

UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2009

THESE N°: 05

**Epidermolyse bulleuse de l'ENFANT
A PROPOS DE DEUX CAS FAMILIAUX**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Adil DARDAR

Né le 12 Aout 1982 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Epidémiologie – Clinique – Traitement - Pronostic.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Mme. F. JABOURIK

Professeur Agrégé de Pédiatrie

Mme. B. CHKIRATE

Professeur de Pédiatrie

Mme. N. CHERRADI

Professeur Agrégé d'Anatomie Pathologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

Dédicaces

A mon très cher père MBARK DARDAR

Ces quelques lignes ne sauraient exprimer mon affection, mon amour, ma gratitude et tout le respect que je vous dois.

Rien au monde ne pourrait compenser les efforts et les sacrifices que vous avez déployés pour mon éducation et mon bien être

Veillez trouver dans ce modeste travail la récompense de vos sacrifices, le fruit de vos efforts et l'expression de ma profonde gratitude

Puisse dieu le plus puissant vous comble de santé, prospérité et vous accorde une longue vie.

A ma très chère mère AMINA ISSAMI

Aucune dédicace, aucun mot, aucun acte ne pourrait exprimer à sa juste valeur le dévouement et l'amour que je vous porte.

Votre tendresse votre compréhension vos soins votre prière et votre bénédiction m'ont toujours été d'un grand réconfort et d'un énorme soutien.

Vous avez été toujours à mes cotés pour me soutenir et me combler de votre tendresse et votre amour. J'espère être toujours à la hauteur de vos attentes.

Puisse dieu le plus puissant vous comble de santé prospérité et vous accorde une longue vie.

A mon très cher frère othmane

A mes très chères sœurs Hayat, Nezha, Malika, Chaimae

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde affection
et ma reconnaissance pour les encouragements et les efforts que vous avez
fournis pour la réalisation de ce travail*

*Qu'il me soit permis de vous assurer à jamais mon soutien mon respect et
ma profonde affection*

*Que dieu puissant vous accorde une vie pleine de bonheur de joie de santé
et de succès*

A toute ma famille

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A tous mes amis :

Que ce travail vous témoigne de mes sentiments de respect ma profonde affection. Avec tous mes vœux de bonheur et de santé

Remerciements

*À notre maître et président de thèse
Monsieur A. Bentahila
Professeur de cardiologie pédiatrique*

*Vous nous avez grandement honoré en acceptant de présider
notre jury de thèse.*

*Vous nous avez la reconnaissance unanime pour votre vaste
savoir, agrémenté de qualités humaines qui font de vous un
homme bon gentil et pédagogue d'excellence.*

*Vous trouverez dans ce travail la marque de nos admiratifs
sentiments de respects, de reconnaissance et de remerciements.*

*A notre maître et rapporteur de thèse
Madame F. Jabourik,
Professeur de dermatologie pédiatrique*

Il m'est un honneur de vous exprimer la considération et les remerciements respectueux que je vous porte.

Nous gardons en souvenir toujours pour vous, l'étendue de votre connaissance et un accueil toujours bienveillant.

Tout au long de la réalisation de ce travail, vous n'avez cessé de faire preuve de patience, de courtoisie et de grande serviabilité.

De part votre écoute et votre attachement aux patients, vous restez un exemple d'humanisme dans notre exercice futur de la médecine.

Vous trouverez dans ce travail l'assurance de ma gratitude, mon profond respect et mes remerciements les plus sincères.

*A notre maître et juge de thèse
Madame B. Chkirate
Professeur de Rhumatologie Pédiatrique*

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites et à la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger cette thèse.

Vous nous faites un très grand honneur en siégeant au sein de notre jury.

Nous ne saurions un moment exprimer l'impression favorable qu'a suscité en nous votre rigueur scientifique, votre dynamisme professionnel et votre large compréhension..

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre grande admiration et sincère reconnaissance.

*A notre maître et juge de thèse
Madame N. Cherradi
Professeur d'anatomo- pathologie*

Sincères remerciements pour bien avoir voulu examiner notre thèse, vous nous offrez le grand honneur et le grand plaisir.

Pour votre conscience professionnelle exemplaire, votre modestie, votre gentillesse sans égale et surtout votre esprit de travail, nous vous rendons les hommages.

Nous tenon à vous exprimer nos sincères remerciements et profond respect.

Plan

I- Introduction.....	1
II- Rappel histologique de la peau normale.....	4
1-Epiderme.....	6
2-Membrane basilaire épidermique.....	14
3-Derme.....	19
4-Hypoderme.....	21
III-Rappel de la biologie cellulaire des principales protéines impliquées dans les EB.....	23
IV- Etiopathogénie.....	30
1- Epidermolyses bulleuses simples et mutations des gènes des kèratines5 et 14.....	31
2- Epidermolyses bulleuses congénitales et mutations des gènes des laminine 5, BP180, et intégrine $\alpha 6\beta 4$	33
3- Epidermolyses bulleuses dystrophiques et mutations des gènes du collagèneVII.....	35
V-Classification.....	36

VI- Epidémiologie.....	39
VII-Diagnostic.....	42
A-Diagnostic positif des EB.....	43
1-Conduite diagnostique.....	43
a-Interrogatoire.....	43
b-Examen clinique.....	44
c-Examens paracliniques.....	45
2-Formes cliniques.....	59
B-Diagnostic différentiel.....	89
VIII- Traitement.....	101
A- Objectifs.....	103
B- Moyens.....	104
B1-Traitement symptomatique selon l'âge.....	104
B2-Traitement de fond.....	113
B3-Prise en charge des complications.....	114
C-Perspectives thérapeutiques.....	122
IX -Conseil génétique et diagnostic prénatal.....	125
1-Conseil génétique.....	126
2-Méthodes du diagnostic prénatal.....	127

3-Indications.....	130
X- Matériels et Méthodes.....	131
Observation 1.....	133
Observation 2.....	140
XI - Discussion.....	144
XII- Conclusion.....	158
XIII- Résumé.....	161
Bibliographie.....	

Liste des abréviations :

- BP180 : Bullous pemphigoid antigen 180.
- BP230 : Bullous pemphigoid antigen 230.
- CRP : Protéine C-Réactive.
- EB: Epidermolyse Bulleuse.
- EBD : Epidermolyse Bulleuse Dystrophique.
- EBDD* :_Épidermolyses Bulleuses Dystrophiques Dominantes
- EBDD-CT : Épidermolyses Bulleuses Dystrophiques Dominantes
- EBDR : Épidermolyses Bulleuses Dystrophiques Récessives
Cockayne-Touraine.
- EBJ: Epidermolyse Bulleuse Jonctionelle.
- EBJ-AP : Epidermolyse Bulleuse Jonctionelle *associée à une
Atrésie Pylorique.*
- EBJ-H* : Epidermolyse Bulleuse Jonctionelle *de type Herlitz.*
- EBJ non H* : Epidermolyse Bulleuse Jonctionelle *de type non
Herlitz*
- EBS : Epidermolyse bulleuse Simple.
- EBS D-M : Epidermolyse bulleuse Simple Dowling-Meara.
- EBS-MP : Epidermolyse Bulleuse Simple avec Pigmentation
Mouchetée.
- HES : Hématéine-Eosine-Safran.

- IF : Immunofluorescence.
- IP : Incontinentia Pigmenti.
- IPO : Immunoperoxydase.
- JDE : Jonction Dermo Epidermique.
- Ks : Kératines.
- ME : Microscopie Electronique.
- MO : Microscopie Elécteronique.
- ORL: Oto-Rhino-Laryngologie.
- PAS : Periodic Acid Schiff.
- PNI : Programme National d'Immunsation.
- SD : Syndrome de Kindler.

INTRODUCTION

I-INTRODUCTION :

-L'épidermolyse bulleuse (EB) fait référence à un groupe de pathologies cutanées rares et héréditaires toutes liées à une anomalie constitutionnelle d'un des composants de la jonction dermoépidermique ou intraépidermique liée à la mutation d'un gène codant pour une protéine de la peau. L'épidermolyse bulleuse peut se transmettre sur un mode dominant ou récessif. **[2, 12, 27,56]** Cette fragilité cutanée se traduit souvent dès la naissance par des bulles et des érosions post bulleuses cutanées et parfois muqueuses.

-On distingue trois types selon la localisation du défaut moléculaire et donc du niveau de clivage dermoépidermique : épidermolyse bulleuse intraépidermique ou simple dominante, récessive.

épidermolyse bulleuse jonctionnelle : récessive ;

épidermolyse bulleuse dermolytique ou dystrophique : dominante, récessive (plus grave).

-Le phénotype et le pronostic des EB sont très variables, allant d'une simple gêne fonctionnelle à la mort en période néonatale.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

- Elle pose des problèmes digestifs, ophtalmiques et ORL. Les ongles et les dents peuvent être atteints.
- La biopsie cutanée avec un immunomarquage et une microscopie électronique constitue le meilleur examen complémentaire pour préciser le type d'épidermolyse bulleuse.
- Du fait des nombreuses lésions et de leur profondeur, cette maladie est source de grande souffrance physique et psychologique.
- le but de cette thèse est dans une première étape, la mise au point des manifestations cliniques des EBC ainsi les aspects histologiques, étiopathologiques, thérapeutiques et évolutifs .et dans une deuxième étape de rapporter à travers 2cas familiaux la sévérité de certains formes d'EB Dowling-Meara dans la période néonatale engageant parfois le pronostic vital.

RAPPEL HISTOLOGIQUE

II- RAPPEL HISTOLOGIQUE DE LA PEAU

NORMALE : [17,19, 38, 51,52, 53, 71]

Le degré de maturité de la peau du nouveau-né est directement lié à son âge gestationnel. Ainsi, l'aspect histologique de la peau d'un nouveau-né à terme est quasiment identique à celui d'un enfant ou même d'un adulte. La peau est composée de trois couches (Fig. 1) : l'épiderme en surface, le derme, et l'hypoderme en profondeur. Sa structure histologique est adaptée à ses différentes fonctions :

- fonction de protection contre les différents types d'agression de notre environnement :
- fonction de barrière et d'échanges entre les milieux extérieur et intérieur ;
- fonction de thermorégulation ;
- fonction sensorielle ; elle constitue un excellent capteur d'informations extérieures grâce aux milliers de terminaisons nerveuses qu'elle contient.
- fonction métabolique (synthèse vitamine D, métabolisme lipidique).

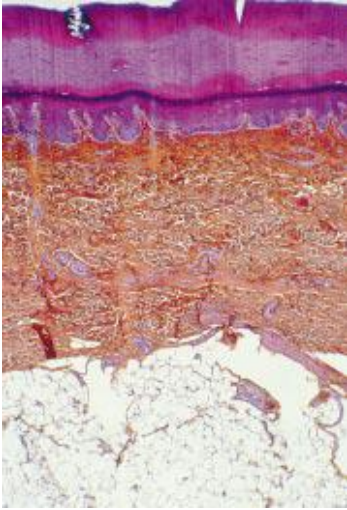


FIG. 1 : structure générale de la peau. (17)

*Trois couches cutanées : épiderme, derme, hypoderme, bien visibles en microscopie (HES*25) sur ce prélèvement réalisé au niveau plantaire.*

1- Épiderme

D'origine ectodermique, il a pour fonction principale la protection de l'organisme. L'épiderme est classiquement décrit comme un « épithélium pavimenteux stratifié ». En effet, il est composé de plusieurs couches de cellules ou kératinocytes qui s'aplatissent en surface et synthétisent de la kératine et d'autres types cellulaires agissant en symbiose : mélanocytes, cellules de Langerhans et cellules de Merkel.

a. KÉRATINOCYTES

Les kératinocytes constituent la majorité de la population cellulaire épidermique (80 à 90 %). Ils se différencient en permanence de la profondeur à la surface afin de produire de la kératine : protéine fibreuse, insoluble à l'eau, qui assure une très bonne protection. Cette organisation histologique «dynamique » se renouvelant sans cesse comporte quatre (peau fine) ou cinq (peau épaisse) couches différentes :

✓ **Couche basale**

C'est la plus profonde. Elle est faite d'une seule assise de cellules cubiques ou cylindriques implantées perpendiculairement sur la membrane basale (Fig. 2A). Ces cellules sont riches en organites cellulaires (d'où leur aspect basophile), et contiennent des grains de mélanine (mélanosomes). Des tonofilaments de kératine s'organisent en faisceaux dans leur cytoplasme et permettent l'ancrage des kératinocytes au niveau de la membrane basale et entre eux par l'intermédiaire de systèmes de jonctions spécialisés : hémidesmosomes et desmosomes.

Les cellules basales sont les seuls kératinocytes capables de se diviser et permettent le renouvellement constant de l'épiderme.

✓ **Couche du corps muqueux de Malpighi**

Elle est composée de cinq à six couches de grands kératinocytes polygonaux qui ont tendance à s'aplatir en surface. Ces cellules (appelées « épineuses ») sont reliées entre elles par l'intermédiaire de desmosomes (Fig. 2B). Leur cytoplasme contient des mélanosomes et un nombre de tonofilaments plus important que celui des cellules basales.

✓ **Couche granuleuse**

Elle est composée de trois couches de cellules aplaties (Fig. 2C), caractérisée par une raréfaction des organites intracytoplasmiques et de la chromatine. Leur cytoplasme contient deux types de granulations : des grains de kératohyaline (bien visibles au microscope) et des kératinosomes qui, déversés dans l'espace extracellulaire, jouent un rôle de ciment intercellulaire assurant la cohésion et l'étanchéité des couches supérieures.

✓ **Couche claire**

Elle n'existe que dans les peaux épaisses (cellules plates et claires).

✓ **Couche cornée**

Elle est composée, selon la localisation, de quatre à 20 couches de cellules aplaties totalement kératinisées, les cornéocytes (Fig 2D). Le noyau et des organites cytoplasmiques ont disparu ; seules persistent la kératine et la membrane cytoplasmique épaisse. La desquamation en surface des cornéocytes est compensée par le renouvellement permanent de l'épiderme.

b. MÉLANOCYTES

Ils reposent sur la basale épidermique et sont spécialisés dans la production et la distribution des mélanines aux kératinocytes. Les mélanocytes représentent moins de 1 % de la totalité des cellules de l'épiderme et dérivent de précurseurs (mélanoblastes) qui, entre la 8e et la 14e semaine de vie fœtale, migrent des crêtes neurales vers l'épiderme.

Les mélanocytes possèdent de longues expansions cytoplasmiques (dendrites) s'insinuant entre les kératinocytes de la couche de Malpighi (Fig. 2A). Ils peuvent synthétiser deux grands types de mélanine : les eumélanines et les phaeomélanines.

c. CELLULES DE LANGERHANS

Les cellules de Langerhans constituent 2 à 7% de la population cellulaire épidermique. Elles sont issues de précurseurs hématopoïétiques et vont coloniser, par voie sanguine, peau, annexes et muqueuses malpighiennes. Elles se localisent au niveau du corps muqueux de Malpighi (Fig. 2E), et plus rarement au niveau de la basale. Elles ont une fonction immunitaire. Les cellules de Langerhans possèdent un noyau réniforme et de longs prolongements dendritiques qui s'étendent entre les kératinocytes.

d. CELLULES DE MERKEL

Ce sont des cellules neuroépithéliales localisées dans la couche basale de l'épiderme. Elles seraient dérivées des cellules souches de l'épiderme fœtal. Ces cellules sont parfois regroupées en amas de 10 à 80 cellules formant un disque (corpuscule tactile ou de Merkel). Elles jouent un rôle dans le tact en tant que mécanorécepteurs et auraient un rôle inducteur et trophique pendant la vie embryonnaire.

Les cellules de Merkel projettent des expansions villositaires entre les kératinocytes adjacents auxquels elles sont attachées par des desmosomes.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

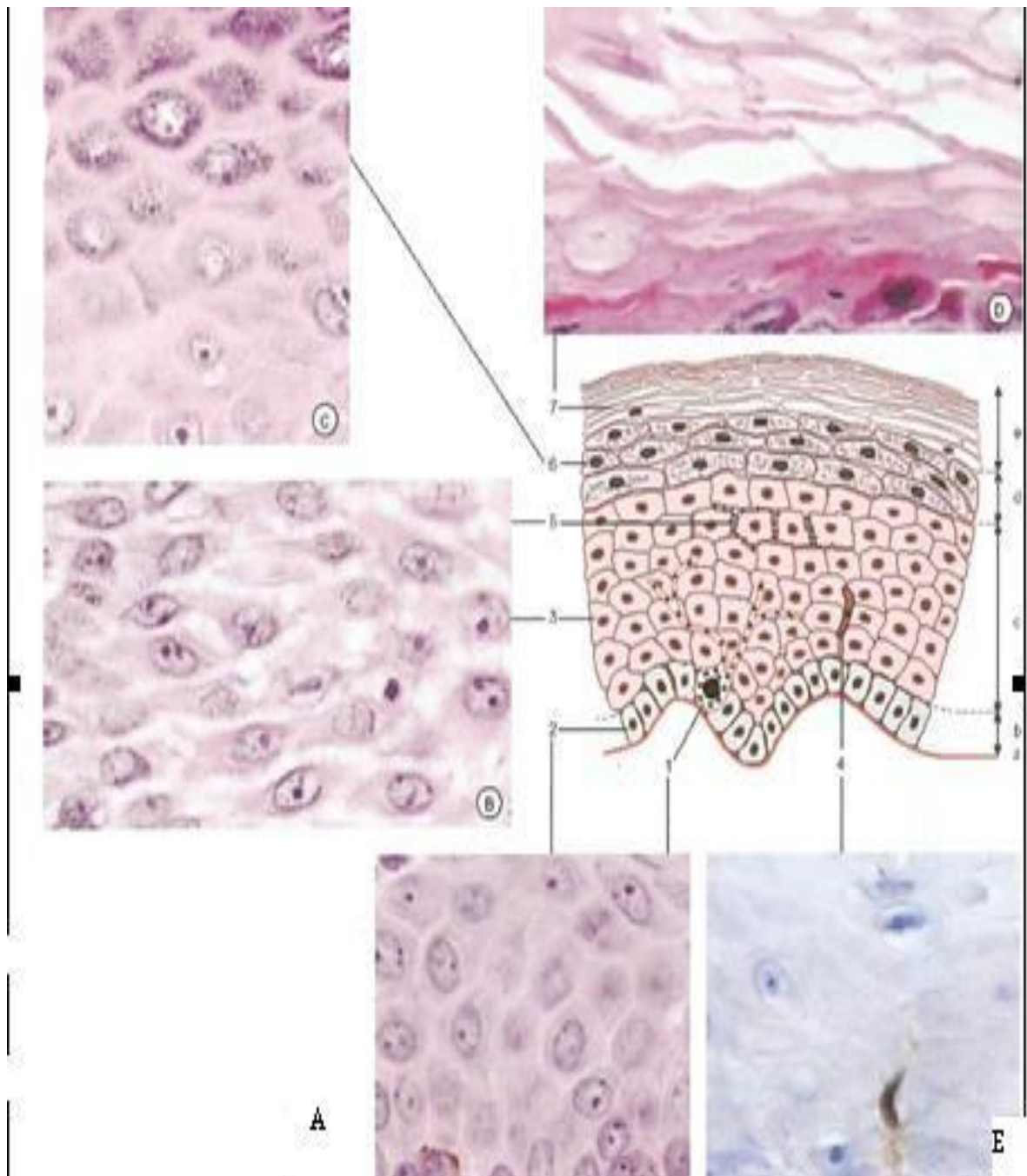


Fig. 2 : structure de l'épiderme (17)

Légende :

1. Mélanocyte ; 2. kératinocyte de la couche basale ; 3. kératinocyte de la couche du corps muqueux de Malpighi ; 4. cellule de Langerhans ; 5. desmosomes ; 6. kératinocyte de la couche granuleuse contenant des grains de kératohyaline ; 7. cornéocyte. a : membrane basale ; b. couche basale ; c. couche du corps muqueux de Malpighi ; d. couche granuleuse ; e. couche cornée. A. Cellules de la couche basale. Présence de mélanocytes possédant de longues expansions cytoplasmiques (dendrites) qui s'insinuent entre les kératinocytes et contiennent des mélanosomes sous forme de grains pigmentés bien visibles (HES ´ 1 000). B. Kératinocytes de la couche du corps muqueux de Malpighi. Les desmosomes sont bien visibles en présence d'oedème (spongiose) (HES ´ 1 000). C. Les kératinocytes de la couche granuleuse contiennent deux types de granulations intracytoplasmiques: les grains de kératohyaline (bien visibles) et les kératinosomes (HES ´ 1 000). D. Les cornéocytes sont remplis de kératine. Ils perdent leur noyau et subissent des modifications cytoplasmiques et membranaires pour former la couche cornée (HES ´ 1 000). E. Les cellules de Langerhans ne sont visibles qu'après immunomarquage (ici par l'anticorps dirigé contre la protéine S100) (HES ´ 1000).

