

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 13

**EVOLUTION ET PRONOSTIC DES EPIDERMOLYSES
BULLEUSES CHEZ L'ENFANT**
(A PROPOS DE 11 CAS)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Aniss REGRAGUI

Né le 22 Janvier 1986 à Rabat

Médecin Interne du C H U Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Epidermolyse bulleuse simple – Epidermolyse bulleuse jonctionnelle –
Epidermolyse bulleuse dystrophique – Epidermolyse bulleuse acquise.

JURY

Mr. A. BENTAHILLA

Professeur de Pédiatrie

Mme. F. JABOURIK

Professeur de Pédiatrie

Mr. T. BENOACHANE

Professeur de Pédiatrie

Mme. F. MANSOURI

Professeur d'Anatomie Pathologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie
---------------------	------------------

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam	Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane	Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid	Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed*	Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed	Anesthésie – Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed	Chirurgie-Cardio-Vasculaire

- | | | |
|-----|------------------------------|----------------------|
| 13. | Pr. BENSOUHA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|--------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-ptisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENSAD Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |

48. Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

50. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

51. Pr. BENAMEUR Mohamed*

Radiologie

52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

53. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

54. Pr. CHKOFF Rachid

Pathologie Chirurgicale

55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH

Pédiatrie

56. Pr. HACHIM Mohammed*

Médecine-Interne

57. Pr. HACHIMI Mohamed

Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

59. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

61. Pr. SEDRATI Omar*

Dermatologie

62. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

64. Pr. ATMANI Mohamed*

Anesthésie Réanimation

65. Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM

Néphrologie

67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif

Chirurgie Générale

70. Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

71. Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

72. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

73. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

74. Pr. CHANA El Houssaine*

Ophtalmologie

75. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

76. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

77. Pr. FAJRI Ahmed*

Psychiatrie

78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*

Chirurgie Générale

79. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

80. Pr. NEJMI Maati

Anesthésie-Réanimation

81. Pr. OUAALINE Mohammed*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH

Pharmacologie

83. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale

85. Pr. BENOUDA Amina

Microbiologie

86. Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAIBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
101. Pr. AL BAROUDI Saad
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
103. Pr. BENJAAFAR Noureddine
104. Pr. BENJELLOUN Samir
105. Pr. BEN RAIS Nozha
106. Pr. CAOUI Malika
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
109. Pr. EL AOUDAD Rajae
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
111. Pr. EL HASSANI My Rachid
112. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
115. Pr. ESSAKALI Malika
116. Pr. ETTAYEBI Fouad
117. Pr. HADRI Larbi*
118. Pr. HASSAM Badredine
119. Pr. IFRINE Lahssan
120. Pr. JELTHI Ahmed
121. Pr. MAHFOUD Mustapha
122. Pr. MOUDENE Ahmed*
123. Pr. OULBACHA Said
124. Pr. RHRAB Brahim
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
126. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

- 127. Pr. ABBAR Mohamed*
- 128. Pr. ABDELHAK M'barek
- 129. Pr. BELAIDI Halima
- 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
- 131. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 134. Pr. CHAMI Ilham
- 135. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
- 136. Pr. EL ABBADI Najia
- 137. Pr. HANINE Ahmed*
- 138. Pr. JALIL Abdelouahed
- 139. Pr. LAKHDAR Amina
- 140. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

- 141. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 142. Pr. AMRAoui Mohamed
- 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 144. Pr. BARGACH Samir
- 145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
- 146. Pr. BENAZZOuz Mustapha
- 147. Pr. CHAARI Jilali*
- 148. Pr. DIMOU M'barek*
- 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 150. Pr. EL MESNAoui Abbes
- 151. Pr. ESSAKALI HOUSsYNI Leila
- 152. Pr. FERHATI Driss
- 153. Pr. HASSOUNI Fadil
- 154. Pr. HDA Abdelhamid*
- 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 157. Pr. MANSOURI Aziz
- 158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
- 159. Pr. RZIN Abdelkader*
- 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
- 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

- 162. Pr. AMIL Touriya*
- 163. Pr. BELKACEM Rachid
- 164. Pr. BELMAHI Amin
- 165. Pr. BOULANOuAR Abdelkrim
- 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
168. Pr. GAOUZI Ahmed
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
172. Pr. MOULINE Soumaya
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
174. Pr. OUZEDDOUN Naima
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
179. Pr. BIROUK Nazha
180. Pr. BOULAICH Mohamed
181. Pr. CHAOUIR Souad*
182. Pr. DERRAZ Said
183. Pr. ERREIMI Naima
184. Pr. FELLAT Nadia
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
186. Pr. HAIMEUR Charki*
187. Pr. KANOUNI NAWAL
188. Pr. KOUTANI Abdellatif
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
191. Pr. NAZI M'barek*
192. Pr. OUAHABI Hamid*
193. Pr. SAFI Lahcen*
194. Pr. TAOUFIQ Jallal
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.R.L.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
198. Pr. ALOUANE Mohammed*
199. Pr. BENOMAR ALI
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
201. Pr. ER RIHANI Hassan
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
203. Pr. KABBAJ Najat
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

206. Pr. KHATOURI ALI*
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*
209. Pr. AIT OUMAR Hassan
210. Pr. BENCHERIF My Zahid
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
213. Pr. CHAOUI Zineb
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
216. Pr. EL FTOUH Mustapha
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
218. Pr. EL OTMANY Azzedine
219. Pr. GHANNAM Rachid
220. Pr. HAMMANI Lahcen
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
222. Pr. ISMAILI Hassane*
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
225. Pr. TACHINANTE Rajae
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
229. Pr. AJANA Fatima Zohra
230. Pr. BENAMR Said
231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
232. Pr. CHERTI Mohammed
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
234. Pr. EL HASSANI Amine
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
236. Pr. EL KHADER Khalid
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
239. Pr. HSSAIDA Rachid*
240. Pr. LACHKAR Azzouz
241. Pr. LAHLOU Abdou
242. Pr. MAFTAH Mohamed*
243. Pr. MAHASSINI Najat
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
245. Pr. NASSIH Mohamed*
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUDAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
251. Pr. BENABDELJILIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique

291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Pédiatrie
Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouchra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *
327. Pr. RAISS Mohamed
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329. Pr. RHOU Hakima
330. Pr. SIAH Samir *
331. Pr. THIMOU Amal
332. Pr. ZENTAR Aziz*
333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
335. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
348. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
349. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
350. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
352. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
353. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
354. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
355. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
356. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
358. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
359. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
360. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
364. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
365. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
367. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie

374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAoui Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique

449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOU SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUIFI Sarra

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie

490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie

Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*** *Enseignants Militaires***



Dédicaces



A ALLAH

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A Mon très cher Père

LE DOCTEUR REGRAGUI SAAD

Qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprends.

Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.

Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.

J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

A Ma très chère Mère
Docteur LEILA TAHRI

*Pour l'affection, la tendresse et l'amour que tu m'as toujours donné,
Pour le sacrifice et le dévouement dont tu as toujours fait preuve, Pour
l'encouragement sans limites que tu ne cesses de manifester.*

*Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds
d'amour, de respect et de reconnaissance.*

Que ce modeste travail soit un début de mes récompenses envers toi.

Puisse le grand puissant te donner bonne santé et longue vie...

A Mes très chers frères et soeurs

REGRAGUI SOUHAIL

HIND REGRAGUI

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous les sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

*Puisse Dieu tout puissant jouir votre vie, vous combler de bonheur,
vous aider à réaliser tous vos vœux,*

A la mémoire de mes grands parents

AICHA MTAHRI

ABD AZIZ REGRAGUI

MOULAY ALI TAHRI

Le destin ne nous a pas laissé le temps de jouir ce bonheur ensemble, et de vous exprimer tout mon amour et mon affection.

Que Dieu tout puissant ait vos âmes et vous garde dans son saint paradis.

A ma grand-mère

FATIMA KARRAKCHOU

Que dieu vous protège, tes prières m'ont tellement aidés

A ma chère fiancée

AMINA KARRAY

A ma chère et douce fiancée Amina avec qui je partagerai ma vie.

Je n'oublierai jamais les moments sublimes passés ensemble depuis notre première rencontre.

J'ai le grand plaisir de partager avec toi ce travail tout en espérant qu'on se partage plus de moments agréables durant toute notre vie

A oncle MOHAMMED HBIB KARRAY

A tante FATMA BEN ABDALLAH

A CHAIMAA KARRAY

A MERIEM KARRAY

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A mes très chers amis et frères

OMAR SAOUD

TARIK CHAOUI EL KAID

Amis d'enfance, vous partagerez toujours une partie de ma vie et de mon cœur.

