains de kératohyaline et les kératinosomes sont caractéristiques et spécifiques des kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme (fig. 8). Ils disparaissent dans la couche cornée.

– Les grains de kératohyaline, très denses aux électrons, grands, étoilés, correspondant aux grains basophiles vus en microscopie optique ; à fort grossissement, ils apparaissent amorphes sans membrane limitante.

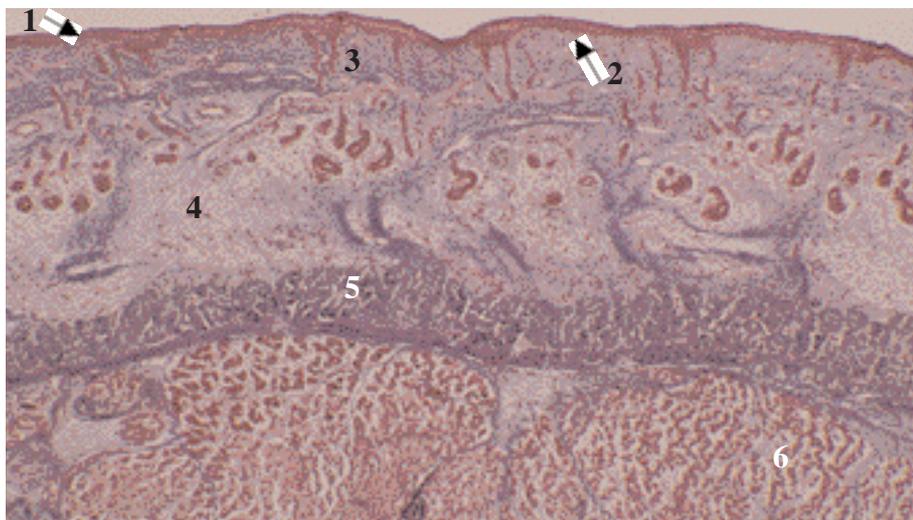
– Les kératinosomes sont petits et trop petits pour être visibles en microscopie optique ; ils sont ovalaires, entourés d'une membrane et présentent une alternance de lamelles sombres et claires. Ils migrent progressivement de la région périnucléaire à proximité de l'appareil de Golgi vers la membrane cytoplasmique avec laquelle ils fusionnent déversant alors leur contenu dans l'espace extracellulaire (fig. 9). Ainsi, les kératinosomes sont à l'origine du ciment entre les cornéocytes.

L'enveloppe cornée est caractéristique des cornéocytes. Elle apparaît alors que le noyau des kératinocytes et tous les organites cytoplasmiques disparaissent, sous forme d'un épaississement de 15 à 20 nm d'épaisseur à la face interne de la membrane cytoplasmique (fig. 10). Finalement, le cytoplasme des cornéocytes devient floconneux en même temps que se lysent le ciment intercellulaire et les cornéodesmosomes, ce qui aboutit à la desquamation des cornéocytes les plus superficiels.

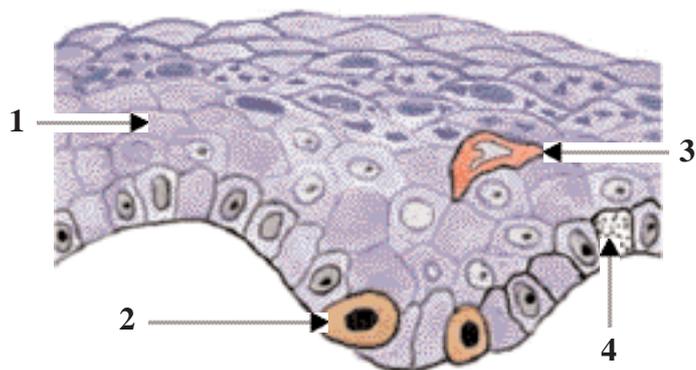
À noter une exception à cette description : en peau épaisse, une étape intermédiaire entre le kératinocyte de la couche granuleuse et le cornéocyte peut être saisie, le noyau apparaît alors apoptotique.

Au total, la microscopie électronique montre que :

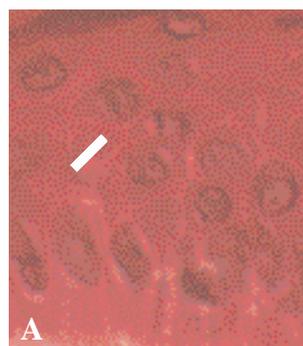
- la couche granuleuse est la couche où apparaissent les marqueurs de la différenciation terminale de l'épiderme,
- la couche cornée est un ensemble de cellules sans noyau, dites "mortes", mais fonctionnelles, réunies entre elles par un ciment, l'ensemble donnant à l'épiderme sa fonction de barrière.



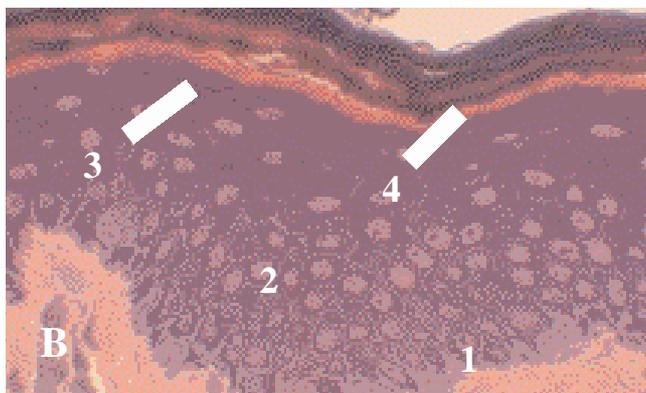
**Fig. 1.** Les 4 régions de la peau  
1 = épiderme  
2 = jonction dermo-épidermique  
3 = derme  
4 = hypoderme  
5 = aponévrose  
6 = tissu musculaire  
*Peau fœtale (plante) à 22SG - trichrome*



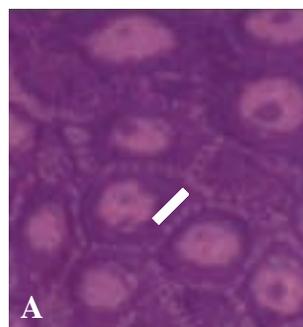
**Fig. 2.** Les 4 populations cellulaires de l'épiderme  
1 = kératinocytes  
2 = mélanocytes  
3 = cellules immunocompétentes  
4 = cellules de Merkel



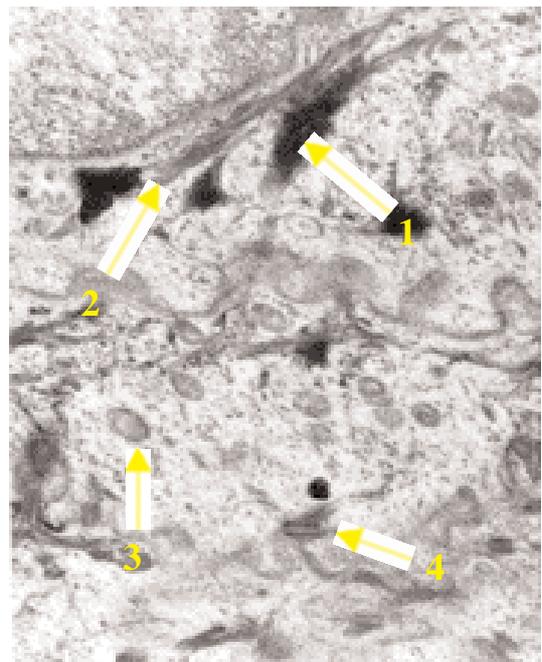
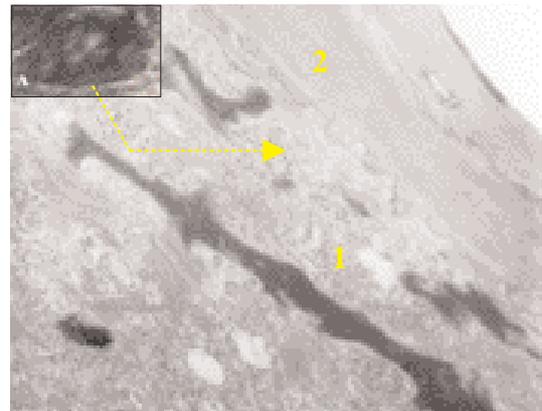
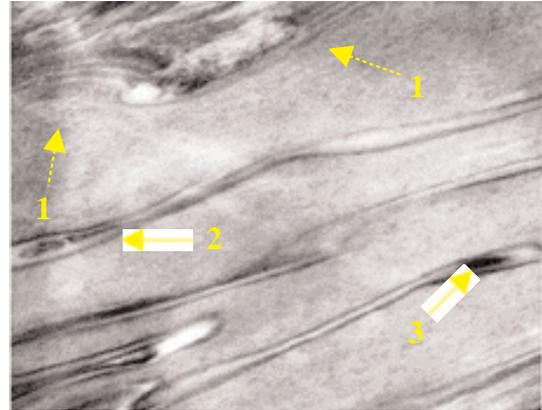
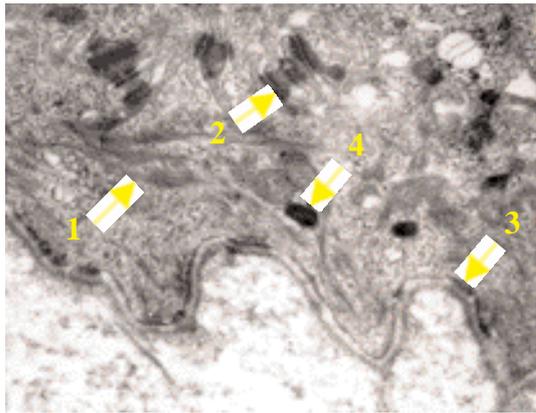
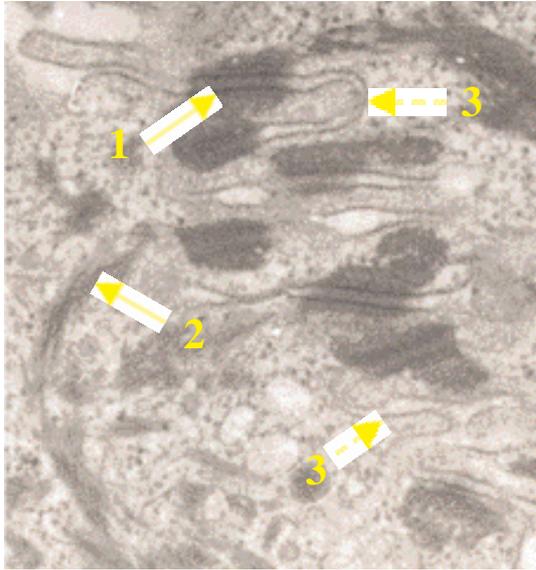
**Fig. 5.** Peau fine  
A. couche spinieuse avec épines  
(—■)  
B. couche granuleuse avec grains  
(—■)  
*Histologie standard - HE*



**Fig. 3.** Les 4 couches de l'épiderme  
1 = couche basale  
2 = couche spinieuse  
3 = couche granuleuse  
4 = couche cornée  
*Peau épaisse - coupe semi-fine - bleu de toluidine/safranine*



**Fig. 4.** Peau épaisse  
A. couche spinieuse avec épines  
(—■)  
B. couche granuleuse avec grains  
(—■)  
*Coupe semi-fine - bleu de toluidine/safranine*



7	10
6	9
	8

**Fig. 6.** Les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme en microscopie électronique  
1 = tonofilaments  
2 = desmosomes  
3 = hémidesmosomes  
4 = mélanosomes IV

**Fig. 7.** Les kératinocytes de la couche spinieuse de l'épiderme en microscopie électronique  
1 = desmosomes  
2 = tonofilaments  
3 = interdigitations de la membrane cytoplasmique

**Fig. 8.** Les kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme en microscopie électronique  
1 = grains de kératohyaline  
2 = tonofilaments  
3 = kératinosomes  
4 = desmosomes

**Fig. 9.** Interface couche granuleuse/couche spinieuse de l'épiderme en microscopie électronique  
1 = couche granuleuse  
2 = couche cornée  
3 = fusion des kératinosomes avec la membrane cellulaire

**Fig. 10.** Cornéocytes de l'épiderme en microscopie électronique  
1 = filaments de kératine  
2 = enveloppe cornée  
3 = cornodesmosomes

### Immunohistochimie

Les molécules composant les structures que nous venons de voir comme étant caractéristiques de la différenciation kératinocytaire dans la peau, sont de mieux en mieux connues et très nombreuses. Voici celles dont l'absence ou l'anomalie est à l'origine d'une pathologie cutanée fréquente ou exemplaire et celles dont l'expression est étudiée en routine à titre diagnostique.

Les molécules des tonofilaments qui sont des filaments intermédiaires, sont comme dans tous les épithéliums, des kératines presque toujours associées en paires (fig. 12). Il s'agit de la paire K5 - K14 et K15 dans la couche basale comme dans la couche basale de tous les épithéliums malphigiens et des paires K1 - K10 et K2e - K11 spécifiques de l'épiderme dans les couches supra-basales.

Les molécules des desmosomes se répartissent principalement en molécules transmembranaires et en molécules des plaques (fig. 13).

– Les principales molécules transmembranaires sont les desmoglénines Dsg1, Dsg2 et Dsg3 qui appartiennent à la famille des cadhérines desmosomales, établissant entre elles des liaisons homophiliques.

Les desmocollines Dsc1, Dsc2 et Dsc3 font aussi partie de la famille des cadhérines desmosomales. La Dsg2 et la Dsc2 ne sont présentes que dans la couche basale. La Dsg3 et la Dsc3 sont présentes dans les kératinocytes basaux et immédiatement suprabasaux de l'épiderme ; elles disparaissent ensuite progressivement alors qu'apparaissent les Dsg1 et Dsc1 dont l'expression devient maximum au niveau de la couche granuleuse de l'épiderme (fig. 14).

– Les principales molécules des plaques sont les desmoplakines DP1 et DP2, l'enveloplakine, la périplakine, la plakoglobine et les plakophilines PP1 et PP2.

– Un troisième type de molécule qui n'est ni une molécule transmembranaire ni une molécule des plaques, a été mise en évidence : la cornéodesmosine. Elle apparaît à la partie supérieure de la couche spinieuse, dans le cytoplasme des cellules, puis au niveau de la ligne dense extracellulaire des desmosomes de la couche granuleuse et persiste au niveau de la ligne dense épaissie des cornéodesmosomes.

Les molécules des macula adherens sont différentes des molécules des desmosomes. Comme pour les desmosomes, on distingue les molécules d'adhérence proprement dites transmembranaires et les molécules des plaques qui servent de pont entre les molécules d'adhérence et les microfilaments d'actine.

– Les molécules transmembranaires des jonctions *adhaerens* sont des cadhérines dites classiques par opposition aux cadhérines des desmosomes. Dans l'épiderme, il s'agit des cadhérines E et P.

– Les principales protéines de liaison entre ces cadhérines et les filaments d'actine sont dénommées caténines. Ce sont les caténines  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  (caténines  $\gamma$  = plakoglobine). Parmi les autres protéines des plaques, il faut insister sur la vinculine car elle est spécifique des *macula* et *zonula adherens*.

La molécule des grains de kératohyaline de la couche granuleuse est la profilagrine. Dans la couche cornée, la

profilagrine se transforme en filagrine pour former la matrice cytoplasmique des cornéocytes (fig. 15).

La profilagrine est formée de multiples copies de filagrine, flanquées d'un domaine C-terminal et d'un domaine N-terminal. Dans la couche cornée, la profilagrine se transforme en filagrine pour former la matrice cytoplasmique des cornéocytes tandis que le domaine N-terminal de la profilagrine migre transitoirement dans les noyaux en apoptose de la couche intermédiaire.

Comme l'indique son nom, la filagrine est capable d'agréger des filaments : elle est responsable du passage de l'organisation en trousseaux des filaments intermédiaires de kératines dans les tonofilaments, à une organisation en réseau où les filaments forment entre eux des ponts disulfures ; il en résulte une diminution du poids moléculaire des kératines extraites de la couche cornée.

La filagrine est ensuite protéolysée en acides aminés polaires libres, en acide urocanique (UCA) et en acide pyrrolidone carboxylique (PCA) qui font partie des "facteurs hydratants naturels (NMF)" de la peau et assurent l'hydratation de la couche cornée en surface. Cette eau est nécessaire au fonctionnement des enzymes impliquées dans la desquamation.

Les molécules des kératinosomes sont de 2 types.

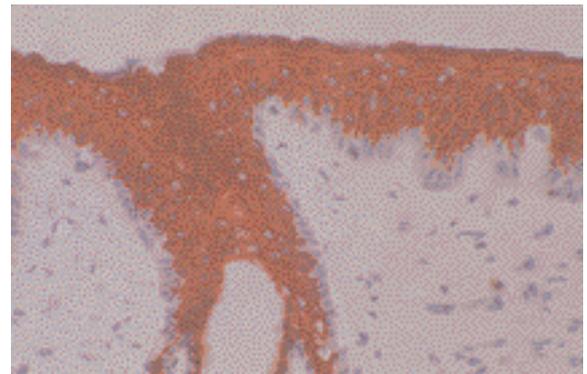
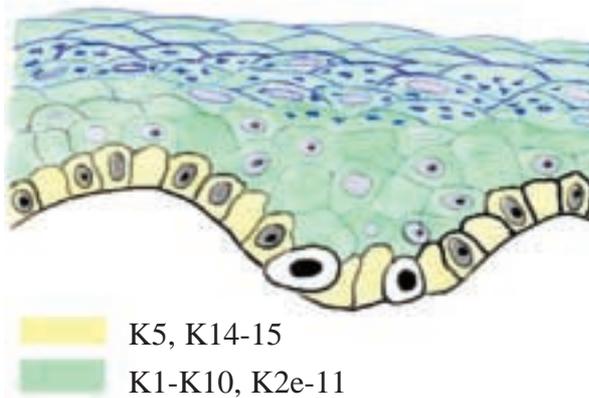
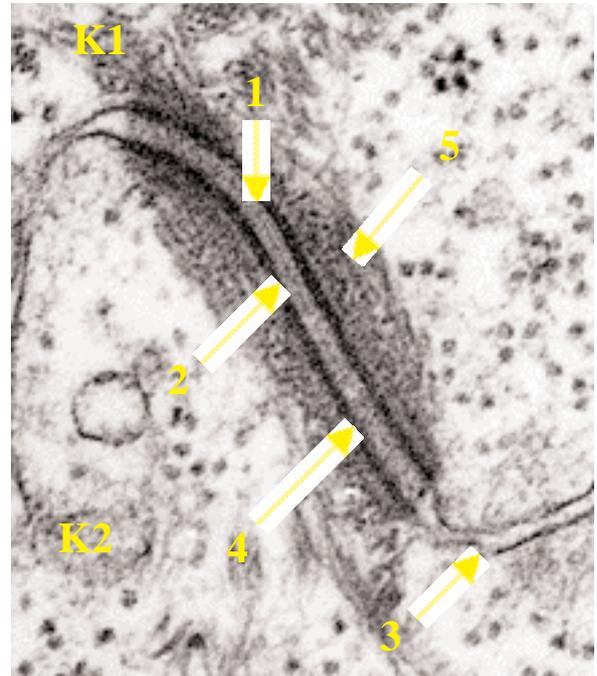
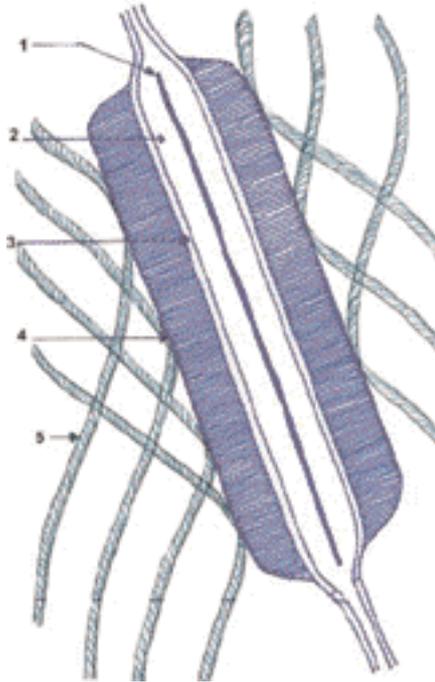
– Les bandes claires contiennent des lipides polaires. Plus précisément, ces lipides polaires sont des phospholipides, du cholestérol et des glucosylcéramides (en particulier l'acylglucosylcéramide) qui vont se transformer en céramides, cholestérol, sulfate de cholestérol et acides gras libres qui représentent respectivement 45 à 50 p. 100, 25 p. 100, 5 p. 100 et 10 à 15 p. 100 des lipides du ciment intercornéocytaire (fig. 15).

– Les bandes foncées contiennent des protéines : peut-être le précurseur de la cornéodesmosine, des enzymes impliqués dans le métabolisme des lipides, des protéases et des antiprotéases.

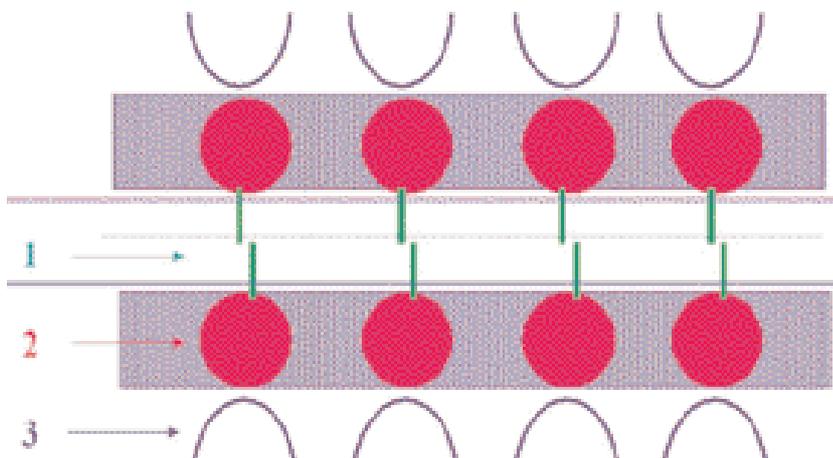
Parmi les enzymes impliquées dans le métabolisme des lipides, il faut citer la stéroïde sulfatase qui est capable de transformer le sulfate de cholestérol en cholestérol libre et est impliquée dans les ichtyoses liées au sexe et la  $\beta$  glucocérébrosidase déficiente dans la maladie de Gaucher (cf. infra). La protéine LEKTI impliquée dans la maladie de Netherton (cf. infra), fait probablement partie des antiprotéases présentes dans les kératinosomes.

Les molécules de l'enveloppe cornée des cornéocytes sont très nombreuses.

– Parmi elles, les plus connues et les plus étudiées sont la loricrine et l'involucrine (fig. 15). Toutes ces molécules forment l'enveloppe cornée en s'associant par des ponts disulfures et surtout des liaisons Ne ( $\gamma$  glutamine) lysine grâce à des transglutaminases TG k/e dont l'activité catalytique ne se manifeste que dans la couche granuleuse. La loricrine et l'involucrine sont présentes et détectables en immunohistochimie dans le cytoplasme des kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme interfolliculaire, mais elles ne sont associées à aucune structure morphologiquement individualisable. La proportion relative de ces molécules est maintenant chiffrée : la loricrine représente à elle seule 70 p. 100 des molécules de l'enveloppe cornée et est donc très largement la plus abondante, alors que l'involucrine ne représente que 2 p. 100.



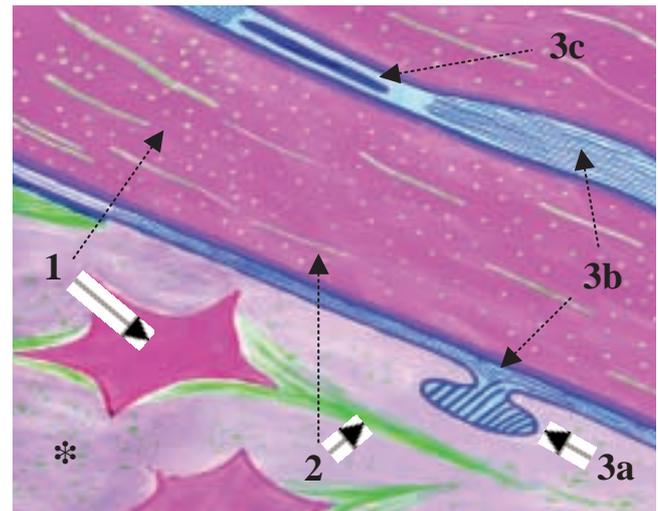
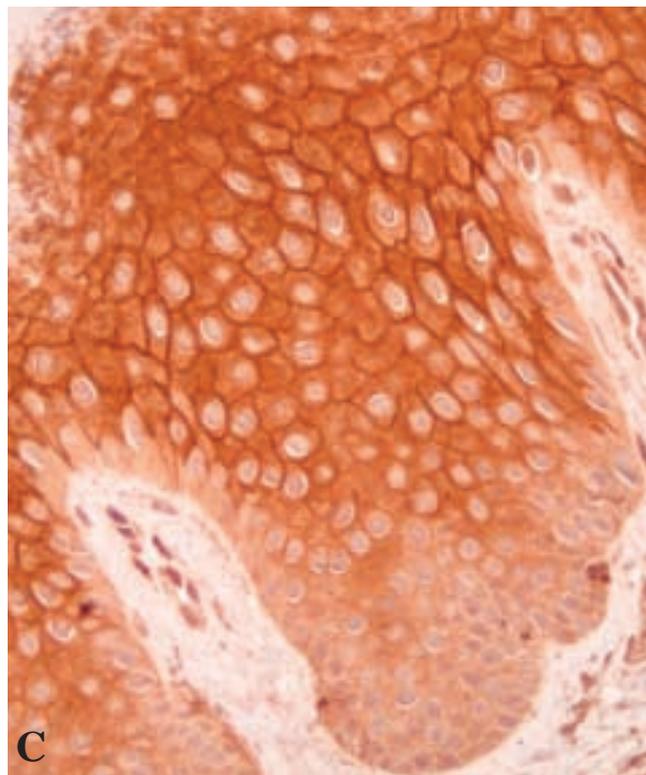
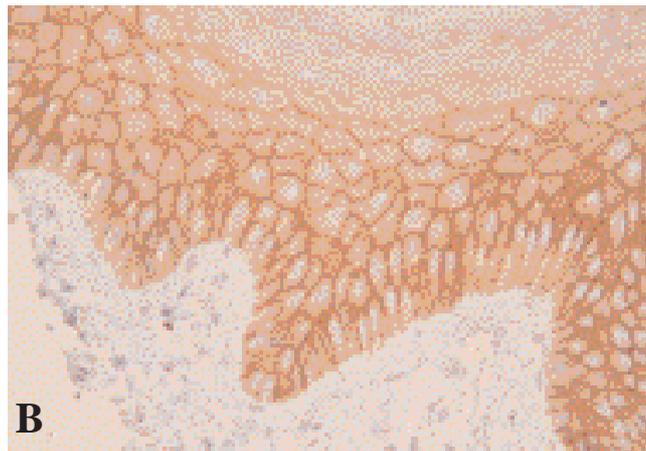
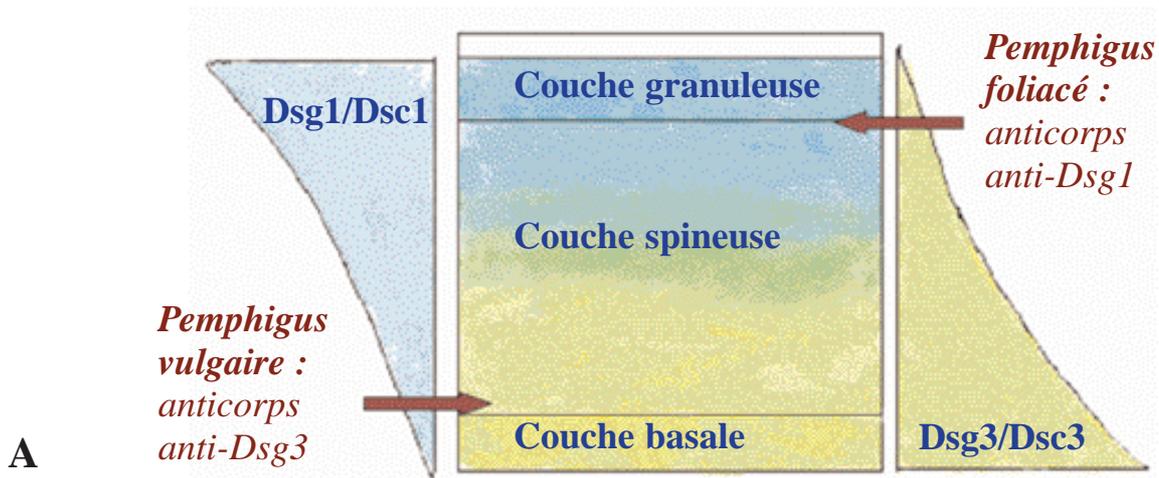
11A	11B
12A	12B
13	



**Fig. 11. Desmosomes**  
A = schéma  
B = microscopie électronique  
1 = ligne dense extracellulaire  
2 = desmogleïne  
3 = membrane cytoplasmique  
4 = plaque  
5 = tonofilaments  
K1 = kératinocytes 1  
K2 = kératinocytes 2

**Fig. 12. Les molécules des tonofilaments des kératinocytes de l'épiderme interfolliculaire**  
A = distribution kératines basales/supra-basales  
B = immuno-marquage en peroxydase des kératines supra-basales (anticorps KL1)

**Fig. 13. Schéma des molécules desmosomales**  
1 = cadhérines desmosomales (Dsg 1, Dsg 2, Dsg 3, Dsc2, Dsc 3)  
2 = molécules des plaques (desmoplakines I et II, plakoglobine (ou  $\gamma$ -caténine), plakophilines PP1, PP2, PP3, PP4, envoplakine, périplakine)  
3 = filaments de kératine



14A  
14B | 15  
14C

**Fig. 14.** Les molécules desmosomales  
A = gradient de distribution des desmoglénines Dsg1/Dsg3 et des desmocollines Dsc/Dsc3 dans l'épiderme  
B = marquage immunohistochimique en peroxydase de la Dsc3 dans l'épiderme  
C = marquage immunohistochimique en peroxydase de la Dsc1 dans l'épiderme

**Fig. 15.** Les molécules de la différenciation épidermique terminale  
1 = profilaggrine (—■) et filaggrine (.....▶)  
2 = filaments de kératine en trousseaux (—■) et en réseau (.....▶)  
3a = lipides polaires dans kératinosomes (phospholipides, cholestérol, glucosylcéramides)  
3b = lipides du ciment intercornéocytaire (céramides, sulfate de cholestérol, acides gras libres)  
3c = cornéodesmosine  
\* involucrine dans cytoplasme

– Les autres molécules de l'enveloppe cornée sont l'élafine (anciennement dénommée *cysteine rich protein*) 6 p. 100, les SPRs (*small proline rich proteins*, SPR1, SPR2, SPR3 anciennement *cornifins* ou *pancornulins*) 5 p. 100, la cystatine  $\alpha$  5 p. 100. À ces molécules, il faut rajouter 8 p. 100 de filagrine, 2 p. 100 de filaments intermédiaires de kératine, les desmoplakines et l'envoplakine. L'involutrine sert d'amorce à la fixation des autres molécules de l'enveloppe cornée. Elle est aussi liée de même que l'envoplakine aux lipides du ciment intercellulaire par des liaisons covalentes (cf. infra). La transglutaminase TG k/e1 intervient dans les premières étapes de la formation de l'enveloppe cornée et sa fixation aux lipides extracellulaires, alors que la TG k/e 3 intervient dans les étapes ultérieures.

#### LES MÉLANOCYTES

Les mélanocytes constituent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme. Ils proviennent des crêtes neurales et ne colonisent que secondairement l'épiderme où, à terme, ils sont exclusivement situés dans la couche basale de l'épiderme (contrairement aux mélanocytes embryonnaires et fœtaux et aux mélanocytes tumoraux). Leur fonction est la synthèse des mélanines : phéomélanines et eumélanines, dans des organites spécialisés, les mélanosomes qui sont ensuite transférés aux kératinocytes. Les mélanines ont à leur tour deux fonctions : (1) elles donnent à la peau sa "couleur" (pigmentation constitutive), les phéomélanines étant des pigments jaunes-rouges et les eumélanines, des pigments brun-noirs ; la pigmentation constitutive s'oppose à la pigmentation "facultative" communément appelée bronzage qui apparaît après irradiation par les ultraviolets ; (2) les eumélanines ont un rôle photoprotecteur. En revanche, sous l'action des radiations lumineuses, les phéomélanines sont carcinogènes. La répartition entre les phéomélanines et les eumélanines varie suivant les individus et conditionne leur phototype cutané. Par convention, en fonction de la couleur constitutive de la peau et de ses capacités à développer une pigmentation sous l'effet des rayons ultraviolets, on distingue 6 phénotypes cutanés (tableau I).

#### La synthèse des mélanines

La synthèse de toutes les mélanines (fig. 16) commencent par l'hydroxylation de la tyrosine en DOPA sous l'action d'une tyrosinase, puis l'oxydation de la DOPA en dopaquinone sous l'action de cette même enzyme. Ainsi, la DOPA réaction est-

Tableau I. – Les six phototypes cutanés.

Type I	– peau blanche – brûle toujours – ne bronze jamais	Type IV	– peau mate – brûle peu – bronze toujours bien
Type II	– peau blanche – brûle facilement – bronze peu et avec difficulté	Type V	– peau brune – brûle rarement – bronze intensément
Type III	– peau blanche – brûle peu – bronze progressivement	Type VI	– peau brun foncé à noire – ne brûle jamais – bronze intensément et profondément

elle une réaction histochimique spécifique des mélanocytes. Elle se fait sur tissu congelé. Elle ne doit pas être confondue avec la réaction de Fontana qui met en évidence tous les mélanosomes argentaffines, c'est-à-dire aussi bien ceux des mélanocytes, que ceux des kératinocytes ou des macrophages.

La poursuite de la synthèse se fait vers la voie des phéomélanines et/ou la voie des eumélanines. La dopaquinone entre dans la voie des phéomélanines si elle rencontre une grande quantité de cystéine ; sinon, elle s'oriente dans la voie des eumélanines où une enzyme de la même famille que la tyrosinase, la TRP2 (*tyrosine related protein 2*), intervient avant la TRP1 (une autre TRP découverte avant la TRP2).

#### Microscopie optique

La morphologie des mélanocytes varie avec la technique de préparation des échantillons.

– Après fixation et coloration standard (fig. 17), les mélanocytes apparaissent le plus souvent comme des *cellules arrondies et claires*, à noyau rond et dense, situées entre les kératinocytes basaux de l'épiderme et faisant souvent saillie dans le derme. Les dendrites ne sont pas vus. Dans le cas particulier des mélanocytes des peaux de phototypes V ou VI, la pigmentation supranucléaire est visible sur les préparations standards.

– Après congélation et DOPA réaction, les mélanocytes apparaissent comme des cellules dendritiques, avec un corps cellulaire situé entre les kératinocytes basaux de l'épiderme (1 mélanocyte pour 10 kératinocytes basaux) et des prolongements entre les kératinocytes supra-basaux, l'ensemble formant une unité de mélanisation (1 mélanocyte pour 36 kératinocytes basaux et suprabasaux). Ces mélanocytes de morphologie dendritique n'ont rien à voir avec les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes, en particulier avec les cellules de Langerhans de l'épiderme.

– Plusieurs réactions immunohistochimiques, réalisables sur coupes en paraffines, ont été développées pour le diagnostic des tumeurs mélaniques ; le marquage obtenu est un marquage cytoplasmique du corps cellulaire et des dendrites (fig. 18) :

- l'anticorps anti-protéine S100 est très sensible, mais peu spécifique,
- l'anticorps HMB 45 est spécifique, mais peu sensible,
- les anticorps A103 et T311 sont très spécifiques et plus sensibles que l'AC HMB45.

L'anticorps T311 est dirigé contre la tyrosinase, l'anticorps HMB45 contre la protéine Pmel 17/ gp 100/ protéine du silver locus et l'anticorps AC 103 contre mélan A (produit du gène MART 1). Ces deux derniers antigènes sont aussi la cible de lymphocytes cytotoxiques présents dans les mélanomes et ils sont à l'origine d'essais d'immunothérapie dans les mélanomes métastasés.

Les études histochimiques et immunohistochimiques ont montré que le phototype cutané ne dépend pas de la densité en mélanocytes : les mélanocytes apparaissent avec une densité identique chez tous les individus pour une zone cutanée donnée, mais avec une densité plus forte au niveau du visage (2 000/mm<sup>2</sup>), du cuir chevelu et des zones génitales qu'ailleurs (1 000/mm<sup>2</sup>).

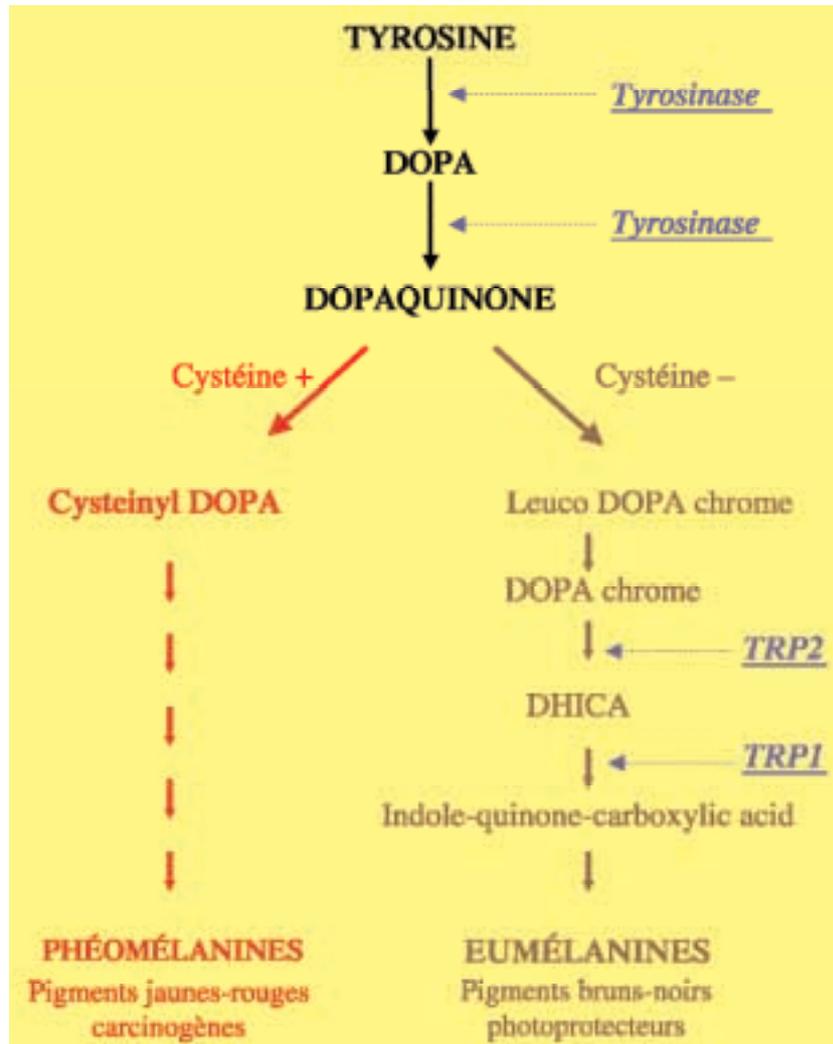


Fig. 16. La synthèse des mélanines

### Microscopie électronique

En microscopie électronique à faible grossissement, comme en microscopie optique, les mélanocytes apparaissent entre les kératinocytes basaux comme des cellules claires, sans tonofilaments, faisant saillie dans le derme.

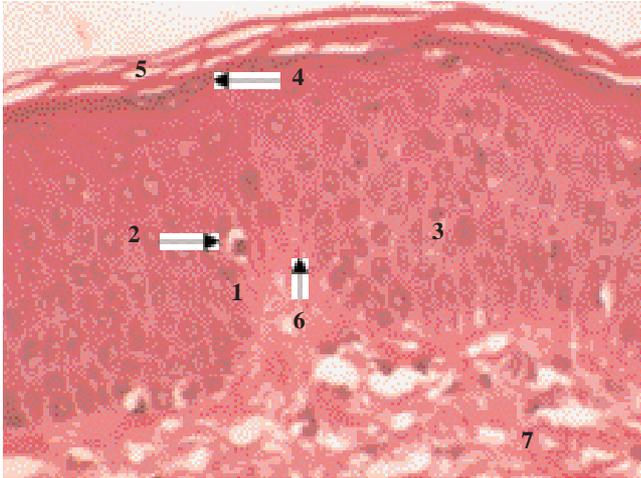
À fort grossissement, les mélanocytes présentent des filaments intermédiaires de vimentine, un abondant REG, un appareil de Golgi bien développé et surtout des organites pathognomoniques : les mélanosomes à différents stades de maturation (fig. 19 et 20). Les mélanocytes n'établissent ni desmosomes avec les kératinocytes avoisinants, ni hémidesmosomes avec la matrice extracellulaire. En revanche, ils présentent des contacts focaux apparaissant comme des densifications de leur membrane cytoplasmique basale.

Quatre stades de maturation des mélanosomes sont décrits morphologiquement aussi bien pour les mélanosomes à eumélanines que pour les mélanosomes à phéomélanines (fig. 20). Les stades I et II correspondent à la synthèse de l'organite, qui contient la tyrosinase non active. Le stade III à la synthèse des mélanines après activation de la tyrosinase.

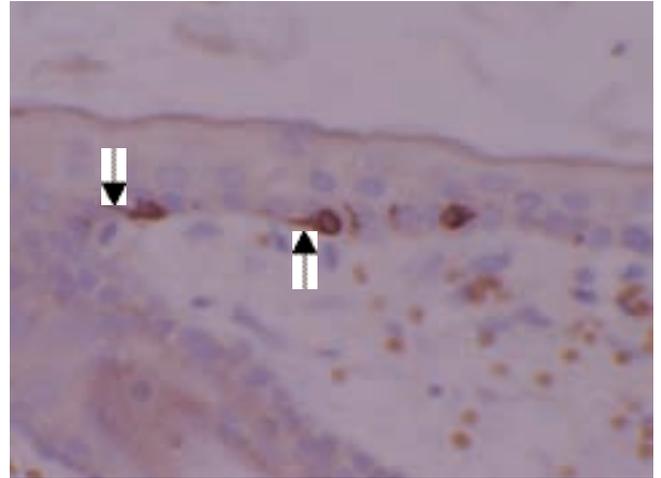
Le stade IV à un mélanosome complètement mélanisé où la tyrosinase n'est plus active, ce qui explique la négativité de la DOPA réaction dans les kératinocytes.

Les mélanosomes à eumélanine et à phéomélanines diffèrent morphologiquement (fig. 19 et 20). Les premiers sont ovoïdes et contiennent des lamelles allongées dans le sens de leur longueur qui vont progressivement se charger en mélanine et devenir ainsi denses aux électrons. Les deuxièmes sont des vésicules arrondies contenant en elles de plus petites vésicules qui se chargent progressivement en mélanines et deviennent de plus en plus denses aux électrons. Les mélanosomes sont au stade IV complètement mélanisés quand la membrane les limitant n'est plus visible. C'est à ce stade qu'ils peuvent être phagocytés par les kératinocytes.

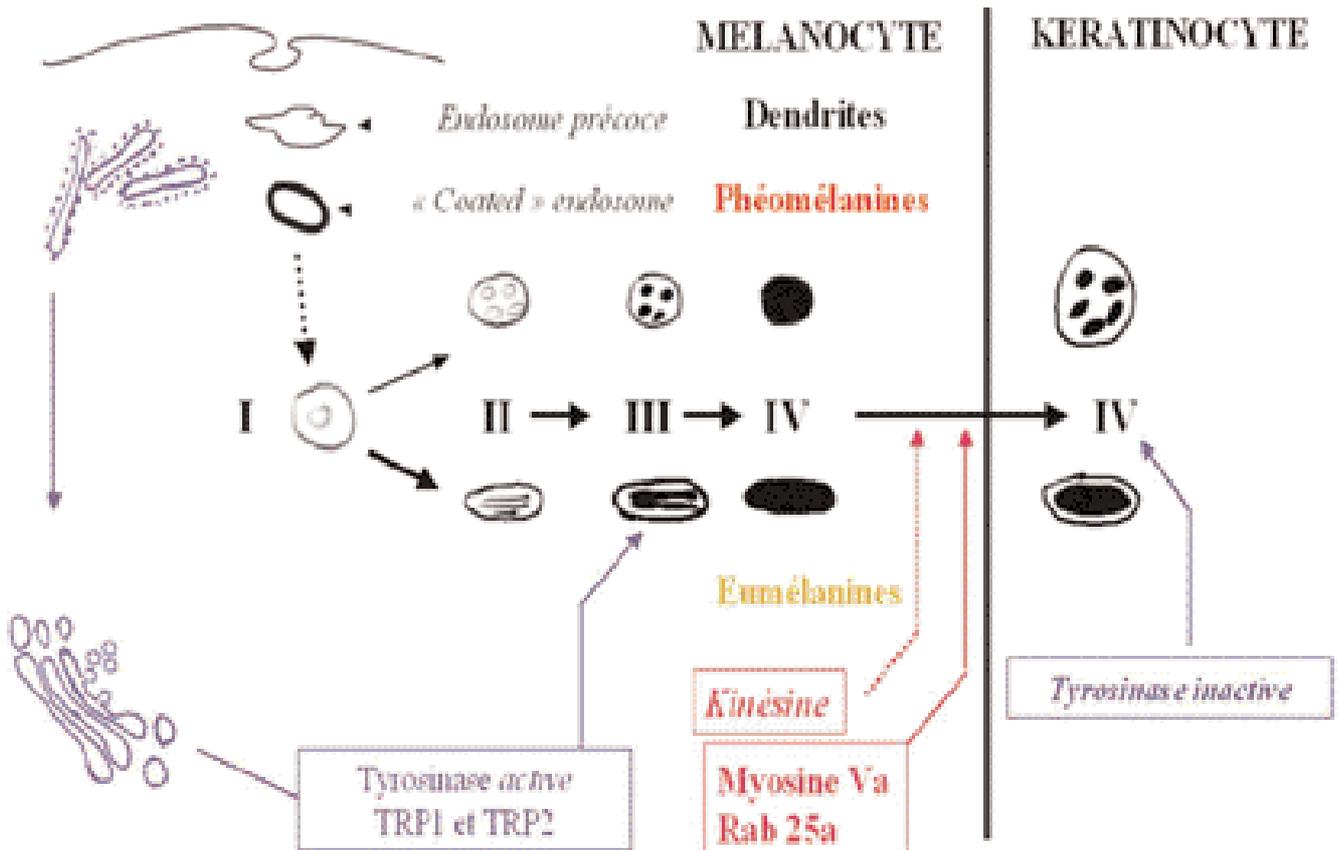
Les mélanosomes de stade I proviennent de la voie des endosomes précoces. Ils se transforment en mélanosomes stade II, puis III en acquérant des molécules provenant de l'appareil de Golgi. Il est maintenant établi que le Pmel 17 (ou gp 100) qui est l'antigène reconnu par l'anticorps HMB 45 et les lymphocytes cytotoxiques des mélanomes est un consti-



**Fig. 17.** Les mélanocytes de l'épiderme interfolliculaire  
1 = couche basale  
2 = mélanocyte  
3 = couche spinieuse  
4 = couche granuleuse  
5 = couche cornée  
6 = jonction dermo-épidermique  
7 = derme  
Histologie standard en HE



**Fig. 18.** Immunomarquage en peroxydase des mélanocytes par l'AC HBM45  
Mise en évidence des dendrites (→)  
Peau fœtale



**Fig. 19.** Schéma de la biogenèse des mélanosomes

tuant des lamelles qui apparaissent dans les mélanosomes à eumélanine de stade II. La tyrosinase et la TRP1 en revanche sont des molécules de la membrane limitante des mélanosomes qui deviennent actives au stade III de la mélanogenèse. Les mélanosomes de stade IV migrent le long des dendrites des mélanocytes en 2 étapes : d'abord, ils migrent le long des microtubules grâce à la kinésine comme les vésicules dans les axones des neurones, puis ils migrent le long des microfilaments d'actine sous-membranaires grâce à 2 molécules : la myosine Va et Rab 27a. Kinésine, myosine Va et Rab 27a ont été localisées sur la membrane limitante des mélanosomes. La sécrétion des mélanosomes est aussi analogue à celle des vésicules présynaptiques dans les terminaisons axonales. Comme elle, elle se fait grâce à un complexe moléculaire associant une SNARE vésiculaire (VAP2), une SNARE cible (SNAP 23) et une molécule Rab (Rab 3).

Suivant le phototype des individus, la taille des mélanosomes et leur mode de captation par les kératinocytes varient : les mélanosomes sont de petite taille et captés sous forme de complexe dans les peaux blanches, alors qu'ils sont gros et captés isolément les uns des autres dans les peaux noires (tableau II).

Le bronzage correspond à une augmentation de synthèse des eumélanines, suivie d'une augmentation du nombre des mélanosomes (qui gardent la même morphologie) et de leur persistance dans les couches superficielles de l'épiderme (tableau III). Finalement, lorsque l'exposition solaire se prolonge, le nombre des mélanocytes augmente.

Tableau II. – Les différents phototypes cutanés en microscopie électronique\*.

Phototype	Mélanocytes	Kératinocytes basaux	Kératinocytes superficiels	Mélanophages
I/II	Mélanosomes à phéomélanine	Quelques mélanosomes**	Pas de mélanosomes	Non
III/IV	Mélanosomes à eumélanine, peu nombreux, petits	Mélanosomes en paquets	Pas de mélanosomes	Non
V/VI	Mélanosomes à eumélanine, gros, nombreux	Mélanosomes isolés	Persistance de mélanosomes	Oui

\*Les gènes à l'origine de ces différences ne sont pas connus chez l'homme, sauf pour le phototype 1. \*\*Sauf au niveau des éphélides.

Tableau III. – Histologie des bronzages.

	Bronzage immédiat	Bronzage retardé
Lumière	UVA (320-400 nm) lumière visible	UVB (290-320 nm) moins les UVA
Début/disparition	Immédiat pendant l'exposition, disparition rapide	Retardé, 48 à 72 h après l'exposition, disparition lente en plusieurs semaines
Mélanine	Photooxydation de la mélanine préformée	Nouvelle synthèse
Tyrosinase	Pas d'augmentation de son activité	Augmentation intense de son activité
Mélanosomes	Pas d'augmentation de leur nombre	Augmentation de leur nombre et de leur transfert
Mélanocytes	Pas d'augmentation de leur nombre	Multiplication

Les UV n'agissent pas directement sur les mélanocytes, mais agissent indirectement par l'intermédiaire des kératinocytes qui sécrètent en particulier de l' $\alpha$ -MSH (sécrétion paracrine) capable de se fixer sur le récepteur MC1-R des mélanocytes. Une mutation sur le gène codant pour ce récepteur a été démontrée chez les sujets de phototype I ; elle empêche l'activation de la voie des eumélanines ce qui aboutit à une synthèse des phéomélanines par défaut.

