

Autoanticorps et autoantigènes de la peau

René-Louis HUMBEL, *Président du GEAI*
Laboratoire de Biochimie et Immunopathologie - Centre Hospitalier de Luxembourg

Les maladies auto-immunes spécifiques de la peau et des muqueuses sont essentiellement représentées par les dermatites bulleuses appelées pemphigus (du grec *pemphis*, qui veut dire bulle ou ampoule) et les pemphigoïdes. Ces affections ont été décrites dès la fin du XIX^e siècle, certaines plus récemment. Mais ce n'est que dans les années 60 que leur origine auto-immune a été démontrée, et ceci grâce à la mise en évidence d'anticorps anti-peau dans le sérum des malades [1]. Deux grands groupes d'anticorps sont définis [2]. Ceux du premier groupe, appelés anti-substance intercellulaire (anti-SIC), se fixent à la surface des kératinocytes et entraînent une perte de la cohésion intercellulaire provoquant la formation de bulles intra-épidermiques. Ces affections constituent le groupe des pemphigus. Les anticorps du second groupe sont dirigés contre la jonction dermo-épidermique et sont couramment appelés anti-membrane basale (ou anti-ZMB : zone de la membrane basale). Ils provoquent la formation de bulles sous-épidermiques. Les maladies correspondantes sont les pemphigoïdes.

Le groupe des pemphigus comporte diverses entités, le pemphigus vulgaire dans lequel prédominent souvent des lésions buccales, le pemphigus foliacé qui est un pemphigus superficiel affectant uniquement la peau, le pemphigus à IgA intra-épidermiques qui est une dermatose vésiculo-pustuleuse chronique, enfin, le pemphigus paranéoplasique avec lésions de la muqueuse buccale et un érythème polymorphe grave. À chacune de ces entités correspondent des autoanticorps particuliers dirigés contre des constituants différents des desmosomes.

Le groupe des pemphigoïdes comporte la pemphigoïde bulleuse caractérisée par des bulles survenant sur une base érythémateuse et un prurit, la pemphigoïde cicatricielle affectant de façon élective les muqueuses de la bouche et la conjonctive avec formation ultérieure de cicatrices atrophiques, la pemphigoïde gravidique aussi appelée *herpes gestationis*, qui est une dermatose prurigineuse de la grossesse et du *post-partum*, l'épidermolyse bulleuse acquise caractérisée par la formation de bulles mécaniques provoquées par un frottement et siégeant préférentiellement sur les extrémités, enfin, la dermatose à IgA linéaire d'aspect très polymorphe avec apparition de bulles de taille variable et qui guérissent sans laisser de cicatrices. Ces maladies se caractérisent également par l'existence d'autoanticorps qui se fixent au niveau des hémidesmosomes et des filaments d'ancrage de la jonction dermoépidermique. La dermatite herpétiforme se caractérise par des lésions vésiculeuses rappelant celle de l'herpès. Souvent associée à la maladie cœliaque, elle s'accompagne en général des différents autoanticorps qui caractérisent l'intolérance au gluten (anti-endomysium, anti-transglutaminase tissulaire, anti-réticuline), et parfois de dépôts intradermiques d'IgA, mais aucun anticorps dirigé contre une structure de la peau n'a été mis en évidence.

(suite page 2)

SOMMAIRE

- ▶ Autoanticorps et autoantigènes de la peau page 1
- ▶ Les dermatoses bulleuses auto-immunes page 5
- ▶ Méthodes de détection des autoanticorps associés aux dermatoses bulleuses auto-immunes page 9
- ▶ Étude du GEAI : Anticorps anti-fuseau mitotique page 12
- ▶ Les autoanticorps anti-parathyroïde page 17

Les autoanticorps présents dans le sérum des patients souffrant des maladies bulleuses autoimmunes sont dirigés contre des structures de l'épiderme, de la jonction dermoépidermique, de la membrane basale ou des filaments d'ancrage du derme (*Tableau 1*).

Les cellules épithéliales de la peau sont soudées les unes aux autres par des jonctions membranaires appelés desmosomes [3]. Le desmosome (*Figure 1*) consiste en deux plaques cytoplasmiques symétriques appartenant à deux cellules adjacentes et une région centrale appelée desmoglée qui est prise en sandwich entre les deux plaques. Les filaments intermédiaires du cytosquelette, en particulier les kératines 5 et 14, s'attachent sur cette plaque. La plaque renferme un groupe de protéines non glycosylées, les plakines, comportant la plakoglobine, la desmoplakine, la plectine (ou HD1), l'envoplakine et la périplakine. Ces protéines sont la cible des anticorps présents dans le sérum des patients souffrant de pemphigus paranéoplasique. La desmoglée est formée de glycoprotéines fibreuses transmembranaires, les cadhérines. Ces protéines tirent leur nom de leur dépendance au calcium pour assurer l'adhérence intercellulaire. Elles comprennent les desmogléines et des desmocollines qui se fixent à la plakoglobine et se prolongent dans l'espace intercellulaire. Il existe au moins trois isoformes de desmogléine (Dsg1, Dsg2, Dsg3) et de desmocolline (Dsc1, Dsc2, Dsc3). La desmogléine 3 est abondamment exprimée dans l'épithélium de la muqueuse orale et la couche suprabasale de l'épiderme. La desmogléine 1 est surtout exprimée dans l'épiderme superficiel, moins dans la muqueuse orale [4]. Dans le pemphigus vulgaire, les anticorps réagissent surtout avec la desmogléine 3, avec pour conséquence une atteinte préférentielle de la muqueuse orale. Lorsque l'activité de ces anticorps s'étend à la desmogléine 1, il s'y associe une acantholyse au niveau de l'épiderme entraînant la formation de bulles. Dans le pemphigus foliacé, les anticorps sont uniquement dirigés contre la desmogléine 1, entraînant une atteinte exclusive de la peau. Les anticorps réagissant avec la desmocolline 1 (et souvent 2) sont retrouvés dans la pustulose à IgA intraépidermique. Dans le pemphigus vegetans, variant clinique rare du pemphigus vulgaire, deux autres antigènes cibles ont récemment été identifiés : la pemphaxine [5] et le récepteur $\alpha 9$ de l'acétylcholine [6]. Ces deux molécules sont des récepteurs de l'acétylcholine exprimés à la surface des kératinocytes mais non associés aux desmosomes.

La jonction dermoépidermique assure l'adhésion de l'épiderme au derme [7]. Elle comporte quatre zones distinctes (*Figure 1*) : les hémidesmosomes, la *lamina lucida*, la *lamina densa* et les fibrilles d'ancrage au derme. Ces différentes zones interagissant étroitement entre elles grâce à de nombreuses protéines complexes.

Les hémidesmosomes se situent au niveau de la membrane des kératinocytes basaux. Ils constituent une plaque qui assure l'attachement aux filaments de kératine des cellules de l'épiderme ainsi que l'ancrage de ces cel-

lules à la lame basale par connection avec les filaments d'ancrage. La plectine est une protéine importante de la plaque interne des hémidesmosomes. Elle s'associe directement avec le cytosquelette grâce à l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$. Cette intégrine, particulière aux hémidesmosomes, est reliée au réseau de filaments du cytosquelette (en particulier les kératines 5 et 14) et arrime la plaque à la laminine 5 (ou épiligrine) de la *lamina densa*. Des anticorps contre l'une ou l'autre chaîne de l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ sont retrouvés dans certaines formes de pemphigoïde cicatricielle (pemphigoïde orale ou pemphigoïde oculaire). La laminine 5 est la cible des anticorps retrouvés dans d'autres cas de pemphigoïde cicatricielle.

La protéine BPAG1 (Bullous Pemphigoid Antigen 1) ou BP230 est une autre protéine présente uniquement dans la plaque interne des hémidesmosomes et faisant partie de la famille des plakines. Elle s'accroche également aux filaments de kératine et à la *lamina lucida*. Enfin la BPAG2 ou BP180 (ou collagène XVII) est une protéine transmembranaire qui s'attache également à la laminine 5. Les protéines BPAG1 et BPAG2 sont la cible des anticorps présents dans le sérum des patients atteints de pemphigoïde bulleuse [8]. La majorité des épitopes reconnus sur la BPAG2 sont localisés dans son domaine juxtamembranaire NC16A. Dans la pemphigoïde de la grossesse, on trouve essentiellement des anticorps anti-BPAG2, dirigés également contre ce domaine. Des IgG anti-BPAG2 ont également été retrouvés dans des pemphigus paranéoplasiques. Chez les patients atteints de dermatose bulleuse à dépôt linéaire d'IgA (LABD : linear IgA bullous dermatosis, ou LAD : linear IgA disease), des autoanticorps de classe IgA reconnaissent un fragment protéolytique de 97/120 kD de la protéine BPAG2, appelé LABD Antigen 1 ou LAD1 ou ladinine.

Les fibrilles d'ancrage sont des structures qui proviennent de la *lamina densa* et pénètrent dans le derme. Elles sont surtout formées de collagène VII. Dans le derme, elles s'associent aux éléments fibreux de la matrice, en particulier au collagène IV. Des anticorps anticollagène VII caractérisent l'épidermolyse bulleuse acquise. Ces anticorps sont parfois des IgA [9] : sur peau clivée, ces dépôts d'IgA sont localisés sur le versant dermique, contrairement à la dermatose bulleuse à IgA linéaire où les IgA sont fixées sur le versant épidermique (LABD Antigen 1). Enfin, récemment des anticorps réagissant avec la chaîne $\alpha 5$ du collagène IV ont été mis en évidence dans le sérum d'un patient associant une maladie bulleuse subépidermique et une insuffisance rénale. Ces anticorps marquent également la membrane basale glomérulaire.

En conclusion, l'identification des cibles antigéniques des autoanticorps a constitué un progrès important pour le diagnostic différentiel des maladies bulleuses autoimmunes. Cependant de nombreuses associations clinico-biologiques rares ont été décrites, et à l'heure actuelle il semble qu'aucun de ces autoanticorps n'ait une spécificité absolue vis-à-vis d'une dermatose donnée.