Je n'oublierai jamais les moments sublimes passés ensemble depuis notre enfance jusqu'à nos jours.

Que Dieu vous protège et vous procure la joie et que notre amitié reste à jamais.

A la mémoire de Madame MALIKA

Merci pour tous ce que vous avez fait pour moi et pour tous les enfants de assanabil.

Que dieu protège votre âme et vous garde dans son paradis.

*Au docteur MOUNTASIR SAOUD et à son épouse SANAA
HARRAK*

A Monsieur ABD OUAHED EL ASRI



Remerciements



À Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur BENTAHIL A.A

Professeur de Pédiatrie

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu témoigner.

Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude.

Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre profonde admiration.

Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Madame JABOURIK. F

Professeur de Pédiatrie

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifié à son élaboration avec patience et disponibilité.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le modèle que nous serons toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

À Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur BENOÛACHANE.T

Professeur de Pédiatrie

Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre thèse.

Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.

Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude, de respect et d'admiration les plus sincères.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame MANSOURI.F

Professeur d'anatomie pathologique

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration de votre grande compétence professionnelle et de votre généreuse sympathie.

Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect



Sommaire



INTRODUCTION.....	1
EPIDEMIOLOGIE	3
A-Epidermolyses bulleuses héréditaires	4
B-Epidermolyses bulleuses acquises chez l'enfant.....	4
STRUCTURE DE LA PEAU : RAPPEL HISTOLOGIQUE	5
1- L'épiderme	6
1-1 Les keratinocytes	8
1-1-1 La couche germinative.....	9
1-1-2 La couche à épines.....	9
1-1-3 La couche granuleuse	9
1-1-4 La couche cornée	10
1-2 Les mélanocytes.....	10
1-3 Les cellules de Langerhans	13
1-4 Les cellules de Merkel.....	14
1-5 La base dermo-épidermique	14
2- Le derme.....	15
3 -L'hypoderme	15
RAPPEL ANATOMIQUE-ETIOPATHOGENIE	16
1. Kératines.....	19
2. Pléctine.....	20
3. Protéine bp180, ou collagène XVII, ou antigène mineur de la pemphigoïde bulleuse	20
4. Intégrine alpha6 beta4	21

5. Laminine 5.....	21
6. CollagèneVII	22
7. Conclusion	23

CLASSIFICATION DES EPIDERMOLYSES BULLEUSES

HEREDITAIRES	25
CLINIQUE	29

A-L'épidermolyse bulleuse héréditaire :.....

1- L'épidermolyse bulleuse simple (EBS) :.....

1-1 EBS Weber-Cockayne

1-2 EBS Koebner

1-3 EBS Dowling-Meara.....

1-4 EBS avec pigmentation moucheté.....

1-5 EBS avec dystrophie musculaire

1-6 EBS superficielle

1-7 Cas exceptionnelles.....

1-7-1 Syndrome de kallin.....

1-7-2 EBS Onga.....

1-7-3 EBS Mendes Da Costa.....

2- L'épidermolyse bulleuse jonctionnelle (EBJ):.....

2-1 Forme Herlitz :.....

2-2 Epidermolyse bulleuse jonctionnelle généralisée non-Herlitz ou bénigne atrophique (GABEB)

2-3 Epidermolyse bulleuse jonctionnelle avec atrésie pylorique.....

2-4 Epidemolyse bulleuse jonctionnelle inversée

2-5 Epidemolyse bulleuse jonctionnelle acrale	37
2-6 Epidemolyse bulleuse jonctionnelle à début tardif	37
3- l'épidermolyse bulleuse dystrophique (ebd) :	37
3.1 EBD Dominantes (EBDD) :	37
3.1.1. Forme généralisée	39
3.1.2. Forme acrale.....	39
3.1.3. Forme prurigineuse	39
3.1.4. Forme prétibiale	40
3.1.5 Forme avec dystrophies unguéales isolées.....	40
3.2. EBD Récessive (EBDR).....	41
3.2.1. EBDR-sévère généralisée	41
3.2.2. EBDR-0	42
3.2.3. EBDR localisée	43
3.2.3.1. Forme inversée	43
3.2.3.2. Forme centripète.....	43
B-L'épidermolyse bulleuse acquise chez l'enfant :	44
1-La forme classique, c'est à dire celle décrite par Roenigk	44
2- La forme à type de PB, dite « BP-like »	44
3- La forme DIGAL like (Briggaman 1985, Vodegel 2002, Lally 2007)	45
DIAGNOSTIC PARACLINIQUE	46
A-Diagnostic paraclinique de l'épidermolyse bulleuse héréditaire:	47
1 Biopsie cutanée	47
1.1 Intérêt et technique	48
1.2 Analyse en microscopie optique	48

1.3 Apport de l'immunohistochimie	48
1.4 Microscopie électronique	51
2– Diagnostic anténatal	54
2-1 Biopsie de peau fœtale :	54
2-2 Biopsie moléculaire sur biopsie de villosités chorales	54
2-3 Diagnostic sur cellules fœtales circulantes	55
2-4 Diagnostic préimplantatoire	55
2-5 Autres méthodes	56
B-Diagnostic paraclinique de l'épidermolyse bulleuse acquise	56
1-Biopsies cutanées ou muqueuses	56
2- Examens sérologiques	58
3- Autres examens immunopathologiques	58
4- Autres examens	59
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	61
A-Diagnostic différentiel des épidermolyses bulleuses héréditaires :.....	62
B-Diagnostic différentiel des épidermolyses bulleuses acquises :	64
TRAITEMENT DES EPIDERMOLYSES BULLEUSES	68
A-Traitement de l'épidermolyse bulleuse héréditaire :	69
1-Soins locaux.....	69
2-Prise en charge sociale et psychologique.....	70
3- Gestion de la douleur	70
4-Lutte contre le prurit	71

5-Physiothérapie	71
6-Prise en charge nutritionnelle.....	71
7-Soins dentaires.....	71
8-Soins ophtalmologiques	71
9-Précautions anesthésiques	72
10- Perspectives de thérapie génique.....	72
10-1 Thérapie génique ex vivo	72
10-2Thérapie génique in vivo.....	73
10-3Stratégie de retrait d'exon.....	74
10-4 La thérapie génique des EBD	74
10-5La thérapie génique des EBJ	74
11-Traitement de fond.....	75
B-Traitement des epidermolyses bulleuses acquises :	75
1-La dapsone.....	76
2-La sulfasalazine :	76
3-La Colchicine.....	76
4- Corticothérapie générale et locale	76
4-1La corticothérapie générale.....	76
4-2La corticothérapie locale forte.....	77
5- Immunosuppresseurs classiques et rituximab	77
5-1 La ciclosporine	77
5-2 Le rituximab	77

6- Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV).....	77
7-Autres traitements.....	78
8-Dans tous les cas.....	78
EVOLUTION ET PRONOSTIC	79
A-Epidermolyses bulleuses hereditaires :	80
1-Epidermolyses bulleuses simples :.....	80
1-1-EBS de Koebner :.....	80
1-2-EBS de Weber-Cockayne :.....	80
1-3-EBS de Dowling-Meara:.....	80
1-4-EBS avec pigmentation mouchetée :	81
1-5-EBS avec dystrophie musculaire :	81
1-6-EBS superficielle :.....	81
2-Epidermolyse bulleuse jonctionnelle :.....	81
2-1-forme Herlitz :.....	81
2-2-forme non Herlitz(GABEB) et les formes localisées :.....	82
2-3-EBJ avec atrésie pylorique :.....	82
3-Épidermolyses bulleuses dystrophiques :.....	82
3-1-EBD sévère généralisée récessive (Hallopeau-Siemens) :.....	82
3-2-EBD dominantes :	82
B-Epidermolyse bulleuse acquise :	82
LES COMPLICATIONS.....	84
1- Complications cutanées.....	85

1.1 Carcinomes cutanés.....	85
1.2 Surinfections cutanées.....	86
1.3 Cicatrisation dystrophique et rétractions.....	87
2- Sténoses œsophagiennes	88
3-Dénutrition.....	89
4- Constipation.....	90
5- Anémie	90
6- Amylose AA	91
7-Complications génito-urinaires	92
8-Complications néphrologiques	92
9-Complications cardiaques	93
10-Complications osseuses.....	93
11-Complications dentaires et stomatologiques.....	94
12-Complications ophtalmologiques	94
MATERIELS ET METHODES.....	96
RESULTATS.....	103
DISCUSSION	105
CONCLUSION.....	109
RESUME	112
BIBLIOGRAPHIE	116