#### LES CELLULES DE LANGERHANS

Les cellules de Langerhans, troisième population cellulaire de l'épiderme, représentent 3 à 8 p. 100 des cellules épidermiques. Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T, transépithéliales. En effet, les cellules de Langerhans sont d'abord produites au niveau des organes hématopoïétiques ; elles peuvent aussi être produites *in vitro* à partir de précurseurs CD34+ de la moelle hématopoïétique, en présence de GM-CSF et de TNF $\alpha$  ou de monocytes circulants, en présence de GM-CSF, d'IL4 et de TGF $\beta$ . Elles vont ensuite migrer vers l'épiderme, s'y installer, y acquérir leur morphologie dendritique et un phénotype spécifique. Là, dans l'épiderme, la fonction des cellules de Langerhans est de capturer les exoantigènes par la voie des endosomes, de les apprêter et de les réexprimer en surface avec les molécules de classe II du CMH. Les cellules de Langerhans migrent ensuite à travers l'épiderme, puis le derme vers le système lymphatique où dans la lymphe elles prennent l'aspect de cellules voilées. Enfin, elles gagnent le cortex profond des ganglions lymphatiques où elles prennent le nom de cellules interdigitées. C'est là qu'elles présentent l'antigène sous forme de peptides associés aux molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité, préférentiellement aux lymphocytes T CD4+ de type Th1. Ce sont les seules cellules présentatrices d'antigènes, capables de présenter un antigène à un lymphocyte T naif.

#### Microscopie optique

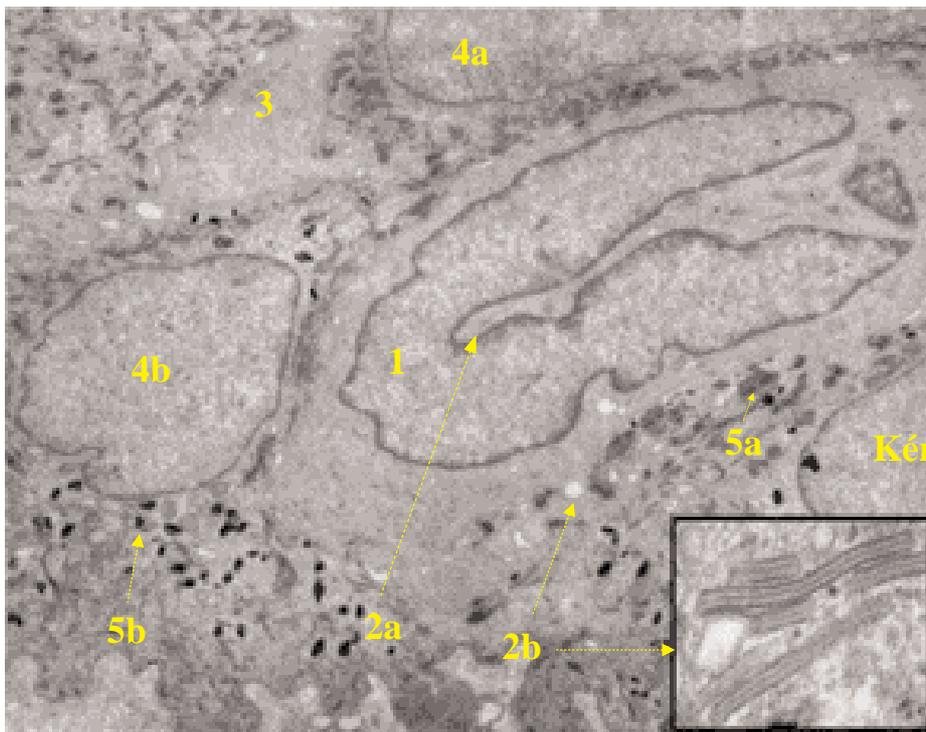
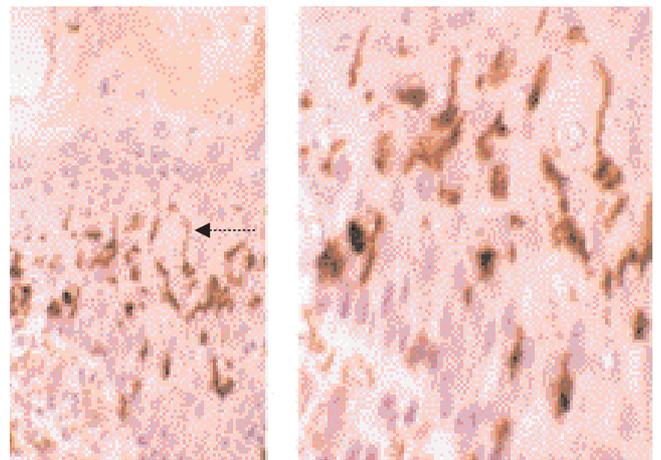
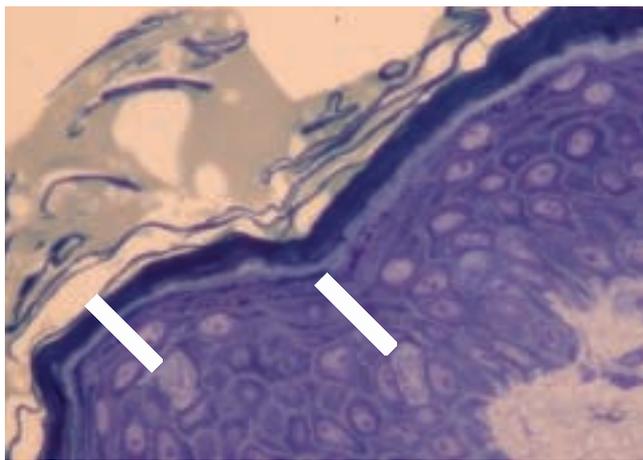
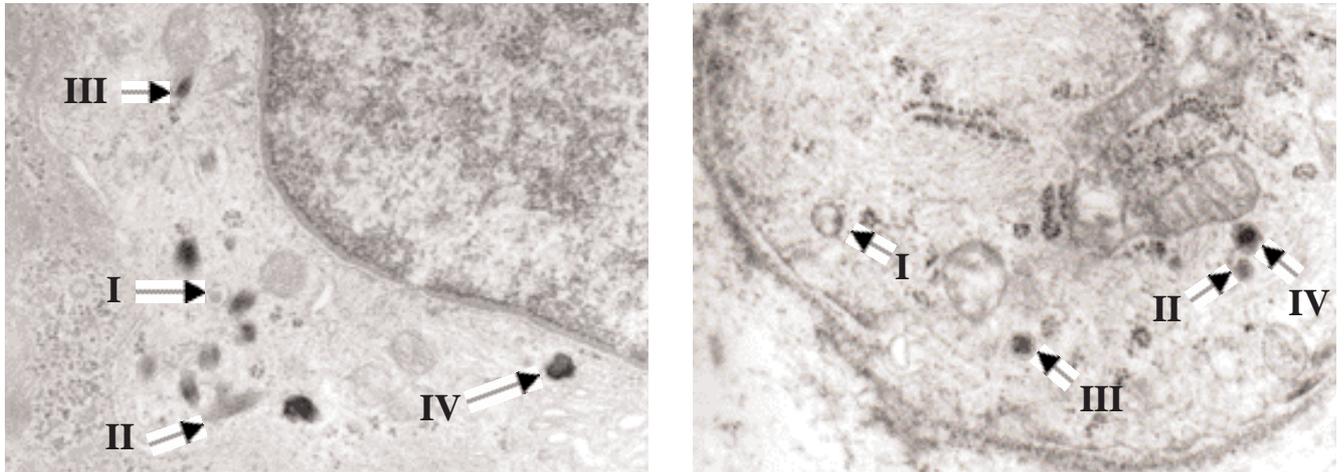
Après fixation et coloration standard, les cellules de Langerhans apparaissent comme des cellules claires, à noyau encoché, situées le plus souvent au niveau de la couche granuleuse de l'épiderme (fig. 21).

Après congélation et immunohistochimie des antigènes membranaires, les cellules de Langerhans apparaissent comme des cellules dendritiques avec un corps cellulaire situé le plus souvent au niveau de la couche granuleuse et des prolongements entre les kératinocytes supra-basaux (fig. 22).

#### Microscopie électronique

À faible grossissement, les cellules de Langerhans apparaissent tout d'abord comme des cellules claires qui contiennent un réseau peu dense de filaments intermédiaires (vimentine), mais pas de tonofilaments (fig. 23). Elles n'établissent pas de desmosomes avec les kératinocytes avoisinants.

À plus fort grossissement, elles se caractérisent par un REG et un appareil de Golgi très développés et surtout la présence pathognomonique de granules de Birbeck en raquettes (encart fig. 23). Ces granules de Birbeck disparaissent



20A	20B
21	22
23	

**Fig. 20.** Les différents mélanosomes en microscopie électronique  
A = mélanosomes à eumélanine de stade I, II, III et IV  
B = mélanosomes à phéomélanine de stade I, II, III et IV

**Fig. 21.** Les cellules de Langerhans  
Cellules claires à noyau encoché (—►)  
Coupe semi-fine - bleu de toluidine

**Fig. 22.** Immunomarquage en peroxydase des cellules de Langerhans de l'épiderme à faible et fort grossissement  
Mise en évidence des prolongements (.....►)

**Fig. 23.** Cellule de Langerhans en microscopie électronique  
1 = noyau encoché de la cellule de Langerhans  
2a, 2b et encart = granules de Birbeck  
3 = prolongement de la cellule de Langerhans  
4a et 4b = noyaux des kératinocytes avoisinants  
5a et 5b = mélanosomes IV dans les kératinocytes

sent quand les cellules de Langerhans migrent dans le derme, si bien que ni les cellules voilées, ni les cellules interdigitées n'en contiennent.

#### Immunohistochimie

Les cellules de Langerhans de l'épiderme possèdent des marqueurs spécifiques que n'ont pas les autres cellules dendritiques : le *skin homing antigen* CLA, la E-cadhérine, la langerhine et l'antigène Lag (associé aux granules de Birbeck).

Elles expriment beaucoup d'autres marqueurs au premier rang desquelles les molécules de classe II (et I) du CMH, le CD1a, la protéine S100 et la NSE utilisés en routine pour les identifier. Les principaux autres marqueurs sont CD1c, CD4 (récepteur au VIH), CD33, CD40, CD45, CD74, CD83, LFA-3(CD58), ICAM-1, B7-1/B7-2 (CD80/CD86), les récepteurs aux immunoglobulines Fc  $\epsilon$  RI, Fc  $\epsilon$  RII(CD23), Fc  $\gamma$  RII (CD32), les intégrines  $\alpha$ I- $\alpha$ 6/ $\beta$ 1(CD18)- $\beta$ 2(CD29)...

#### LES CELLULES DE MERKEL

Les cellules de Merkel constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme. Ce sont des cellules neuro-épithéliales, dérivant des cellules souches de l'épiderme fœtal, qui ont pour fonctions celles de mécanorécepteurs à adaptation lente de type I et/ou des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées (poil, ongle, glandes sudorales).

Les cellules de Merkel sont irrégulièrement réparties dans l'épiderme interfolliculaire ; elles sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds. Parfois, plusieurs cellules de Merkel sont regroupées en amas de 10 à 80 cellules et forment un disque (disque de Pinkus ou corpuscule tactile ou corpuscule de Merkel), en particulier au niveau des lèvres et de la pulpe des doigts.

#### Microscopie optique

Les cellules de Merkel ne sont pas visibles en microscopie optique standard.

#### Microscopie électronique

À faible grossissement, les cellules de Merkel de l'épiderme interfolliculaire apparaissent en règle comme des cellules isolées, situées entre les kératinocytes basaux, au contact d'une terminaison nerveuse. Ce sont des cellules ovalaires, à grand axe souvent parallèle à la jonction dermo-épidermique, à noyau dense, contourné ou indenté (fig. 24A).

À fort grossissement, elles présentent dans leur cytoplasme de très nombreuses "vésicules à cœur dense" : vésicules de 80 à 100 nm de diamètre, à centre très dense aux électrons, entouré d'un halo clair de 8 à 10 nm (fig. 24B). Ces vésicules sont regroupées à un pôle de la cellule, en général à proximité d'une terminaison nerveuse, alors que l'appareil de Golgi associé à de nombreuses vésicules claires, est de l'autre côté du noyau.

Les cellules de Merkel établissent avec les kératinocytes avoisinants, des desmosomes, très courts, sur lesquels s'in-

serent les filaments intermédiaires. Dans le cytoplasme de la cellule, ces filaments intermédiaires sont particulièrement denses autour du noyau où ils s'organisent parfois en trousseaux comme dans les kératinocytes.

Les vésicules à cœur dense sont capables de fusionner avec la membrane cytoplasmique et de libérer leur contenu en dehors de la zone directement en contact avec la terminaison nerveuse. Typiquement, la terminaison nerveuse directement en contact avec la cellule de Merkel contient de nombreuses mitochondries et des vésicules claires. La présence de synapses ou de structures ressemblant à des synapses entre la cellule de Merkel et la terminaison nerveuse est discutée.

L'examen attentif montre que la membrane de la cellule de Merkel envoie de fins et courts prolongements rigides, dénommés suivant les auteurs épines, cornes ou *microvillosités*, s'enfonçant dans le cytoplasme des cellules avoisinantes, sans former de desmosomes avec elles (fig. 24B). L'axe de ces microvillosités contient des microfilaments. Ces microvillosités sont très différentes des dendrites des mélanocytes et des dendrites des cellules de Langerhans qui sont de longs prolongements s'insinuant entre les kératinocytes.

#### Histo et immunohistochimie

Les cellules de Merkel expriment des marqueurs à la fois des cellules nerveuses et des cellules épithéliales et en particulier la kératine K20, mais les résultats précis des études histo et immunohistochimiques varient considérablement en fonction de l'espèce, du siège des prélèvements et de l'âge de l'homme ou de l'animal prélevés.

– Les marqueurs des cellules nerveuses

Chez l'homme adulte, il a été montré en immunomicroscopie électronique que les granules à cœur dense contiennent de la chromogranine A et des neuropeptides (parfois plusieurs dans une même cellule) : du VIP (*vasoactive intestinal polypeptide*), de la CGRP (*calcitonin gene related protein*), de la bombésine et de la pancreastatin.

Les cellules de Merkel expriment aussi la synaptophysine au niveau de la membrane des vésicules claires (probable deuxième voie sécrétoire), la NSE (*neuron specific enolase*), le PGP (*protein gene product*) 9,5, l'EMA (*epithelial membrane antigen*), le récepteur au NGF. L'expression des molécules N-CAM est discutée.

Enfin, les cellules de Merkel possèdent des canaux calciques voltage dépendants.

– Les marqueurs de cellules épithéliales

Les filaments intermédiaires des cellules de Merkel contiennent une association très particulière de cytokératines : la kératine K8 (PM 52,5 kDa), de type II basique et 3 kératines acides de type I, la kératine K18 (PM45 kDa), la K19 (PM 40 kDa) et surtout la kératine K20 (PM 46 kDa).

La détection de la kératine K20 sur coupe en paraffine permet le diagnostic anatomo-pathologique des tumeurs de Merkel, tumeur maligne de pronostic redoutable.

Très récemment, il a été montré au niveau du palais dur du rat, que les microvillosités qui hérissent la surface des cellules de Merkel contiennent de la villine comme les

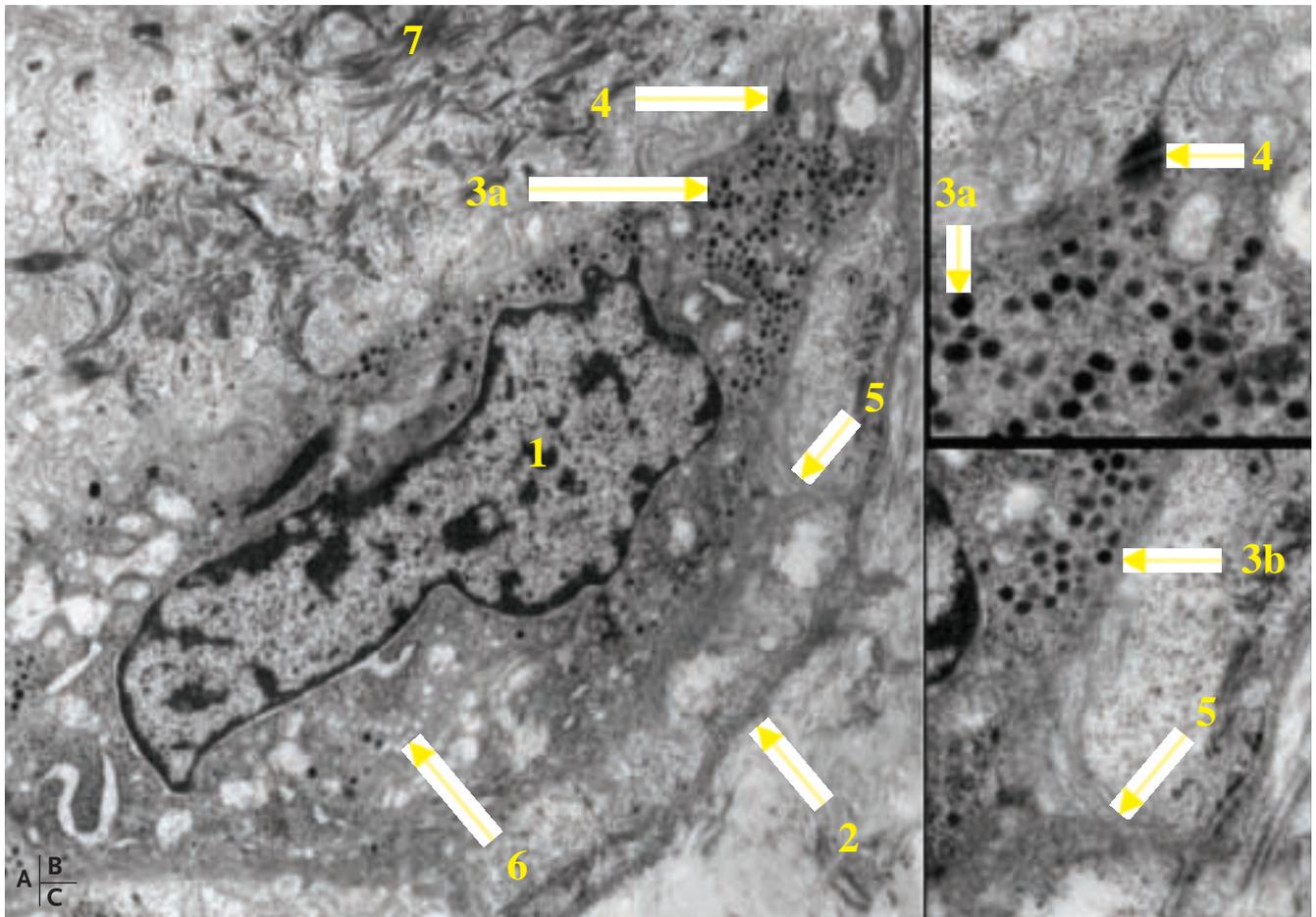


Fig. 24. Cellules de Merkel en microscopie électronique

1 = noyau de la cellule de Merkel, 2 = jonction dermo-épidermique, 3a et 3b = granules à cœur dense, 4 = desmosome, 5 = microvillosité, 6 = vésicules claires, 7 = tonofilaments

microvillosités intestinales. Les cellules de Merkel montrent une faible expression des desmoplakines 1 et 2 et de la plakoglobine et l'absence d'expression de la vinculine, des desmoglénines, des desmocollines et de la E-cadhérine.

Les cellules de Merkel ne contiennent pas d'amines biogènes (pas de catécholamines, pas de sérotonine) et n'expriment ni la protéine S100 ni l'antigène *natural killer*.

### Quelques exemples de pathologies de l'épiderme

Par convention, on appelle :

- hyperkératose, un épaissement de la couche cornée ; elle est orthokératosique lorsque les cornéocytes ne présentent pas de noyau et parakératosique lorsque ces derniers sont présents,
- agranulose, l'absence de couche granuleuse (différente de l'agranulocytose : absence de granulocytes dans la moelle hématopoïétique) et hypergranulose, l'épaississement de la couche granuleuse,
- hyperacanthose, l'épaississement de la couche spinieuse,
- hyperpapillomatose, l'accentuation des ondulations de la jonction dermo-épidermique avec allongement des papilles dermiques et des crêtes épidermiques,

– acantholyse, la séparation des kératinocytes entre eux par rupture des desmosomes, pathognomonique des pemphigus ; elle est différente de la spongiose vue dans les eczémas qui est seulement un élargissement des espaces extracellulaires par l'œdème.

Ces termes histologiques sont utilisés dans les comptes rendus d'anatomopathologie d'une biopsie cutanée.

#### LES CARCINOMES BASO-CELLULAIRES

Les carcinomes baso-cellulaires sont des tumeurs cutanées en rapport avec une prolifération des kératinocytes de la couche basale de l'épiderme, exprimant les kératines K5 et K14 ; ils sont différents cliniquement et histologiquement des carcinomes spino-cellulaires où les kératinocytes subissent une différenciation et exprimant les kératines des couches supra-basales de l'épiderme.

#### LES DERMATOSES BULLEUSES INTRA-ÉPIDERMIQUES

Les altérations des structures assurant la cohésion de l'épiderme aboutissent en règle générale à des dermatoses bulleuses intra-épidermiques, d'origine génétique ou auto-immune.

Les dermatoses bulleuses intra-épidermiques héréditaires, sont en rapport avec des anomalies génétiques des cytokératines, dont les plus fréquentes sont les épidermolyses bulleuses héréditaires (EBH) simples par mutation sur les gènes des kératines K5 ou K14.

– La “maladie des conscrits” est une EBH simple à transmission dominante très fréquente se traduisant par la formation inhabituelle “d’ampoules” au niveau des pieds au décours de marches prolongées. Elle est en rapport avec des mutations sur les gènes des kératines K5 ou K14. Il existe d’autres formes cliniques d’EBH simple, en particulier la forme de Dowling Meara.

– Les maladies touchant les kératines K1, K2e, K6a, K6b, K9, K10, K16, K17 sont beaucoup moins fréquentes. Ce sont :

- les érythrodermies ichtyosiformes bulleuses (EIB), en rapport avec des mutations sur les gènes codant pour les kératines K1 ou K10,
- l’ichtyose bulleuse de Siemens par mutation sur le gène de la kératine K2e,
- la KPP épidermolytique de Vörner par mutation sur le gène de la kératine K9,
- l’ichtyose hystrix de Curth Macklin et l’ichtyose cyclique avec hyperkératose épidermolytique également par mutation sur le gène de la kératine,
- la pachyonychie congénitale de type 1 (atteinte de K6a ou K16),
- la pachyonychie congénitale de type 2 (atteinte de K6b ou K17),
- la kératodermie palmoplantaire non épidermolytique de Thost Unna (atteinte de K9),
- la kératodermie palmoplantaire non épidermolytique focale (atteinte de K16).

Les dermatoses bulleuses intra-épidermiques, dites auto-immunes, sont en rapport avec la fixation d’auto-anticorps dirigés contre les molécules des desmosomes. Ce sont les pemphigus. Le pemphigus vulgaire, qui est relativement fréquent en France et touche la peau et toutes les muqueuses malpighiennes, est secondaire à la formation d’anticorps dirigés contre la desmogléine Dsg3. Il est différent des pemphigus foliacés très rares en France où les anticorps sont dirigés contre la desmogléine Dsg1 et des pemphigus paraneoplasiques où les anticorps reconnaissent principalement des molécules des plaques des desmosomes.

#### *Les pathologies hyperkératosiques*

Plus récemment, des anomalies des molécules de la cohésion épidermique ont aussi été démontrées dans des pathologies hyperkératosiques (avec ou sans lésion bulleuse associée) :

- la dysplasie ectodermique avec fragilité cutanée, par mutation sur le gène de la plakophiline 1,
- les kératodermies palmoplantaires striées, par mutation sur le gène de la desmoplakine DPI ou de la desmogléine Dsg1,
- la maladie de Carjaval Huerta par mutation sur le gène de la desmoplakine DPI,
- la maladie de Naxos par mutation sur le gène de la plakoglobine.

#### *Ichtyoses non syndromiques et “kératodermies à loritrine”*

L’altération des molécules de la différenciation épidermique terminale est à l’origine de certaines ichtyoses non syndromiques et des “kératodermies à loritrine”. Toutes ces maladies de la différenciation épidermique terminale ont en commun la formation d’une couche cornée anormale et épaissie, se traduisant cliniquement par des lésions hyperkératosiques et fonctionnellement par des altérations de la barrière cutanée.

L’ichtyose vulgaire est une maladie génétique très fréquente secondaire à un déficit en profilagrine (et donc filagrine) se traduisant morphologiquement par une agranulose. Elle appartient aux groupes des ichtyoses non syndromiques, par rétention. L’absence des “facteurs hydratants” dérivant normalement de la filagrine explique la peau très sèche de ces patients et l’absence de desquamation.

Elle est différente de l’ichtyose acquise paranéoplasique dans laquelle il n’y a pas d’agranulose ; des ichtyoses liées au sexe en rapport avec un déficit de la desquamation par absence de stéroïde sulfatase ; de la maladie de Netherton en rapport avec des mutations sur le gène SPINK5 codant pour l’anti-protéase LEKTI et des autres ichtyoses dites par prolifération où il existe une hypergranulose.

#### *Les albinismes oculo-cutanés*

Les albinismes oculo-cutanés sont la conséquence d’anomalies dans la mélanogénèse. Les plus graves devant être dépistés le plus tôt possible sont les albinismes tyrosinase négatif dans lesquels il existe une accumulation de mélanosomes de stade II dans les mélanocytes ; aucun mélanosome de stade III ou IV n’est observé dans les mélanocytes et, *a fortiori*, dans les kératinocytes. D’autres anomalies sont possibles, comme une absence de migration des mélanosomes IV dans les dendrites.

## La jonction dermo-épidermique

### HISTOGENÈSE

Des papilles dermiques dites primaires sont présentes dès le 3<sup>e</sup> mois de la vie intra-utérine. Secondairement à leur sommet, l’épiderme prolifère et s’enfonce dans la papille, créant une crête épidermique au sommet de laquelle débouche un canal excréteur de glande sudoripare, entourée de deux papilles dermiques secondaires.

### MICROSCOPIE OPTIQUE

En microscope optique, la jonction dermo-épidermique n’est pas individualisée après une coloration de routine ; elle n’est vue qu’après colorations spéciales : PAS, coloration argentique ou Giemsa lent sur coupes semi-fines. Elle apparaît entre les kératinocytes basaux et le derme papillaire comme une ligne ondulée, fine et homogène, de 0,5 à 1 µ d’épaisseur, où alternent les saillies de l’épiderme dans le derme dites “crêtes épidermiques” et les saillies du derme dans l’épiderme dites “papilles dermiques”. Au niveau de la peau fine, les papilles dermiques sont distribués au hasard

et leur présence ne se traduit pas au niveau de la surface de l'épiderme. Au niveau de la peau épaisse (paumes et plantes), les papilles dermiques se traduisent en surface par les dermatoglyphes.

La jonction dermo-épidermique se prolonge sans solution de continuité autour des annexes cutanées, follicules pilo-sébacés et glandes sudoripares (cf. infra).

#### MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

En microscopie électronique, la structure de la jonction dermo-épidermique est beaucoup plus complexe que ne le laisse supposer la microscopie optique. Examinée de l'épiderme vers le derme, elle comprend : (1) la membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme (kératinocytes, mélanocytes et cellules de Merkel), (2) la *lamina lucida* claire aux électrons de 20 à 40 nm d'épaisseur, (3) la *lamina densa* dense aux électrons, d'épaisseur variable avec l'âge (30 à 60 nm) (fig. 25A).

En plus de cette ultrastructure basique, similaire à celle des autres lames basales de l'organisme, la jonction dermo-épidermique présente au niveau des kératinocytes basaux des complexes d'ancrage de l'épiderme sur le derme, constitués par un hémidesmosome, des filaments d'ancrage, un épaissement de la lamina densa, des fibrilles d'ancrage et des plaques d'ancrage dermiques (fig. 25A et 25B).

Malgré son nom, la morphologie fine d'un hémidesmosome n'est pas celle d'un demi desmosome. En effet, les hémidesmosomes, d'une longueur de 200 nm, présentent une plaque dense intracytoplasmique, de 15 à 25 nm d'épaisseur, dédoublée avec une partie externe accolée à la membrane cytoplasmique des kératinocytes et une partie interne sur laquelle se fixent les tonofilaments. La ligne dense extracellulaire de 7 à 9 nm d'épaisseur, parallèle à la membrane cytoplasmique, est séparée d'elle par un espace de 10 nm d'épaisseur.

À noter que les autres cellules basales de l'épiderme ne présentent pas d'hémidesmosome : les mélanocytes présentent des systèmes d'adhésion focale alors que les cellules de Merkel présentent des densifications de leur membrane au contact de la terminaison nerveuse qui leur est associée, ressemblant à des synapses. Des systèmes d'adhésion focale ne sont observés au niveau de la membrane cytoplasmique des kératinocytes, qu'en culture.

La *lamina lucida* est traversée en regard des hémidesmosomes et perpendiculairement à la membrane cytoplasmique des kératinocytes par les filaments d'ancrage de diamètre 5 à 7 nm.

Au niveau des cellules de Merkel, la *lamina densa* fusionne avec celle qui entoure la terminaison nerveuse au contact de la cellule de Merkel.

Les fibrilles d'ancrage naissent perpendiculairement de la *lamina densa* et plongent dans le derme sur une longueur en moyenne de 340 nm. Elles s'enchevêtrent parfois à leurs extrémités formant ainsi des boucles allant d'une partie à l'autre de la *lamina densa*. Ailleurs, elles se terminent sur des structures dermiques dites "plaques d'ancrage". Elles ont une épaisseur de 20 à 60 nm s'élargissant à leur extrémité. Leur partie médiane présente des bandes de périodicité irrégulière : denses épaisses et claires fines.

Les "fibres de réticuline", constituées de collagène III à striation périodique, restent à distance de la *lamina densa* (cf. infra). Elles correspondent au matériel PAS positif observé en microscopie optique. En revanche, entre la *lamina densa* et les fibres d'élaunine situées à la jonction du derme papillaire/derme réticulaire sont tendues des microfibrilles correspondant aux fibres oxytalanes du réseau élastique cutané vues en microscopie optique (cf. infra).

Une étude morphométrique a montré que :

- la *lamina densa* est plus fine chez la femme que chez l'homme, alors que la *lamina lucida* est d'épaisseur identique dans les deux sexes,

- *lamina densa* et *lamina lucida* sont plus fines en regard des mélanocytes qu'en regard des kératinocytes,

- le nombre des hémidesmosomes et des vésicules de pinocytose est constant quel que soit l'âge, le sexe, la région et l'individu. Grossièrement, il existe 60 à 70 hémidesmosomes pour 40 µ de jonction dermo-épidermique,

- le nombre des fibrilles d'ancrage est très variable entre individu et d'une région à l'autre ; il est particulièrement bas au niveau des bras,

- le nombre de trousseaux de microfibrilles diminue avec l'âge ; ceci est en accord avec la disparition bien établie des fibres oxytalanes au cours du vieillissement cutané intrinsèque.

#### IMMUNOHISTOCHEMIE

Les études immunohistochimiques ont montré qu'il existait au niveau de la jonction dermo-épidermique des constituants spécifiques, différents des constituants universels des membranes basales, particulièrement importants dans le maintien de l'intégrité dermo-épidermique (fig. 26) :

- l'antigène BP 230 au niveau de la plaque d'ancrage des tonofilaments des hémidesmosomes,

- l'intégrine  $\alpha 6 \beta 4$  et l'antigène BP 180 (ou collagène XVII), molécules transmembranaires des hémidesmosomes,

- la laminine 5 et la laminine 6 au niveau des filaments d'ancrage,

- le collagène VII au niveau des fibrilles d'ancrage.

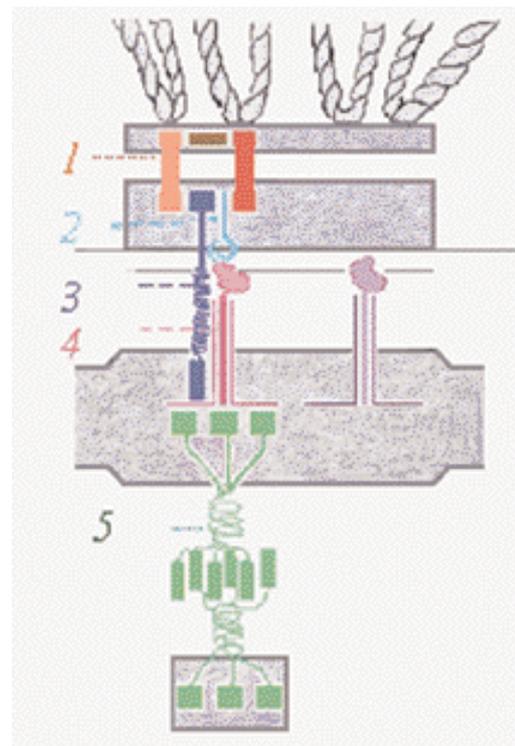
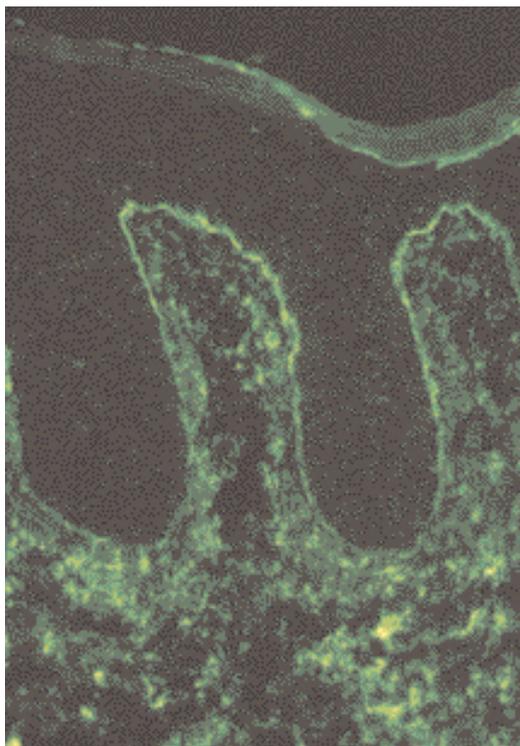
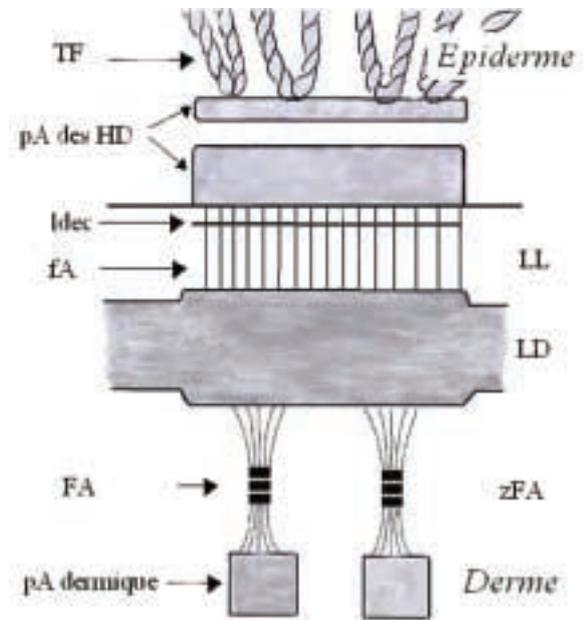
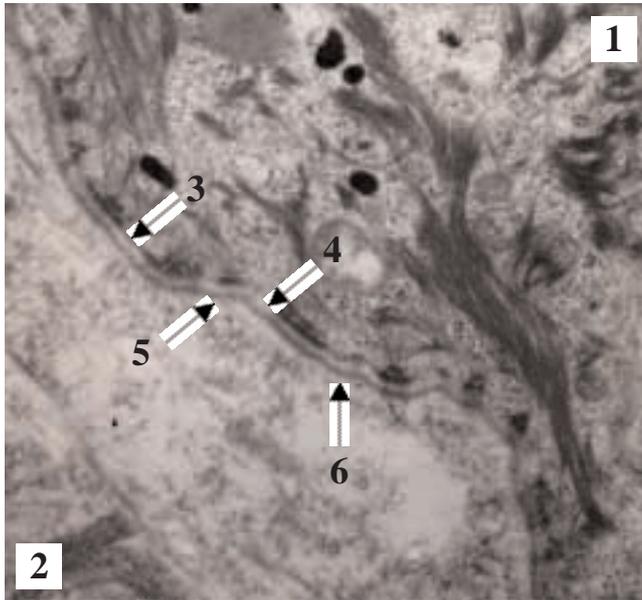
#### Quelques exemples de pathologies de la jonction dermo-épidermique

Les anomalies d'origine génétique des molécules entrant dans la composition de la jonction dermo-épidermique sont à l'origine d'EBH différentes des EBH simples décrites précédemment, alors que les anomalies d'origine immunologique aboutissent aux dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques.

#### LES ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES HÉRÉDITAIRES (EBH)

En microscopie optique, les bulles observées cliniquement correspondent toujours à un clivage sous-épidermique.

En revanche, les études en microscopie électronique ont montré qu'il existait 2 différents niveaux de clivage au sein



25A | 25B  
26A | 26B

Fig. 25. La jonction dermo-épidermique

A. Microscopie électronique à faible grossissement

1 = épiderme, 2 = derme, 3 = membrane cytoplasmique, 4 = lamina lucida, 5 = lamina densa, 6 = zone des fibrilles d'ancrage

B. Schéma des complexes d'ancrage dermo-épidermiques

LL = lamina lucida, LD = lamina densa, zFA = zone des fibrilles d'ancrage, TF = tonofilaments, pA des HD = plaque d'ancrage des hémidesmosomes, ldec = ligne dense extracellulaire, fA = filaments d'ancrage, FA = fibrilles d'ancrage, pA dermique = plaques d'ancrage dermiques

Fig. 26. Les molécules de la jonction dermo-épidermique impliquées dans les pathologies bulleuses

A. Marquage en immunofluorescence

B. Localisation schématique des différentes molécules

1 = antigène BP 230, 2 = chaîne bêta4 de l'intégrine alpha 6-bêta 4, 3 = antigène BP 180 (collagène XVII), 4 = laminine 5, 5 = collagène VII

de la jonction dermo-épidermique, correspondant à 2 formes cliniques différentes :

- dans la *lamina lucida*, dans les EBH jonctionnelles,
- sous la *lamina densa*, dans les EBH dystrophiques.

Les études en immunohistochimie et en génétique ont montré que :

- les EBH jonctionnelles sont le plus souvent la conséquence d'une mutation sur un des gènes codant pour les molécules entrant dans la composition des filaments d'ancrage : soit 1 des 3 chaînes de la laminine 5, soit plus rarement l'antigène BP180 ou les chaînes  $\alpha 6$  ou  $\beta 4$  de l'intégrine  $\alpha 6\beta 4$ ,
- les EBH dystrophiques sont la conséquence d'une mutation sur le gène du collagène VII qui constitue les fibrilles d'ancrage.

#### LES DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES

Elles ont toutes en commun de se manifester cliniquement par des bulles, correspondant histologiquement à un clivage sous-épidermique, lui-même secondaire au dépôt anormal d'immunoglobulines (IgG, IgA  $\pm$  C3) sur la jonction dermo-épidermique, pouvant être mis en évidence en immunofluorescence en utilisant des anticorps dirigés contre les immunoglobulines humaines IgG.

Il existe en fait plusieurs dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques dont les tableaux cliniques sont différents : la pemphigoïde bulleuse, la plus fréquente, la pemphigoïde cicatricielle, l'épidermolyse bulleuse acquise, le lupus érythémateux vésiculo-bulleux, la dermatose à IgA linéaire et la dermatite herpétiforme.

Les études immunologiques récentes ont montré que les différences observées cliniquement entre ces dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques pouvaient en partie être expliquées par différents antigènes cibles des auto-anticorps :

- la pemphigoïde bulleuse est en rapport avec des anticorps dirigés contre l'antigène BP 180 (portion extracellulaire proximale) et/ou l'antigène BP 230,
- la pemphigoïde cicatricielle est le plus souvent en rapport avec des anticorps dirigés contre l'antigène BP 180 (portion extracellulaire distale) ou plus rarement la laminine 5 ou l'intégrine  $\alpha 6\beta 4$ ,
- l'épidermolyse bulleuse acquise et le lupus érythémateux vésiculo-bulleux sont en rapport avec des anticorps dirigés contre le collagène VII.

### Le derme et l'hypoderme

Ce sont des tissus conjonctifs avec tous leurs constituants habituels, richement vascularisés et innervés. Ils ont pour origine le mésoblaste intra-embryonnaire.

L'épaisseur moyenne du derme est de 1 à 2 mm. Il est particulièrement fin au niveau des paupières et du prépuce (0,6 mm) ; en revanche, il est très épais au niveau des paumes et des plantes (3 mm). Il est globalement plus fin à la face ventrale qu'à la face dorsale du corps et chez la femme que chez l'homme.

Le derme se continue par l'hypoderme sans limite franche ; ce dernier s'étend jusqu'aux plans aponévrotiques (fig. 1) ou périostés, sauf au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux masculins, où il n'y a pas d'hypoderme.

#### ORGANISATION ARCHITECTURALE

Le derme comporte deux régions dont seule la première a une individualité histophysologique :

- la zone superficielle (fig. 27) entre les crêtes épidermiques ou "derme papillaire" formée de tissu conjonctif lâche renferme tout d'abord des fibres collagènes, fines, isolées et orientées le plus souvent perpendiculairement ou obliquement par rapport au plan de la membrane basale et l'arborisation terminale du réseau élastique, mais aussi les anses capillaires terminales et les terminaisons nerveuses,
- la zone plus profonde ou "derme réticulaire" est formée d'un tissu conjonctif dense où les fibres de collagène plus épaisses en faisceaux et les fibres élastiques s'entrecroisent dans toutes les directions dans des plans grossièrement parallèles à la surface cutanée. Le derme réticulaire contient aussi de petites artérioles et veinules, des petits nerfs, des follicules pilo-sébacés (sauf au niveau des paumes et des plantes) et les canaux excréteurs des glandes sudorales (cf. infra) (fig. 28).

L'hypoderme est constitué de lobes eux-mêmes subdivisés en petits lobules graisseux séparés par des septums interlobulaires conjonctivo-élastiques servant de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme (fig. 29A). L'abondance du tissu adipeux varie avec les habitudes alimentaires, mais aussi les régions du corps et le sexe : chez l'homme, il se situe préférentiellement en position abdominale, alors que chez la femme, il est prédominant sous la ceinture, au niveau des hanches, des cuisses, des fesses ou de la partie basse de l'abdomen.

Cette subdivision du derme et de l'hypoderme en plusieurs régions n'est pas artificielle. Elle correspond à différents phénomènes physiologiques et physiopathologiques eux-mêmes sous-tendus par la vascularisation très systématisée de la peau (cf. infra) (fig. 29B).

#### LE TISSU CONJONCTIF DU DERM ET DE L'HYPODERM

On trouve dans le derme et l'hypoderme tous les éléments du tissu conjonctif :

##### Le réseau élastique

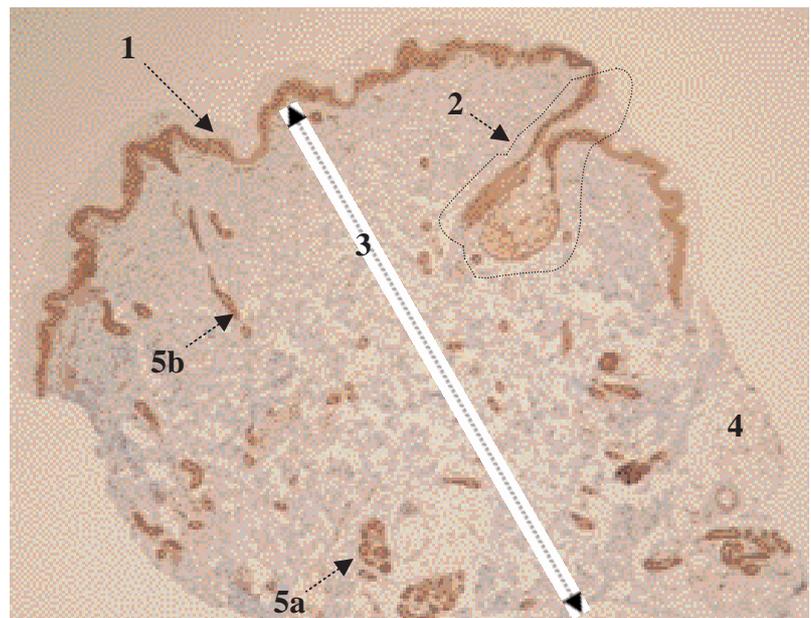
Le réseau élastique du derme et de l'hypoderme comprend 3 sortes de fibres : les fibres oxytalanes, les fibres d'élaunine et les fibres élastiques proprement dites, matures.

En microscopie optique, seules les fibres oxytalanes et les fibres élastiques matures sont vues en utilisant des colorations spéciales, comme l'orcéine.

- Les fibres oxytalanes sont situées dans le derme papillaire. Elles forment de fines arborisations perpendiculaires à la jonction dermo-épidermique, visibles uniquement si la coloration par l'orcéine a été précédée d'une oxydation à l'ozone, d'où leur nom.



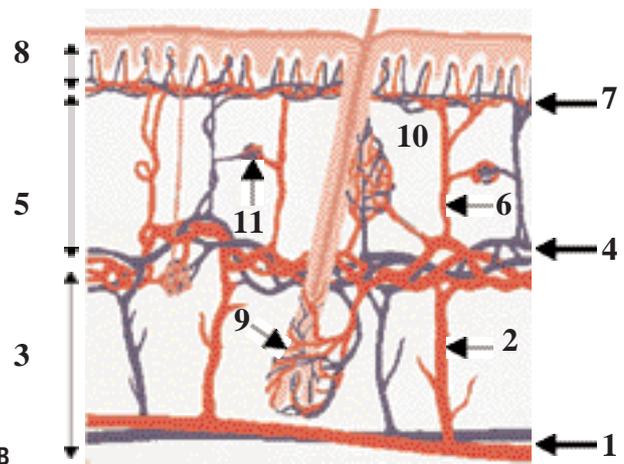
**Fig. 27.** Le derme  
1 = derme papillaire avec capillaires  
2 = partie superficielle du derme réticulaire  
Histologie standard en HES



**Fig. 28.** Derme, hypoderme et annexes épidermiques  
1 = épiderme  
2 = follicule pilo-sébacé  
3 = derme  
4 = hypoderme  
5 = glandes sudorales eccrines (5a = portion sécrétrice, 5b = portion excrétrice)  
Immunomarquage en peroxydase, de la bêta-caténine



29A | 29B



**Fig. 29.** Vascularisation du derme et de l'hypoderme  
A = artériole de moyen calibre (→) dans un septum interlobulaire de l'hypoderme  
B = schéma  
1 = plexus anastomotique sous-cutané  
2 = artère septale traversant l'hypoderme (= 3)  
4 = plexus à la jonction hypoderme/derme réticulaire (= 5)

6 = artère traversant le derme réticulaire  
7 = plexus à la jonction derme réticulaire/derme papillaire (= 8)  
9 = collatérales pour le bulbe pileux  
10 = collatérales pour la glande sébacée  
11 = glomus anastomotique

– “Les fibres élastiques” sont situées au niveau du derme réticulaire, des septa interlobulaires de l’hypoderme, avec un renforcement autour des follicules pileux, des glandes sébacées et des glandes sudorales ; elles se présentent comme des faisceaux ondulés, parfois anastomosés, situées entre les fibres de collagène (fig. 30).

En microscopie électronique, on peut voir les 3 sortes de fibres du réseau élastique (fig. 31).

– Les fibres élastiques matures du derme réticulaire et de l’hypoderme (fig. 31C) comprennent :

- en leur centre une vaste plage amorphe, claire aux électrons,

- autour de cette plage, un fin manchon de microfibrilles, très denses aux électrons, sans striation périodique qui sont en fait des tubes d’un diamètre d’environ 12 nm,

- au sein de la plage amorphe, de petites zones denses aux électrons également constituées de microfibrilles,

- Les fibres oxytalanes du derme papillaire (fig. 31A) sont exclusivement constituées de microfibrilles.

- Les fibres d’élaunine (fig. 31B) forment un plexus sous-papillaire parallèle à la jonction dermo-épidermique anastomosé avec les fibres élastiques matures et les fibres oxytalanes. Ce sont des fibres élastiques immatures, plus courtes et moins larges que les fibres élastiques matures et avec des plages amorphes moins développées que les zones fibrillaires.

Biochimiquement, les plages amorphes des fibres élastiques matures et des fibres d’élaunine sont constituées d’élastine, alors que les microfibrilles qui leur sont associées et les microfibrilles des fibres oxytalanes, sont principalement constituées de fibrilline 1 et 2.

#### Les fibres de collagène

En microscopie optique, les fibres communément appelées “fibres de collagène” sont bien vues après coloration standard par hémateïne-éosine-safran (HES) ou un autre trichrome, comme le trichrome de Masson (fig. 32). Elles apparaissent en trousseaux, longs, sinueux et rubanés, jaune-orangés en HES, verts ou bleus en trichrome, d’une longueur indéfinie et d’un diamètre de 0,5 à 40 microns, les trousseaux les plus fins étant trouvés au niveau du derme papillaire et les plus épais au niveau du derme réticulaire profond.

La microscopie électronique, à faible grossissement, retrouve l’organisation en trousseau des “fibres de collagène” (fig. 33A). À fort grossissement en coupe transversale (fig. 33B), le diamètre de ces fibres organisées en larges trousseaux, est mesuré en moyenne à 50 nm. À fort grossissement en coupe longitudinale (figure 33C), ces fibres organisées en larges trousseaux sont de longueur variable, mais présentent toujours une striation transversale, due à l’alternance de bandes claires et de bandes sombres, suivant une périodicité de 67 nm.

“Les fibres de collagène” ainsi définies histologiquement sont constituées de collagènes qui dans la grande famille des collagènes toujours constitués d’une triple hélice  $\alpha$  (fig. 34), appartiennent au groupe des “collagènes fibrillaires à striation périodique” (fig. 35). Ce groupe comprend les colla-

gènes I, II, III, V, VI, XII ou XIV. Parmi eux, le derme et l’hypoderme contiennent du collagène I, III et V.

Le collagène I représente 60 à 80 p. 100 des collagènes du derme et de l’hypoderme, le collagène III 15 à 25 p. 100 et le collagène V 2 à 5 p. 100. Le derme contient aussi du collagène VI à proximité des lames basales vasculaires et les collagènes FACIT XII et XIV.

#### Les fibres de réticuline

Les fibres de réticuline mises en évidence en microscopie optique par des techniques d’imprégnation argentique, correspondent en fait au réseau des fibres isolées de collagène III, au niveau des lames basales de la jonction dermo-épidermique, des vaisseaux, des nerfs et des cellules adipeuses (fig. 36).

#### Les cellules

Les cellules sont plus abondantes au niveau du derme papillaire que du derme réticulaire. Elles englobent (1) des cellules fixes et (2) des cellules mobiles d’origine hématopoïétique. Les premières sont les fibroblastes (fig. 37) et les adipocytes à vésicule uniloculaire des lobules graisseux (fig. 38). Les secondes sont les mastocytes (fig. 39), les macrophages (fig. 40) et en faible proportion dans les conditions physiologiques des plasmocytes, des lymphocytes et des granulocytes.

#### La substance fondamentale

La substance fondamentale est essentiellement constituée de mucopolysaccharides acides, en particulier d’acide hyaluronique (mise en évidence par le bleu Alcian et la réaction métachromatique au bleu de toluidine à pH acide).