2- La membrane basilaire épidermique

L'épiderme et le derme sont séparés physiquement par une structure en feuillet faite de matrice extracellulaire appelée membrane basilaire. Elle joue plusieurs rôles essentiels au bon fonctionnement de la peau. Cette structure est en effet très importante pour le maintien de la cohésion dermo-épidermique puisqu'elle assure la jonction solide entre les deux couches principales de la peau. Elle offre une matrice d'ancrage pour les cellules de la couche basale de l'épiderme, ce qui lui confère aussi un rôle dans la polarité de l'épiderme et dans la régulation de la migration cellulaire. La membrane basilaire est composée de plusieurs composants qui ont chacun leur rôle à jouer.

La structure générale de la membrane basilaire est formée de trois couches principales qui se distinguent très bien au microscope électronique (Fig.3).

La *lamina lucida* est la couche en contact direct avec la membrane plasmique des cellules de la couche basale de l'épiderme. D'une épaisseur d'environ 60 nm, elle est claire au microscope. Il est toutefois possible de distinguer des filaments d'ancrage très fins qui traversent la *lamina lucida* jusqu'à la

membrane plasmique. C'est, grâce à ces filaments que les cellules de la couche basale de l'épiderme peuvent s'attacher solidement à la matrice. Cette couche contient des laminines et d'autres macromolécules.

La *lamina densa* est la deuxième couche de la membrane basilaire. Elle est parallèle à la *lamina lucida* et est beaucoup plus dense en électrons, ce qui lui donne l'apparence d'une ligne d'une épaisseur qui varie entre 50 et 70 nm. Elle contient en majorité du collagène de type IV qui confère à la membrane basilaire sa force naturelle, mais aussi de la laminine 5, du perlécan et du nidogène.

La troisième couche de la membrane basilaire est **la *sub-lamina densa***, qui est en contact et en continuité avec le derme. Elle constitue une zone fibreuse qui contient une grande variété de composants dont les fibres élastiques, qui sont formées d'élastine et d'oxytalane. Des fines fibres interstitielles de collagène peuvent aussi être retrouvées dans cette région. Elles sont faites principalement de collagène de type III. Le composant majeur de la *sub-lamina densa* est les fibres d'ancrage, qui sont formées de collagène de type VII.

Une autre structure très importante dans l'organisation de la membrane basilaire est l'hémidesmosome (Fig. 4). Quoiqu'il ne soit pas considéré comme un composant structurel de la membrane basilaire, il y est fermement associé et est nécessaire à son intégrité. Il est un complexe jonctionnel spécialisé qui relie les cellules basales à la *lamina densa* par des protéines d'ancrage qui traversent la *lamina lucida*. Il assure une bonne interaction cellules-matrice. L'hémidesmosome est formé de quatre constituants majeurs qui, une fois associés, forment à leur tour des structures visibles au microscope électronique. Ces constituants sont la plectine, le BP230 (Bullous pemphigoid antigen 230), le BP180 (Bullous pemphigoid antigen 180) et l'intégrine $\alpha_6\beta_4$. L'organisation moléculaire des hémidesmosomes est basée sur trois classes de protéines : les protéines des plaques cytoplasmiques (de plectine, BP230), les protéines transmembranaires (l'intégrine $\alpha_6\beta_4$ et la BP180) et les protéines de la matrice extracellulaire (la laminine 5) associées à la membrane basilaire.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

Les trois couches de la membrane basilaire, en collaboration avec les hémidesmosomes, forment évidemment un tout qu'on ne peut pas dissocier car tous les constituants interagissent entre eux et ont eux-mêmes des fonctions spécifiques.

Ces fonctions sont toutes aussi importantes les unes que les autres et font que tous les constituants contribuent au maintien de l'intégrité structurale et fonctionnelle de la membrane basilaire.

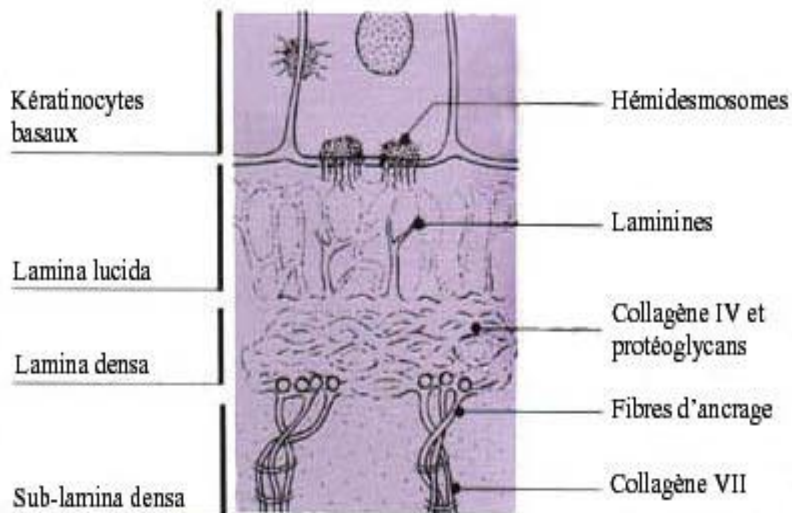


Figure3 : structure générale de la membrane basilaire.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

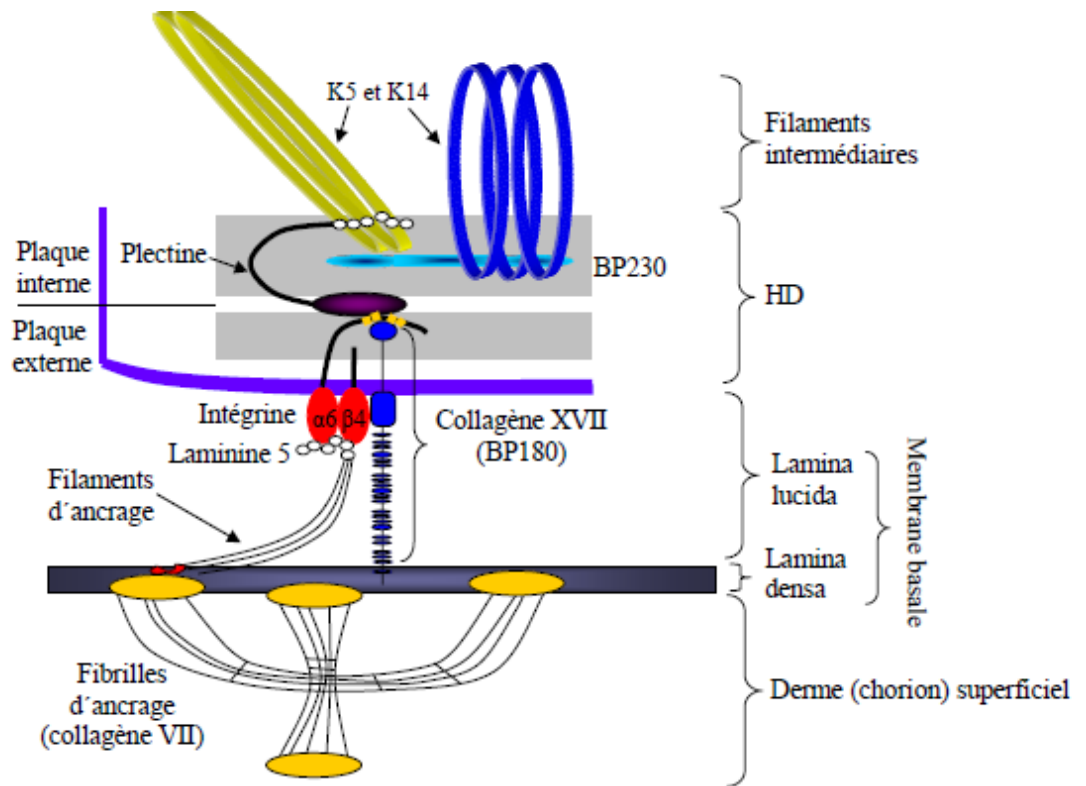


Figure 4 - Composition d'un HD (schéma de Ortonne et Meneguzzi⁵⁹ modifié).

Source : [52]

3-Derme

Il dérive de mésoderme. C'est un tissu conjonctivoélastique, aux fonctions différentes de celles de l'épiderme mais essentielles :

- fonction de soutien : il est le support de l'épiderme et donne à la peau sa « consistance » ;
- fonction métabolique (et nutritionnelle) : il renferme les vaisseaux sanguins et lymphatiques ;
- fonction de défense : il contient des cellules (mastocytes et macrophages) qui ont un rôle immunitaire ;
- fonction de réparation : rôle important dans la cicatrisation ;
- fonction sensorielle : il contient les fibres nerveuses et les récepteurs sensoriels ;
- enfin, il contient les annexes : poils, glandes sébacées et sudoripares.

Le derme est séparé de l'épiderme par une membrane basilaire, bien visible sur la coloration du PAS (periodic acid Schiff) qui limite par ses ondulations des papilles dermiques (Fig. 5). Le derme est ainsi divisé en deux parties :

En surface le derme papillaire (ou superficiel) et en profondeur le derme réticulaire (ou profond) qui représente les quatre cinquièmes du derme. Le derme se compose de cellules et d'une matrice extracellulaire.

a. Cellules

- ❖ Les fibroblastes, cellules fusiformes dont le rôle est la synthèse du collagène, de l'élastine, de la substance fondamentale et des glycoprotéines entrant dans la constitution de la matrice extracellulaire.
- ❖ Les cellules migratrices, impliquées dans les mécanismes de défense : leucocytes, mastocytes, macrophages...

b. Matrice extracellulaire

Elle est composée de fibres baignant dans la substance fondamentale. Les fibres sont de type collagène ou élastique. La substance fondamentale est formée d'eau (20 à 40 % de l'eau totale du corps), de sels minéraux et de macromolécules : glycosaminoglycanes et glycoprotéines de structure.

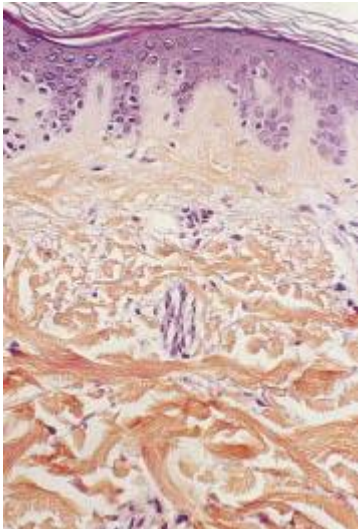


Fig.5 : *La limite dermes papillaire-derme réticulaire n'est pas toujours visible au microscope (HES \times 250). [17]*

Le derme papillaire contient des fibres lâches disposées dans une abondante substance fondamentale. Le derme réticulaire est un tissu conjonctif plus dense.

4- Hypoderme

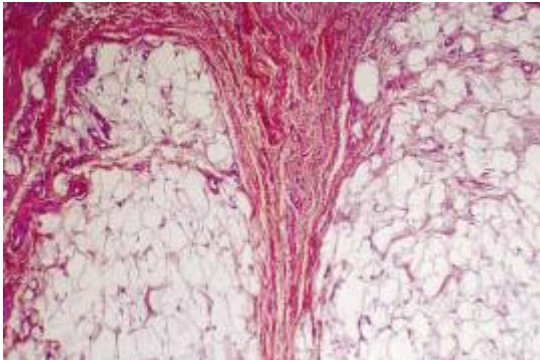
Il est formé d'un tissu adipeux rattaché à la partie profonde du derme par des expansions de fibres collagène et élastiques qui forment des cloisons (septa) entre les lobules adipeux. (Fig. 6) Ces cloisons se fixent en profondeur aux aponévroses des muscles ou au périoste de l'os. Elles servent de passage aux vaisseaux et aux nerfs.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

Les lobules sont remplis de cellules adipeuses (adipocytes).

Les fonctions de l'hypoderme sont nombreuses :

- fonction métabolique : le tissu adipeux est la plus grande réserve d'énergie de l'organisme.
- fonction plastique : il modèle la silhouette ;
- fonction mécanique : il amortit les chocs ;
- fonction de thermorégulation : la graisse est isolante.



*Fig.6 : L'hypoderme est formé d'un tissu adipeux rattaché à la partie profonde du derme par des expansions de fibres collagène et élastiques qui forment des cloisons (ou septa) entre les lobules adipeux (HES*100).[17]*

*Rappel de la biologie cellulaire des
principales protéines impliquées
dans les EB*

**III-RAPPEL DE LA BIOLOGIE CELLULAIRE DES
PRINCIPALES PROTEINES IMPLIQUEES DANS LES
EBC [5, 24, 37, 55,59]**

Les progrès de ces vingt dernières années ont permis, grâce à une meilleure connaissance de la cohésion du derme et de l'épiderme de définir, dans la majorité des cas, les protéines impliquées dans chacun de ces groupes :

- EBS : kératine 5 et 14, voire plectine dans les rares formes associées à une dystrophie musculaire ;
- EBJ : laminine 5, intégrine, alpha 6 bêta 4 et BP 180 ;
- EBD : collagène VII.

1. Kératines

Spécifiques des épithéliums, elles participent à l'architecture cellulaire en formant un réseau qui s'ancre dans les desmosomes et hémidesmosomes. Ce réseau étant en continuité avec les cellules adjacentes elles participent à la résistance aux forces de traction.

Les Ks 1 à 20 sont dites molles alors que les kératines Ha et Hb, qui forment les cheveux et les ongles, sont dites dures.

Dans l'épiderme : les kératines (Ke5 et Ke14) exprimées dans les kératinocytes de la couche basale assurent la cohésion entre cellule et matrice alors que les kératines (Ke1 et Ke10) exprimées en excès dans les kératinocytes de la couche superficielle sont responsables de la formation de la couche cornée. Chaque molécule de kératine est composée d'un domaine central α -hélicoïdal en forme de bâtonnet, hautement conservé dans la famille des filaments intermédiaires, flanqué de part et d'autre de domaines globulaires amino- et carboxyterminal, de séquence variable selon le type de kératine.

2. *plectine*

C'est une protéine largement exprimée dans divers épithéliums et tissus mésenchymateux dont le muscle et les neurones, où elle interagit avec au moins deux composants du cytosquelette, les microfilaments d'actine et les filaments intermédiaires.

Elle présente des homologies de séquence avec la desmoplakine, l'envoplakine et la BP230.

Sa structure comporte quatre domaines : un domaine central en bâtonnet, un domaine aminoterminal se liant à l'actine suivi d'un domaine globulaire de fonction inconnue, et un domaine carboxyterminal de liaison aux filaments intermédiaires.

La plectine est un composant de la plaque interne des hémidesmosomes, dont elle permet la stabilisation.

3. *Protéine BP180, ou collagène XVII, ou antigène mineur de la pemphigoïde bulleuse*

C'est une protéine transmembranaire de l'hémidesmosome. Son domaine N-terminal est intracellulaire, se lie à la BP230 et à l'intégrine $\alpha6\beta4$ et participe donc à l'organisation de la plaque interne de l'hémidesmosome, alors que son domaine C-terminal, extracellulaire, de structure collagénique trimérique, interagit avec la laminine 5 à l'interface entre la lamina lucida et la lamina densa. La BP180 participe donc activement, avec l'intégrine $\alpha6\beta4$ et la laminine 5, à la structure et à la fonction des filaments d'ancrage de la MB.

[24, 55,59]

4. *Intégrine $\alpha6\beta4$*

Les intégrines sont des glycoprotéines dimériques, insérées dans la membrane plasmique. Elles sont formées par deux domaines, l'un intracellulaire court et l'autre, extracellulaire beaucoup plus volumineux.

Le domaine extracellulaire interagit avec des protéines de la matrice extracellulaire telle la laminine 5 dans la peau alors que le domaine intracellulaire interagit avec certaines protéines du cytosquelette. Elles sont formées par deux sous-unités α et β constituant un hétérodimère. Il existe 18 types de sous-unités α et 8 types de sous-unités β dont les assemblages peuvent être à l'origine d'une vingtaine d'intégrines différentes.

L'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ est présente dans la peau et le tractus digestif. Elle joue un rôle majeur dans l'attachement des kératinocytes à la MB.

5. Laminine 5

Les laminines sont des molécules en forme de croix faisant partie d'une famille de glycoprotéines constituées par l'assemblage de trois différentes chaînes polypeptidiques, les chaînes α , β et γ . La laminine 5, précédemment appelée nicéine, épiligrine et kalinine, est formée des chaînes $\alpha_3 \beta_3 \gamma_2$ et est en fait considérée comme le composant clé du complexe d'ancrage de l'épiderme et comme étant la protéine contribuant le plus à la stabilité de la membrane basilaire.

La grande importance de cette protéine s'explique par le fait qu'elle forme les filaments d'ancrage qui s'attachent aux hémidesmosomes via l'intégrine $\alpha_6\beta_4$ et aux fibres d'ancrage constituées de collagène VII en passant au travers de la lamina lucida et de la lamina densa. **[37]**

La laminine 5 est synthétisée sous forme de précurseur d'une longueur de 460 kDa qui permet la migration des kératinocytes qui la produisent. Dans les conditions physiologiques, ce sont les sous-unités α_3 et γ_2 qui subissent des clivages post-traductionnels et extracellulaires. Ces clivages ont pour conséquence de réduire la chaîne α_3 une première fois de 200 kDa à 165 kDa à son extrémité carboxy-terminale entre le domaine LG3 et LG4, une deuxième fois de 165 kDa à 145 kDa à son extrémité amino-terminale dans le domaine IIIA et la chaîne γ_2 de 155 kDa à 105 kDa à son extrémité amino-terminale dans le domaine III.

Les coupures que subit la laminine 5 surviennent presque immédiatement après sa sécrétion, ce qui donne naissance à sa forme courte qui est alors compétente pour l'assemblage des hémidesmosomes et donc pour l'attachement solide des cellules basales à la matrice.

6. Collagène VII

Le collagène VII est synthétisé par les kératinocytes et par les fibroblastes du derme sous forme d'un monomère, le procollagène, qui est le principal constituant des fibrilles d'ancrage. Ces fibrilles contribuent ainsi à la formation d'un réseau qui permet l'adhésion de la membrane basale épidermique (épithéliale) au tissu conjonctif sous-jacent. Le procollagène est constitué d'une triple hélice centrale collagénique flanquée des extrémités N- et C-terminales, globulaires. La triple hélice centrale contient des séquences répétées Gly-X-Y, interrompues 19 fois par de courtes séquences non collagéniques de quelques acides aminés, assurant la flexibilité conformationnelle de la molécule. La fibrillogenèse passe par la formation de dimères antiparallèles de collagène VII qui s'assemblent ensuite en polymères pour former les fibrilles d'ancrage. Le collagène VII se lie ainsi par ses extrémités N- terminales à la laminine 5 dans la lamina densa.

Il établit aussi probablement une liaison avec une petite protéine non collagénique également constitutrice des fibrilles d'ancrage (la GDA-J/F3). **[5]**

ETIOPATHOGENIE

IV. ETIOPATHOGENIE

[3,7,10,11,13,15,35,36,40,50,57]

Les épidermolyse bulleuses sont classées en trois groupes selon le niveau où se produit le clivage dans la zone de jonction dermo-épidermique : simples, jonctionnelles et dystrophiques. Des causes génétiques de ces trois groupes ont été reconnues.

1. épidermolyse bulleuses simples et mutations des gènes des kératines 5 et 14 :

Les Ks, encodées par plus de 49 gènes fonctionnels, sont des éléments structuraux majeurs des cellules épithéliales. Chaque gène code pour une protéine unique dont la classification est basée sur l'ordre de leur migration, dans un gel de polyacrylamide en deux dimensions. Les gènes des Ks de type I acides (PI<6) (K9–K23; Ha1–Ha8) sont tous distribués l'un près de l'autre, à l'exception du gène de la K18, sur le chromosome 17. Les gènes des Ks de type II basique (PI>6) (K1–K8; Hb1–Hb6) sont regroupés sur le chromosome 12. **[13]**

L'implication des kératines 5 et 14 dans la physiopathologie des principaux sous-types d'EBS a été démontrée au début des années 1990. **[11,35]** Plusieurs mutations des gènes KRT5 et KRT14, touchant essentiellement des domaines conservés de l'hélice centrale de la molécule de kératine (1A, L12, 2B), parfois des domaines variables (H1), ont été démontrées. Ces mutations affectent plus ou moins gravement la structure finale des tonofilaments, et donc la cohésion cellulaire, expliquant la gravité variable du phénotype.

Ces mutations sont le plus souvent :

-Des mutations ponctuelles changeant l'acide aminé : exemple : L'arginine 125 de la kératine 14 est mutée en cystéine ou en histidine.