Tableau 1 / Principaux antigènes cibles dans les maladies auto-immunes de la peau

LOCALISATION	PROTÉINES	PM (kDa)	MALADIES
Desmosomes			
Plaque	Desmoplakine 1	250	Pemphigus paranéoplasique
	Desmoplakine 2	210	
	Envoplakine	210	
	Périplakine	195	
	Plectine (HD1)	500	
Desmoglée	Desmogléine 1	160	Pemphigus foliacé Pemphigus vulgaire Pemphigus paranéoplasique
	Desmogléine 3	130	Pemphigus vulgaire Pemphigus paranéoplasique
	Desmocolline 1	120	Pemphigus à IgA (ou pustulose à IgA)
	Desmocolline 2	110	
Hémidesmosomes			
Plaque	Plectine (HD1)	500	Pemphigus paranéoplasique
	BPAG1	230	Pemphigoïde bulleuse Pemphigoïde cicatricielle Dermatose bulleuse à IgA lin. Pemphigus paranéoplasique
Hémidesmoglée	BPAG2 (collagène XVII)	180	Pemphigoïde bulleuse <i>Herpes gestationis</i> Dermatose bulleuse à IgA lin. Pemphigoïde cicatricielle
	LABD Antigen 1 (ladinine, LAD1)	97/120	Dermatose bulleuse à IgA lin. Pemphigoïde cicatricielle
	Intégrine $\alpha 6 \beta 4$ $\alpha 6$ (CD49f) $\beta 4$ (CD104)	120 220	Pemphigoïde cicatricielle
Filaments d'ancrage	Laminine 5 (épiligrine, kalinine, nicéine)	$\alpha 3$	Pemphigoïde cicatricielle
		$\beta 3$	
		$\gamma 2$	
Fibrilles d'ancrage	Collagène VII	290	Épidermolyse bulleuse acquise Dermatose bulleuse à IgA lin. Pemphigoïde cicatricielle
	$\alpha 1$ domaine NC1	145	

Références

- [1] BEUTNER EH, JORDON RE. Demonstration of skin antibodies in the sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964 ; 117 : 505-10.
- [2] HERTL M. Humoral and cellular autoimmunity in bullous skin disorders. *Int Arch Allergy Immunol* 2000 ; 122 : 91-100.
- [3] COZZANI E, CACCIAPUOTI M, PARODI A, GHOHESTANI R, REBORA A. Desmosomes and their autoimmune pathologies. *Eur J Dermatol* 2000 ; 10 : 255-61.
- [4] ANHALT GJ. Making sense of antigens and antibodies in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 : 763-6.
- [5] NGUYEN VT, NDOYE A, GRANDO SA. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 29466-76.
- [6] NGUYEN VT, NDOYE A, GRANDO SA. Novel human alpha9 acetylcholine receptor regulating keratinocyte adhesion is targeted by Pemphigus vulgaris autoimmunity. *Am J Pathol* 2000 ; 157 : 1377-91.
- [7] BURGESSON RE, CHRISTIANO AM. The dermal-epidermal junction. *Curr Opin Cell Biol* 1997 ; 9 : 651-8.
- [8] YANCEY KB, EGAN CA. Pemphigoid: clinical, histologic, immunopathologic, and therapeutic considerations. *JAMA* 2000 ; 284 : 350-6.
- [9] VODEGEL RM, DE JONG MC, PAS HH, JONKMAN MF. IgA-mediated epidermolysis bullosa acquisita: two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 47 : 191-25.

Les dermatoses bulleuses auto-immunes

Jean SIBILIA, *Service de Rhumatologie,*
Dan LIPSKER, *Clinique Dermatologique, CHU de Strasbourg*

Les dermatoses bulleuses auto-immunes sont un groupe d'affections caractérisées cliniquement par des lésions cutanées (et/ou muqueuses) bulleuses ou parfois vésiculo-pustuleuses et immunologiquement par des autoanticorps qui vont se fixer sur les structures assurant la cohésion de l'épiderme ou de la jonction dermo-épidermique. L'étude immunopathologique de ces affections a d'ailleurs permis de mieux les définir en identifiant pour chaque forme clinique une cible autoantigénique dermique ou épidermique préférentielle. C'est ce démembrement précis qui fait certainement l'originalité des dermatoses bulleuses auto-immunes.

On distingue deux grands groupes :

- 1 ▶ Les dermatoses bulleuses auto-immunes intra-épidermiques (groupe des pemphigus) qui se caractérisent par une perte de cohésion des kératinocytes, résultant généralement de l'altération des desmosomes par les autoanticorps.
- 2 ▶ Les dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques ou jonctionnelles qui se caractérisent par la perte de l'adhésion dermo-épidermique résultant d'une altération d'un composé de la jonction dermo-épidermique.

I/ COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC ET COMMENT CARACTÉRISER LES DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES ?

Le diagnostic repose essentiellement sur leurs caractéristiques cliniques, parfois spécifiques, et sur les analyses histologiques et surtout immunopathologiques. Tous ces éléments sont résumés dans les *tableaux 1 et 2*. Les caractéristiques des autoantigènes cutanés et les méthodes du diagnostic biologique sont détaillées dans les articles suivants.

II/ LES DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES SOUS-ÉPIDERMIQUES

II.1. LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE

Cette affection est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente. Elle touche surtout des sujets âgés, en moyenne de 70 ans, sans prédominance de sexe.

▶ *Signes cliniques*

Le premier signe de la maladie est souvent un prurit diffus associé à des lésions eczématiformes ou urticariennes.



Figure 1 / Bulles tendues sur peau érythémateuse au cours d'une pemphigoïde.

Dans un deuxième temps apparaissent des bulles, souvent de grande taille (0,5 à plusieurs centimètres) à contenu clair. Ces lésions sont assez symétriques, prédominant dans les zones de flexion des membres et la face antéro-interne des cuisses et de l'abdomen. Ces bulles peuvent s'associer à d'autres lésions (macules, papules), mais elles guérissent généralement sans cicatrice dystrophique. Dans 10 à 20 % des cas, il existe des lésions bulleuses (érosives) de la muqueuse buccale.

Dans la plupart des cas, la pemphigoïde bulleuse est isolée, mais elle est parfois associée à d'autres affections dysimmunitaires (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux, sclérose en plaques). Cependant, en dehors des affections neurologiques grabatisantes, on ne peut pas éliminer le caractère fortuit de cette association. De même, il n'existe pas d'association démontrée avec des

affections néoplasiques, même si quelques formes exceptionnelles peuvent être d'allure paranéoplasique. La possibilité d'une induction médicamenteuse (ex. : spiro-nolactone, furosémide...) d'une pemphigoïde doit en revanche être systématiquement évoquée.

► Traitement

Le traitement de la pemphigoïde repose sur la corticothérapie locale forte (classe I), appliquée sur tout le corps, jusqu'à obtention d'une rémission [1]. Une décroissance progressive est ensuite débutée. Comparée au traitement antérieur (corticothérapie par voie générale), la corticothérapie locale a permis de faire baisser à 20 % le taux de mortalité à 1 an dans les pemphigoïdes. Une corticothérapie générale peut être nécessaire dans les formes étendues et sévères. Des doses d'attaque élevées sont souvent nécessaires, suivies d'une dose d'entretien poursuivie pendant au moins un an. Ce traitement est responsable de différentes complications, surtout chez le sujet âgé. En cas de corticorésistance, les immunosuppresseurs (azathioprine) sont discutés. La Disulone® et les immunoglobulines intraveineuses n'ont pas démontré leur intérêt.

II.2. LA PEMPHIGOÏDE CICATRICIELLE

Cette affection, qui touche aussi surtout le sujet âgé, se caractérise par une atteinte élective des muqueuses associée de façon inconstante à des lésions bulleuses cutanées d'évolution cicatricielle [2, 3].

► Signes cliniques

L'atteinte muqueuse touche surtout la bouche (80 à 90 % des cas) avec souvent un aspect de gingivite érosive. Les véritables bulles intrabuccales (palais, langue, gencives) sont rares. L'atteinte conjonctivale (50 à 60 % des cas) débute par une conjonctivite érythémateuse et se complique par une évolution synéchiante appelée symbléphon. Le risque de cécité par opacité cornéenne est assez élevé (5 à 15 % des cas). Les autres atteintes (pharyngo-laryngée, œsophagienne, génitale) sont plus rares, mais certaines d'entre elles, en particulier l'atteinte œsophagienne (5 % des cas) peuvent entraîner des lésions sténosantes cicatricielles.

L'atteinte cutanée est inconstante (25 % des cas). Elle se caractérise par des lésions bulleuses de quelques millimètres à quelques centimètres, peu nombreuses, se présentant généralement sous la forme d'érosions chroniques d'évolution cicatricielle. Elles touchent la tête, le cou et le thorax et parfois le cuir chevelu, entraînant une alopecie cicatricielle.

► Traitement

La Disulone® (50 à 100 mg/j) est le traitement de première intention. La corticothérapie n'est pas toujours efficace, même à dose élevée. En cas d'atteinte oculaire sévère, un traitement immunosuppresseur (cyclophosphamide) doit être proposé précocement pour éviter les séquelles fonctionnelles oculaires. Un traitement local par dermo-corticoïdes peut être utilisé pour les atteintes buccales et cutanées peu sévères.



Figure 2 / Stomatite érosive au cours d'un pemphigus.

II.3. LA PEMPHIGOÏDE GRAVIDIQUE OU HERPES GESTATIONIS

Il s'agit d'une forme clinique particulière de pemphigoïde bulleuse qui survient pendant la grossesse ou lors du *post-partum* [4]. Elle est observée pour 1/3 000 à 1/50 000 grossesses.

► Signes cliniques

Cette affection débute généralement pendant le premier trimestre par un prurit intense qui va se compliquer d'une éruption papuleuse ou érythémateuse sous forme de cocarde. Ultérieurement apparaissent des lésions vésiculo-bulleuses "en bouquet" surtout dans la région péri-ombilicale, s'étendant de manière assez symétrique à l'ensemble des téguments en respectant habituellement le visage et les muqueuses. L'évolution est souvent favorable sans cicatrice, mais cette affection récidive souvent (parfois de façon plus sévère) lors des grossesses ultérieures.

Le risque fœtal est *a priori* limité, sans risque d'avortement, ni de mortalité périnatale. Dans moins de 10 % des cas, le nouveau-né peut présenter une éruption cutanée liée au passage transplacentaire des autoanticorps maternels d'isotype IgG.

► Traitement

Les corticoïdes (prednisone ou prednisolone à 0,5 mg/kg) sont efficaces. Les poussées du *post-partum* nécessitent parfois des doses plus élevées (1 mg/kg). Dans les formes minimales, une corticothérapie locale peut être suffisante.

II.4. L'ÉPIDERMOLYSE BULLEUSE ACQUISE

Cette dermatose bulleuse, qui débute habituellement vers 30 à 40 ans, est très rare [5]. Elle peut être associée aux entéropathies inflammatoires (MICI) et aux lymphoproliférations B [6].

► Signes cliniques

Elle se caractérise par l'apparition de bulles en peau saine provoquées par des traumatismes minimes. Cela explique la localisation préférentielle dans les zones de frottement. Parfois chez des sujets plus âgés, l'aspect initial peut être celui d'une pemphigoïde bulleuse ou cicatricielle avec des bulles plus nombreuses en peau saine ou sur des plaques érythémateuses. L'atteinte des muqueuses (buccale, œsophagienne, trachéale, oculaire) est possible, mais rare (moins de 10 % des cas). En revanche, l'atteinte des phanères (dystrophie unguéale) est assez fréquente.

► *Traitement*

La corticothérapie générale (prednisone ou prednisolone 1 à 2 mg/kg) est surtout efficace dans les formes inflammatoires du sujet âgé. En cas de corticorésistance ou de corticodépendance, la ciclosporine peut être utilisée avec succès. Le traitement des formes chroniques est parfois assez difficile car l'évolution se fait par poussées avec l'apparition de cicatrices atrophiques et de synéchies.

II.5. LA DERMATOSE À IgA LINÉAIRE

Il s'agit d'une dermatose bulleuse dont l'individualisation par rapport aux autres dermatoses bulleuses sous-épidermiques a été controversée. Elle peut toucher les sujets adultes d'âge moyen, mais aussi les enfants.