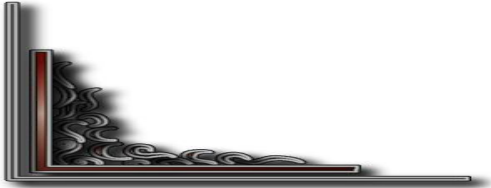
Liste des abréviations



EB	: épidermolyse bulleuse
EBS	: épidermolyse bulleuse simple
EBJ	: épidermolyse bulleuse jonctionnelle
EBD	: épidermolyse bulleuse dystrophique
EBDD	: épidermolyse bulleuse dystrophique dominante
EBDR	: épidermolyse bulleuse dystrophique récessive
EBDR sév gen	: épidermolyse bulleuse dystrophique récessive sévère généralisée



Introduction

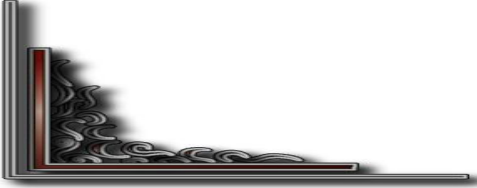


Les épidermolyses bulleuses chez l'enfant sont représentés essentiellement par les épidermolyses bulleuses héréditaires qui sont des génodermatoses transmises sur le mode autosomique dominant ou récessif alors que l'épidermolyse bulleuse acquise qui représente la plus rare des maladies bulleuses auto-immunes est une pathologie qui touche tous les âges et touche de façon exceptionnel les enfants.

Les épidermolyses bulleuses (EB) héréditaires sont un groupe hétérogène d'affections génétiquement déterminées caractérisées par une fragilité cutanée avec survenue de bulles cutanéomuqueuses et d'érosions faisant suite à des traumatismes minimes. Les EB sont classées en trois types majeurs en fonction du niveau ultrastructural de clivage par rapport à la jonction dermo-épidermique (JDE): EB simple (intra-épidermique), EB jonctionnelle (au sein de la lamina lucida), EB dystrophique (sous la lamina densa) (1).

De nombreux sous-types distincts ont été décrits, caractérisés sur le plan moléculaire par des mutations dans plus de dix gènes codant des protéines structurelles de la JDE ou des kératinocytes basaux. La sévérité et le pronostic est très variable entre chaque sous-type, allant d'une affection relativement mineure jusqu'à un décès dans la petite enfance

L'épidermolyse bulleuse acquise est une dermatose bulleuse auto-immune rare caractérisée par des auto-anticorps anticollagène VII. Elle s'associe parfois à des maladies inflammatoires de l'intestin. Cliniquement, elle peut se présenter soit sous une forme chronique, marquée par une fragilité cutanée prédominant sur les zones de frottement, des cicatrices atrophiques et des grains de milium, soit sous une forme plus aiguë et inflammatoire(2). L'évolution est chronique, le traitement dépend de la sévérité et le pronostic chez l'enfant est meilleur par rapport à l'adulte.(3)



Epidemiologie

A-EPIDERMOLYSES BULLEUSES HÉRÉDITAIRES

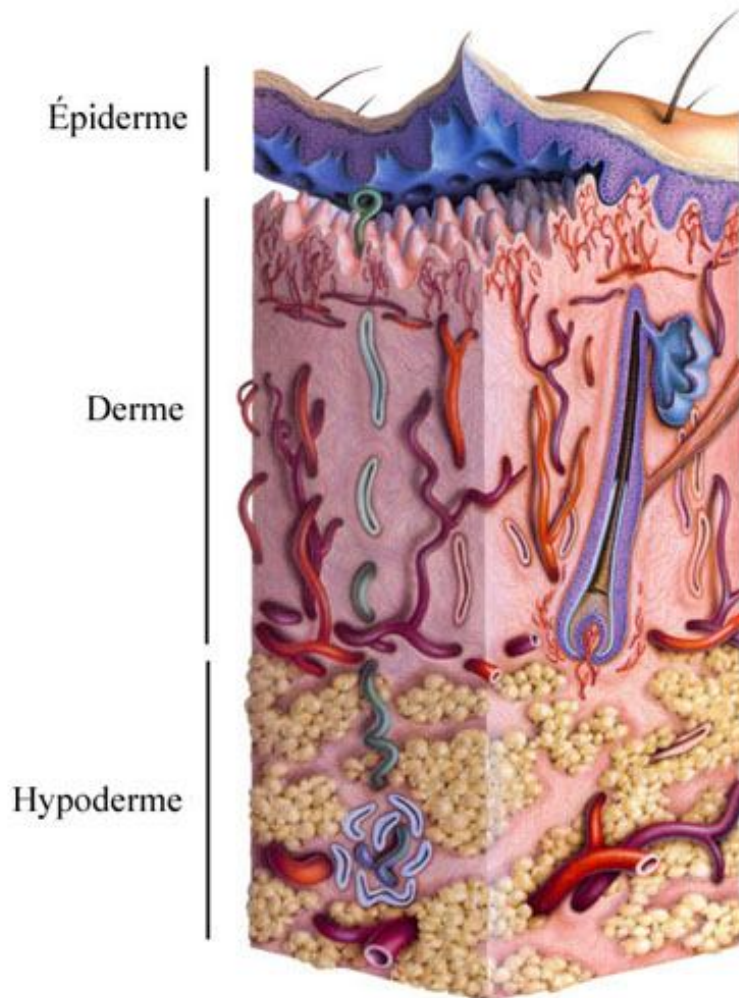
La prévalence et l'incidence de ces maladies rares sont mal déterminées ; quelques chiffres sont disponibles : La prévalence aux Etats-Unis serait de 8,2 par million de naissances et l'incidence de 19,6 par million de naissances selon le registre national des EB (27). En Irlande du Nord (4) l'incidence serait de 1,4 million /million/an et la prévalence de 32/million. En Ecosse, la prévalence serait plus importante, 30 à 49 /million. Aux Etats –Unis, il y aurait environ 50 000 cas et l'incidence serait 1/50 000 naissances en Scandinavie et en Croatie(5).

B-EPIDERMOLYSES BULLEUSES ACQUISES CHEZ L'ENFANT

Pathologie très rares, une trentaine de cas ont été décrits dans le monde

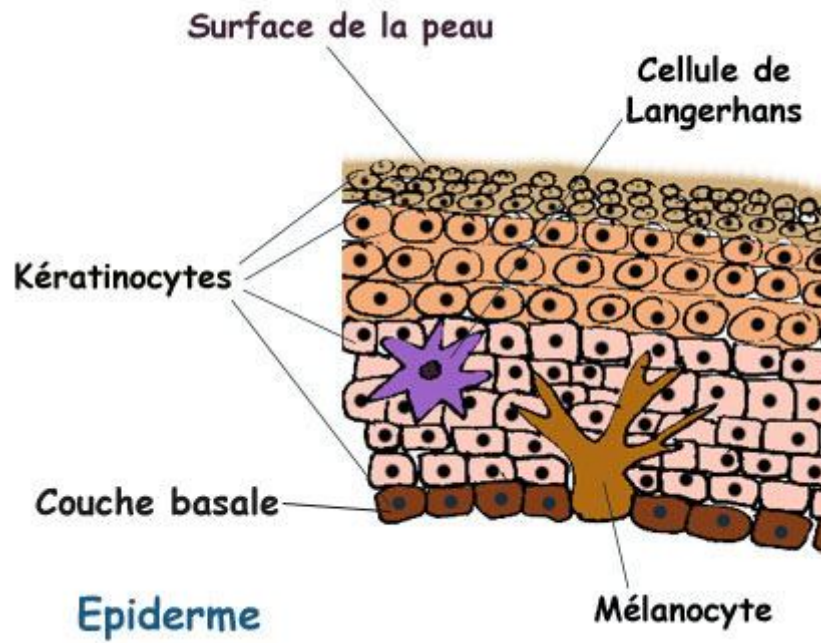
*Structure de la peau :
rappel histologique*

La peau est constituée de trois couches superposées, de la surface vers la profondeur du corps : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