L'isoleucine 161 de la kératine 5 est remplacée par une sérine.

-Délétion de 3 nucléotides de la kératine 14.

-Mutation d'épissage de la kératine 5.

Dans le sous-type EBS avec dystrophie musculaire, le gène impliqué est celui de la plectine. C'est une protéine codée par le gène PLEC1 sur le chromosome 8. **[7]**

Les mutations aboutissent à un codon stop prématuré, donc à l'absence de protéine.

2. Epidermolyses bulleuses jonctionnelles et mutations des gènes des laminine 5, BP180, et intégrine $\alpha 6\beta 4$

Le gène de la laminine 5 est impliqué dans certaines formes d'EBJ. Plusieurs mutations ont été mises en évidence sur les gènes codant les trois chaînes de la laminine 5. Le gène LAMB3 codant la chaîne $\beta 3$ dans la région chromosomique 1q32 est plus souvent impliqué que les deux autres (le gène LAMC2 codant la chaîne $\gamma 2$ dans la région chromosomique 1q25 et le gène LAMA3 codant la chaîne $\alpha 3$ sur le chromosome 18q11).

Un « point chaud » de mutation a été bien identifié, la mutation R635X résultant d'une transition C vers T en position 1903 dans l'exon 14, qui a été détectée dans plusieurs populations de malades. [3] Ces mutations aboutissent à des codons stop prématurés, donc à une absence quasi complète de laminine 5.

Dans les formes moins graves, les mutations touchent les gènes LAMB3 et LAMC2 et aboutissent à une protéine tronquée mais ayant une extrémité C-terminale intacte, donc encore capable de s'agencer en trimères et d'exercer sa fonction au sein de la MB.

Exemple : mutation ponctuelle changeant un codant arginine CGA du gène γ_2 en codon stop prématuré. D'autres mutations portant sur les gènes codant pour les autres sous unités sont possibles.

La protéine BP180 est codée par le gène BPAG2 sur le chromosome 10q24.3. Le gène de la BP180 est impliqué dans une forme particulière d'EBJ (l'EB généralisée bénigne atrophique ou GABEB). Plusieurs sites de mutation ont été mis en évidence, aboutissant le plus souvent à un codon stop prématuré et donc à une absence de la protéine. **[15]**

Pour l'intégrine $\alpha_6\beta_4$, la sous-unité α_6 est codée par le gène ITGA6 sur le chromosome 17 et la sous-unité β_4 par le gène ITGB4 sur le chromosome 2. Des mutations sur les gènes ITGA6 et ITGB4 sont impliquées dans la survenue des EBJ avec atrésie pylorique. **[57]**

3. *Epidermolyses bulleuses dystrophiques et mutations des gènes du collagène VII [10, 36, 40,50]*

Les épidermolyses bulleuses dystrophiques sont des maladies généralisées ou plus localisées, de transmission autosomique dominante ou récessive. Le collagène VII est codé par le gène COL7A1 sur le chromosome 3.

Des mutations du gène COL7A1 sont responsables des EBD, quel que soit leur sous-type. Une centaine de mutations ponctuelles différentes ont été mises en évidence, notamment dans l'exon 73.

Il est maintenant clairement établi que les formes récessives et dominantes ne relèvent en général pas du même type de mutation. En effet, dans les formes récessives graves de type Hallopeau-Siemens, la mutation (délétion ou insertion) aboutit à un codon stop prématuré sur les deux allèles et donc à une absence de la protéine. Dans les formes dominantes, l'anomalie génétique est une substitution du résidu glycine par une sérine ou une arginine au sein des domaines conservés Gly-X-Y du domaine hélicoïdal central de la molécule. La triple hélice est donc déstabilisée, aboutissant à des fibrilles d'ancrage présentes mais fonctionnellement anormales.

*CLASSIFICATION DES
EPIDERMOLYSES BULLEUSES*

V. CLASSIFICATION DES EB [18, 20,22.41]

La classification des EB a longtemps reposé sur des critères cliniques. Les études histologiques, puis immunohistologiques et ultrastructurales, ont permis de distinguer trois groupes selon le niveau de clivage dans la peau : les EB épidermolytiques ou simples (EBS) sont caractérisées par un clivage intraépidermique; les EB jonctionnelles (EBJ) ont un clivage situé à la jonction dermo-épidermique au sein de la membrane basale; les EB dermolytiques ou dystrophiques (EBD) ont un clivage situé sous la membrane basale épidermique. Au sein de chacun de ces trois groupes, il existe plusieurs formes cliniques d'EB distinguées par le mode de transmission héréditaire.

Récemment la classification moléculaire de ces affections a permis de simplifier l'ancienne classification basée sur le phénotype clinique. Chaque variante clinique majeure est maintenant associée à une anomalie moléculaire et génétique caractérisée.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

Type d'EBH	Forme clinique	Mode de transmission	Gènes
EB simples (EBS)	EBS localisée Weber-Cokayne	AD	Kératine 5, Kératine 14
	EBS généralisée Koebner	AD	Kératine 5, Kératine 14
	EB herpétiforme Dowling-Meara	AD	Kératine 5, Kératine 14
EB rares	EB superficielles	AD	Kératine 5
	EB avec pigmentation mouchetée	AD	
	EB avec myopathie	AR	Plectine
EB jonctionnelles (EBJ)	EBJ de type Herlitz (létale)	AR	LAMA3, LAMB3, LAMC2
	EBJ de type non Herlitz (non létales)	AR	LAMB3, BPAG2
EBJ généralisée atrophique bénigne	?		
EBJ localisée inversée			
EBJ avec atrophie pylorique	Intégrine $\alpha 6 \beta 4$		
EB dystrophique (EBD)	EBD Cockayne-Touraine	AD	COL 7A1
	EBD Pasini-Pierini	AD	COL 7A1
	EBD pré-tibiale	AD	COL 7A1
	EBD transitoire du NN	AD	COL 7A1
	EBD Hallopeau-Siemens	AR	COL 7A1
	EBD localisée inversée	AR	COL 7A1
	EBD prurigineuse	AR	COL 7A1

EBS : épidermolyse bulleuse simple ; EBJ : épidermolyse bulleuse jonctionnelle ; AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; NN : nouveau-né.

Tableau1 : Classification des EB. [22]

EPIDEMIOLOGIE

VI. EPIDEMIOLOGIE [21, 23, 32, 34,49]

1- La prévalence :

La prévalence exacte de l'épidermolyse bulleuse est inconnue.

Les épidermolyses bulleuses touchent environ 1 nouveau-né sur 20 000 ce qui signifie environ 30 000 cas en Europe et 500 000 dans le monde, adultes et enfants confondus.

Il y aurait 700 à 800 enfants ou jeunes atteints en France.

Selon National Epidermolysis Bullosa Registry report aux Etats-Unis 50 cas d' EB pour 1 million de naissances vivantes parmi ces cas environ 92% sont EBS ,5% sont EBD 1% sont EBJ et 2% sont non classés. **[21]**

En Norvège 54cas pour 1million.

En Irlande du Nord, **[49]** la prévalence de 32 par million.

En Japon 7,8/1000000. **[34]**

En Croatie1/50 000 naissances. **[23]**

En Ecosse, la prévalence de l'EBS : 28, 6 par million, dont la forme Dowling-Meara : 0, 6 par million. **[32]**

Il se produit dans tous les groupes raciaux et ethniques et affecte les hommes et les femmes également.

2-La mortalité et morbidité :

La petite enfance est un moment particulièrement difficile pour les patients atteints d'EB. Les formes graves d'EB augmentent le risque de mortalité au cours de l'enfance par infection, septicémie et aggravation des lésions cutanées. Les patients ayant EBjonctionnelle forme Herlitz ont un risque plus élevé au cours de l'enfance, avec une estimation du taux de mortalité de 87% au cours de la première année de vie. Chez les patients atteints d'EB qui survivent enfance, la cause la plus fréquente de décès est métastatique (carcinome spinocellulaire).

3-Age

Le début de l'EB est à la naissance ou peu après. L'exception se produit dans les cas légers de l'EBS, qui passent inaperçues jusqu'à l'âge adulte.

DIAGNOSTIC

VII. DIAGNOSTIC

A- DIAGNOSTIC POSITIF DES EB

[4,5,14,15,20,22,29,30,42,46,54,66,68,69,70]

Le diagnostic précis du type d'EB est souvent porté pendant la période néonatale. La biopsie cutanée doit être réalisée sur une peau frottée et non sur une bulle ancienne. La microscopie électronique et l'étude en immunofluorescence directe utilisant des anticorps dirigés contre certains antigènes de la jonction dermoépidermique permettent de déterminer le niveau de clivage dans la peau. L'histologie standard présente peu d'intérêt.

1-Conduite diagnostique

a-Interrogatoire

L'interrogatoire des parents qui recherchera une consanguinité et d'autres cas familiaux et établira un éventuel arbre généalogique.

L'interrogatoire doit préciser la date de début de l'affection, et la notion d'un traumatisme.

b- Examen clinique

Les manifestations cliniques des EB commencent quelques heures après la naissance ou après par la survenue de lésions bulleuses isolées. Ces bulles de taille variable de quelques millimètres à plus d'un centimètre, de contenu clair ou hémorragique, vont progressivement augmenter en nombre. Elles touchent surtout les convexités, en particulier des membres (talons, fesses, doigts), les muqueuses buccales peuvent être atteintes. Les lésions ne sont pas inflammatoires, il n'y a ni macules, ni papules associées. L'état général est parfait.

L'examen clinique va préciser la topographie de l'atteinte, l'aspect arrondi ou ovalaire et l'intensité de l'atteinte. Les bulles sont-elles superficielles ou profondes, claires ou hémorragiques, limitées ou confluentes ? Existe-t-il une atteinte des muqueuses ?

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

Le signe de Nikolsky, décollement provoqué par le frottement cutané en peau saine, oriente vers une dermatose bulleuse intra-épidermique (pemphigus, syndrome de Lyell).

L'état général doit enfin être apprécié : hyperthermie, signes de déshydratation, choc...

Donc devant une éruption bulleuse pouvant faire suspecter une EB, l'examen clinique est généralement insuffisant pour en déterminer le sous-type. Pourtant, établir un diagnostic précis est urgent afin de pouvoir guider la prise en charge et expliquer aux parents le pronostic de la maladie.

c-Examens paracliniques

➤ Prélèvement bactériologique

Il est rarement nécessaire. Les germes retrouvés sont toujours les mêmes : staphylocoque doré ou streptocoque bêta-hémolytique. Ce sont en général des germes très sensibles aux différents antiseptiques ou antibiotiques, et l'antibiogramme n'a pas d'utilité

en pratique. Les hémocultures sont réalisées lors d'une hyperthermie.

Dans certains cas c'est la mise en évidence d'un virus qui pourra être recherchée par immunofluorescence au niveau d'une lésion bulleuse mais les lésions virales sont habituellement vésiculeuses, ne réalisant des bulles que lors d'atteintes particulièrement inflammatoires.

➤ **Cytodiagnostic**

C'est un examen très important car facile à réaliser et non traumatique, il donne un résultat en quelques minutes. Il doit être réalisé correctement : après ouverture d'une bulle et élimination de son contenu, il faut prélever avec un vaccinostyle les cellules du fond de la bulle et les étaler sur une lame de verre. Cet étalement ne doit pas être trop épais pour éviter une superposition des cellules. Il doit être fait délicatement pour ne pas écraser les cellules prélevées. La lame est ensuite séchée et colorée en général au May-Grünwald-Giemsa.

Son examen au microscope peut mettre en évidence des modifications spécifiques des kératinocytes : cellules géantes à noyaux ballonnés au cours d'infections virales, cellules dystrophiques de grande taille à grand noyau avec de volumineux nucléoles au cours d'un pemphigus. D'autres cellules sont parfois évocatrices : mastocytes au cours des mastocytoses bulleuses, polynucléaires éosinophiles au cours d'une incontinentia pigmenti.

➤ **Biopsie cutanée [4, 29,30, 46, 68,69]**

La biopsie doit être faite sur peau frottée plutôt que sur un élément bulleux de façon à obtenir une amorce de clivage sans séparation complète dermo-épidermique qui pourrait gêner l'interprétation.

Fixée dans un milieu standard (Bouin, Baker), elle permet de confirmer le diagnostic de certaines dermatoses bulleuses rares, montrant la bulle, son siège, son contenu, les modifications épidermiques et dermiques associées, l'intensité et le type de l'infiltrat inflammatoire.

- En **microscopie optique**, la jonction dermo-épidermique n'est pas individualisée après une coloration de routine par HES (Fig. 7). Elle est vue soit après colorations spéciales: PAS (Fig. 8), coloration argentique, Giemsa lent sur coupes semi-fines ou marquage soit après marquage immunologique en immunofluorescence (IF - Fig. 9) ou en immunoperoxydase (IPO - Fig. 10).

L'analyse en MO doit être complétée de techniques d'immunohistochimie sur coupes congelées, utilisant un anticorps anti-BP230 et un anticorps anticollagène IV. (Tableau2)

Dans les EBJ, le marquage (IF indirecte) par l'*anticorps GB3* qui reconnaît la *laminine 5* est négatif (Fig. 11) alors qu'il est très intense sur une peau témoin (Fig. 12). Le marquage par l'*anticorps LH7:2* qui reconnaît le *collagène VII* normalement exprimé dans cette forme d'épidermolyse bulleuse, se situe dans le plancher du clivage (Fig. 13). La biopsie en congélation permet également de rechercher des dépôts d'immunoglobulines dans la peau (autoanticorps anti-peau déposés in vivo).

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

Une telle biopsie doit être réalisée en peau péribulleuse et non pas sur une bulle où l'intensité de la réaction inflammatoire ne permettrait pas de retrouver les immunoglobulines. Elles peuvent être situées au sommet des papilles dermiques lors de la dermatite herpétiforme.

Une technique plus récente et plus sensible que l'immunofluorescence indirecte est l'immunotransfert. Elle permet de préciser le poids moléculaire de l'antigène contre lequel sont dirigés les autoanticorps circulants. Des antigènes extraits d'épiderme ou de peau totale sont séparés par électrophorèse en gels de polyacrylamide puis transférés sur une membrane de nitrocellulose sur laquelle on fait agir le sérum du patient. Cette technique est importante pour préciser le diagnostic de certaines dermatoses bulleuses.

-En **microscopie électronique**, la structure de la jonction dermo-épidermique est beaucoup plus complexe que ne le laisse supposer la microscopie optique.

- à **faible grossissement** (Fig. 14) : la jonction dermo épidermique de l'épiderme vers le derme, comprend la *membrane cytoplasmique* des cellules basales de l'épiderme (kératinocytes, mélanocytes et cellules de Merkel) la *lamina lucida*, la *lamina densa*. En plus la jonction dermo-épidermique présente des complexes d'ancrage de l'épiderme sur le derme au niveau des *kératinocytes basaux* et des systèmes d'adhésion focale au niveau des *mélanocytes*.

La membrane cytoplasmique du pôle basal des kératinocytes basaux ne présente des systèmes d'adhésion focale qu'en culture, contrairement à celle des mélanocytes.

Les "*fibres de réticuline**", constituées de collagène III à striation périodique, restent à distance de la lamina densa. En revanche, les *microfibrilles* constituant les *fibres oxytalanes* du réseau élastique cutané sont tendues entre la lamina densa et les fibres d'élaunine elles-même situées à la jonction du derme papillaire/derme réticulaire.

- **à fort grossissement (Fig.15, 16) :** Les complexes d'ancrage de l'épiderme sur le derme présents au niveau des kératinocytes comprennent un *hémidesmosome*, des *filaments d'ancrage*, des *fibrilles d'ancrage* et des *plaques d'ancrage*. En effet les hémidesmosomes présentent une *plaque dense intracytoplasmique dédoublée* avec une partie externe accolée à la membrane cytoplasmique des kératinocytes et une partie interne sur laquelle se fixe les tonofilaments. En regard de cette double plaque, existe une *ligne dense extracellulaire fine*, parallèle à la membrane cytoplasmique.

Les *filaments d'ancrage* traversent la lamina lucida, en regard des hémidesmosomes, perpendiculairement à la membrane cytoplasmique des kératinocytes, jusqu'à la lamina densa. Celle-ci est plus épaisse en regard des hémidesmosomes qu'ailleurs le long de la JDE. Les *fibrilles d'ancrage* naissent perpendiculairement de la lamina densa, plongent dans le derme sur une longueur en moyenne de 341 nm et se terminent sur des structures dites "*plaques d'ancrage dermiques*". Elles s'élargissent à leur extrémité alors que leur partie médiane présente des bandes de périodicité irrégulière : denses épaisses et claires fines. (Tableau2)

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

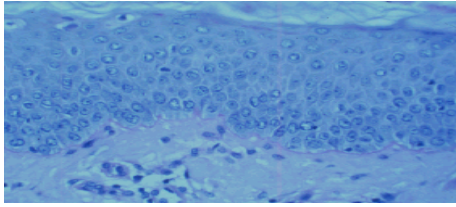


Fig.7 : la jonction dermo-épidermique en MO après coloration HES. source : www.histo-moleculaire.com

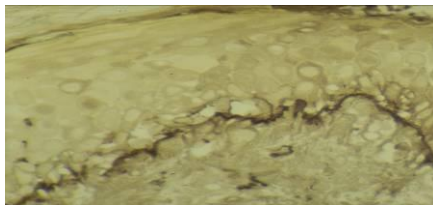


Fig.8 : la jonction dermo-épidermique en MO après coloration PAS. source : www.histo-moleculaire.com

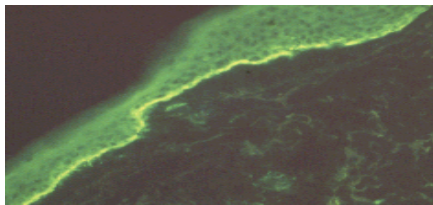


Fig.9 : la jonction dermo-épidermique en MO après marquage immunologique en immunofluorescence.

Source : www.histo-moleculaire.com

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

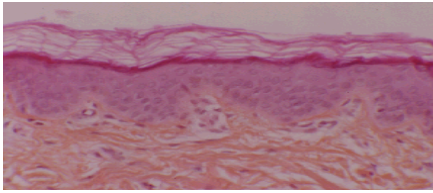


Fig.10 : la jonction dermo-épidermique en MO après marquage immunologique en immunoperoxydase.

Source : www.histo-moleculaire.com

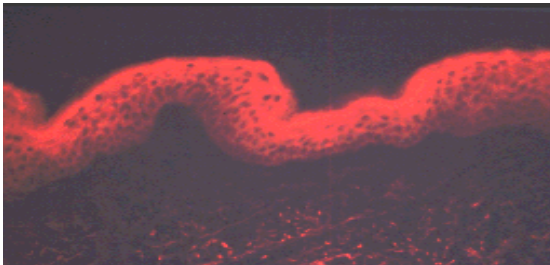


Fig.11 : le marquage par l'*anticorps GB3* en immunofluorescence est négatif en cas d'*EBJ*.

Source : www.histo-moleculaire.com

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

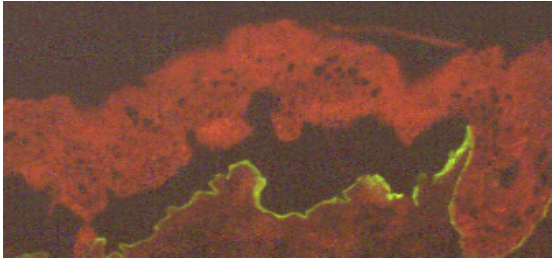


Fig.12 : le marquage par l'*anticorps GB3* en immunofluorescence est positif chez l'enfant normal.

Source : www.histo-moleculaire.com

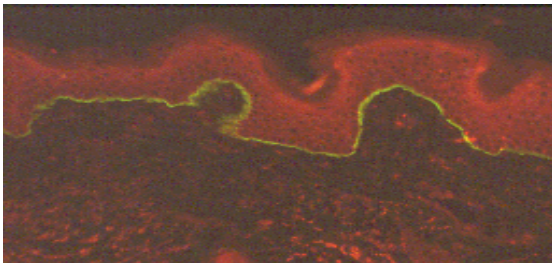


figure13: le marquage par l'*anticorps LH7:2* en immunofluorescence est positif en cas d'*EBJ*.

Source : www.histo-moleculaire.com

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

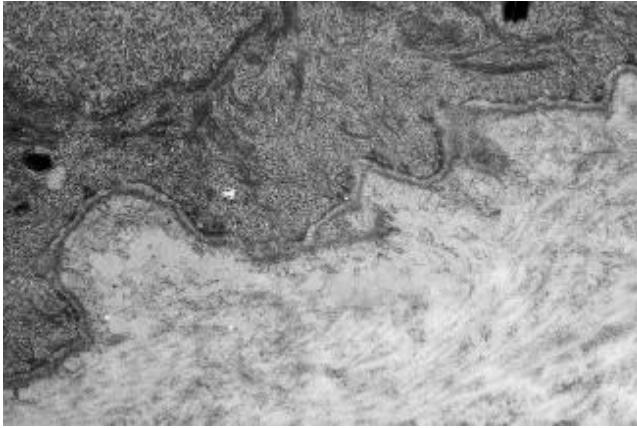


Fig. 14 : la jonction dermo-épidermique en ME à *faible grossissement*.