► *Signes cliniques*

Les lésions cutanées sont très polymorphes associant des bulles de taille variable parfois en groupement herpétiforme survenant sur une peau saine ou des lésions érythémateuses. Il n'y a pas de topographie particulière et assez peu de prurit. L'évolution se fait sans cicatrice.

Des lésions muqueuses (buccale, génitale, oculaire) sont décrites dans 20 à 30 % des cas.

Elle peut être associée avec une maladie cœliaque (mais moins fréquemment que la dermatite herpétiforme) ou à une hémopathie lymphoïde. Quelques formes induites par des médicaments (AINS, antibiotiques, notamment la vancomycine) ont été décrites.

► *Traitement*

Le traitement de première intention est la Disulone® (100 mg/jour). Ce traitement doit être poursuivi jusqu'à négativation de l'immunofluorescence directe, c'est-à-dire en moyenne 2 ans. La corticothérapie générale est réservée aux formes résistant aux sulfones.

II.6. LA DERMATITE HERPÉTIFORME

Cette affection qui touche plutôt l'adulte jeune de sexe masculin est assez rare.

► *Signes cliniques*

Cette affection se manifeste par une éruption papulo-vésiculeuse symétrique très prurigineuse touchant surtout les faces d'extension des membres (coudes, genoux et fesses). Il n'y a pas véritablement de bulles, mais plutôt des vésicules en groupement herpétiforme. L'atteinte muqueuse qui est souvent buccale se manifeste par une stomatite érosive.

Cette affection a la particularité de s'associer à une maladie cœliaque (dans 25 % des cas) le plus souvent asymptomatique.

► *Traitement*

Le traitement de choix est la Disulone® (100 mg/jour). Ce traitement doit être poursuivi de façon prolongée car il s'agit d'une maladie chronique.

Un régime sans gluten est indiqué. Il est efficace sur les lésions intestinales associées si elles sont présentes et semble également entraîner une diminution des dépôts cutanés d'IgA. Il peut permettre de réduire la dose de Disulone®, voire de l'arrêter.

III/ LES DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES INTRA-ÉPIDERMIQUES

III.1. LE PEMPHIGUS PROFOND OU VULGAIRE

C'est une affection rare (1,5 à 5/10⁶) qui touche surtout l'adulte de 40 ou 50 ans, sans prédominance de sexe [7, 8].

► *Signes cliniques*

Les premiers signes sont des érosions buccales douloureuses de la face interne des joues, des gencives, du palais. Parfois, il s'agit d'érosions conjonctivales ou génitales douloureuses. Une éruption cutanée typique, peu ou non prurigineuse, ne survient le plus souvent qu'après plusieurs mois. Il s'agit de bulles flacides en peau saine souvent provoquées par une simple pression. Elles sont facilement rompues, laissant place à des érosions. Elles peuvent toucher tout le tégument, en prédominant aux zones de pression, mais aussi les muqueuses œsophagienne, rectale ou vaginale.

Parfois, il s'agit d'une forme particulièrement hypertrophique appelée pemphigus végétant se caractérisant par des lésions hypertrophiques des grands plis, parfois de la cavité buccale.

► *Traitement*

La corticothérapie générale (prednisone ou prednisolone 1,5 à 2 mg/kg) est efficace. Dans les formes graves ou corticorésistantes, elle doit être associée à un immunosuppresseur (azathioprine ou cyclophosphamide). Dans certains cas, la ciclosporine, le méthotrexate, les immunoglobulines intraveineuses ou les échanges plasmatiques peuvent être efficaces. Le traitement a considérablement amélioré le pronostic de ces dermatoses qui étaient considérées comme particulièrement sévères.

La durée du traitement n'est pas codifiée, mais il doit être poursuivi très souvent pendant plusieurs années, exposant aux risques d'une corticothérapie et/ou d'un traitement immunosuppresseur prolongé.

III.2. LES PEMPHIGUS SUPERFICIELS

Cette entité regroupe le pemphigus érythémateux, le pemphigus foliacé et le pemphigus endémique qui sont des affections touchant surtout l'adulte jeune [9, 10].

► *Signes cliniques*

- Le pemphigus érythémateux (ou séborrhéique) se caractérise par des lésions érythémato-squameuses croûteuses des zones séborrhéiques (visage et tronc), habituellement sans lésion muqueuse. La topographie

de l'érosion (visage) peut parfois faire évoquer par erreur un lupus érythémateux cutané subaigu.

- Le pemphigus foliacé débute par de petites bulles flasques, mais évolue rapidement vers une érythrodermie respectant les muqueuses.
- Le pemphigus endémique (*fogo selvagem*) ressemble au pemphigus foliacé, mais sévit de manière endémique dans certaines régions (Brésil, Tunisie).

► *Traitement*

Le traitement de première intention repose sur la Disulone® et les dermocorticoïdes. En cas d'échec, le recours à une corticothérapie par voie générale est le plus souvent nécessaire.

III.3. LES PEMPHIGUS INDUITS

Il s'agit d'un groupe d'affections comparables au pemphigus vulgaire ou superficiel, mais caractérisées par leur induction par des médicaments.

► *Les médicaments en cause*

Dans la plupart des cas (> 50 %), ces pemphigus sont induits par la D-pénicillamine ou par des médicaments comportant un radical sulfhydryl (captopril, piroxicam, tiopronine). Plus rarement, d'autres médicaments sont incriminés (pénicilline, ampicilline, rifampicine, phéno-barbital).

► *Les formes cliniques*

- Les pemphigus induits par la D-pénicillamine et les autres médicaments thiolés sont dans la grande majorité des cas comparables à des pemphigus érythémateux. Dans plus de la moitié des cas, ils régressent à l'arrêt du médicament.
- Les pemphigus induits par d'autres médicaments, en particulier les antibiotiques, semblent être un groupe plus hétérogène comparable dans plus de 80 % des cas à des pemphigus vulgaires. Leur régression à l'arrêt du médicament est plus rare (15 % des cas) suggérant qu'il s'agisse non pas de pemphigus induits, mais plutôt de pemphigus vulgaires latents jusque-là et déclenchés par une prise médicamenteuse [11]. Dans ce cas, le pronostic est plus sévère.

III.4. LE PEMPHIGUS PARANÉOPLASIQUE

C'est une affection rare caractérisée par son association avec différentes affections néoplasiques solides et surtout lymphoprolifératives [12, 13].

► *Signes cliniques*

Les lésions initiales sont souvent des érosions muqueuses, le plus souvent buccales, associées parfois à une conjonctivite. Ultérieurement, le tableau peut être très polymorphe associant des érosions superficielles en nappe, des lésions bulleuses en cocarde ou parfois des bulles tendues comparables à la pemphigoïde. Ces lésions peuvent s'associer à une aggravation progressive des lésions muqueuses dont l'évolution peut être nécrotique. Ce polymorphisme doit faire évoquer l'hypothèse d'une affection néoplasique qui est le plus souvent lymphoïde (lymphome, leucémie lymphoïde chronique...).

► *Traitement*

Une corticothérapie générale est généralement nécessaire associée aux immunosuppresseurs en cas de corticorésistance. La dermatose peut s'améliorer avec le traitement du cancer, mais cela n'est pas obligatoire, justifiant parfois un traitement spécifique prolongé.

III.5. LA PUSTULOSE À IgA INTRA-ÉPIDERMIQUE (PEMPHIGUS À IgA)

Il s'agit d'une forme particulière de dermatose bullo-pustuleuse intra-épidermique caractérisée par la présence d'autoanticorps (d'isotype IgA) dirigés contre des structures intra-épidermiques, d'où son rattachement au groupe des pemphigus [14]. Cette affection a la particularité de s'associer à des gammopathies monoclonales à IgA le plus souvent bénignes (30 % des cas). Cette association rapproche cette entité de la pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson. En réalité, on distingue une forme avec un clivage superficiel, une pustule sous-cornée, correspondant probablement à la maladie de Sneddon-Wilkinson et une forme avec un clivage profond, supra-basal, correspondant à un vrai pemphigus à IgA.

► *Signes cliniques*

Les lésions élémentaires sont des lésions vésiculo-pustuleuses touchant principalement le tronc, les extrémités et rarement la muqueuse buccale. L'aspect caractéristique est celui d'un regroupement arciforme des pustules, souvent sur une base érythémateuse. Cet aspect peut ressembler beaucoup à un pemphigus érythémateux, une dermatose à IgA linéaire ou une dermatite herpétiforme.

► *Traitement*

Le traitement de première intention est la Disulone® (100 à 200 mg/j), efficace dans plus de la moitié des cas. En cas d'inefficacité, la PUVAthérapie ou les rétinoïdes peuvent être efficaces. Ce n'est qu'en cas d'échec qu'une corticothérapie est envisagée.

CONCLUSION

Les dermatoses bulleuses auto-immunes sont des affections rares mais originales, caractérisées par leur association avec des autoanticorps spécifiques dirigés contre différentes structures antigéniques de l'épiderme et du derme. La spécificité de ces anticorps et leurs méthodes de détection sont analysées dans les articles suivants.

Tableau 1 / Caractéristiques cliniques et immunohistologiques des dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques (groupe des pemphigoides).