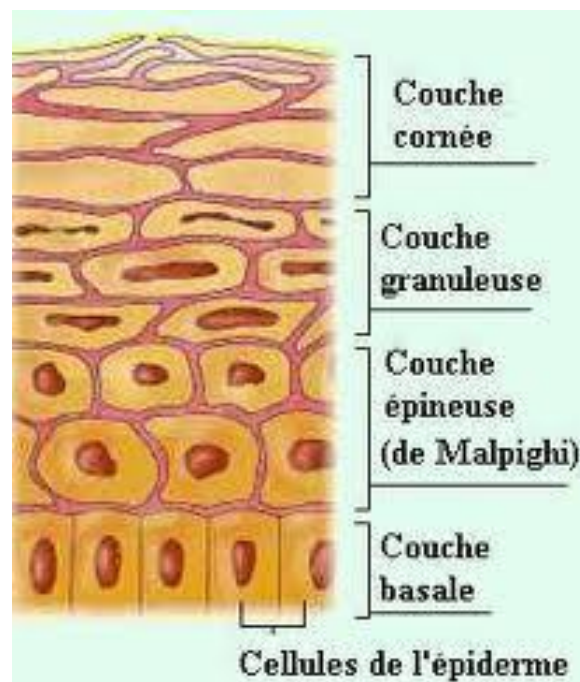


1- L'ÉPIDERME

L'épiderme, couche la plus superficielle de la peau, est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé dans la constitution duquel entrent 4 populations cellulaires différentes : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres.



L'image montre les différentes cellules de l'épiderme



L'image montre les différentes couches de l'épiderme

1-1 Les keratinocytes

Les molécules des filaments intermédiaires des kératinocytes sont des **kératines** (appelées aussi cytokératines ou alpha-kératines). On connaît actuellement une vingtaine de kératines différentes chez l'homme.

Certaines kératines sont dites dures et sont spécifiquement retrouvées dans les ongles et les cheveux. D'un point de vue biochimique, on distingue les kératines de type 1 (ou kératines acides) et les kératines de type 2 (ou kératines neutres/basiques). L'assemblage des kératines se fait par hétérodimères formés entre une kératine 1 et une kératine 2. Seuls ces hétérodimères sont capables de se polymériser en filament intermédiaire. Tous les épithéliums contiennent des filaments intermédiaires de kératine (notamment K5 et K14), mais l'épiderme contient en plus plusieurs kératines différentes quasi-spécifiques de certaines couches (K1, K2, K10 et K11 sont quasi-spécifiques des couches supra-basales) et/ou de certaines régions (K9 est spécifique des paumes et des plantes).

Les filaments de kératine sont attachés aux **desmosomes** et aux **hémidesmosomes**. Ainsi, les filaments intermédiaires de cellules adjacentes sont en contact par l'intermédiaire des desmosomes.

Cette disposition indique un rôle de cohésion intercellulaire pour ces structures. Un tel rôle a été démontré par la découverte de mutations affectant des gènes codant pour des kératines dans des maladies de la peau caractérisées par une épidermolyse.

Les kératinocytes subissent en permanence une évolution morphologique témoignant de leur kératinisation sous-tendant le rôle de barrière protectrice (mécanique et chimique) de l'épiderme. Cette évolution se fait de la profondeur

vers la superficie et permet de distinguer sur une coupe d'épiderme quatre couches superposées de la profondeur vers la superficie : la couche germinative (ou basale), la couche à épines (ou spinieuse), la couche granuleuse et la couche cornée (compacte, puis desquamante).

1-1-1 La couche germinative

La couche germinative assure par les mitoses de ses cellules le renouvellement de l'épiderme ; ses cellules, cubiques ou prismatiques, contiennent de nombreux grains de mélanine phagocytés qui permettent à l'épiderme d'assurer son rôle de protection de la lumière et qui sous-tendent le rôle de régulation de la pigmentation cutanée qu'ont les kératinocytes.

1-1-2 La couche a epines

Dans la couche à épines, les cellules commencent à s'aplatir, mais le noyau et les organites cytoplasmiques sont intacts, les filaments intermédiaires de kératine groupés en faisceaux denses, les desmosomes normaux.

1-1-3 La couche granuleuse

Dans la couche granuleuse, la cellule est très aplatie, le noyau commence à dégénérer et surtout apparaissent au sein des trousseaux de filaments de kératine de nombreux **grains de kératohyaline** et des **kératinosomes**.

La molécule constituant les **grains de kératohyaline** est la **profilagrine**, qui, dans la couche cornée, se transforme en **filagrine** qui la matrice du cytoplasme des cornéocytes.

Les **kératinosomes** (ou corps d'Oadland) sont de petits organites ovalaires, entourés d'une membrane et présentant un aspect lamellaire ou strié périodique (d'où leur nom de granules lamellaires). Ils synthétisent dans les cellules de la

couche granuleuse une substance déversée par exocytose dans les espaces intercellulaires de la couche cornée qui apparaissent ainsi remplis d'une sorte de **cément intercellulaire** fait du matériel lamellaire qui était contenu dans les kératinosomes (phospholipides et glycolipides, qui se transforment en céramides, cholestérol et acides gras libres).

1-1-4 La couche cornee

Enfin, dans la couche cornée, le kératinocyte (qui prend maintenant le nom de cornéocyte) est complètement aplati, le noyau et les organites cytoplasmiques ont totalement disparu et le cytoplasme est rempli de trousseaux fibrillaires formés à partir des filaments de kératine et des grains de kératohyaline.

Les membranes plasmiques sont devenues très denses et épaisses et les desmosomes (qui prennent alors le nom de **cornéodesmosomes**) sont profondément modifiés, avec une ligne dense extracellulaire très épaisse ; en superficie de la couche cornée, les cornéocytes, se détachent de l'épiderme (desquamation) après la lyse du ciment intercellulaire et des cornéodesmosomes (principalement sulfatase).

1-2 Les mélanocytes

Dans l'épiderme, les mélanocytes sont situés principalement dans la couche basale. Ils ont un aspect étoilé et leurs prolongements cytoplasmiques s'insinuent entre les kératinocytes. Ils sont dépourvus de systèmes de jonction inter-cellulaire avec les cellules voisines. En microscopie optique, les mélanocytes ne sont identifiables qu'avec des colorations argentiques ou par des techniques immunocytochimiques (HMB 45, anticorps anti-protéine S100, par exemple).

La mélanine est le pigment produit par les mélanocytes au niveau d'organites cytoplasmiques, les mélanosomes, ovoïdes mesurant 0,2 à 0,6 μm . Les mélanosomes résultent de la fusion entre des vésicules, contenant de la tyrosinase, de la dopachrome tautomérase (ou TRP2) et de la DHICA oxydase, dérivées de l'appareil de Golgi et des vésicules contenant les composants structurels des mélanosomes produites par le réticulum endoplasmique granulaire. Ces organites contiennent un matériel fibrillaire ou lamellaire présentant une périodicité caractéristique. Quatre stades de différenciation sont classiquement décrits pour les mélanosomes. Les stades I et II correspondent à des organites non mélanisés (parfois appelés prémélanosomes). Les mélanosomes de stade I ont un contenu dont la structure filamentaire est encore assez mal définie. Au contraire, les mélanosomes de stade II se remplissent d'une structure interne filamenteuse. La mélanine commence à s'accumuler dans les mélanosomes de type III. Dans les mélanosomes de type IV, l'accumulation de pigments est telle que la structure interne n'y est plus visible. Les mélanosomes sont des vésicules apparentées aux lysosomes.

La biochimie de la synthèse de la mélanine n'est pas encore parfaitement connue. On décrit deux types de pigments mélaniques : l'eumélanine qui est noir-marron et la phéomélanine qui est jaune orangée. Ces pigments sont produits à partir de la L-tyrosine qui est hydroxylée en L-Dopa par la tyrosinase. La L-Dopa est oxydée en dopaquinone par cette même enzyme. La dopaquinone réagit avec la cystéine entrant dans la voie de synthèse de la phéomélanine. Si la quantité de cystéine est faible dans la cellule, la dopaquinone s'oxyde spontanément en dopachrome et suit la voie de la synthèse de l'eumélanine. La tyrosinase est l'enzyme clé de la synthèse de la mélanine.

La synthèse de la mélanine est soumise à des régulations complexes, en particulier par des hormones et des cytokines (alpha-MSH, FGF basique, HGF, insuline) ainsi que par certaines prostaglandines.