#### LES AUTRES ÉLÉMENTS CONSTITUTIFS DU DERME ET DE L’HYPODERME

En plus des constituants du tissu conjonctif (cf. infra), le derme contient des vaisseaux (fig. 27 et 29), des nerfs (fig. 41 et 42) et du tissu musculaire :

- tissu musculaire lisse des muscles arrecteurs des poils (fig. 43) et des plexus musculaires des aréoles mammaires, du pénis, du périnée et du scrotum,

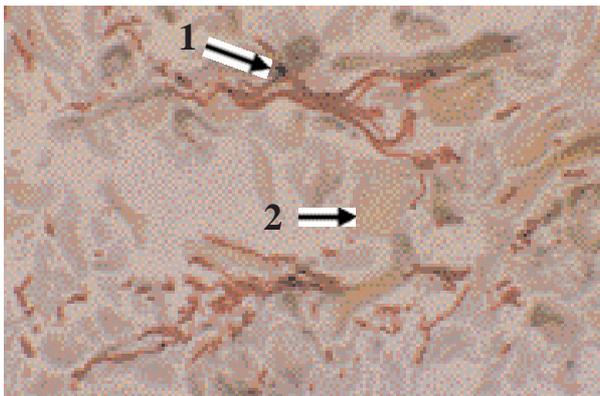
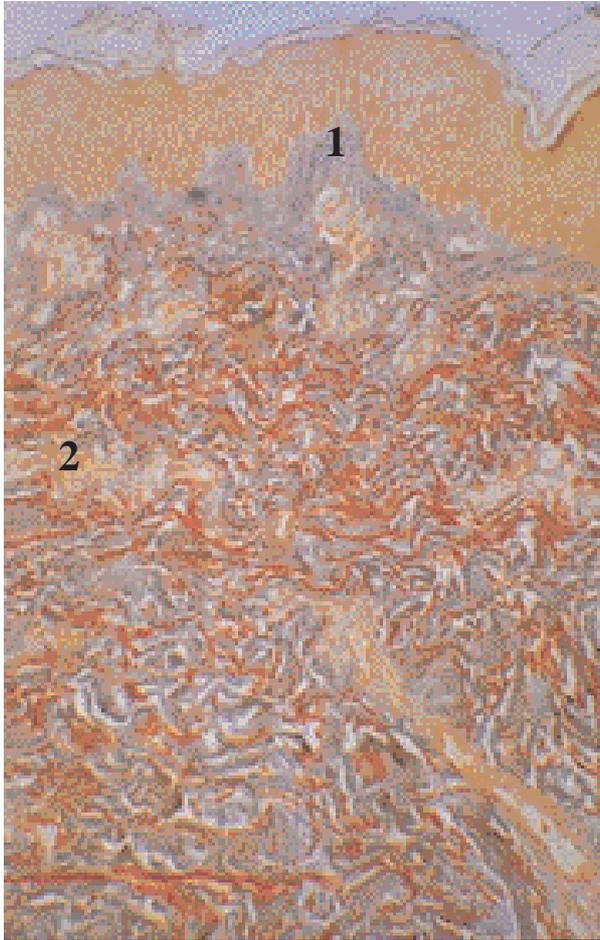
- tissu musculaire strié squelettique au niveau du visage, expansion des muscles peauciers.

#### Quelques exemples de pathologies du derme et de l’hypoderme

Parmi les pathologies des fibres élastiques qui affectent la peau, mais aussi souvent les autres organes riches en fibres élastiques, on distingue :

- les pathologies en rapport avec les microfibrilles (constituées de fibrilline 1 et de fibrilline 2), au premier rang desquelles se placent le syndrome de Marfan et le vieillissement cutané intrinsèque. Ce dernier doit être distingué du vieillissement extrinsèque dû au tabac ou au soleil qui ne relève pas du même mécanisme,

- les pathologies affectant les plages amorphes d’élastine au premier rang desquelles se situent les *cutis laxa*.



30A  
30B

**Fig. 30.** Fibres élastiques matures en microscopie optique, après coloration par l'orcéine sans oxydation à l'ozone.

**A = faible grossissement**

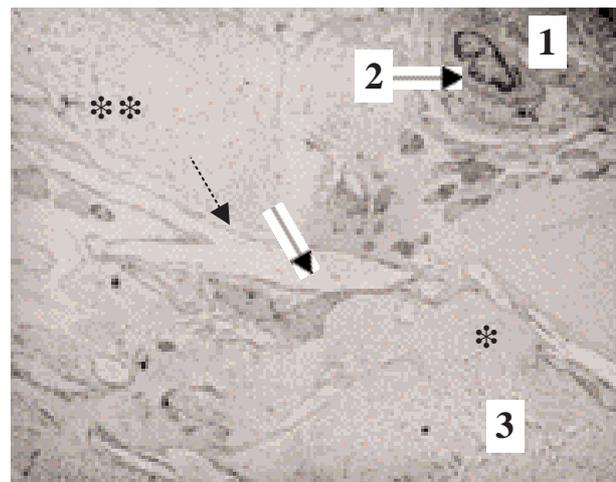
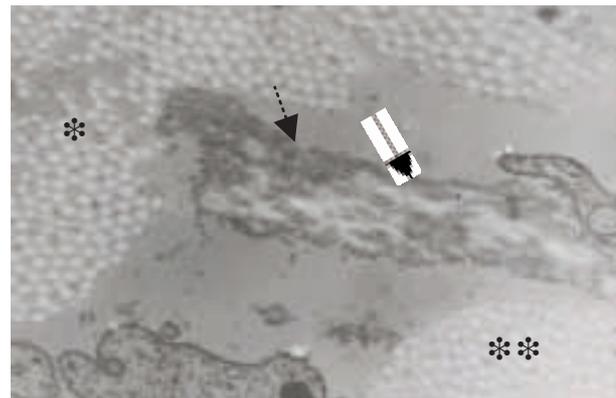
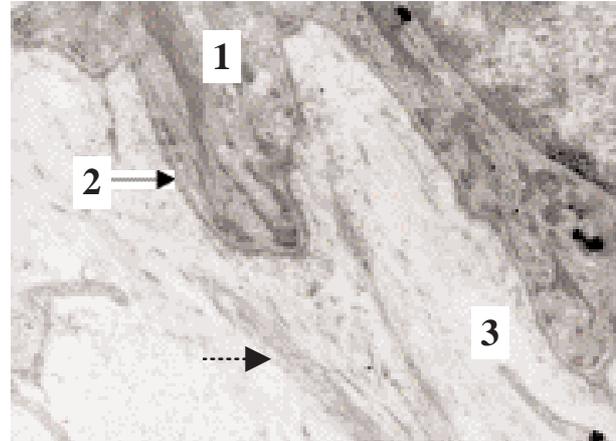
1 = derme papillaire sans fibre élastique mature (fibres oxytalanes non visibles)

2 = derme réticulaire avec fibres élastiques matures rouge-brique ondulant entre les "fibres de collagène"

**B = fort grossissement**

1 = fibres élastiques matures bifurquées

2 = "fibres de collagène"



31A  
31B  
31C

**Fig. 31.** Réseau élastique en microscopie électronique

1 = épiderme

2 = jonction dermo-épidermique

3 = derme

.....► = microfibrilles

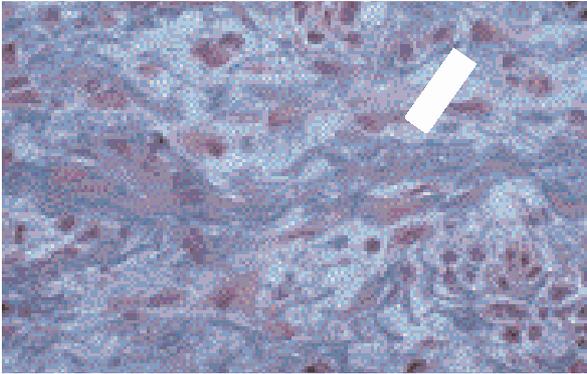
—► = élastine

\* et \*\* = trousseaux de "fibres de collagène"

**A = microfibrilles du derme papillaire**

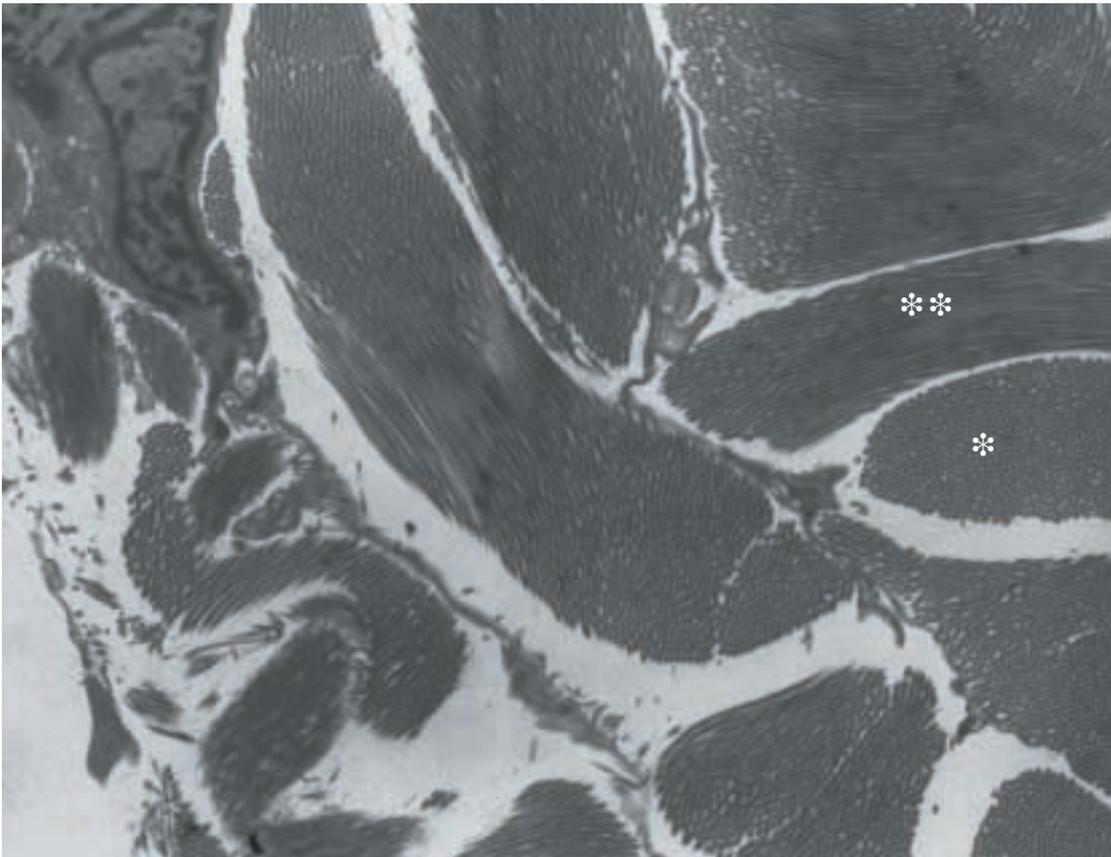
**B = fibres d'élaunine à la jonction derme papillaire/réticulaire**

**C = fibres élastiques matures du derme réticulaire**

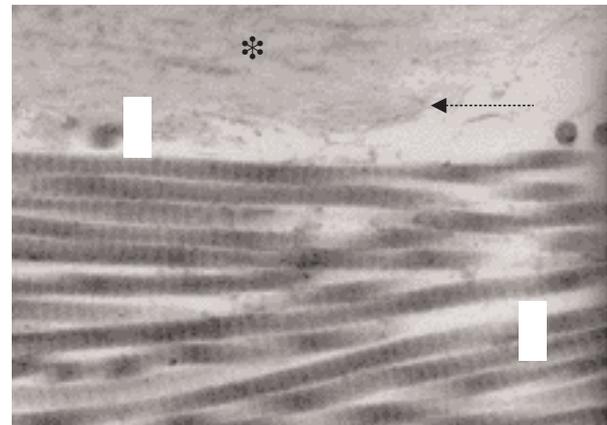
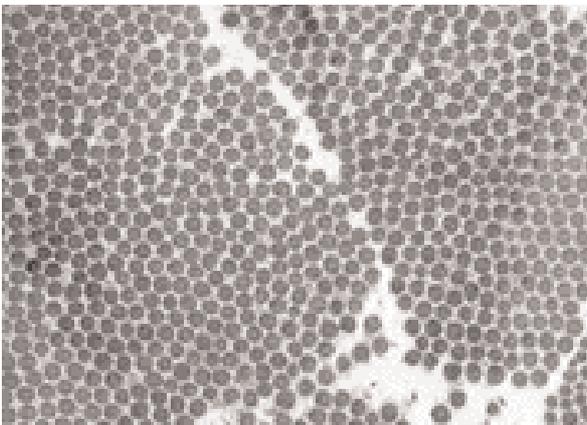


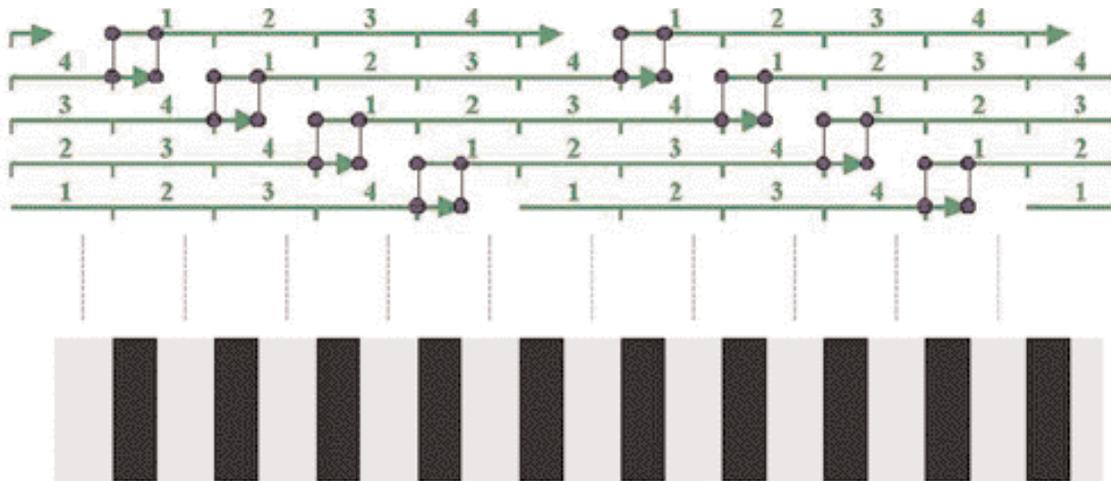
**Fig. 32.** "Fibres de collagène" en microscopie optique  
Trousseau "de fibres de collagène" (—■) ondulant du derme réticulaire  
Coupe semi-fine - bleu de toluidine

**Fig. 33.** "Fibres de collagène" en microscopie électronique  
**A = faible grossissement** montrant l'organisation en trousseaux, dans différentes directions de l'espace  
Simple astérisque blanche (\*) = coupe transversale  
Double astérisque blanche (\*\*\*) = coupe longitudinale  
**B = coupe transversale à fort grossissement** permettant d'évaluer le diamètre des fibres de collagène (50 nm en moyenne)  
**C = coupe longitudinale à fort grossissement** montrant la striation périodique à 67 nm des fibres de collagène (—■)  
Simple astérisque noire (\*) = fibre élastique, .....► = microfibrilles

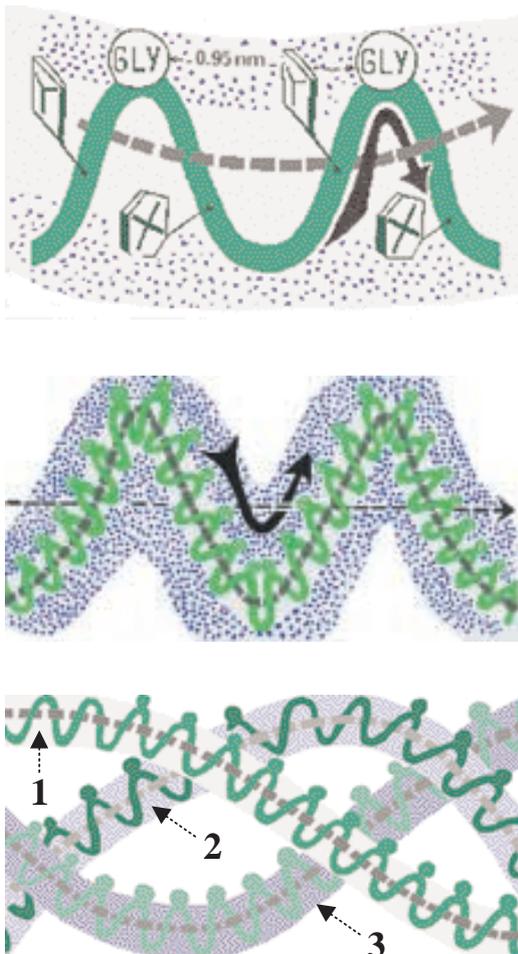


33A  
33B | 33C

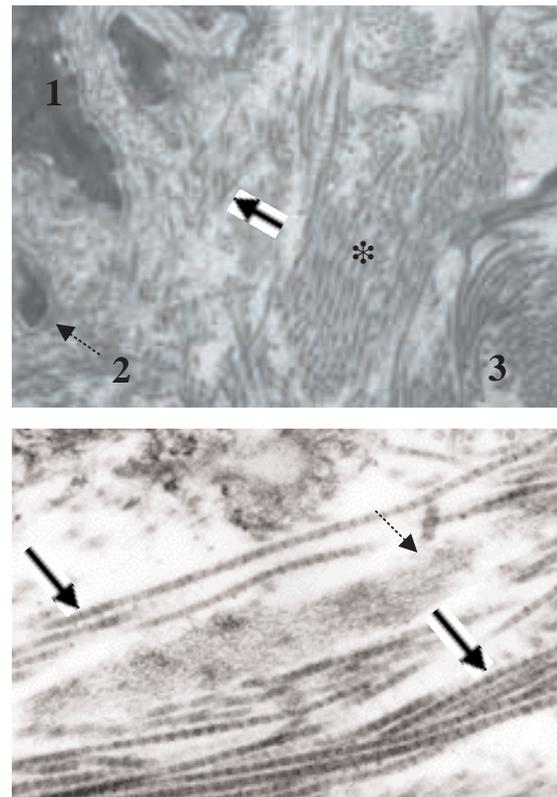




**Fig. 35.** Le groupe des collagènes fibrillaires à striation périodique  
Les molécules de tropocollagène s'assemblent latéralement par des liaisons covalentes entre la queue d'une molécule et la tête d'une autre molécule, en laissant un espace dans le sens de la longueur entre 2 molécules de collagène où se logent les substances utilisées pour contraster les coupes ultra-fines (d'où la striation)

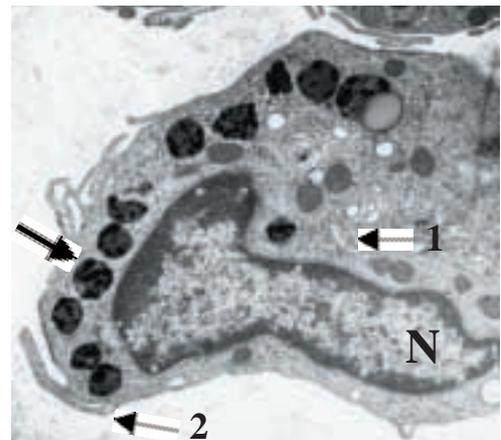
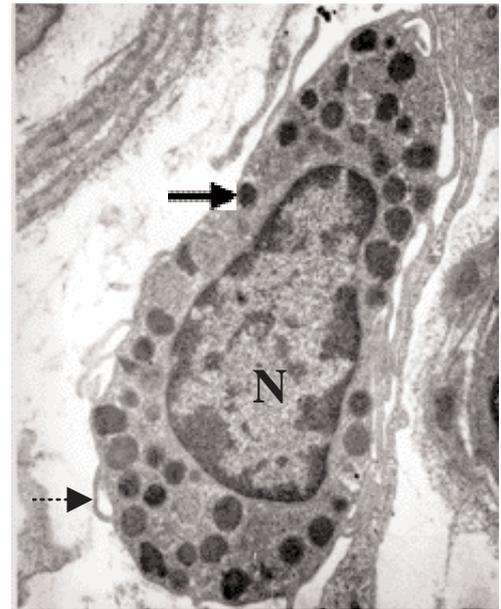
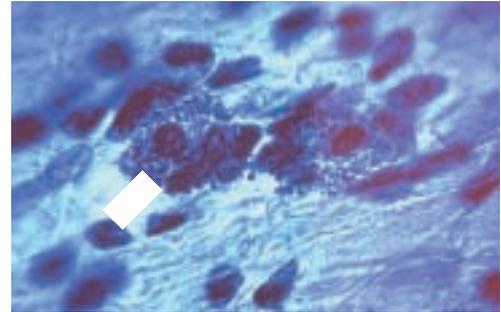
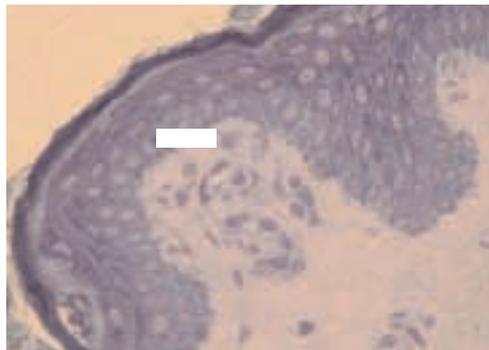
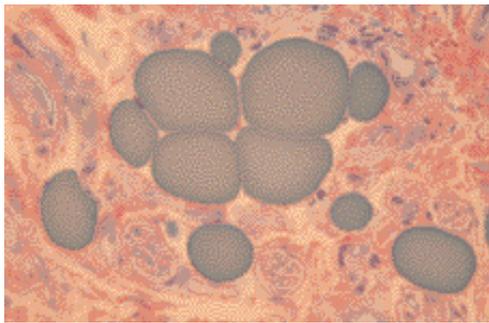
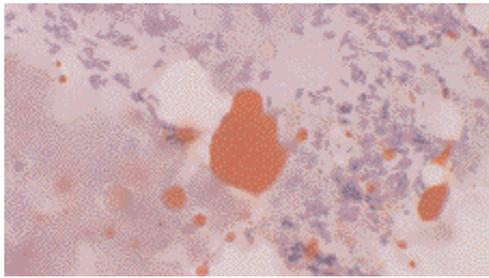
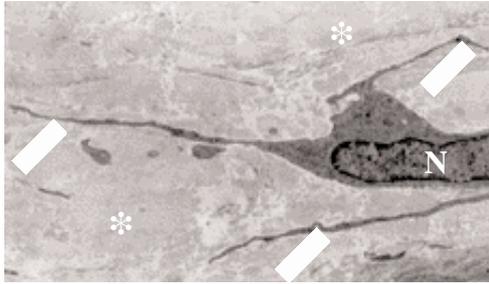


**Fig. 34.** "La superfamille des collagènes"  
A = chaîne alpha, composée d'une succession de triplets Gly-X-Y, enroulée en hélice gauche (↻)  
B = super enroulement en hélice droite (↻)  
C = triple hélice, constituée de 3 chaînes alpha (1, 2, 3) qui peuvent être de composition chimique différente



34A	36A
34B	36B
34C	

**Fig. 36.** Les fibres de réticuline  
**A = faible grossissement**  
Fibres de "réticuline" organisées en petit trousseau (\*) et fibres de "réticuline" isolées (→) à proximité de la jonction dermo-épidermique  
1 = épiderme  
2 = jonction dermo-épidermique  
3 = derme  
**B = fort grossissement**  
Striation périodique (⇌) des fibres de "réticuline"  
.....> microfibrilles du réseau élastique



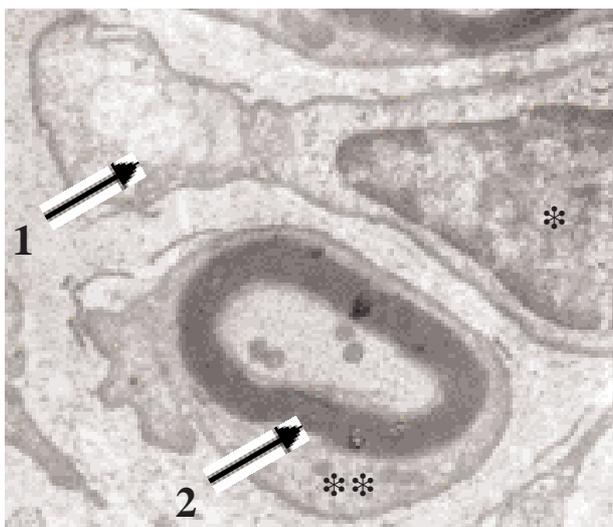
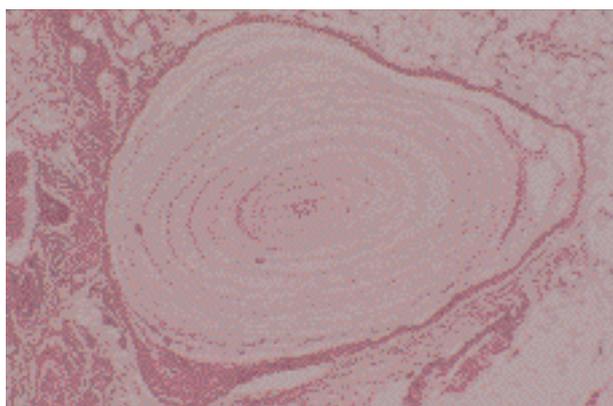
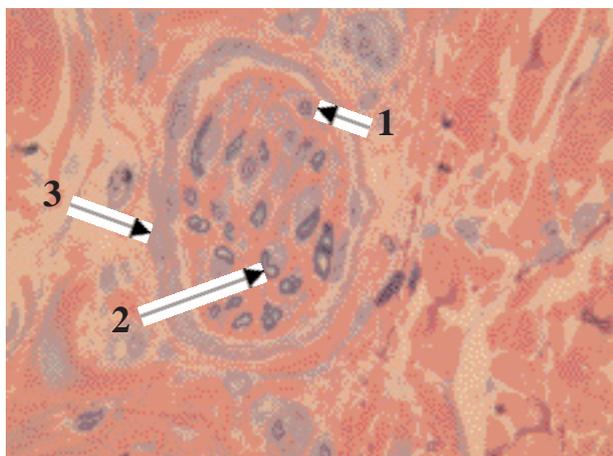
**Fig. 37.** Fibroblastes en microscopie électronique  
Corps cellulaire avec noyau (N) et très longs prolongements (—►) de fibroblastes, entre les trousseaux de collagène (\*)

**Fig. 38.** Adipocytes  
A = coupe en congélation colorée par red oil  
B = coupe semi-fine colorée par bleu de toluidine/safranine, après post-fixation à l'acide osmique

**Fig. 39.** Mastocytes  
A = *microscopie optique*  
Granulations cytoplasmiques métachromatiques au bleu de toluidine (—►)  
B = *microscopie électronique*  
N = noyau unique central, —► = granulations, .....► = microvillosités

37	39A
38A	39B
38B	40B
40A	

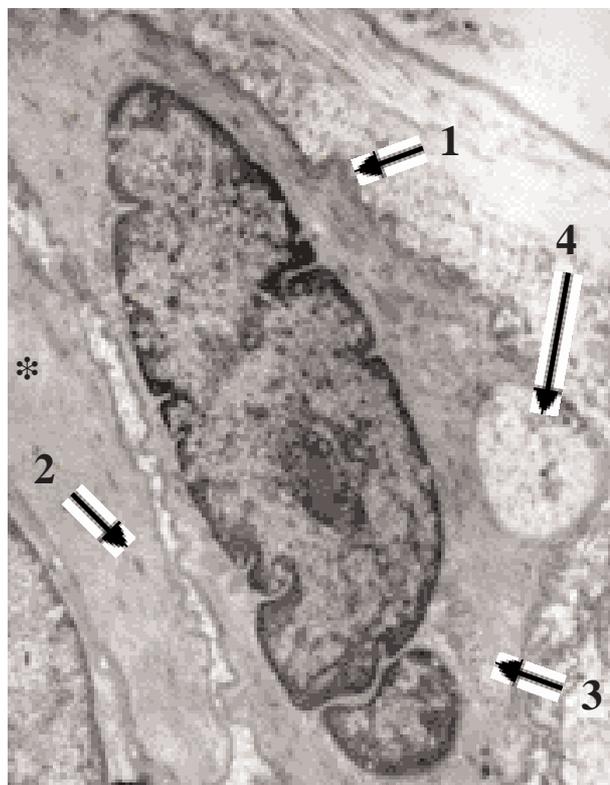
**Fig. 40.** Macrophages  
A = *microscopie optique*  
—► = macrophages péricapillaires du derme papillaire  
B = *microscopie électronique*  
Mélanophage = macrophage ayant phagocyté des mélanosomes (—►)  
N = noyau encoché, 1 = appareil de Golgi dans l'encoche nucléaire, 2 = microvillosités



41A	43
41B	42A
42B	

**Fig. 41.** Terminaisons nerveuses en microscopie optique  
A = petites terminaisons nerveuses amyéliniques (1) et myélinisées (2) entourées de cellules périneurales (3) dans le derme réticulaire  
B = corpuscule de Pacini

**Fig. 42.** Terminaisons nerveuses en microscopie électronique  
A = faible grossissement  
Petites terminaisons nerveuses amyéliniques (1) et myélinisées (2) entourées de cellules périneurales (3) dans le derme réticulaire



**B = fort grossissement**  
Noyau d'une cellule de Schwann (\*) encerclant une fibre nerveuse amyélinique (1) et cytoplasme d'une cellule de Schwann (\*\*\*) formant une gaine de myéline (2)

**Fig. 43.** Cellule musculaire lisse d'un muscle arrecteur de poil en microscopie électronique  
1 = membrane basale, 2 = corps dense cytoplasmique, 3 = organites cellulaires dans l'espace périnucléaire, 4 = terminaison nerveuse, (\*) = myofibrilles

Ainsi, devant une suspicion de “maladie du tissu élastique”, l'étude en microscopie électronique du réseau élastique dans la peau permet souvent d'orienter les études génétiques ; en revanche, sauf anomalies majeures, les études en microscopie optique après coloration par l'orcéine sont rarement contributives.

Les syndromes d'Ehlers Danlos (SED) font référence à un groupe hétérogène de maladies héréditaires du tissu conjonctif caractérisés par une hyperélasticité cutanée, une hyperlaxité articulaire et une fragilité des tissus : neuf

formes cliniques ont été reconnues. La majeure partie d'entre elles sont des maladies des collagènes fibrillaires.

Parmi elles, il est maintenant établi que les formes I/II, III/IV et VII sont en rapport avec des mutations sur les gènes codant respectivement pour les collagènes fibrillaires (collagène V, III et I) qui entrent dans la composition des fibres de collagène à striation périodique. Les SED de type IV, en rapport avec des mutations sur les gènes codant pour le collagène III sont particulièrement graves, avec risque de rupture artérielle, de perforations intestinales et utérines, engageant le pronostic vital.

## Structure des annexes cutanées

Les annexes regroupent les glandes cutanées et les phanères (fig. 44).

Les glandes cutanées comprennent les glandes sudoripares eccrines, les glandes sudoripares apocrines et les glandes sébacées.

Les phanères cutanés comportent les poils et les ongles.

En règle générale, les glandes sébacées sont annexées aux poils, l'ensemble constituant les follicules pilo-sébacés. Les glandes sudoripares apocrines sont annexées à certains de ces follicules pilo-sébacés alors que les glandes sudoripares eccrines sont toujours indépendantes des poils. Ainsi, la face superficielle de l'épiderme est criblée d'une multitude de petits orifices correspondants aux ostiums pilaires et aux pores sudoraux.

Les annexes cutanées sont d'origine ectoblastique.

### Les follicules pilo-sébacés

#### ARCHITECTURE ET DÉFINITIONS

Les follicules pilo-sébacés (fig. 45) comportent : (1) le poil et ses gaines, (2) le muscle arrecteur du poil et (3) la glande sébacée. Par définition :

- l'isthme d'un follicule pileux est la zone où s'abouchent la ou les glandes sébacées,
- le "buldge", zone particulièrement importante où sont situées les cellules souches du poil, est un renflement situé juste sous l'insertion du muscle arrecteur,
- la région sus-isthmique comprend la tige pilaire telle qu'elle émerge à la surface de la peau et l'infundibulum, cavité en communication avec la surface de la peau, bordé par un épithélium en continuité avec l'épiderme de surface,
- la région sous-isthmique comprend la racine du poil entourée de ses gaines : la gaine épithéliale externe et la gaine épithéliale interne.

#### LES DIFFÉRENTES VARIÉTÉS DE FOLLICULES PILO-SÉBACÉS

Les follicules pileux sont distribués sur toute la surface de la peau en nombre variable, à l'exception de certaines régions qui en sont totalement dépourvues : paumes des mains, plantes des pieds, faces latérales des doigts et des orteils, gland et prépuce, petites lèvres et face interne des grandes lèvres (fig. 46). Selon l'importance relative des poils et des glandes sébacées et la zone où s'abouchent ces dernières, on distingue trois types de follicules : (1) les follicules dits "termi-

naux" qui sont les follicules des régions pubiennes et axillaires, des cheveux et chez l'homme de la barbe, (2) les follicules dits "lanugineux" ou "velus" les plus nombreux et les principaux producteurs de sébum, (3) les follicules dits "sébacés", 5 fois moins abondants que les précédents, présents sur le visage et le haut du tronc et impliqués dans la pathogénie de l'acné (fig. 46 et 47).

Les follicules dits "terminaux" (fig. 46A)

Ils ont :

- des poils raides, épais et longs occupant toute la largeur de l'infundibulum,
- une glande sébacée toujours rudimentaire.

Ils sont profondément implantés dans la peau, jusqu'à l'hypoderme.

Les follicules dits "lanugineux" ou "velus" (fig. 46B)

Ce sont des follicules miniatures n'élaborant en général que des duvets chez la femme et des poils plus épais et plus longs chez l'homme. Leurs glandes sébacées bien développées, sont les principaux producteurs de sébum de la peau.

Les follicules dits "sébacés" (fig. 46C)

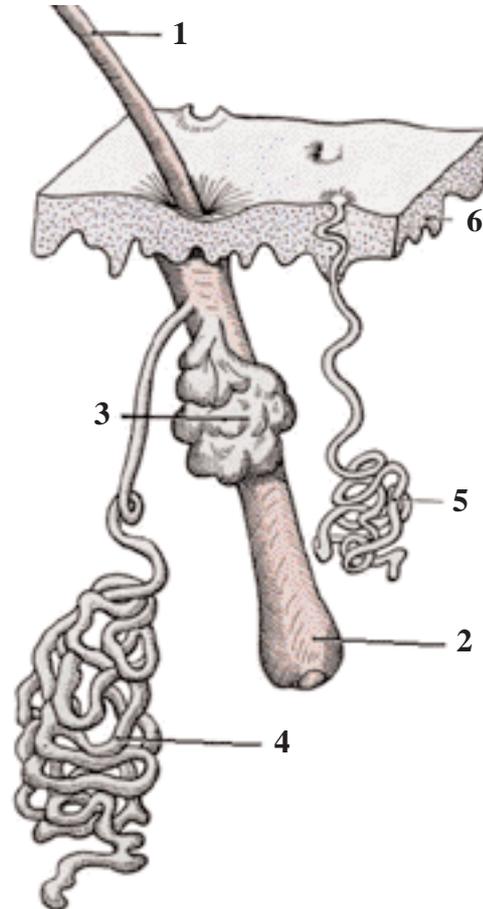
Ils sont caractérisés par un infundibulum très profond, traversé par un petit poil insignifiant qui n'occupe plus que le 1/10<sup>e</sup> de sa largeur. Les glandes sébacées nombreuses, larges, s'abouchent à la partie basse de l'entonnoir folliculaire. Ainsi, l'infundibulum se remplit d'un mélange de sébum, de lamelles cornées et de bactéries qui constitue "le filament séborrhéique". L'augmentation de volume de celui-ci est le premier stade dit "rétentionnel" de l'acné.

#### LES GLANDES SÉBACÉES

Les glandes sébacées (fig. 48) sont en général annexées aux poils, mais il existe quelques régions où elles ne le sont pas ; les lèvres, le gland, la face interne du prépuce, les petites lèvres, l'aréole des mamelons et les paupières. Leur taille est inversement proportionnelle à celle du poil. Il s'agit de glandes exocrines tubulo-alvéolaires dont la portion sécrétrice est située dans le derme. Leur produit de sécrétion, le sébum, est lipidique. Il est déversé dans le canal excréteur de la glande sébacée puis le conduit pilo-sébacé.

Les cellules de la portion sécrétrice (fig. 48A) des glandes sébacées, dénommées sébocytes, subissent une différenciation de la périphérie de la glande vers son centre :

- les cellules basales au contact du tissu conjonctif forment une assise de cellules cubiques,



44A | 44B

Fig. 44. Les annexes épidermiques

A = Follicule pilo-sébacé et glandes apocrines, au niveau d'une paupière

B = Schéma

1 = tige du poil, 2 = follicule pileux, 3 = glande sébacée, 4 = glandes sudoripares apocrines, 5 = glandes sudoripares eccrines (indépendant du follicule pilo-sébacé), 6 = épiderme, 7 = muscle strié

– les cellules quittent la couche basale, en *se chargeant de graisse*, augmentent progressivement de volume, deviennent polyédriques,

– le noyau dégénère petit à petit avant de disparaître,

– finalement, la cellule éclate et son contenu, ainsi que les débris cellulaires, sont rejetés par l'intermédiaire du canal excréteur dans le conduit pilo-sébacé. Il s'agit d'une sécrétion holocrine.

#### Microscopie électronique

Les cellules basales des glandes sébacées, cubiques ou aplaties, reposent sur une lame basale comme tous les épithéliums glandulaires. Le tissu conjonctif sous-jacent est dense avec de nombreux trousseaux de fibres de collagène. Elles contiennent d'innombrables minuscules gouttelettes lipidiques. Dans les couches supra-basales, ces gouttelettes fusionnent pour former les larges vacuoles visibles en microscopie optique. Finalement, ces vacuoles occupent tout le cytoplasme des cellules.

La portion excrétrice (fig. 48B) des glandes sébacées est bordé par un épithélium malpighien qui se poursuit à sa partie inférieure avec la gaine épithéliale du poil, à sa partie supérieure avec l'épiderme. Les mitoses y sont fréquentes et assurent le renouvellement des cellules glandulaires éliminées.

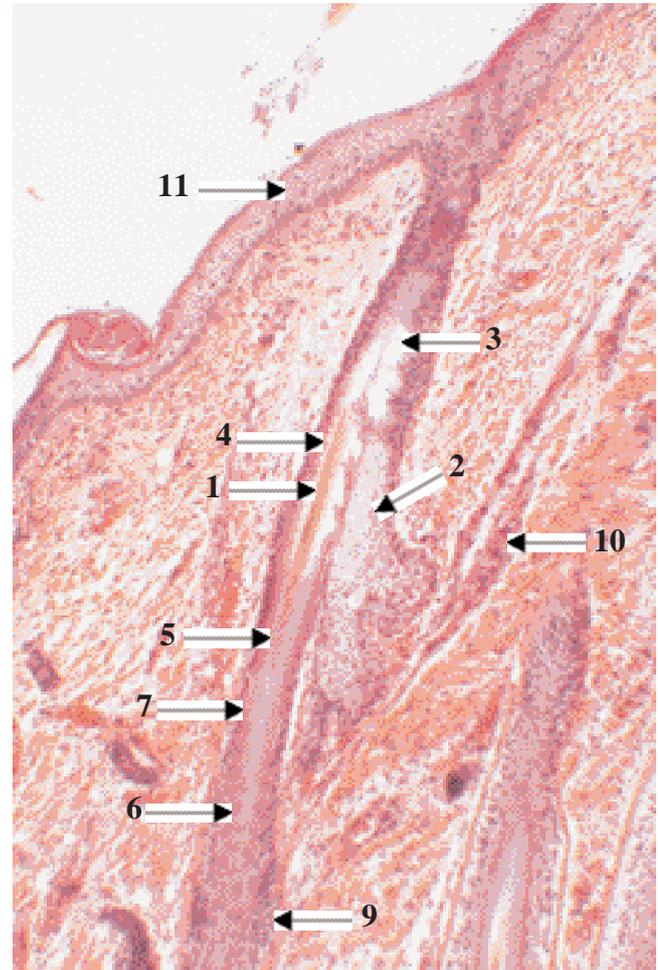
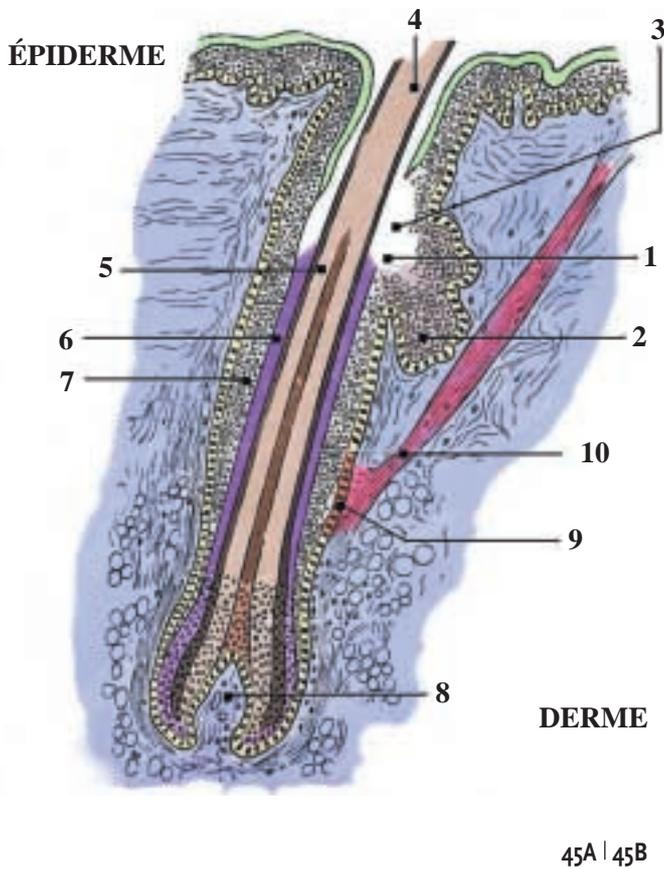
#### LE MUSCLE ARRECTEUR DU POIL

Le muscle arrecteur du poil est un muscle lisse qui est oblique et longe la face externe de la glande sébacée (fig. 45). Il s'insère :

– à sa partie inférieure sur la lame basale du follicule pileux et

– à sa partie supérieure sur la lame basale de la jonction dermo-épidermique.

La contraction du muscle arrecteur provoque une saillie du poil qui se verticalise, phénomène connu sous la forme d'une horripilation.



**Fig. 45.** Follicule pilo-sébacé

A = schéma - B = follicule pilo-sébacé au niveau du cuir chevelu

1 = isthme, 2 = glandes sébacées, 3 = infundibulum, 4 = tige pileaire, 5 = racine du poil, 6 = GEI, 7 = GEE, 8 = papille folliculaire, 9 = buldge, 10 = muscle arrecteur du poil, 11 = épiderme

### Microscopie électronique (fig. 43)

En coupe transversale, le noyau central apparaît logé dans un territoire cytoplasmique clair. Le reste du cytoplasme contient les myofibrilles en amas, fixées sur des corps denses.

En coupe longitudinale, les myofibrilles constituées de filaments d'actine (7 nm de diamètre) et de filaments de myosine sont bien visibles.

Chaque myocyte lisse est bordé par une lame basale, bien visible en coupe transversale et en coupe longitudinale. Le long de cette lame basale, la membrane cytoplasmique présente régulièrement à sa face interne un épaississement.

### LE POIL ET SES GAINES

#### Paroi de l'infundibulum et gaine épithéliale externe (fig. 49 et 50)

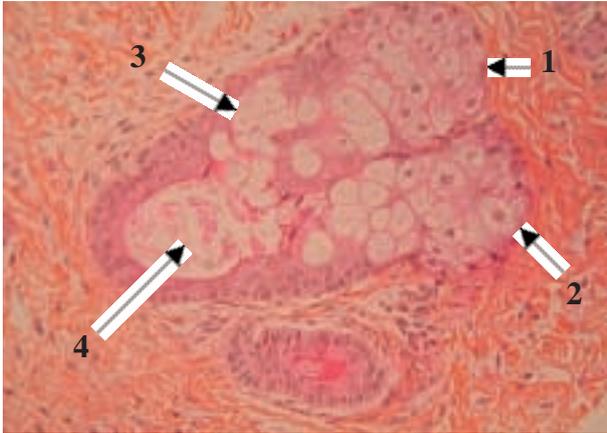
Chaque poil dérive d'une invagination tubulaire de l'épiderme qui s'étend profondément dans le derme. Cette invagination constitue la paroi de l'infundibulum, puis la gaine

épithéliale externe du poil. Au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la surface cutanée, dans la région sus-isthmique la paroi de l'infundibulum s'amincit progressivement du fait de la disparition de la couche cornée, puis de la couche granuleuse. La paroi de l'infundibulum se prolonge dans la région sous-isthmique par la gaine épithéliale externe qui elle aussi s'amincit progressivement. La couche spinieuse finit par disparaître et la gaine épithéliale externe est alors réduite à une seule assise cellulaire. Ces cellules sont volumineuses et riches en glycogène, ce qui leur donne un aspect vacuolaire.

#### Bulbe pileux (fig. 51)

À son extrémité profonde, l'invagination épidermique se renfle et forme le bulbe pileux. Celui-ci est constitué de cellules matricielles, différentes des cellules de la gaine épithéliale externe.

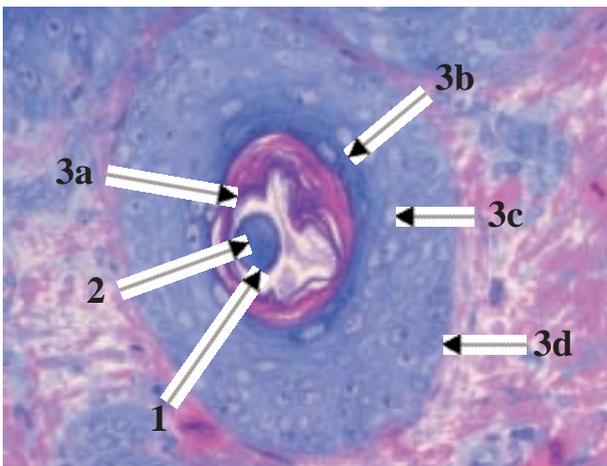
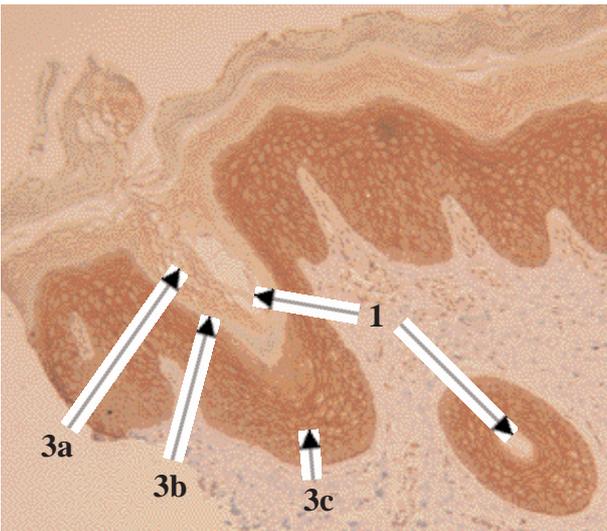
Les cellules matricielles ont un cytoplasme basophile, sombres et un noyau vésiculé et présentent entre elles de nombreux mélanocytes ; après immunomarquage, elles n'expriment pas les mêmes molécules que les cellules de la gaine épithéliale externe.



**Fig. 48.** Les glandes sébacées  
**A = portion sécrétrice**  
1 = couche basale, 2 = sébocytes chargés de graisse, 3 = sébocytes à noyau pycnotique, 4 = lumière  
*Histologie standard en HES*

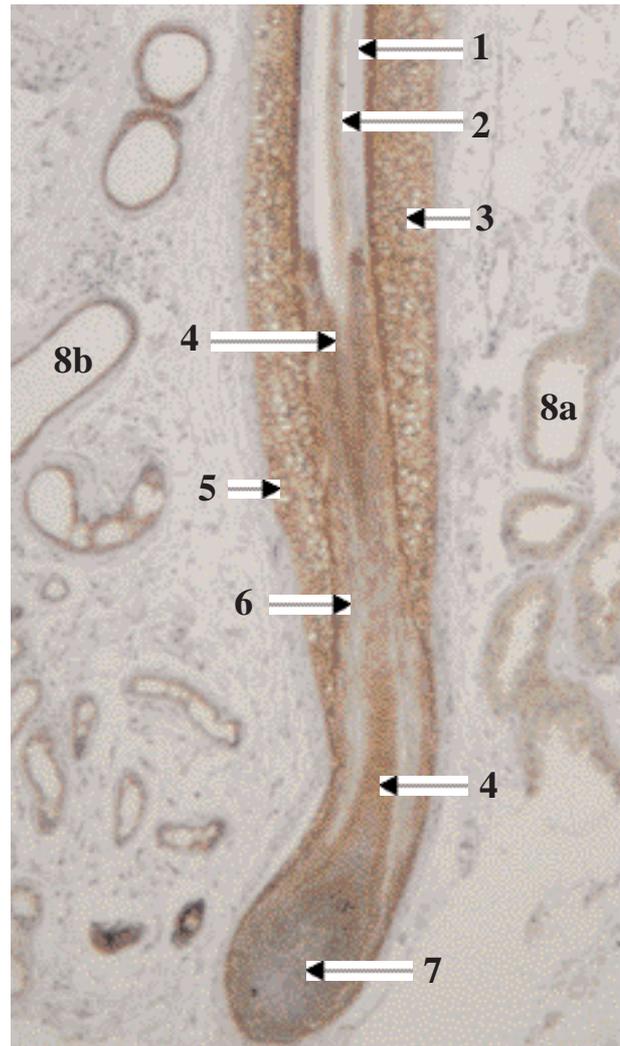


**Fig. 48.** Les glandes sébacées  
**B = portion excrétrice**  
1 = paroi constituée d'un épithélium malpighien  
2 = lumière  
*Immuno-marquage en peroxydase de la bêta-caténine*



**Fig. 49.** Région sus-isthmique d'un follicule pilo-sébacé  
**A = immuno-marquage en peroxydase de la plakoglobine**  
**B = coupe semi-fine colorée par bleu de toluidine/safranine**  
1 = infundibulum pileaire, 2 = tige pileaire, 3 = paroi de l'infundibulum, 3a = couche cornée, 3b = couche granuleuse, 3c = couche spineuse, 3d = couche basale

49A  
49B



**Fig. 50.** Régions sus et sous-isthmique d'un follicule pilo-sébacé  
1 = infundibulum pileaire, 2 = tige pileaire, 3 = paroi de l'infundibulum, 4 = racine du poil, 5 = gaine épithéliale externe (GEE), 6 = gaine épithéliale interne (GEI), 7 = bulbe, 8 = glandes apocrines, 8a = portion sécrétrice, 8b = canal excréteur  
*Immuno-marquage en peroxydase de la desmoplakine DPI*

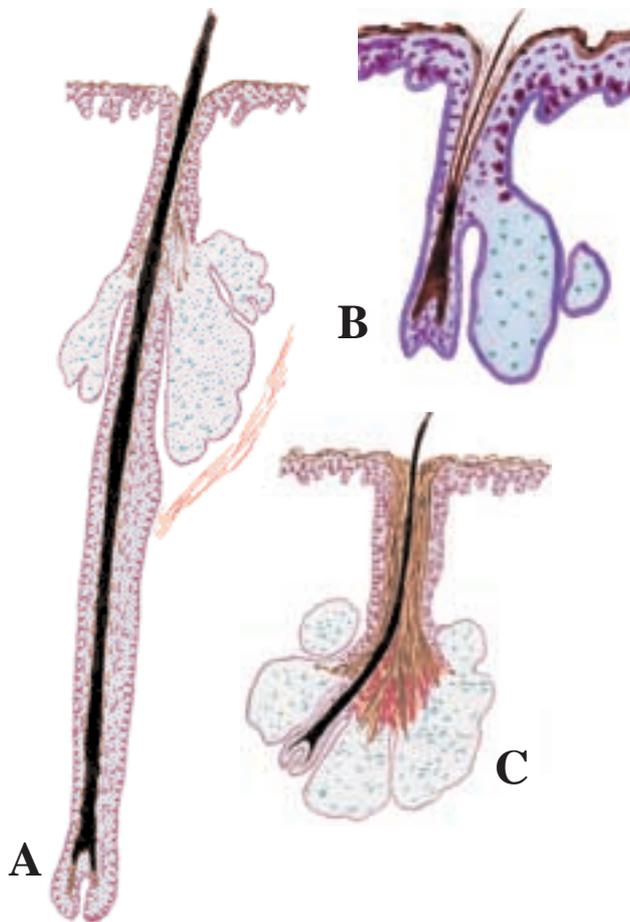


Fig. 46. Les différents types de follicules pilo-sébacés  
A = follicules terminaux  
B = follicules velus  
C = follicules sébacés

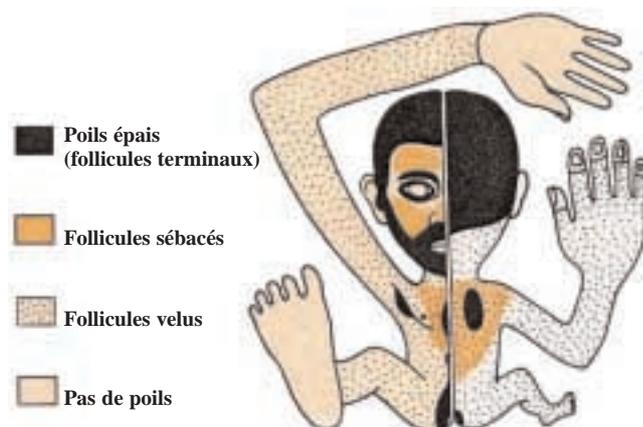


Fig. 47. Répartition des différents types de follicules pilo-sébacés chez l'homme

Le bulbe est creusée d'une cavité, occupée par du tissu conjonctif très vascularisé : la papille folliculaire.