DERMATOSE BULLEUSE	ÂGE MOYEN SEXE	PRURIT	LÉSIONS CUTANÉES	LÉSIONS MUQUEUSES (% DES CAS)	ÉVOLUTION	HISTOLOGIE	IF DIRECTE (PEAU CLIVEE)	IF INDIRECTE	IME	AUTO-ANTIGÈNES CUTANÉS
Pemphigoïde bulleuse	70 ans H = F	+++	Grandes bulles (0,5-5 cm), tendues, sur peau saine ou les zones de flexion. Respecte habituellement la face	<ul style="list-style-type: none"> Bouche (10-20 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Pas de cicatrice Association possible à la grabatization 	Bulles sous-épidermiques sans acantholyse + infiltrat du derme riche en PNE	Dépôts linéaires (IgG et/ou C3) le long de la ZMB de l'épiderme	Ac anti-ZMB (IgG) dans 70-90 % des cas (toit épidermique)	Dépôts assez fins en regard des hémidesmosomes des kératinocytes	<ul style="list-style-type: none"> BPAG1 : 70 % des cas BPAG2 = collagène XVII : 25 % des cas
Pemphigoïde cicatricielle	60 ans H = F	+	Érosions (0,3 à 3 cm) peu nombreuses de la tête et du thorax, inconstantes (25 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> Bouche (85 %) Conjonctive (60 %) ORL (15 %) Muqueuses génitales (15 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Cicatrices cutanées et muqueuses Formes syncyotiques avec risque de cécité Alopécie 	Décollement sous-épidermique sans acantholyse	Dépôts linéaires (IgG et IgA) le long de la ZMB de l'épiderme (surtout muqueux)	Ac anti-ZMB (IgG/A) dans 20-80 % des cas (toit épidermique et plancher dermique)	Dépôts denses sur la partie profonde de la <i>lamina lucida</i> et la <i>lamina densa</i>	<ul style="list-style-type: none"> BPAG2 le plus souvent BPAG1 Lamine 5 Intégrine $\alpha 6\beta 4$: forme oculaire LABD antigène 1 Collagène VII
Pemphigoïde gravidique (<i>herpes gestationis</i>)	20-40 ans F (grossesse)	+++	<ul style="list-style-type: none"> Papules et érythème Vésiculo-bulles pérиморбикаles sur fond inflammatoire 	Pas de lésion	Pas de cicatrice	Bulles sous-épidermiques sans acantholyse + infiltrat du derme	Dépôts linéaires (IgG et C3) le long de la ZMB de l'épiderme	Ac anti-ZMB (IgG) dans 20-80 % des cas, fixant le complément (toit épidermique)	Dépôts assez fins en regard des hémidesmosomes des kératinocytes	<ul style="list-style-type: none"> BPAG2 BPAG1 (rare)
Épidermolyse bulleuse acquise	30-40 ans F > H	+/-	Bulles mécaniques (0,2 mm-2 cm) parfois sur fond inflammatoire	Possible (< 10 %)	<ul style="list-style-type: none"> Cicatrices atrophiques et syncyotiques Dystrophies unguéales 	Bulles sous-épidermiques sans acantholyse + infiltrat du derme	Dépôts linéaires (IgG, C3 parfois IgA) le long de la ZMB de l'épiderme	Ac anti-ZMB (IgG) dans 20-80 % des cas (plancher dermique)	Dépôts denses sur les fibrilles d'ancrage, sous la <i>lamina densa</i>	Collagène VII
Dermatose à IgA linéaire	30-50 ans F = H	+/-	Bulles de taille variable en regroupement herpétiforme	<ul style="list-style-type: none"> Bouche (25 %) Muqueuses génitales (15 %) Conjonctive (10 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Pas de cicatrice Association avec une maladie cœliaque et des hémopathies lymphoïdes 	Bulles sous-épidermiques sans acantholyse + infiltrat du derme riche en PNN	Dépôts linéaires (IgA) le long de la ZMB de l'épiderme	Ac anti-ZMB (IgA1) dans 15-20 % des cas (toit épidermique)	Dépôts de topographie variable souvent en miroir de part et d'autre de la <i>lamina densa</i>	<ul style="list-style-type: none"> LABD antigène 1 BPAG1 BPAG2 Collagène VII
Dermatite herpétiforme	20-40 ans H > F	+++	Éruption papulo-vésiculeuse des faces d'extension en groupement herpétiforme	Bouche (< 20 %)	<ul style="list-style-type: none"> Pas de cicatrice Association avec une maladie cœliaque (> 50 % des cas) 	Décollement sous-épidermique + infiltrat dense (surtout PNN) du derme superficiel	Dépôts granuleux d'IgA (et C3) du sommet des papilles dermiques	Pas d'Ac anti-ZMB	Dépôts dermiques à distance de la <i>lamina densa</i>	

Abréviations : BPAG : bullous pemphigoid antigen. IF : immunofluorescence. IME : immunomicroscopie électronique. LABD : linear IgA bullous dermatosis. PNE : polynucléaire éosinophile. PNN : polynucléaire neutrophile. ZMB : zone de la membrane basale de l'épiderme.

Tableau 2 / Caractéristiques cliniques et immunohistologiques des dermatoses bulleuses auto-immunes intra-épidermiques (groupe des pemphigus).

DERMATOSE BULLEUSE	ÂGE MOYEN SEXE	PRURIT	LÉSIONS CUTANÉES	LÉSIONS MUCQUEUSES (% DES CAS)	ÉVOLUTION	HISTOLOGIE	IF DIRECTE (PEAU CLIVEE)	IF INDIRECTE	IME	AUTOANTIGÈNES CUTANÉS
Pemphigus profond ou vulgaire	45 ans H = F	+/-	<ul style="list-style-type: none"> Bulles flaccides des zones de pression du tronc Forme végétante (rare) 	<ul style="list-style-type: none"> Bouche (90%) Muqueuses génitales Conjonctive Œsophage, rectum 	<ul style="list-style-type: none"> Érosions chroniques avec cicatrices suintantes et croûteuses Association avec thymome et myasthénie 	Bulles intra-épidermiques avec acantholyse	Dépôts en "résille" (IgG, C3, IgA) sur la membrane des kératinocytes de tout l'épiderme	Ac anti-SIC (IgG) dans 80% des cas (non spécifique)	Dépôts sur les desmosomes de l'épiderme	<ul style="list-style-type: none"> Dsg3 le plus souvent Dsg1 dans 50% des cas
Pemphigus superficiels <ul style="list-style-type: none"> Pemphigus érythémateux Pemphigus foliacé Pemphigus endémique (<i>fogo selvagem</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> 30-40 ans F = H 30-40 ans F = H 20-30 ans F = H Brésil, Maghreb	+/-	<ul style="list-style-type: none"> Lésions croûteuses parfois érosives du visage Bulles (petites et flaccides) suivies d'une érythrodermie desquamative idem 	Pas de lésion	<ul style="list-style-type: none"> Lésions parfois chroniques sans cicatrice majeure 	Bulles intra-épidermiques (superficielles sous-cornées) avec une acantholyse assez discrète	Dépôts en "résille" (IgG, IgA, C3) sur la membrane des kératinocytes surtout dans les couches superficielles	Ac anti-SIC (IgG, parfois IgA) dans 85% des cas (non spécifique)	Dépôts denses sur les desmosomes de l'épiderme	Dsg1
Pemphigus induits	Âge variable F > H	+/-	Bulles flaccides des zones de pression et du tronc	Possible	Régression à l'arrêt du traitement (50% des cas)	Bulles intra-épidermiques avec acantholyse érythémateux	<ul style="list-style-type: none"> Dans 70% des cas : aspects comparables au pemphigus érythémateux Dans 30% des cas : aspects comparables au pemphigus vulgaire 			
Pemphigus à IgA (pustulose à IgA intra-épidermique)	Âge variable F = H	+++	Pustulose sous-cornée (regroupement arciforme surtout du tronc)	Rare (bouche)	Association avec une IgA monoclonale (30% des cas)	Pustule épidermique avec parfois acantholyse	Dépôts en "résille" d'IgA sur la membrane des kératinocytes ; il existe une forme profonde et une forme superficielle	Ac anti-SIC (IgA) dans 40% des cas	Dépôts sur les desmosomes de l'épiderme	Dsc1 et Dsc2
Pemphigus paranéoplasique	> 50 ans F = H	+	<ul style="list-style-type: none"> Lésions polymorphes avec érosions superficielles et bulles flaccides Parfois bulles de type pemphigoiode Lésions de type érythème polymorphe et/ou lichen 	<ul style="list-style-type: none"> Bouche Conjonctive Œsophage 	<ul style="list-style-type: none"> Lésions nécrotiques des muqueuses Association avec hémopathies lymphoïdes (LCC, lymphomes) et cancers solides 	Bulles intra-épidermiques avec acantholyse et infiltrat du derme	Dépôts en "résille" plus épais et discontinus sur la membrane des kératinocytes	<ul style="list-style-type: none"> Ac anti-SIC (IgG) dans 60-80% des cas Ac anti-ZMB (IgG) dans 20-30% des cas 	Dépôts polymorphes	<ul style="list-style-type: none"> Dsg3 le plus souvent Dsg1 Dsp1 et Dsp2 Envoplakine Périplakine Plectine BPAG1

Abréviations : Dsc : desmocoline. Dsg : desmoglécine. Dsp : desmoplakine. IF : immunofluorescence. IME : immunomicroscopie électronique. SIC : substance intracellulaire de l'épiderme.

Références

- [1] JOLY P, ROUJEAU JC, BENICHO J, PICARD C, DRENO B, DELAPORTE E, et al.
A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid.
N Engl J Med 2002 ; 346 : 321-7.
- [2] BERNARD P, PROST C, LECERF V, INTRATOR L, COMBEMALE P, BEDANE C, et al.
Studies of cicatricial pemphigoid autoantibodies using direct immunoelectron microscopy and immunoblot analysis.
J Invest Dermatol 1990 ; 94 : 630-5.
- [3] DOMLOGE-HULTSCH N, GAMMON WR, BRIGGAMAN RA, GIL SG, CARTER WG, YANCEY KB.
Epiligrin, the major human keratinocyte integrin ligand, is a target in both an acquired autoimmune and an inherited subepidermal blistering skin disease.
J Clin Invest 1992 ; 90 : 1628-33.
- [4] DIAZ LA, RATRIE H 3rd, SAUNDERS WS, FUTAMURA S, SQUIQUERA HL, ANHALT GJ, et al.
Isolation of a human epidermal cDNA corresponding to the 180-kD autoantigen recognized by bullous pemphigoid and herpes gestationis sera. Immunolocalization of this protein to the hemidesmosome.
J Clin Invest 1990 ; 86 : 1088-94.
- [5] WOODLEY DT, BRIGGAMAN RA, O'KEEFE EJ, INMAN AO, QUEEN LL, GAMMON WR.
Identification of the skin basement-membrane autoantigen in epidermolysis bullosa acquisita.
N Engl J Med 1984 ; 310 : 1007-13.
- [6] ARACTINGI S, BACHMEYER C, PROST C, CAUX F, FLAGEUL B, FERMAND JP.
Subepidermal autoimmune bullous skin diseases associated with B-cell lymphoproliferative disorders.
Medicine (Baltimore) 1999 ; 78 : 228-35.
- [7] AMAGAI M, KLAUS-KOVTUN V, STANLEY JR.
Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion.
Cell 1991 ; 67 : 869-77.
- [8] EYRE RW, STANLEY JR.
Identification of pemphigus vulgaris antigen extracted from normal human epidermis and comparison with pemphigus foliaceus antigen.
J Clin Invest 1988 ; 81 : 807-12.
- [9] OGAWA MM, HASHIMOTO T, KONOYAMA A, CASTRO RM, NISHIKAWA T.
Immunoblot analyses of Brazilian pemphigus foliaceus antigen using different antigen sources.
Arch Dermatol Res 1990 ; 282 : 84-8.
- [10] KORMAN NJ, EYRE RW, KLAUS-KOVTUN V, STANLEY JR.
Demonstration of an adhering-junction molecule (plakoglobin) in the autoantigens of pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris.
N Engl J Med 1989 ; 321 : 631-5.
- [11] WOLF R, TAMIR A, BRENNER S.
Drug-induced versus drug-triggered pemphigus.
Dermatologica 1991 ; 182 : 207-10.
- [12] ANHALT GJ, KIM SC, STANLEY JR, KORMAN NJ, JABS DA, KORY M, et al.
Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia.
N Engl J Med 1990 ; 323 : 1729-35.
- [13] LIU AY, VALENZUELA R, HELM TN, CAMISA C, MELTON AL, BERGFELD WF.
Indirect immunofluorescence on rat bladder transitional epithelium : a test with high specificity for paraneoplastic pemphigus.
J Am Acad Dermatol 1993 ; 28 : 696-9.
- [14] WALLACH D.
Intra-epidermal IgA pustulosis.
J Am Acad Dermatol 1992 ; 27 : 993-1000.