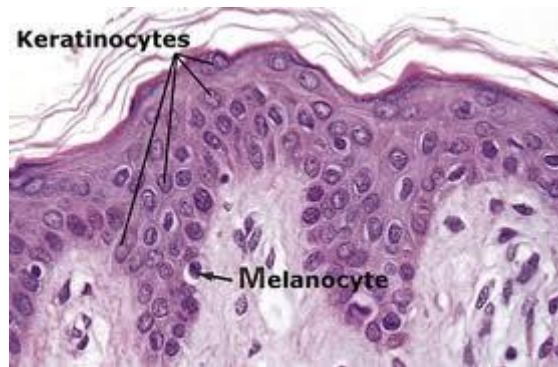
Les mélanocytes synthétisent de nombreuses cytokines (IL1alpha, IL1-bêta, IL3, IL6, TNF-alpha, GM-CSF) ; en période néo-natale, ils synthétisent également des leucotriènes dont l'action n'est pas connue.

Les mécanismes intimes du transfert des mélanosomes des mélanocytes aux kératinocytes sont incomplètement compris.

La mélanine est, en grande partie, responsable de la couleur de la peau et des phanères.

Le nombre de mélanocytes varie selon la localisation des régions cutanées chez un même individu. Ainsi, leur densité est de 2000/mm² pour la peau de la face et de 1000/mm² pour celle du corps. Par contre, leur nombre est sensiblement identique dans toutes les populations humaines (caucasiennes, négroïdes et mongoloïdes), la différence de couleur s'expliquant par la qualité et la quantité de pigments que ces cellules produisent. Chez les populations noires, les mélanosomes produits sont plus larges, leur contenu mélanique plus dense, ils restent isolés pendant tout le cycle de leur maturation. Au contraire, chez les populations blanches, les mélanosomes, dont les caractères s'opposent à ceux des précédents, sont associés dans des vésicules limitées par une membrane. Ainsi, chaque mélanocyte contient 5 fois plus de mélanosomes chez un sujet asiatique que chez un individu de race blanche et 8 à 10 fois plus de mélanosomes chez un sujet noir que chez un blanc.

L'exposition solaire entraîne une stimulation de la mélanogénèse et une augmentation du nombre des mélanocytes soit par différenciation de mélanoblastes quiescents, soit par division cellulaire de la cellule mature. Les mécanismes d'action des rayonnements ultra-violets (UV) ne sont pas exactement connus.



L'image montre les mélanocytes et les kératinocytes

1-3 Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans font partie du groupe des cellules dendritiques. Elles dérivent des cellules souches hématopoïétiques situées dans la moelle osseuse et sont présentes dans tous les épithéliums pavimenteux stratifiés des mammifères. Elles sont en particulier dispersées entre les kératinocytes de la couche à épines de l'épiderme, la E-cadhérine jouant un rôle probablement important dans leur adhérence aux kératinocytes. La microscopie électronique permet de distinguer les cellules de Langerhans des mélanocytes, en mettant en évidence dans leur cytoplasme d'une part, l'absence de prémélanosomes et de mélanosomes et d'autre part, la présence de petits organites discoïdes pathognomoniques (granules de Birbeck).

Les cellules de Langerhans initient et propagent les réponses immunes dirigées contre les antigènes appliqués sur la peau. Elles sont capables d'ingérer des particules étrangères, y compris des micro-organismes. Après avoir capté l'antigène, les cellules de Langerhans activées quittent l'épiderme et gagnent les ganglions lymphatiques satellites où elles présentent les déterminants antigéniques aux lymphocytes T. Le GM-CSF induit la prolifération et la différenciation des précurseurs des cellules de Langerhans, ainsi que leur activation. Plusieurs marqueurs immunocytochimiques permettent de les identifier (CD1a par exemple).

1-4 Les cellules de merkel

Situées, de façon dispersée, dans la couche germinative, entre les kératinocytes basaux, au contact d'une terminaison nerveuse libre, les cellules de Merkel sont caractérisées en microscopie électronique par la présence dans leur cytoplasme de très nombreuses vésicules à centre dense entouré d'un halo clair. Les cellules de Merkel sont des cellules neuro-endocrines qui expriment des marqueurs neuronaux (chromogranine, synaptophysine, nombreux neuropeptides) et des marqueurs épithéliaux (nombreuse kératines, notamment la K20, qui, au niveau de la peau et de ses annexes, serait spécifique des cellules de Merkel). Les cellules de Merkel sont des mécanorécepteurs qui auraient également des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses de l'épiderme et sur les annexes cutanées.

1-5 La basale dermo-épidermique

Cohésion cutanée, contact avec : kératinocytes, mélanocytes et cellules de Merkel, composé de :

- lamina lucida, de 20-40 nm, en regard de laquelle les kératinocytes présentent des héli-desmosomes
- lamina densa, de 30-50 nm
- zone fibrillaire.

2- LE DERME

Le derme est un tissu conjonctif habituellement lâche en périphérie et plus dense (fibreuse) en profondeur.

Le derme est la seconde couche de la peau. Il est riche en fibres collagènes et élastiques, qui assurent à la peau sa résistance et son élasticité. Il se situe juste en dessous de l'épiderme. C'est là où les cellules se multiplient pour remplacer celles qui sont éliminées. Contrairement à l'épiderme, il contient de nombreux vaisseaux sanguins qui assurent la nutrition de l'épiderme.

On trouve dans le derme des terminaisons nerveuses spécifiques, sensibles au toucher, à la douleur et à la température qui permettent la protection et la réparation des tissus endommagés. En effet, le derme est essentiellement constitué d'une protéine appelée collagène, laquelle élabore le tissu cicatriciel pour réparer les coupures et les écorchures.

3 -L'HYPODERME

Continuant le derme vers la profondeur, l'hypoderme est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé qui, selon les conditions de nutrition et les régions de la peau, contient plus ou moins de tissu adipeux.

*Rappel anatomique-
étiopathogénie*

La cohésion entre les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme et la membrane basale(MB) est assurée par des hémidesmosomes. Ceux-ci s'étendent du milieu intracellulaire des kératinocytes basaux à la matrice extracellulaire de la lamina lucida(6-7). Ils sont composés d'une plaque dense intracellulaire (constituée principalement de deux protéines : la pléctine et l'antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse ou BP230) et des protéines trans-membranaires (l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ et l'antigène mineur de la pemphigoïde bulleuse ou BP180).

Des filaments intermédiaires, notamment les kératines 5 et 14, viennent s'amarrer sur cette plaque intracellulaire.

La MB est constituée de deux zones bien individualisées en microscopie électronique (ME) : la lamina lucida, claire aux électrons, composée principalement de laminines dont la laminine 5 ; et la lamina densa, dense aux électrons, composée de plusieurs protéines dont le collagène.

Les filaments d'ancrage traversent la lamina lucida et s'étendent à la lamina densa sous-jacente.

Enfin, sur le versant dermique, les fibrilles d'ancrage composées de collagène VII s'étendent de la portion inférieure de la lamina densa au derme sous-jacent (6-7)

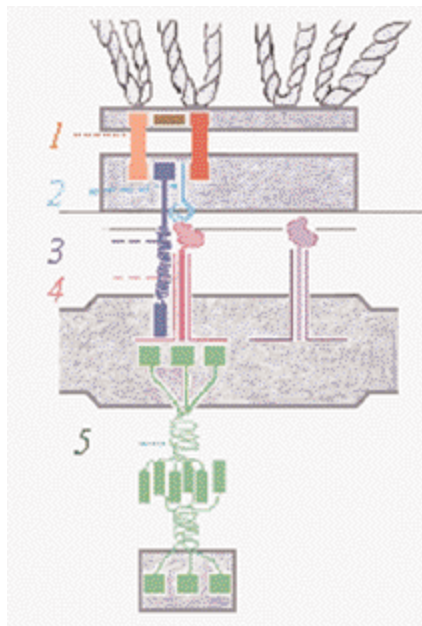


Figure A

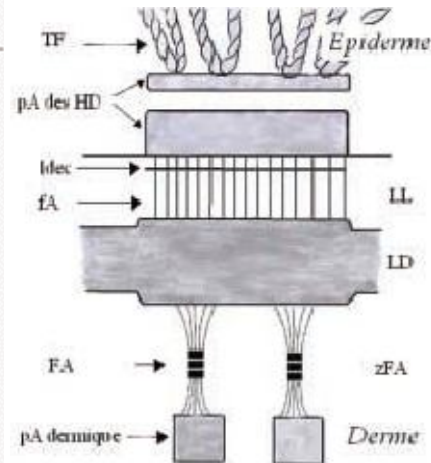


Figure B

Fig.B. La jonction dermo-épidermique

Schéma des complexes d'ancrage dermo-épidermiques

LL = lamina lucida, LD = lamina densa, zFA = zone des fibrilles d'ancrage, TF = tonofilaments, pA des HD = plaque d'ancrage des hemidesmosomes, ldec = ligne dense

extracellulaire, fA = filaments d'ancrage, FA = fibrilles d'ancrage, pA dermique = plaques d'ancrage dermiques