#### La racine du poil et la tige pileire (fig. 52)

Les cellules matricielles médianes, en proliférant, puis en progressant vers la surface de la peau, donnent les kératinocytes de la racine du poil dans la région sous-isthmique, puis ceux de la tige pileire dans la région sus-isthmique.

Les kératinocytes de la racine des poils de gros calibre se disposent en 3 couches concentriques qui sont du centre vers la périphérie : la médullaire, le cortex ou écorce du poil et la cuticule du poil. Dans la racine des poils fins, il n'y a pas de médullaire.

Les tiges pileires ne comprennent qu'une écorce et une cuticule, la médullaire quand elle existe, ayant disparu.

#### La gaine épithéliale interne (fig. 53)

Entre la racine du poil proprement dit et la gaine épithéliale externe se trouve la gaine épithéliale interne. Elle se termine au niveau de l'isthme du follicule pileux. Elle résulte de la multiplication et différenciation des cellules matricielles latérales.

#### Lame basale et sac fibreux

Le follicule pileux est séparé du tissu conjonctif par une lame basale analogue à celle de l'épiderme, avec une *lamina lucida* et une *lamina densa*. Des hémidesmosomes sont présents au pôle basal des kératinocytes basaux de la gaine épithéliale externe, mais ils sont moins longs et moins nombreux qu'au niveau de l'épiderme interfolliculaire. Les fibrilles d'ancrage sont aussi plus rudimentaires que dans l'épiderme interfolliculaire. Cette lame basale contient les antigènes impliqués dans les maladies bulleuses héréditaires et auto-immunes (fig. 54), ce qui permet parfois de faire un diagnostic sur un follicule pileux quand l'épiderme interfolliculaire qui forme le toit de la bulle a disparu.

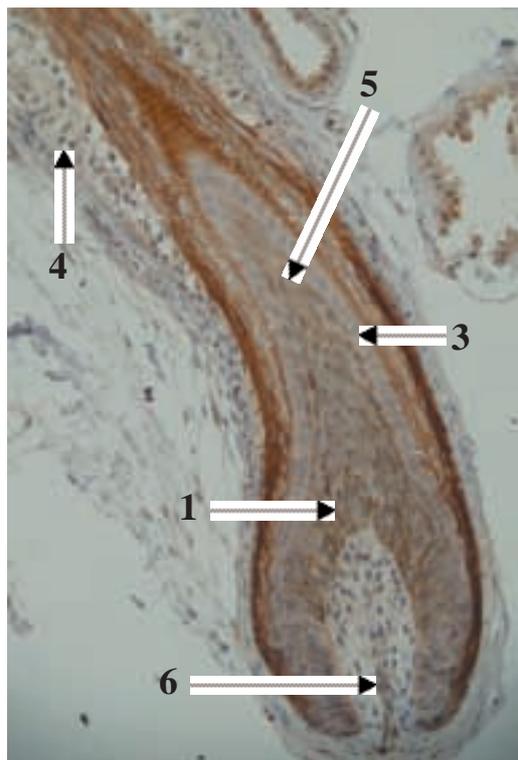
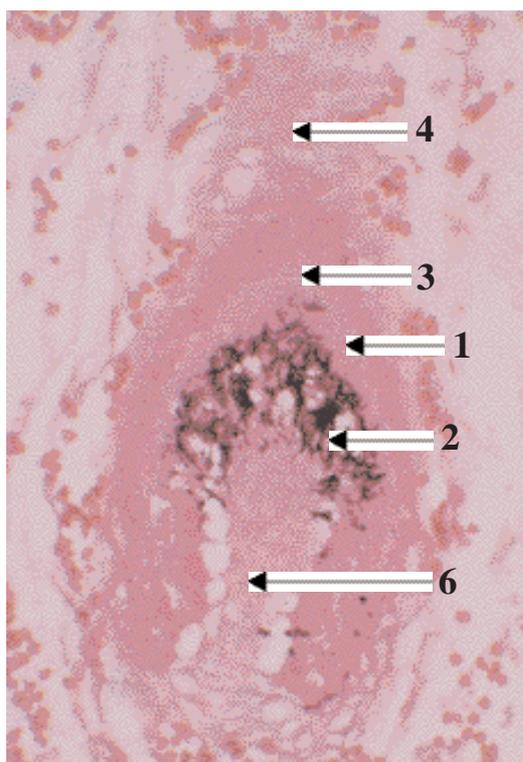
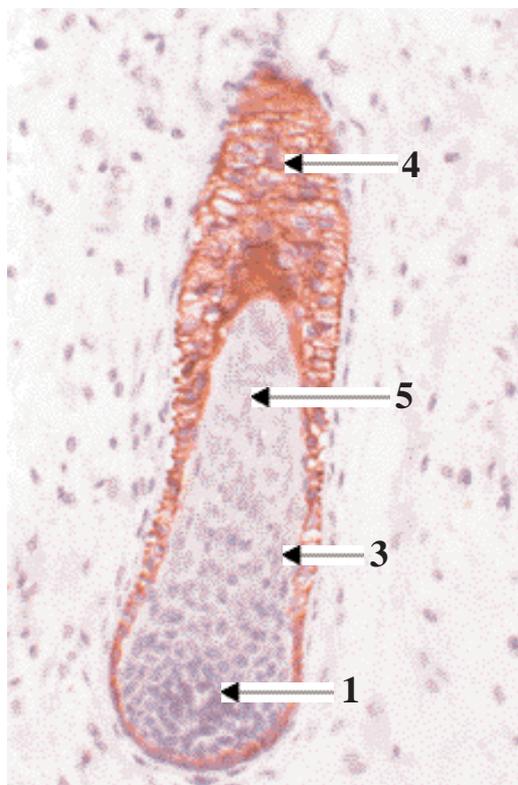
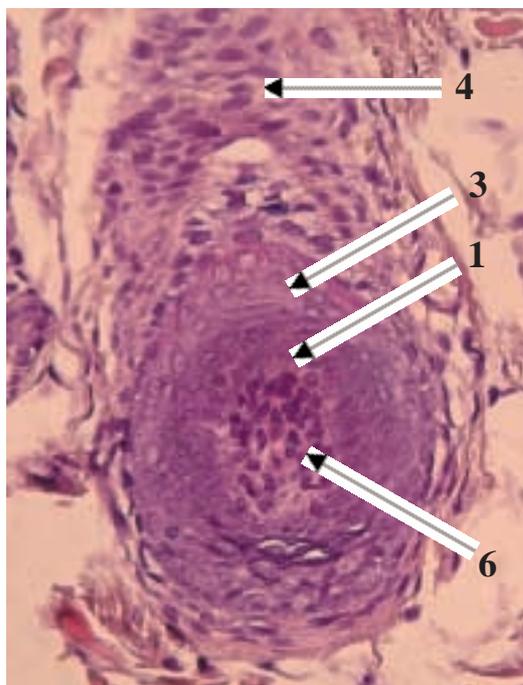
La partie la plus superficielle du derme environnant constitue une gaine fibreuse ou "sac fibreux". Il est constituée de trousseaux denses de fibres de collagène venant presque au contact de la *lamina densa*, de très nombreux fibroblastes CD34+, organisés de façon concentrique, de capillaires CD34+ et de terminaisons nerveuses.

#### LE CYCLE PILAIRE

La formation des poils n'est pas continue dans le temps. Périodiquement, les follicules terminaux passent par une période de repos pendant laquelle la vieille tige pileire s'élimine pour laisser place au poil qui repousse. Ce cycle évolutif comporte 3 phases de durée très inégales (fig. 55).

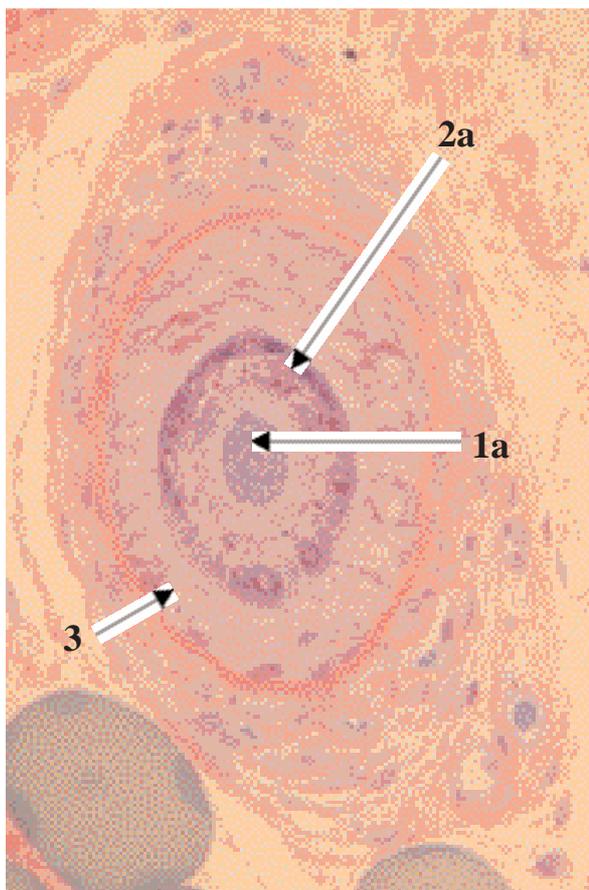
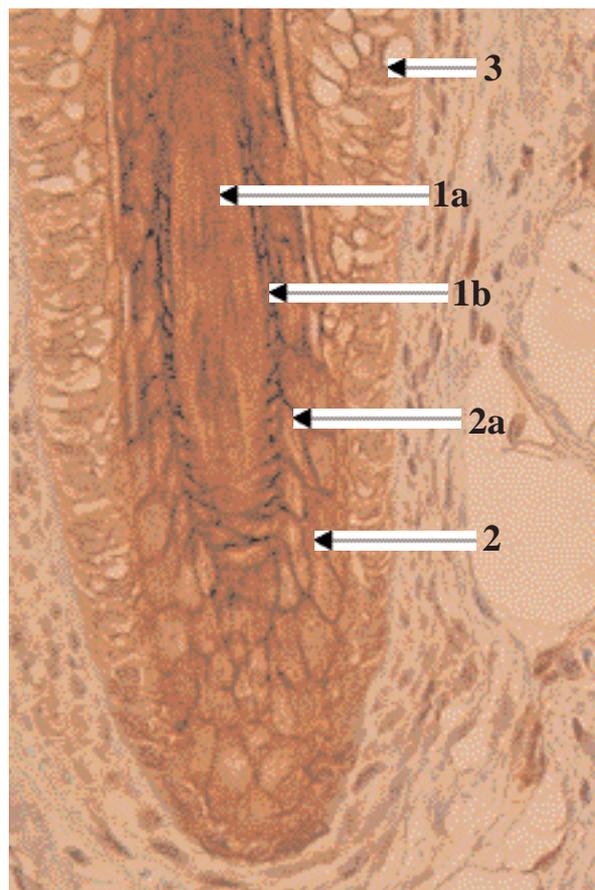
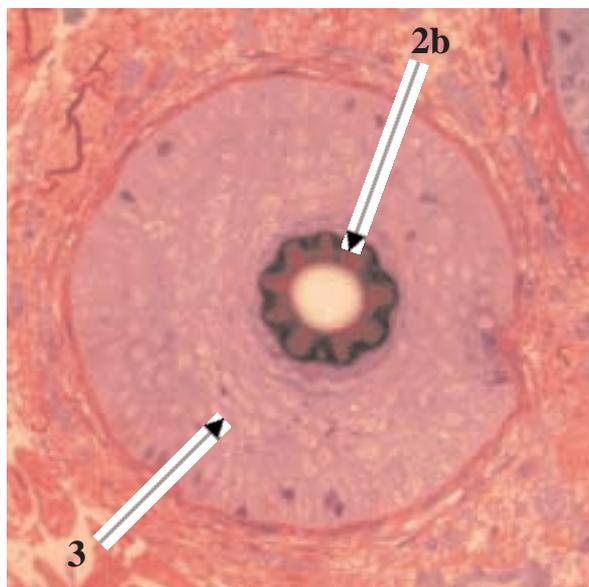
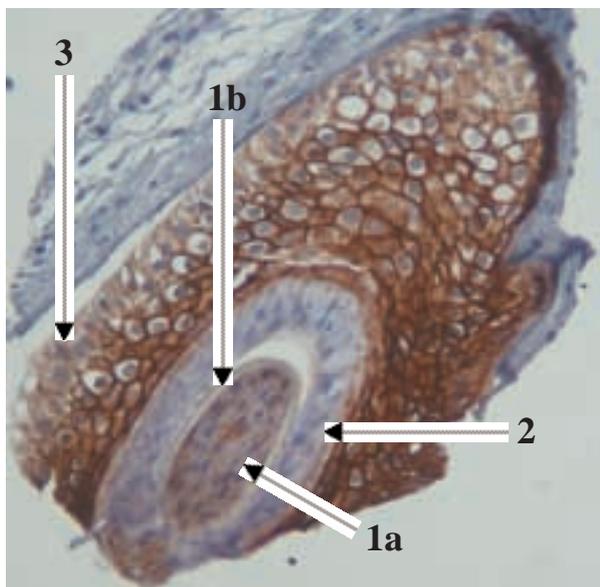
– À la phase anagène (de croissance), le follicule est profond et a une activité kératogène permanente qui dure 2 à 3 ans chez l'homme et 6 à 8 ans chez la femme. Pendant cette phase, le poil ne fait que s'allonger (0,2 à 0,5 mm/j).

– La phase catagène est courte, 3 semaines en moyenne ; l'activité mitotique de la matrice cesse et la partie profonde du follicule semble se résorber jusqu'à la hauteur du bulbe, laissant derrière une petite traînée de cellules matricielles et de fibroblastes de la papille (fig. 55B).



51A	51C
51B	51D

**Fig. 51.** Le bulbe pileux et sa papille dermique  
 A = histologie standard en HE  
 B = histologie standard après coloration de Fontana  
 C = immuno-marquage en peroxydase des kératines suprabasales (AC KL1)  
 D = immuno-marquage en peroxydase de la desmocolline 1 (Dsc1)  
 1 = cellules matricielles, 2 = mélanocytes, 3 = GEI, 4 = GEE, 5 = racine pileaire, 6 = papille dermique



52B | 53B  
52A | 53A

**Fig. 52.** Racine pileire, gaine épithéliale interne (GEI) et gaine épithéliale externe (GEE)  
A = coupe longitudinale - immuno-marquage en peroxydase de l'envoplakine  
B = coupe oblique - immuno-marquage en peroxydase de la desmocolline 3 (Dsc3)  
1 = racine pileire, 1a = cortex, 1b = cuticule interne, 2 = GEI, 2a = cuticule externe, 3 = GEE

**Fig. 53.** Racine pileire, gaine épithéliale interne (GEI) et gaine épithéliale externe (GEE)  
A = coupe transversale basse  
B = coupe transversale haute  
1a = cortex de la racine pileire, 2 = GEI, 2a = grains de trichohyaline, 2b = cellules cornifiées, 3 = GEE  
*Coupes semi-fines après coloration par bleu de toluidine/safranine*

– La phase télogène (de repos) dure de 3 à 6 mois. Le poil n'a plus aucune zone kératogène et il est resté collé par son extrémité massuée dans le sac folliculaire atrophié, réduit au reste de sa gaine externe. Puis un nouveau follicule anagène va se reformer et le poil télogène tombe définitivement.

Le cycle pileire est étudié par l'examen des cheveux prélevés par arrachement ; c'est le trichogramme. Normalement, 85 à 90 p. 100 des cheveux sont en phase anagène, 0 à 10 p. 100 en phase télogène.

### Les glandes sudoripares apocrines

Les glandes sudoripares apocrines sont présentes dans des régions déterminées de l'organisme : creux axillaire, pubis, scrotum, petite lèvre, région péri-anale, conduit auditif externe, paupières (fig. 56) et sont toujours annexées à un follicule pilo-sébacé. Leur rôle chez l'homme n'est pas connu. Elles sont tubuleuses, contournées et sont constituées d'une portion sécrétrice et d'un canal excréteur.

– La portion sécrétrice (fig. 56A) siège volontiers dans l'hypoderme, plus profondément que les glandes sudoripares eccrines. Leur lumière est large. Elles comportent un seul type de cellules glandulaires cylindriques ou cubocylindriques ; entre la membrane basale et les cellules glandulaires se trouve également une assise discontinue de cellules myo-épithéliales.

– Le canal excréteur (fig. 56B et 56C) est formé de deux assises de cellules cubiques. Il vient déboucher dans le conduit pilo-sébacé, en aval de la glande sébacée.

Le produit de sécrétion est opaque, gras et alcalin. Il est sécrété sur un mode apocrine : élimination du pôle apical des cellules, mais les parties basales et moyennes restent en place pour régénérer les éléments perdus.

### Les glandes sudoripares eccrines

Les glandes sudoripares (sudorales) eccrines sont réparties sur toute la surface de la peau, très abondantes au niveau des paumes et des plantes, et abondantes au niveau du dos des mains et du cuir chevelu (fig. 57). Elles n'existent que chez les mammifères et surtout chez les primates : 2 à 5 milliards au total chez l'homme.

Elles élaborent un liquide aqueux, incolore et salé, la sueur.

Ce sont des glandes exocrines tubuleuses simples pelotonnées, avec une portion sécrétrice et un canal excréteur (fig. 58, 59 et 60).

#### PORTION SÉCRÉTRICE

La portion sécrétrice des glandes sudorales siège à la partie profonde du derme, voire dans l'hypoderme superficiel.

#### Microscopie optique

En microscopie optique (fig. 58), elles apparaissent comme des glandes tubuleuses contournées, formées d'une seule assise de cellules glandulaires cylindriques (ou cubocylindriques) autour d'une lumière étroite. Des cellules myo-épithéliales sont présentes à la périphérie ; leur rôle est d'exprimer le contenu des cellules glandulaires et de le rejeter dans la lumière du tube (fig. 58B).

#### Microscopie électronique

En microscopie électronique, les 2 types de cellules glandulaires, réunies entre elles à leur pôle apical par des complexes de jonction, apparaissent différemment : (1) des cellules sombres qui possèdent une richesse particulière en organites et des grains de sécrétion denses aux électrons, (2) des cellules claires, plus nombreuses qui possèdent un REL abondant et de nombreuses mitochondries logées dans les replis de la membrane plasmique basale. Cette morphologie est caractéristique des cellules impliquées dans le transport des ions et de l'eau. Les complexes de jonction comprennent une jonction serrée, une *zonula adhaerens* et des *macula adhaerens*. À leur pôle basal, les cellules glandulaires reposent sur une lame basale et les cellules myo-épithéliales sont situées entre cette lame basale et les cellules glandulaires.

#### PORTION EXCRÉTRICE

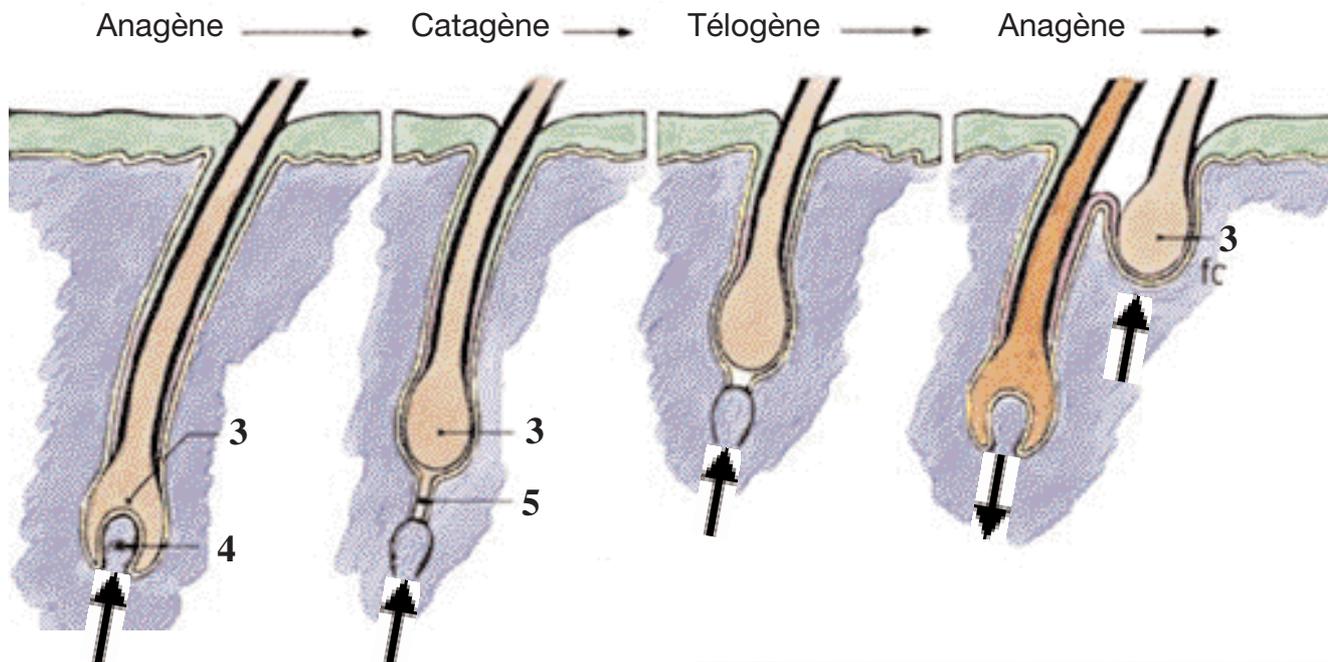
Le canal excréteur des glandes sudorales eccrines chemine dans le derme perpendiculairement à la surface cutanée puis traverse l'épiderme pour déboucher à la surface par l'intermédiaire d'un pore. Dans sa portion intra-dermique, il est bordé par un épithélium cubique bistratifié (voire tristratifié) (fig. 59A et 59C). Dans sa portion intra-épidermique, dénommée acrosyngium, il n'a pas de paroi propre (fig. 59B et 59D).

#### Immunohistochimie

Le canal excréteur des glandes sudorales n'exprime pas exactement les mêmes molécules dans ses couches basale et superficielle, en particulier il exprime la desmocolline 3, la E cadhérine, la  $\alpha$ -caténine et la  $\beta$ -caténine dans sa couche basale, alors qu'il exprime la desmoglénine 2, la desmoplakine I et l'envoplakine dans sa couche superficielle. Ces immunomarquages permettent d'individualiser les cellules qui bordent la lumière de l'acrosyngium au sein de l'épiderme (fig. 59D).

#### Microscopie électronique

En microscopie électronique, le canal excréteur dans sa portion intra-dermique, apparaît bistratifié, avec à sa portion apicale de nombreuses microvillosités, des complexes de jonction comprenant des jonctions *occludens*, des *zonula adhaerens* et des *macula adhaerens* (fig. 60A). Les cellules qui bordent la lumière de l'acrosyngium présentent des microvillosités et des complexes de jonction à leur pôle apical et au niveau de la couche granuleuse des grains de kératohyaline à double densité (fig. 60B).



55A  
54 | 55B

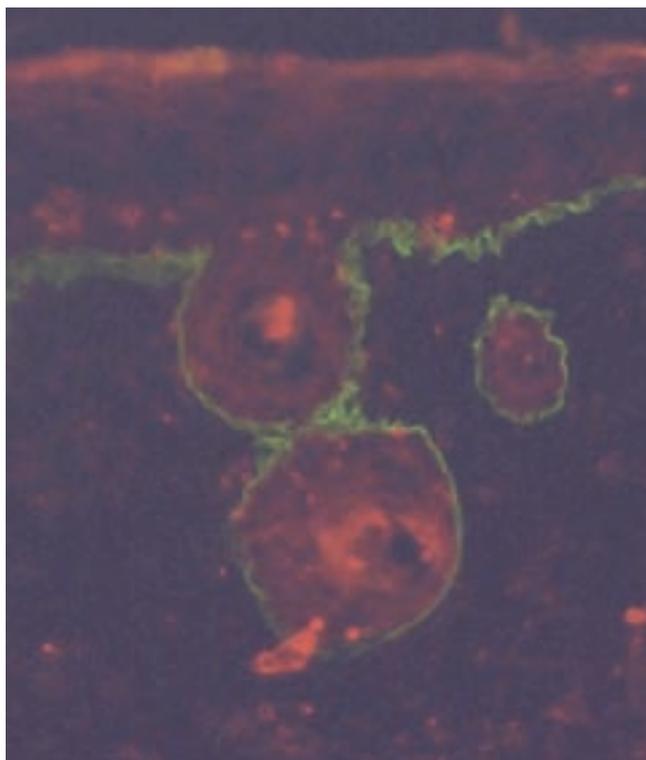


Fig. 54. Marquage en immuno-fluorescence de la "lame basale" par un anticorps anti-collagène VII

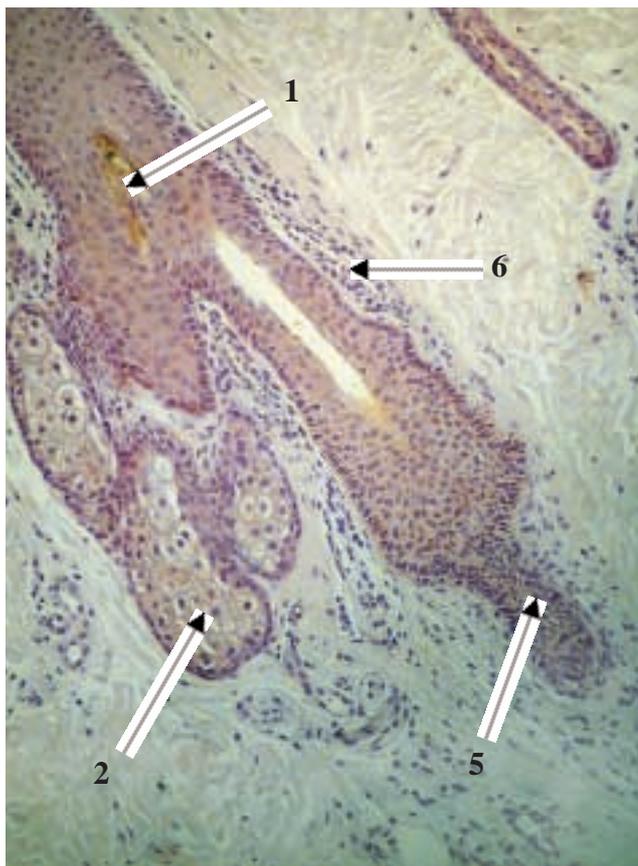
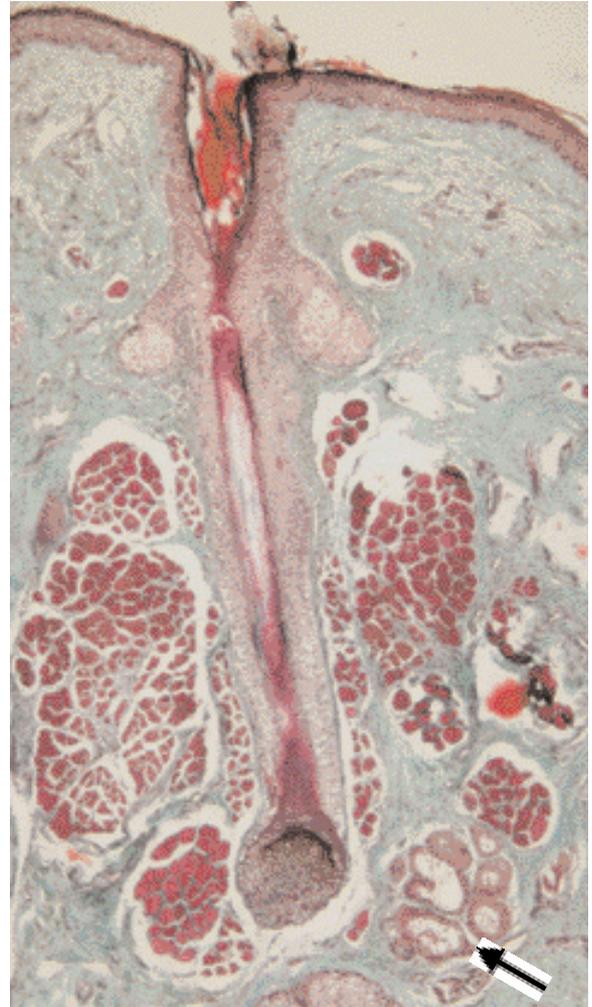
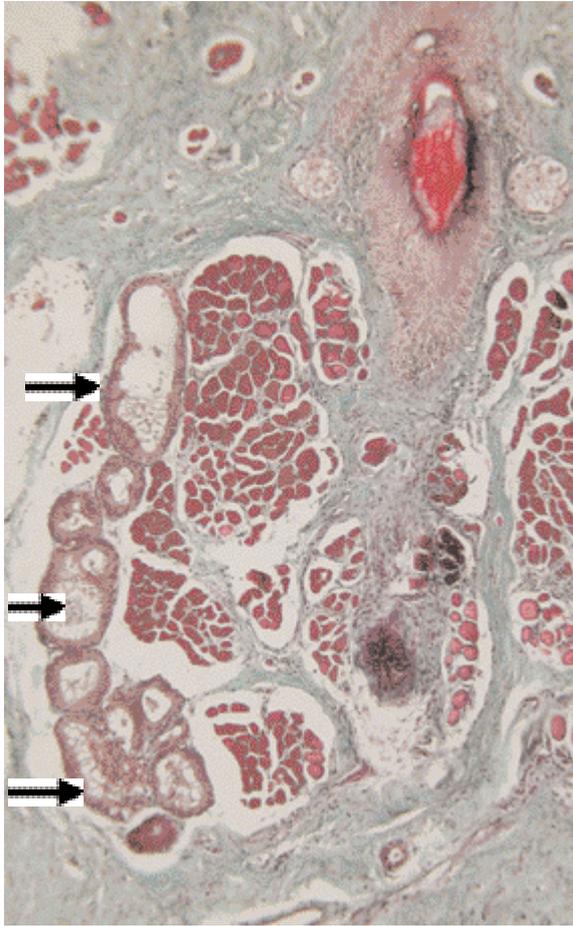


Fig. 55. Le cycle pileux  
A = schéma des différentes phases  
B = follicule pilo-sébacé en phase catagène  
1 = isthme  
2 = glande sébacée  
3 = bulbe pileux  
4 = papille dermique  
5 = colonne épithéliale résiduelle  
6 = sac fibreux



Nombre de glandes sudoripares eccrines/cm<sup>2</sup>

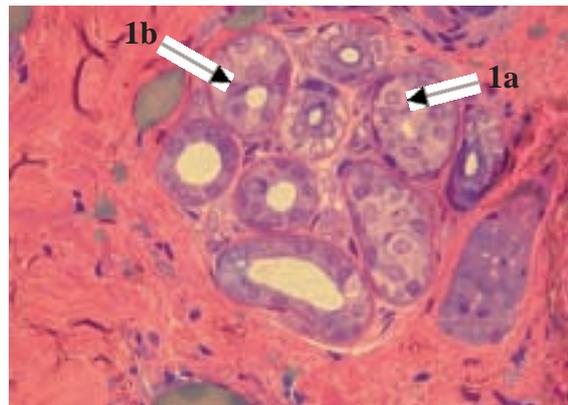
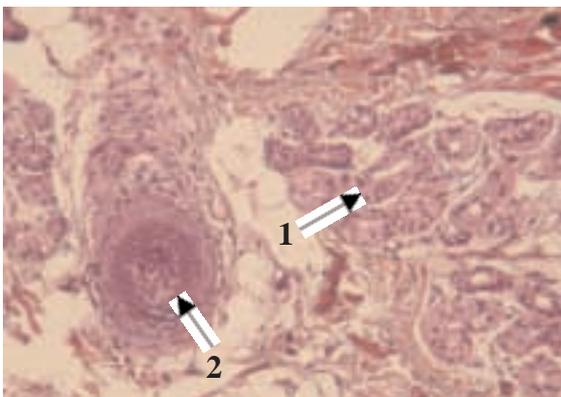
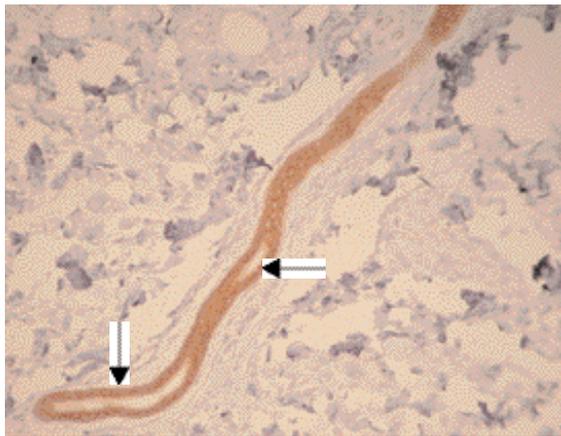
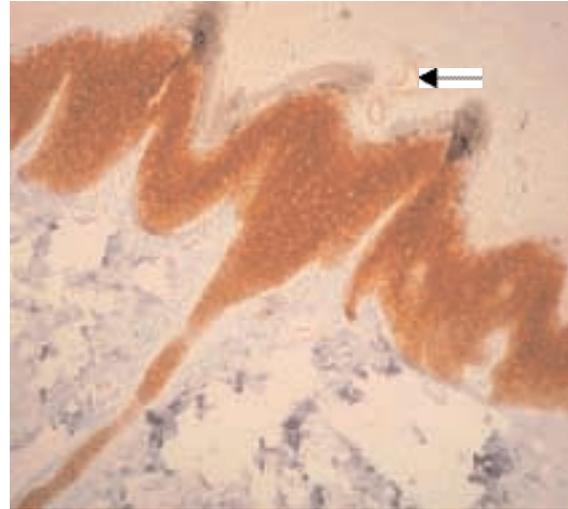
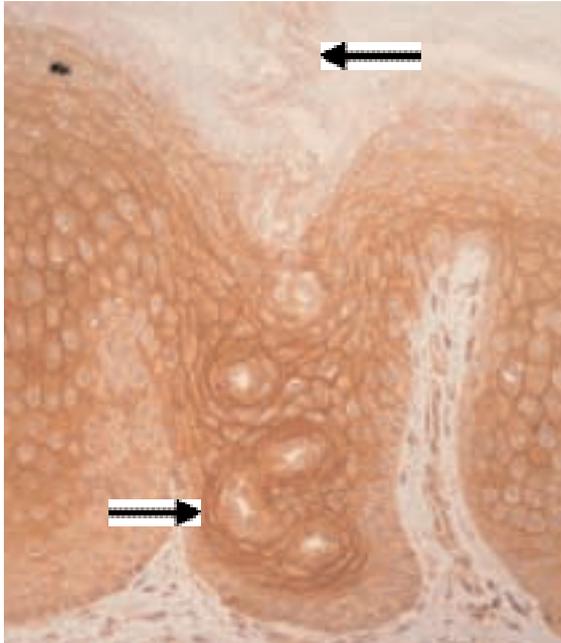
	< 100		> 200
	> 100		> 300

Fig. 56. Les glandes sudorales apocrines (paupière)  
A = portion sécrétrice (→) à faible grossissement  
B = portion excrétrice (→) à faible grossissement  
C = portion excrétrice à fort grossissement  
\* = lumière avec débris cellulaires (sécrétion apocrine)  
1 = paroi du canal excréteur  
2 = muscle strié squelettique

56B | 56A  
57 | 56C



Fig. 57. Répartition des glandes sudorales eccrines chez l'homme



59D	59B
59A	59C
58A	58B

**Fig. 58.** Glandes sudorales eccrines en microscopie optique standard

A = faible grossissement

B = fort grossissement

1 = portion sécrétrice, 1a = cellules claires, 1b = cellules foncées, 2 = bulbe pileux

**Fig. 59.** – Glandes sudorales eccrines (plante) après immuno-marquage en peroxydase

A = canal excréteur dans sa portion dermique (—) à faible grossissement

Marquage de la desmogléine Dsg1

B = acrosyringium (—) à faible grossissement

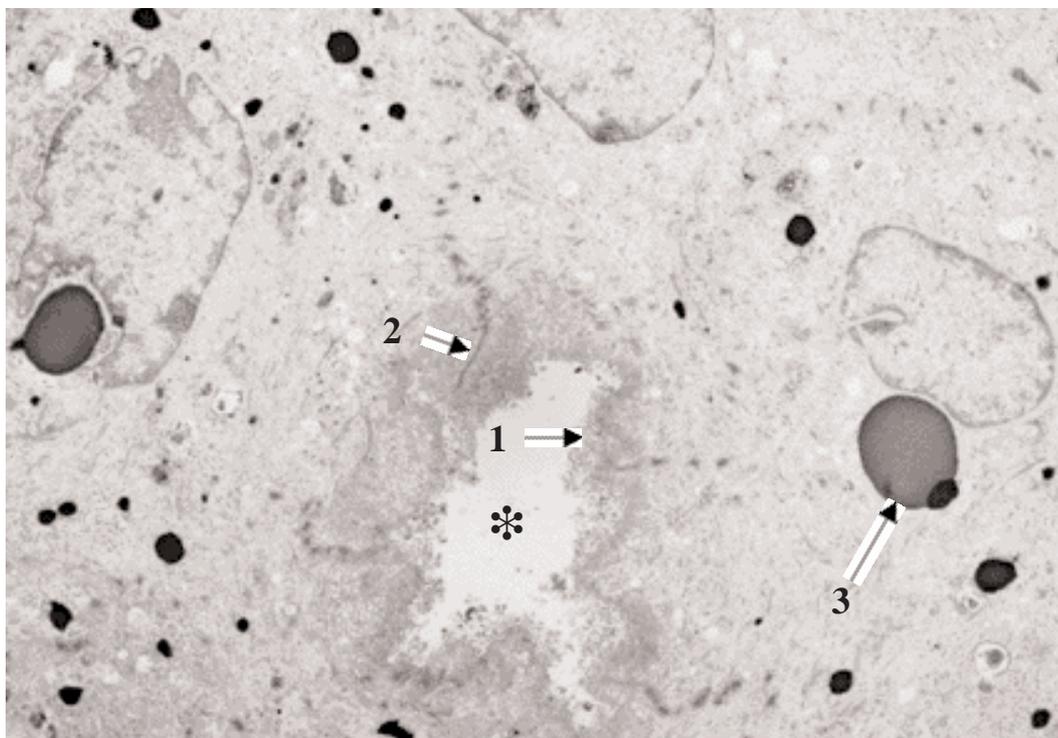
Marquage de la desmogléine Dsg1

C = canal excréteur (—) dans sa portion dermique à fort grossissement

Marquage de la desmogléine Dsg1

D = acrosyringium (—) à fort grossissement

Marquage de la desmocolline Dsc1



60B  
60A

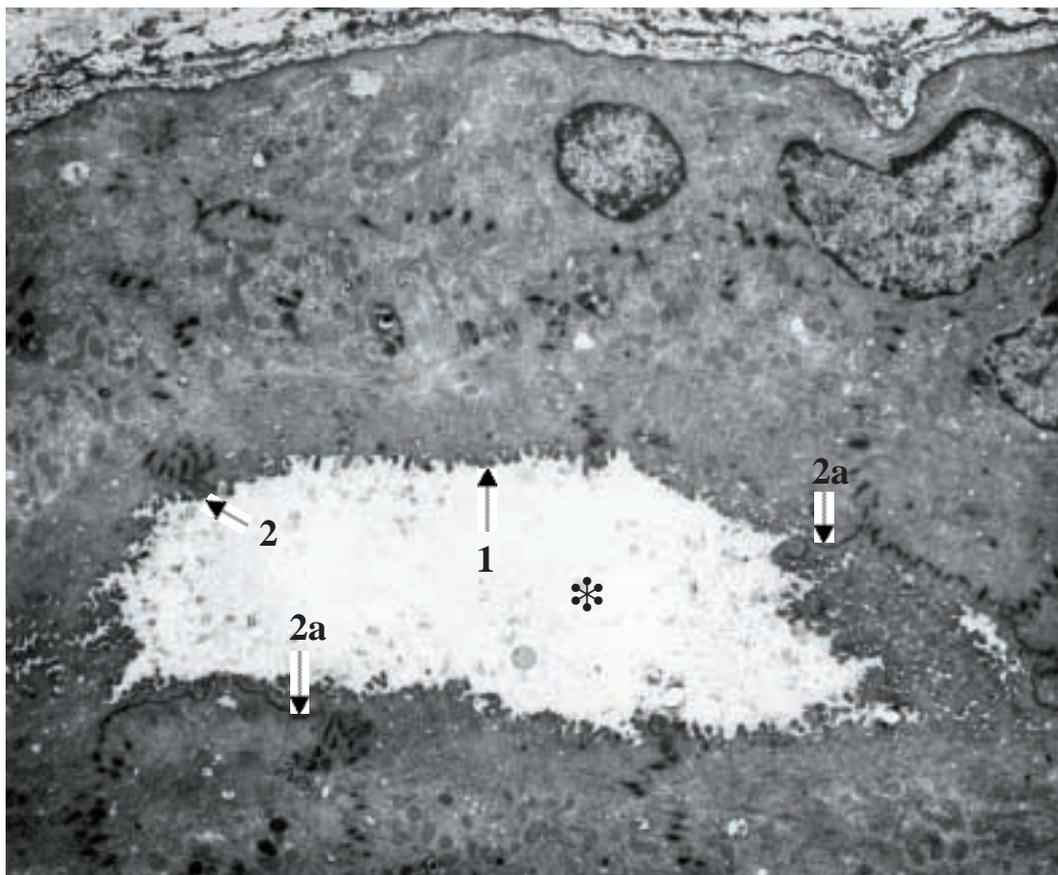


Fig. 60. Canal excréteur des glandes sudorales eccrines en microscopie électronique

A = portion intradermique à double assise cellulaire

B = acrosyringium

\* = lumière du canal sudoral, 1 = microvillosités, 2 = complexe de jonction, 2a = jonction occlusives, 3 = grains de kératohyaline, arrondis, à double densité

## Les ongles

La face cutanée dorsale de chaque doigt et de chaque orteil, forme une annexe très spécialisée, l'ongle qui a des fonctions multiples : protection, plan fixe de contrepression dans la sensibilité pulpaire tactile, prise fine, rôle agressif ou esthétique.

### ARCHITECTURE ET DÉFINITIONS

Macroscopiquement (fig. 61), on décrit à l'ongle 2 parties : une partie visible, le corps de l'ongle ou limbe et une partie cachée sous un repli cutané, la racine. La lunule est la partie blanchâtre du limbe situé au voisinage de la racine. Elle est particulièrement bien développée au niveau des pouces. La peau qui recouvre la racine de l'ongle est appelé bourrelet unguéal et son extrémité libre très kératinisée éponychium ou cuticule alors que la région située sous le bord libre de l'ongle est l'hyponychium.

### MICROSCOPIE OPTIQUE

Sur une coupe longitudinale (fig. 62), on distingue de haut en bas :

- le plateau unguéal qui est l'équivalent de la couche cornée de l'épiderme interfolliculaire et est constitué de cellules cornifiées,

- puis le lit unguéal qui est un épithélium pavimenteux stratifié,

- puis le derme qui en avant de la lunule, au niveau de la zone rosée, est directement et fermement attaché au périoste de la phalange distale par des travées conjonctives denses, verticales.

En arrière, la racine de l'ongle s'enfonce profondément dans le derme pour pratiquement atteindre l'articulation interphalangienne distale.

En avant, l'épiderme du lit unguéal est en continuité avec celui du bout du doigt. Cette portion qui n'est pas recouverte par l'ongle est dénommée sole.

La croissance de l'ongle se fait par prolifération et différenciation de l'épithélium de la racine et de la lunule de l'ongle, encore appelé matrice de l'ongle (fig. 62A).

La partie proximale de la matrice produit le tiers supérieur de l'ongle ; les deux tiers inférieurs sont issus de sa partie distale. La matrice produit le plateau unguéal à la vitesse de 1 mm/semaine aux mains et 0,25 mm aux pieds. Ensuite, ce plateau glisse en avant sur le reste du lit unguéal qui ne participe pas activement à la croissance de l'ongle.

Témoignant de son activité prolifératrice intense, l'épithélium de la matrice de l'ongle est plus épais que celui du reste du lit unguéal. Il présente des crêtes épidermiques marquées et une couche granuleuse.

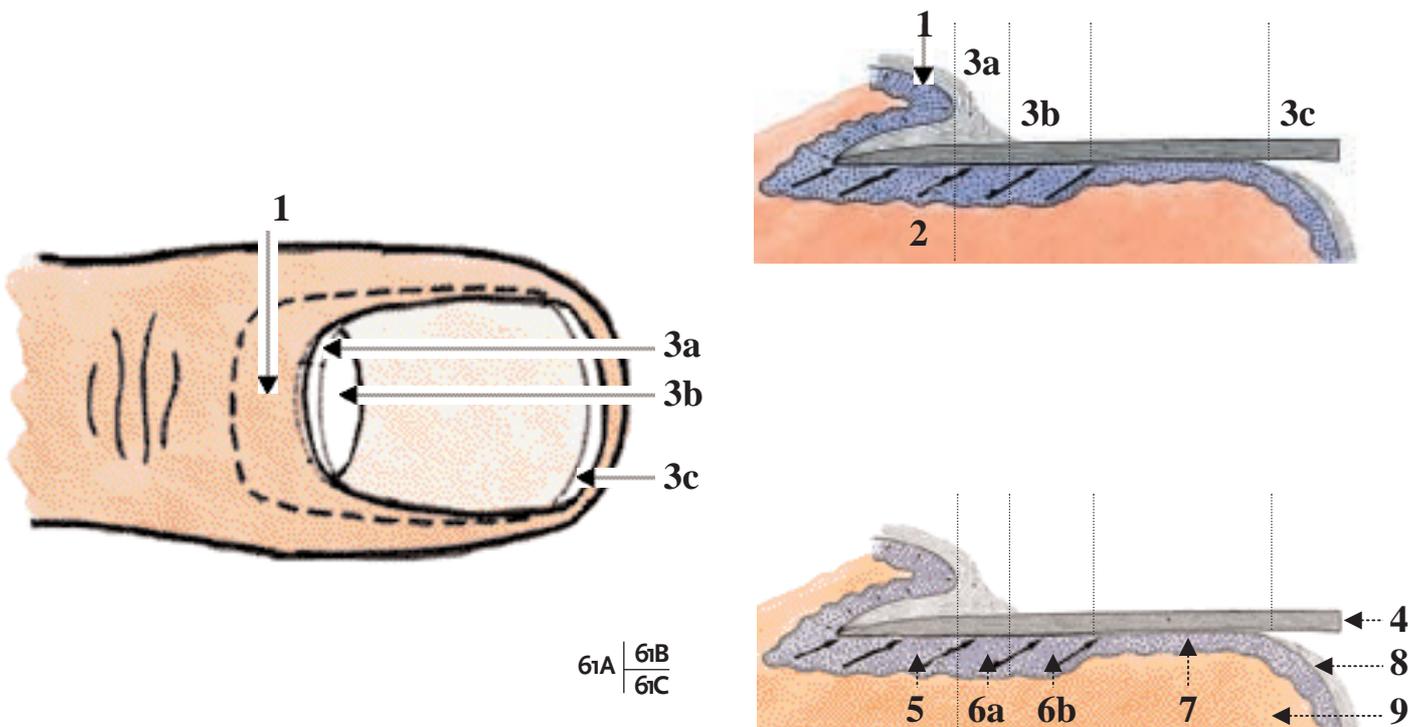
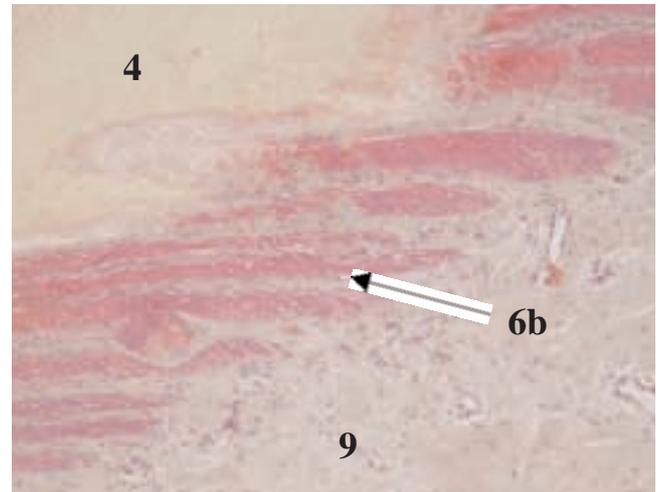
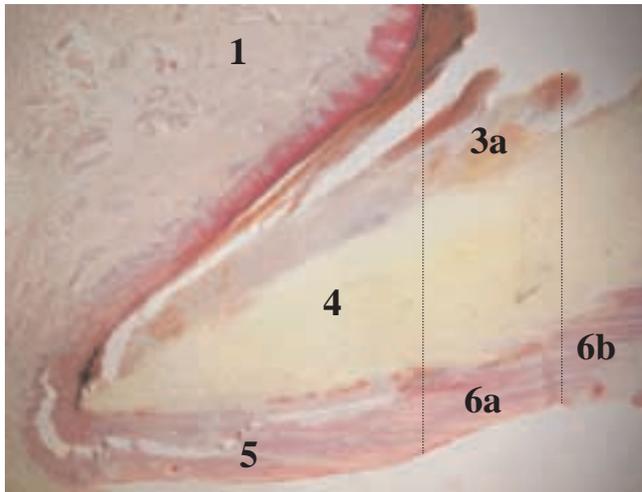


Fig. 61. Schémas d'un ongle

A = vue supérieure

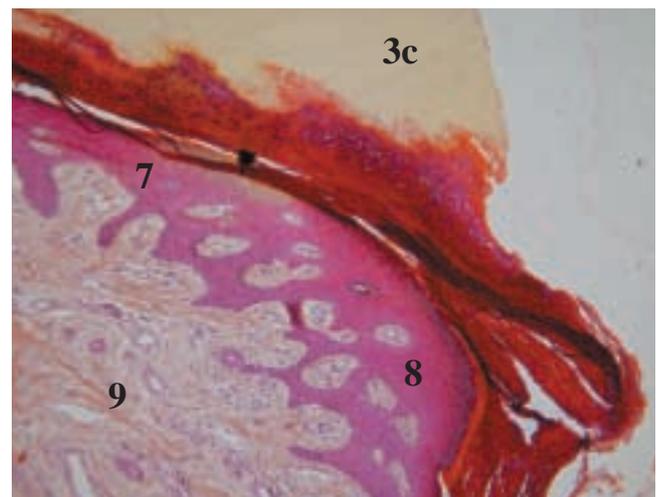
B et C = coupes longitudinales

1 = bourrelet unguéal, 2 = racine, 3 = limbe, 3a = cuticule ou éponychium, 3b = lunule, 3c = bord libre, 4 = plateau unguéal, 5 + 6 = matrice unguéale, 5 ⇔ racine, 6a ⇔ cuticule, 6b ⇔ lunule, 7 = lit unguéal, 8 = hyponychium, 9 = derme



62A	62B
	62C

**Fig. 62.** Histologie standard d'un ongle en coupe longitudinale  
 A = bourrelet unguéal, cuticule (éponychium) et racine de l'ongle  
 B = lunule,  
 C = bord libre et hyponychium  
 1 = bourrelet unguéal  
 3 = limbe  
 3a = cuticule ou éponychium  
 3c = bord libre  
 4 = plateau unguéal  
 5 + 6 = matrice unguéale  
 5 ⇔ racine  
 6a ⇔ cuticule  
 6b ⇔ lunule  
 7 = lit unguéal  
 8 = hyponychium  
 9 = derme



Des mélanocytes sont présents, non seulement dans la couche basale comme dans l'épiderme interfolliculaire, mais aussi sur toute la hauteur de l'épithélium. Des cellules de Langerhans sont également présentes.