Méthodes de détection des autoanticorps associés aux dermatoses bulleuses auto-immunes

René-Louis HUMBEL, *Laboratoire de Biochimie et Immunopathologie, Centre Hospitalier, Luxembourg*

Françoise OKSMAN, *Laboratoire d'Immunologie, CHU Rangueil, Toulouse*

Nils-Olivier OLSSON, *Laboratoire d'Immunologie, CHU de Dijon*

Le diagnostic d'une dermatose bulleuse auto-immune (MBAI) repose d'abord sur la clinique et sur l'analyse histologique des lésions cutanées ou muqueuses. Cependant l'anatomie pathologique est parfois difficile à interpréter, et l'étude immunologique va apporter des éléments précieux. Trois types d'examen immunologiques peuvent être pratiqués : l'analyse des biopsies par immunofluorescence directe (IFD), la mise en évidence d'autoanticorps sériques par immunofluorescence indirecte (IFI), et la caractérisation de ces autoanticorps par immunoelectrophorèse ou ELISA.

I / L'IMMUNOFLUORESCENCE DIRECTE

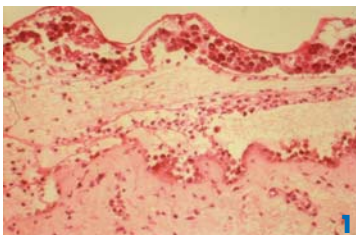


Figure 1 / Clivage intra-épidermique avec cellules acantholytiques au cours d'un pemphigus (HES, x25).

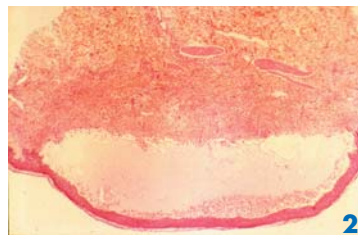


Figure 2 / Bulles fonctionnelles soulevant l'épiderme au cours d'une pemphigoïde (HES, x25).

Les biopsies de peau ou de muqueuse sont réalisées en zone lésionnelle péri-bulleuse et congelées dans l'azote liquide. Des coupes à congélation de 4 microns d'épaisseur sont préparées. L'analyse histologique permet de préciser la localisation intra-épidermique (Figure 1) ou sous-épidermique (Figure 2) des bulles, et la présence,

dans les pemphigoides, d'un infiltrat inflammatoire où prédominent éosinophiles et neutrophiles.

Les coupes sont ensuite analysées avec un conjugué polyspécifique (anti-IgGAM), un anti-IgG, un anti-IgA, un anti-IgM et un anti-C3. Deux principaux aspects de fluorescence sont observés : soit un marquage intercellulaire, en nid d'abeille, de l'épithélium (Figure 3), qui est constant dans les pemphigus, soit un marquage linéaire de la membrane basale (Figure 4), qui est très fréquent dans la pemphigoïde bulleuse. Les dépôts d'immunoglobulines sont en général associés à du C3 (Figure 5). Le diagnostic de pemphigus ne peut être retenu devant des dépôts isolés de C3 : cet aspect peut se rencontrer dans de nombreuses dermatoses inflammatoires non spécifiques [1]. Dans la dermatite herpétiforme des dépôts granuleux d'IgA au sommet des papilles dermiques peuvent être mis en évidence. Dans le lupus vésiculo-bulleux (comme dans le lupus cutané ou le lupus érythémateux disséminé), des dépôts de complexes immuns (contenant des IgG, des IgM et du C3) le long de la membrane basale sont retrouvés dans la majorité des cas. Si dans le lupus cutané et le lupus érythémateux disséminé ces dépôts sont d'aspect granuleux, ils ont souvent un aspect linéaire dans le lupus vésiculo-bulleux.

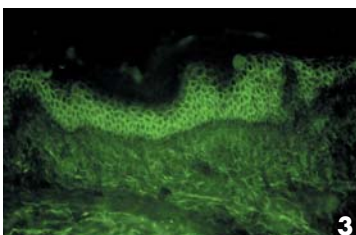


Figure 3 / Anticorps anti-substance intercellulaire par immunofluorescence directe sur peau humaine.

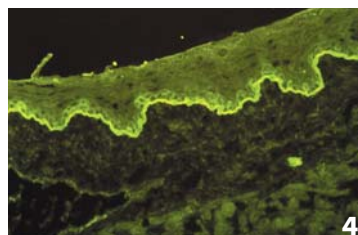


Figure 4 / Anticorps anti-membrane basale par immunofluorescence directe sur peau humaine.

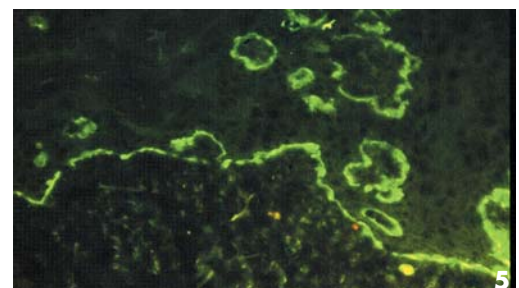


Figure 5 / Dépôt continu de C3 sur la membrane basale au cours d'une pemphigoïde immunofluorescence directe.

Le traitement préalable de la biopsie par NaCl 1 M pendant 72 heures à +4 °C peut être utile pour analyser le marquage de la jonction dermo-épidermique. En effet, ce traitement dissocie la membrane basale entre la *lamina densa* et la *lamina lucida*, et permet de préciser si les anticorps se sont fixés sur le versant épidermique et/ou sur le versant dermique. Les pemphigoides bulleuses et les pemphigoides cicatricielles se caractérisent par un marquage du versant épidermique, parfois associé à un marquage du versant dermique. Dans l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA), le marquage est limité au versant dermique. Ce diagnostic différentiel est important d'une part parce que l'EBA est souvent associée à d'autres pathologies auto-immunes ou inflammatoires (lupus érythémateux disséminé, maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde), d'autre part par ce qu'elle est plus résistante au traitement que la pemphigoïde bulleuse. Cependant l'utilisation de la peau clivée en IFD est délicate, et elle est le plus souvent réservée aux recherches d'anticorps par IFI.

II/L'IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE

C'est la méthode de choix pour le dépistage des autoanticorps sériques anti-peau. Différents substrats peuvent être utilisés : langue de rat ou de bœuf, lèvre de lapin, œsophage de singe ou de rat, ou peau humaine qui comportent tous un épithélium malpighien. La vessie de rat est parfois utilisée en deuxième intention : elle constitue un substrat plus spécifique des autoanticorps associés aux pemphigus paranéoplasiques [2, 3]. Ces anticorps marquent la substance intercellulaire de l'épithélium de transition de la vessie.

Le substrat utilisé le plus souvent en première intention est l'œsophage de singe. Des lames de bonne qualité sont disponibles dans le commerce. Cette première approche permet de distinguer trois groupes d'anticorps.

Les anticorps anti-membrane basale d'épithélium malpighien (ou anti-ZMB : zone de la membrane basale) donnent un marquage linéaire de la basale (Figure 6). Ils reconnaissent en fait différents constituants de la jonction dermo-épidermique et sont surtout associés aux pemphigoides bulleuses, maladies dans lesquelles ils sont retrouvés dans 60 à 80 % (cf. articles précédents).

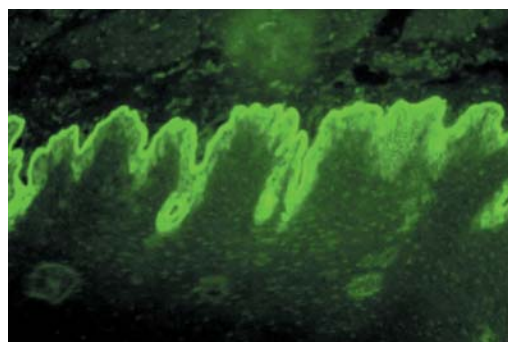


Figure 6 / Anticorps anti-membrane basale par immunofluorescence indirecte sur œsophage de singe (x200).

Les anticorps anti-substance intercellulaire d'épithélium malpighien (anti-SIEM ou anti-SIC : substance intercellulaire) donnent un marquage en nid d'abeille limité à l'épithélium (Figure 7). Ils sont dirigés contre différentes protéines des desmosomes ou contre des intégrines et sont surtout associés aux pemphigus, affections où on les retrouve dans 90 % des cas (cf. articles précédents). Les titres de ces anticorps sont en général corrélés à l'activité de la maladie [1].

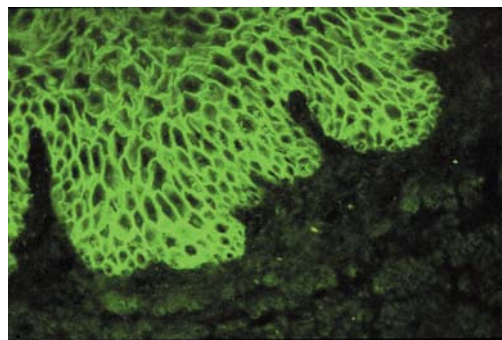


Figure 7 / Anticorps anti-substance intercellulaire par immunofluorescence indirecte sur œsophage de singe (x200).

Ces deux premiers groupes d'anticorps sont recherchés sur des sérums dilués au 1/10, en utilisant soit un conjugué polyvalent soit en parallèle un anti-IgG (chaîne gamma) et un anti-IgA (chaîne alpha). Il est important de pouvoir détecter correctement les IgA. En effet, si ces anticorps sont en général des IgG, des IgA peuvent être isolées ou prédominer : c'est le cas dans le pemphigus à IgA et dans la dermatose à dépôt linéaire d'IgA. Il faut aussi s'assurer de la réactivité des conjugués polyvalents ou anti-IgG avec les différentes sous-classes des IgG. En effet, dans les formes actives de pemphigus vulgaire la plupart des autoanticorps anti-substance intercellulaire sont des IgG4, alors que chez les patients en rémission ou chez les apparentés sains ce sont surtout des IgG1 [4, 5, 6]. Il faut rappeler également que tous ces conjugués utilisés sur des tissus de singe doivent être strictement spécifiques des immunoglobulines humaines. En effet, les conjugués classiques reconnaissent également les immunoglobulines de singe (plus de 95 % d'homologie avec les immunoglobulines humaines) présentes dans les tissus et entraînent des marquages non spécifiques (bruits de fond) importants. De tels conjugués "spécial singe", (adsorbés sur tissus de singe) sont disponibles dans le commerce.

Dans l'*herpes gestationis*, l'IFI classique réalisée avec un conjugué anti-IgG est rarement positive (25 % des cas environ). Aussi est-il recommandé de réaliser une technique en trois couches sur peau humaine. Après incubation avec le sérum décomplémenté de la patiente, on incube la préparation (30 minutes à 37 °C) avec un sérum humain normal de groupe AB, source de complément, puis avec un conjugué anti-C3. Ceci permet la détection chez ces malades des anticorps anti-membrane basale fixant le complément (autrefois appelés *herpes gestationis factor*) avec une sensibilité supérieure à 90 % (Figure 8). Cette technique en trois couches a également

été proposée pour augmenter la sensibilité de détection (sur vessie de rat) des anticorps associés aux pemphigus paranéoplasiques [7].