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

1 = antigène BP 230, 2 = chaîne beta4 de l'intégrine alpha 6-beta 4, 3 = antigène BP 180 (collagène XVII), 4 = laminine 5, 5 = collagène VII

1. KERATINES

Ce sont des tonofilaments exprimés dans tous les épithéliums, agencés en hétérodimères composés d'une kératine de type 1, acide codée par un gène situé sur le chromosome 17(K 10,12,13,14 ;15,16,17,18,19,20) et d'une kératine type 2, basique codée par un gène situé sur le chromosome 12(K1,2,3,4,5,6,7,8,9). Schématiquement, dans l'épiderme normal, les kératinocytes de la couche basale contiennent des hétérodimères K5-14 et ceux des couches suprabasales des hétérodimères K1-10. Chaque molécule de kératine est composée d'un domaine central 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 la kératine.

Chaque chaîne polypeptidique s'arrange alors en hétérodimère parallèle contenant une kératine acide et une kératine basique, puis les hétérodimères s'alignent par deux, trois ou quatre pour former les filaments intermédiaires du cytosquelette. Le rôle de ceux-ci aux contraintes mécaniques et dans la différenciation kératinocytaire est capital.

L'implication des kératines 5 et 14 dans la physiopathologie des principaux sous-types d'EBS a été démontrée au début des années 1990. 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 démontrés(8-9). Ces mutations affectent plus ou moins gravement la structure finale des tonofilaments, et donc la cohésion cellulaire, expliquant la gravité variable du phénotype.(10)

2. PLECTINE

C'est une protéine codée par le gène PLEC1 sur le chromosome 8, largement exprimée dans divers épithéliums et tissus mésenchymateux dont le muscle et les neurones, ou 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 (11). Dans le sous type EBS avec dystrophie musculaire, le gène impliqué est celui de la plectine. Les mutations aboutissent à un codon stop prématuré, donc l'absence de protéine.

3. PROTEINE BP180, OU COLLAGENE XVII, OU ANTIGENE MINEUR DE LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE

C'est une protéine transmembranaire de l'hémidesmosome codée par le gène BPAG2 sur le chromosome 10. Son domaine N-terminal est intracellulaire, se lie à la BP230 et à l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ 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 $\alpha 6 \beta 4$ et la laminine 5, à la structure et à la fonction des filaments d'ancrage de la membrane basale. (12-13-14)

Le gène de la BP180 est impliqué dans une forme particulière d'EBJ, l'EB généralisée bénigne atrophique. 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)

4. INTEGRINE ALPHA6 BETA4

Elle appartient à la famille des intégrines, glycoprotéines dimériques transmembranaires composées d'une chaîne bêta, agissant comme récepteurs de composants de matrice extracellulaire telle la laminine 5 dans la peau et comme transducteurs de signaux pour la prolifération, la migration et la différenciation cellulaires.

L'intégrine alpha6 bêta4 est présente dans la peau et le tractus digestif. Elle joue un rôle majeur dans l'attachement des kératinocytes à la membrane basale. La sous unité alpha6 est codée par le gène ITGA6 sur le chromosome 17 et la sous-unité bêta4 par le gène ITGB4 sur le chromosome 2 (16). Des mutations sur les gènes ITGA6 et ITGB4 sont impliquées dans la survenue des EBJ avec atrésie pylorique (16-17).

5. LAMININE 5

C'est une molécule trimérique cruciforme composée de trois sous-unités, alpha3, bêta3, gamma2 codées respectivement par les gènes LAMA3 (chromosome18), LAMB3 (chromosome1), et LAMC2 (chromosome1). Elle est présente dans les épithéliums de la peau, du tube digestif et du poumon. L'extrémité C-terminale de la chaîne alpha3 est un ligand de l'intégrine alpha6 bêta4, tandis que l'extrémité N-terminale se lie directement au collagène VII. Les trois chaînes sont assemblées dans le kératinocyte, puis sécrétées dans la

membrane basale, ou les trimères peuvent s'assembler en plus gros polymères. La laminine 5 peut également se lier à d'autres laminines présentes dans la membrane basale, les laminines 6 et 7 (18). Le gène de la laminine 5 est impliqué dans certaines formes d'EBJ, dont la forme la plus grave, la forme Herlitz.

Plusieurs mutations ont été mises en évidence sur les gènes codant les trois chaînes de la laminine 5. Le gène LAMB3 codant la chaîne bêta 3 est plus souvent impliqué que les deux autres. 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 (19-20). 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 membrane basale (21).

6. COLLAGÈNE VII

C'est le principal composant des fibrilles d'ancrage, qui s'insèrent par leur deux extrémités sur la lamina densa en formant une boucle, assurant ainsi la cohésion dermoépidermique. Le collagène VII synthétisé essentiellement par les kératinocytes, est codé par le gène COL7A1 sur le chromosome 3 (22). La traduction aboutit au procollagène alpha, polypeptide qui s'assemble en homotrimère pour former le procollagène VII. Celui-ci est constituée 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 fibrillogénèse 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 (23). Des mutations du gène COL7A1 sont responsables d'EBD.

Une centaine de mutations ponctuelles différentes ont été mises en évidence, notamment dans l'exon 73 (24). 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 prématurés sur les deux allèles et donc à une absence de 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 (25).

La production d'auto-anticorps dirigés contre le collagène VII est responsable d'épidermolyse bulleuse acquise (26).

7. CONCLUSION (28)

Les cellules constituant la peau sont maintenues entre elles par des protéines. Chacune des protéines du système de cohésion de la peau est

fabriquée par un gène. Le dysfonctionnement de certains de ces gènes est responsable d'un type d'épidermolyse bulleuse héréditaire.

De manière classique :

- Le dysfonctionnement du gène de la kératine 5 ou du gène de la kératine 14 est responsable des épidermolyses bulleuses simples.
- Le dysfonctionnement du gène de l'intégrine $\alpha 5$, de l'intégrine $\beta 4$, d'un des gènes permettant la fabrication de la laminine 5 (LAMA3, LAMB3 ou LAMC2), du gène de la protéine BP180 (ou collagène 17), est responsable des épidermolyses bulleuses jonctionnelles.
- Un dysfonctionnement du gène de la pectine peut être responsable d'épidermolyse bulleuse simple avec dystrophie musculaire ou d'épidermolyse bulleuse jonctionnelle.
- Les mutations du gène du collagène type VII peuvent être responsables d'épidermolyse bulleuse dystrophique.

N.B : Les laboratoires de biologie moléculaire ont pour objectif d'identifier, pour chacune des familles, le dysfonctionnement génique en cause. Cette recherche, parfois longue, permet d'envisager des possibilités de diagnostic prénatal ou diagnostic pré-implantatoire.

D'autre part l'épidermolyse bulleuse acquises est secondaire à la production d'auto-anticorps dirigés contre le collagène VII et à leur fixation sur les fibrilles d'ancrage de la zone de la membrane basale des épithéliums malpighiens (26).