Le reste du lit unguéal qui ne contribue pas à former le plateau unguéal ne contient pas de couche granuleuse. Celle-ci réapparaît, associée à une hyperkératose au niveau de l'hyponychium (*fig. 62C*).

Couche granuleuse et couche cornée sont également très développées au niveau de l'éponychium (*fig. 62A*).

Une gaine conjonctive dense entoure la région matricielle au moyen de faisceaux adhérents au périoste des bords latéraux. Cette bande dorsale contribue avec la convexité de l'os sous-jacent, à donner une courbure transversale à la tablette, plus rapide dans la partie supérieure que dans la partie inférieure.

#### MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

En microscopie électronique, les filaments de kératine du plateau unguéal apparaissent orientés parallèlement à la

surface de l'ongle, perpendiculairement à sa région de croissance, ce qui protège la région matricielle des traumatismes de l'extrémité distale. Tous les marqueurs ultrastructuraux de la différenciation épidermique sont présents au niveau du lit unguéal.

#### IMMUNOHISTOCHEMIE ET BIOCHIMIE

Les kératines K5, K1, K10, K7, K19 et Ha-1 ont été détectées dans les ongles. Sans rentrer dans les détails, on peut dire que les kératines de la partie profonde du plateau unguéal provenant de la portion distale de la matrice sont différentes de celles de sa partie superficielle provenant de sa portion proximale.

Les molécules de la jonction dermo-épidermique pouvant être impliquées dans une dermatose bulleuse (antigène BP 230, laminine 5, collagène IV, collagène VII) sont exprimées au niveau de la jonction lit unguéal/derme.

L'ongle contient du soufre, du calcium (sans rapport avec la dureté), de l'eau dont la concentration idéale conditionnant l'élasticité de cette lame microporeuse est de 16 à 18 p. 100.

# Vascularisation, innervation cutanée et récepteurs à la sensibilité de la peau et de ses annexes

## Vascularisation du derme et de l'hypoderme

L'épiderme, comme tout épithélium, n'est pas vascularisé ; il est nourri par inhibition des réseaux capillaires des papilles dermiques. Le derme et l'hypoderme sont en revanche richement vascularisés par un réseau très systématiquement d'artérioles de moyen, puis petit calibre, de capillaires et de veinules (*fig. 27 et 29*).

La bonne connaissance de cette vascularisation cutanée permet de comprendre la sémiologie élémentaire des vascularites suivant qu'elles touchent des capillaires (vascularites leucocytoclasiques) ou des artérioles de moyen calibre (périartérite noueuse par exemple).

### LE RÉSEAU ARTÉRIEL

À la partie profonde de l'hypoderme, les artères abordent le tégument et forment un premier réseau anastomotique parallèle à la surface cutanée. De celui-ci, partent perpendiculairement des branches qui traversent l'hypoderme, en donnant des collatérales destinées à vasculariser les lobules graisseux et les annexes : glandes sudoripares et follicules pileux.

Ces branches se réunissent à la partie profonde du derme réticulaire pour former un deuxième réseau anastomotique dont les mailles sont parallèles au premier réseau anastomotique et à la surface cutanée.

De ce deuxième réseau anastomotique, partent perpendiculairement des artérioles dites "artérioles en candélabre" abandonnant des branches pour les annexes cutanées et le derme réticulaire et finissant par s'anastomoser en un troisième réseau à la jonction derme papillaire-derme réticulaire.

De ce dernier réseau, partent des capillaires qui gagnent les papilles dermiques.

### LES RÉSEAUX VEINEUX ET LYMPHATIQUE

Le réseau veineux est calqué sur le modèle artériel. Les lymphatiques naissent par une anse borgne du sommet des papilles dermiques et suivent le trajet du réseau veineux.

### LES ANASTOMOSES ARTÉRIO-VEINEUSES

Des anastomoses artério-veineuses avec ou sans glomus se trouvent au niveau du lit des ongles et des régions palmo-plantaires (mains, doigts, pieds et orteils). Elles jouent un rôle fondamental dans la thermorégulation.

## Innervation cutanée et récepteurs à la sensibilité de la peau et de ses annexes

En plus des éléments constitutifs habituels des tissus conjonctifs, le derme et l'hypoderme contiennent de très nombreux nerfs :

– d'une part, les terminaisons nerveuses du système nerveux autonome, amyéliniques, destinées aux vaisseaux et aux annexes épidermiques (*fig. 43*),

– d'autre part, les terminaisons nerveuses des voies de la sensibilité, myélinisées ou amyéliniques (*fig. 42*) :

- terminaisons nerveuses libres,

- terminaisons nerveuses des complexes de Merkel,

- terminaisons nerveuses des corpuscules de Meissner, de Vater-Pacini, de Krause et de Ruffini (*fig. 41B*).

Ces fibres se regroupent pour former des nerfs de calibre de plus en plus gros du derme papillaire vers l'hypoderme (*fig. 41A*).

## Circulation sanguine

- Volume sanguin cutané
  - repos  $\geq$  9 % du volume sanguin total
  - vasodilatation : 12 %
- Débit sanguin cutané global
  - repos : 0,5 L/mn
  - exercice modéré : 0,9 L/mn
- Exercice intense + température élevée : 7 L/mn

## LES TERMINAISONN NERVEUSES LIBRES

Les terminaisons libres sont abondantes dans certaines régions de la peau. Leur structure est simple. Les fibres nerveuses, nées du plexus sous-épidermique, perdent leurs cellules de Schwann et pénètrent dans l'épiderme, la "membrane basale" entourant la cellule de Schwann fusionnant avec la "membrane basale" de l'épiderme. Le cytoplasme de ces neurites terminaux contient des neurofilaments, d'abondantes mitochondries et souvent des vésicules ou des granules de différentes sortes. Après avoir traversé la couche basale et la couche spinieuse, les terminaisons libres s'épuisent dans la couche granuleuse.

Les terminaisons libres comprennent les mécanorécepteurs C, les thermorécepteurs et les nocirécepteurs :

- les mécanorécepteurs C sont à adaptation lente, situés dans la peau avec poils, à champ de réception difficile à définir précisément ; leur fibre nerveuse afférente est amyélinique ; ce sont des récepteurs à la pression peu sensibles à l'étirement,

- les thermorécepteurs (chaud et froid) sont répartis sur toute la peau avec par exemple sur la main une densité de 1 à 5/cm<sup>2</sup> pour le chaud et 0,4/cm<sup>2</sup> pour le froid. Leur fibre nerveuse afférente est de type III pour le chaud et IV pour le froid,

- les nocirécepteurs ou récepteurs à la douleur sont sensibles au pincement, à la piqûre, aux températures supérieures à 43° ou inférieures à 20°, aux algogènes (bradykinine). Ils sont relativement insensibles aux stimuli agissant sur les mécanorécepteurs. Les fibres nerveuses afférentes sont de type III (surtout pour la piqûre) ou de type IV (pour la température et la bradykinine).

## LES FORMATIONS CORPUSCULAIRES NON ENCAPSULÉES

Elles incluent les complexes de Merkel et les disques de Pinkus :

- Les complexes de Merkel comprennent les cellules de Merkel de la couche basale de l'épiderme et de la gaine épithéliale externe du poil et les fibres nerveuses qui sont à leur contact (fig. 24).

- Les disques de Pinkus sont de petites élevures épidermiques de 0,3 à 0,5 mm de diamètre, visibles à la loupe, caractérisées morphologiquement par un épiderme très épaissi, une jonction dermo-épidermique très contournée, la présence de très nombreux corpuscules de Merkel dans la couche basale de l'épiderme et d'abondants vaisseaux sanguins dans le derme sous-jacent.

## LES FORMATIONS CORPUSCULAIRES ENCAPSULÉES

*Corpuscules de Meissner*

Ils siègent au niveau des papilles dermiques, en peau épaisse sans poil. Il s'agit de corpuscules ovalaires, encapsulés, formés de cellules aplaties, empilées les unes sur les autres. Entre ces cellules, chemine une ramification nerveuse myélinique qui adopte un trajet hélicoïdal. Ce sont des mécanorécepteurs impliqués dans le toucher, à adaptation moyennement rapide, à champ de réceptions petit et à bords nets, à fibres nerveuses afférentes de type II.

*Corpuscules de Vater-Pacini et corpuscules de Krause*

Ils sont situés dans le derme de la peau épaisse glabre et en peau fine. Ils sont entourés d'une capsule et constitués de cellules très aplaties et moulées les unes sur les autres de façon concentrique, en bulbe d'oignon autour d'une masse centrale qui contient le neurite terminal (fig. 41B). Ce sont des mécanorécepteurs impliqués dans la perception des vibrations, à adaptation très rapide, à champ de réception grand et à bords flous, à fibres nerveuses afférentes de type II. Les corpuscules de Krause peuvent être considérés comme des petits récepteurs de Pacini.

*Corpuscules de Ruffini*

Ils sont situés dans le derme de la peau épaisse glabre et de la peau fine avec poils. Ce sont des corpuscules encapsulés contenant de très nombreuses fibres de collagène, impliquées dans la perception de la pression et de l'étirement, à champ de réception grand et à bords flous et fibre nerveuse afférente de type II.

### Introduction

**L**es fonctions de la peau sont multiples, indispensables à la vie et complexes :

– Rôle de perception :

Les terminaisons nerveuses ressentent chaleur, froid, tact, douleur et prurit. Ces perceptions ont un intérêt de défense et d'adaptation au milieu environnant (mobilisation, échanges thermiques).

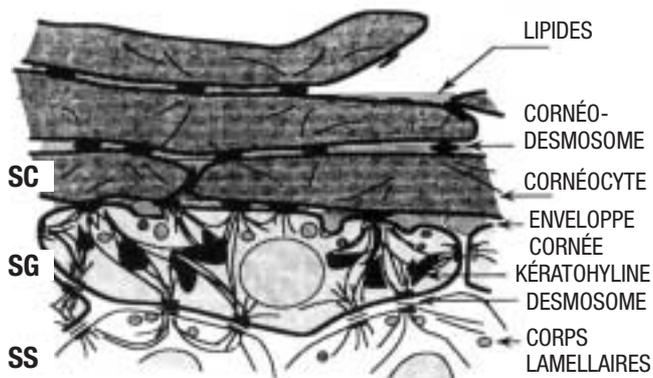
– Rôle de défense avec protection contre les entrées ou les sorties d'eau, la pénétration de substances chimiques ou d'agents infectieux, la photoprotection.

– Rôle de renouvellement (épiderme, cycle pileux), de synthèse de la vitamine D, d'élimination et d'échanges (thermorégulation).

## Barrière cutanée - Absorption percutanée

### Barrière cutanée (fig. 1)

L'épiderme est un épithélium de revêtement. Sa fonction particulière est de constituer une barrière protégeant efficacement le milieu interne de l'environnement et, en tout premier lieu, de la dessiccation. En effet, l'eau est un constituant majoritaire de notre organisme et représente 60 à 65 p. 100 du poids corporel de l'adulte. Dans la peau, l'eau (6 à 8 litres environ) est majoritairement répartie dans le derme où elle forme un gel semi-fluide avec différentes protéines de structures ; l'épiderme ne renferme plus que 120 ml d'eau et la couche cornée en surface à peine 20 ml. C'est principalement grâce à cette hydrophobicité que la couche cornée joue un rôle de barrière à la diffusion de l'eau et permet d'éviter la dessiccation de l'individu. La couche cornée, étape ultime de la différenciation des kératinocytes, est schématiquement constituée de piles de cellules anucléées, aplaties, les cornéocytes soudés dans les couches profondes par des jonctions serrées et par un ciment extracellulaire dans lequel les lipides ont un rôle capital (céramides++, acides gras libres, triglycérides, cholestérol).



SC : stratum corneum ; SG : stratum granulosum ; SS : stratum spinosum

**Fig. 1.** Schéma de la partie supérieure de l'épiderme : formation de la couche cornée. Lorsque le kératinocyte atteint le stratum spinosum, il entame un processus de différenciation irréversible aboutissant à l'apoptose. À la fin de ce processus (stratum granulosum), certains organites disparaissent tel le noyau, tandis que se forment des précurseurs de la couche cornée comme les corps lamellaires et la kératohyaline. Les corps lamellaires déversent dans l'espace intercellulaire un ciment composé de couches lipidiques disposées parallèlement aux membranes cellulaires. Ceci aboutit à la formation de cornéocytes étroitement soudés par un ciment extracellulaire et par des attaches de natures protéiques appelées cornéodesmosomes (desmosomes ayant subi des transformations).

Cette barrière réalisée par la couche cornée n'est pas absolue ; en effet, il existe une perte transépidermique d'eau ou perte insensible en eau minimale, mais qui peut augmenter dans certaines situations pathologiques. Ainsi, les pertes insensibles en eau sont multipliées par 10 environ chez les prématurés. Au cours de la dermatite atopique, un déficit en céramides pourrait expliquer les modifications de l'hydratation cutanée avec une augmentation des pertes transépidermiques.

Si la fonction majeure de la couche cornée est le contrôle des flux hydriques, elle contrôle de ce fait en grande partie l'absorption percutanée.

### Absorption percutanée

#### PHARMACOCINÉTIQUE TRANSCUTANÉE

Lorsqu'une substance est déposée sur la peau, elle peut :

- traverser la couche cornée,
- diffuser à travers l'épiderme, le derme, l'hypoderme,
- être résorbée dans les capillaires dermiques.

#### Diffusion passive

Dans l'étude de la diffusion d'un médicament, on montre que la quantité qui traverse la peau :

- croît linéairement au cours du temps,
- est proportionnelle à la surface d'application, à la concentration du principe actif dans son véhicule ( $\Delta C$ ) et au coefficient de perméabilité ( $K_p$ ) lié aux caractéristiques physico-chimiques du principe actif (lipophilie ou hydrophilie relative, polarité, volume moléculaire).

D'où la loi de diffusion passive de Fick où la quantité  $J$  qui diffuse par unité de surface et de temps (flux percutané) est égale à  $K_p \times \Delta C$ . Ceci n'est vrai que lorsque la quantité appliquée sur la peau est importante. En thérapeutique dermatologique, la quantité déposée peut être épuisée : le flux percutané diminue alors et les applications doivent être répétées.

#### La couche cornée, malgré sa faible épaisseur, assure la fonction barrière de la peau

Les lipides épidermiques (céramides, acides gras libres, cholestérol) et l'architecture du stratum corneum ont un rôle majeur dans la résistance à l'absorption percutanée. En effet, la plupart des molécules traversent la couche cornée en empruntant la voie intercellulaire (longueur parcourue 880  $\mu\text{m}$ , soit 40 à 80 fois l'épaisseur de la couche cornée !).

Il existe 2 autres voies de passage :

- transcellulaire,
- transannexielle (en particulier pour les molécules ionisées).

Le rôle du véhicule (ou excipient) est essentiel. L'aptitude d'une molécule à traverser la couche cornée dépend de l'affinité de la molécule pour la couche cornée, mais aussi pour son véhicule (= coefficient de partage véhicule/couche cornée).

Un autre paramètre à prendre en compte est la saturation du principe actif dans le véhicule. En effet, la diffusion est d'autant plus forte que la concentration est voisine de la saturation (donc efficacité thérapeutique différente d'un principe actif selon son véhicule).

Pour les molécules ionisables, les modifications du pH de la solution conditionnent la diffusion percutanée : la forme non dissociée, non ionisée, est en règle plus diffusible.

#### L'ABSORPTION PERCUTANÉE EST INFLUENCÉE PAR

##### *L'âge*

- La couche cornée est immature chez le grand prématuré (< à 31 semaines) avec diffusion percutanée x 100 à 1 000 fois par rapport au nouveau-né à terme. Puis normalisation en 15 jours.

- Chez le nourrisson et l'enfant : la barrière cutanée est normale, mais le risque est maintenu en raison du rapport surface/poids, trois fois plus élevé que chez l'adulte.

- Chez le sujet de plus de 60 ans, la sénescence cutanée avec diminution de l'hydratation peut être responsable d'une diminution modérée de l'absorption percutanée des molécules hydrophiles (pas de changement pour les molécules lipophiles).

##### *Le site d'application*

- Région rétro-auriculaire : 2 fois plus perméable, d'où applications, fréquentes à ce niveau, de système transdermique.
- Différences selon les régions expliquées par la variation de la composition du *stratum corneum* (lipides, hydratation) et par la densité des annexes pilo-sébacées.

##### *Le rythme et la durée d'application*

- La couche cornée agit comme un réservoir en principe actif, relarguant pendant des heures la substance appliquée en surface (= effet réservoir) et ne nécessitant donc pas des applications itératives dans la journée.

##### *L'altération de la peau*

- En peau lésée, l'absorption est augmentée.

Les moyens d'augmenter l'absorption, parfois recherchés en thérapeutique actuelle ou envisagés pour le futur, sont :

- L'occlusion : elle augmente l'hydratation, la température du *stratum corneum*, le débit sanguin cutané et l'effet réservoir. Réalisée physiologiquement dans les plis, elle peut être obtenue à des degrés divers par des pansements, des corps gras.

- Les promoteurs chimiques (solvants, kératolytiques, surfactants) qui modifient les lipides du *stratum corneum*.

- Les promoteurs physiques à l'étude pour favoriser l'absorption de certaines molécules de haut poids moléculaire comme les polypeptides.

- Le courant électrique : ionophorèse : migration d'une molécule ionisée dans un champ électrique. Electro-poration : création d'électropores dans le *stratum corneum* par l'application d'un courant.

- Les ultrasons : phonophorèse.

## Flore cutanée

### Description générale de la flore cutanée

Si le nouveau-né est stérile après élimination par un premier bain des germes rencontrés dans la sphère génitale à la naissance, de nombreux germes de l'environnement, une flore vont ensuite coloniser la peau.

On distingue :

- une flore microbienne résidant de façon stable sur la peau, le plus souvent au niveau de la couche cornée ou au niveau du follicule pileux. Elle n'est pas pathogène en conditions physiologiques. Il s'agit principalement :

- de bactéries : organismes corynébactériiformes comportant des corynébactéries et des bactéries du genre *Brevibacterium*, des propionibactéries, des staphylocoques coagulase négatif, notamment *epidermidis* et de microcoques. Les seules bactéries Gram négatif résidentes de la peau font partie du genre *Acinetobacter*,

- de levures lipophiles du genre *Malassezia*,

- de parasites de la famille des acariens tels les *Demodex*,

- et probablement certains virus (notamment de la famille des papillomavirus), bien que ce domaine soit moins bien exploré,

- des organismes transitoires, pouvant contaminer temporairement la peau ou s'installer plus durablement dans des topographies (gites) propices par les conditions d'humidité, de pH (périnée, recessus nasaires, conduits auditifs externes) ou en cas d'effraction de la barrière épidermique. Il s'agit en particulier :

- de bactéries de la famille des *Staphylocoques aureus*, *Streptocoques*, *Bacillus*, *Neisseria* et de bacilles Gram négatifs tels que *Pseudomonas*.

- De levures telles que des *Candida (albicans et parapsilopsis)* notamment).

### Contrôle de la flore cutanée

La flore microbienne varie de manière qualitative et quantitative selon :

- L'humidité, le pH, la température. Ainsi, l'humidité accroît le nombre de bactéries résidentes et favorise la colonisation par de bactéries Gram négatifs.

- Les lipides présents à la surface cutanée inhibent la prolifération de certains germes tels les *Staphylocoques aureus* et les *Candida*, mais favorisent la prolifération de *Propionibacterium acnes*.

- Des phénomènes d'interférences microbiennes, les bactéries résidentes inhibant la colonisation par d'autres germes.

- Le processus d'adhésion des bactéries sur les cellules épidermiques joue un rôle important pour la colonisation bactérienne ; les mécanismes en sont mal connus, faisant intervenir la surface bactérienne et la synthèse d'adhésines bactériennes, mais également la présence de récepteurs par les cellules épidermiques, ce qui peut expliquer certaines susceptibilités individuelles.

- La synthèse par les kératinocytes de l'épiderme de peptides anti-microbiens tels que les défensines.

- Des anticorps présents dans la sueur pourraient jouer un rôle dans l'immunité de surface.

### Particularités selon l'âge, la topographie

Ces conditions varient selon :

- La topographie : ainsi, des régions humides et chaudes comme les plis axillaires, la région périnéale sont davantage colonisées par la flore bactérienne habituelle et parfois par des bacilles Gram négatifs, par rapport à la peau revêtant les extrémités. Il en va de même pour la peau plus grasse, riche en sébum du front, de la région médiofaciale et thoracique antérieure davantage colonisée par les levures lipophiles du genre *Malassezia*.

On peut noter par ailleurs la colonisation préférentielle du follicule pileux par *Propionibacterium acnes*. Notons également que les *Candida*, hôte habituel des muqueuses, peuvent occasionnellement être retrouvés à proximité de la région buccale ou génitale ou, du fait de contacts plus fréquents avec ces zones orificielles, au niveau des doigts.

- L'âge : ainsi, le nouveau-né est stérile. Après la puberté, on voit une augmentation de l'activité des glandes sébacées et une plus forte colonisation par *Propionibacterium acnes*, certains lipides du sébum ayant une action stimulante sur *Propionibacterium acnes* ; au contraire, la peau des patients âgés est plus sèche du fait d'une réduction de l'activité des glandes sudorales et sébacées.

- Quelques exemples de situations pathologiques :

- on observe une colonisation fréquente par *Pseudomonas aeruginosa* du conduit auditif externe chez certains nageurs avec un risque d'otite externe,

- le lavage trop fréquent des mains peut induire une dermatose de contact ou du moins des altérations de la barrière lipidique favorisant la colonisation par *Staphylococcus aureus* et diverses bactéries Gram négatifs.

## Pigmentation et réparation de l'ADN aux agressions par les ultraviolets

### Pigmentation

Les mélanocytes constituent 5 p. 100 des cellules totales de l'épiderme. Ils sont localisés dans la couche basale de l'épiderme et sont en contact avec les kératinocytes environnants grâce à de nombreuses dendrites (environ 36 kératinocytes pour un mélanocyte : c'est l'unité épidermique de mélanisation). La présence de mélanocytes dans l'épiderme et le follicule pileux résulte d'un phénomène de migration et de différenciation de certaines cellules de la crête neurale dérivée de l'ectoblaste au cours de l'embryogenèse. Le moment à partir duquel ces cellules de la crête neurale s'engagent dans une voie de différenciation pigmentaire n'est pas connu avec précision. Les précurseurs des mélanocytes sont dénommés mélanoblastes et atteindront leur stade final de différenciation dans l'épiderme. Une partie des mélanoblastes migre de l'épiderme vers les follicules pileux. Ils constituent alors un réservoir de mélanocytes pour le follicule pileux. Un compartiment de mélanocytes souches semble exister dans ce follicule pileux.

La coloration initiale de la peau est la résultante de 3 composants : les mélanines, l'hémoglobine et, à moindre degré, le carotène. Ce sont les mélanocytes différenciés qui produisent du pigment mélanique. La mélanogenèse est un processus qui permet de transformer de la tyrosine en mélanine grâce à une cascade enzymatique faisant intervenir 3 enzymes : la tyrosinase, la tyrosinase related protein-1 et la daupachrometautomérase (voir *fig. 16*, page 7S13). Chez l'homme, la mutation du gène de la tyrosinase entraîne l'apparition d'un albinisme oculo-cutané de type 1 caractérisé par une absence totale de pigment dans les yeux, les cheveux et la peau. La mélanogenèse assure un niveau basal de pigmentation de la peau dès la naissance et constitue par la suite un processus évolutif et adaptatif capable de répondre à certains stimuli extérieurs comme les rayonnements ultraviolets de la lumière solaire. La formation de pigments mélaniques se fait dans les mélanosomes, organelles formés dans le mélanocyte et migrant le long des dendrites mélanocytaires pour être ensuite transférés aux kératinocytes environnants. Les mélanines sont obtenues par mélange de quantité variable de deux sortes de pigments : les phaeomélanines et les eumélanines. Sous l'effet des UV, plus précisément les UVB, la mélanogenèse est stimulée et le transfert des mélanosomes vers les kératinocytes est accéléré. Les deux types de pigments synthétisés jouent un rôle différent. Les eumélanines sont des pigments de couleur noire ou brune, absorbant totalement la lumière et exerçant donc un réel pouvoir pho-

toprotecteur. Lors d'une irradiation prolongée, les eumélanines se regroupent au-dessus du noyau des kératinocytes afin de protéger le matériel génétique de la cellule. Les phaeomélanines sont des pigments jaunes orangés qui n'ont, au contraire, pas ou peu de rôle photoprotecteur et peuvent même générer des radicaux libres potentiellement mutagènes pour l'ADN. Ceci est bien illustré par le fait que le risque de formation de cancers cutanés UV induit est bien supérieur chez les sujets roux chez qui la phaeomélanine est prépondérante à celui des sujets à peau noire mieux protégés par des quantités importantes d'eumélanine. La synthèse d'eumélanine est sous la dépendance de l'alpha Melanocyte Stimulating Hormone ( $\alpha$ -MSH) et de l'ACTH (Adreno CorticoTropic Hormone). Celles-ci agissent en se fixant à des récepteurs membranaires : les récepteurs aux mélanocortines de type 1 (MC1R), ce qui va entraîner l'augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire. Actuellement, les processus moléculaires contrôlant la mélanogenèse sont de mieux en mieux connus et on peut espérer à terme être capable de réguler plus finement la pigmentation cutanée pour diminuer le risque carcinogène de l'irradiation solaire.

### Réparation de l'ADN aux agressions par les ultraviolets (*fig. 2 et fig. 3*)

Le rayonnement solaire est indispensable à la vie. Cependant, certaines longueurs d'onde de ce rayonnement, les UV, peuvent avoir à la fois des effets positifs et des effets néfastes sur la peau. Les effets positifs du soleil sont la stimulation de la synthèse de la vitamine D, l'effet antidépresseur, et le bien-être qu'il procure. Les effets négatifs sont à court terme, le coup de soleil, les phénomènes de photosensibilisation à des molécules endogènes ou exogènes, et à plus long terme, le vieillissement et surtout l'induction de cancers cutanés (carcinomes et mélanomes). Les effets immunosuppresseurs des UV peuvent être à la fois néfastes par la baisse de vigilance immunitaire vis-à-vis de nos tissus, mais aussi être exploités à des fins bénéfiques et thérapeutiques dans des pathologies cutanées inflammatoires chroniques comme le psoriasis et l'eczéma atopique.

Les UV arrivant sur la peau sont les ultraviolets A et B. Ces rayonnements sont absorbés par des chromophores qui vont être activés et engendrer diverses altérations cellulaires. Les UVA (320-400 nm) représentent 98 p. 100 des rayonnements UV. Ils pénètrent dans l'épiderme et le derme et sont responsables de réactions photo-oxydatives diverses et peu-

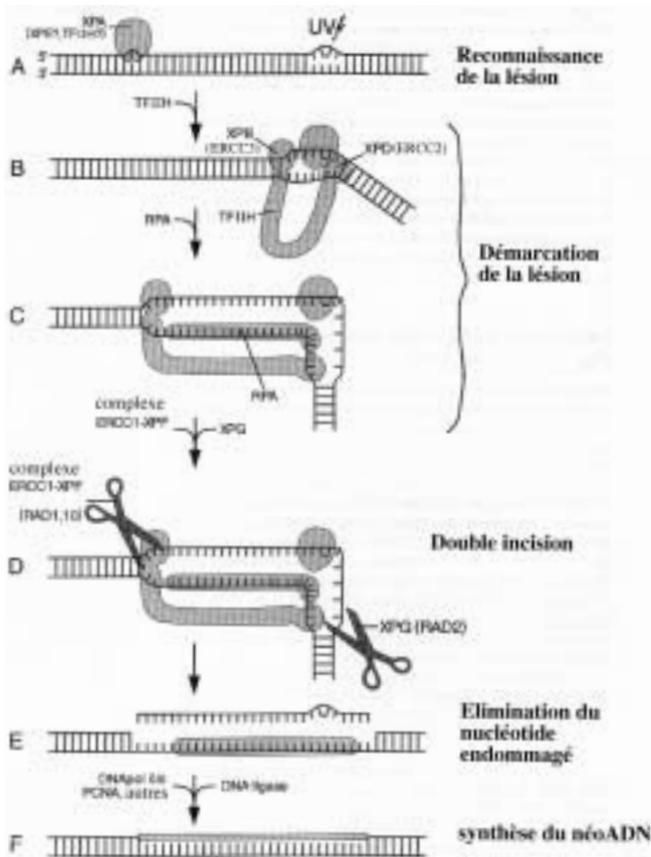


Fig. 2. Système de réparation de l'ADN

vent être mutagènes sur l'ADN indirectement via la libération d'espèces oxygénées. Leur pénétration dans le derme les rend en grande partie responsables des phénomènes de vieillissement photo-induit, mais ils participent également beaucoup au risque de cancers cutanés par leur effet mutagène indirect et immunosuppresseur. Les UVB (290-320 nm) représentent seulement 2 p. 100 des UV, mais sont beaucoup plus énergétiques. Ils pénètrent essentiellement dans l'épiderme et agissent directement sur l'ADN en créant des photo-produits qui, s'ils ne sont pas réparés correctement, peuvent entraîner des mutations. Si ces mutations sont situées sur des gènes-clés du fonctionnement cellulaire, cela peut entraîner la transformation cancéreuse de la cellule.

Il existe donc face aux agressions de nos cellules et en particulier de notre génome des systèmes de réparation permettant de maintenir l'intégrité de nos cellules. En effet, une base endommagée dans notre ADN va être repérée et induire une réaction cellulaire activant les mécanismes de réparation. Il est estimé qu'environ 25 000 bases sur les  $3 \times 10^9$  sont endommagées quotidiennement. Plusieurs systèmes de réparation existent dans nos cellules, les plus importants faisant appel à la réparation par excision de la lésion. Ainsi, des complexes enzymatiques de mieux en mieux connus se mettent en place pour éliminer la lésion, puis la réparer. Il s'agit du système de réparation par excision de base ou BER, qui va réparer des lésions de bases

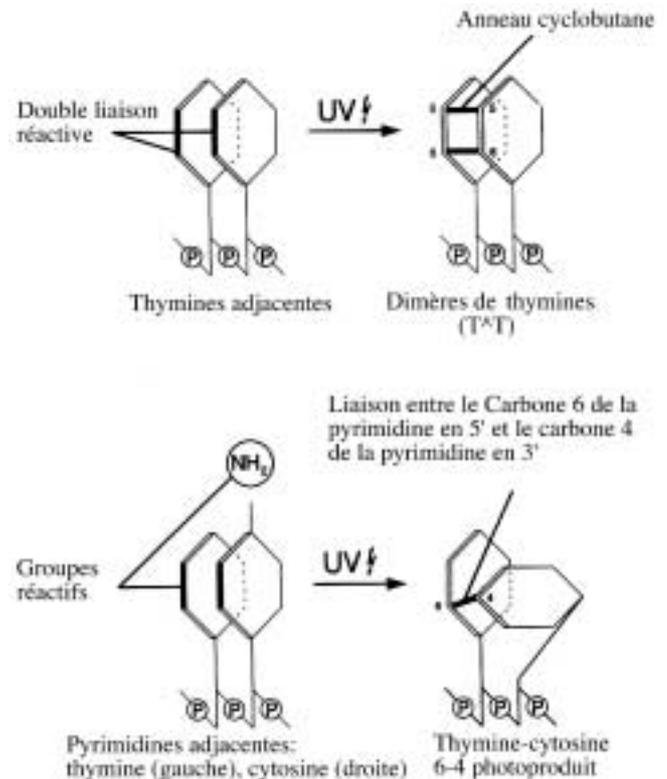


Fig. 3. Lésions induites par les UV sur l'ADN

mineures, et du système de réparation par excision de nucléotides ou NER qui excise et répare des lésions plus importantes entraînant des distorsions dans la molécule d'ADN. L'existence de maladies génétiques (par exemple, le *xeroderma pigmentosum*) liées à un déficit germinal dans certaines enzymes de réparation de l'ADN et exposant plus ou moins au risque de cancers cutanés et à une photosensibilité a permis de bien avancer dans la connaissance des mécanismes de réparation de l'ADN.

Les écrans solaires anti-UVA et anti-UVB permettent de diminuer la pénétration des UV dans la peau et donc les dommages induits sur l'ADN. Les recherches actuelles visent à introduire des enzymes de réparation ou des molécules capables d'activer les système de réparation de l'ADN pour augmenter leur effet protecteur anti-carcinogène.

Les gènes clés touchés lors de la transformation des kératinocytes appartiennent à la classe des oncogènes (activateurs de la prolifération cellulaire) ou des gènes suppresseurs de tumeurs (inhibant la prolifération cellulaire). Les premiers sont activées et les seconds sont inactivés dans la processus de cancérisation. L'étude des mutations des divers gènes dans les cancers cutanés humains a montré une nette prédominance de signatures UV induites comme les transitions C>T à des sites dipyrimidiques ou des double tandem CC>TT. Ce type de mutation est encore plus fréquemment retrouvé dans les carcinomes cutanés provenant de patients atteints de *xeroderma pigmentosum* qui souffrent d'une

hypersensibilité aux UV. Par ailleurs, le pattern de mutations observées dans les carcinomes cutanés provenant de zones non photo-exposées est clairement distinct.

DEUX ACTEURS MAJEURS DU CONTRÔLE DU CYCLE CELLULAIRE SONT IMPLIQUÉS DANS LE DÉVELOPPEMENT DES CBC ET DES CSC

La prolifération cellulaire est sous le contrôle de deux grands acteurs appartenant à la classe des gènes dits suppresseurs de tumeurs, car ils sont inactivés dans les cancers. Il s'agit du gène p53 et du locus p16ink4a/p14ARF qui codent pour deux gènes le gène p16ink4a et le gène p14ARF. Ces gènes sont les gènes les plus souvent mutés dans les cancers humains en général et dans les cancers cutanés en particulier. Les modèles animaux dans lesquels ces gènes sont inactivés développent des CSC, soit spontanément, soit après traitement par un carcinogène chimique (DMBA) ou physique (UV). Si le gène p53 est muté dans > de 50 p. 100 des carcinomes cutanés sans différences notables entre CBC et CSC sporadiques, le locus p16ink4a/p14ARF est altéré dans 12 p. 100 des carcinomes sporadiques et plus particulièrement dans le CSC (22 p. 100). L'altération du gène p53 apparaît comme un phénomène précoce puisqu'elle est déjà détectée dans la peau normale chroniquement exposée au soleil, alors que l'altération du locus p16ink4a/p14ARF semble plus tardive.

#### *Le gène patched*

Le gène candidat en 9q dans les CBC a été identifié grâce aux études réalisées dans un syndrome de prédisposition aux CBC : la naevomatose basocellulaire. Il s'agit du gène patched, un gène du développement codant pour un récepteur membranaire impliqué dans une voie d'activation cellulaire : la voie patched/sonic hedgehog. Cette découverte a montré que des gènes du développement ont une activité à l'âge adulte en particulier dans la peau (en effet, ils participent au cycle pileux). Des mutations UV induites du gène patched ont été retrouvées dans les CBC sporadiques ou dans ceux provenant de patients atteints de *xeroderma pigmentosum*. L'inactivation de cette voie chez la souris a permis pour la première fois d'obtenir un modèle murin de CBC confirmant son implication dans la physiopathologie des CBC.

#### *Le rôle du gène ras*

L'oncogène ras (qui code pour une G protéine) est un autre gène fréquemment altéré (mais ici par activation et non pas par inactivation, puisqu'il s'agit d'un oncogène) dans les cancers humains en général. Dans les tumeurs cutanées, son rôle a été bien démontré dans les modèles animaux comme événement génétique initiateur des CSC. Cependant, il est rarement retrouvé activé dans les carcinomes humains. Il serait plus souvent impliqué dans les mélanomes.

### Qu'est-ce qu'un Caucasien ?

Caucasien est un nom donné à la « race blanche » du genre humain. Bien que la classification scientifique allemande n'utilise jamais ce terme, à l'opposé des langues anglaise en française, espagnole et portugaise, c'est un Allemand, J. Blumenbach (1752-1840), qui a introduit ce terme. Dans sa description des 5 « races humaines », il se réfère à la « beauté d'un peuple dont le nom dérive de celui du mont Caucase, au sud duquel il vit, dans une région appelée la Géorgie ».

Des érudits plus anciens parlaient de leucodermes, de xanthodermes, ou de mélanodermes, c'est-à-dire d'humains à peau blanche, jaune ou noire. Blumenbach parle de 5 variétés : Caucasiens, Mongoliens, Ethiopiens, Américains, Malaisiens. Blumenbach a pu trouver ces références auprès de Jean Chardin (1643-1713), un Français voyageur qui avait traversé la région du Caucase et déclaré : « *le sang de Géorgie est le plus beau de l'Orient* ». On n'y trouve aucune relation directe avec la couleur de peau.

L'expression « Caucasien » est donc utilisée depuis pour désigner les peuples à peau blanche. Pourtant, il existe des peuples caucasiens qui ne sont pas blancs du tout. Dans toutes les « races » humaines, il y a des peuples à peau plus ou moins pigmentée, quelle que soit l'irradiation UV reçue. Blumenbach ne parlait d'ailleurs pas de « races », mais de variétés humaines, c'est-à-dire d'une série graduelle de caractères et de différences qui se forme au sein d'une espèce. Race est un terme dont il a été fait mauvais usage.

Lorsque nous écrivons ou disons « Caucasien », il convient donc de se souvenir de l'origine historique de ce terme et de son emploi dans un sens erroné.

D'après K. Holubar,  
Institut d'Histoire de la Médecine de Vienne  
Editorial, Ann Dermatol Venereol 1996;123:733-4

## Fonction sébacée

Rappelons que la glande sébacée (GS) constitue dans le derme moyen une annexe appendue au poil (on parle d'appareil pilo-sébacé ou de follicule pilo-sébacé). Distribuées sur l'ensemble du corps (sauf paumes et plantes), elles sont particulièrement nombreuses au cuir chevelu (cheveux gras) et dans la zone médiofaciale. Leur volume n'est pas proportionnel au diamètre du poil (dans l'acné les glandes sébacées énormes sont appendues à des poils fins).

Histologiquement, ce sont des glandes pleines, sans lumière centrale, formées de cellules (sébacocytes) polyédriques, claires, assez volumineuses, qui se chargent progressivement de gouttelettes lipidiques. La glande est bordée par une couche de cellules basales aplaties, elle-même séparée du conjonctif dermique par une membrane (lame) basale identique à celle qui sépare l'épiderme du derme.

La sécrétion de la GS est assez originale ; on parle de glande à sécrétion holocrine dans la mesure où le produit de sécrétion, le sébum, est fait des cellules sébacées elles-mêmes qui, en fin de maturation, se désagrègent et libèrent leur contenu lipidique dans un court canal excréteur qui rejoint le canal pilo-sébacé. Le sébum remonte le long du poil dans le canal pilo-sébacé jusqu'à la surface de la peau. Là, il engaine les tiges pilaires (cheveux gras) et s'étale à la surface de la couche cornée, se mélangeant aux autres lipides de surface

(d'origine épidermique) et à la phase aqueuse (eau, sueur) du film hydrolipidique de surface (en gros, lorsque la peau est grasse, c'est qu'il existe un excès de sébum, et lorsqu'elle est sèche, c'est qu'il existe un déficit en eau).

Du fait du type holocrine de la GS, on aura compris que plus les GS sont volumineuses, plus le sébum sécrété, puis excrété, est important en quantité. On peut parler alors d'hyperséborrhée, alors qu'il n'y a pas d'hyposéborrhée.

L'activité de la GS, et plus globalement des follicules pilo-sébacés, est sous contrôle des hormones sexuelles et cela est très important à connaître si l'on veut comprendre les mécanismes de l'hyperséborrhée, de l'acné, de l'hirsutisme et de certaines alopecies (fig. 4).

Les hormones dominantes sont les androgènes d'origine testiculaire, ovarienne ou surrénalienne : testostérone (T), Delta4 androstènedione ( $\Delta_4A$ ), déhydroépiandrostérone (DHEA) et son sulfate (SDHEA).

Dans le sang, la T se lie à la *Sex Hormone Binding Globuline* (SHBG) et à l'albumine et seule la T dans sa forme libre ( $\approx 1$  p. 100) pénètre dans le sébacocyte. Là, une enzyme, la 5 $\alpha$ -réductase, transforme la T libre en sa forme active, la dihydrotestostérone (DHT). La DHT se lie à un récepteur cytosolique spécifique et le couple DHT-récepteur gagne le noyau cellulaire et active les synthèses enzymatiques et protéiques nécessaires à la production de sébum.

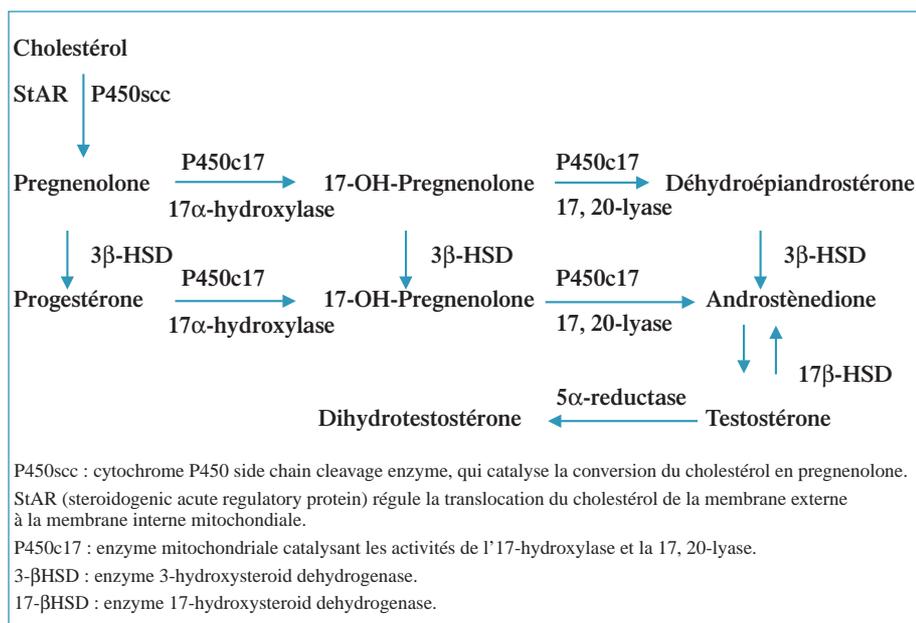


Fig. 4. Synthèse des hormones stéroïdes

L'hormone active est donc la DHT et plus le taux intracellulaire de DHT sera élevé, plus la production de sébum sera importante au sein de glandes sébacées volumineuses.

Les autres androgènes ( $\Delta_4$ A, DHEA, SDHEA) sont actifs après transformation enzymatique en T au sein même des sébocytes. Ainsi, peut-on expliquer qu'une hyperséborrhée soit due chez la femme, soit à une sécrétion exagérée d'androgène (d'origine ovarienne et/ou surrénalienne), soit à une sécrétion normale d'androgènes, mais, alors, à une hyperactivité de la  $5\alpha$ -réductase. Chez l'homme, il n'existe pas d'hyperandrogénémie et l'explication de l'hyperséborrhée tient plus à l'hyperactivité de la  $5\alpha$ -réductase.

Ainsi explique-t-on aussi l'utilisation thérapeutique de l'acétate de cyprotérone anti androgène de synthèse qui bloque la liaison DHT-récepteur.

Les GS sont fonctionnelles durant la vie foetale. Elles participent à la formation du *vernix caseosa*. Après la naissance, elles deviennent très peu actives et ne se réveillent qu'avec les sécrétions hormonales de la prépuberté.

Notons enfin que les œstrogènes ont, au niveau des glandes sébacées, un effet antagoniste des androgènes, mais de façon indirecte, en augmentant notamment la synthèse de la protéine porteuse de la T et donc en diminuant le taux de T libre qui pénètre dans la GS.

Le sébum lui-même est un mélange très complexe de différents lipides : triglycérides (60 p. 100), cires, squalène... Ce sébum est naturellement colonisé par une bactérie, *Propionibacterium acnes*, qui sécrète une lipase hydrolysant les triglycérides en cholestérol et acides gras libres. On attribue au *P. acnes* et aux acides gras libres un rôle dans l'inflammation de l'acné, comme on attribue à un trouble de la kératinisation du canal pilo-sébacé un rôle dans la rétention de sébum, *primum movens* de l'acné rétentionnelle.

Au total, la séborrhée a essentiellement comme fonction la constitution du film hydrolipidique de surface ; elle forme avec les lipides épidermiques (céramides) la phase huileuse de cette émulsion naturelle qui recouvre la couche cornée et s'insinue dans les espaces intercornéocytaires les plus superficiels.

Ainsi participe-t-elle :

- à la lutte contre la déshydratation de la couche cornée (cause essentielle de peau sèche) en s'opposant à la perte insensible d'eau venant de la profondeur et en retenant l'eau de surface ;
- à l'équilibre de l'écosystème bactérien cutané (cf. flore bactérienne) ;
- aux qualités de confort et de toucher de l'épiderme.

À l'inverse, une hyperséborrhée donnera au visage et aux cheveux un aspect gras et luisant.

## Thermorégulation

L'organisme doit maintenir une température interne constante à 37°C. C'est à cette température que les réactions enzymatiques au sein des cellules s'effectuent de façon optimale. De façon physiologique, la température interne est un peu plus élevée le soir que le matin ; elle varie autour de 37°C ± 0,5°C. Des mécanismes régulateurs interviennent pour maintenir cette homéostasie.

On peut distinguer un compartiment interne, constitué de l'encéphale et des principaux viscères, et un compartiment périphérique, constitué de la peau et des muscles. Le compartiment périphérique produit ou évacue de la chaleur, de façon à maintenir constante la température du compartiment interne. Ainsi, la température cutanée peut varier entre 20 et 40°C sans dommage ; elle se situe le plus souvent entre 28 et 32°C, à un niveau intermédiaire entre la température interne et l'environnement.

C'est le métabolisme des cellules qui représente la principale source de chaleur de l'organisme. À l'état de repos, les muscles produisent à eux seuls 30 p. 100 de la chaleur de l'ensemble de l'organisme ; cette production d'origine musculaire peut être multipliée par 40 en cas d'exercice physique intense.

### Les échanges thermiques entre notre organisme et l'environnement s'effectuent selon 4 mécanismes physiques principaux

#### LE RAYONNEMENT

Il s'agit de l'échange de chaleur par l'intermédiaire de photons infrarouges. Tout corps plus chaud que les objets de son entourage cède de la chaleur à ces objets (c'est en partie de cette façon qu'un radiateur diffuse sa chaleur dans une pièce plus froide que lui). Ainsi, dans un environnement frais, notre organisme va diffuser de la chaleur ou, au contraire, en cas d'exposition au soleil, absorber de la chaleur, c'est-à-dire du rayonnement infrarouge.

#### LA CONDUCTION

Il s'agit du transfert de chaleur qui s'effectue entre deux objets directement en contact l'un avec l'autre. Le transfert d'énergie thermique se fait de l'objet le plus chaud vers l'objet le plus froid. Dans un bain chaud, par exemple, une partie de l'énergie thermique de l'eau est transférée au revêtement cutané par le phénomène de conduction.

#### LA CONVECTION

Il s'agit d'un phénomène physique qui consiste en l'élévation de l'air chaud et la descente de l'air froid. Ainsi, il existe un "brassage" continu d'air sur notre peau.

#### L'ÉVAPORATION

Le transfert d'énergie thermique sur les molécules d'eau entraîne leur mise en mouvement et le passage de l'état liquide à l'état gazeux. La peau élimine de l'eau de façon insensible : c'est le phénomène de perspiration.

### Pour maintenir l'homéostasie thermique, deux types de régulation interviennent

#### LA RÉGULATION COMPORTEMENTALE

C'est-à-dire une modification consciente de comportement visant à évacuer ou produire de la chaleur. En cas d'exposition au froid, on porte des vêtements supplémentaires, on exerce une activité physique ou on s'alimente (production de chaleur par les muscles, par l'activité de digestion), on recherche une source externe de chaleur. *A contrario*, en cas d'exposition au chaud, on allège ses vêtements, on évite les sources de chaleur, on recherche les sources de fraîcheur, etc. La régulation comportementale joue donc un rôle très important dans les processus de régulation thermique chez l'homme.

#### LA RÉGULATION PHYSIOLOGIQUE

C'est-à-dire les réponses involontaires de l'organisme, qui sont étudiées ici plus en détail.