Source : www.histo-moleculaire.com

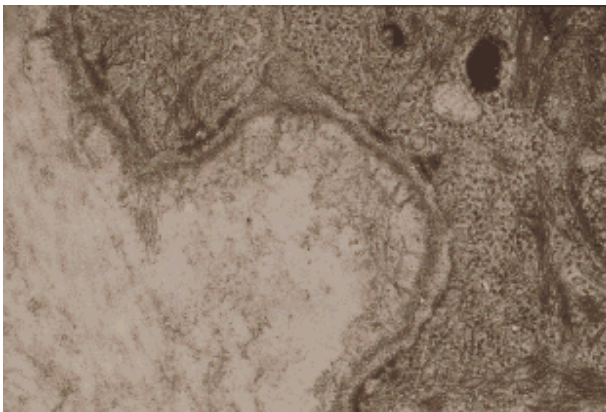


Figure15 : la jonction dermo-épidermique en ME à *fort grossissement*.

Source : www.histo-moleculaire.com

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

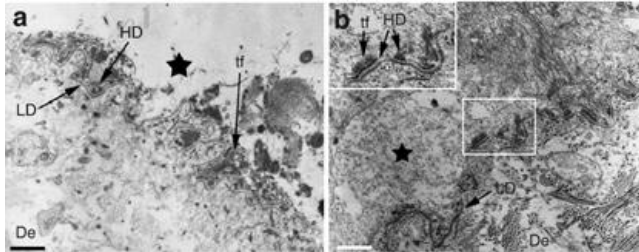


Fig.16: l'analyse en ME d'une biopsie cutanée de 2 patients (a,b)
a-Un profond clivage (□) au sein de la couche basale des kératinocytes entre MB et le noyau avec absence d'agrégats de tonofilaments. Hémidesmosomes normaux
b-Le clivage est sous le noyau et à proximité du pôle basale des un kératinocytes (□) avec des agrégats de tonofilaments. HD=hémidesmosomes, LD=lamina densa, De=derme.tf:tonofilaments

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

Type d'EB	Niveau du décollement en microscopie optique	Niveau du décollement en microscopie électronique, anomalies associées	Ac anti-BP230	Ac anticollagène IV
EBS Weber-Cockayne	Suprabasal	Couche basale des kératinocytes, entre la MB et le noyau	Plancher de la bulle	Plancher de la bulle
EBS Koebner	Suprabasal	Couche basale des kératinocytes, entre la MB et le noyau	Plancher de la bulle	Plancher de la bulle
EBS Dowling-Meara	Suprabasal	Couche basale des kératinocytes, entre la MB et le noyau Agréats intracytoplasmiques de tonofilaments en mottes (pathognomonique)	Plancher de la bulle	Plancher de la bulle
EBS superficielle	Sous-corné (couche granuleuse)	Sous-corné (couche granuleuse)	Pas utile	Pas utile
EBJ Herlitz	Sous-épidermique	Lamina lucida Hémidesmosomes absents ou en nombre réduit. Plaque dense sous-basale absente	Toit de la bulle	Plancher de la bulle
EBJ non-Herlitz	Sous-épidermique	Lamina lucida Hémidesmosomes normaux, absents ou en nombre réduit	Toit de la bulle	Plancher de la bulle
EBD dominante tous types	Sous-épidermique +/- aspect cicatriciel du derme superficiel	Sous la lamina densa Fibrilles d'ancrage normales ou réduites	Toit de la bulle	Toit de la bulle

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

EB transitoire du nouveau- né	Sous- épidermique	Sous la lamina densa Dépôts périnucléaires de collagène VII dans les kératinocytes de la couche basale	Toit de la bulle	Toit de la bulle
EBDR Hallopeau- Siemens	Sous- épidermique +/- aspect cicatriciel du derme superficiel	Sous la lamina densa Fibrilles d'ancrage absentes	Toit de la bulle	Toit de la bulle
EBDRmitis	Sous- épidermique +/- aspect cicatriciel du derme superficiel	Sous la lamina densa Fibrilles d'ancrage absentes ou réduites	Toit de la bulle	Toit de la bulle

Tableau2 : les caractéristiques ultrastructurales des EB. **[4]**

2- Formes cliniques [22,54]

a) EB simples

Elles sont les plus fréquentes des épidermolyses bulleuses. Elles sont caractérisées par un clivage situé au sein des kératinocytes de l'assise basale de l'épiderme, et se manifestent par des bulles des mains et des pieds survenant parfois dès la naissance, ou le plus souvent à l'âge de la marche. Les bulles sont déclenchées par les chocs et les frottements, et favorisées par la chaleur.

Il existe rarement d'atteinte de la muqueuse buccale. Les lésions s'améliorent généralement dans l'enfance ou à la puberté, Elles n'ont habituellement pas d'évolution atrophique ni cicatricielle, ne comportent pas de grains de milium et sont compatibles avec une vie normale.

Mais, dans les formes généralisées, l'enfance peut être troublée par l'importance des bulles ou des érosions post-traumatiques. Les complications chez ces enfants sont essentiellement infectieuses et fonctionnelles avec notamment des problèmes de rétraction et des problèmes de retard à la marche du fait d'un épaissement cutané plantaire parfois majeur.

Squamous Cell Carcinoma ne sont généralement pas associés à l'EBS. Trois formes cliniques principales sont décrites :

a1-EBS localisée Weber Cokayne

C'est la forme la moins grave. Son mode de transmission est autosomique dominant, et due à des mutations des gènes codant pour les kératines 5 et 14. Elle se caractérise par une éruption bulleuse principalement située sur les régions palmoplantaires se manifestant à l'âge des premiers pas, parfois plus tardivement. La marche prolongée, surtout par temps chaud, provoque des bulles de plus ou moins grande taille, le plus souvent de l'avant-pied. Les bulles contiennent un sérum ou un liquide hémorragique et évoluent vers la formation d'érosions et de croûtes. Il n'y a généralement pas de manifestation unguéale ou muqueuse. Hyperkératose des paumes et des plantes peuvent se développer plus tard dans l'enfance et la vie adulte. (Fig.17, 18)

a2-EBS généralisée Koebner

C'est la forme la plus rencontrée, de bon pronostic et de transmission autosomique dominante. Elle se manifeste le plus souvent dès la naissance par une éruption bulleuse plus étendue. L'accouchement peut produire des décollements bulleux sur les zones de frottement.

La muqueuse buccale peut être atteinte au cours des premiers mois de la vie, nécessitant des précautions d'alimentation. Les zones atteintes vont progressivement se limiter aux mains, pieds, coudes, genoux et au siège chez le nourrisson, aux pieds et genoux à l'âge de la marche. Les bulles, claires, de taille variable, sont déclenchées par les chocs et les frottements appuyés, et sont favorisées par la chaleur. Elles guérissent sans laisser de trace, si ce n'est, parfois, une hyperpigmentation transitoire. Il n'y a pas d'altération unguéale permanente et les dents sont normales. La maladie s'atténue nettement vers la puberté, mais la fragilité cutanée persiste toute la vie. (Fig.19)

a3- EB herpétiforme Dowling-Meara

C'est la forme la plus grave. Son mode de transmission autosomique dominant, mais 80% des cas sont sporadiques. Elle débute habituellement à la naissance par des bulles et des érosions le plus souvent hémorragiques que dans d'autres formes de l'EBS. Elles ont une disposition arciforme ou annulaire. Ces bulles peuvent être généralisées groupées en amas de petites vésicules rappelant la dermatite herpétiforme juvénile. La mort dans la période néonatale n'est probablement pas rare, et dans le passé, beaucoup de ces cas les plus graves ont été probablement considérés comme la forme létale des EB jonctionnelles. Les muqueuses peuvent être impliqués avec participation oro-pharyngée donnant des difficultés à l'alimentation. **(5)** Cette forme peut être exceptionnellement grave au cours de la période néonatale, et ces bébés peuvent présenter une image catastrophique. Chez les patients avec EBS Dowling-Meara les mains et les pieds sont les sites de prédilection comme les autres formes d' EBS. Les lésions cutanées se produisent fréquemment sur d'autres sites sur le visage, le tronc, cou et au niveau des plis.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

Les lésions cutanées s'améliorent avec l'âge. Contrairement à d'autres formes d'épidermolyse bulleuse, la Dowling-Meara semble s'améliorer avec la chaleur chez certains cas.

L'hyperkératose (ponctuée ou diffuse) de la paume et des plantes (KPP) commence dans la petite enfance.

Une KPP douloureuse avec parfois des cals plantaires, rétraction, déformation et perte de fonction. La présence de grains de milium est possible. Il y a une atteinte unguéale (onychodystrophie). L'hyperpigmentation post inflammatoire ou hypopigmentation est fréquente. Le phénotype s'améliore avec l'âge et le pronostic reste favorable. Contrairement à d'autres types des EB simples, les infections secondaires sont très fréquentes. (Fig.20, 21, 22, 23,24)

A noter qu'il faut reconsidérer le pronostic car les dernières études ont montré la gravité de cette forme dans la période néonatale avec surinfections cutanées, retard staturo-pondéral et altération de l'état général par l'importance des lésions cutanées pouvant engager parfois le pronostic vital.

a4-EBS rares

❖ **EBS avec pigmentation mouchetée**

C'est une forme rare, de transmission autosomique dominante. La fragilité de la peau dans l'EBS-MP est évidente à la naissance, elle est aggravée par la chaleur. Les grains de milium sont rares. L'hyperpigmentation sous forme de petites macules se développe sur le tronc, puis sur les extrémités. La fragilité cutanée s'améliore avec l'âge et peut même disparaître chez l'adulte. Elle est caractérisée aussi par des papules hyperkératosiques palmoplantaires et atrophie cutanée. L'atteinte muqueuse est possible et la dystrophie unguéale n'est pas constante.

Histologiquement il y a une interruption focale dans la membrane basale et ses ramifications dans le derme et de larges cassures de marquage avec Ac anti-BP230 et Ac anticollagène IV.

❖ **EBS superficielles**

Elle se manifeste dès la naissance ou plus tard par des bulles et érosions généralisées ou prédominant aux extrémités, évoluant vers des cicatrices atrophiques et des grains de milium. L'atteinte des muqueuses buccale et conjonctivale est fréquente.

❖ **EBS avec myopathie [66]**

La myopathie associée à une épidermolyse bulleuse est une pathologie extrêmement rare associant dermatose et symptômes musculaires. Jusqu'à présent, moins de 20 cas, hétérogènes au plan génétique, ont été rapportés dans la littérature. Des lésions cutanées bulleuses siégeant au niveau de traumatismes mineurs sont observées dès la naissance, ainsi qu'une dystrophie progressive des ongles et une alopécie du cuir chevelu.

Un déficit lentement progressif des muscles des membres et du cou survient secondairement.

Le spectre clinique peut s'étendre à un vrai syndrome myasthénique congénital avec ptosis, paralysie oculomotrice et dysphonie. Il a été démontré récemment que la plectine, protéine associée aux filaments intermédiaires, était mutée. Le déficit en plectine peut être mis en évidence sur la peau et dans les muscles grâce à une analyse par anticorps spécifiques. La protéine est concentrée dans les hémidesmosomes de la peau, le sarcolemme et le disque Z au niveau du muscle squelettique, et les disques intercalaires des cardiomyocytes. Cette pathologie a été cartographiée dans la région chromosomique 8q24.13-qter ; des mutations dans le gène codant pour la plectine (PLEC1) ont été identifiées. Sa transmission est de type autosomique récessif.

Conclusion

-Dans les principaux sous-types d'EBS, une amélioration de la maladie dans le temps est fréquente, mais la prédominance des bulles aux extrémités, puis l'installation d'une KPP avec cals plantaires, peuvent être très douloureux et, chez le petit enfant, retarder l'apprentissage de la marche.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

- certaines formes d'EBH D-M sont responsables de manifestations sévères engageant le pronostic vital dans la période néonatale,
- Il y a des formes exceptionnelles Décrites dans quelques familles uniquement, leur existence au sein des EB, initialement proposée dans la classification de 1991, **[20]** a été secondairement récusée. **[22]** (Syndrome de Kallin, EBS Ogná, EBS Mendes Da Cost).

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

Tableau 3: Caractéristiques cliniques de diagnostic des principaux sous-types d'EBS

Sous-type EBS			Weber - Cockayne	Koebner	Mottled Pigmentation	Dowling - Meara
Age			Habituellement ~ 12-18 mois	Naissance / petite enfance	Naissance / petite enfance	Naissance
Clinique	Bulles	Distribution	Habituellement limitée aux mains, des pieds;	Généralisé	Généralisé	Généralisé
		Groupées (herpetiforme)	Non	Non	Parfois	Oui
		Hémorragiques	Rare	De temps en temps	Pas d'information	Oui
		Muqueuses	Non	De temps en temps	De temps en temps	Souvent
	Hyperkératose palmoplantaire		De temps en temps	De temps en temps	Oui	Oui
	Participation des ongles		De temps en temps	De temps en temps	Variable	Courant
	Milium		Rare	De temps en temps	Pas d'information	Courant
	Hyper / Hypopigmentation		Non	Peut se produire	Toujours	Courant

b) EB jonctionnelles

Les épidermolyses bulleuses jonctionnelles représentent un groupe de maladies très varié sur le plan clinique et génétique. Elles sont de transmission autosomique récessive. Certaines d'entre elles sont rapidement mortelles du fait de complications respiratoires et infectieuses. D'autres formes, non mortelles, se rapprochent cliniquement de l'épidermolyse bulleuse simple et sont compatibles avec une vie normale.

b1-EBJ de type Herlitz

L'EBJ de type Herlitz (EBJ-H) ou EB atrophicans gravis est la forme la plus grave car habituellement létale en quelques semaines ou mois, de transmission autosomique récessive.

Les premières lésions sont constatées dès la naissance sous forme de bulles et d'érosions parfois des vastes décollements cutanés hémorragiques, avec l'absence d'ongles.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

Les lésions bulleuses touchent les régions péri-orificielles, le tronc, les membres et le cuir chevelu. La cicatrisation des érosions est lente, mais ne laisse pas de grains de milium. Les muqueuses sont souvent atteintes. Les atteintes extra cutanées sont fréquentes : ORL, ophtalmologiques, respiratoires, digestives, elles traduisent la fragilité des membranes basales épithéliales. Les complications infectieuses et nutritionnelles sont fréquentes, souvent létale au cours des premières semaines de vie. Le pronostic est défavorable à cause des pertes métaboliques et des problèmes infectieux, malgré la réanimation néonatale. (Environ 10 % des patients survivent). (Fig.25, 26,27)

b-2 EBJ généralisée de type non Herlitz (non létale)

Les formes non létales (EBJ non H ou mitis) sont des cas d'épidermolyse bulleuse jonctionnelle d'évolution prolongée, jusqu'à l'âge adulte.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

Les tableaux sont de gravité variable, comportant des bulles traumatiques généralisées, avec des cicatrices éventuellement atrophique, mais pas de dystrophie majeure ni de grains de milium.(Fig.28)

L'atteinte muqueuse est sévère. Les dents et les ongles sont souvent atteints. **[15]** L'enfant survit en présentant un retard de croissance staturopondéral et des granulomes laryngés pouvant nécessiter une trachéotomie; un diagnostic anténatal est possible.

b3- EBJ généralisée atrophique bénigne (EBJ-GAB) (GABEB)

Elle se manifeste par des bulles présentes dès la naissance guérissant en laissant une hyperpigmentation et une atrophie, sans grain de milium; la muqueuse buccale, les dents et les ongles sont souvent atteints. Le pronostic est bon.

b4-EBJ avec atrésie pylorique

L'EBJ associée à une atrésie pylorique (EBJ-AP) se caractérise par une fragilité des épithéliums et une atrésie pylorique, parfois associée à une aplasie cutanée, à des anomalies urinaires et à un retard de développement.

On distingue une forme grave, mortelle en quelques mois après la naissance malgré la correction chirurgicale de l'atrésie, et des formes plus légères comparables aux EBJ non-H. La grossesse est caractérisée par un hydramnios et un taux élevé d'a-foetoprotéine. Le pronostic est mauvais, la majorité des enfants décédant avant l'âge de 1 an à cause des surinfections cutanées et des complications viscérales de la maladie. **[14,42]**

b5- EBJ localisée inversée

De transmission autosomique récessive .elle apparaisse à la naissance ou un peu plus tard. Elle est caractérisée par la présence de bulles dans les plis (axillaires, inguinaux).

Elles évoluent vers des cicatrices atrophiques sans grains de milium. Le cuir chevelu est normal. Les ongles sont dystrophiques ou absents et les dents sont dysplasiques. L'atteinte de la muqueuse buccale est fréquente, celle du tractus digestif beaucoup plus rare. Il n'y a pas de retard staturo-pondéral. [20]

Conclusion

Le pronostic est généralement catastrophique pour la forme Herlitz et la forme avec atrésie pylorique, le décès survenant en quelques mois généralement. Dans la GABEB et les formes localisées, il est nettement meilleur mais nécessite des soins cutanés lourds et une prise en charge multidisciplinaire.

c) EB Dystrophiques

Les épidermolyses bulleuses dystrophiques ou dermolytiques (EBD) sont classées selon les formes de transmissions autosomiques dominante et récessive.

Ces affections sont dues à des mutations du gène COL7A1 codant pour le collagène 7, principal constituant des fibrilles d'ancrage qui permettent la cohésion entre le derme et la membrane basale.

Elles sont caractérisées sur le plan clinique par l'évolution des bulles en cicatrices associées à des grains de milium. Certaines formes récessives sont graves, s'accompagnant en quelques années d'une fusion des doigts des mains et des pieds par cicatrisation synéchiante des bulles interdigitales, de rétractions articulaires en raison de l'invalidité liée à la chronicité des lésions bulleuses, de cachexie du fait de l'étendue des bulles avec hypoprotéïnémie et anémie chronique ; des complications oesophagiennes (sténoses) et buccales (dentaires, rétractions labiales) limitent l'alimentation. Des cancers peuvent survenir sur des lésions cutanées ou digestives. Le décès survient en général avant l'âge de 20 ans. D'autres formes habituellement dominantes, parfois de révélation plus tardive, ont un pronostic tout à fait bénin.

c1- Épidermolyses bulleuses dystrophiques ou dermolytiques dominantes

❖ **La forme de Cockayne-Touraine**

C'est la forme principale, elle est caractérisée par une éruption bulleuse généralisée apparaissant à la naissance, mais prédominant aux zones de traumatismes (mains, pieds, coudes, genoux), épargnant dans la majorité des cas les muqueuses.

Les dystrophies cicatricielles sont aussi limitées à ces zones et n'ont donc pas la gravité de celles de l'EBDR. Elles sont responsables de peau atrophique en papier à cigarettes, plus rarement kératosique, de grains de milium, d'anomalies unguéales dont les plus typiques sont des pachyonychies. Les dents sont normales. La fonction des mains et des pieds n'est pas compromise. Il n'y a pas d'atteinte viscérale extra cutanée.

Le phénotype s'améliore avec l'âge et le pronostic est globalement favorable. (Fig.29)

❖ **La forme de de Pasini-Pierini**

La forme albopapuloïde de Pasini est semblable à l'EBDD-CT mais s'individualise par la présence de lésions cutanées dites albopapuloïdes. Il s'agit de papules blanchâtres groupées siégeant sur le tronc et les membres, apparaissant à l'adolescence.

❖ **Épidermolyse bulleuse transitoire du nouveau-né**

Elle se traduit par des bulles localisées aux zones de traumatisme de survenue précoce diminuant puis disparaissant progressivement et totalement avec l'âge.

Il existe des anomalies des fibrilles d'ancrage en microscopie électronique et une accumulation intracellulaire de collagène VII en immunofluorescence indirecte.