*Classification des
epidermolyses bulleuses
héréditaires*

La première classification fut mise en œuvre en 1962 par Pearson, basée sur l'analyse du niveau ultra-structural de formation des bulles en microscopie électronique (29). Celle-ci distinguait trois types d'EB: épidermolytique (actuellement EB simple), lucidolytique (actuellement EB jonctionnelle) et dermolytique (actuellement EB dystrophique). Au cours des années 1980, des anticorps monoclonaux et polyclonaux furent développés, suivis de la technique d'immunofluorescence, permettant la distinction de certains sous-types d'EB. Ceux-ci ont ensuite été caractérisés sur le plan moléculaire dans le début des années 90 devant la découverte de mutations situées dans des gènes spécifiques codant pour des protéines structurales de la peau (29,1). La dernière révision de la classification des EB date de 2008

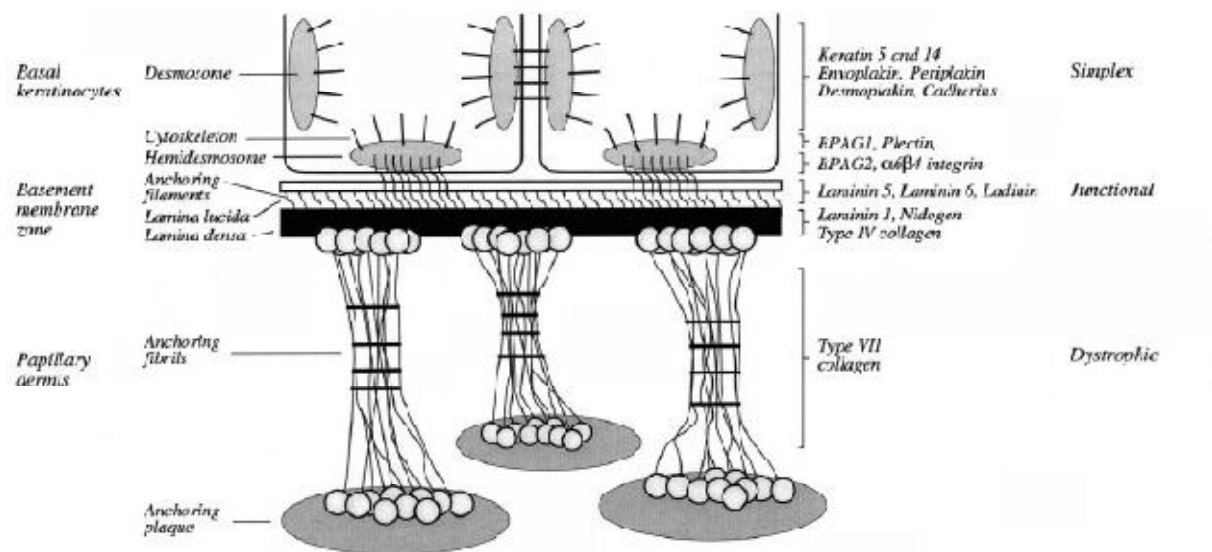
On distingue actuellement quatre types d'EB selon le niveau de clivage dermo-épidermique :

Les EB simples (EBS), où le clivage est intra-épidermique au niveau de la couche basale épidermique, se transmettent majoritairement sur un mode autosomique dominant.

Les EB jonctionnelles (EBJ), où le clivage a lieu dans la zone de jonction au niveau de la lamina lucida de la membrane basale, se transmettent majoritairement sur un mode autosomique récessif.

Les EB dystrophiques (EBD), où le clivage se situe au niveau dermique superficiel sous la lamina densa, se transmettent sur un mode dominant ou récessif (29-30).

Et le syndrome de Kindler : cette affection a été séparée des 3 types majeurs d'EB (EBS, EBJ, EBD) en raison de l'existence typique de plusieurs plans de clivage (intra-épidermique, jonctionnel, ou sous la lamina densa) et en raison de caractéristiques cliniques additionnelles (poikilodermie, photosensibilité).

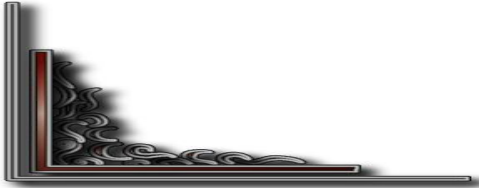


Types d'EB selon le niveau de clivage dermo-epidermique (31)

Type d'épidermolyse bulleuse			Transmission	Protéine	Gène	Chromosome
EBS	Formes localisées	EBS de Weber-Cockayne	Autosomique dominante(AD)	K5,K14	KRT5, KRT14	12q11q-q13 17q12q21
	Formes généralisées	EBS de koebner	AD	K5,K14	KRT5, KRT14	12q11q-q13 17q12q21
		EBS herpétiforme de Dowling Meara	AD	K5,K14	KRT5, KRT14	12q11q-q13 17q12q21
		EBS avec pigmentation mouchetée	AD	K5	KRT5	12q11q-q13
		EBS avec dystrophie musculaire	Autosomique récessif(AR)	plectine	Plec1	8q24
		EBS superficielle	AD	?		
EBJ	Formes généralisées	Herlitz	AR	Laminine5	LAMA3 LAMB3 LAMC2	18q11.2, 1q32, 1q25-q31
		Non Herlitz(GABEB)	AR	BP180 Laminine5	BPAG2 LAMB3	10q24. 3 ,1q32
		Avec atrophie pylorique	AR	Intégrine alpha6 bêta4	ITGA6 ITGB4	17q25, 2q24-q31
	Formes localisées	Inversé	AR	Laminine5	LAMA3 LAMB3 LAMC2	18q11.2, 1q32, 1q25-q31
		Acrale	AR	Laminine5	LAMA3 LAMB3 LAMC2	18q11.2, 1q32, 1q25-q31
		Début tardif	AR	?		
EBD	Formes dominantes EBDD	EBDD généralisé	AD	Collagène VII pour tout les sous-types	COL7A1	3p21.1
		EBDD acrale	AD			
		EBDD pré-tibiale	AD			
		EBDD prurigineuse	AD			
		EBDD ongles seulement	AD			
		EBDD dermolyse bulleuse du nouveau-né	AD			
	Formes récessives EBDR	EBDR sévère généralisé	AR			
		EBDR généralisé autre	AR			
		EBDR inversé	AR			
		EBDR Pré-tibiale	AR			
		EBDR prurigineuse	AR			
		EBDR Centripète	AR			
		EBDR dermolyse bulleuse du nouveau-né	AR			



Clinique



A-L'ÉPIDERMOLYSE BULLEUSE HÉRÉDITAIRE :

1- L'épidermolyse bulleuse simple (EBS) :

1-1 EBS Weber-Cockayne

Les premières lésions apparaissent dans la petite enfance ou parfois plus tard. Elles se manifestent essentiellement l'été et lors des traumatismes. Elles touchent principalement les paumes et les plantes, ou elles peuvent être douloureuses et gêner l'apprentissage de la marche. Une hyperhidrose est fréquente aggravant la fragilité cutanée. La cicatrisation se fait ad integrum, sans atrophie, sans cicatrice pathologique, sans grain de milium, sans tissu de granulation et sans pigmentation résiduelle. La cavité buccale est en général respectée. Il n'y a pas d'anomalies des cheveux, dentaires ou unguéales. Il n'y a pas de kératodermie palmoplantaire.

1-2 EBS Koebner

Elle commence à la naissance ou dans la première année. Les bulles touchent les extrémités mais aussi le reste des téguments (cou, dos, jambes.....). La cicatrisation se fait ad integrum. L'atteinte des ongles est exceptionnelle. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse, dentaire ou du scalp.

1-3 EBS Dowling-Meara

C'est le sous-type le plus grave et le plus douloureux ; elle commence dès la naissance, les bulles et érosions peuvent être généralisées, parfois hémorragiques et touchent la cavité buccale, le larynx et rarement l'œsophage.

Les lésions cutanées se groupent parfois selon un aspect rappelant la dermatite herpétiforme et ont souvent une aréole inflammatoire circonscrite. Les plis et le menton sont des sites topographiques de prédilection.

Il existe une atteinte unguéale, spécifique (perte de l'ongle par décollement bulleux puis repousse normalement) ou non (onychodystrophie par traumatismes répétés ou inflammation chronique). Une kératodermie palmoplantaire douloureuse avec parfois cals plantaires se développe plus tard (32).

La cicatrisation se fait sans atrophie cutanée et sans tissu de granulation. La maladie a tendance à s'atténuer avec l'âge.



L'épidermolyse bulleuse de Dowling-Meara (EBS-DM) se présentant avec la formation de cloques très répandue. Les ampoules ont une groupées, "herpétiforme" apparence (A) et sont hémorragiques sur les doigts (B). C) du nouveau-né avec épidermolytique hyperkératose (EHK) montrant des rougeurs, des érosions et des cloques sur la peau entière. EHK chez l'adulte avec une hyperkératose principalement sur la zone de flexion des extrémités (D) et brun grisâtre hyperkératoses sur le tronc (E). Épidermolytique kératodermie palmo-plantaire (EPPK) montrant une hyperkératose diffuse jaunâtres sur les surfaces plantaires et la bordure érythémateuse caractéristique (F)

1-4 EBS avec pigmentation moucheté

Cette entité est rare, et associe les caractéristiques cliniques suivantes : fragilité cutanée, hyperpigmentation maculeuse diffuse, kératodermie palmoplantaire et dystrophie unguéale (33,34). Les bulles apparaissent dès la naissance, sont souvent hémorragiques, se produisent spontanément ou au moindre traumatisme et sont aggravés par la chaleur. La cicatrisation se fait en général sans atrophie ni séquelles dystrophiques et les grains de milium sont rares. La fragilité cutanée s'améliore avec l'âge peut même disparaître à l'âge adulte. L'atteinte de la muqueuse orale est présente dans la période périnatale et des caries dentaires sont possibles (35). L'hyperpigmentation diffuse résulte de la coalescence des petites macules pigmentées mesurant 2 à 5 mm, prédomine sur le tronc l'abdomen et la portion proximale des membres et donne à la peau un aspect sale. Elle apparaît progressivement dès les premiers mois de vie et peut régresser chez l'adulte. Elle peut également s'associer à des macules hypopigmentées, donnant alors un aspect poikilodermique.