#### L'HYPOTHALAMUS, LE "THERMOSTAT BIOLOGIQUE"

L'hypothalamus, par l'intermédiaire d'une zone dénommée centre préoptique, est le principal centre thermorégulateur. Il reçoit par voie nerveuse les informations sur la température cérébrale, cutanée, et la température du sang grâce à des thermorécepteurs, situés dans la peau, le cerveau et les vaisseaux sanguins. En réponse à ces informations, l'hypothalamus équilibre la balance de la thermorégulation entre thermogénèse (production de chaleur) et thermolyse (perte de chaleur), là encore par voie nerveuse.

### Protection contre le froid

Elle est assurée grâce à 3 mécanismes principaux, visant à produire de la chaleur et/ou en limiter la déperdition.

#### L'AUGMENTATION DU MÉTABOLISME

Les catécholamines (et la thyroxine à plus long terme) stimule le métabolisme cellulaire, qui produit de la chaleur.

#### LA PRODUCTION DE CHALEUR PAR LES MUSCLES

Elle se fait par la contraction des muscles arrecteurs des poils, l'horripilation (la "chair de poule"), mais surtout par la contraction quasi simultanée de muscles antagonistes, qui produisent un tremblement convulsif passager, le frisson.

#### LA VASOCONSTRICTION CUTANÉE ARTÉRIOLAIRE

Elle s'effectue par le renforcement du tonus sympathique. La circulation cutanée se fait alors principalement dans les couches profondes, le tissu adipeux (hypoderme) jouant un rôle d'isolant thermique. En surface cutanée, les échanges caloriques entre le sang et le milieu extérieurs se trouvent ainsi limités. En cas de forte vasoconstriction prolongée, la peau peut souffrir de la diminution de l'apport d'oxygène par le sang, aboutissant parfois à la nécrose : ce sont les gelures.

### Protection contre la chaleur

De la même façon, 2 mécanismes principaux interviennent pour éliminer de l'énergie thermique.

#### LA VASODILATATION CUTANÉE ACTIVE

La vasodilatation permet au sang de circuler près de la surface cutanée, accentuant ainsi la déperdition de chaleur par convection et par rayonnement.

#### LA SUDATION

Elle joue un rôle considérable dans le refroidissement. Les glandes sudoripares sont stimulées par le système nerveux sympathique (cf. La fonction sudorale).

### Thermorégulation et pathologie

En cas de températures externes extrêmes, les mécanismes de thermorégulation physiologiques peuvent être "dépassés". Dans la lutte contre le froid comme dans la lutte contre le chaud, la situation peut devenir d'autant plus rapidement critique, que la régulation comportementale ne peut jouer son rôle ; c'est le cas chez les sujets ayant perdu leur autonomie (nourrissons, sujets grabataires, blessés, inconscients, etc.).

La fièvre (élévation de la température interne au-delà de 37°5 le matin, 38°C le soir) est un symptôme fréquemment rencontré en pathologie. Le centre hypothalamique de la thermorégulation est stimulé par des substances "pyrogènes". Cela entraîne un décalage de "la température de consigne" qui déclenche les mécanismes de thermorégulation. Ces substances pyrogènes sont des cytokines produites par le système immunitaire lors d'une réaction inflammatoire, déclenchée par des agents infectieux ou lors de maladies non infectieuses, dites maladies "inflammatoires".

## Fonction sudorale

La sudation est un phénomène qui consiste essentiellement à évacuer de la chaleur (thermolyse) grâce au phénomène d'évaporation d'eau à la surface de la peau (cf. chapitre thermorégulation).

### La sueur

La sueur, sécrétée et excrétée par les glandes sudoripares, est un soluté hypotonique formé à partir du plasma sanguin. Elle est principalement composée d'eau et d'électrolytes, dont les principaux sont le chlorure de sodium, le potassium, et les bicarbonates. Elle contient également des composés inorganiques tels que de l'acide lactique, de l'urée et de l'ammoniac.

Les glandes sudorales eccrines secrètent et excrètent la sueur de façon continue ; la perspiration insensible produit environ 200 ml de sueur par heure dans un environnement à 18°C dans un organisme au repos. Le flux sudoral est modulé en fonction des besoins de la thermorégulation. La production de sueur peut ainsi atteindre plusieurs litres par heure sur une courte période. La sueur étant hypo-osmotique, la sudation entraîne une perte d'eau relativement plus importante que la perte de chlorure de sodium, et aboutit ainsi à déclencher la sensation de soif.

En cas d'élévation de la température interne, l'hypothalamus stimule la production et l'évacuation de sueur par l'intermédiaire du système nerveux sympathique. La stimulation des glandes eccrines peut également être déclenchée par des stimuli émotionnels, trouvant leur origine dans le cortex cérébral (l'expression "avoir des sueurs froides" y fait référence).

### Les glandes sudoripares (ou sudorales) eccrines

Elles ont donc une fonction sécrétoire et excrétoire et interviennent dans le processus de thermorégulation. Elles sont constituées d'un peloton sudoripare situé dans le derme, que prolonge le canal excréteur jusqu'à l'orifice situé à la surface cutanée. Ces orifices constituent les pores de la peau.

On trouve des glandes eccrines sur la quasi totalité du tégument (2 à 5 millions au total, soit une densité, variable selon la topographie, de 150 à 350 par cm<sup>2</sup>). Elles sont innervées par le système nerveux sympathique, mais le principal neurotransmetteur est l'acétylcholine.

Les glandes eccrines sont constituées de cellules épithéliales (il en existe deux types), qui interviennent dans la sécrétion et la réabsorption d'électrolytes, et de cellules myoépithéliales, qui interviennent comme moteur de l'excrétion sudorale.

### Les glandes sudoripares apocrines

Les glandes apocrines sont annexées au follicule pilo-sébacé et leur canal s'abouche dans la portion superficiel de l'orifice folliculaire. Elles sont principalement situées dans la région axillaire. On en trouve également autour des aréoles mammaires, sur le cuir chevelu, et dans la région génitale.

Elles produisent et excrètent un soluté dont la composition est différente de celui des glandes eccrines, notamment plus riche en protéines. La sécrétion des glandes apocrines peut se mélanger au sébum sécrété par les glandes sébacées. La dégradation de la sueur stagnant à la surface cutanée par des bactéries produit au bout d'un certain temps une odeur souvent ressentie comme désagréable.

Les glandes apocrines interviennent peu dans le processus de thermorégulation. Chez les animaux inférieurs, cette sueur odoriférante pourrait jouer un rôle d'attraction sexuelle.

### La sueur en pathologie

En pathologie, une hyperréactivité des fibres nerveuses sympathiques peut entraîner une hypersudation gênante (notamment des paumes et des plantes, où les glandes eccrines sont plutôt activées par des stimuli émotionnels). De même, une lésion nerveuse d'ordre traumatique, ou au cours d'affections neurologiques, peut entraîner une hyperhidrose (= hypersudation) localisée. Les hypohidroses, localisées ou généralisées, sont plus rarement rencontrées.

La fonction excrétoire des glandes sudorales eccrines trouve une application médicale dans l'utilisation de médicaments excrétés dans la sueur. Ces médicaments peuvent ainsi, quelques heures après leur ingestion *per os*, atteindre, par l'intermédiaire de la sueur, le *stratum corneum* (ou couche cornée), qui constitue la couche la plus superficielle (non vascularisée) de l'épiderme. Cette particularité est mise à profit pour traiter à l'aide de médicaments en prise orale, des infections cutanées dans lesquelles les agents infectieux (mycotiques, comme dans les dermatophyties, ou parasitaires, comme dans la gale) sont situés exclusivement dans la couche cornée.

Le diagnostic de mucoviscidose, maladie génétique autosomique récessive, peut être effectué simplement, par le "test de la sueur" qui montre des anomalies caractéristiques de la composition chimique de la sueur chez les sujets atteints. Dans cette maladie, l'hyperviscosité concerne, outre la sueur, les sécrétions bronchiques et pancréatiques avec de graves conséquences sur le fonctionnement de ces organes.

## Système immunitaire cutané

Il est constitué principalement par des cellules présentatrices d'antigène (CPA) qui, dans la peau, sont les cellules de Langerhans dans l'épiderme et les cellules dendritiques du derme. Ces CPA interagissent avec les lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques, après une phase de migration, puis de maturation.

Les cellules de Langerhans (CL) de la peau sont des cellules dendritiques immatures. Elles ont une forte activité phagocytaire et contiennent des granules spécifiques appelés granules de Birbeck, qui sont des phagosomes particuliers. Lors d'une infection ou d'une inflammation, les CL migrent dans les ganglions lymphatiques de drainage. Dans le ganglion, elles perdent leur capacité de phagocyter et d'apprêter ("processing") l'antigène, mais synthétisent en abondance des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), qui vont permettre la présentation de l'antigène sous forme de peptides, ainsi que des molécules dites de co-stimulation comme la molécule B7. Ces modifications au cours de leur maturation vont permettre aux CL de pouvoir stimuler les lymphocytes T (LT) naïfs, c'est-à-dire les lymphocytes T qui n'ont jamais été en contact avec leur antigène spécifique avant ce contact. Les CL capturent donc dans la peau les antigènes, et se différencient en cellules

dendritiques matures qui sont les seules capables de présenter ces antigènes aux lymphocytes T naïfs et d'activer ces derniers.

Les cellules dendritiques du derme constituent une autre population de cellules présentatrices d'antigène au niveau de la peau, dans le derme cette fois. Elles ne possèdent pas de granules de Birbeck, et sont incapables d'initier une réponse des lymphocytes T naïfs.

Dans les ganglions lymphatiques de drainage de la peau, les CL présentent les antigènes sous forme de peptides de quelques acides aminés. Ces derniers sont nichés dans une poche formée par les molécules du CMH. Les peptides présentés aux lymphocytes CD4<sup>+</sup> ou T auxiliaires le sont par l'intermédiaire des molécules de classe II du CMH (HLA-DP, DQ et DR chez l'homme), tandis que les antigènes de classe I le sont par les molécules du CMH de classe I (HLA-A, B ou C). Ces complexes HLA-peptides vont interagir de manière spécifique avec le récepteur des cellules T pour l'antigène, ou TCR, permettant une stimulation des lymphocytes T naïfs qui vont être activés, et ensuite exprimer des molécules de domiciliation qui vont leur permettre de migrer dans la peau. Ces étapes caractérisent notamment les phénomènes d'immunité à médiation cellulaire dans les réactions allergiques de contact au niveau de la peau (eczéma de contact) (figs 5, 6, 7).

### Histoire d'une cellule découverte par un étudiant en médecine surdoué

En 1868, un étudiant en médecine, Paul Langerhans, alors âgé de 18 ans, découvre dans l'épiderme un réseau de cellules dendritiques qu'il considère comme appartenant au système nerveux et publie donc un article avec les dessins originaux des cellules qui portent son nom. Quelques années plus tard, il décrira les îlots cellulaires du pancréas dits de Langerhans. Cependant, pendant plus d'un siècle, les cellules de Langerhans resteront mystérieuses.

En 1961, Birbeck décrit l'existence d'organismes cytoplasmiques, de granules caractéristiques dans les cellules de Langerhans. En 1965, Françoise Basset et Jean Turiaf (UFR Xavier-Bichat Paris) décrivent dans un fragment pulmonaire prélevé chez un malade atteint d'histiocytose X des inclusions cytoplasmiques identiques à celles des granules de Birbeck. La nature langerhansienne des cellules pathologiques de l'histiocytose X allait s'appuyer sur ce marqueur cytoplasmique commun et sur l'expression commune de glycoprotéine de surface découvert au cours des années 80.

Durant la décennie 1970-1980, deux grandes notions sont développées concernant la cellule de Langerhans :

- relation cellule de Langerhans et kératinisation : le nombre de cellules de Langerhans est faible en zone où la couche cornée est importante (région palmo-plantaire) ; au contraire, leur densité est très élevée au niveau des muqueuses orale, anale et vaginale,
- rôle dans l'hypersensibilité de contact. Cette idée est émise pour la première fois par Michel Prunieras. L'origine médullaire de la cellule de Langerhans est démontrée à partir des années 70. L'origine, les marqueurs de membrane et les fonctions immunologiques sont définis au cours des années 70-75.

La description récente de contact entre cellules de Langerhans et terminaisons nerveuses ouvre un champ d'investigation sur les relations entre le système immunitaire cutané et les neuromédiateurs.

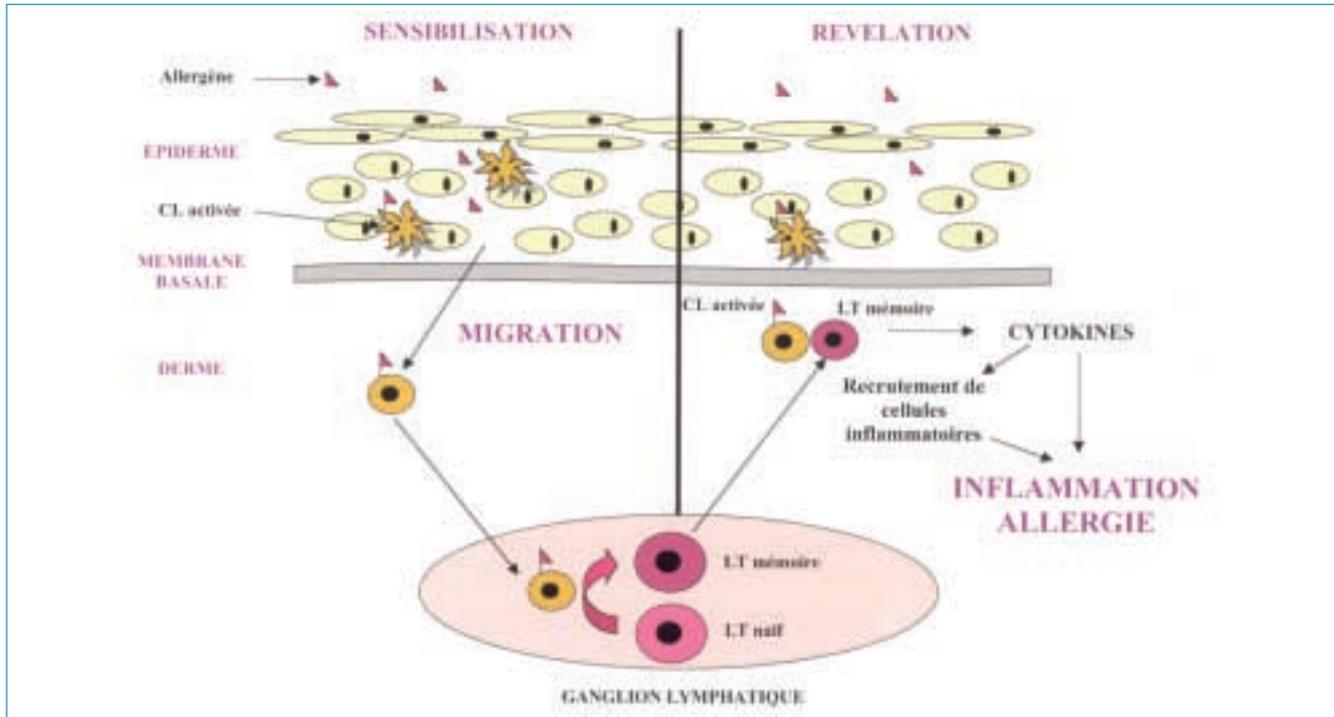


Fig. 5. Mécanismes de déclenchement de la réaction allergique. LT : lymphocyte T.

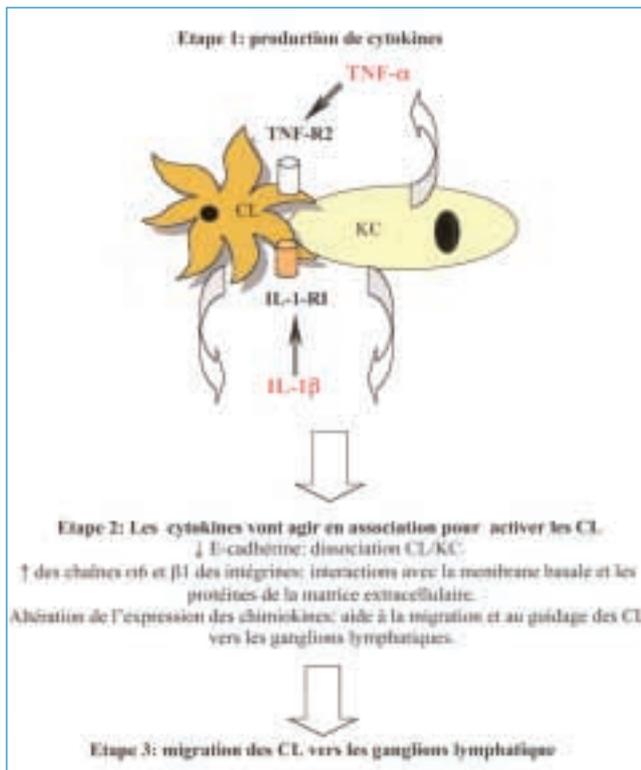


Fig. 6. Le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$ , deux médiateurs clé de la signalisation entre les cellules de Langerhans et les kératinocytes, responsables de l'initiation et de la régulation de la migration des cellules dendritiques. Action collective de l'IL-1 $\beta$  et du TNF- $\alpha$  sur les CL, facilitant leur migration vers les ganglions lymphatiques. CL : cellules de Langerhans ; KC : kératinocytes ; IL-1 $\beta$  : Interleukine-1 bêta ; IL-1-RI : récepteur à l'IL-1 de type I ; TNF- $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor-alpha ; TNF-R2 : récepteur au TNF de type 2.

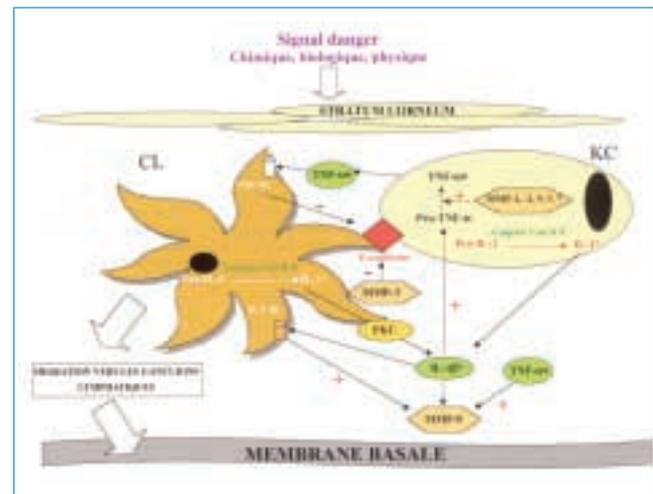


Fig. 7. Schéma des différents mécanismes cellulaires impliqués dans la migration des cellules de Langerhans. CL : cellules de Langerhans ; ICE : IL-1 $\beta$  Converting Enzyme ; IL-1 $\beta$ \* : Interleukine-1 bêta active ; KC : kératinocytes ; MMP : Métalloprotéases Matricielles ; PKC : Protéine Kinase C ; TNF- $\alpha$ \* : Tumor Necrosis Factor-alpha actif.

[d'après Staquet M], *et coll.* La migration des cellules de Langerhans. Ann Dermatol Venerol 2002;129:1071-7].

## Cicatrisation cutanée

La peau isole et protège l'organisme contre le milieu extérieur. Lorsqu'elle subit une brèche (plaie aiguë) ou une altération (plaie chronique) le processus de cicatrisation met en jeu un grand nombre de variétés cellulaires (fig. 8).

Nous prendrons pour type de description les plaies aiguës. On peut distinguer trois grandes étapes dans la cicatrisation cutanée. Au cours de la première phase, vasculaire et inflammatoire, se crée un caillot de fibrine dans la plaie, tandis que sont recrutées des cellules inflammatoires qui assureront par la suite la détersion de la plaie. La deuxième phase est celle de la réparation tissulaire dermique et épidermique aboutissant à l'épithélialisation de la plaie. La dernière phase, moins connue, est celle du remodelage de la matrice extracellulaire et de la maturation de la cicatrice. Ces phases sont intriquées dans le temps (fig. 9).

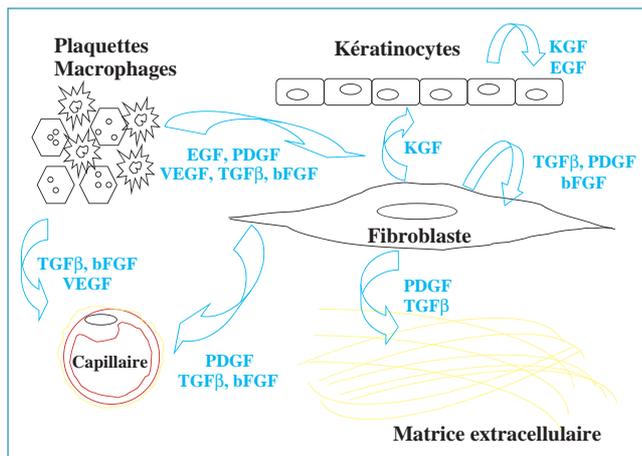


Fig. 8. Cicatrisation cutanée : les intervenants

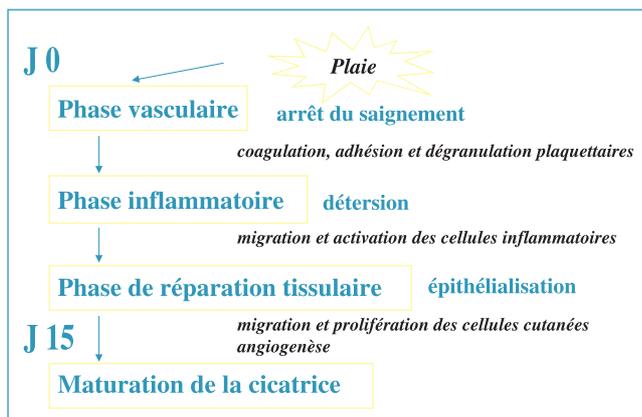


Fig. 9. Cicatrisation cutanée : les étapes

## Phase initiale vasculaire et inflammatoire

Le clou plaquettaire arrête le saignement, rapidement consolidé par la formation du caillot dit "thrombus blanc". La migration des cellules participant à la réaction inflammatoire va ensuite s'effectuer.

## ÉTAPE VASCULAIRE

Dans le cas d'une plaie aiguë, la lésion met à nu le sous-endothélium vasculaire et provoque l'adhésion plaquettaire. C'est essentiellement par l'intermédiaire du facteur Willebrand, glycoprotéine appartenant à la famille des intégrines, que se fait cette fixation.

La thrombine et le collagène extravasculaire contribuent également à l'agrégation et à l'activation des plaquettes incluses dans le caillot. Les plaquettes activées libèrent le contenu de leur granules (thrombospondine, fibronectine, le "platelet factor-4" (PF-4)). L'extravasation sanguine apporte en outre de nombreuses protéines : fibrinogène, fibronectine, thrombospondine, vitronectine, thrombine, facteur Willebrand aboutissant à la formation du caillot de fibrine. Le réseau de fibrine-fibronectine offre un réservoir aux nombreux facteurs de croissance libérés dans la plaie ("platelet-derived growth factor" (PDGF), le "basic fibroblast growth factor" (bFGF) et le "transforming growth factor  $\alpha$  et  $\beta$ " (TGF $\alpha$ ,  $\beta$ )) qui sont responsables de la migration et de l'activation des polynucléaires neutrophiles et des macrophages. Ce sont ces cellules qui vont lutter contre l'infection, déterger la plaie et jouer un rôle nutritionnel local.

## ÉTAPE INFLAMMATOIRE

À une phase de vasoconstriction rapide, indispensable à l'hémostase immédiate, succède une vasodilatation permettant aux cellules circulantes d'affluer sur le site de la plaie. Cette vasodilatation est médiée par plusieurs facteurs dont l'histamine, certains dérivés du complément (C3a et C5a) et les prostaglandines. Les neutrophiles et les monocytes sont attirés dans la plaie non seulement par les facteurs libérés par les plaquettes, mais également par des peptides bactériens, des facteurs du complément et des produits de dégradation de la fibrine. Les polynucléaires neutrophiles sont les premiers leucocytes présents dans la plaie. Libérant des enzymes protéolytiques comme l'élastase et des collagénases, ils favorisent la pénétration des cellules dans la plaie [73]. Ils assurent également la détersion des lésions et une action anti-infectieuse locale. Les monocytes se fixent sur les cellules endothéliales et migrent dans la plaie d'une façon similaire à celle des

neutrophiles. Une fois dans le milieu tissulaire, ils se différencient en macrophages et adhèrent aux protéines de la matrice extracellulaire. Les macrophages jouent un rôle anti-infectieux et de détersion locale grâce à leurs capacités de phagocytose, ils participent également au remodelage matriciel. Mais ils sont surtout, comme les plaquettes, une source essentielle de cytokines dont "l'insulin growth factor 1" (IGF1), le "transforming growth factor  $\beta$ " (TGF $\beta$ ), le "tumor necrosis factor  $\alpha$ " (TNF $\alpha$ ) et le "platelet-derived growth factor" (PDGF). Ces substances amplifient la réponse inflammatoire et stimulent la prolifération des fibroblastes, la production de collagène et plus généralement la formation du tissu de granulation. Entre 48 et 72 heures après l'apparition de la plaie, les macrophages y prédominent, présents en nombre supérieur à celui des neutrophiles. Vers le 5<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup> jour, peu de cellules inflammatoires persistent, les fibroblastes deviennent le type cellulaire prédominant.

## Phase de réparation tissulaire

### FORMATION DU TISSU DE GRANULATION

Elle dure 10 à 15 jours et correspond à la prolifération des fibroblastes, à l'angiogenèse et à la synthèse de la matrice extracellulaire. Cette phase est largement dépendante des cytokines. La migration des fibroblastes dans la plaie est précoce (48<sup>e</sup> heure), favorisée par l'expression sur la membrane des fibroblastes de récepteurs de la famille des intégrines pour les composants de la matrice extracellulaire (fibronectine, vitronectine, collagène, etc.). La migration et la prolifération des fibroblastes est sous la dépendance des cytokines produites par les plaquettes et les macrophages, notamment "l'insulin growth factor 1" (IGF1), "l'epidermal growth factor" (EGF), le "tumor necrosis factor  $\alpha$ " (TNF $\alpha$ ), le "transforming growth factor  $\beta$ " (TGF $\beta$ ) et le "platelet-derived growth factor" (PDGF-BB), mais également par les fibroblastes eux-mêmes. Les fibroblastes synthétisent une nouvelle matrice extracellulaire composée au début principalement de collagène III, puis de collagène I, de fibronectine, de protéoglycane (acide hyaluronique, chondroïtine sulfate, dermatane sulfate, héparane sulfate). Ils participent également au remodelage matriciel en produisant des enzymes protéolytiques dont les métalloprotéinases (collagénase ou MMP-1, gelatinase ou MMP-2), favorisant aussi la migration cellulaire dans la matrice. La matrice sert également de réservoir de facteurs de croissance qui s'adsorbent sur les héparane sulfates.

La migration des cellules endothéliales s'effectue à partir des vaisseaux sains les plus proches. Elle est également stimulée par l'hypoxie tissulaire de la plaie et facilitée par les protéases dégradant la matrice extracellulaire. L'angiogenèse aboutit à la formation d'un réseau vasculaire indifférencié (bourgeon charnu) visible vers le 5<sup>e</sup> jour.

La contraction de la plaie contribue à rapprocher les berges et est étroitement lié à la formation du tissu de granulation. Cette contraction est due à la transformation de certains fibroblastes en myofibroblastes capables de se contracter.

## ÉPITHÉLIALISATION

La réépithélialisation se déroule en plusieurs phases : la migration des cellules épithéliales à partir des berges ou des annexes, leur multiplication, puis la différenciation de l'épiderme ainsi reformé. La synthèse de la jonction dermo-épidermique est concomitante grâce aux interactions dermo-épiderme. Les kératinocytes migrent sur les composants matriciels (fibronectine, collagène I et IV, thrombospondine). Lorsque la plaie est fermée par une monocouche de kératinocytes, ceux-ci arrêtent leur migration, se multiplient et se différencient. Ce n'est qu'ensuite que se produit la colonisation de l'épiderme par les cellules de Langerhans et les mélanocytes.

## Phase de maturation

Le remodelage de la matrice extracellulaire passe par une phase inflammatoire et proliférative durant jusqu'à 2 mois après la fermeture de la plaie, suivie par une phase de régression qui peut persister jusqu'à 2 ans. Peu à peu, le tissu de granulation se raréfie en fibroblastes, une structure collagénique plus dense apparaît, tandis que le réseau vasculaire s'organise. Le remodelage matriciel va accroître la résistance de la cicatrice de façon considérable, jusqu'à 80 à 90 p. 100 de sa force finale vers la 6<sup>e</sup> semaine. La fibronectine et l'acide hyaluronique sont progressivement remplacés par les collagènes, les fibres élastiques et les glycoaminoglycane (dermatane sulfate, chondroïtine 4 sulfate). Les collagénases (métalloprotéinases) et leurs inhibiteurs ("tissue inhibitors of metalloproteinases" ou TIMP), les protéases synthétisées par les fibroblastes, les polynucléaires et les macrophages principalement, interviennent de façon importante dans les phénomènes de remodelage matriciel. L'âge, les forces de tension, la pression influencent la synthèse et l'organisation des molécules de collagène. Les cicatrices sont néanmoins, dans tous les cas, moins résistantes et moins élastiques que la peau normale, en partie à cause d'un certain déficit en élastine.

## Cas particuliers

### CICATRISATION CHEZ LE FŒTUS

Chez le fœtus, pendant les deux premiers tiers de la gestation, la cicatrisation cutanée est rapide, sans tissu de granulation ni signe inflammatoire restituant une peau "sans cicatrice".

### CICATRISATION CHEZ LE SUJET ÂGÉ

La cicatrisation chez les sujets âgés semble caractérisée par une diminution de la réponse inflammatoire et de la prolifération des fibroblastes. Le ralentissement de la synthèse du collagène, de l'angiogenèse et de l'épithélialisation peuvent être dus à une diminution des capacités cellulaires à produire et à répondre aux facteurs de croissance. La synthèse et la dégradation du collagène est moindre chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, mais le collagène semble mieux organisé, restituant une cicatrice souvent moins visible que chez le sujet jeune et exceptionnellement hypertrophique.

## Physiopathologie du prurit

**L**e prurit est une sensation déplaisante responsable d'un réflexe de grattage. Il se distingue de des paresthésies et de la douleur qui conduit à un réflexe moteur de retrait.

Le prurit est déclenché par des médiateurs dont le plus connu est l'histamine, synthétisée principalement par les mastocytes, mais également par les kératinocytes. D'autres substances ont été récemment identifiées comme médiatrices du prurit : sérotonine, acétylcholine, certaines endorphines, la substance P... (*schéma 1*).

Certains de ces médiateurs du prurit sont synthétisés au niveau cutané par les fibres du système nerveux autonome ou parfois par des cellules non nerveuses comme les mastocytes, les macrophages, ou des cellules particulières à la peau comme les kératinocytes, les cellules endothéliales, les cellules de Merkel...

D'autres médiateurs peuvent être produits à distance et parvenir par voie sanguine, soit au niveau de la peau (au cours de certaines réactions inflammatoires), soit au niveau du système nerveux central (neuropeptides opioïdes).

S'il existe différents neuro-médiateurs susceptibles d'induire un prurit, il ne semble pas exister de récepteur cutané spécifique du prurit (par opposition par exemple aux mécanorécepteurs). Il s'agit de terminaisons libres d'une population particulière de fibres sensibles de type C, à conduction lente, voisines, mais distinctes des fibres de la douleur et différentes des fibres proprioceptives. Ces fibres stimulées par les neuromédiateurs du prurit vont conduire l'influx nerveux jusqu'à la corne dorsale de la moelle où elles font synapse avec un deuxième neurone. L'influx est ensuite véhiculé jusqu'au cortex avec des projections multiples au niveau de zones sensibles ou motrices (*schéma 2*).

Il est important de noter que si les voies du prurit et de la douleur sont distinctes, elles sont interconnectées au niveau du système nerveux central. L'activité permanente spontanée des neurones médullaires nociceptifs inhibe l'activité du neurone médullaire responsable du prurit. Ainsi, la sensation de prurit peut être transitoirement soulagée par la génération d'une sensation douloureuse au niveau du même territoire (par exemple pincer jusqu'à la douleur une zone prurigineuse peut diminuer le prurit). À l'inverse, certains antalgiques

forts comme les morphiniques peuvent provoquer une sensation de prurit. Ceci s'explique par une levée partielle ou complète de l'inhibition tonique par les neurones nociceptifs.

Comme les douleurs, les prurits peuvent s'expliquer par deux types de mécanismes :

- stimulation excessive locale ou générale de voies de conduction saines ; ainsi, le prurit observé au cours de la gale, de l'urticaire, de l'eczéma par exemple, le prurit observé au cours des cholestases, dans certaines affections hépatiques (circulation de neuropeptides opioïdes),

- les prurits liés à des troubles anatomiques ou fonctionnels des voies de conduction responsables des prurits neuropathiques ; ainsi, le prurit post-zostérien ou les prurits métamériques de certaines affections de la moelle.

Enfin, beaucoup de prurits sont attribués par défaut à une origine psychogène, traduisant notre méconnaissance de leurs mécanismes physiopathologiques.

Des données physiopathologiques sus-citées, il ressort que le prurit est un signe fonctionnel commun à un grand nombre de dermatoses (urticaire, eczéma, parasitoses cutanées pour ne citer que les plus fréquentes), mais il peut également être secondaire à une maladie non dermatologique :

- maladie générale : cholestase, insuffisance rénale, hémopathies, hyperthyroïdie, séropositivité VIH...,
- médicaments,
- ou d'apparence idiopathique (xérose cutanée, vieillissement) ou psychogène.

Quelle que soit sa cause, il prédomine le soir et son intensité peut être appréciée par l'interrogatoire (répercussion sur le sommeil et l'état général), l'importance des lésions induites par le grattage (excoriations plus ou moins surinfectées ; grattage chronique, responsable d'une lichenification, c'est-à-dire d'une peau épaissie, violine, avec accentuation des striations). L'examen clinique note sa topographie (diffuse ou localisée) ainsi que son évolutivité (permanente ou par crise). L'examen clinique différencie ce qui revient donc aux lésions induites par le grattage et à une éventuelle dermatose prurigineuse identifiée par sa lésion élémentaire.

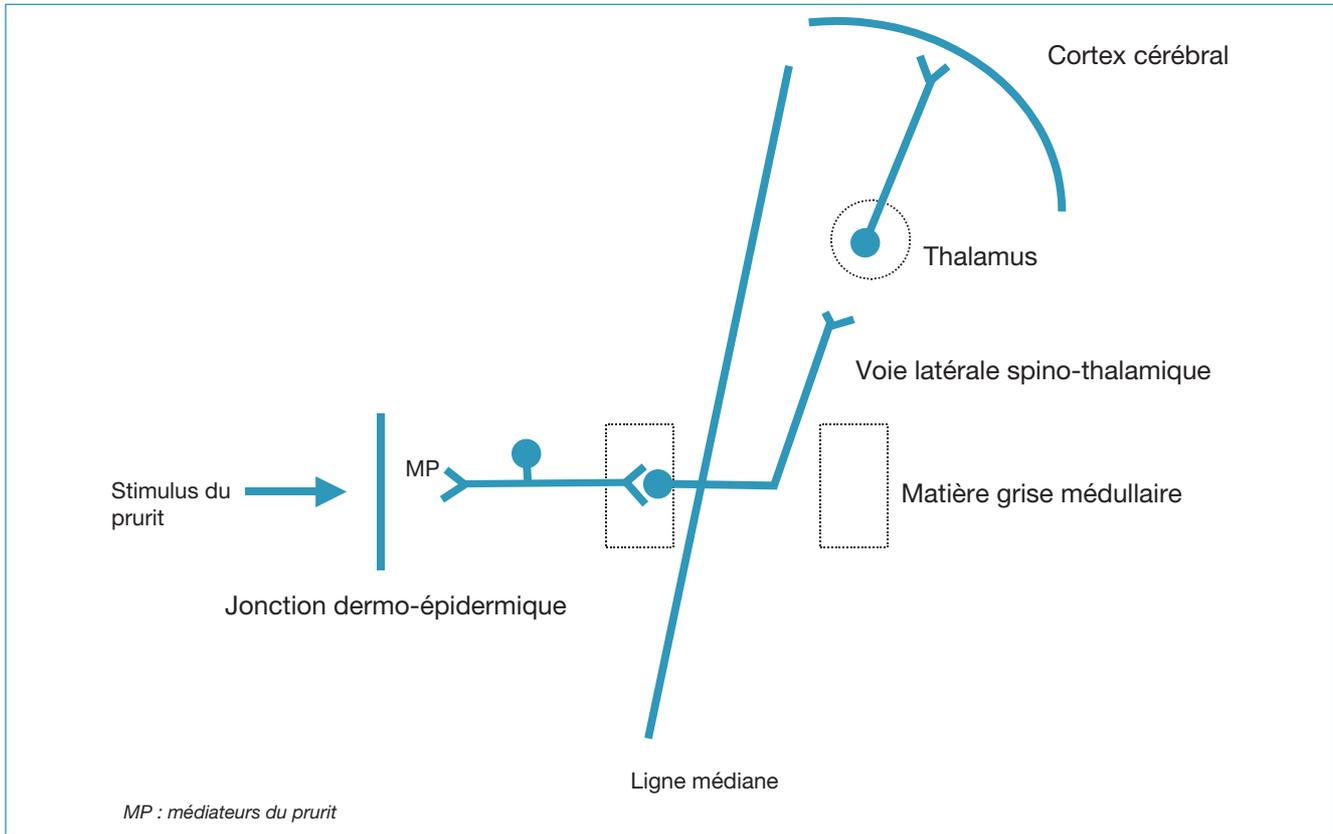


Schéma 1. Voies neurologiques du prurit

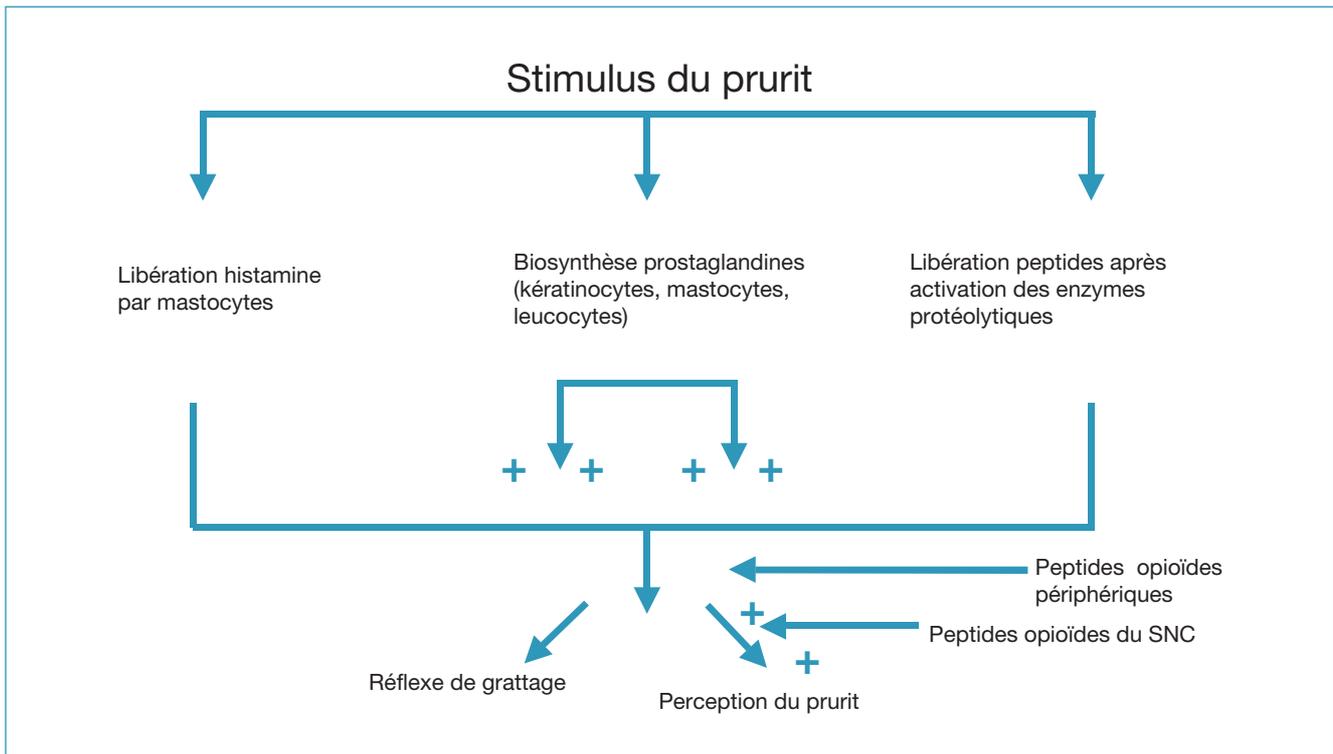


Schéma 2. Physiopathologie du prurit

## Introduction

La peau est un organe différent des autres, car il est accessible à l'examen clinique et à des explorations para-cliniques simples (biopsie, prélèvements microbiologiques ou cytologiques, imagerie). L'observation du revêtement cutané, des muqueuses externes et des phanères doit faire partie de tout examen clinique.

Les maladies dermatologiques sont nombreuses et souvent très répandues. Elles peuvent être le témoin et parfois le mode de révélation d'affections générales. L'analyse sémiologique des signes cutanés, parfois complétée par une biopsie, peut épargner au malade d'autres explorations coûteuses ou inconfortables.

La sémiologie dermatologique a pour but de décrire des lésions élémentaires. Elles sont multiples et leur connaissance est indispensable pour le diagnostic des dermatoses. Les lésions élémentaires peuvent être :

- *primitives*, traduisant le processus lésionnel initial,
- *secondaires*, représentant l'évolution de ce processus.

Une dermatose peut être constituée d'un seul type de lésion élémentaire ou de l'association de plusieurs d'entre elles.

# Principes de l'examen dermatologique

**L**e diagnostic en dermatologie est établi sur les données de l'interrogatoire, de l'examen physique et des examens complémentaires. En théorie, on peut opposer deux démarches cliniques différentes :

- la démarche analogique (ou "impulsive"), rapide, qui fait le diagnostic dès l'inspection. Au premier coup d'œil, on reconnaît une maladie cutanée particulière sur un aspect clinique caractéristique. Cette approche clinique présente des dangers : elle nécessite d'avoir déjà vu la lésion pour la reconnaître, et surtout elle comporte le risque d'erreur par défaut, lié à une insuffisance d'examen clinique ;

- la méthode analytique (ou "raisonnée") est plus lente et évidemment moins brillante. Elle correspond à une démarche médicale classique : le recueil de données (l'analyse) précède le diagnostic (la synthèse). C'est cette méthode qui sera décrite ici.

## Interrogatoire

Il doit s'attacher à préciser :

- l'histoire récente et les modalités évolutives de la dermatose : le mode de début (brutal ou progressif ; localisé ou d'emblée étendu), l'aspect initial (celui-ci est en général imprécis : ne pas attendre du malade une description sémiologique fine et encore moins un diagnostic), le mode d'extension local (centrifuge, curviligne, en plaques...), le mode évolutif (aigu, chronique, par poussées), les traitements utilisés (locaux, systémiques) ;

- les signes fonctionnels associés à la dermatose : prurit (localisé ou généralisé), douleurs ;

- les prises médicamenteuses du patient et leur chronologie par rapport à l'apparition de la dermatose (en cas de suspicion de toxidermie, de dermatoses auto-immunes...) ;

- les facteurs environnementaux : habitat, profession, loisirs, habitudes vestimentaires, exposition solaire ;

- les antécédents personnels et familiaux : dermatologiques, atopie, cancer.

## Examen dermatologique

Le but de l'examen dermatologique est de définir la lésion élémentaire, caractéristique de la dermatose, qui correspond aux lésions les plus précoces, idéalement non modifiées par les différents traitements locaux, le grattage ou la surinfection locale. En cas de lésions polymorphes, il peut exister plusieurs lésions élémentaires associées correspondant au

même processus lésionnel initial, l'association de différentes lésions élémentaires se faisant parfois de façon préférentielle (voir dernier paragraphe). L'analyse clinique d'une éruption doit aboutir à une sélection entre la (ou les) lésions élémentaire(s) et les lésions élémentaires secondaires. Ces dernières représentent l'évolution naturelle ou compliquée d'une lésion élémentaire, sont souvent plus nombreuses et sont sans spécificité.

## L'INSPECTION

Le médecin doit s'imposer des conditions d'examen rigoureuses : le diagnostic d'inspection rapide n'a aucune fiabilité. Le patient, détendu, doit être examiné dans un endroit correctement éclairé, de préférence en lumière du jour. L'ensemble du revêtement cutané est examiné, sans omettre les plis et les régions palmo-plantaires, ainsi que les cheveux, les ongles et les muqueuses externes (buccale, conjonctivale, nasale, ano-génitales).

Certains accessoires sont utiles pour un examen de qualité : une loupe, une lampe (frontale ou de type Maglite®) ou un abaisse-langue. L'examen à la lumière de Wood (lumière ultraviolette d'une longueur d'ondes d'environ 360 nm) est utile pour l'analyse des lésions dyschromiques (voir : macules pigmentées et dépigmentées) et dans certaines dermatoses infectieuses (exemple : teignes). Il se réalise à l'abri de la lumière, dans une pièce noire.

## LA PALPATION

Elle se fait à main nue, ou protégée par un gant d'examen (en cas de lésion ouverte, ulcérée, infectieuse ou surinfectée). Elle permet d'apprécier le relief superficiel d'une lésion (exemple : papule) ou son infiltration (exemple : nodule).

## LA VITROPRESSION

Pratiquée avec un verre de montre ou une lame de verre, elle permet de collaber les capillaires de la peau. Elle permet de différencier une simple macule érythémateuse, due à une simple congestion vasculaire (qui disparaît à la vitropression), d'un purpura (qui persiste à la vitropression).

## LE CURETAGE

Le grattage doux à l'aide d'une curette, d'un vaccinostyle, voire d'une spatule en bois, permet d'analyser l'épaisseur et l'adhérence des lésions squameuses. Le curetage permet aussi de détacher les croûtes (recherche d'une lésion élémentaire sous-jacente).

## LA FRICTION

Réalisée à l'aide d'une pointe mousse, elle permet de mettre en évidence :

- un dermatographisme (papule œdémateuse provoquée par la friction d'une peau saine : correspond à une urticaire physique) (*fig. 1*),
- un signe de Darier (papule œdémateuse provoquée par la friction d'une macule pigmentée : spécifique d'une mastocytose cutanée) (*fig. 2*),
- un signe de Nikolski (décollement bulleux provoqué par la friction douce d'une peau saine : dans le syndrome de Lyell, le pemphigus ou les épidermolyses bulleuses).

L'examen dermatologique doit aussi décrire la topographie, la distribution et l'étendue de la dermatose.

Le siège d'apparition peut être évocateur : par exemple, les zones découvertes évoquent un déclenchement par le soleil au cours des photodermatoses.

Certaines dermatoses (comme le psoriasis) ont tendance à se produire sur des zones de peau traumatisée, le long d'une strie ou grattage ou bien d'une cicatrice chirurgicale. Ce phénomène est appelé phénomène de Koebner.

Selon l'étendue, généralisée ou localisée, des groupes de diagnostics peuvent être préférentiellement évoqués.

Le siège des lésions, leur caractère symétrique, leur topographie élective (zones déclives, plis de flexion) sont aussi

des arguments d'orientation utiles pour de nombreuses maladies cutanées.

Enfin, l'examen dermatologique doit préciser s'il existe un éventuel regroupement par la coalescence de lésions élémentaires de même nature. Celles-ci peuvent en effet s'agencer selon différents modes :

- en placard : nappe de plusieurs cm ou dizaine de cm (*fig. 3*),
- linéaire : selon une ligne droite ou brisée (aspect serpiginieux) (*fig. 4*),
- annulaire : anneau complet (*fig. 5*),
- arciforme : anneau incomplet (*fig. 6*),
- polycyclique : plusieurs cercles confluent ou concentriques (*fig. 7*),
- en cocarde : aspect de cible (*fig. 8*).

## Examen clinique général

Chez un patient porteur d'une dermatose, un examen cutané soigneux est indispensable, mais rarement suffisant. Un examen général doit être réalisé comme chez tout patient. Il doit cependant être orienté préférentiellement en fonction de la dermatose en cause (recherche en priorité d'adénopathies superficielles en cas de mélanome par exemple).

Inversement, l'examen dermatologique tel que défini ci-dessus, doit faire partie intégrante de l'examen clinique de tout patient.



Fig. 1. Dermographisme

Figs. 2a et 2b. Signe de Darier : avant friction (2a) et après friction (2b) (mastocytose cutanée)



1	2a
	2b



Fig. 3. Groupement de lésions en placards érythémato-papuleux (érysipèle)  
 Fig. 4. Groupement de lésions linéaires (radiodermite de superposition)  
 Fig. 5. Groupement de lésions annulaires (dermatophytose)  
 Fig. 6. Groupement de lésions arciformes (maladie de Jessner-Kanoff)  
 Fig. 7. Groupement de lésions polycycliques (dermatophytose)  
 Fig. 8. Groupement de lésions en cocarde (érythème polymorphe)

3	4
5	6
7	8

## Examens complémentaires

Dans un grand nombre de cas, l'analyse des lésions cutanées permet d'aboutir d'emblée à un diagnostic ou un groupe de diagnostic. Cette étape se montre cependant insuffisante dès que le symptôme est peu discriminant (cas des tumeurs par exemple) ou bien parce que le mécanisme n'est pas univoque (lésions bulleuses par exemple).

Des explorations paracliniques s'avèrent alors indispensables, soit pour compléter l'étude morphologique à l'échelon du tissu, grâce à l'histologie, ou bien à visée étiologique, par des examens microbiologiques ou immunologiques.

La peau, organe extériorisé, est particulièrement apte aux explorations. Plusieurs types d'exams peuvent être réalisés directement à partir du revêtement cutané.

### L'IMAGERIE CUTANÉE

La photographie des lésions est utile dans de nombreuses situations. Elle peut être argentique ou, de plus en plus souvent, numérique. Elle complète la fiche d'observation, sert d'élément de surveillance (naevus, angiome) et peut être télétransmise (images numériques). Elle est utilisée dans un but de diagnostic, de suivi thérapeutique, mais aussi pour la formation médicale. Dans tous les cas, la photographie doit être prise avec l'accord du malade.

La dermatoscopie (microscopie de surface par épiluminescence, ou dermoscopie) fait appel à des dermatoscopes à main (grossissement x 10) ou, en milieu spécialisé, à des vidéomicroscopes numériques (grossissement x 100 ou plus). Ce procédé de microscopie *in vivo* de contact nécessite l'usage d'huile à immersion pour augmenter la transparence de l'épiderme. Cette technique simple, mais qui requiert un apprentissage long et rigoureux, est surtout utile dans le diagnostic précoce du mélanome et le diagnostic différentiel des lésions pigmentées.

### PRÉLÈVEMENTS MICROBIOLOGIQUES SUPERFICIELS (VOIR P. 8S100-3)

Ils peuvent être réalisés par grattage, ponction, écouvillonnage ou frottis à la recherche :

– d'un agent infectieux responsable d'une dermatose bactérienne, fongique (examen direct et culture de dermatophytes ou de levures), parasitaire (recherche de sarcoptes par shaving) ou virale,

– cytodiagnostics de Tzanck pour la recherche d'un effet cytopathogène de virus du groupe herpès ou de cellules acantholytiques (pemphigus).