❖ **EBD pré-tibiale**

Les lésions bulleuses et cicatricielles siègent à la face antérieure des jambes et le dos des pieds. Le phénotype est variable avec possibilité de dystrophies unguéales. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse.

c2- Épidermolyses bulleuses dystrophiques ou dermolytiques récessives

❖ **l'EBD de Hallopeau-Siemens**

C'est le sous type d'EBD le plus grave. Elle se manifeste précocement par une éruption bulleuse généralisée mais prédominant aux extrémités des membres souvent hémorragiques. La cicatrisation des érosions aboutit à des lésions atrophiques, à des syndactylies et à des attitudes vicieuses en

flexion des membres dues aux cicatrices rétractiles. Il existe une alopécie cicatricielle et les ongles sont absents. (Fig.30, 31)

Elle comporte des complications dentaires et des lésions des muqueuses entraînant des sténoses buccales, anales et œsophagiennes responsables de malnutrition et de retard de croissance. La muqueuse buccale est sévèrement touchée, la cicatrisation des érosions donne une microstomie et une ankyloglossie. L'atteinte de la muqueuse oculaire se complique de panus conjonctivaux, de kératites et d'ulcérations cornéennes et, à long terme, des carcinomes épidermoïdes cutanés peuvent apparaître. **[70]**

Le décès survient souvent au cours des trois premières décennies du fait de complications infectieuses, de malnutrition avec anémie, retard de croissance voire amylose secondaire.

❖ **l'EBD non Hallopeau-Siemens**

Elle se distingue de la forme classique d'Hallopeau-Siemens par l'absence de déformations graves et un spectre clinique très variable du point de vue de la sévérité et de l'étendue des lésions.

Les ulcérations récidivantes sur les membres peuvent être associées au développement de carcinomes spinocellulaires.

Conclusion

Le pronostic dépend du sous-type. La forme de Hallopeau-Siemens a le plus mauvais pronostic. Le retard staturopondéral, les carences vitaminiques, les complications infectieuses, l'amylose et les carcinomes épidermoïdes cutanés menacent le pronostic vital à plus ou moins long terme. Cependant, les progrès de la prise en charge dermatologique, nutritionnelle et carcinologique ont permis d'améliorer l'espérance de vie.

Dans les formes dominantes d'EBD, bien que plus rare que dans les formes récessives, la dégénérescence des lésions cutanées en carcinomes épidermoïdes est possible. Tout comme dans les formes récessives, l'agressivité de ces carcinomes est grande.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux



Fig.17 : EBS forme localisée de Weber Cockayne.



Fig.18 : EBS forme localisée de Weber Cockayne .

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux



Fig.19 : EBS forme Koebner .



Fig. 20 : Epidermolyse bulleuse simple forme Dowling-Meara chez un nouveau né (William) comme étant un cas grave avec atteinte des extrémités

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux



Fig. 21: EBS forme Dowling-Meara, à l'âge de 9 mois (William).avec généralisation des lésions cutanées.



Fig. 22 : EBS forme Dowling-Meara à l'âge de 5ans (William) avec bonne évolution.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux



Fig.23: (a) des bulles et les érosions diffuse sur l'abdomen et la partie inférieure de la jambe avec une hyperkératose plantaire. (b) une grave Onychogryphose et une hyperkératose palmaire (EBS DM).



Fig.24: EBS D-M.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

L'aspect clinique de (a) patiente 1 âgée de 1 an, (b) patient 2 âgé de deux ans, et (c) patient 3 âgé de deux ans. Les bulles sont généralisées, herpétiformes, hémorragiques se produisent principalement sur les extrémités. (d et e) patient 1 indiquant la gravité des lésions marquées par kératodermie conduisant à la flexion, des rétractations à mobilité réduite des doigts et un épaissement des ongles (Onychogryphose=d) sont également observés. (f –g- h) montrant patient 2 avec hyperkératose palmo-plantaire et un épaissement des ongles. (i, j) montrant patient 3 avec des bulles hémorragiques et hyperkératose.



Fig.25 : EBJ forme Herlitz.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux



© 2003 Elsevier - Bologna, Jorizzo and Rapini: Dermatology - www.dermtext.com
Fig.26 : EBJ forme Herlitz.



Fig.27 : EBJ forme Herlitz

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux



Fig.28 : EBJ forme non Herlitz, avec décès à l'âge de 1an.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux



Figure 29. Lésions érythémateuses bilatérales des genoux, aspect fripé, dystrophique, nombreux grains de milium (EBDD)



Fig.30: EBDR forme Hallopeau-Siemens

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux



Fig.31 : EBDR forme Hallopeau-Siemens

B- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

[8,9,25,33,43,44,45,60,63,64,67,72]

Les dermatoses bulleuses sont fréquentes et variées. [72]

1. Toxidermie bulleuse

Pouvant résulter d'une prise médicamenteuse par la mère ou l'enfant, mais elle ne se rencontre pas chez le nouveau-né et elle est exceptionnelle avant l'âge de 6 mois.

2. Brûlures

Par des appareils de mesure de PO₂ et PCO₂ transcutanées ou certains produits chimiques utilisés pour nettoyer des adhésifs laissés par des électrodes autocollantes, ou une photothérapie d'un ictère néonatal sur un contexte de photosensibilisation comme une porphyrie.

3. **Impétigo bulleux**

L'impétigo néonatal est une dermoépidermite aiguë bactérienne non immunisante et très contagieuse due à *Staphylococcus aureus*. Le diagnostic doit être évoqué devant une éruption pustuleuse ou bulleuse néonatale. Les pustules siègent sur une base érythémateuse et peuvent se regrouper. [60] Elles évoluent vers des croûtes méllicériques avant la guérison sous traitement, sans séquelles. Elles sont fragiles (clivage intra épidermique), facilement rompues par le moindre traumatisme et évoluent rapidement vers une érosion post bulleuse recouverte d'une croûte. Les localisations préférentielles de l'impétigo néonatal sont les plis, la région du siège, la région péribuccale et péri ombilicale. L'état général est conservé. L'examen direct et la mise en culture du contenu d'une pustule ou d'une bulle permettent de confirmer le diagnostic.

4. **épidermolyse staphylococcique aiguë (ESA)**

L'ESA est une affection potentiellement grave touchant l'enfant de moins de 5 ans.

Elle est due à certaines souches de *Staphylococcus aureus* productrices des toxines exfoliantes. Le début est brutal associant une altération de l'état général, une fièvre et un érythème scarlatiniforme débutant aux plis et aux régions périorificielles. En 24 à 48 heures apparaissent les bulles fragiles aux zones de frottements avec signe de Nikolski en peau saine, Un érythème, des croûtes et des fissures péribuccales sont souvent observées. Le foyer infectieux initial est cutané ou extracutané. **[45]** Une forme clinique mineure d'ESA, sans décollement cutané mais avec présence de signes muqueux, est décrite sous l'appellation de scarlatine staphylococcique. Le diagnostic est souvent clinique. En cas de doute, l'étude du niveau de clivage de l'épiderme sur coupes congelées retrouve un décollement intraépidermique.

5. La syphilis congénitale **[64]**

Elle est due à une contamination transplacentaire par *Treponema pallidum* à partir du 4^e mois de grossesse. Les lésions cutanées, sont polymorphes.

Des vésicules ou des bulles palmoplantaires sont évocatrices, associées à un coryza purulent, des lésions papuleuses du tronc, des fissures péribuccales.

Les signes extracutanés sont une hépatosplénomégalie, un décollement épiphysaire des os longs et des signes neurologiques. Le diagnostic est confirmé par la sérologie.

6. **L'herpès néonatal** [25]

Elle est rare mais grave du fait des complications neurologiques et viscérales possibles, due à herpès simplex virus 2 (HSV 2).

Les signes cutanés apparaissent à partir du 5^e jour de vie, il s'agit de vésicules ou de pustules regroupées en bouquet ou parfois des lésions bulleuses. Les signes extracutanés doivent être recherchés: signes neurologiques (méningo-encéphalite), ophtalmologiques (kératoconjunctivite) et hépatiques.

Le diagnostic est confirmé par la recherche d'antigènes d'HSV par immunofluorescence sur les prélèvements cutanés et par culture virale.

7. Les dermatoses auto-immunes néonatales

- **Pemphigoïde gestationnelle [8]**

Il s'agit d'une maladie bulleuse auto-immune rare de la femme enceinte. Le passage transplacentaire d'auto-anticorps maternels dirigés contre l'antigène BP 180 de la jonction dermoépidermique est parfois responsable d'une dermatose bulleuse néonatale transitoire. Les lésions bulleuses peuvent prendre une disposition herpétiforme chez le nouveau-né et s'associer à des maculopapules érythémateuses. La maladie guérit spontanément en 1 mois chez le nouveau-né.

Le diagnostic est confirmé par l'histologie (clivage sous-épidermique) et l'immunofluorescence directe (dépôt de C3 et d'IgG le long de la membrane basale).

- **Pemphigus néonatal [9]**

Une mère atteinte de pemphigus peut transmettre des anticorps par voie transplacentaire au fœtus qui présentera une dermatose bulleuse néonatale caractérisée par des bulles fragiles parfois de grande taille guérissant spontanément en quelques jours

8. **Dermatite herpétiforme**

C'est une affection rare, d'évolution chronique, particulièrement trompeuse sur le plan clinique. En effet, les bulles sont de petite taille et souvent remplacées par des vésicules rapidement excoriées en raison du prurit qui est intense. Ces vésicules regroupées en bouquet sont à l'origine du nom de cette affection qui n'a aucun rapport avec le virus herpès. Ces lésions siègent sur de petites plages érythémateuses, l'ensemble ayant souvent un aspect eczématiforme. L'attention doit être attirée par le caractère très symétrique de l'atteinte qui touche surtout les faces d'extension des membres : épaules, coudes, genoux, région lombaire. L'examen histologique d'une lésion est parfois évocateur lorsque l'on retrouve des microabcès à polynucléaires neutrophiles au sommet des papilles dermiques associés à un aspect basophile du tissu conjonctif.

La confirmation du diagnostic repose sur l'étude en immunofluorescence directe qui montre un dépôt microgranulaire d'IgA au sommet des papilles dermiques, souvent associé à un dépôt de C3.

9. Les mastocytoses [44]

Elles sont caractérisées par une prolifération anormale de mastocytes dans certains tissus où ils forment un infiltrat spécifique. Dans la peau, cet infiltrat est situé dans le derme superficiel et moyen, réalisant des lésions cutanées infiltrées, de pigmentation brunâtre, urticariennes au frottement (signe de Darier) en raison de l'importante activité biologique des médiateurs libérés par les mastocytes. Chez le nourrisson, l'oedème inflammatoire conduit souvent à une évolution bulleuse des lésions du fait de la fragilité de sa peau. Il s'agit de bulles tendues, à contenu clair ou hémorragique, localisées ou généralisées, associées à des plages inflammatoires, érythémateuses, plus ou moins oedémateuses. La survenue de lésions bulleuses récidivant au même endroit est très évocatrice.

Les bulles correspondent toujours à un infiltrat chronique mastocytaire du derme sous-jacent. Le diagnostic peut être facile cliniquement lorsqu'il existe des lésions infiltrées d'urticaire pigmentaire associées à un dermographisme. Il est beaucoup plus difficile dans les formes bulleuses pures, reposant sur le cytodagnostic d'une bulle récente (nombreux mastocytes) et la biopsie cutanée qui confirme le diagnostic en montrant l'importance et la profondeur de l'infiltrat mastocytaire dermique.

Il y a plusieurs formes de mastocytoses bulleuses : la forme pigmentaire, mastocytome solitaire, mastocytose cutanée diffuse.

10. histiocytose langerhansienne d'Hashimoto-Pritzker

Le tableau clinique est celui de multiples papulonodules rouge sombre prédominant sur la partie supérieure du corps, apparaissant dans les premiers jours de vie et évoluant en quelques semaines vers la nécrose et la disparition spontanée. Les cellules de l'infiltrat expriment les marqueurs des cellules langerhansiennes et la microscopie électronique retrouve des granules de Birbeck.

Le diagnostic de certitude ne peut donc être porté qu'après la disparition complète des lésions et la surveillance clinique doit être prolongée chez ces enfants. [43]

11. l'incontinentia pigmenti

L'incontinentia pigmenti est une affection génétique de transmission autosomique dominante liée à l'X due à des mutations du gène NEMO. [67] L'IP touche presque exclusivement les filles. Le phénotype est variable selon les individus associant des manifestations cutanées fréquentes et précoces à des anomalies neurologiques, ophtalmologiques, stomatologiques et squelettiques.

Les lésions cutanées apparaissent le plus souvent au cours des 15 premiers jours de vie. Il s'agit de macules puis de papules érythémateuses évoluant rapidement vers des vésiculobulles persistantes recouvertes de croûtes. La topographie des lésions est linéaire. Ces lésions régressent lentement sur une période de 6 mois. Une hyperpigmentation persiste jusqu'à l'âge adulte.

L'histologie cutanée montre une vésicule sous-cornée contenant des polynucléaires éosinophiles et un phénomène d'incontinence pigmentaire plus tardif. Le diagnostic peut être confirmé par étude de l'inactivation de l'X dans les cas sporadiques paucisymptomatiques. Le pronostic est lié aux atteintes neurologiques (10 à 25 % des cas) et aux atteintes ophtalmologiques (40 % des cas).

12. L'érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse

L'érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse est une affection rare de transmission autosomique dominante. Les mutations génétiques responsables touchent les gènes des kératines 1 et 10. Le tableau clinique est classiquement celui du « bébé ébouillanté ». L'érythrodermie est associée à une fragilité cutanée se manifestant par de larges zones de décollement cutané localisées en particulier au siège. **[63]** L'évolution est marquée par une amélioration spontanée des manifestations bulleuses et par l'apparition d'une hyperkératose localisée aux plis après 2 ans.

13. la poïkilodermie de Kindler

Le syndrome de Kindler (SK) est une génophotodermatose autosomique récessive rare. Il est constitué par la combinaison de boursouflures des extrémités et d'une photosensibilité dès l'enfance, qui montre une tendance à l'amélioration avec la croissance, avec une poïkilodermie et une atrophie cutanée qui se développent ultérieurement. Ce syndrome partage certaines similarités clinico-pathologiques avec l'épidermolyse bulleuse et avec la poïkilodermie acrokératosique héréditaire de Weary. Plus précisément, il a été récemment démontré que le SK est dû à des mutations fonctionnelles de KIND1, le gène codant pour la protéine kindline-1, une nouvelle protéine impliquée dans l'union de l'actine cytosquelettique au liquide extra-cellulaire via des contacts focaux.

14. l'acrodermatite entéropathique

Il s'agit d'une affection de transmission autosomique récessive responsable d'une anomalie du métabolisme du zinc de mécanisme mal connu.

Les lésions vésiculobulleuses et érythémateuses apparaissent dans les régions périorificielles et aux extrémités puis évoluent vers des placards croûteux et parfois psoriasiformes. Les surinfections à *Candida albicans* sont fréquentes. On observe également une alopécie et une dystrophie unguéale. Les signes extracutanés comprennent une irritabilité, une photophobie, une diarrhée chronique et un retard staturopondéral. Le dosage du zinc plasmatique est souvent inférieur à 50 µg/mL.

15. **la porphyrie érythropoïétique congénitale**

C'est une porphyrie (maladie de Günther) rare mais grave de transmission autosomique récessive due à une carence en uroporphyrinogène-III-synthétase. Elle peut s'exprimer dès la période néonatale par des bulles situées dans les régions photo-exposées associées à une coloration rouge des urines et une anémie hémolytique. Le diagnostic est confirmé par le dosage d'uroporphyrine dans les urines. **[33]**

TRAITEMENT

VIII. TRAITEMENT : [1, 6, 16, 28, 39, 48, 61,73]

Les différentes formes d'EB, ont une sévérité variable.

A la période néonatale même les formes simples de meilleur pronostic évolutif, peuvent se manifester par des décollements importants. A l'heure actuelle, il n'y a aucune possibilité de traitement définitif de ces maladies. Le traitement est symptomatique et adapté à la gravité de la maladie.

Les soins locaux sont essentiels en période néonatale.

Le traitement antalgique doit être régulièrement réévalué et adapté.

Dans les formes graves, l'évaluation et le suivi stricts de l'état nutritionnel et de la croissance staturo-pondéral sont essentiels. La prise en charge psychologique de la famille doit être précoce. L'importance des poussées bulleuses et les complications dépendent du type d'EB. La thérapie génique est une perspective d'avenir et fait l'objet de nombreuses recherches. Dans l'attente la meilleure prise en charge de ces enfants est indispensable.

A -Objectifs :

Elle s'articule sur 5 objectifs essentiels :

1-Eviter de provoquer de nouvelles lésions, et aider à cicatriser celles qui existent

2-Eviter les complications immédiates (surinfection de la peau, perte de calories, dénutrition...)

3-Tenter d'éviter les complications ultérieures : séquelles cutanées, enraidissement articulaire, sténose de l'œsophage...

4-Gérer la douleur de l'enfant physique et psychologique, et celles de son entourage.

5-Aider à réorganiser une vie familiale et sociale la plus épanouie possible malgré la maladie.

B-Moyens

B1- Traitement symptomatique selon l'âge :

1-Période néonatale/ nourrisson (premiers mois)

C'est une période particulièrement importante médicalement, du fait du risque de dénutrition et de surinfection, sur un terrain fragile: nouveau-né.

a-Soins locaux [16]

Il convient de donner le traitement antalgique 30 minutes avant le bain. A cet âge le soin cutané dure une heure en moyenne, il peut être le double chez le nourrisson. Il est réalisé au mieux un jour sur deux.

Modalité du bain/soin :

- 1-Utiliser des gants pour le bain et les soins de peau.
- 2-On commence à enlever un maximum de bandage hors de l'eau, sans forcer aux endroits où les compresses sont trop collées. On note la couleur, l'odeur, la présence de sang ou de pus.
- 3-Percer les bulles avec une petite aiguille stérile, enlever les peaux décollées.
- 4-Réaliser un bain dans une baignoire contenant 10 ml d'Hibitane® solution aqueuse par litre d'eau chauffée.
- 5-Il faut plonger le nouveau-né avec douceur et progressivement dans le bain. On finit alors de décoller le reste des compresses.
- 6-Une fois l'enfant dans le bain, on tamponne à l'aide d'un gant les parties du corps non immergées et le visage afin que l'Hibitane® agisse partout. Il faut le faire avec douceur. Dans certaines formes graves, les bains peuvent conduire à une anémie.
- 7-Sécher avec des compresses non stériles par tamponnement et prévoir du matériel pour stopper d'éventuels saignements (hémostatiques locaux).
- 8-On n'applique des crèmes antibiotiques que si c'est nécessaire (surinfection cutanée évidente) et jamais systématiquement.

On peut utiliser de la vaseline, une crème hydratante pour éviter qu'un pansement ne colle.

9- Les plaies sont recouvertes avec des pansements qui ne collent pas. La règle d'or est d'utiliser le pansement le moins collant, le moins desséchant, facile à utiliser, et moins cher.

10-On mettra ensuite les compresses avec une grosse couche de vaseline, ou un autre type de pansement siliconé, sur la peau lésée. Elles seront enveloppées de compresses stériles dépliées en deux et le tout sera maintenu à l'aide de bandes en mouvements circulaires sans trop serrer.

Le pansement est généralement recouvert par une bande pour être maintenu. Celle-ci ne doit pas être trop serrée, et ne pas glisser. Le pansement est efficace sans être épais.

11- Pour les mains et/ou les pieds, lorsqu'ils sont abîmés, on mettra des « lamelles » d'Adaptic[®] entre les espaces interdigitaux et on les maintiendra avec une petite bande « lacée » autour des poignets ou des chevilles.

12-Les vêtements ne doivent pas être trop serrés (traumatisants).

b-L'alimentation :

-La difficulté dépend de l'atteinte muqueuse. Elle est souvent longue, avec des biberons très fractionnés. . Le biberon est tiède-froid. L'oralité est cependant à acquérir et à maintenir autant que possible pendant ces premiers mois de vie. Dans le cas contraire, le risque est qu'elle devienne extrêmement difficile, chez un enfant avec des lésions muqueuses chroniques, qui n'aura pas acquis le réflexe de déglutition. Malgré de nombreuses lésions muqueuses, un grand nombre de nouveaux nés conservent cette oralité.

-L'alimentation au sein est possible. Cependant la perte de protéines, calories parfois importante par la peau, peut conduire à apporter dès que nécessaire un complément alimentaire.

-Si l'alimentation orale est insuffisante ou impossible une petite sonde naso-gastrique peut être nécessaire, transitoirement pour aider le nouveau-né à reprendre sa courbe de poids.

-Il n'y a pas particulièrement d'allergie alimentaire au cours des EB et la diversification alimentaire peut se faire normalement.

-Un traitement anti-reflux est quasi systématique, avec anti-acides afin d'éviter toute irritation supplémentaire d'une muqueuse oesophagienne et buccale très fragile dans certaines formes.

-Attention un nourrisson est très souvent constipé, fréquemment par manque d'apports de liquides. L'enfant constipé risque de blesser sa muqueuse anale, avec fissures, douleurs, rétention de selles secondaires. Tous les petits moyens sont utiles : apport de liquides augmenté, Education de l'enfant et de la famille pour essayer d'obtenir une régularité des selles, utilisation de régulateurs du transit (ex sachet de Fortal).

c-La surveillance médicale :

Le pouls, la tension, la température, la fréquence respiratoire.