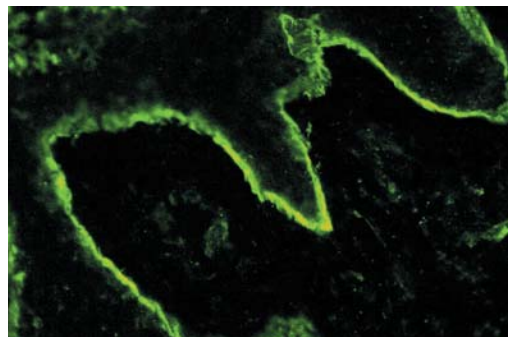


Figure 8 / Herpes gestationis : anticorps anti-membrane basale fixant le complément, révélés par immunofluorescence indirecte avec un anti-C3.

Comme en IFD, une analyse plus fine de la spécificité des anticorps anti-membrane basale peut être réalisée en utilisant comme substrat de la peau humaine traitée par une solution de NaCl 1M (*cf. supra*). De telles préparations sont également disponibles dans le commerce. Cette technique d'analyse sur peau clivée est plus facile à réaliser en IFI qu'en IFD.

Des alloanticorps peuvent être la source de faux positifs dans la recherche d'anticorps anti-substance intercellulaire. En effet, la plupart des tissus de singe utilisés en IFI, en particulier les épithéliums malpighiens, expriment des antigènes AB. Aussi les sérums de patients de groupe O qui contiennent des titres élevés d'anticorps anti-A et anti-B peuvent donner un marquage en nid d'abeille de l'épithélium, comparable à celui donné par les anticorps du pemphigus [8]. Il est donc recommandé de contrôler les sérums positifs après adsorption sur des globules rouges AB. Un concentré d'antigènes solubles AB, disponible dans le commerce, peut également être utilisé pour diluer le sérum.

Un troisième groupe d'anticorps peut être mis en évidence sur le même substrat : les anti-endomysium qui donnent une fluorescence en nid d'abeille au niveau des couches musculaires lisses qui bordent l'œsophage (*Figure 9*). Ces anticorps sont des marqueurs sensibles et spécifiques de l'intolérance au gluten : ils sont presque toujours associés

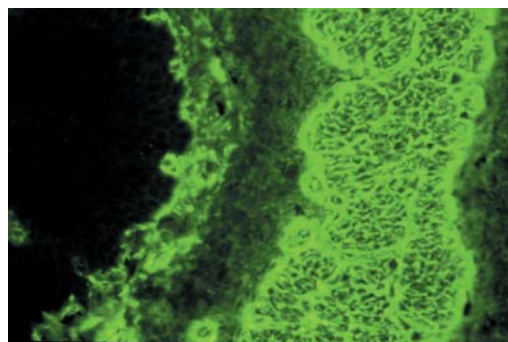


Figure 9 / Anticorps anti-endomysium par immunofluorescence indirecte sur œsophage de singe (x200).

à la dermatite herpétiforme et à la maladie coéliqua. Ce sont le plus souvent des IgA, mais il importe de rechercher également des IgG : elles sont moins fréquentes, mais elles peuvent être isolées en cas de déficit en IgA, associé à la maladie coéliqua dans environ 10 % des cas.

Enfin certains sérums produisent un marquage péri-cellulaire limité à la couche basale de l'épithélium de l'œsophage. Les anticorps correspondants n'ont pas de signification clinique particulière. Ils ne doivent pas être confondus avec les anticorps anti-filagrine qui, uniquement sur l'œsophage de rat, produisent un marquage stratifié des couches apicales de l'épithélium (*stratum corneum*).

III/LES TECHNIQUES DE CARACTÉRISATION

Les techniques d'immunomicroscopie électronique (IME), directe ou indirecte, permettent de préciser la localisation des structures antigéniques reconnues par les anticorps. Elles utilisent des conjugués marqués à l'or ou à la peroxydase. Il s'agit de techniques très lourdes qui ne peuvent être utilisées en routine. De plus, elles ne permettent pas d'identifier les cibles moléculaires des anticorps anti-peau.

L'analyse de ces autoanticorps par western-blot en utilisant des extraits de peau humaine, ou par immunodot en utilisant des antigènes recombinants, permet d'identifier précisément leur spécificité. Ces techniques permettent également d'analyser les isotypes des anticorps décelés. On a ainsi montré que dans les formes actives de pemphigus vulgaires les anticorps anti-Dsg3 appartenaient surtout aux IgG4, IgA et IgE, alors que dans les formes rémittentes les IgG1 et IgG4 prédominaient [4, 5, 9]. Ces techniques ne sont pratiquées que dans des laboratoires spécialisés.

Des antigènes recombinants peuvent être également utilisés dans des techniques ELISA en microplaque : des troupes de détection des anticorps anti-Dsg1, anti-Dsg3 et anti-BPAG2 sont aujourd'hui disponibles dans le commerce.

Pour les anticorps anti-Dsg1 et anti-Dsg3 ces troupes utilisent des molécules entières dont la configuration native est maintenue grâce à des ions calcium. En effet, plusieurs épitopes différents ont été identifiés sur les desmoglénines rendant nécessaire l'utilisation des protéines complètes. La recherche spécifique des anticorps anti-Dsg1 et anti-Dsg3 est utile pour le diagnostic différentiel du pemphigus foliacé et du pemphigus vulgaire (*Figure 10*). D'autre part, la présence d'anticorps anti-Dsg3 est surtout associée à des atteintes des muqueuses. Dans le pemphigus foliacé et le pemphigus vulgaire, respectivement, des corrélations ont été rapportées entre les titres des IgG anti-Dsg1 et anti-Dsg3 et l'activité de la maladie [10].

La majorité des épitopes de la BPAG2 (ou BP180) se situent dans le domaine juxta-membranaire NC16A. C'est ce fragment recombinant qui est utilisé dans ces nouvelles troupes ELISA. La plupart des sérums des malades atteints de pemphigoïde bulleuse réagissent avec la BPAG2

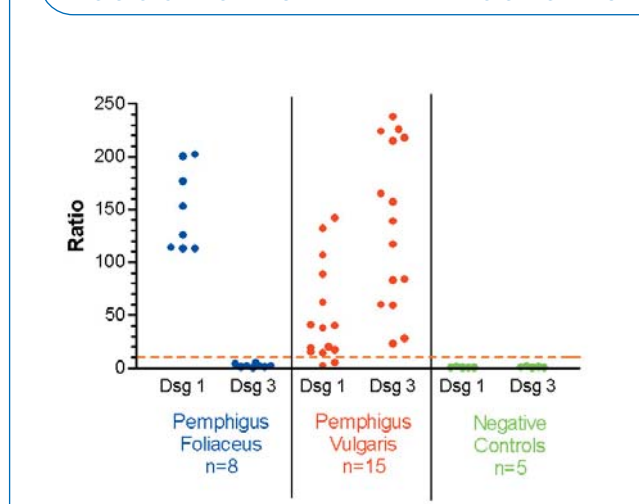


Figure 10 / Incidence dans le pemphigus foliacé et le pemphigus vulgaire des anticorps anti-Dsg1 et anti-Dsg3 recherchés par ELISA (MBL, Nagoya, Japon).

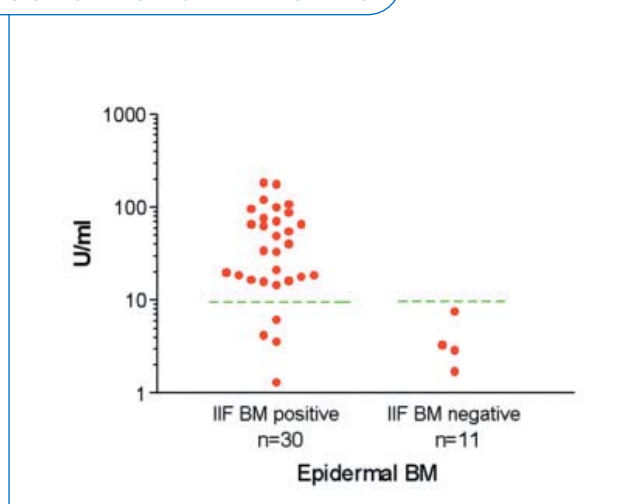


Figure 11 / Incidence des anticorps anti-BPAG2 (BP180) recherchés par ELISA (MBL, Nagoya, Japon).

(Figure 11) et souvent avec la BPAG1 (ou BP230). Certains sérums ne reconnaissent cependant que la BPAG1.

Dans les pemphigoïdes bulleuses, l'activité de la maladie semble corrélée avec le titre des anti-BPAG2 en ELISA, alors qu'elle ne l'est généralement pas avec le titre des anticorps anti-membrane basale en IFI [11].

Une autre technique, très élégante, de caractérisation des anticorps anti-BPAG2 a été publiée récemment. Elle utilise des cellules eucaryotes (Sf21) transfectées avec le gène entier de la protéine. Les anticorps sériques sont

détectés par IFI sur ces cellules avec une sensibilité qui serait supérieure à l'IFI sur peau clivée, au western-blot et à l'immunodot [12].

En ce qui concerne la dermatite herpétiforme, l'identification récente de la transglutaminase tissulaire (tTG) comme l'une des cibles majeures des anti-endomysium a permis le développement de nombreuses trousse de détection des IgG ou IgA anti-tTG par ELISA ou par immunodot. Ces techniques viennent compléter, voire remplacer, les classiques recherches des anticorps anti-endomysium.

CONCLUSION

L'étude des autoanticorps est d'un grand apport pour le diagnostic des maladies bulleuses auto-immunes. Si l'IFI est facile à réaliser, sa sensibilité et sa spécificité sont imparfaites. En effet, dans 30 % des cas l'IFI est négative alors que l'IFD est positive. En revanche, l'IFI peut être positive en dehors des maladies auto-immunes : c'est le cas des brûlures où des anticorps anti-substance intercellulaire peuvent être rencontrés et des toxidermies qui peuvent s'accompagner d'anticorps anti-membrane basale. Le diagnostic des maladies bulleuses auto-immunes repose donc essentiellement sur l'analyse des biopsies par IFD et la caractérisation des anticorps par immunotransfert, immunodot ou ELISA.