### BIOPSIE CUTANÉE (VOIR P. 8S92-5)

Une biopsie cutanée est réalisée quand l'analyse sémiologique clinique est insuffisante à porter un diagnostic de certitude. Elle permet l'analyse histologique de la (ou des) lésion(s) élémentaire(s) dont un fragment de petite taille (quelques mm de diamètre) est prélevé après anesthésie locale. Elle est indispensable au diagnostic de certitude des tumeurs cutanées malignes (mélanome, carcinome). Dans ce cas, la tumeur est si possible enlevée en totalité pour une analyse histologique complète (on parle alors de "biopsie exérèse").

Une biopsie à visée diagnostique doit porter sur une lésion élémentaire récente, non modifiée par des traitements locaux ou une surinfection. Le fragment prélevé doit être suffisamment épais pour permettre l'analyse de tous les composants jusqu'au derme profond. Dans le cas des lésions liquidiennes (bulles, pustules), la biopsie doit enlever une lésion en totalité pour une analyse histologique correcte.

Deux techniques de prélèvement sont possibles :

– le punch : est un emporte-pièce comportant une lame cylindrique circulaire qui permet d'obtenir une "carotte" de peau ; cette technique est souvent pratiquée chez l'enfant car le temps d'intervention est très réduit,

– la biopsie au bistouri : est plus classique ; elle s'effectue selon une incision en ellipse, réalisant un prélèvement en quartier d'orange ; une suture secondaire est ici indispensable.

Le fragment cutané prélevé est ensuite :

– soit mis dans un flacon contenant un fixateur (formol) pour les techniques histologiques de routine,

– soit placé dans un cryotube qui est immédiatement plongé dans un container d'azote liquide pour les biopsies nécessitant des coupes en congélation et des études immunohistologiques particulières (exemple : dermatoses bulleuses auto-immunes),

– soit plus rarement placé dans un milieu spécifique pour la réalisation de certaines cultures microbiologiques (exemple : mise en évidence de mycobactéries).

## Lésions élémentaires dermatologiques

Les lésions élémentaires sont communément classées en lésions primitives et secondaires. Mais d'autres classifications simplement descriptives existent en fonction de leur caractère palpable et/ou visible, des altérations de la surface, de la consistance de la peau (*tableau I*). En effet, la description précise des altérations de la surface permet de prévoir en partie les modifications histologiques sous-jacentes. Ces altérations indiquent ce qui se passe dans l'épiderme et dans la couche cornée. Une surface cutanée normale signe l'absence de lésions épidermiques (en dehors des anomalies de la pigmentation), signifiant que le processus pathologique a lieu dans le derme et/ou l'hypoderme. La surface de la peau normale est lisse et son microrelief (alternance d'élevures et de dépressions particulièrement marquées sur les paumes et les plantes) est visible. La surface de la peau peut ainsi être modifiée des façons suivantes :

- la surface peut être épaissie (kératose),
- la surface peut être amincie (atrophie épidermique ou dermo-épidermique),
- la surface peut être absente (perte de substance : érosion, fissure, ulcération...),
- la surface peut être modifiée et/ou remplacée par un élément habituellement absent (squames, nécrose, croûtes...).

Sur le plan clinique, une altération de la surface cutanée peut se traduire par une peau qui devient rugueuse, suin-

tante, squameuse, transparente ou dont le microrelief n'est plus visible. Ces altérations sont alors des adjectifs permettant de mieux décrire les lésions. Aussi, dès lors qu'une lésion est palpable, il faut déterminer si la lésion est palpable en soi ou si la lésion est palpable du fait d'une altération de la surface cutanée ou pour ces deux raisons.

### Lésions primitives

#### MACULES

Les macules (ou taches) sont des lésions primitives seulement visibles. Ce sont des taches dyschromiques, sans relief, ni infiltration. Elles peuvent être colorées (macules rouges et macules pigmentées) ou décolorées (hypochromies et achromies).

#### Macules rouges

Elles sont très fréquentes. Elles sont divisées en 3 catégories en fonction des caractéristiques de la vitropression :

- l'érythème : s'efface à la vitropression,
- les macules vasculaires : s'effacent en partie à la vitropression,
- le purpura : ne s'efface pas à la vitropression.

#### • L'érythème

C'est une macule rouge qui disparaît complètement à la vitropression. Elle correspond à une congestion des vaisseaux du derme superficiel, dont la pression chasse le sang. On parle d'érythème actif pour désigner un érythème rouge vif, congestif dû à une vasodilatation artériolo-capillaire. C'est la forme la plus fréquemment rencontrée. L'érythème peut être intense ou au contraire pâle.

Selon que l'érythème est la seule lésion élémentaire ou bien qu'il s'associe à d'autres lésions élémentaires on parle d'érythème "maladie" ou d'érythème "symptôme". L'érythème "symptôme" se retrouve dans tous les états inflammatoires cutanés et fait partie du tableau de nombreuses affections dermatologiques. Quand d'autres lésions élémentaires plus discriminantes sont associées telles que vésicules, bulles ou papules, l'érythème passe alors au second plan.

L'érythème "maladie" est le plus souvent une affection brève, ne dépassant pas 8 à 10 jours. Il est fréquemment intriqué avec des lésions papuleuses, donnant un aspect d'exanthème (= éruption cutanée) maculo-papuleux, notamment dans certaines toxidermies. À la fin de l'éruption, il peut être suivi d'une desquamation qui dure 2-3 jours. L'érythème "maladie" peut être très localisé (exemple :

Tableau I. – Classification descriptive des lésions élémentaires dermatologiques.

I.	Lésion visible, mais non palpable : la macule
II.	Lésion palpable <i>Lésion à contenu solide</i> – papule et plaque – nodule <ul style="list-style-type: none"> <li>• nouure</li> <li>• gomme</li> </ul> – végétation <i>Lésion à contenu liquide</i> – vésicule, bulle – pustule
III.	Altération de la surface – érosion, fissure, ulcération – squames – kératose, corne – croûte – gangrène, nécrose – atrophie
IV.	Modification de la consistance de la peau – sclérose – atrophie – œdème
V.	Lésions intriquées : toutes associations de 2 ou plusieurs des signes précédents

brûlure du 1<sup>er</sup> degré), régional, ou encore généralisé. Les érythèmes régionaux se caractérisent par leur durée qui peut être longue (plusieurs semaines). Deux types d'érythèmes régionaux sont plus fréquents :

- l'érythème des régions découvertes (visage, décolleté et dos des mains), ou érythème *photodistribué*, doit faire évoquer en premier lieu le rôle de l'exposition solaire (photodermatose) (*fig. 9*),

- l'érythème localisé aux grands plis cutanés (inguinaux, axillaires, sous-mammaires, interfessier) ou *intertrigo* (*fig. 10*).

L'érythème "maladie" est très souvent généralisé. On décrit 3 variétés d'érythèmes généralisés selon le type de maladies auxquelles elles font référence :

- de type *scarlatiniforme* (ressemble à la scarlatine) : érythème rouge vif, en grands placards continus sans intervalles de peau saine (*fig. 11*),

- de type *morbilliforme* (ressemble à la rougeole) : érythème rouge étendu fait d'éléments de petite taille ( $\leq 1$  cm de diamètre) avec intervalles de peau saine (*fig. 12*),

- de type *roséoliforme* (ressemble à la roséole syphilitique) : érythème fait de taches roses, mal délimitées avec de larges intervalles de peau saine (*fig. 13*).

Quel qu'en soit le type clinique, les érythèmes généralisés correspondent à deux grandes causes :

- virales : sont en faveur le contexte épidémique, la notion de contagé, de fièvre, de syndrome grippal, l'existence d'un énanthème (= éruption affectant les muqueuses externes) ou d'adénopathies,

- médicamenteuses : sont en faveur le prurit, le polymorphisme de l'éruption, l'éosinophilie sanguine et la notion de prise médicamenteuse récente.

Les érythèmes généralisés ne doivent pas être confondus avec les érythrodermies (*fig. 19*), qui donnent un tableau d'érythème généralisé, touchant la quasi-totalité du revêtement cutané, particulier par :

- l'intensité de l'érythème, de couleur rouge vif,
- l'association à d'autres signes cutanés : infiltration fréquente, visible (signe du drapé) et palpable, due à un œdème cutané profond, desquamation persistante plus ou moins épaisse, troubles des phanères (épaississement des ongles),
- la durée de l'éruption, qui dépasse plusieurs semaines,
- des signes généraux associés (fièvre, altération de l'état général),
- des adénopathies superficielles.

L'érythrodermie est un syndrome grave dont les étiologies sont multiples (psoriasis, lymphome cutané, eczéma, toxidermies).

En cas de vasodilatation passive sans inflammation due à une stase sanguine sans inflammation : la peau est alors froide au toucher et prend une nuance violacée : on parle alors d'érythème passif (ou érythrocyanose). Dans ces érythèmes passifs, on décrit :

- la cyanose : souvent acrale (acrocyanose) (*fig. 14*),

- le livedo : qui réalise un réseau cyanotique soit à mailles fines et complètes (livedo réticulaire), soit à mailles épaisses, incomplètes ou arborescentes (livedo racemosa) ; le livedo actif par vascularite est souvent infiltré à la palpation et dépasse donc le strict cadre des érythèmes (*fig. 15*).

#### • Les macules vasculaires

Elles correspondent à une dilatation vasculaire anormale par sa taille et sa permanence, et/ou à un excès du nombre des capillaires dermiques. Elles disparaissent à la vitropression. Il en existe deux grands exemples en pathologie :

- la télangiectasie : lésion acquise, rouge, non pulsatile, formant un trait fin, tortueux souvent en arborisation ou en réseau ; elle est le plus souvent localisée, en particulier au visage (couperose). Elle est à différencier du vaisseau dermique normal vu par transparence d'une peau atrophique (*fig. 16*),

- l'angiome-plan : lésion congénitale, de taille variable, réalisant des plaques rouges-violacées à limites nettes, de topographie ubiquitaire, remarquables par leur fixité et leur chronicité tout au long de la vie (*fig. 17*).

#### • Le purpura

Il correspond à une extravasation de globules rouges dans le derme, due soit à une inflammation de la paroi vasculaire avec parfois nécrose fibrinoïde (vascularite), soit à une anomalie du sang, en particulier des plaquettes (thrombopénie, thrombopathies). Le purpura par inflammation vasculaire est classiquement infiltré à la palpation, ce qui le différencie cliniquement des purpuras d'autres mécanismes, toujours plans et non infiltrés.

C'est une tache rouge sombre qui ne s'efface pas à la vitropression et qui évolue en quelques jours selon les teintes de la biligenèse (passe du rouge au bleu puis au jaune). Elle siège préférentiellement aux régions déclives (extrémités inférieures, lombes) où l'hyperpression veineuse est maximale.

Différentes formes sémiologiques sont individualisées :

- le purpura pétéchiol : petites taches d'un ou deux mm de diamètre (les pétéchie), souvent multiples,
- le purpura en vibices : traînées linéaires, correspondant au déclenchement des lésions par une friction ou une striction cutanée (exemple : élastique de chaussette),
- le purpura ecchymotique : placard de taille variable,
- le purpura nécrotique : témoigne d'une atteinte profonde, traduisant une oblitération vasculaire (thrombose) de mécanismes variables (voir dernier chapitre).

Un purpura aigu a une grande valeur sémiologique. Il impose la réalisation rapide d'une numération de formule sanguine à la recherche d'une thrombopénie, et doit faire évoquer un purpura fulminans (infection invasive à méningocoque) s'il est associé à un syndrome septique.

D'autres signes cutanés (papules, érythème) peuvent accompagner le purpura (par exemple au cours du purpura rhumatoïde de l'enfant [*fig. 18*]), mais le purpura reste dans ce cas la lésion élémentaire dominante qui doit être prise en compte en premier lieu.



9	10
11	12
13	

Fig. 9. Macule rouge : érythème photodistribué (photosensibilisation médicamenteuse)  
 Fig. 10. Macule rouge : érythème inversé ou intertrigo (candidose)  
 Fig. 11. Macule rouge : érythème scarlatiniforme (scarlatine)  
 Fig. 12. Macule rouge : érythème morbilliforme (toxidermie)  
 Fig. 13. Macule rouge : érythème roséoliforme (syphilis secondaire)



14	15
16	18
17	19

Fig. 14. Macule rouge : cyanose des extrémités (acrocyanose idiopathique)  
 Fig. 15. Macule rouge : livedo de type racemosa (syndrome de Sneddon)  
 Fig. 16. Macule rouge : macule vasculaire à type de télangiectasies localisées unilatérales  
 Fig. 17. Macule rouge : macule vasculaire à type d'angiome plan  
 Fig. 18. Macule rouge : purpura (purpura rhumatoïde)  
 Fig. 19. Erythrodermie (syndrome de Sézary)

*Macules pigmentaires*

Elles sont dues à une accumulation de pigment dans l'épiderme ou dans le derme. Il s'agit le plus souvent de mélanine, pigment naturel de l'épiderme. La pigmentation est alors d'une teinte qui peut aller du marron clair au noir, avec parfois un aspect gris-bleuté (tache mongolique du nourrisson). Elle est accentuée par la lumière de Wood. Les macules pigmentaires mélaniques peuvent être :

- localisées : dans la majorité des cas (exemples : chloasma ou masque de grossesse, tache café-au-lait de la neurofibromatose) (fig. 20),
- généralisées : on parle alors de mélanodermie (exemple : mélanodermie de la maladie d'Addison).

Il peut s'agir plus rarement de l'accumulation dans la peau de pigment non mélanique, le plus souvent métallique (fer dans l'hémochromatose, argent dans l'argyrie). Dans ce cas, la pigmentation est variable, souvent ardoisée, non accentuée à la lumière de Wood.



Fig. 20. Macule hyperpigmentée (tache café-au-lait)

*Macules achromiques*

Elles sont dues à une diminution (macule hypochromique) ou à une absence (macule achromique) de mélanocytes de l'épiderme et/ou de sécrétion de mélanine par ceux-ci. Elles se présentent sous forme de tache claire de taille et de forme variables (fig. 21). Les termes respectifs pour le cuir chevelu sont la poliose (mèche blanche) et la canitie (blanchiment des cheveux).

Les hypochromies et achromies peuvent être :

- primitives, acquises ou héréditaires, diffuses (albinisme) ou localisées (sclérose tubéreuse de Bourneville),
- secondaires (exemple : pityriasis versicolor).

En pratique, les achromies secondaires sont de loin les plus fréquentes et apparaissent sur les peaux pigmentées au cours de tout processus de cicatrisation. La leucomélanodermie est une association d'hypochromie et d'hyperchromie mélanique.



Fig. 21. Macule achromique (vitiligo)

## SQUAMES

Ce sont des lésions visibles, spontanément ou après grattage doux à la curette, et palpables. Elles sont le plus souvent primitives et fréquemment associées à d'autres lésions élémentaires primitives, en premier lieu un érythème réali-

sant alors des lésions érythémato-squameuses (voir dernier chapitre). Les squames sont constituées de pellicules ou de lamelles cornées qui se détachent plus ou moins facilement de la peau.

Suivant l'épaisseur et l'aspect des squames, on distingue (en fonction du type de maladies auxquelles elles font référence) :

– les squames pityriasiformes (*fig. 22*) : fines, blanchâtres, farineuses, peu adhérentes et de petite taille (exemple : pityriasis versicolor) ; elles peuvent être sèches (“dartres”), ou au contraire grasses (sur le visage ou le cuir chevelu) ;

– les squames scarlatiniformes (*fig. 23*) : en grands lambeaux, homogènes et peu épaisses (exemples : scarlatine, certaines toxidermies médicamenteuses) ;

– les squames ichthyosiformes (*fig. 24*) : de taille et de forme régulières, polygonales, ressemblant à des écailles de poisson,

souvent très sèches (exemple : ichtyoses héréditaires) ;

– les squames psoriasiformes (*fig. 25*) : blanches, brillantes, épaisses, de taille variable (souvent larges) et adhérentes ; le grattage progressif avec une curette montre un effritement en lamelles (signe de la bougie) ; elles sont caractéristiques du psoriasis ;

– les squames folliculaires (*fig. 26*) : de petite taille, en semis, siégeant à l'émergence d'un poil (exemple : pityriasis rubra pilaire).



22	25
23	26
24	

Fig. 22. Squame pityriasiforme (pityriasis versicolor)

Fig. 23. Squame scarlatiniforme (phase de guérison d'une toxidermie)

Fig. 24. Squame ichthyosiforme (ichtyose vulgaire)

Fig. 25. Squame psoriasiforme (psoriasis vulgaire)

Fig. 26. Squame folliculaire (kératose pilaire)

## KÉRATOSES

La kératose (ou hyperkératose) est un épaississement corné plus large qu'épais. C'est une lésion primitive visible et palpable. Elle réalise des lésions sèches, bien circonscrites ou au contraire diffuses, de taille variable, très adhérentes. La palpation donne une impression de dureté et de rugosité très particulière. Lorsqu'elle est située sur une base érythémateuse, elle constitue le principal élément lésionnel d'une kératose actinique qui est une lésion fréquente chez le sujet âgé (fig. 27).

La kératose folliculaire se localise autour de l'orifice pileaire, donne un aspect râpeux à la peau et peut correspondre à une origine constitutionnelle (kératose pileaire) ou à des causes plus rares (maladie de Darier).

L'hyperkératose peut avoir une topographie régionale et touche alors fréquemment les paumes et les plantes (kératodermie palmo-plantaire). Une corne est une kératose plus haute que large. Sur les muqueuses, l'aspect correspondant s'appelle une leucokératose.

## LÉSIONS LIQUIDIENNES

## Vésicules

Ce sont des lésions primitives visibles et palpables. Elles sont dues à des altérations épidermiques localisées résultant de 2 mécanismes principaux :

- soit d'une spongiose : œdème inter-cellulaire marqué (exemple : eczéma),
- soit d'une nécrose kératinocytaire (exemples : herpès, varicelle, zona).

Elles réalisent des lésions en relief, translucides, de petite taille (1 à 2 mm de diamètre), contenant une sérosité claire, situées en peau saine (exemple : varicelle) ou en peau érythémateuse (exemple : eczéma). Elles peuvent être hémisphériques, coniques (acuminées), ou présenter une dépression centrale (ombiliquées). Des signes fonctionnels locaux sont souvent présents : prurit, douleur à type de brûlure. La vésicule est une lésion fragile et transitoire, qui évolue en quelques heures à quelques jours vers :



Fig. 27. Kératose (kératose actinique)

- la rupture : laissant s'écouler une sérosité claire et laissant place à une érosion suintante, puis à une croûte,
- la coalescence : réalisant des bulles (voir plus loin),
- la pustulisation : le contenu liquidien se trouble (pus).

Le regroupement des lésions vésiculeuses est très évocateur d'une infection virale à virus herpès. Elles peuvent être :

- disséminées sur une peau saine (varicelle) (fig. 28),
- regroupées en bouquet (herpès récurrent),
- regroupées en bande suivant un métamère sensitif (zona).

## Bulles

Ce sont des lésions primitives visibles et palpables. Elles réalisent des lésions en relief, de grande taille (5 mm à plusieurs cm) contenant un liquide qui peut être clair, jaunâtre, ou hémorragique, qui s'écoule après rupture. Elles peuvent siéger en peau saine ou au contraire sur une peau érythémateuse. Elles peuvent se localiser sur la peau, mais aussi sur les muqueuses externes (buccale, conjonctivale, nasale, ano-génitales). Les signes fonctionnels locaux sont variables (prurit, douleurs à type de brûlure ou de cuisson). Comme les vésicules, ce sont des lésions fragiles et transitoires qui évoluent vers :

- la rupture : laissant s'écouler le contenu liquidien et laissant place à une érosion suintante entourée d'une collerette d'épiderme, puis à une croûte,
- la pustulisation : le contenu liquidien se trouble (pus).

Après cicatrisation, on peut observer une macule pigmentée avec un semis de petits grains blancs (microkystes épidermiques).

Le signe de Nikolski est le décollement cutané provoqué par une pression latérale du doigt en peau apparemment saine. Ce signe, non spécifique, est le témoin d'une dermatose bulleuse grave (exemple : nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell).

Le mécanisme de formation des bulles est variable. On distingue :

- les bulles par clivage intra-épidermique : elles sont dues à une acantholyse (rupture des desmosomes entraînant une perte de cohésion des kératinocytes de l'épiderme) par mécanisme auto-immun (comme dans le pemphigus, fig. 29 et 29 bis) ou à une nécrose kératinocytaire par mécanisme immuno-allergique (comme dans le syndrome de Lyell) ; elles peuvent être très superficielles, sous-cornées, par acantholyse superficielle ou par mécanisme toxique (exemple : épidermolyse staphylococcique),

- les bulles par clivage dermo-épidermique : elles sont dues à des altérations des protéines constitutives de la jonction dermo-épidermique aboutissant à la rupture de celle-ci, par mécanisme auto-immun (exemple : pemphigoïde bulleuse, fig. 30 et 30 bis) ou par mutation génétique (comme dans les épidermolyse bulleuses héréditaires).

Les bulles cutanées témoignent presque toujours d'une dermatose grave, engageant parfois le pronostic vital. La gravité est liée à l'étendue des décollements bulleux, à l'atteinte des muqueuses externes et au terrain (âge).

### Pustules

Ce sont des lésions primitives visibles et palpables. Elles sont dues à un afflux de polynucléaires neutrophiles dans l'épiderme ou les follicules pilo-sébacés.

Elles réalisent des lésions en relief ou plus rarement planes, de taille variable (souvent inférieures à 1 cm), de couleur blanche ou jaunâtre, contenant une sérosité louche ou du pus franc. Elles peuvent survenir par transformation secondaire pustuleuse de vésicules ou de bulles. Les signes fonctionnels sont variables. Elles sont fragiles et transitoires, donnant secondairement des érosions et des croûtes.

Les pustules peuvent être :

- soit folliculaires : acuminées, centrées par un poil, de siège intra-épidermique ou dermique, le plus souvent liées à une infection d'un ou plusieurs follicules pilo-sébacés (exemple : folliculite bactérienne) ; les pustules fermées se prêtent bien au prélèvement bactériologique, qui sera réalisé avec une pipette stérile ;

- soit non folliculaires (fig. 31) : intra-épidermiques, assez planes, superficielles, d'un blanc laiteux, coalescentes et le plus souvent amicrobiennes (exemple : psoriasis pustuleux, maladie de Behçet) ; leur siège est intra-épidermique ; en cas de bulle de grande taille, le pus peut parfois décanter pour former un hypopion.

### LÉSIONS INFILTRÉES

#### Papules

Ce sont des lésions primitives visibles et palpables. La lésion est une élevure saillante dont le relief superficiel est bien perçu à la palpation, non indurée, solide (ne contenant aucun liquide), bien circonscrite et de petite dimension (diamètre inférieur à 1 cm). Elle peut être ronde, ovale, polygonale et/ou ombiliquée. Si elle est plus grande, c'est une plaque. La plaque peut résulter de la confluence de petites papules ou se constituer d'emblée.

Selon l'aspect anatomo-clinique, on distingue différents types de papules :

- La papule épidermique

Elle est due à une hyperplasie de l'épiderme, correspondant histologiquement à une acanthose. Elle est souvent sèche et kératosique, de taille variable (exemple : verrue plane [figs. 32 et 33]).

- La papule dermique

Elle est due histologiquement à une augmentation circonscrite de la masse. Selon la nature des modifications du derme, on distingue les papules dermiques :

- œdémateuses (fig. 38) : rose pâle, de consistance élastique, partiellement et temporairement réductibles à la pression, transitoires, migratrices et souvent associées à un prurit local (exemple : urticaire) ; quand l'œdème est situé profondément, il peut entraîner une déformation affichante (œdème de Quincke) ; les papules de prurigo sont de petite taille (1-2 mm de diamètre), et de structure mixte : dues à la fois à un épaissement de l'épiderme et à un œdème du

derme superficiel ; leur partie centrale est généralement excoriée par le grattage, car elles sont constamment prurigineuses ; cette excoriation est recouverte par une croûte ;

- par infiltrat cellulaire (fig. 34 et 35) : inflammatoires, fermes, nettement surélevées, de couleur rouge cuivre ou encore violette, parfois purpuriques, fermes, infiltrées, non réductibles à la pression (exemple : lichen plan) ; les cellules infiltrant la peau sont le plus souvent des lymphocytes (normaux ou anormaux) ou des cellules macrophagiques (histiocytes), mais aussi des polynucléaires neutrophiles, des mastocytes, cellules cancéreuses, etc. ; leur forme peut être banalement ronde et hémisphérique, parfois aplatie et polygonale ce qui peut orienter le diagnostic ; leur surface peut être lisse, ou au contraire couverte d'une petite squame pouvant être en collerette ; ces papules peuvent être fortement prurigineuses, le grattage pouvant modifier leur aspect et entraîner un phénomène de lichénification (épaississement de la peau prenant un aspect quadrillé) ; les papules par infiltrat cellulaire sont de durée variable, toujours supérieure à plusieurs semaines, parfois très longue ;

- dysmétaboliques (fig. 36) : par surcharge dermique d'un matériel amorphe (lipides, amylose, mucine), fermes, généralement asymptomatiques, souvent jaunâtres ou de la couleur de la peau normale, d'évolution chronique (exemple : xanthomes, fig. 37).

Une biopsie cutanée est souvent nécessaire, voire indispensable, en cas de papules par infiltrat dermique afin de déterminer leur nature exacte. Dans le cas des papules dysmétaboliques, des colorations histochimiques particulières permettent, généralement assez facilement, d'identifier au microscope la substance déposée (amylose, mucine).

- La papule folliculaire (fig. 39)

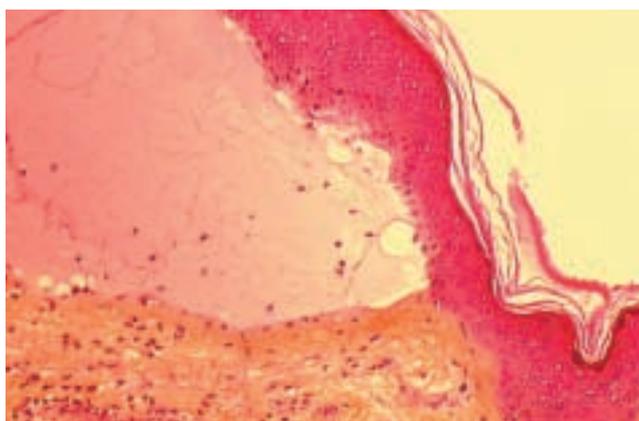
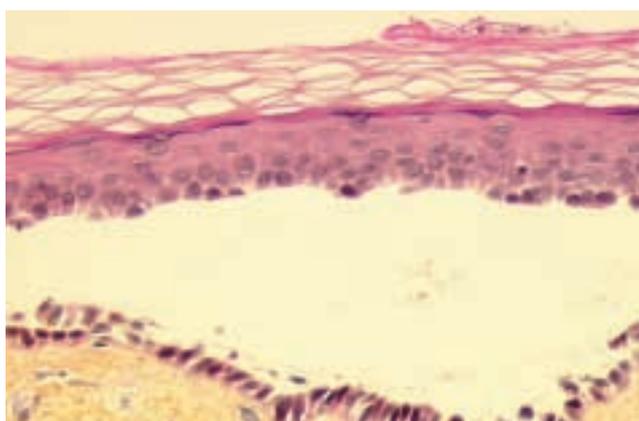
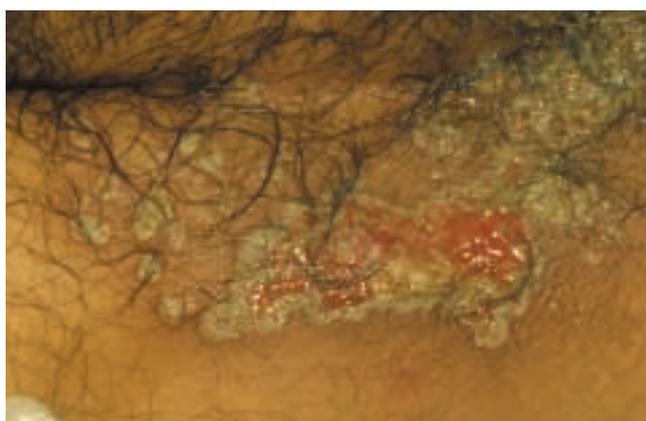
Elle correspond à une atteinte du follicule pileux. Si elle est épidermique, elle est acuminée, dure, centrée par l'orifice folliculaire. En cas d'atteinte dermique, elle est plus arrondie. Elle peut être responsable d'une alopecie secondaire.

- La papule miliaire

Elle est rare, en rapport avec une atteinte des glandes et canaux sudoraux. Elle est rouge et acuminée.

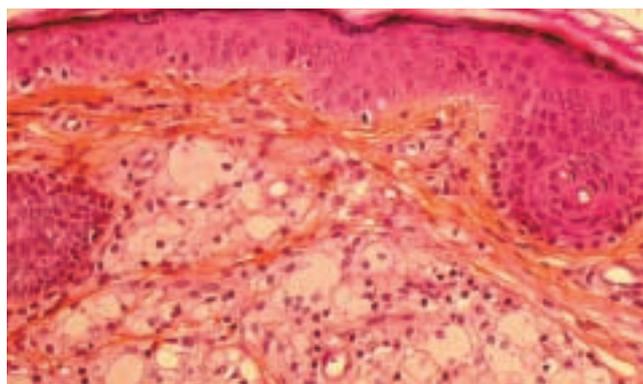
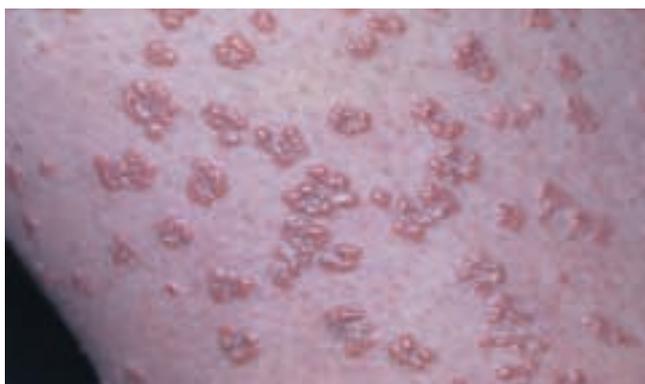
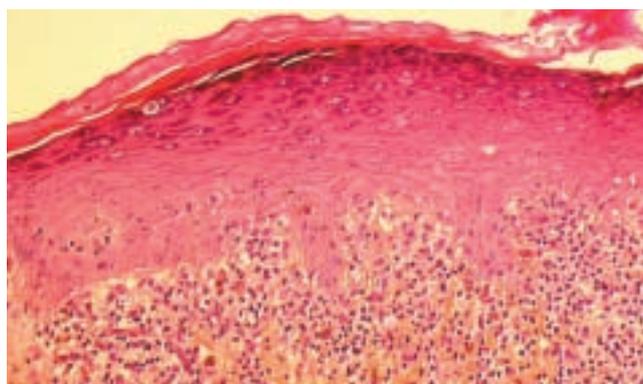
#### Nodules (figs. 40, 41, 42)

Ce sont des lésions primitives visibles et surtout palpables. Elles sont dues à une atteinte inflammatoire ou tumorale primitive du derme réticulaire et/ou de l'hypoderme. Elles réalisent des élevures plus ou moins saillantes, arrondies ou ovalaires, de grande taille (supérieure à 1 cm), solides, fermes et infiltrées à la palpation. Leur couleur est généralement peu prononcée, parfois rouge vif, voire purpurique. Les signes fonctionnels locaux associés (douleur) sont très variables selon l'étiologie. Plusieurs synonymes existent selon la taille de la lésion nodulaire : une nodosité (terme peu usité) est un nodule de petite taille (0,5 cm à 1 cm) ; une nouure est un nodule de grande taille (plusieurs cm), étalé et peu saillant, douloureux, d'évolution aiguë : au cours de l'érythème noueux (fig. 40), les nouures caractéristiques



28	31
29	29 bis
30	30 bis

Fig. 28. Vésicule récente en peau saine (varicelle)  
 Fig. 29. Bulle intra-épidermique apparaissant en peau saine (pemphigus vulgaire)  
 Fig. 30. Bulle cutanée sous-épidermique en peau érythémateuse (pemphigoïde bulleuse)  
 Fig. 31. Pustules multiples, non folliculaires, sur fond érythémateux (pustulose exanthématique aiguë généralisée)  
 Fig. 29 bis. Pemphigus profond  
 Cavité intra-épidermique par clivage acantholytique suprabasal, sans aspect inflammatoire  
 Fig. 30 bis. Pemphigoïde  
 Bulle sous épidermique décollant la totalité de l'épiderme du plancher dermique infiltré par quelques polynucléaires éosinophiles, et dont la cavité est remplie de sérosité



32 | 33  
34 | 35 Fig. 32. Papules épidermiques multiples (verruës planes)  
36 | 37 Fig. 33. Verrue plane (histologie)  
38 | 39 Figs. 34 et 35. Papule par infiltrat cellulaire inflammatoire (lichen plan)  
38 | 39 Fig. 36. Papules dysmétaboliques ou par surcharge (xanthomes)

Fig. 37. Xanthome (aspect histologique)  
Fig. 38. Papules œdémateuses (urticaire commune)  
Fig. 39. Papules folliculaires (pityriasis rubra pilaire)

siègent au jambes, sur les crêtes tibiales. La gomme (terme peu utilisé) est un nodule qui évolue progressivement vers le ramollissement et l'ulcération. Elle est souvent d'origine infectieuse. La durée d'évolution clinique des nodules est très variable : aiguë (6 à 8 semaines), subaiguë (3 à 6 mois), ou chronique (supérieure à 6 mois). Les étiologies des nodules sont inflammatoires (exemples : sarcoïdose (figs 41, 42), érythème noueux) ou tumorale (exemple : lymphome cutané). Dans la grande majorité des nodules d'évolution chronique, une biopsie cutanée est nécessaire au diagnostic étiologique.

#### Végétations (fig. 43)

Ce sont des lésions primitives visibles et palpables. Elles sont dues à une prolifération anormale, exophytique, de l'épiderme, souvent associée à un infiltrat cellulaire du derme, notamment des papilles dermiques. Elles réalisent des lésions très superficielles, faisant une surélévation de plusieurs mm au moins par rapport au plan de la peau. Leur teinte est très variable, rouge ou de la couleur de la peau normale. Leur surface est très irrégulière, mamelonnée, donnant parfois un aspect en chou-fleur : elle est généralement d'aspect charnu et fragile (aspect en framboise) ou plus rarement kératosique et grisâtre (simulant une verrue vulgaire). La localisation des végétations est ubiquitaire,



Fig. 40. Nouures disséminées sur les deux jambes (érythème noueux)

mais elles sont plus fréquentes sur les muqueuses ou autour des orifices naturels.

#### Lésions secondaires

##### CROÛTES (fig. 44)

Ce sont des lésions visibles, secondaires à la coagulation d'un exsudat séreux, hémorragique ou purulent, qui correspondent à un stade évolutif de lésions élémentaires primitives différentes : bulles, vésicules, pustules aboutissent à la formation d'une croûte. Une croûte doit être enlevée, à la fois pour bien voir la lésion élémentaire sous-jacente, et pour assurer une désinfection toujours nécessaire.



Fig. 41. Nodule cutané de cause inflammatoire (sarcoïdose)

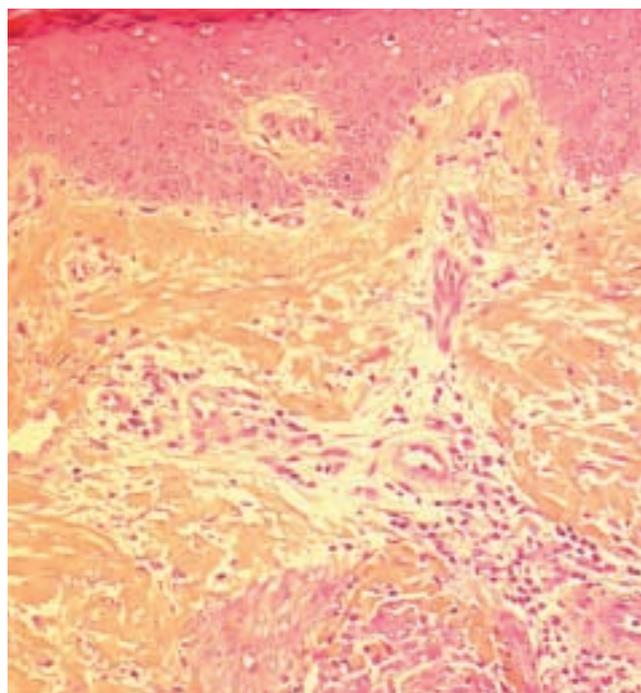


Fig. 42. Sarcoïdose

## CICATRICE

La cicatrice correspond à l'aboutissement d'un processus de réparation impliquant surtout le derme après une perte de substance ou une inflammation cutanée. Elle associe souvent atrophie et sclérose (voir plus loin). Les cicatrices pathologiques en relief sont des lésions secondaires visibles et palpables, caractérisées par une tumeur dure secondaire à une prolifération de fibroblastes associée à un excès de fibres collagènes. On en distingue deux types :

– la cicatrice hypertrophique (fig. 45) : en relief, bombée, bien limitée, régulière, de couleur de peau normale et dont l'évolution est en général spontanément régressive en 12 à 18 mois,

– la cicatrice chéloïdienne : d'aspect similaire, mais avec des prolongements en pince de crabe et surtout une évolution extensive sur plusieurs années ; elle est plus fréquente sur peau noire, et dans certains sièges (partie supérieure du tronc).



Fig. 43. Végétations (condylomes génitaux)



Fig. 44. Croûte secondaire à un impétigo

## ATROPHIE, SCLÉROSE (fig. 46)

*Atrophie*

C'est une lésion visible et palpable. Elle est liée à l'amincissement de la peau par diminution ou disparition de tout ou partie de ses parties constitutives. Elle peut être épidermique, dermique, hypodermique, ou toucher plusieurs compartiments cutanés.

Elle réalise une lésion en cupule déprimée plus ou moins profonde, lisse et nacrée. La surface se ride à la pression tangentielle. Elle peut au contraire apparaître en relief par hernie des éléments sous-jacents. L'appréciation se fait à la palpation qui repère la dépression. Les éléments sous-jacents (capillaires, veines, relief osseux) deviennent anormalement visibles.

Une poikilodermie associe atrophie, télangiectasie et pigmentation réticulée.



Fig. 45. Cicatrice de type hypertrophique (chéloïde)



Fig. 46. Aspect clinique de sclérose et d'atrophie cutanées (morphées)

### Sclérose

La sclérose est une lésion visible et surtout palpable. Cette lésion est caractérisée par un épaississement et une perte de l'élasticité cutanée (condensation des éléments constitutifs du derme). La peau est dure et a perdu sa souplesse, se mobilisant mal sur les plans profonds. Elle s'observe dans des maladies inflammatoires (sclérodermie) et dans l'insuffisance veineuse des membres inférieurs (dermo-hypodermite sclérodermiforme).

### PERTES DE SUBSTANCE (fig. 47)

Les pertes de substance cutanées sont des lésions visibles et palpables. Selon leur profondeur, on distingue :

- L'érosion (ou exulcération) : perte de substance superficielle à fond plat, bien limitée, guérissant sans séquelle cicatricielle. Elle intéresse l'épiderme et le sommet des papilles dermiques ; le fond est humide et suintant, ou recouvert d'une croûte secondaire ; de petits points rouges (0,1 à 0,2 mm) correspondent aux papilles dermiques.

- L'ulcération : perte de substance plus profonde, atteignant le derme, voire l'hypoderme, à bords plus ou moins réguliers, guérissant en laissant une cicatrice séquellaire ; sa surface peut être rouge, ou jaunâtre (fond fibrineux), ou



Fig. 47. Ulcération de jambe d'aspect nécrotique (d'origine artérielle)

croûteuse, ou noire (nécrose) ; sa cicatrisation se fait par le comblement de la perte de substance par des bourgeons charnus, puis par épidermisation à partir des bords ou des annexes.

- L'ulcère est une perte de substance chronique sans tendance à la cicatrisation. Sur les membres inférieurs, elle est souvent d'origine vasculaire.

- La fissure est une érosion ou une ulcération linéaire, siégeant préférentiellement dans un pli, ou aux paumes et aux plantes. Une fissure superficielle des plis est une rhagade. La perlèche est une fissure des commissures labiales.

- Le mal perforant est un ulcère indolore, en raison d'un déficit sensitif neurologique. Il prédomine aux points d'appui plantaires.

- La gangrène est une nécrose tissulaire noirâtre d'origine vasculaire ou infectieuse. Elle s'ulcère secondairement. La nécrose est précédée par un érythème avec cyanose dont la particularité est d'être froid à la palpation : il aboutit soit d'emblée à une coloration noire et à un aspect sec, soit à une vaste bulle contenant un liquide roussâtre sous lequel apparaît le tissu noir. L'élimination des tissus nécrotiques aboutit ensuite à une ulcération.

- L'escarre est une nécrose secondairement ulcérée au point de pression (ischémie d'appui). Elle peut dépasser l'épaisseur de la peau et atteindre les muscles, les tendons, les os et articulations.

La gangrène et l'escarre sont associées à une perte de la sensibilité, une coloration noire, puis une élimination de la nécrose avec un sillon d'élimination.

- Le chancre est une érosion ou une ulcération au point d'inoculation d'une infection contagieuse.

- Le phagédénisme est un mode d'extension centrifuge d'une ulcération. Il est souvent douloureux.

### Tumeurs cutanées

Une tumeur cutanée ne correspond pas à une lésion élémentaire particulière. Elle est généralement solide, circonscrite, de taille et de consistance variable, en relief ou incluse dans la peau. Elle peut en fait être représentée par toutes les sortes de lésions élémentaires primitives (papules, nodules, lésions érythémateuses ou érythémato-squameuses) ou secondaires (ulcérations, croûtes, cicatrices). Elle peut être unique ou multiple, bénigne ou maligne.

Les tumeurs cutanées peuvent être développées :

- soit à partir de l'épiderme (exemples : carcinomes, mélanomes),

- soit à partir des éléments constitutifs du derme (fibroblastes, vaisseaux, nerfs, annexes...),

- soit à partir de cellules anormalement présentes dans la peau (exemples : métastases, lymphomes) (fig. 48).

Il n'existe en fait aucun critère sémiologique simple qui puisse trancher entre bénignité et malignité. Sur le plan évolutif, les tumeurs stables ou au contraire très rapidement



Fig. 48. Tumeur cutanée ulcérée (lymphome cutané)

évolutives sont plutôt des tumeurs bénignes, les tumeurs malignes étant plus souvent lentement extensives. Le caractère douloureux est, contrairement aux idées reçues, généralement évocateur d'une tumeur bénigne, alors que les tumeurs malignes sont remarquablement indolores (sauf au stade terminal). Néanmoins, de nombreuses tumeurs bénignes sont indolores.

Dans tous les cas où le diagnostic clinique n'est pas certain ou une tumeur maligne est suspectée, une biopsie cutanée enlevant de préférence la totalité de la lésion permettra un diagnostic histologique de certitude et un traitement adapté, qui sera le plus souvent chirurgical.

### Lésions associées (ou intriquées)

De nombreuses dermatoses sont constituées d'une association de lésions élémentaires primitives ou secondaires caractéristiques de ces affections. Ceci s'observe dans de nombreuses dermatoses communément observées :

- les macules ou les papules sont fréquemment squameuses, réalisant alors des lésions érythémato-squameuses ; lorsque celles-ci sont de type psoriasiforme, arrondies ou ovalaires et siègent sur certaines régions de prédilection (coudes, genoux, lombes, cuir chevelu), elles évoquent en premier lieu un psoriasis ; mais le psoriasis peut aussi se manifester sur le plan cutané par une érythrodermie ou des lésions pustuleuses généralisées ou localisées ;
- des papules purpuriques peuvent s'associer à des nodules, un livido ou des ulcérations dans le cadre d'une vasculite cutanée ;
- l'acné commune est polymorphe et associe des papules, des pustules et des microkystes fermés ou ouverts (comédons) touchant les régions cutanées séborrhéiques (visage, région thoracique) ;
- le plus fréquent des carcinomes cutanés, le carcinome basocellulaire associe souvent plusieurs lésions élémentaires dans la même tumeur : nodules avec ulcération secondaire, croûtes, pigmentation, aspect scléreux cicatriciel ;
- l'eczéma se présente sous forme de lésions érythémateuses en placards assez bien limités qui associent des lésions élémentaires différentes qui se superposent au cours de la poussée de la maladie : érythème, œdème, vésicules, excoriation, suintement, croûte, lichénification ; il est utile de savoir reconnaître les lésions élémentaires de l'eczéma pour apprécier l'intensité de celui-ci ; au cours de la dermatite atopique (eczéma constitutionnel), des scores cliniques (SCORAD) sont utilisés pour évaluer la gravité de la maladie avant et après traitement.

## Introduction

**D**ans un grand nombre de cas, l'analyse des lésions cutanées permet d'aboutir d'emblée à un diagnostic ou un groupe de diagnostics. Cette étape se montre cependant insuffisante dès que le symptôme est peu discriminant (cas des tumeurs par exemple) ou bien parce que le mécanisme n'est pas univoque (lésions bulleuses par exemple).

Des explorations paracliniques s'avèrent alors indispensables, soit pour compléter l'étude morphologique à l'échelon du tissu, grâce à l'histologie, ou bien à visée étiologique, par des examens microbiologiques ou immunologiques.

La peau, organe extériorisé, est particulièrement apte aux explorations. Plusieurs types d'examens peuvent être réalisés directement à partir du revêtement cutané.

## Introduction

**D**ans un grand nombre de cas, l'analyse des lésions cutanées permet d'aboutir d'emblée à un diagnostic ou un groupe de diagnostics. Cette étape se montre cependant insuffisante dès que le symptôme est peu discriminant (cas des tumeurs par exemple) ou bien parce que le mécanisme n'est pas univoque (lésions bulleuses par exemple).

Des explorations paracliniques s'avèrent alors indispensables, soit pour compléter l'étude morphologique à l'échelon du tissu, grâce à l'histologie, ou bien à visée étiologique, par des examens microbiologiques ou immunologiques.

La peau, organe extériorisé, est particulièrement apte aux explorations. Plusieurs types d'examens peuvent être réalisés directement à partir du revêtement cutané.

## Histopathologie cutanée : cytodiagnostic et biopsie cutanée

La biopsie cutanée et le cytodiagnostic sont des gestes simples, de réalisation aisée, qui peuvent grandement contribuer au diagnostic dermatologique à deux conditions :

- d'une part, de respecter les précautions de prélèvement nécessaires à une étude morphologique de bonne qualité,
- d'autre part, de choisir précisément les indications, car tous les diagnostics ne sont pas faits par ces examens.

L'interprétation des comptes rendus apparaît souvent difficile, étroitement dépendante de la confrontation anatomo-clinique surtout pour les dermatoses non tumorales.

### Cytodiagnostic cutané

#### TECHNIQUE DE PRÉLÈVEMENT

##### Matériel

- Un vaccinostyle de forme triangulaire à base large, ou une curette plate.
- 4 à 6 lames de verre.

##### Procédure

- Aucune application préalable sur la lésion à prélever, ni anesthésie locale.
- Choisir une lésion vésiculo-bulleuse récente ou une ulcération de moins de 48 heures, non infectée.
- En cas de lésion vésiculo-bulleuse, ôter le toit de la lésion avec le bord coupant du vaccinostyle. Gratter le fond et les bords de la lésion avec le côté du vaccinostyle jusqu'à faire saigner légèrement le fond.
- Étaler le matériel de grattage sur les lames de verre, en essayant d'obtenir 4 à 6 lames pour une lésion.
- Laisser sécher les lames à l'air.
- La lésion grattée ne nécessite aucun soin local particulier.

##### Précautions pratiques

- La réalisation du prélèvement est très bien supportée par les patients sauf sur des ulcérations muqueuses parfois douloureuses.
- Le grattage d'une lésion sèche, croûteuse, est voué à l'échec par absence de cellules analysables sur les étalements.
- Le grattage d'une lésion infectée ramène un matériel inflammatoire et nécrotique qui ne permet pas une bonne étude cytologique.

- Le grattage d'une lésion ancienne, datant de plus de 48 heures, est rarement contributif en cas de dermatose virale aiguë, car l'effet cytopathogène viral n'est plus détectable en raison de la nécrose secondaire des cellules infectées.

#### ACHEMINEMENT DANS LE SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

- Pas de précaution d'acheminement autre qu'un emballage cartonné ou une pochette protégeant les lames de verre pour éviter qu'elles soient cassées pendant le transport.
- Remplir une demande d'examen d'anatomie pathologique en indiquant :
  - Nom, prénom, date de naissance du malade
  - Service de consultation ou d'hospitalisation.
  - Nom du médecin préleveur.
  - Date du prélèvement.
  - Siège du prélèvement en attribuant une numérotation différente à chaque lésion si plusieurs lésions ont été prélevées.
  - Renseignements cliniques : date d'apparition, aspect clinique et étendue des lésions, diagnostics envisagés, terrain particulier, etc.
  - Caractère urgent éventuel et numéro de téléphone pour transmettre le résultat.
  - Délai pour l'obtention du résultat : 24 à 48 heures en moyenne, ou moins d'une heure en cas d'urgence pour un résultat téléphoné.

#### INDICATIONS ET RÉSULTATS

##### *Dermatoses virales épidermotropes du groupe herpès-varicelle-zona*

Le cytodiagnostic met en évidence l'effet cytopathogène du virus dans les cellules épithéliales malpighiennes cutanées ou muqueuses : gigantisme cellulaire, multinucléation et inclusions caractérisant les cellules ballonisantes de Unna (*fig. 1*).

Il est positif dans des lésions récentes non remaniées datant de moins de 48 heures en cas d'herpès, de varicelle ou de zona.

Les faux négatifs sont dus le plus souvent au caractère trop tardif du prélèvement et aux remaniements nécrotiques et inflammatoires.

En cas d'infection virale chronique chez les sujets immunodéprimés, le cytodiagnostic est pratiquement toujours positif, même sur des lésions anciennes, du fait de la persistance locale du virus.

La fiabilité du cytodiagnostics est grande quand il est correctement effectué, et les faux positifs sont exceptionnels.

En aucun cas, il ne permet de distinguer le type de virus en cause, herpès 1, herpès 2, ou varicelle-zona : l'effet cytopathogène est identique pour tous les virus de ce groupe.

Le typage précis du virus nécessite un prélèvement virologique.

#### *Dermatoses bulleuses auto-immunes avec acantholyse (groupe des pemphigus)*

Le cytodiagnostics met en évidence le phénomène d'acantholyse qui est bien caractéristique en cas de pemphigus vulgaire, mais plus difficile à reconnaître en cas de pemphigus superficiel (fig. 2).

Les cellules malpighiennes acantholytiques ont un gros noyau hyperchromatique entouré d'un halo clair contrastant avec la basophilie du cytoplasme plus condensé en périphérie près de la membrane plasmique.

Les difficultés d'interprétation cytologique sont plus nombreuses que pour les lésions virales, surtout sur les muqueuses où les remaniements inflammatoires modifient l'aspect des cellules épithéliales.

#### *Remarques*

– Le cytodiagnostics à la recherche d'un pemphigus reste un examen d'orientation diagnostique.

– Il doit être complété par une biopsie de bulle et une biopsie péribulleuse pour étude en immunofluorescence afin d'obtenir un diagnostic de certitude pour débiter le traitement (corticothérapie par voie générale).

– Quand le pemphigus est connu, le cytodiagnostics permet de confirmer une récurrence, surtout sur une muqueuse plus difficile à biopsier, et d'adapter le traitement.