Les principales complications immédiates durant cette période néonatale sont infectieuses, avec infections cutanées, mais aussi risques de septicémie, et nutritionnelles, avec stagnation staturo-pondérale, dénutrition, déperdition protidique importante.

Le contrôle de la douleur est quotidien, tant au moment des soins que dans la journée.

Il faut souligner la sévérité potentielle à tout moment de ces épidermolyses bulleuses, pendant les premiers mois de vie, avec chez certains enfants un risque vital.

d-Soins annexes

- **Bilan sang**

Ce bilan est à faire après les soins afin de prélever sur une peau propre et saine. Il ne faut pas mettre de garrot car il y a risque de formation de bulle et de douleur.

- **Transfusion sanguine**

En fonction des pertes sanguines durant le bain et des données biologiques, il peut être nécessaire de procéder à une transfusion sanguine. Pour ce faire, on mettra le cathlon au dernier moment et on le maintiendra avec des stéri-strip (qui collent moins) et une bande autoadhésive (type gazofix).

- **Cathéter central**

Compte tenu de l'état de la peau, le cathéter ne peut être correctement fixé à la peau et n'est maintenu que par tunnélisation et par des stéri-strip.

e-Prise en charge familiale:

Comme pour toute maladie sévère, chronique, génétique, le soutien psychologique de l'enfant et de sa famille est nécessaire.

L'éducation de la famille aux soins est fondamentale.

La durée d'hospitalisation moyenne d'un enfant atteint d'épidermolyse bulleuse est d'environ 2 à 3 mois. Elle peut être beaucoup plus longue pour les formes particulièrement sévères, dystrophiques ou jonctionnelles.

2-Période de la petite enfance jusqu'à l'adolescence :

a-soins locaux :

Des plaies chroniques peuvent être responsables d'une sécheresse cutanée avec fine desquamation et des crèmes sont des soins de confort importants.

L'importance de cette sécheresse peut favoriser des rétractions, avec même des kératodermies dans certaines formes.

Dans ce cas des préparations émoullientes douces, dont la concentration est adaptée à chaque situation clinique peuvent aider à ramollir la peau épaissie, et retrouver une meilleure fonction des extrémités.

b-La surveillance médicale

-Surveillance de l'atteinte cutanée et des processus de cicatrisation.

-Surveillance du développement fonctionnel : marche, préhension fine, statique...

- Surveillance du développement staturo-pondéral, et nutritionnel.
- Surveillance ophtalmologique et stomatologique.
- Réévaluation de la douleur et de sa prise en charge
- Dépistages et surveillances des complications....

3-Période de l'adolescence :

-Les hospitalisations sont moins fréquentes, d'autant que la gestion des différents problèmes a été très rigoureuse dans les premières années de vie, notamment au niveau cutané, fonctionnel, et nutritionnel.

La surveillance est cependant indispensable, les complications de surinfection, de dénutrition restant importantes, alors qu'apparaissent de nouvelles complications liées à la pathologie inflammatoire chronique, avec plaies cutanées chroniques :

- dénutrition, avec risque de perturbation de la croissance et de perturbations importantes de la puberté.
- risque d'amylose et d'insuffisance rénale.
- risque de développement de carcinome cutané très agressif, avec métastase rapide et grande morbidité.
- sténoses oesophagiennes dans les formes sévères.

- douleur, état dépressif, isolement social.
- Cette période de pré puberté et puberté est une période difficile, et un soutien psychologique est toujours nécessaire.

B2-Traitement de fond

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement de fond spécifique des épidermolyses bulleuses, quelle que soit leur forme. Toutefois, certains traitements améliorent parfois la symptomatologie. Certains sont classiques, d'autres plus anecdotiques. La corticothérapie générale courte pourrait améliorer certaines poussées d'EBJ. Ce type de traitement n'est toutefois pas habituellement recommandé au cours des EB. La vitamine E à fortes doses a été préconisée dans diverses variétés d'EB, en particulier l'EBDD. En fait, ces tentatives ont été très controversées et un essai clinique contrôlé s'est avéré négatif. La diphenylhydantoïne (Dihydan), un inhibiteur de la collagénase, a été proposée dans l'EBDR; l'amélioration obtenue est proportionnelle aux taux sanguins qui doivent être supérieurs à 8 mg/ml; la dose initiale, 3 mg/kg/jour en deux prises, est adaptée en fonction des taux sériques obtenus.

Le fait que la réponse au Dihydan soit très variable et imprévisible, et l'exclusion du rôle de la collagénase dans la pathogénie des EBD, font mettre en doute sa réelle efficacité. Il a également été utilisé dans certaines formes d'EBJ. **[6]**

L'action bénéfique possible de la *tétracycline* a été soulignée dans deux cas familiaux d'épidermolyse bulleuse le type Dowling-Meara. La dose préconisée chez les deux patients adultes de 36 ans et de 64 ans était de 2 g/j, avec une amélioration des poussées bulleuses, puis une récurrence à l'arrêt du traitement et une nouvelle amélioration à sa reprise. **[61]** De façon anecdotique, des résultats positifs ont été rapportés avec des inhibiteurs de protéases, la ciclosporine.

B3-Prise en charge des complications

Les complications s'observent bien volontiers au cours des épidermolyses bulleuses sévères, en particulier au cours des épidermolyses bulleuses dystrophiques récessives ou de certaines formes jonctionnelles généralisées.

Rappelons que, au cours de la forme jonctionnelle de type Herlitz, le décès survient dans la très grande majorité des cas dans les premiers mois de vie, même si initialement le décollement cutané peut apparaître modéré. Il apparaît très précocement un retard majeur de croissance malgré des tentatives de nutrition, même par sonde naso-gastrique. Une atteinte laryngée est fréquente.

Les autres complications sont plus particulièrement fréquentes dans les formes d'épidermolyses bulleuses dystrophiques récessives, avec en particulier une atteinte muqueuse majeure, un risque de synéchies au niveau des extrémités et de sténose œsophagienne.

1- Sténoses œsophagiennes

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire (dysphagie) et sur la réalisation d'un transit œsogastroduodéal, pouvant nécessiter plusieurs dilatations réalisées par les gastroentérologues, compliquant essentiellement les EBDR.

2- Troubles fonctionnels [16]

Une correction de la main doit être envisagée le plus rapidement possible, chaque fois que l'atteinte devient suffisamment importante. Le principe est de pouvoir séparer la fusion des doigts et d'améliorer la rétraction aussi complètement que possible.

Ce type d'intervention se fait sous anesthésie générale, elle est généralement suivie par le maintien en extension des articulations dans la période post-opératoire immédiate, avec rapidement un port d'attelles permettant à la fois de maintenir en douceur cette extension et de séparer les doigts de la manière la moins traumatisante possible.

La prévention des contractures des grosses articulations (épaules, hanches, genoux) par une activité physique régulière doit être constante.

D'une manière compréhensible mais inadaptée, il arrive bien fréquemment que par peur de bulles supplémentaires, les enfants à l'apprentissage de la marche soient maintenus dans un état de surprotection, avec une activité physique la moins intense possible.

Il est essentiel d'encourager la mobilité, en particulier la marche.

3- Dénutrition et cassure de la courbe staturo-pondérale

Chez tout enfant, une bonne nutrition est indispensable à une croissance normale (poids et taille) et un développement harmonieux. L'alimentation, surtout lactée jusqu'à 6 mois, puis diversifiée permet habituellement d'apporter l'énergie, les protéines, les minéraux et les vitamines dont l'enfant a besoin. Un enfant atteint d'EB a besoin de davantage d'énergie et de protéines, alors que sa maladie l'empêche parfois de s'alimenter normalement.

Chez l'enfant, ce déséquilibre entre les besoins et les apports alimentaires se traduit par un ralentissement de la croissance en poids puis en taille, et par des carences en vitamines ou autres éléments nutritifs indispensables (fer, calcium...). Ces carences peuvent avoir des conséquences sur la peau (retard à la cicatrisation) ou sur d'autres fonctions vitales.

La prise en charge nutritionnelle est donc une part importante du traitement des enfants atteints d'EB et comporte plusieurs aspects :

-Surveillance de la croissance : poids, taille au minimum tous les mois pendant la première année de la vie puis au minimum tous les 3 mois.

-Alimentation avec du lait enrichi pendant les 6 premiers mois, puis alimentation mixée. L'alimentation doit toujours être enrichie. Si l'enfant a du mal à s'alimenter et que la croissance en poids et/ou en taille n'est pas satisfaisante malgré les conseils diététiques et une alimentation enrichie, l'équipe hospitalière qui suit l'enfant peut proposer la création d'une gastrostomie d'alimentation. **[28]**

4- Surinfection cutanée et systémique

Se voit dans EBS, EBJ ++, et EBDR+++.

Une fièvre associée à une majoration des bulles/décollements fait craindre une surinfection bactérienne toxinique et justifier la prescription d'une antibiothérapie générale.

5- Atteintes ophtalmologiques

Des bulles de la muqueuse conjonctivale sont possibles et peuvent justifier des traitements par crèmes cicatrisantes dérivés de la vitamine A, des antiseptiques et des crèmes antibiotiques oculaires. La surveillance ophtalmologique est alors nécessaire.

[16]

6-Dyspnée laryngée

La gestion d'une dyspnée laryngée aiguë dans le cadre du EBJ type Herlitz comporte dans un premier temps des tentatives de corticoïdes. L'échec avec évolution inexorable conduit à des protocoles de soins palliatifs (intubation).

7-Atteintes buccales

Le brossage des dents est souvent difficile, en particulier dans les formes dystrophiques ; cependant, les enfants doivent être éduqués tôt, en utilisant une brosse à dents très douce, de petite taille, et en se rinçant la cavité buccale après chaque repas, avec au besoin des bains de bouche. **[16]** Les soins dentaires, fréquemment nécessaires du fait des caries, peuvent être rendus difficiles par la limitation de l'ouverture de la bouche secondairement aux synéchies dans les formes dystrophiques récessives. Une gymnastique de l'ouverture de la bouche régulière doit tenter d'améliorer cette ouverture ; une extraction dentaire, si elle est nécessaire, n'est pas contre-indiquée. Les traumatismes inévitables qu'elle peut entraîner sont parfois source de difficultés d'alimentation, du fait de décollements oropharyngés, dans les quelques jours qui suivent et peuvent nécessiter une alimentation par sonde naso-gastrique pendant quelques jours.

8- Douleur majeure

-En prévention des gestes douloureux on peut toujours donner du paracétamol (pipette/dose/poids) 30 à 45 min avant un geste. Ce médicament se donne à tout âge et ne présente quasiment pas de contre indication.

- Pour des gestes plus douloureux on peut utiliser le sirop de Codéine 1mg/kg/prise (contre-indiqué avant l'âge de 1 an). Le paracétamol et la codéine peuvent s'associer.

-A l'hôpital les gestes douloureux peuvent être faits après inhalation d'un mélange gazeux Protoxyde d'oxygène/ Oxygène (dès que l'enfant peut adhérer à ce geste).

-L'utilisation de la morphine par la bouche est possible même chez le petit si c'est nécessaire, en général lors de poussées et pas de manière continue.

Si une anesthésie générale est envisagée, elle nécessite des précautions particulières et doit être réalisée par une équipe connaissant cette pathologie.

La douleur d'un enfant atteint de maladie chronique doit être écoutée et soulagée autant que nos moyens nous le permettent par un traitement personnalisé et adapté.

C-Perspectives Thérapeutiques

Les perspectives de thérapie génique au cours des formes sévères d'EB sont un grand espoir, Un travail de recherche considérable est réalisé dans un premier temps pour les formes dystrophiques impliquant le gène du collagène VII, et les formes jonctionnelles impliquant les gènes codant les chaînes de la laminine 5.

Actuellement, les EBH constituent un champ d'action idéal pour une approche de thérapie génique basée sur le transfert de gènes curatifs ex vivo dans des cultures de kératinocytes de patients. La reconstruction d'épithéliums à partir de kératinocytes épidermiques génétiquement modifiés a permis l'obtention de feuillets épidermiques transplantables re-exprimant la protéine (laminine 5, collagène VII ou intégrine $\alpha 6\beta 4$) défectueuse chez les patients. Des essais précliniques sur des chiens porteurs de formes spontanées d'EBJ non H et d'EBDR ont montré la faisabilité de la thérapie génique ex vivo. **[1,73]**

Un essai clinique a été fait le 20/11/2006 chez un patient souffrant d'une EBJ non H causée par un défaut d'expression de la chaîne b3 de la laminine 5 par Une équipe de chercheurs italiens, dirigée par Michele De Luca a montré que cette approche thérapeutique était réalisable chez l'homme **[48]**. Les chercheurs ont pu reconstituer, chez ce patient, un épiderme qui adhère au derme, au niveau de deux plaies chroniques situées sur les cuisses.

Cet essai pilote chez un premier patient devrait permettre, le démarrage prochain d'autres essais cliniques pour la même maladie. **[48]**

Pour les patients atteints d'EBS (D-M), les chercheurs ont exploité le phénomène dit de « redondance » des kératines dans les épithéliums. Ce terme signifie que l'accumulation dans l'épiderme d'autres kératines que les kératines mutées peut avoir un effet modulateur sur la sévérité du phénotype des EBS en jouant un rôle de remplacement des kératines anormales. Le sulforaphane est un isothiocyanate présent naturellement dans le brocoli.

Il est capable d'induire la synthèse de K17 *in vitro* dans des cultures de kératinocytes et *in vivo* en applications topiques chez des souris non déficientes en K14.

Dans ces conditions, la synthèse de K16 est aussi augmentée.

Des injections de sulforaphane pendant la grossesse permettent d'obtenir des nouveau-nés dont la résistance épidermique mécanique est spectaculairement restaurée. Cet effet clinique est corrélé à l'induction de K17 dans les couches basales de l'épiderme et de K16 à un moindre degré. Par contre, chez des souris génétiquement déficientes en K5, l'administration de sulforaphane pendant la grossesse ne permet pas la restauration de l'intégrité cutanée. Ces résultats obtenus chez l'animal laissent espérer des possibilités thérapeutiques chez les patients atteints d'EBS par mutation du gène de la K14. **[39]**

CONSEIL GÉNÉTIQUE
ET
DIAGNOSTIC PRÉNATAL

IX. -CONSEIL GÉNÉTIQUE ET DIAGNOSTIC PRÉNATAL [18, 26, 31, 58, 62,65]

L'établissement du diagnostic précis des épidermolyses bulleuses et de leur mode de transmission (dominant ou récessif), rendu possible par une confrontation des données cliniques, immuno-histochimiques et moléculaires, permet de réaliser un conseil génétique adapté à chaque famille.

1-Conseil génétique

Le conseil génétique permet d'informer le couple sur les risques de récurrence et la gravité de l'affection en cause et il renseigne sur les possibilités de prise en charge pré- et post-natale.

L'objectif premier de la consultation de conseil génétique est de répondre à l'interrogation d'un couple, d'un individu : quel est le risque pour qu'un caractère morbide déjà présent dans la famille s'y manifeste à nouveau, atteigne mon enfant ou un apparenté ?

Répondre à cette question implique de caractériser le phénotype, la gravité, le mode de transmission a priori et le risque de récurrence de la maladie, mais aussi d'évaluer la nécessité, la possibilité et les moyens d'un éventuel diagnostic prénatal. Ces différents éléments ne peuvent, le plus souvent, être appréhendés que par une équipe pluridisciplinaire en milieu spécialisé : dermatologue, généticien, pédiatre, obstétricien, psychologue... Soulignons que certaines formes d'EB, compatibles avec une vie strictement normale, ne justifient pas un diagnostic prénatal.

2-Méthodes du diagnostic prénatal [18, 26, 31, 58,62]

a-Biopsie de peau foetale

La biopsie de peau foetale est réalisée au cours du deuxième trimestre de la grossesse (15^e à 20^e semaine). Trois ou quatre biopsies de 1 à 2 mm chacune suffisent. Un échantillon de liquide amniotique est systématiquement prélevé.

Les risques sont fréquents : pertes fœtales, prématurité, infection du liquide amniotique par fissuration de la poche des eaux.

b-Prélèvement des villosités choriales

Le prélèvement de villosités choriales s'effectue entre 10 et 13 semaines de grossesse. Les avantages d'un diagnostic prénatal précoce doivent être comparés au risque de perte fœtale par prélèvement précoce. L'extraction de l'ADN sans culture cellulaire préalable et la rapidité des résultats (1 semaine) de l'étude génotypique constituent ses avantages.

c-Amniocentèse

L'amniocentèse demeure la méthode de diagnostic prénatal la plus utilisée. Classiquement pratiquée à partir de la quinzième semaine de grossesse.

Elle permet l'étude des cellules (amniocytes) et du liquide amniotique. L'amniocentèse plus précoce semble augmenter le risque de perte fœtale. Le taux d'infection du liquide amniotique est faible. L'hémorragie fœto-maternelle avec son risque d'allo-immunisation varie entre 3,4 et 21 %. Les pertes de liquide amniotique compliquent 1,7% des amniocentèses. L'ADN fœtal peut être isolé des amniocytes après culture cellulaire. Les résultats sont donc tardifs.

d-Prélèvement de sang fœtal

Cette méthode s'applique à partir de la dix-huitième semaine de grossesse. Elle consiste à ponctionner la veine ombilicale et à recueillir un échantillon de 2 à 4 ml de sang. L'échec du prélèvement, la chorio-amnionite, la perte fœtale sont les complications les plus fréquemment rencontrées.

e-Échographie fœtale

L'échographie reste, en pratique, le principal outil clinique d'exploration du fœtus humain. La qualité des informations recueillies reste dépendante de l'expérience de l'utilisateur.

3-Indications [65]

Le conseil génétique offre à de nombreux couples à haut risque d'avoir un enfant atteint d'une forme d'EB grave la possibilité de discuter du risque encouru, des moyens de le prévoir et de le réduire, au cours d'une prise en charge pluridisciplinaire en milieu spécialisé. Le diagnostic prénatal constitue l'un des outils diagnostique disponibles pour y parvenir.

Il est évidemment proposé pour les formes les plus graves d'EB de transmission récessive autosomique, à savoir l'EBJ létale d'Herlitz, l'EBJ avec atrésie pylorique et l'EB dystrophique récessive d'Hallopeau-Siemens, et dans les formes graves d'EBS Dowling-Meara.

Matériel et méthodes

X. MATERIEL ET METHODES

Le matériel de notre étude est constitué de deux cas familiaux colligés au service de pédiatrie 4 à l'Hôpital d'Enfant de Rabat.

Observation N°1

Identité

L'enfant A.B de sexe féminin, âgée de 12ans, l'aînée de sa fratrie de 3, originaire et habitant Benslimane, non scolarisée, issue d'un niveau socio-économique moyen.

Motif de consultation

Elle consulte pour dermatose bulleuse.

Antécédents :

Personnels :

- Grossesse suivie au centre de santé.
- Accouchement médicalisé par voie basse.
- Cri immédiat, pas de signes de souffrance néonatale.
- Poids de naissance : 3kg200.
- Allaitement maternel pendant 18mois.
- Vaccination suivie au centre de santé selon le PNI

Familiaux :

- Parents consanguins (1^{er} degré).
- Sœur décédée à l'âge de 4mois dans un tableau de dermatose bulleuse compliqué suite à une surinfection cutanée et déshydratation.
- Mère diabétique.
- Tante paternel suivie pour goitre.

Histoire de la maladie

Sa symptomatologie a débuté 1mois après sa naissance par l'apparition des lésions érythémato-vésiculeuses au niveau des pieds traitées comme eczéma par dermo-corticoides et des émoulients.

Ces lésions régressent sous traitement puis réapparaissent parfois après arrêt de traitement avec nouvelles lésions qui prennent des aspects plus larges et plus volumineux, imposant parfois l'éclatement des bulles par soins locaux.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

Avec l'évolution de l'âge ces lésions bulleuses se généralisent tout en restant groupées en amas de petites vésicules rappelant dermatite herpétiforme juvénile, toute en s'améliorant aussi bien avec l'âge qu'à la chaleur.

A noter une petite hyperkératose palmo-plantaire, les ongles sont friables et cassantes.

Certaines zones qui cicatrisent gardent une couleur brunâtre expliquant les séquelles d'inflammation.

Examen clinique :

Examen général

Enfant en assez bon état général, fébrile à 38°, conjonctives légèrement décolorés.

Poids : 35kg.

Examen cutanéomuqueux

- Décollement épidermique généralisé.
- Quelques zones de cicatrisation de couleur brunâtre.
- Peau très sensible et douloureuse.
- Quelques lésions nécrotiques et suintées au niveau des jambes parsemées de lésions hémorragiques.