Références

- [1] MASCARO Jr JM, FAIRLEY JA, GIUDICE GJ, DIAZ LA. Autoantibodies in pemphigus vulgaris. In: PETER JB, SHOENFELD Y, editors. Autoantibodies. Amsterdam: Elsevier, 1996 : 749-58.
- [2] JIAO D, BYSTRYN JC. Sensitivity of indirect immunofluorescence, substrate specificity, and immunoblotting in the diagnosis of pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 211-6.
- [3] LIU AY, VALENZUELA R, HELM TN, CAMISA C, MELTON AL, BERGFELD WF. Indirect immunofluorescence on rat bladder transitional epithelium : a test with high specificity for paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 28 : 696-9.
- [4] BHOL K, AHMED AR, AOKI V, MOHIMEN A, NAGARWALLA N, NATARAJAN K. Correlation of peptide specificity and IgG subclass with pathogenic and nonpathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris: a model for autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 5239-43.
- [5] SPÄTH S, RIECHERS R, BORRADORI L, ZILLIKENS D, BÜDINGER L, HERTL M. IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of desmoglein 3 in active pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 : 1183-8.
- [6] TREMEAU-MARTINAGE C, BAZEX J, OKSMAN F. Immunoglobulin G subclass distribution of anti-intercellular substance antibodies in pemphigus. *Ann Dermatol Venereol* 1995 ; 122 : 409-11.
- [7] MASCARO Jr JM, FAIRLEY JA, GIUDICE GJ, DIAZ LA. Autoantibodies in paraneoplastic pemphigus. In : Peter JB, Shoenfeld Y, editors. Autoantibodies. Amsterdam: Elsevier, 1996 : 759-61.
- [8] GOLDBLATT F, GORDON TP. Antibodies to blood group antigens mimic pemphigus staining patterns : a useful reminder. *Autoimmunity* 2002 ; 35 : 93-6.
- [9] KRICHELI D, DAVID M, FRUSIC-ZLOTKIN M. The distribution of pemphigus vulgaris IgG subclasses and reactivity with desmoglein 3 and 1 in pemphigus patients and first-degree relatives. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 337-42.
- [10] ISHII K, AMAGAI M, KOMAI A, EBHARAS T, CHORZELSKI P, NISHIKAWA T, et al. Desmoglein 1 and desmoglein 3 as autoimmune target of herpetiform pemphigus. *J Invest Dermatol* 1998 ; 110 : 510A.
- [11] SCHMIDT E, OBE K, BROCKER EB, ZILLIKENS D. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 174-8.
- [12] SCHMIDT E, KROMMINGA A, MIMIETZ S, LEINFELDER U, SITARU C, BROCKER EB, et al. A highly sensitive and simple assay for the detection of circulating autoantibodies against full-length bullous pemphigoid antigen 180. *Autoimmunity* 2002 ; 18 : 299-309.

Étude du GEAI : Anticorps anti-fuseau mitotique

René-Louis HUMBEL et Patrick SCHMIT, *Laboratoire d'Immunopathologie, Centre Hospitalier, Luxembourg*

Pour le GEAI : Chantal ANDRÉ (Créteil), Alain CHEVAILLER (Angers), Pascale CHRÉTIEN (Créteil), Andrée ESCANDE (Montpellier), Joëlle GOETZ (Strasbourg), René-Louis HUMBEL (Luxembourg), Catherine JOHANET (Paris), Bruno LARIDA (Marnes-la-Coquette), Jean-Claude MONIER (Lyon), Françoise OKSMAN (Toulouse), Nils-Olivier OLSSON (Dijon), Marielle SAN MARCO (Marseille), Jean SIBILIA (Strasbourg), Marie-France TAILLEFERT (Bondues), Laurent TESTE (Marnes-la-Coquette)

Les anticorps anti-fuseau mitotique (anti-MSA pour Mitotic Spindle Apparatus antibodies) ont été décrits pour la première fois par McCarty en 1981, peu après l'introduction des cultures de cellules HEp-2 comme substrat pour la recherche des anticorps antinucléaires par immunofluorescence [1]. Leur fréquence a été évaluée par la suite entre 0,18 et 0,45 % des anticorps antinucléaires. Entre 1982 et 1984, McCarty et col. ont étudié les associations cliniques avec ces anticorps [2]. Elles se caractérisaient par une très grande hétérogénéité et aucune affection particulière n'a pu être rattachée aux anticorps anti-fuseau mitotique. En 1985, Webb et col. observent déjà deux types d'anticorps anti-fuseau [3]. Le premier type comprend des anticorps qui marquent le pôle du fuseau ainsi que les noyaux de toutes les cellules en interphase. Le second type est caractérisé par un marquage exclusif du fuseau, pôles et fibres, alors que les noyaux des cellules interphasiques sont négatifs. Auer-Grumbach et

Achleitner en 1994 font également la distinction entre ces deux types et montrent que le type 1 est le plus fréquemment observé [4]. La caractérisation définitive des deux types d'anti-fuseau est réalisée en 1996 par Andrade et col. qui identifient les antigènes cibles correspondants [5].

La première cible antigénique, appelée NUMA-1 (Nuclear Mitotic Apparatus 1) est une protéine nucléaire de 235 kD présente dans le noyau de toutes les cellules en interphase ainsi que dans le pôle du fuseau mitotique. Elle correspond à la centrophiline, une protéine qui exerce un rôle essentiel dans la constitution du pôle du fuseau mitotique. Le second antigène, NUMA-2, est une protéine de 116 kD qui est exclusivement associée avec le fuseau mitotique. Elle correspond à la protéine HsEg5, de la famille des kinésines, qui joue un rôle indispensable dans le fonctionnement des microtubules du fuseau mitotique [6].

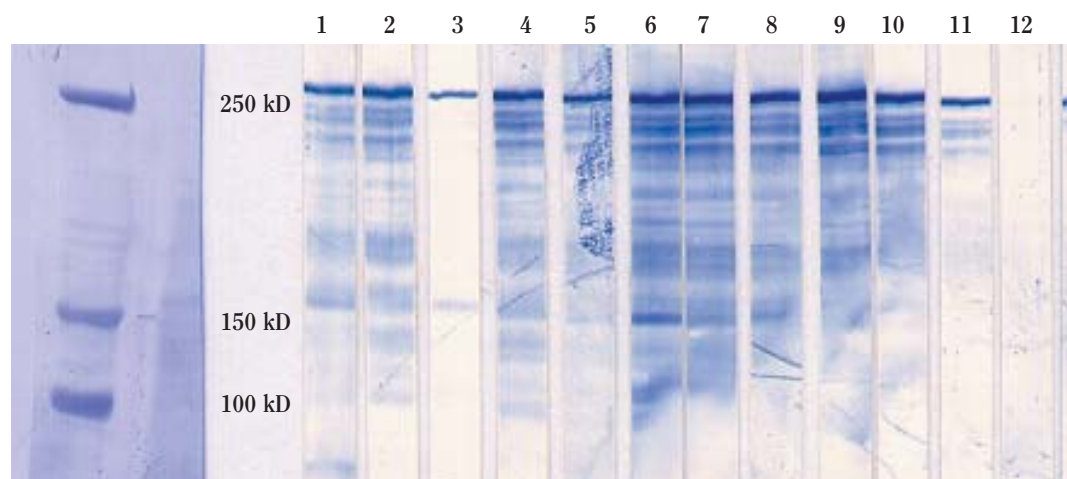


Figure 1 / Analyse des anticorps anti-NUMA-1 par western-blot avec un extrait soluble de thymus de lapin. Lignes 1 à 11 : sérums anti-NUMA-1. Ligne 12 : témoin négatif.

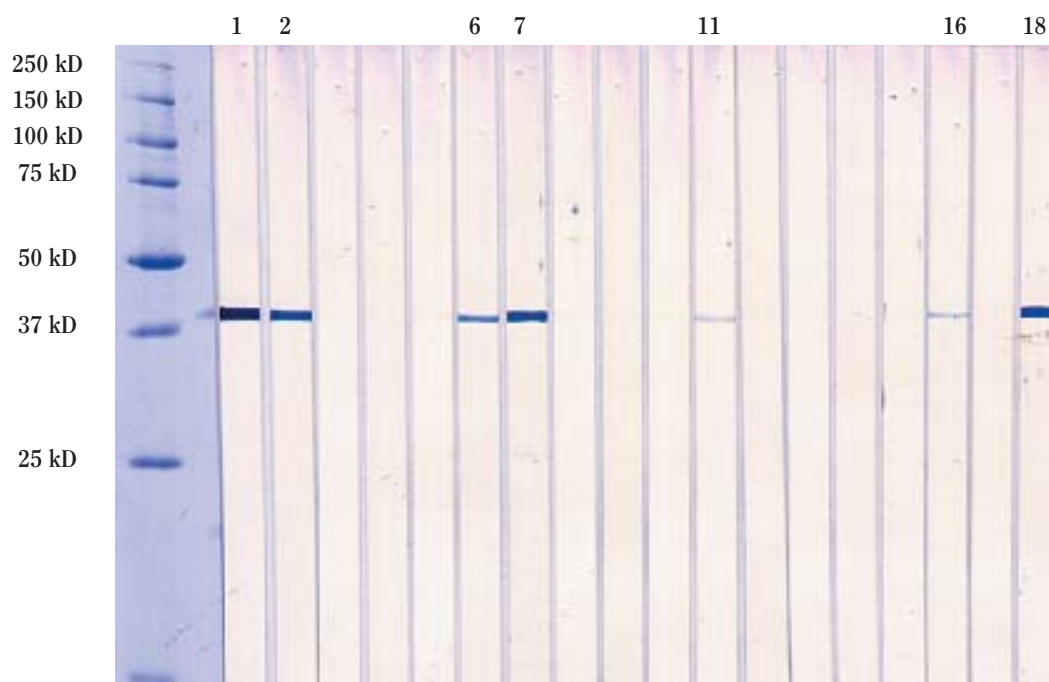


Figure 2 / Analyse des anticorps anti-NUMA-2 par western-blot avec la protéine recombinante HsEg5 (fragment MF4). Les sérums anti-NUMA-2 (1, 2, 6, 7, 11, 16, 18) montrent une réactivité avec le fragment MF4 de 40 kD de la protéine recombinante HsEg5.

Le *tableau 1* résume les aspects de fluorescence observés sur cellules HEp-2 ainsi que les caractéristiques en immunodiffusion en gel et western-blot pour les deux types d'anticorps anti-fuseau NUMA-1 et NUMA-2.

Tableau 1 / Caractéristiques des anticorps anti-NUMA-1 et anti-NUMA-2

	NUMA-1	NUMA-2
Immunofluorescence sur HEp-2		
Interphase	Fluorescence finement granulaire	Aucun marquage
Prophase	Marquage du centrosome et des fibres émanant du pôle	Marquage du centrosome et des fibres émanant du pôle
Métaphase	Marquage intense des pôles du fuseau	Marquage intense des pôles et des fibres du fuseau
Anaphase précoce	Marquage intense des pôles du fuseau et de l'interzone	Marquage intense des pôles et des fibres du fuseau
Anaphase tardive	Le marquage se déplace à la périphérie de la chromatine	Marquage des bords du pont intercellulaire
Télophase	Marquage granulaire du noyau des cellules filles	Marquage des bords du pont intercellulaire Pas de marquage des noyaux
Immunodiffusion		
Avec extrait de thymus de lapin	1 ligne de précipitation	Pas de réaction
Western-blot		
Avec extrait de cellules HeLa ou de thymus de lapin	Bande à 235 kD	Pas de réaction
Avec protéine recombinante HsEg5 (fragment MF4)	Pas de réaction	Bande à 40 kD

ÉTUDE DU GEAI

Une étude multicentrique a été réalisée par le GEAI afin d'évaluer la fréquence des différents types d'anticorps anti-fuseau mitotique et de rechercher les associations cliniques.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Cent douze échantillons de sérum contenant des anticorps anti-fuseau mitotique et provenant des différents laboratoires du GEAI ont été réexaminés au Laboratoire d'Immunopathologie du Centre Hospitalier de Luxembourg. Les méthodes suivantes ont été utilisées : immunofluorescence indirecte sur cellules HEP-2 (Alpha-Dia, Wavre, Belgique) ; western-blot avec un extrait de cellules HeLa ou un extrait soluble de thymus de lapin (Pel-Freeze) ; western-blot avec le fragment MF4 (40 kD) de la protéine recombinante HsEg5 aimablement mis à notre disposition par le Professeur Marvin Fritzler de Calgary (Alberta).