#### *Autres dermatoses vésiculo-bulleuses et pustuleuses*

Le cytodiagnostics négatif permet d'éliminer les étiologies précédentes (herpès-varicelle-zona et pemphigus) à condition d'avoir effectué un prélèvement correct sur des lésions

représentatives de la dermatose : bulle d'apparition récente et non remaniée par des phénomènes inflammatoires ou nécrotiques ou par une surinfection.

## Biopsie cutanée

### PRINCIPES GÉNÉRAUX

La réalisation pratique d'une biopsie cutanée peut se faire selon trois méthodes :

- biopsie au punch (dont le diamètre varie de 2 à 6 mm),
- biopsie au bistouri,
- biopsie chirurgicale profonde.

Les modalités de fixation du fragment cutané au moment du geste biopsique conditionnent les possibilités techniques ultérieures.

Dans la plupart des cas, il suffit d'immerger le fragment dans une solution aqueuse à 10 p. 100 de formol tamponné.

Quand la biopsie est de petite taille, d'épaisseur inférieure à 1 cm, et susceptible d'être acheminée dans un délai de 24 heures, la fixation dans le liquide de Bouin aqueux reste une excellente procédure pour la technique histologique de routine.

Les autres modalités initiales de prélèvement sont la congélation, soit immédiate dans l'azote liquide, soit différée par immersion dans un milieu de transport le liquide de Bens Michel, ou beaucoup plus rarement la fixation en glutaraldéhyde.

### TECHNIQUES DE PRÉLÈVEMENT

#### *Choix du site biopsique*

Dermatoses inflammatoires : choisir une lésion récente, non remaniée par des phénomènes de surinfection ou par de la nécrose.

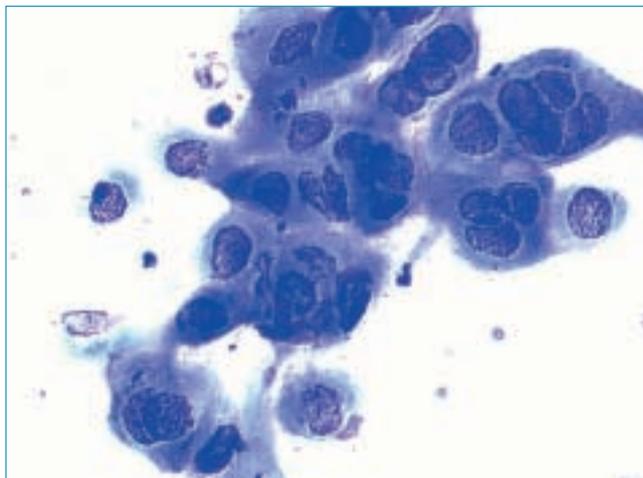


Fig. 1. Cytodiagnostics : cellules ballonnantes de Unna

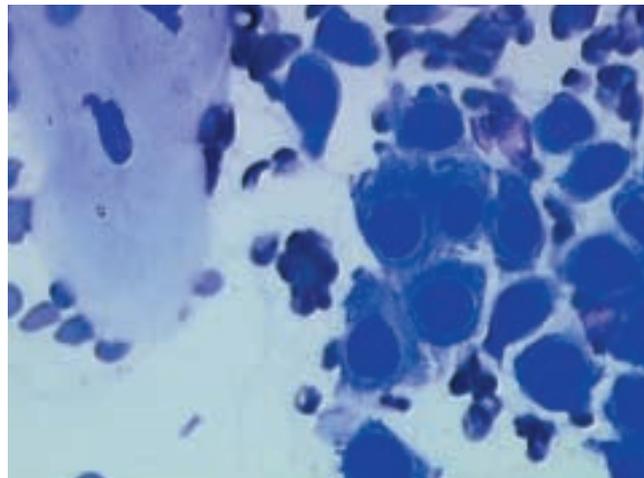


Fig. 2. Cytodiagnostics : cellules acantholytiques

Pathologie tumorale : prélever en bordure, à cheval sur la peau normale et la zone tumorale, ou dans une zone non remaniée de la tumeur.

#### Procédure

- Anesthésie locale
  - Une injection de xylocaïne à 1 p. 100 (1 à 3 ml).
  - Dans les territoires où existe un risque de saignement, utiliser de la xylocaïne adrénalinée à 1 à 2 p. 100 en respectant les contre-indications : jamais d'adrénaline si la biopsie est faite sur les extrémités, doigts, orteils, oreilles, nez, verge.
  - Attendre 5 minutes.
  - Biopsie au bistouri : elle nécessite une suture.
  - Biopsie au punch : le diamètre du punch varie de 2 à 6 mm ; à partir de 4 mm, il faut un point de suture.

#### Précautions particulières

- La biopsie d'une lésion profonde hypodermique ou d'un nodule sous-cutané est réalisée au bistouri de préférence.
- La biopsie profonde avec un punch est possible à condition de couper avec des ciseaux longs la base du fragment avant de l'extirper.

#### CONDITIONS D'ACHEMINEMENT ET CHOIX DU FIXATEUR

Un fixateur est un milieu qui préserve les structures tissulaires pour l'étude morphologique ultérieure. Selon les structures à étudier, le conditionnement de la biopsie sera différent.

Le choix du liquide d'immersion du fragment biopsique doit être impérativement décidé au moment du prélèvement selon l'étude à laquelle est destinée la biopsie : une fixation inadaptée rend le prélèvement inutilisable et imposera de la refaire.

#### Liquide de Bouin (aqueux)

- Indications
  - Étude histologique standard.
  - Fragment biopsique de moins de 1 cm d'épaisseur.
- Avantages
  - Action rapide : une fixation de quelques heures est suffisante.
  - Permet de techniquer rapidement la biopsie : à utiliser en cas de résultat urgent.
  - Identification aisée du liquide de couleur jaune.
  - Permet les techniques complémentaires usuelles : histochimie et la plupart des marqueurs immunohistochimiques.
- Inconvénients
  - Durcissement des tissus : ne pas dépasser 24 heures de fixation.
  - Empêche quelques techniques particulières : certains marqueurs immuno-histochimiques (collagène IV, CD34) et toutes les techniques d'hybridation *in situ* et de PCR *in situ*.

#### Formol (tamponné à 10 p. 100)

- Indications
  - Étude histologique standard.
  - Fragment biopsique dont l'épaisseur dépasse 1 cm.
- Avantages
  - Permet une conservation prolongée des tissus.
  - À utiliser quand les délais d'acheminement dépassent 24 heures ou lorsque la biopsie est susceptible de nécessiter des études complémentaires ultérieures non déterminées au moment du prélèvement.
  - Permet de nombreuses techniques complémentaires : histochimie, immunohistochimie (marqueurs tumoraux, sauf les sous-populations lymphocytaires), hybridation *in situ* et PCR *in situ*.
- Inconvénients
  - Temps de fixation plus long (12 à 24 heures).
  - Liquide incolore qui risque d'être confondu avec d'autres solutés (eau, sérum physiologique, etc.).

#### Glutaraldéhyde

- Indications
  - Étude en microscopie électronique.
  - Les applications diagnostiques sont très limitées en pratique dermatologique.
  - La durée de la technique est longue et le délai de réponse dépasse souvent un mois.
- Procédure
  - L'immersion doit impérativement être faite sur le lieu du prélèvement sans aucun délai et les fragments biopsiques ne doivent pas dépasser 1 mm de côté.
  - En pratique il faut se procurer au préalable le fixateur auprès du service d'anatomie pathologique ou du service d'histologie et l'y acheminer dans un délai inférieur à une heure.

#### Congélation

- Indications
  - Recherche de dépôts d'immunoglobulines et/ou de compléments extracellulaires (sur les membranes basales) par une technique d'immunofluorescence utilisant des anticorps anti-Ig7, IgG et anti-C3.
  - Étude des sous-populations lymphocytaires (phénotypes) par une technique d'immunoperoxydase utilisant des anticorps anti-pan B (CD20) et anti-pan T (CD3), anti-CD30.
- Procédure
  - Étude en immunofluorescence directe : le fragment biopsique est mis dans un petit tube sec en plastique dur pourvu d'un bouchon vissé résistant à la congélation.
  - Étude des sous-populations lymphocytaires : le fragment biopsique est directement placé dans le tube à congélation selon la même technique.

– Le tube est identifié à l'aide d'une étiquette ficelée indiquant le nom du malade (étiquette collée à une extrémité d'un fil de 30 cm dont l'autre extrémité est nouée autour du bouchon).

– Le tube est ensuite immergé dans de l'azote liquide contenu soit dans un conteneur soit dans une bouteille thermos et dans ce cas le couvercle ne doit surtout pas être vissé (pour éviter tout risque d'explosion).

– Le conteneur d'azote ou la bouteille thermos contenant le ou les tubes de prélèvement doit être acheminé dans le service d'anatomie pathologique avant que l'azote liquide ne soit totalement évaporé (lorsque l'on dispose d'une bouteille thermos, un délai d'une nuit entraîne l'évaporation de l'azote et aboutit à la perte du prélèvement par réchauffement).

#### *Utilisation du liquide de transport ou liquide de Bens Michel*

##### • Cas particuliers

Indications : Uniquement pour l'étude en immunofluorescence directe à la recherche de dépôts d'immunoglobulines et de complément.

Procédure : se procurer les flacons auprès du service d'anatomie pathologique et les conserver au réfrigérateur à + 4° C s'ils ne sont pas utilisés immédiatement (délai de conservation : 6 mois minimum).

Immerger le fragment biopsique dans le liquide de transport.

L'acheminement peut être différé et fait à température ambiante dans un délai maximal de 24 à 48 heures.

Intérêt : permet de conserver dans de bonnes conditions une biopsie cutanée quand on ne dispose pas d'azote liquide, et permet l'envoi du prélèvement comme un courrier ordinaire.

#### *Autres méthodes*

Acheminement dans du sérum physiologique.

Cette procédure peut permettre de différer la congélation d'une biopsie pour en faciliter l'expédition, notamment pour l'étude des marqueurs lymphocytaires en immunoperoxydase et à condition d'avoir contacté au préalable le service d'anatomie pathologique qui effectue la technique pour que l'acheminement du prélèvement soit le plus court possible (moins d'une heure).

Certaines techniques très spécialisées nécessitent des conditions particulières de prélèvement : immunomicroscopie électronique pour les biopsies cutanées, études enzymatiques pour certaines biopsies musculaires, recherches virales, etc.

Dans tous les cas, il faut téléphoner au préalable dans le laboratoire où doit être acheminée la biopsie afin d'obtenir les indications précises sur les méthodes de prélèvement et de transport.

#### INDICATIONS DES MÉTHODES HISTOPATHOLOGIQUES

##### *Étude histologique standard*

##### • Fixation

- Liquide de Bouin.
- Formol.

##### • Colorations

- Hématéine-éosine.
- Hématéine-phloxine-safran.

##### • Applications

Diagnostic morphologique des lésions inflammatoires et tumorales.

##### • Précautions particulières

L'étude histologique standard doit toujours être associée aux autres techniques complémentaires dont l'interprétation en dépend.

La congélation seule ne permet pas une bonne analyse morphologique et doit toujours être associée à une étude histologique standard d'un fragment biopsique fixé en Bouin ou en formol.

#### *Études histochimiques*

##### • Principes

Ce sont des colorations complémentaires simples, qui permettent de mettre en évidence des structures non ou mal visualisées par la coloration standard sur des biopsies fixées dans le liquide de Bouin ou dans le formol.

Elles ne sont jamais effectuées systématiquement et sont décidées par l'anatomopathologiste selon le diagnostic recherché et en fonction des renseignements cliniques communiqués.

##### • Applications

###### – Recherche de germes

PAS : micro-organismes, champignons, bactéries.

Ziehl : mycobactéries.

Gram : caractérisation des bactéries.

Whartin-Starry : mise en évidence de spirochètes et diverses bactéries.

Giemsa : bactéries, corps de Leishman (leishmanioses cutanées), champignons.

Grocott : champignons (et pneumocystis carinii : exceptionnel dans les téguments).

###### – Recherche de dépôts

Amylose : rouge Congo, violet de Paris, thioflavine.

Fer : Perls.

Calcifications : Von Kossa (fixation dans le formol).

Mucines : bleu alcian, bleu de toluéidine.

###### – Visualisation de structures particulières

Membranes basales : PAS, Gordon.

Fibres élastiques : orcéine.

Fibrose : trichrome de Masson.

#### *Études immunohistochimiques*

##### • Immunofluorescence directe (IFD)

- Procédure : congélation.
- Applications

Diagnostic des dermatoses bulleuses : groupe des pemphigoïdes, groupe des pemphigus, dermatite herpétiforme, épidermolyse bulleuse acquise, porphyrie cutanée tardive afin de mieux classer une dermatose bulleuse difficile à caractériser par les autres méthodes, lupus.

- Immunoperoxydase

- Indications

Fixateur classique (Bouin, formol) : permet l'étude de différents marqueurs choisis par l'anatomopathologiste en fonction du problème diagnostique (identification d'une tumeur indifférenciée, d'un mélanome, d'une histiocytose langerhansienne, etc).

Congélation : permet l'étude des sous-populations lymphocytaires aidant à caractériser un lymphome.

*Autres techniques*

- Étude par hybridation *in situ*

- Indications

Technique peu courante qui permet de rechercher certains types de virus (HPV, EBV, etc.) ou des acides nucléiques selon les sondes disponibles dans les laboratoires.

- Procédure

La fixation de la biopsie dans du formol est indispensable, car le liquide de Bouin empêche d'effectuer ces techniques.

La congélation demeure nécessaire pour certaines sondes.

- Étude ultrastructurale

- La *microscopie électronique* permet l'étude des différents constituants cutanés (voir choix du fixateur : glutaraldéhyde).

En routine, son emploi est limité au diagnostic de certaines affections caractérisées par un marqueur ultrastructural que des techniques plus simples ne permettent pas de détecter (troubles constitutionnels de la kératinisation, certaines maladies bulleuses congénitales, certaines maladies métaboliques).

- L'*immunomicroscopie électronique* est utilisée pour identifier certaines dermatoses bulleuses de classement difficile ou impossible par les techniques usuelles (procédure : contacter au préalable le laboratoire concerné).

- Techniques de biologie moléculaire

- Indications

Recherche d'un réarrangement génique montrant le caractère monoclonal de cellules lymphoïdes.

- Procédure

Congélation du fragment biopsique.

*Choix de la méthode biopsique*

Il dépend du diagnostic recherché et du site des lésions.

En règle générale, les dermatoses inflammatoires bénéficient de biopsies au punch.

La biopsie au bistouri est préférable pour étudier les lésions vésiculo-bulleuses, l'hypoderme, et pour prélever la plupart des lésions tumorales dont quelques-unes, de diagnostic particulièrement difficile, peuvent nécessiter une biopsie chirurgicale profonde.

De plus, quand la nature auto-immune d'une dermatose vésiculo-bulleuse est envisagée, pemphigus ou pemphigoïde, il est nécessaire de congeler un fragment biopsique prélevé en peau saine péri-bulleuse pour rechercher des dépôts d'immunoglobulines et de complément par une technique d'immunofluorescence directe (IFD) souvent indispensable pour affirmer le diagnostic.

Devant une suspicion de lymphome, il est souhaitable d'effectuer une étude du phénotype lymphocytaire et parfois une étude du réarrangement du récepteur des lymphocytes T par une technique de biologie moléculaire, qui nécessitent toutes deux la congélation du fragment biopsique et son acheminement en laboratoires spécialisés, de telle sorte que ces gestes sont plus souvent effectués en milieu dermatologique hospitalier dont les équipes sont habituées à prendre en charge ces prélèvements dans les meilleures conditions.

Enfin, la suspicion d'une dermatose infectieuse incite d'abord à rechercher un agent pathogène à l'aide des prélèvements microbiologiques appropriés, y compris une biopsie pour broyage permettant de mieux détecter une mycobactérie.

La microscopie électronique, nécessitant une fixation immédiate en glutaraldéhyde, a des indications diagnostiques limitées en pratique à quelques génodermatoses.

## Examen mycologique en dermatologie

**L**es mycoses, situées au premier rang des infections cutanées, représentent une pathologie fréquemment évoquée en pratique dermatologique. Mais porter un diagnostic clinique est souvent difficile, car plusieurs affections cutanées peuvent se présenter sous un même aspect sémiologique alors qu'elles nécessiteront des traitements différents, voire antagonistes.

L'examen mycologique devrait être pratiqué chaque fois que le diagnostic d'une mycose cutanée ou muqueuse est évoqué au même titre souvent que d'autres pathologies comme étant l'étiologie possible des symptômes et des lésions cliniques qui ont amenées le patient en consultation. Deux circonstances cliniques au moins exigent de pratiquer la réalisation d'un examen mycologique : les lésions squameuses du cuir chevelu de l'enfant et de la femme et les onychopathies. En cas de suspicion de teigne du cuir chevelu, selon la loi, l'enfant ne peut retourner à l'école qu'avec un certificat attestant la mise en route d'un traitement adapté qui, en pratique, justifie un antifongique systémique. La moitié des onychopathies ne sont pas d'origine fongique et ne justifient pas de traitement systémique prescrit le plus souvent pour traiter une onychomycose.

Au sein même des mycoses cutanées, le choix thérapeutique dépend de l'agent fongique responsable. Certains médicaments antifongiques sont actifs sur certains champignons et ne le sont pas sur d'autres. De plus, identifier l'espèce anthropophile, zoophile ou tellurique, permet une meilleure approche épidémiologique et une meilleure prévention des récurrences.

Un certain nombre d'"échecs thérapeutiques" ne sont dus qu'à une erreur diagnostique après prescription d'un traitement erroné sur le seul aspect clinique ou à choix de médicament inadapté au champignon causal.

L'examen mycologique doit principalement répondre à deux questions :

- Les lésions cutanées constatées par le clinicien sont-elles ou ne sont-elles pas l'expression d'une mycose ?
- S'il s'agit bien d'une dermato-mycose quel est le champignon responsable ? quel dermatophyte ? quelle levure ? quelle moisissure ?

C'est un examen peu traumatisant, et d'un coût raisonnable, mais pour être informatif il doit être réalisé dans de bonnes conditions.

Il comporte plusieurs étapes. La réalisation du prélèvement est l'étape la plus importante, car sa qualité conditionne la qualité de l'ensemble de l'examen mycologique. L'échantillon prélevé fait ensuite l'objet d'un examen direct et d'une culture.

Le rendu de l'examen mycologique tient compte des différentes étapes après vérification d'une concordance parfaite entre elles.

### Conditions requises pour la réalisation d'un examen mycologique

Il doit être fait si possible avant la mise en route de tout traitement antifongique ou bien à distance si celui-ci a été débuté. La fenêtre thérapeutique sera de 4 semaines si le patient à appliquer un antifongique local ou s'il a pris de la griséofulvine et de 3 mois si il a appliqué une solution filmogène pour les ongles ou s'il a pris de la terbinafine. Le jour de l'examen patient doit faire sa toilette avec un savon neutre.

L'examen doit être fait par un préleveur expérimenté afin que le prélèvement soit bien effectué dans la zone lésionnelle où le champignon est encore vivant.

Un interrogatoire préalable précisera si le patient a vécu en zone tropicale, s'il a des contacts avec des animaux, s'il pratique des sports..., tous ces renseignements peuvent être une aide précieuse pour le biologiste dans l'interprétation des résultats.

### La technique du prélèvement et l'examen en lampe de Wood

Avant de pratiquer le prélèvement, un examen avec une lampe de Wood émettant des rayons ultraviolets peut être utile à condition qu'aucun topique émettant une fluorescence n'ait été appliqué sur la zone examinée. C'est ainsi que peuvent être observées une fluorescence jaune-vert des cheveux dans une teigne microsporique, une fluorescence jaunâtre lors d'un pityriasis versicolor ou bien une fluorescence rose-corail s'il s'agit d'un érythrasma, infection due à des corynébactéries, qui représente un diagnostic différentiel fréquent des dermatophytoses et des candidoses des plis.

La technique du prélèvement est un geste primordial qui dépend de l'aspect clinique des lésions et de leur siège. L'ensemble du tégument doit être examiné et chaque lésion différente par son siège ou son aspect clinique sera prélevée individuellement. Une quantité suffisante d'échantillon doit être obtenue pour réaliser l'examen direct et la culture.

Toutes les lésions squameuses ou squamo-croûteuses des plis, de la peau glabre sont prélevées par grattage au niveau

de la zone active figurée par la bordure extensive. Si les lésions sont suintantes, elles sont prélevées par écouvillonnage. Si la lésion est sur une zone pileuse (cuir chevelu, barbe, cuisse...), le grattage est réalisé sur la zone alopecique squameuse ou squamo-croûteuse. En cas d'obtention insuffisante de poils ou de cheveux parasités par grattage, ceux-ci sont prélevés à la pince à épiler. Le prélèvement d'une onychomycose latéro-distale s'effectue à la jonction ongle sain-ongle malade par grattage du matériel friable du lit de l'ongle après découpage de la tablette jusqu'à cette zone. S'il s'agit d'une leuconychie, le prélèvement se fait au sein même de la zone blanche. En cas de périonyxis associé à l'onyxis, un raclage est effectué sous le repli sus-unguéal. Quelle que soit la lésion, si il y a émission de pus, celui-ci est prélevé avec un écouvillon. Les lésions des muqueuses (bouche, vagin) sont prélevées à l'écouvillon après grattage de la zone atteinte.

En cas de lésion sous-cutanée dermo-hypodermique, seule une biopsie large et profonde est utile et nécessaire pour isoler l'agent fongique. Elle est partagée en deux parties, une pour l'examen mycologique et l'autre pour l'examen anatomo-pathologique. Ce dernier confirme l'envahissement tissulaire grâce aux colorations spécifiques des champignons : coloration argentique de Gomori-Grocott et coloration par le PAS (*periodic acid Schiff*).

Le diagnostic de pityriasis versicolor se fait par le simple examen direct au microscope d'un ruban adhésif transparent qui a été collé sur la lésion après léger grattage de celle-ci. La culture mycologique n'a aucun intérêt dans ce cas.

## L'examen mycologique comporte 2 temps : un examen direct et une culture

### L'EXAMEN DIRECT DU MATÉRIEL PRÉLEVÉ

Cet examen en visualisant les éléments fongiques présents dans le matériel prélevé confirme le diagnostic d'infection fongique et peut orienter vers un type de mycose, mais il ne permet pas de nommer l'espèce responsable. Son résultat est transmis le jour même lorsqu'il peut être utile de débiter rapidement le traitement comme dans une teigne du cuir chevelu, une lésion de la peau glabre, une dysidrose plantaire, une candidose cutanée...

Après dissociation des squames et fragments d'ongles dans la potasse aqueuse à 30 p. 100 ou dans une solution de noir chlorazol, entre lame et lamelle, l'examen direct permet de visualiser les filaments septés, réguliers d'un dermatophyte, les filaments septés plus grossiers et irréguliers, formant des vésicules, d'une moisissure, les pseudofilaments et les blastospores d'un *Candida* (fig. 1, 2).

Après éclaircissement des cheveux et des poils dans du chloral-lactophénol, l'examen précise le type de parasitisme pileux (fig. 3).

Après avoir collé sur une lame le ruban adhésif transparent pour recherche de *Malassezia*, le diagnostic de pityriasis versicolor pourra être confirmé sur la présence de filaments

courts et épais et de blastospores groupées en grappes de raisin (fig. 4).

### LA CULTURE

Elle s'effectue sur les milieux gélosés de Sabouraud avec antibiotiques pour limiter le développement des bactéries et additionnés ou non de cicloheximide pour limiter la pousse de moisissures contaminantes dont la croissance plus rapide gênerait le développement des colonies des champignons habituellement pathogènes. S'il s'agit d'une levure, les colonies sont identifiables en quelques jours. S'il s'agit d'un dermatophyte, le résultat n'est rendu qu'au bout de 3 semaines, délai nécessaire à l'identification des colonies de *Trichophyton rubrum* qui est l'espèce responsable de plus de 90 p. 100 des dermatophytoses. Quelques espèces de dermatophytes poussent en 2 semaines, d'autres nécessitent plus de 3 semaines. Si les examens macroscopique et microscopique des colonies ne permettent pas l'identification du champignon, les colonies sont repiquées sur des milieux spéciaux qui favorisent la fructification du champignon ou l'émission d'une pigmentation spécifique.

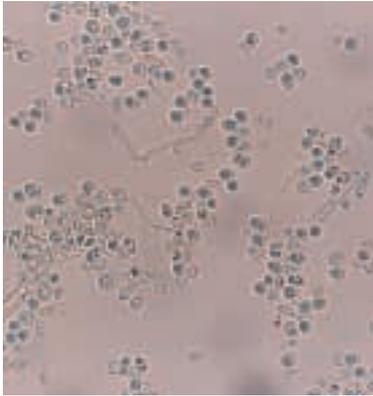
## Interprétation de la feuille de résultat

L'interprétation du résultat se fait sur l'ensemble des données : aspect clinique des lésions, résultat de l'examen direct et résultat de la culture. Toute discordance entre ces données nécessite une réflexion : il faut parfois reprendre les différentes étapes techniques : refaire l'examen direct s'il est négatif, réensemencer le matériel ou parfois renouveler le prélèvement.

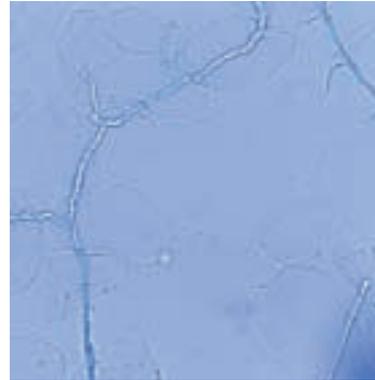
Si l'examen direct montre des filaments réguliers septés et qu'un dermatophyte est isolé en culture : il s'agit d'une dermatophytose quelque soit l'origine du prélèvement, peau ou ongle (fig. 2).

Pour un diagnostic de teigne du cuir chevelu, la présence ou non d'une fluorescence, le type de parasitisme pileux, le dermatophyte identifié et le contexte épidémiologique (contact avec un animal, famille émigrée de zone endémique...) doivent être en totale concordance.

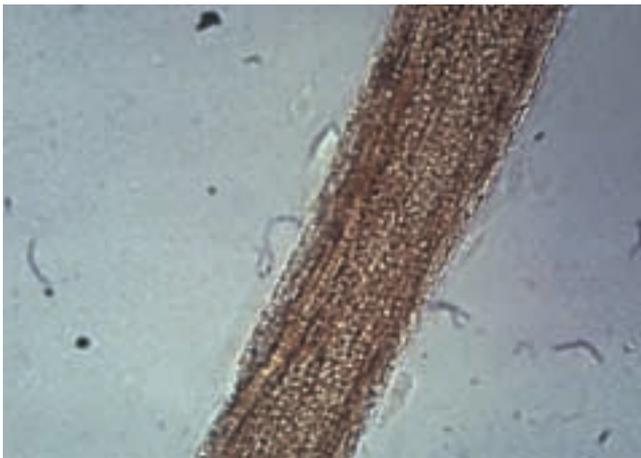
Si *Candida albicans* est isolé à partir de tous les points d'ensemencement sur les milieux de culture et que l'examen direct montre des pseudo-filaments et des blastospores, c'est une infection candidosique, quel que soit le site prélevé, peau, ongle, muqueuse (fig. 1). *Candida albicans*, saprophyte du tube digestif et du vagin, est absent de la peau saine. Par contre, d'autres espèces de *Candida*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*..., présentes sur la peau saine peuvent venir coloniser une peau lésée (lésion d'eczéma, de psoriasis...) ou une onychopathie (traumatique, psoriasique...). Si l'examen direct ne montre que des levures et qu'il n'y a pas de pseudo-filament, quelle que soit la quantité de colonies observée sur les milieux de culture, le *Candida* sp n'est pas responsable des lésions cutanées observées ou de l'onychopathie qui relèvent d'une autre étiologie.



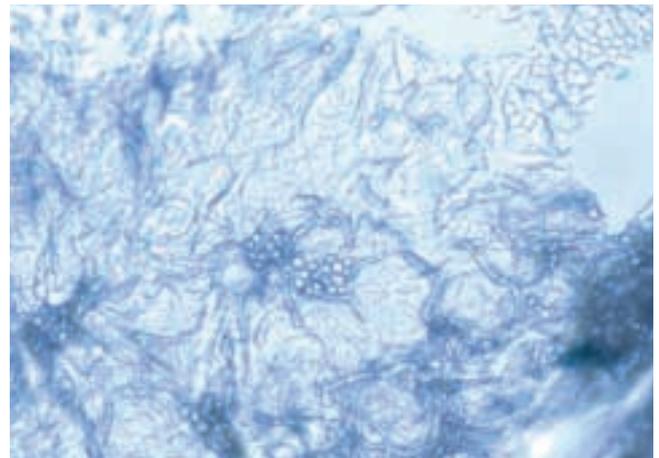
**Fig. 1.** Candidose  
Examen direct : pseudofilaments et blastospores  
Culture : colonies de levures : *Candida albicans*



**Fig. 2.** Dermatophytose  
Examen direct : filaments mycéliens septés, réguliers  
Culture : colonies de *Trichophyton rubrum*



**Fig. 3.** Teigne du cuir chevelu  
Examen direct : parasitisme endothrix



**Fig. 4.** Pityriasis versicolor  
Test à la cellophane adhésive : filaments courts et blastospores groupés en grappes de raisin.

## Recherche de sarcopte

**S***arcoptes scabiei* var. *hominis* est un acarien ectoparasite humain obligatoire responsable de la gale. Comme de nombreuses autres dermatoses, la gale se caractérise avant tout par un prurit diffus à recrudescence nocturne. Cette infection parasitaire est contagieuse et responsable d'épidémies familiales ou au sein de communautés (maisons de retraite, hôpitaux...).

Porter le diagnostic de gale implique non seulement de traiter le patient, mais aussi son entourage, et de prendre des mesures de désinfection de l'environnement. Ces mesures thérapeutiques et de prévention souvent lourdes à mettre en place, imposent un diagnostic de certitude.

### La gale : symptomatologie

Les lésions cutanées présentes au cours de la gale sont de 2 types : des lésions non spécifiques et des lésions spécifiques hébergeant le sarcopte.

Les lésions non spécifiques sont secondaires au prurit généralisé. Il s'agit d'un prurigo sans localisation particulière, pouvant se surinfecter.

La lésion spécifique, ou sillon scabieux (*fig. 1*), est une petite lésion sinueuse de quelques millimètres correspondant au trajet de la femelle sarcopte fécondée dans la couche cornée de l'épiderme.



Fig. 1. Sillon scabieux

Dans des formes évoluant depuis plusieurs mois, il peut se constituer un nodule fibreux autour de l'acarien (nodule scabieux).

### Le prélèvement

Le prélèvement doit être effectué au niveau des éléments spécifiques (sillon, nodule) que l'on recherchera avec la plus grande attention. Ils siègent le plus souvent dans les zones où le revêtement cutané est le moins épais : espaces interdigitaux, face antérieure des poignets, ombilic, aisselles, mamelon, organes génitaux externes chez l'homme. Chez le nourrisson, les lésions spécifiques sont volontiers vésiculopustuleuses et siègent avant tout sur les paumes et les plantes.

La mise en évidence du sarcopte est difficile et nécessite un personnel expérimenté. Il se fait par ouverture et raclage du sillon à l'aide d'un vaccinostyle. Le produit obtenu est examiné au microscope (objectif x 10) entre lame et lamelle après éclaircissement dans une solution de noir chlorazol ou de chloral lactophénol.

L'observation de l'acarien femelle ou d'un stade antérieur du cycle parasitaire (œuf, nymphe...) confirme le diagnostic de gale (*fig. 2, 3*).

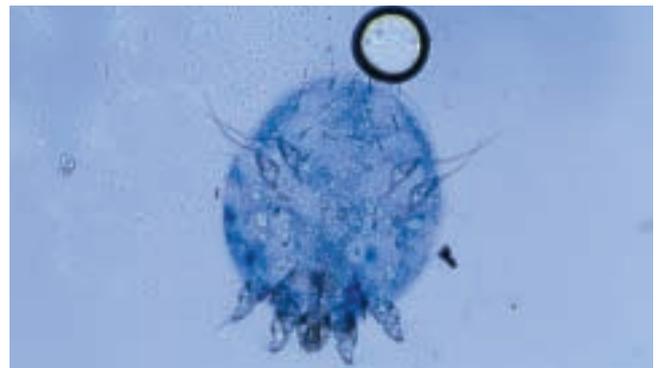


Fig. 2. Sarcopte femelle adulte

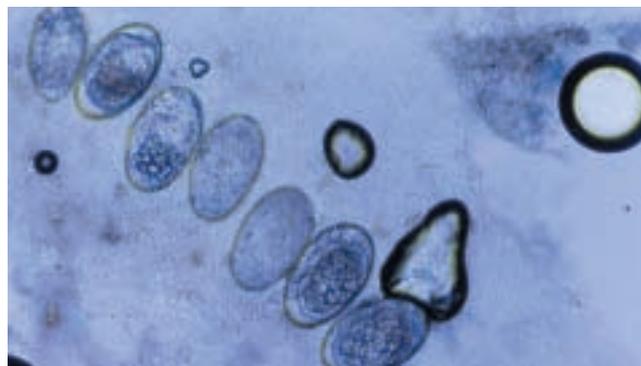


Fig. 3. Chapelet d'œufs de sarcopte à différents stades de maturation

## Examen bactériologique

### Examen bactériologique de base des prélèvements cutanés

#### TYPES DE LÉSIONS

##### *Lésion superficielle fermée*

Abcès, furoncle, anthrax, panaris, sycosis, phlyctène, bulle, vésicule, pustule, onyxis, acné, folliculite.

##### *Lésion superficielle ouverte*

Impétigo, suppuration ( $\pm$  croûte), périonyxis, brûlure, escarre, plaie ulcérée exsudative, mal perforant plantaire (diabète, lèpre), lésion fistuleuse, hidrosadénite suppurative, intertrigo inter-orteils, syndrome de Lyell.

##### *Lésion profonde (T3)*

Hypodermite, érysipèle, cellulite, gangrène gazeuse, granulome hypodermique.

Maladie transmise par les animaux (brucellose, maladie des griffes du chat, maladie de Lyme, pasteurellose, rouget du porc, tularémie).

#### MODE DE PRÉLÈVEMENT

##### *Lésion superficielle fermée*

Nettoyer la surface à l'alcool à 70°C.

Prélèvement.

- Lésion fluctuante :

Aspirer le pus au travers de la peau à la seringue avec une aiguille introduite dans le foyer infectieux. Si le volume du prélèvement est faible, ajouter quelques gouttes de sérum physiologique stérile à l'aiguille et décharger le contenu de la seringue dans un tube stérile.

- Acné ou folliculite :

Ouvrir une lésion folliculaire avec la pointe d'un vaccinostyle et prélever la sécrétion folliculaire à l'aide d'un écouvillon fin. Décharger le prélèvement dans un tube à hémolyse stérile contenant quelques gouttes de sérum physiologique stérile quand la recherche de bactéries anaérobies strictes est inutile.

##### *Lésion superficielle ouverte*

Nettoyer le pourtour de la lésion à l'alcool à 70°C.

Éponger la plaie avec une compresse ou un écouvillon stérile (selon la taille) humecté de sérum physiologique.

Prélèvement.

– Exsudat ou pus : aspirer avec une seringue montée d'un cathlon.

– Exsudat peu abondant : frotter un écouvillon dans la lésion contre le bord.

– Particules purulentes au bord de la lésion : prélever à la curette.

Décharger le prélèvement dans un tube stérile standard contenant quelques gouttes de sérum physiologique stérile quand la recherche de bactéries anaérobies strictes est inutile.

L'écouvillon doit être introduit dans un tube Portagerm aérobie. Seuls staphylocoques et streptocoques  $\beta$  hémolytiques se conservent sur un écouvillon sec.

##### *Lésion profonde*

Nettoyer la surface à l'alcool à 70°C.

Deux types de prélèvements sont possibles :

– injection dans la lésion, à l'aide d'une seringue et d'une aiguille fine, d'1 ml de sérum physiologique stérile et réaspiration du liquide.

- biopsie par punch biopsie.

Déposer le prélèvement dans un tube stérile standard, sauf en cas de recherche de bactéries anaérobies strictes.

#### RECHERCHE DE BACTÉRIES ANAÉROBIES STRICTES

Les bactéries anaérobies strictes ne peuvent survivre en présence d'air.

Prélèvement.

– Introduire le prélèvement à l'aiguille dans un tube de conservation de type Portagerm anaérobie.

– Déposer le pot contenant la biopsie dans un sachet hermétique contenant un réducteur de l'air.

#### ACCOMPAGNEMENT DU PRÉLÈVEMENT - TRANSPORT AU LABORATOIRE

Préciser le site anatomique, le contexte clinique, l'existence d'une antibiothérapie. Préciser la demande de culture anaérobie stricte et la recherche d'une espèce bactérienne particulière.

Le transport au laboratoire doit être rapide ou le prélèvement déposé à 4°C pour une durée inférieure à 24 h.

#### ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE DE BASE

*Frottis coloré au Gram et au May Grunwald Giemsa*

Polynucléaires : abondance.

Bactéries : morphologie, coloration de Gram, abondance, groupement (amas, chaînettes).

### Culture

Milieux de culture de base gélose au sang, gélose au sang cuit. Milieux sélectifs selon l'aspect des bactéries au Gram, ou selon l'indication.

- Staphylocoques : milieu de Chapman.
- Bacilles Gram- : milieu de Drigalski.

Incubation à 37°C, les milieux aérobie 18 h à 36 h, les milieux anaérobies 5 jours.

Un antibiogramme (étude de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques) est réalisé systématiquement.

### CULTURE DE BACTÉRIES ANAÉROBIES

La culture est faite sur des milieux riches en atmosphère désoxygénée. Les colonies apparaissent au bout de plusieurs jours. Elles sont en général petites, parfois à la limite de la visibilité, comparativement à celles de staphylocoque.

### CAS D'EXAMEN BACTÉRIOLOGIQUE NÉGATIF

#### Rôle d'une antibiothérapie préalable au prélèvement

La bactérie responsable de l'infection est incapable de se multiplier *in vitro* même si l'antibiotique est inefficace *in vivo*.

#### Infection disséminée

Des hémocultures (culture du sang en milieu liquide dans un flacon contenant un bouillon de culture) doivent être réalisées, et peuvent permettre de trouver la bactérie pathogène.

#### Examen sérologique, diagnostic indirect

Dans certaines infections, des anticorps spécifiques sont détectés dans le sérum et permettent un diagnostic sérologique :

- de la brucellose par le sérodiagnostic de Wright, alors que *Brucella melitensis* est devenu indétectable dans les tissus,
- de la maladie des griffes du chat par la sérologie de *Bartonella*, en complément du test de biologie moléculaire,
- de la maladie de Lyme due à *Borrelia burgdorferi*,
- de la syphilis (*Treponema pallidum*), TPHA, VDRL.

### Examen bactériologique à la recherche de mycobactéries

Le genre *Mycobacterium* se divise en de nombreuses espèces. Les mycobactéries ne se colorent pas au Gram et ne poussent pas sur milieux de bactériologie de base.

La principale mycobactérie pathogène est *Mycobacterium tuberculosis*, ou bacille de Koch (BK humain). Parmi les autres mycobactéries, dites atypiques, certaines sont responsables d'infection spécifique, telle *Mycobacterium marinum* responsable du granulome cutané après inoculation dans une piscine ou dans l'eau d'un aquarium contaminé.

### INDICATION

Affection chronique : suppuration, granulome, lésion fistulisée, abcès froid, adénite.

La recherche de mycobactérie doit être précisée.

### PRÉLÈVEMENT

Le prélèvement est constitué soit de pus prélevé à la seringue, soit d'une biopsie cutanée. La recherche ne peut se réaliser à partir d'un écouvillon ! Si un examen bactériologique classique est également demandé, faire 2 prélèvements séparés, la recherche de mycobactéries étant faite indépendamment.

Les mycobactéries sont des bactéries aérobies. Le prélèvement peut être entreposé 24 h à 4°C avant analyse.

### ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE

Frottis coloré au Ziehl ou à l'auramine à la recherche de BAAR (bacilles acido-alcoolo-résistants) (fig. 1).

Le prélèvement est mis en culture sur milieu spécial : milieu solide de Lowenstein incubé 3 mois, milieu liquide 7H9 incubé 2 mois. L'espèce est identifiée et la sensibilité testée *in vitro* aux antibiotiques spécifiques des mycobactéries, isoniazide, rifampicine, éthambutol, pyrazinamide.

### Recherche de bactéries par biologie moléculaire

#### INDICATION

Suspicion d'infection par une bactérie non cultivables au laboratoire.

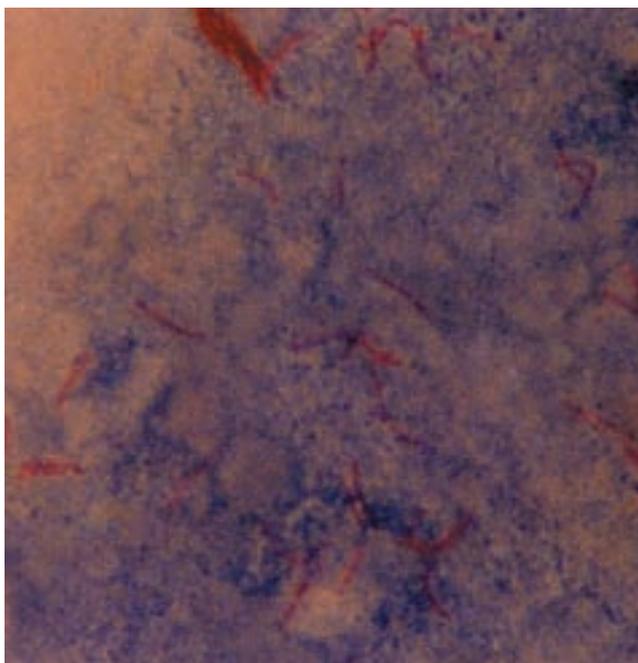


Fig. 1. Broyat de biopsie coloré au Ziehl  
Présence de bacilles acido-alcoolo résistants (BAAR)

Maladie de Lyme, suivant une morsure de tique infectée par *Borrelia burgdorferi*.

Maladie des griffes du chat, suivant griffade ou morsure de jeune chat infecté par une *Bartonella*...

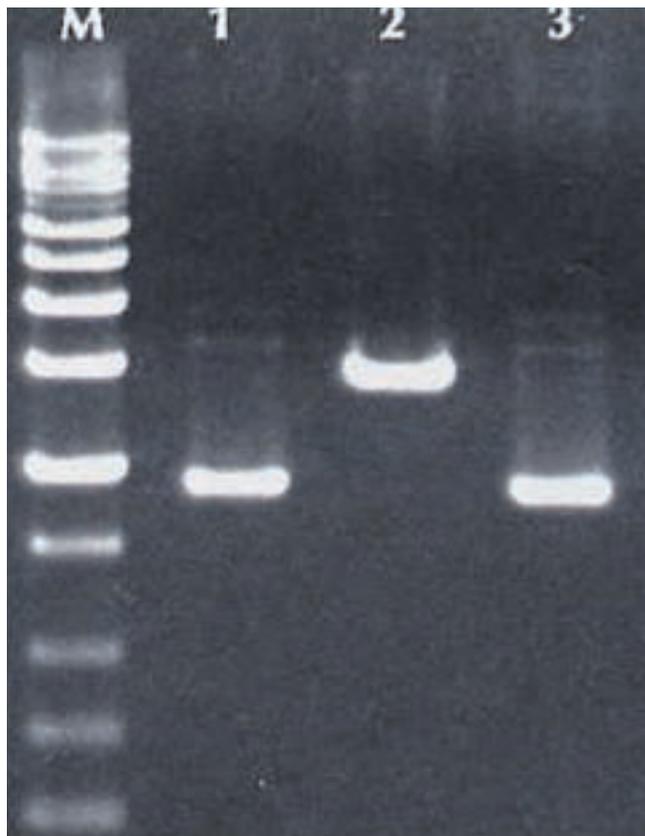
#### PRINCIPE DE LA RÉALISATION

Un ou plusieurs gènes spécifiques de la bactérie sont recherchés par amplification génique et migration du produit d'amplification sur gel d'électrophorèse en présence de témoins positif et négatif (fig. 2).

### Protocoles d'étude de la colonisation cutanée et muqueuse

#### PROTOCOLES

- 1 - Carte cutanée bactérienne.
- 2 - Recherche de gîtes staphylococciques.
- 3 - Étude de la colonisation par des bactéries d'infection nosocomiale.



**Fig. 2.** Identification bactérienne par migration du produit d'amplification génique sur gel d'électrophorèse  
1 - témoin positif  
2 - témoin négatif  
3 - gène présent  
M - échelle de poids moléculaire

#### INDICATIONS

##### Carte cutanée

Patient ayant une maladie entraînant une desquamation cutanée intense, mycosis fongicoïde, érythème polymorphe, syndrome de Lyell, brûlé...

##### Recherche de gîtes staphylococciques

Furonculose à répétition. Indication à traiter un gîte orificiel ou localisé aux plis cutanés.

##### Recherche de la colonisation par des bactéries nosocomiales

Patient entrant dans un service hospitalier après plusieurs séjours hospitaliers de court ou de long séjour, ou patient entrant dans un service de soins intensifs.

Des bactéries résistantes aux antibiotiques sont recherchées : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), entérobactérie à  $\beta$  lactamase à spectre élargi, *Acinetobacter baumannii*.

Leur présence indique d'isoler le patient pour éviter la transmission de ces bactéries à d'autres patients.

#### MODE DE PRÉLÈVEMENT ET CULTURE

##### Carte cutanée

Une empreinte de la peau est faite avec un tampon recouvert d'un carré de vinyle sur un côté. Le tampon est appliqué successivement sur plusieurs boîtes de culture contenant des milieux gélosés spécifiques, gélose pour culture des bacilles Gram- et gélose pour culture des bactéries Gram+.

##### Recherche de gîtes staphylococciques

Des écouvillonnages des narines, des aisselles, des aines, et d'éventuels autres sites (anus, ombilic) sont réalisés après humidification des écouvillons par du sérum physiologique. Les écouvillons sont recapuchonnés. Au laboratoire, ils sont mis en culture sur milieu de Chapman.

##### Recherche de la colonisation par des bactéries nosocomiales

Des écouvillonnage des narines, des aines, des aisselles, de l'anus sont réalisés après humidification des écouvillons.

Les milieux de culture sont adaptés à la recherche de bactéries résistantes aux antibiotiques :

a) *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (pénicilline M anti-staphylococcique) (SARM),

b) *Klebsiella pneumoniae* et autres entérobactéries porteuses d'un gène de  $\beta$  lactamase à spectre élargi induisant une résistance à la plupart des  $\beta$  lactamines (pénicillines et céphalosporines) et transférable entre entérobactéries d'espèce différente,

c) *Acinetobacter baumannii*.

Un prélèvement sur écouvillon à partir de chaque site suffit : le prélèvement est directement ensemencé sur milieux de culture en boîte de Pétri et incubé 18 h à 37°C.

## RÉSULTATS

*Carte cutanée*

Estimation semi-quantitative de l'abondance des colonies apparues sur le carré ayant reçu l'emprunte de chaque site. Identification et antibiogramme de *Staphylococcus aureus*, streptocoque  $\beta$  hémolytique, entérobactérie, *P. aeruginosa*...

*Recherche de gîtes staphylococciques*

Identification et antibiogramme de *Staphylococcus aureus*.

*Recherche de la colonisation par des bactéries nosocomiales*

Identification et antibiogramme des SARM, des entérobactérie à  $\beta$  lactamase à spectre élargi, et des *Acinetobacter*. L'incidence des SARM prédomine largement sur celle des 2 autres groupes recherchés.

## Tests allergologiques cutanés : immédiats et retardés

### Tests d'hypersensibilité immédiate : les pricks-tests

Les pricks-tests démontrent la présence d'IgE spécifiques vis-à-vis d'un allergène porté par un mastocyte cutané. Lorsque l'allergène est présent, le mastocyte est activé et libère ses médiateurs vaso-actifs (histamine...) responsables d'œdème, d'érythème et de prurit (triade de Lewis). La réaction commence en 5 minutes et devient maximum en 20 minutes.

La triade de Lewis se produit en cas de réaction antigènes/anticorps et aussi en cas d'histamino-libération directe par le phosphate de codéïne par exemple ou par l'injection d'histamine dans le derme.

– Le matériel à usage unique utilise une pointe sèche de quelques millimètres, en plastique la plupart du temps, qui permet la puncture à travers l'allergène appliqué sur une peau tendue. La zone testée est, en règle générale, la face antérieure de l'avant-bras ou le dos.

– Il n'y a pas de batterie standard d'allergènes. Ceux-ci sont des extraits commerciaux (acariens, végétaux, phanères animales) standardisés.

– La réactivité de la peau est testée par deux témoins positifs (histamine et phosphate de codéïne) et un témoin négatif (liquide de dilution des allergènes).

– Après 15 minutes, les tests sont essuyés et un test positif se traduit par l'apparition d'une papule, d'un érythème en périphérie et de prurit. C'est la mesure de la papule et sa comparaison au témoin qui permet d'estimer la positivité du test d'autant que s'y associe l'érythème périphérique.

– L'enquête allergologique ne s'arrête pas à la découverte d'un test positif. Il faut, si possible, confirmer cette positivité (dosage *in vitro* des IgE spécifiques). Il faut surtout déterminer la pertinence de ce test positif par confrontation à l'histoire clinique du patient, voire par tests de provocation.

### Tests d'hypersensibilité retardée : tests épicutanés (patch-tests)

Le principe de ces tests est de reproduire la lésion d'hypersensibilité retardée, c'est-à-dire érythème et vésiculation (eczéma), par une réintroduction de l'allergène sur la peau. Ces tests sont effectués après un interrogatoire minutieux qui a recensé les thérapeutiques utilisées, les produits d'hygiène et cosmétiques, les occupations professionnelles et extraprofessionnelles... Le patient doit répondre à certaines conditions : pouvoir être revu à 48, voire 72 h, pour la lecture des tests, et avoir une bonne immunité cellulaire, notamment absence de traitement par corticothérapie générale, immunosuppresseurs...), tandis que le dos, siège de pose habituelle des tests, ne doit pas être le siège d'une dermatose évolutive.

– Le matériel utilise un patch-test, c'est-à-dire un disque support de l'allergène, associé à une rondelle de protection isolante et occlusive et un adhésif non réactogène. Il existe des variantes, notamment les photos patch-tests pouvant être irradiés en UVA ou en lumière polychromatique pour dépister une photo-sensibilisation. Les tests sont posés sur le dos, après avoir supprimé tout traitement pouvant interférer avec la lecture (antihistaminiques depuis au moins une huitaine de jours, corticothérapie locale ou générale). Les patch-tests utilisent les allergènes standardisés (batterie européenne) les plus fréquents ou des allergènes spécialisés en fonction de la profession.

– La lecture, après 48, voire 72 h (si les dermocorticoïdes sont testés) doit exiger un aspect d'eczéma avec prurit, érythème, œdème, vésicules, car il faut différencier une réaction de sensibilisation d'une simple réaction d'irritation.

– La seule preuve de la responsabilité de l'allergène dans la symptomatologie du malade est apportée par l'épreuve d'éviction de cet allergène qui permet la guérison. En effet, un test positif peut ne pas correspondre à l'histoire actuelle du malade et témoigner d'une autre sensibilisation non responsable du tableau.