Examen ORL

- Cavité buccale : quelques lésions nécrotiques gingivales.
- Amygdales : d'allure normale.

Examen pleuro pulmonaire

- Quelques râles ronflants.

Examen cardiovasculaire

- Tachycardie à 120bat/min.
- Pas de souffle.
- Bruits du cœur bien perçus.

Examen abdominal

Abdomen très sensible gênant l'examen clinique.

Examen des aires ganglionnaires

- ADP rétro cervicales.
- ADP sous maxillaires.

Ces ADP sont mobiles, non adhérentes au plan profond, sans signes inflammatoires, légèrement douloureuses à la palpation.

Conclusion :

Il s'agit d'une jeune fille âgée de 12 ans, issue de parents consanguins, sœur décédée à l'âge de 4 mois pour dermatose bulleuse, connue porteuse de dermatose bulleuse depuis l'âge de 1 mois et suivie depuis cet âge comme dermatite eczématiforme vu son aspect vésiculaire herpétiforme.

Examens complémentaires :

NFS : Anémie hypochrome microcytaire à 9g/dl.

Ionogramme sanguin : Hypoprotidémie à 56g/l

Bilan inflammatoire :

- Vitesse de sédimentation augmentée.
- CRP augmentée.
- Fibrinogène augmenté.

Radiographie pulmonaire

- Opacité basale droite (Bronchopneumopathie).

Biopsie cutanée

Epiderme largement nécrosé et remplacé par un infiltrat inflammatoire polymorphe riche en polynucléaires neutrophiles altérées mêlés à des dépôts de fibrine et à de nombreux amas de germes.

Cet infiltrat inflammatoire dissocie focalement le corps muqueux de Malpighi formant une bulle dont le plafond est représenté par l'épiderme conduisant à une dermatose bulleuse surinfectée type épidermolyse bulleuse.

Conduite thérapeutique :

Traitement local préventif des décollements post traumatique

- Éviction de toute manipulation brutale.
- Utilisation des vêtements larges (amples).
- Utilisation des chaussures larges et souples.
- Alimentation semi liquide hypercalorique (enrichie).

Traitement local (soins locaux)

- Pansements épais, non adhérents.
- Antiseptiques (SEDASTERIL) pour bain aidant au décollement atraumatique des pansements.
- Antibiotiques (Fucidine).
- Crèmes émolientes à la vaseline.

Traitement général

- Antibiothérapie générale : Floxapen.
- Antalgiques
- Traitement de supplémentation à base de : oligoéléments, vitamines, fer.

Evolution

- Le suivie de cette jeune fille est sans complications.
- La patiente a été adressée à l'équipe de généticiens pour :
Conseil génétique aux parents.
Etude biologique et génétique.

Observation N°2

Identité

L'enfant K.B de sexe féminin, âgée de 3mois, 3ème de sa fratrie de 3, originaire et habitant Benslimane, issue d'un niveau socio-économique moyen.

Antécédents :

Personnels

- Grossesse suivie au centre de santé.
- Accouchement médicalisé par voie basse.
- Cri immédiat, pas de signes de souffrance néonatale.
- Poids de naissance : 3kg.
- Allaitement maternel.
- Vaccination suivie au centre de santé selon le PNI.

Familiaux

- Parents consanguins (1ér degré).
- Sœur aînée suivie pour épidermolyse bulleuse.
- Mère diabétique.
- Tante paternel suivie pour goitre

Histoire de la maladie :

Sa symptomatologie a débuté à 2 semaines après sa naissance par l'apparition d'un érythème diffus généralisé puis apparition au niveau des extrémités des membres des petites lésions vésiculo-bulleuses ayant confluées après donnant naissance à des nécroses cutanées avec décollement épidermique.

La maman a consulté au centre de santé et la patiente a été traitée par des antiseptiques + éosine.

Une amélioration modérée a été obtenue, mais à la suite le nourrisson a décidé par déshydratation/gastro-entérite, complications de ses lésions et par altération de son état général.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux



Fig.32 : EBS forme Dowling-Meara chez une fille (A.B.) de 12ans.



Fig.33 : EBS forme Dowling-Meara chez une fille (A.B.) de 12ans.

Discussion

XI. DISCUSSION

Les EB sont des génodermatoses rares mais non exceptionnelles. Des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années dans la compréhension des mécanismes et la connaissance des anomalies moléculaires et génétiques responsables d'un certain nombre de ces EB. En effet, les mécanismes de la cohésion dermo-épidermique et de sa pathologie sont de mieux en mieux connus : c'est le résultat d'interactions moléculaires complexes entre le cytosquelette, les hémidesmosomes et les molécules d'ancrage dermoépidermiques.

Les EB se traduisent par la formation spontanée ou au moindre traumatisme de lésions bulleuses, cutanées ou muqueuses à contenu liquidien clair ou sanguin qui peut se surinfecter si la bulle se rompt.

Les bulles peuvent être localisées ou généralisées à tout le corps, débutant le plus souvent dans l'enfance, parfois dans les premiers mois de la vie. La localisation, l'étendue et l'évolution sont différentes en fonction de chaque type d'EB.

L'EB simple est en général compatible avec une vie normale, contrairement à l'EBJ et l'EBD dont certaines formes sont rapidement invalidantes voire même létales au bout de quelques semaines.

Parmi les épidermolyses bulleuses simples, la forme de Dowling Meara est la plus sévère (EBS-DM). Elle est caractérisée par la survenue de bulles spontanées, ou après traumatisme minime et une kératodermie palmo-plantaire (KPP) souvent transitoire.

L'atteinte muqueuse est rare. Le pronostic reste bon.

Nous rapportons 2 observations d'EBS-DM caractérisées par la sévérité de l'atteinte néonatale (1^{er} cas), engageant parfois le pronostic vital (2^{ème} cas), en soulignant les manifestations cliniques de cette affection ainsi que les aspects histologiques, étiopathologiques, thérapeutiques et évolutifs, et en comparant notre étude avec l'étude de Matthias Titeux et ses collaborateurs à propos de trois cas graves d'EBS D-M,[47] et l'étude d' Ivelina Yordanova et collaborateurs à propos d'un cas d'EBS D-M.[74]

Sur le plan épidémiologique :

Les EB sont des génodermatoses rares, touchent environ 1 nouveau né/20000 naissances, avec un sexe ratio identique.

Dans notre étude les 2 cas étaient de sexe féminin, l'âge de survenue de lésions était de 1 mois pour le 1^{er} cas et 2 semaines pour le 2^{ème} cas donc dans la période néonatale.

Dans l'étude de Matthias Titeux, les trois patients étaient de race blanche, avec prédominance masculine (2 garçons/1 fille), l'âge de survenus des lésions dans les premières semaines de vie pour les 3 patients.

Dans l'étude d'Ivelina Yordanova, il s'agissait d'un nouveau-né de 20 jours de sexe féminin.

Ces 2 études et notre étude montrent le début néonatal de cette forme d'EBS, et qu'elle touche les 2 sexes avec prédominance féminine.

Sur le plan étiopathogénique :

Les EBS forme dowling-meara sont secondaires à des mutations touchant l'un des deux gènes des kératines 5 et 14. Ces kératines sont les constituants principaux des filaments intermédiaires des kératinocytes de l'assise basale. Leur formation résulte de l'appariement d'une kératine de type acide (ou type I) avec une kératine de type basique (ou type II). Ces deux familles de kératines sont codées par des gènes localisés sur des chromosomes différents : 17 pour le type I et 12 pour le type II. Dans notre cas familiaux on a une consanguinité de 1^{er} degré et aucun antécédent familial de dermatose bulleuse n'a été retrouvé. Donc ces 2 cas sont sporadiques.

Dans l'étude de Matthias Titeux les parents étaient non consanguins et aucun antécédent familial de dermatose bulleuse n'a été retrouvé. Une mutation du gène de la kératine 14 a été identifiée chez ces trois patients, ainsi le dépistage de leurs parents n'a pas permis de détecter des mutations donc ces trois sont sporadiques.

Dans l'étude d'Ivelina Yordanova, les parents étaient indemnes, non consanguins, l'étude génétique n'a pas été faite, donc ce cas est sporadique.

Tous les cas sont sporadiques (100%). Ce qui correspond aux données de littérature (80%).

Sur le plan clinique

Les bulles sont présentes dès la naissance et peuvent s'étendre sur la totalité de la surface corporelle avec prédilection au niveau des plis et menton, elles sont groupées en amas de petites vésicules rappelant la dermatite herpétiforme juvénile. Leur déclenchement n'est pas toujours traumatique. Cette forme s'améliore avec la chaleur. Une kératodermie palmoplantaire apparaît ultérieurement. Des lésions muqueuses et unguéales sont possibles. L'évolution est variable : l'extension importante des lésions peut causer des complications graves (septicémie), mais généralement les lésions s'améliorent progressivement jusqu'à l'âge adulte.

Dans notre étude : Le premier cas s'est manifesté dans le premier mois de vie par des lésions érythémato-vésiculeuses au niveau des pieds qui ont pris avec l'âge un aspect en amas de petites vésicules rappelant dermatite herpétiforme juvénile et en se généralisant sur tout le corps, avec une amélioration avec l'âge et la chaleur.

À noter une hyperkératose palmoplantaire, des ongles friables et cassants, une hyperpigmentation post inflammatoire, et une atteinte de la muqueuse buccale.

Ce tableau clinique concorde avec celui rapporté dans la littérature. Notre patiente souffre également d'une anémie et une hypoprotidémie qui est décrite aussi comme étant associée aux épidermolyses bulleuses héréditaires.

Pour le deuxième cas le tableau clinique s'est manifesté dès l'âge de 2 semaines par un erythème diffus généralisé puis apparition des petite lésions vésiculo-bulleuses puis des nécroses cutanées avec décollement épidermique. Notre patiente a décédé à l'âge de 4 mois par altération de l'état général, surinfections cutanées et déshydratation. Les signes cliniques rapportés chez notre patiente correspondent à de rares tableaux cliniques décrits dans la littérature engageant le pronostic vital.

Dans l'étude de Matthias Titeux les 3 cas soulignent la possible sévérité des EBS-DM à la période néonatale : bulles profuses survenant sans traumatisme, atteinte muqueuse, retentissement sur le développement staturo-pondéral et moteur, surinfections cutanées et septicémie. L'onychogryphose et la KPP sont responsables de rétraction grevant le pronostic fonctionnel.

Dans l'étude d'Ivelina Yordanova ce cas s'est manifesté par des bulles et des érosions. Il y avait plusieurs lésions groupées sur le visage, tronc, membres supérieurs et inférieurs, avec dystrophie des ongles et des bulles hémorragiques au niveau des plantes et des paumes.

Donc ces 3 études montrent que certaines formes d'EBH D-M sont responsables de manifestations sévères pouvant engager le pronostic vital dans la période néonatale.

Sur le plan paraclinique :

Le diagnostic précis d'EB repose sur la confrontation des données cliniques, histologiques, immunohistologiques et ultrastructurales. La microscopie optique ne permet pas à elle seule de préciser le type d'EB mais élimine toutefois le diagnostic d'autres maladies éventuelles, la microscopie électronique permet d'établir le diagnostic entre les différentes formes d'EB.

L'immunofluorescence a l'avantage de donner une réponse diagnostique rapide et fiable et permet de préciser le niveau de clivage et le type d'EB. Enfin, plus récemment, le diagnostic moléculaire de ces affections a permis de simplifier l'ancienne classification basée sur le phénotype clinique.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

Chaque variante clinique majeure est maintenant associée à une anomalie moléculaire et génétique caractérisée.

L'identification des mutations génétiques induisant les différentes formes d'EBH a permis la révision de leur classification, la réalisation d'un diagnostic anténatal précoce et la conception de nouvelles approches thérapeutiques. Les EBS seraient ainsi secondaires à des mutations touchant l'un des deux gènes de kératine 5 et 14.

Dans notre étude, pour le premier cas la biopsie cutanée a permis de conclure une dermatose bulleuse surinfectée type épidermolyse bulleuse simple. Donc le diagnostic a été retenu sur les critères anamnestiques, cliniques et histologiques.

Pour la deuxième patiente a été suivie au centre de santé (pas d'examens complémentaires).

Dans l'étude de Matthias Titeux, l'analyse génétique de ces trois patients a permis de détecter des mutations des gènes codant pour la kératine 14. Ainsi la microscopie électronique a permis de préciser le niveau de clivage situé au sein des kératinocytes de l'assise basale de l'épiderme.

Donc en plus des critères cliniques, histologiques, cette étude se base aussi sur les critères génétiques.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

Dans l'étude d'Ivelina Yordanova, L'examen au microscope optique a montré un clivage intraépidermique. L'examen immunohistochimique en utilisant des Ac anticollagène de type IV a montré un marquage au niveau du plancher de la bulle.

L'examen au microscope électronique a révélé un clivage au niveau de la couche basale des kératinocytes, avec des agrégats de tonofilaments. Hemidesmosomes et fibrilles d'ancrage ont été normaux. Une culture cutanée a montré une surinfection à *Enterococcus faecalis*. En raison des caractéristiques cliniques et les résultats de la microscopie optique et électronique, le diagnostic de la forme d'épidermolyse bulleuse simple Dowling-Meara a été retenu.

Sur le plan thérapeutique :

Il est nécessaire d'établir une étroite collaboration interdisciplinaire entre le médecin traitant, le diététicien, l'infirmier, le chirurgien dentiste et d'autres disciplines en fonction de la gravité de l'EBS D-M.

Il n'existe actuellement aucun moyen de modifier radicalement l'évolution spontanée des EB. Les mesures symptomatiques et

prophylactiques sont donc d'une importance considérable. Toutes ces difficultés de prise en charge, l'absence de coopération du patient sont des facteurs pouvant engager le pronostic vital. Une information détaillée sur la maladie, un soutien psychologique doit être apporté aux malades et à leurs parents par les médecins.

Ces mesures, communes à toutes les EB, doivent être détaillées et comprises des parents et des soignants. Il faut éviter toute manipulation brutale, utiliser des vêtements amples; les couches de préférence en coton, doivent être rembourrées aux zones de friction; les chaussures doivent être larges et souples.

L'environnement doit aussi être adapté de façon à limiter au maximum les traumatismes. L'alimentation doit être liquide ou semi-liquide. À l'âge scolaire, l'activité sportive n'est pas conseillée.

Soins locaux : les pansements doivent être épais, non adhérents, sans adhésif. Les décollements étendus sont traités par des soins de type «grands brûlés» avec prévention des surinfections par utilisation d'antiseptiques peu toxiques voire d'antibiotiques. Les bains aident au décollement atraumatique des pansements. Les pansements occlusifs ou semi-occlusifs favorisent parfois la cicatrisation.

En cas de surinfection, le recours à l'antibiothérapie générale est souvent nécessaire. Les antalgiques doivent être utilisés. En cas d'anémie et de dénutrition il faut compenser par des apports adaptés (fer, protéines, aliments hypercaloriques, vitamines). La kinésithérapie et les orthèses sont souvent nécessaires en cas de complications fonctionnelles.

Pour notre étude, la première patiente a été traitée par le même schéma thérapeutique décrit dans la revue de littérature avec de bons résultats .mais la petite sœur qui n'a pas été traitée correctement a décidé à l'âge de 4mois par les complications. Dans l'étude de Matthias Titeux, la durée d'hospitalisation était longue (7mois pour les patients 1,2 et 1mois pour le 3ème patient).les pansements quotidiens ont été réalisés parfois sous anesthésie générale du fait de l'importance des lésions et la douleur .du fait des difficultés à l'alimentation une gastrostomie transitoire a été réalisée pour le 1er patient, et une sonde nasogastrique pour le 2^{ème} patient. Les surinfections cutanées ont été fréquentes avec comme conséquence, 2 épisodes de septicémies pour le 1^{er} patient et une septicémie pour les patients 2 et 3 avec bonne évolution sous antibiothérapie.

Dans l'étude d'Ivelina Yordanova après 10 jours de traitement antibactérien systémique une amélioration significative a été

observée, avec des pansements non adhérents. La jeune fille a été nourrie avec du lait enrichi.

Dans l'attente d'un traitement curatif par thérapie génique la meilleure prise en charge de ces enfants est indispensable. Cette prise en charge nécessite un travail d'équipe avec l'infirmière, les parents, le dermatologue, le nutritionniste, l'ophtalmologue, le stomatologue, le gastroentérologue, le chirurgien de la main, le kinésithérapeute, le psychologue, anesthésiste.

Sur le plan évolutif :

L'évolution est variable : l'extension importante des lésions peut causer des complications graves (septicémie), mais généralement les lésions s'améliorent progressivement jusqu'à l'âge adulte.

L'évolution de notre 2cas familiaux correspond a celle rapportée dans la littérature avec 2aspects évolutifs différents : la première avec une bonne évolution avec l'âge sans complications et la deuxième avec une évolution vers le décès à l'âge de 4mois par les complications (infectieuse, deshydratation).

Dans l'étude de Matthias Titeux l'évolution est favorable avec une amélioration avec l'âge.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

Dans l'étude d'Ivelina Yordanova l'enfant a été suivie jusqu'à l'âge de trois ans. L'évolution a été bénigne avec une diminution de la formation des érosions et des bulles.

CONCLUSION

XII. CONCLUSION

Les épidermolyses bulleuses simples (EBS) sont les plus fréquentes des épidermolyses bulleuses (EB). Elles sont secondaires à des mutations touchant l'un des deux gènes des kératines 5 ou 14. Elles sont caractérisées par un clivage situé au sein des kératinocytes de l'assise basale de l'épiderme. Elles n'ont habituellement pas d'évolution atrophique ni cicatricielle, ne comportent pas de grains de milium et sont compatibles avec une vie normale mais, dans les formes l'EBS herpétiforme de Dowling-Meara l'enfance peut être troublée par l'importance des bulles ou des érosions post-traumatiques, Une kératodermie palmo-plantaire (KPP). L'atteinte muqueuse est rare.

En pratique, la détermination du niveau de clivage est l'étape première et indispensable du diagnostic d'une EB. Elle n'est pas réalisable de façon fiable par la microscopie optique mais par étude ultrastructurale. Donc en plus des critères cliniques décrits dans la revue de littérature, La biopsie cutanée avec un immunomarquage et une microscopie électronique constitue le meilleur examen complémentaire pour préciser le type d'épidermolyse bulleuse et le sous type, afin d'établir un pronostic.

En plus des épidermolyses bulleuses dystrophiques récessives et certaines formes jonctionnelles généralisées (Herlitz) qui ont un mauvais pronostic, il faut leur ajouter la forme Dowling-Meara Caractérisée par la sévérité de l'atteinte cutanée en période néonatale avec retard staturopondéral et la fréquence des surinfections pouvant engager le pronostic vital comme nous avons vu dans notre étude. Dans l'attente d'un traitement curatif la prise en charge de ces cas doit être précoce avec un traitement symptomatique et préventif bien adapté à la sévérité de la maladie.

Le diagnostic des EB ne nécessite qu'exceptionnellement une confirmation par la biologie moléculaire, il repose sur des arguments cliniques et histologiques.

Mais la place de la génétique est importante pour le conseil génétique et pour le diagnostic anténatal.

Résumé

RESUME

Les épidermolyses bulleuses fait référence à un groupe de pathologies cutanées rares et héréditaires toutes liée à une anomalie constitutionnelle d'un des composants de la jonction dermoépidermique ou intraépidermique liée à la mutation d'un gène codant pour une protéine de la peau. La classification des épidermolyses bulleuses a longtemps reposé sur des critères cliniques. Les études histologiques, puis immuno-histologiques et ultrastructurales ont permis de distinguer 3 groupes selon le niveau atteint de la peau : les épidermolyses bulleuses simples sont caractérisées par un clivage intra épidermique ; les épidermolyses bulleuses jonctionnelles ont un clivage situé à la jonction dermoépidermique au sein de la membrane basale ; et les épidermolyses bulleuses dermolytiques ou dystrophiques ont un clivage situé sous la membrane basale.

De nombreux sous-types existent au sein de ces trois grands groupes.

Le sous type de DOWLING-MEARA est le plus grave et le plus douloureux du groupe des épidermolyses bulleuses simples, il est de transmission autosomique dominante ou sporadique.

Nous rapportons dans notre étude 2 cas familiaux issues des parents consanguins, caractérisés cliniquement par la formation spontanée ou au moindre traumatisme de lésions bulleuses, cutanées ou muqueuses à contenu liquidien clair ou sanguin. Les bulles peuvent être localisées ou généralisées à tout le corps en amas de petites vésicules rappelant dermatite herpétiforme juvénile, débutant le plus souvent dès la naissance, parfois dans les premiers mois de la vie.