RÉSULTATS ET DISCUSSION

En immunofluorescence, sur les 112 échantillons testés, 5 marquaient uniquement le centrosome ou le centriole, et 7 donnaient une fluorescence du fuseau correspondant à des anticorps anti-tubuline. 90 donnaient l'aspect de NUMA, dont 61 de type NUMA-1 et 29 de type NUMA-2.

En western-blot, les anti-NUMA-1 montraient une bande intense à 235 kD (*Figure 1*). Cette bande était observée

aussi bien avec l'extrait de cellules HeLa que l'extrait soluble de thymus de lapin. Sur les 29 sérums anti-NUMA-2, seulement 20 montraient une réactivité avec le fragment MF4 de la protéine HsEg5 en western-blot (*Figure 2*). Il pourrait donc exister un troisième type d'anticorps anti-NUMA (NUMA-3?). On ne peut cependant éliminer l'éventualité d'une dénaturation du fragment MF4 sur le blot, empêchant sa reconnaissance par certains anti-NUMA-2.

La double immunodiffusion en gel révélait la présence d'une nette ligne de précipitation entre les sérums anti-NUMA-1 et l'extrait soluble de thymus de lapin, alors qu'aucune réaction n'était observée avec les sérums anti-NUMA-2. Aucune réaction d'identité n'était observée avec des sérums de référence anti-RNP, -Sm, -SSA, -SSB, -Scl-70, -PCNA, -PM/Scl, -Jo-1, -Mi-2, -Ku et -Ki.

Les observations cliniques n'ont pu être obtenues que pour un petit nombre de nos patients. Le *tableau 2* montre une très grande hétérogénéité des pathologies associées aux anticorps anti-NUMA, ce qui confirme les données de la littérature [7].

Tableau 2 / Pathologies associées aux anticorps anti-NUMA

Ac anti-NUMA-1		Ac anti-NUMA-2	
Maladie de Sjögren	5	Polyarthrite rhumatoïde	2
Polyarthrite rhumatoïde	4	Lupus érythémateux	2
Vascularite	4	Fibrose pulmonaire	1
Connectivite inclassée	4	Hépatite C	1
Anémie	3	Maladie d'Alzheimer	1
Néoplasie	5		
Maladie de Basedow	2		
Autre	5		

Références

- [1] McCARTY GA, VALENCIA DW, FRITZLER MJ, BARADA FA. A unique antinuclear antibody staining only the mitotic spindle apparatus. *N Engl J Med* 1981 ; 305 : 703.
- [2] McCARTY GA, VALENCIA DW, FRITZLER MJ. Antibody to the mitotic spindle apparatus: immunologic characteristics and cytologic studies. *J Rheumatol* 1984 ; 11 : 213-8.
- [3] WEBB J, MAULE P, WELLS JV. Antibody to the mitotic spindle apparatus. *J Rheumatol* 1985 ; 12 : 623-4.
- [4] AUER-GRUMBACH P, ACHLEITNER B. Epidemiology and clinical associations of NuMA autoantibodies. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 1779-81.
- [5] ANDRADE LE, CHAN EK, PEEBLES CL, TAN EM. Two major autoantigen-antibody systems of the mitotic spindle apparatus. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 1643-53.
- [6] WITTMANN T, HYMAN A, DESAI A. The spindle : a dynamic assembly of microtubules and motors. *Nat Cell Biol* 2001 ; 3 : E28-34.
- [7] LIMAYE V, ROBERTS-THOMPSON P, GILLIS D, PILE K. The clinical associations of mitotic spindle autoantibodies in a South Australian cohort. *Aust N Z J Med* 1999 ; 29 : 713-7.

15 membres du GEAI

Association GEAI
CHU Hôpital Larrey
Laboratoire d'Immunologie et d'Immunopathologie
49033 ANGERS Cedex 01

René-Louis HUMBEL

Président du GEAI
CH Luxembourg
Laboratoire Biochimie et Immunopathologie
4, rue Barblé - L-1210 LUXEMBOURG
Luxembourg
Tél. : 00 352 44 11 21 78 - Fax : 00 352 45 77 94
E.mail : humbel.rl@chl.lu

Chantal ANDRÉ

Vice-Présidente du GEAI
CHU Henri Mondor
Service d'Immunologie Biologique
51, av. du Mal de Lattre de Tassigny - 94010 CRÉTEIL
Tél. : 01 49 81 28 86 ou 01 49 81 22 98 (sec)
Fax : 01 49 81 28 97
E.mail : chantal.andre@hmn.ap-hop-paris.fr

Alain CHEVAILLER

Trésorier du GEAI
CHU Hôpital Larrey
Laboratoire d'Immunologie et d'Immunopathologie
49033 ANGERS Cedex 01
Tél. : 02 41 35 47 89 ou 02 41 35 35 77
Fax : 02 41 35 47 83
E.mail : alchevallier@chu-angers.fr

Pascale CHRÉTIEN

CHI
Service Hématologie et Immunologie
49, avenue de Verdun - 94000 CRÉTEIL Cedex
Tél. : 01 45 17 53 88 ou 01 45 17 53 33 (sec)
Fax : 01 45 17 53 49
E.mail : pascale.chretien@chicreteil.fr

Andrée ESCANDE

CHU Saint Eloi
Laboratoire d'Immunologie
Avenue Bertin Sens - 34295 MONTPELLIER Cedex
Tél. : 04 67 33 71 35 - Fax : 04 67 33 71 29
E.mail : a-escande@chu-montpellier.fr

Joëlle GOETZ

CHU Hautepierre
Laboratoire d'Immunologie
Avenue Molière - 67098 STRASBOURG Cedex
Tél. : 03 88 12 75 26 - Fax : 03 88 12 81 34
E.mail : joelle.goetz@chru-strasbourg.fr

Catherine JOHANET

CHU Saint Antoine
Laboratoire Central d'Immunologie
184, faubourg St-Antoine - 75571 PARIS Cedex 12
Tél. : 01 49 28 20 11 - Fax : 01 49 28 22 92
E.mail : catherine.johanet@sat.ap-hop-paris.fr

Bruno LARIDA

Secrétaire du GEAI
BIO-RAD
3, bd R. Poincaré - 92430 MARNES LA COQUETTE
Tél. : 01 47 95 62 56 - Fax : 01 47 95 62 20
E.mail : bruno.larida@bio-rad.com

Jean-Claude MONIER

20, rue de l'Oratoire - 69300 CALUIRE
Tél. et fax : 04 78 29 66 86 (personnel)
ou 04 78 86 66 81 (hôpital)
Fax : 04 78 87 26 17 (école vétérinaire)
E.mail : moniersurf@aol.com

Françoise OKSMAN

Hôpital Rangueil
Laboratoire d'Immunologie
Avenue Jean Poulhes - 31403 TOULOUSE Cedex 4
Tél. : 05 61 32 34 25 (direct) ou 05 61 32 34 31 (sec)
Fax : 05 61 32 34 30
E.mail : oksman.f@chu-toulouse.fr

Nils Olivier OLSSON

Hôpital du Bocage
Laboratoire d'Immunologie
2, bd du M. de Lattre de Tassigny - BP 77908 - 21079 DIJON Cedex
Tél. : 03 80 29 33 72 ou 03 80 29 32 26 (labo)
ou 03 80 29 30 31 (standard)
Fax : 03 80 29 37 87
E.mail : nils.olsson@chu-dijon.fr

Marielle SAN MARCO

Hôpital de la Conception - Pavillon Cornil
Laboratoire d'Immunologie
147, boulevard Baille - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tél. : 04 91 38 39 70 ou 04 91 38 39 08 ou 39 07 (sec)
Fax : 04 91 38 36 33
E.mail : msanmarco@mail.ap-hm.fr

Jean SIBILIA

CHU Hautepierre
Service Rhumatologie
67098 STRASBOURG
Tél. : 03 88 12 79 53 ou 03 88 12 79 55
Fax : 03 88 12 81 50
E.mail : jean.sibilia@wanadoo.fr

Marie-France TAILLEFER

Laboratoire BIOCENTRE
9, rue d'Hespel
59910 BONDUEZ
Tél. : 03 20 23 23 52 - Fax : 03 20 23 23 52
E.mail : mftaillefer@nordnet.fr

Laurent TESTE

Secrétaire adjoint du GEAI
BIO-RAD
3, bd R. Poincaré - 92430 MARNES LA COQUETTE
Tél. : 01 47 95 62 56 - Fax : 01 47 95 62 20
E.mail : laurent.teste@bio-rad.com

CALENDRIER DES MANIFESTATIONS

- **7th INTERNATIONAL LUPUS CONGRESS**
May 9-13,
New York, États-Unis
- **15^{es} JOURNÉES TOULOUSAINES DE BIOLOGIE MÉDICALE**
May 14-15,
Toulouse, France
- **ANALYTICA 2004**
May 11-14
Munich, Germany
- **17th ASSOCIATION OF MEDICAL LABORATORY IMMUNOLOGISTS**
August 23-28
Washington, DC
- **7th DRESDEN SYMPOSIUM ON AUTOANTIBODIES**
September 1-4
Dresden, Germany
- **XV^e JOURNÉE BIOLOGIE MARSEILLE**
September 9-10
Marseille, France
- **XXXIII^e COLLOQUE NATIONAL DES BIOLOGISTES DES HÔPITAUX**
September 27-October 1
Pau, France
- **JIB**
November 3-6
Paris, France
- **4th INTERNATIONAL CONGRESS ON AUTOIMMUNITY**
November 3-7
Budapest, Hungary
- **11th INTERNATIONAL CONGRESS ON APS ANTIBODIES**
November 14-18
Sydney, Australia
- **MEDICA**
November 24-27
Düsseldorf, Germany



Parution bisannuelle

RÉDACTEUR EN CHEF : Jean-Claude MONIER - **ÉQUIPE DE RÉDACTION :** Chantal ANDRÉ, Alain CHEVAILLER, Pascale CHRÉTIEN, Andrée ESCANDE, Joëlle GOETZ, René-Louis HUMBEL, Catherine JOHANET, Françoise OKSMAN, Nils Olivier OLSSON, Marielle SAN MARCO, Jean SIBILIA, Marie-France TAILLEFER

BIO-RAD, 3 bd R. Poincaré 92430 Marnes-la-Coquette
Directeur de publication : Laurent TESTE
Secrétariat du GEAI : tél : 01 47 95 62 56 - fax : 01 47 95 62 20
Email : @bio-rad.com

Association GEAI - CHU Hôpital Larrey - Laboratoire d'Immunologie et d'Immunopathologie - 49033 Angers Cedex 01
Site Internet : <http://geai-lesautoanticorps.ifrance.com/geai-lesautoanticorps>
Conception et réalisation GRAPHIC WAY : 01 58 04 90 90

BIO-RAD