Le diagnostic de la forme DOWLING-MEARA a été retenu sur les critères cliniques et histologiques. A l'heure actuelle, il n'y a aucune possibilité de traitement définitif de ces maladies. Le traitement est symptomatique et adapté à la gravité de la maladie. Les soins locaux sont essentiels en période néonatale. Dans les formes graves, l'évaluation et le suivi stricts de l'état nutritionnel et de la croissance sont essentiels. La prise en charge psychologique de la famille doit être précoce. La thérapie génique est une perspective d'avenir et fait l'objet de nombreuses recherches.

Cette forme est caractérisée par la sévérité de l'atteinte néonatale, engageant parfois le pronostic vital (2ème cas). L'évolution du 1er cas était favorable.

Epidermolyse bulleuse de l'enfant à propos de deux cas familiaux

Une comparaison avec 2 études (de Matthias Titeux et ses collaborateurs/ Ivelina Yordanova et coll) a permis de conclure que certaines formes d'EB D-M sont responsables de manifestations sévères engageant le pronostic vital en période néonatale.

Un conseil génétique doit être envisagé dès que le diagnostic précis est posé.

Summary

The epidermolysis bullosa refers to a group of a few hereditary skin diseases all linked to a constitutional anomaly of a component of the epidermal skin junction or intraépidermal linked to the mutation of a gene coding for a protein of the skin .The classification of epidermolysis bullosa has long relied on clinical criteria. The histological studies, and immuno-histological and ultrastructural allowed to distinguish 3 groups depending on the level of the skin: the epidermolysis bullosa simplex are characterized by an intra-epidermal cleavage, the junctional epidermolysis bullosa have a cleavage located at the junction junction derm-épidermal in the basement membrane, and epidermolysis bullosa dystrophic have a cleavage beneath the basement membrane.

Many subtypes exist within these three major groups.

The subtype of Dowling-Meara is the worst and most painful of the group of epidermolysis bullosa simplex, it is autosomal dominant or sporadic.

We reported in our study 2cases family from consanguineous parents, , clinically characterized by spontaneous formation or

lesser trauma of bullous lesions, skin or mucous membranes containing clear fluid or blood. The bubbles may be localized or generalized whole body in clusters of small vesicles recalling juvenile dermatitis herpetiformis, starting most often from birth, sometimes in the first months of life.

The diagnosis of Dowling-Meara form was chosen on the clinical and histological criteria. At the moment there is no possibility of definitive treatment of these diseases. Treatment is symptomatic and adapted to the severity of the disease. The premises are essential care in the neonatal period. In severe forms, evaluation and follow strict nutritional status and growth are essential. The psychological care of the family must be early. Gene therapy is a vision and is the subject of much research.

This form is characterized by severe the achievement of neonatal sometimes involving life (2nd case). The evolution of 1 case was favourable.

A comparison with 2 studies (Matthias Titeux and his collaborators/ Ivelina Yordanova and coll) found that some forms of EBH D-M are responsible for severe events involving life in the neonatal period.

A genetic counseling should be considered when the diagnosis is made.

خلاصة

إن انحلال البشرة الفقاعي يدخل ضمن مجموعة الأمراض الوراثية النادرة ،مرتبط بخلل وراثي لأحد مكونات الربط بشرة أدمة أو على مستوى البشرة ،راجع إلى طفرة على مستوى الجينات الرامزة لبروتينات الجلد. إن تصنيف انحلال البشرة الفقاعي الخلقي منذ فترة طويلة يعتمد على المعايير السريرية. وقد مكنت الدراسات المجهرية والمناعية للأنسجة من تمييز 3 مجموعات تبعا لمستوى الجلد المتضرر :

يتسم بانشقاق داخل البشرة ، انحلال البشرة الفقاعي البسيط الذي انحلال البشرة الفقاعي الموصل الذي يتسم بانشقاق في مستوى الجدار الأساسي ، وانحلال البشرة الفقاعي المختل الذي يتسم بانشقاق الطابق السفلي تحت الجدار الأساسي.

توجد عدة فروع ضمن المجموعات الرئيسية الثلاث.

هو الأسوأ والأكثر ألما ضمن مجموعة انحلال يعتبر فرع داولينج- ميغا البشرة الفقاعي البسيط ، والذي ينتقل عن طريق أحادي الصبغي المهيمن أو المتفروق.

يتضمن هذا العمل دراسة لأختين تنحدران من أسرة ذات قرابة دموية. هاتين الحاليتين تتميزيان سريريا بتكون فقاعات تلقائيا أو بمجرد كدمة بسيطة في الجلد أو الأغشية المخاطية ، التي تحتوي على سوائل واضحة أو دم. الفقاعات قد تكون موضعية أو معممة على الجسم كله الجسم في شكل مجموعات صغيرة من حويصلات التي تذكرنا بالتهاب

الجلد الحلئي الشكل ، بدءا من الولادة في معظم الأحيان، وأحيانا في الأشهر الأولى من الحياة.

إن تشخيص فرع داولينج ميغا تم بالاعتماد المعايير السريرية و الدراسات المجهرية للأنسجة. في هذه اللحظة لا يوجد أي إمكانية للعلاج النهائي من هذه الأمراض. العلاج هو علاج الأعراض وتكييفه وفقا لشدة المرض. الرعاية الجلدية في فترة الولادة الحديثة أساسية. و في الأشكال الحادة متابعة صارمة وتقييم حالة التغذية والنمو ضرورية.

الرعاية النفسية للأسرة يجب أن تكون في وقت مبكر. العلاج الجيني هو رؤية المستقبل وهو موضوع الكثير من البحث.

يتسم هذا الفرع بحالات حادة عند حديثي الولادة تؤدي في بعض الأحيان إلى الوفاة (الحالة الثانية) أما تطور الحالة الأولى فهو ايجابي.

إن مقارنة هذا العمل مع الدراسة التي قام بها ماتيس تته ومعاونيه و الدراسة التي قامت بها افلينا يوردانوف ومعاونيه مكنت من الخلاصة إلى أن بعض الحالات من انحلال البشرة الفقاعي فرع داولينج ميغا قد تؤدي إلى أعراض حادة مسببة الوفاة في فترة الولادة الحديثة.

المشورة الوراثية ينبغي النظر فيها عند التشخيص.

Bibliographie

1-Arin MJ and Roop DR (2004) Inducible mouse models for inherited skin diseases: implications for skin **gene therapy** . *Cells Tissues Organs* 177:160-8

2-Arin M.L., Roop D.R. Disease model : heritable blistering. *Trends Mol M* 2001 ; 9 : 422-424

3- Ashton GH, Mellerio JE, Dunnill MG, Pulkkinen L, Christiano AM, Uitto J, et al. A recurrent laminin 5 mutation in British patients with lethal (Herlitz) junctional epidermolysis bullosa: evidence for a mutational hotspot rather than propagation of an ancestral allele. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 674-677

4-Bergman R Immunohistopathologic diagnosis of epidermolysis bullosa. *Am J Dermatopathol* 1999 ; 21 : 185-192

5-Bruckner-Tuderman L, Schnyder UW, Baran R Nail changes in epidermolysis bullosa: clinical and pathogenetic considerations. *Br J Dermatol* 1995 ; 132 : 339-344

6- CALDWELL-BROWN D, STERN RS, LIN AN et al. Lack of efficacy of phenitoin in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Eng J Med*, 1992, 327 : 163-167

7-Charlesworth A, Gagnoux-Palacios L, Bonduelle M, Ortonne JP, De Raeve L, Meneguzzi G (2003) Identification of a lethal form of epidermolysis bullosa simplex associated with a homozygous genetic mutation in plectin. *J Invest Dermatol* 121:1344-8

8-Chen SH, Chopra K, Evans TY, Raimer SS, Levy ML, Tyring SK Herpes gestationis in a mother and child. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 40 (5 Pt 2) : 84

9-Chowdhury MM, Natarajan S Neonatal pemphigus vulgaris associated with mild oral pemphigus vulgaris in the mother during pregnancy. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 500-503

10-Christiano AM, Bart BJ, Epstein EH Jr, Uitto J (1996) Genetic basis of Bart's syndrome: a glycine substitution mutation in type VII collagen gene . *J Invest Dermatol* 106:778-80

11-Corden LD, McLean WH Human keratin diseases. Hereditary fragility of specific epithelial tissues. *Exp Dermatol* 1996 ; 5 : 297-307

12-Cserhalmi-Friedman P.B., Yeboa K.A., Christiano A.M. DNA based molecular analysis in the rapid diagnosis of herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol* 2001 ; 2 : 205-207

13- Cummins R.E., Klingberg S., Wesley J. et Al. - Keratin 14 point mutations at codon 119 of helix 1A resulting in different epidermolysis bullosa simplex phenotypes. *J. Invest. Dermatol.* 117, 1103–1107,2001.

14-Dank JP, Kim S, Parisi MA, Brown T, Smith LT, Waldhausen J, et al. Outcome after surgical repair of junctional epidermolysis bullosa-pyloric atresia syndrome. A report of 3 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 1243-1247

15-Darling TN, Bauer JW, Hintner H, Yancey KB Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Adv Dermatol* 1997 ; 13 : 87-119

16-De Raeve L, Ramet J, Danschutter D, Roseeuw D Prise en charge des épidermolyses bulleuses congénitales. *Ann Dermatol Vénérolog* 1998 ; 125 : 743-747

17-Dubus P et Vergier B. *Histologie cutanée. Encycl Méd Chir, Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-010-A-10, 2000, 9p.*

18-Eady RA Epidermolysis bullosa: scientific advances and therapeutic challenges. *J Dermatol* 2001 ; 28 : 638-640

19-Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson BJ. Noninfectious vesiculous and vesiculopustular diseases (pp 218-32). In: Lever's Histopathology of the skin⁸ éd. D Elder. ed: Raven-Lippincott, Philadelphia 1997

20-Fine JD, Bauer EA, Briggaman RA, Carter DM, Eady RA, Esterly NB, et al. Revised clinical and laboratory criteria for subtypes of inherited epidermolysis bullosa. A consensus report by the Subcommittee on Diagnosis and Classification of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 119-1

21-Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A, eds. *Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry*. Baltimore, Md: Johns Hopkins University Press; 1999

22-Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Briggaman RA, Bruckner-Tuderman L, Christiano A , et al. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: Report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 42 : 1051-106

23-Fine JD Epidermolysis bullosa. Application of epidemiologic principles to the study of a group of rare diseases via a disease registry. *Dermatol Clin* 1995 ; 13 : 659-670

24-Franzke C.W. et al: Shedding of collagen XVII/BP180: Structural motifs influence cleavage from cell surface. *J Biol. Chem.*, 279: 24521-24529, 2004

25-Gras le Guen C Infectiologie. In: J Laugier, JC éd Rozé (Ed.) *Soins aux nouveau-nés*. Paris : Masson: 2002; 333-367

26- HADJ-RABIA S, BODEMER Ch, DE PROST Y, LYONNET S. Diagnostic prénatal en dermatologie. *Ann Dermatol Vénéréol*, 1999, 126 : 981-991.

27-Hauschuld R., Wollina U., Bruckner-Tuderman L. Junctional epidermolysis bullosa gravis (Herlitz) : diagnosis and genetic aspects. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001 ; 1 : 73-76

28- HAYNES L, ATHERTON DJ, ADE-AJAYI N et al. Gastrostomy and growth in dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*, 1996, 134 : 872-879.

29- Heagerty AH, Kennedy AR, Eady RA, His BL, Verrando P, Yeh CJ , et al. GB3 monoclonal antibody for diagnosis of junctional epidermolysis bullosa. *Lancet* 1986 ; 1 : 860

30- Heagerty AH, Kennedy AR, Leigh IM, Purkis P, Eady RA Identification of an epidermal basement membrane defect in recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa by LH7.2 monoclonal antibody: use in diagnosis. *Br J Dermatol* 1986 ; 115 : 125-131

31- Holbrook KA, Smith LT, Elias S Prenatal diagnosis of genetic skin disease using fetal skin biopsy samples. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 1437-1454

32- Horn H., Priestley G., Eady R., Tidman M. - The prevalence of epidermolysis bullosa in Scotland. *Br. J. Dermatol.* 136, 560-564, 1997.

33- Huang JL, Zaider E, Roth P, Garcia O, Pollack S, Poh-Fitzpatrick MB Congenital erythropoietic porphyria: clinical, biochemical, and enzymatic profile of a severely affected infant. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 (5 Pt 2) : 924-927

34- Inaba Y., Kitamura K., Ogawa H. et Al. - A study on the prevalence of epidermolysis bullosa in Japan. *Nippon. Hifuka. Gakkai. Zashi.* 99, 1021-1026, 1989.

- 35**-Irvine A.D., McLean W.H. Human keratin diseases. The increasing spectrum of disease and subtlety of the phenotype-genotype correlation *Br. J. Dermatol.* 1999 ; 140 : 815-828
- 36**-J.S. Kern, J. Kohlhase, L. Bruckner-Tuderman and C. Has, Expanding the *COL A1* mutations database: novel and recurrent mutations and unusual genotype-phenotype constellations in 41 patients with dystrophic epidermolysis bullosa, *J Invest Dermatol* 126 (2006), pp. 1006–1012.
- 37**-Jonkman MF Hereditary skin diseases of hemidesmosomes. *J Dermatol Sci* 1999 ; 20 : 103-121
- 38**- Junqueira LC, Carneiro J, O'Kelley R. Basic histology. East Norwalk : Appleton and Lange, 1995: 346-358
- 39**- Kerns ML *et al.* Reprogramming of keratin biosynthesis by sulphoraphane restores skin integrity in epidermolysis bullosa simplex. *PNAS* 2007 ; 104 : 14460-5.
- 40**-L. Bruckner-Tuderman, B. Hopfner and N. Hammami-Hauasli, Biology of anchoring fibrils: lessons from dystrophic epidermolysis bullosa, *Matrix Biol* 18 (1999), pp. 43–54.
- 41**-Lacour JP Les épidermolyses bulleuses héréditaires. In: JH éd Saurat (Ed.) *Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles*. Paris : Masson: 1999; 179-184.
- 42**-Lepinard C, Descamps P, Meneguzzi G, Blanchet-Bardon C, Germain DP, Larget-Piet L , et al. Prenatal diagnosis of pyloric atresia-junctional epidermolysis bullosa syndrome in a fetus not known to be at risk. *Prenat Diagn* 2000 ; 20 : 70-75

43-Longaker MA, Frieden IJ, Leboit PE, Sherertz EF Congenital «self-healing» Langerhans cell histiocytosis: the need for long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 31 (5 Pt 2) : 910-916

44-Loubeyres S, Leaute-Labreze C, Roul S, Labbe L, Bioulac-Sage P, Taieb A Classification et prise en charge des mastocytoses de l'enfant. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999 ; 126 : 20-25

45-Loughead JL Congenital staphylococcal scaled skin syndrome: report of a case. *Pediatr Infect Dis J* 1992 ; 11 : 413-414

46-Marinkovich MP Update on inherited bullous dermatoses. *Dermatol Clin* 1999 ; 17 : 473-485

47-Matthias Titeux, Juliette Mazereeuw-Hautier, Smail Hadj-Rabia, Catherine Prost, Laure Tonasso, Sylvie Fraitag, Yves de Prost, Alain Hovnanian and Christine Bodemer: Three Severe Cases of EBS Dowling-Meara Caused by Missense and Frameshift Mutations in the Keratin 14 Gene. *J Invest Dermatol* 2006 126, 773-776

48-Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S, Di Nunzio F, Di Iorio E, Recchia A, et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med*. Dec 2006; 12(12):1397-402.

49-McKenna KE, Walsh MY, Bingham EA Epidermolysis bullosa in Northern Ireland. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 : 318-321

50-Meckenbeck S, Hammami-Hauasli N, Höpfner B, Schumann H, Kramer A, Küster W , et al. Clustering of COL7A1 mutations in exon 73: implications for mutation analysis in dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 1999 ; 112 : 398-400

51- Méliopoulos A, Levacher C. La peau : structure et physiologie. Paris : Tec et Doc Lavoisier, 1998 : 1-10

52-Meneguzzi G, Aberdam D, Vailly J, Ortonne JP. Hémidesmosomes, un complexe protéinique. *Med Sci* 1993; 9: 387-95.

53- Peyrefitte G. Biologie de la peau. Paris : Masson, 1997 : 1-78

54-Pfundner EG, Sadowski SG, Uitto J (2005) Epidermolysis bullosa simplex: recurrent and **de novo mutations** in the KRT5 and KRT14 **genes** , phenotype/genotype correlations, and implications for **genetic counseling** and **prenatal diagnosis** . *J Invest Dermatol* 125:239-43

55-Powell AM, Sakuma-Oyama Y, Oyama N, Black MM. Collagen XVII/BP180: a collagenous transmembrane protein and component of the dermoepidermal anchoring complex. *Clin Exp Dermatol*. Nov 2005; 30(6):682-7.

56-Powell J., Kirtschig G. Allen J., Dean D., Wojnarowska F. Mixed immunobullous disease of childhood : a good response to antimicrobials. *Br J Dermatol* 2001 ; 14 : 769-774

57-Pulkkinen L, Kimonis VE, Xu Y, Spanou EN, McLean WH, Uitto J Homozygous alpha6 integrin mutation in junctional epidermolysis bullosa with congenital duodenal atresia. *Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 669-674

58-Pulkkinen L., Ringpfeil F., Uitto J. Progress in heritable skin diseases: molecular bases and clinical implications *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002 ; 47 : 91-104

59-Pulkkinen L, Uitto J Hemidesmosomal variants of epidermolysis bullosa. Mutations in the $\alpha 6\beta 4$ integrin and the 180-kD bullous pemphigoid antigen/type XVII collagen genes. *Exp Dermatol* 1998 ; 7 : 46-64

60-Resnick DS Staphylococcal and streptococcal skin infections: pyodermas and toxin-mediated syndromes. In: J Harper, A Oranje, N Prose (Ed.) *Textbook of pediatric dermatology*. Oxford : Blackwell: 2000; 36

61-RETIEF CR, MALKINSON FD, PEARSON RW. Two familial cases of epidermolysis bullosa simplex successfully treated by tetracycline. *Arch Dermatol*, 1999, *135* : 997-998.

62- Rugg EL, Baty D, Shemanko CS, et al. DNA based prenatal testing for the skin blistering disorder epidermolysis bullosa simplex. *Prenat Diagn* 2000; 20:371-7.

63-Schmuth M, Yosipovitch G, Williams ML, Weber F, Hintner H, Ortiz-Urda S, et al. Pathogenesis of the permeability barrier abnormality in epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol* 2001 ; 117 : 837-847

64-Sheffield JS, Sanchez PJ, Morris G, Maberry M, Zeray F, McIntire DD, Wendel GD Jr Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 186 : 569-573

65- Shimizu H, Suzumori K. Prenatal diagnosis as test for genodermatoses: its past, present and future. *J Dermatol Sci* 1999; 19:1-8.

66-Shimizu H, Takizawa Y, Pulkkinen L, Murata S, Kawai M, Hachisuka H, et al. Epidermolysis bullosa simplex associated with muscular dystrophy: phenotype-genotype correlations and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 950-956

67-Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature* 2000 ; 405 : 466-472

68-Smith LT Ultrastructural findings in epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 1578-1584

69- Spates ST. Diagnostic techniques. In: Fitzpatrick JE, Aeling JL, eds. *Dermatologic secrets in color*. Hanley& Belf Philadelphia: 2001.

70-Uitto J, Eady R, Fine JD, Feder M, Dart J The DEBRA international visioning/consensus meeting on epidermolysis bullosa: summary and recommendations. *J Invest Dermatol* 2000 ; 114 : 734-737

71- Urmacher CD. Normal skin. In : Sternberg SS ed. Histology for pathologists. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997 : 25-46

72- Venencie PY, Devictor D Bulles du nouveau-né. *Ann Dermatol Vénéreol* 1999 ; 126 : 957-964

73- Woodley DT, Keene DR, Atha T, Huang Y, Lipman K, Li W. Injection of recombinant human type VII collagen restores collagen function in dystrophic epidermolysis bullosa. *Nat Med*. Jul 2004; 10(7):693-5.

74- Yordanova Ivelina, Vassileva Snejina, Demerjjeva Zdravka, Gospodinov Dimitar, Tsankov Nikolai : EPIDERMOLYSIS BULLOSA SIMPLEX DOWLING MEARA - A CASE REPORT. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers) 2008, book 1.*

انحلال البشرة الفقاعي عند الطفل
بصدد حالتين عائليتين

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : عادل دردار

المزداد في: 12 غشت 1982 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية: علم الأوبئة - الدراسة السريرية - العلاج - التكهن.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهييلة

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: فاطمة جبوريك

مشرف

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

السيدة: بشرى شكيرات

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: نادية الشراذي

أستاذة مبرزة في التشريح المرضي

أعضاء

}