La dystrophie unguéale n'est pas constante et se présente comme des remaniements non spécifiques à type d'onycholyse et d'épaississement unguéal

1-5 EBS avec dystrophie musculaire

Elle est liée à un déficit en plectine, protéine de la plaque hémidesmosale présente dans la membrane basale épidermique mais aussi dans les sacrolemmes et les sacromères des muscles.

Les bulles apparaissent à la naissance ou peu après, sont généralisés ou ne touchent que les extrémités et cicatrisent souvent de façon atrophique ou dystrophique. Les érosions buccales avec caries dentaires et des déformations

unguéales sont fréquentes. L'alopecie cicatricielle et les kératodermies palmoplantaires sont possibles.

La faiblesse musculaire apparaît dans l'enfance ou à l'âge adulte s'aggrave progressivement et finit par empêcher la marche. D'autres anomalies sont décrites : anémie, sténose urétrale, palmure laryngé, complications respiratoires(36).....

1-6 EBS superficielle

Elle se manifeste dès la naissance ou plus tard par des bulles et érosions généralisés ou prédominant aux extrémités, évoluant vers des cicatrices atrophiques et des grains de milium. L'atteinte des muqueuses buccale et conjonctivale est fréquente. Le clivage est sous-cornée (37).



1-7 Cas exceptionnelles

1-7-1 Syndrome de kallin

Il débute dans la première année de vie. Les lésions touchent les mains et les pieds avec une dystrophie unguéale, alopecie, cheveux fragiles et hypodontie ou anodontie (38).

1-7-2 EBS Ognå

Décrits en 1970 en Norvège. Liée au locus de la transaminase glutamate-pyruvate érythrocytaire sur le chromosome 8, proche du locus du gène plectine (39,40).

Elle se manifeste dès la petite enfance par des bulles palmoplantaires essentiellement saisonnières et une tendance aux contusions et une onychogryphose des gros orteils (35).

1-7-3 EBS Mendes Da Costa

Elle se manifeste dès la petite enfance par des bulles prédominant aux extrémités, évoluant vers des cicatrices atrophiques et une hyperpigmentation réticulée. Il n'y a pas d'atteinte unguéale, mais une alopecie. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse. Une microcéphalie est possible (35).

Elle est de transmission récessive liée à l' X.

2- L'épidermolyse bulleuse jonctionnelle (EBJ):

2-1 Forme Herlitz :

Liées à l'absence de laminine5, elle se présente dès la naissance par des bulles et érosions diffuses, touchant l'ensemble du tégument, la muqueuse buccale, le larynx, le tractus digestif, le larynx, parfois les voies urinaires. La

chronicité des plaies cutanées, l'atteinte des buccale et digestif sont responsables de surinfections, d'une anémie sévère et d'un important retard de croissance staturopondérale.

Le décès survient souvent au bout de quelques mois ; chez les enfants qui survivent (1 /10) les lésions cutanées évoluent vers des cicatrices atrophiques et un aspect végétant et granulomateux caractéristique surtout au niveau de la bouche, autour du nez et parfois au niveau du larynx et de la muqueuse oculaire.

L'émail dentaire est hypoplasique avec des ponctuations et les caries sont fréquentes.

La chute des ongles est précoce parfois in utéro, laissant à nu le lit de l'ongle recouvert éventuellement d'un bourgeon charnu est un bon signe diagnostique en période néonatale.

En revanche, il n'y a pas de trouble pigmentaire ni de grain de milium ni de kératodermie palmoplantaire (35).

2-2 Epidermolyse bulleuse jonctionnelle généralisée non-Herlitz ou bénigne atrophique (GABEB)

Le plus souvent en rapport avec une mutation du gène de la BP180 sinon une anomalie de la laminine 5 peut être la cause, elle se manifeste dès la naissance par des bulles généralisées qui s'améliorent avec l'âge et évoluent vers des troubles pigmentaires et des cicatrices atrophiques sur lesquelles se développent des Naevus mélanocytaire.

L'atteinte muqueuse est sévère chez le petit enfant et touche la muqueuse anale, buccale, nasale et conjonctivale. Elle peut se compliquer d'une sténose laryngée ou œsophagienne. Une alopécie apparaît à la deuxième décennie, les ongles sont anonychiques, les caries sont fréquentes (41).

Il n'y a pas de grains de milium ni de lésions granulomateuses exubérantes.

2-3 Epidermolyse bulleuse jonctionnelle avec atrésie pylorique

Liée à une anomalie moléculaire touchant l'intégrine $\alpha 6$ - $\beta 4$. Elle associe les signes de la forme de Herlitz et une atrésie pylorique. Un hydramnios, une dilatation gastrique, une aplasie cutanée, une malposition du gros orteil peuvent être détectés en échographie anténatale (42).

L'atrésie du pylore est révélée peu après la naissance par des vomissements non bilieux.

La majorité des enfants décèdent avant l'âge de 1 an.

2-4 Epidermolyse bulleuse jonctionnelle inversée

Elle se manifeste par des bulles et des érosions au niveau des plis qui évoluent vers des cicatrices atrophiques sans grains de milium ni de trouble pigmentaire.

Le cuir chevelu est normal. Les ongles sont dystrophiques ou absents et les dents dysplasiques. L'atteinte de la muqueuse buccale est fréquente celle du tractus digestif est beaucoup plus rare. Il n'y a pas de retard staturopondéral (35).

2-5 Epidemolyse bulleuse jonctionnelle acrale

Elle est caractérisée par des érosions et des bulles surtout au niveau des extrémités et dans la région pré-tibiale. Elles évoluent vers des cicatrices atrophiques sans grains de milium ni trouble pigmentaire ni tissu de granulation.

Les ongles sont absents, l'émail dentaire hypoplasique et les cheveux sont normaux (35).

L'atteinte des muqueuses buccale et nasale est habituelle.

2-6 Epidemolyse bulleuse jonctionnelle à début tardif

Elle apparaît dans l'enfance de façon progressive ; et touche les extrémités, les coudes et les genoux.

L'évolution est identique à la forme précédente et des contractures digitales peuvent apparaître. Les ongles sont dystrophiques ou absents et l'émail dentaire est hypoplasique. Les cheveux sont normaux. L'atteinte muqueuse buccale est fréquente. Une hypoacousie est souvent notée (35).

3- L'épidermolyse bulleuse dystrophique (ebd) :

3.1 EBD Dominantes (EBDD) :

Le phénotype des EBDD est plus modéré comparativement aux EBD, avec le plus souvent formation de bulles uniquement sur des régions sujettes à d'importants traumatismes (genoux, régions pré-tibiales, coudes, dos des mains). Des cicatrices et des grains de milium surviennent secondairement, sans syndactylies. Les cicatrices sont très érythémateuses dans l'enfance puis palissent avec l'âge. L'atteinte de la muqueuse buccale est rare. Les ongles sont également fréquemment touchés, parfois de façon isolée, en particulier à l'âge

adulte. Par ailleurs, beaucoup de patients atteints d'EBDD constatent une amélioration spontanée des bulles au début de l'âge adulte et sont alors principalement gênés par les conséquences esthétiques des cicatrices.



L image montre des lésions cicatricielles avec grains de milium

En l'absence d'histoire familiale informative, la distinction entre une forme d'EBDD avec mutation *de novo* et une EBDR peu sévère peut être difficile (43).

Dans les EBDD, l'immunohistochimie avec l'anticorps anti LH 7:2 retrouve un marquage du collagène VII quelquefois réduit mais le plus souvent quasiment identique aux témoins.

Cependant, celui-ci n'est pas fonctionnel et la microscopie électronique objective des fibrilles d'ancrage altérées, souvent en queue de radis et diminuées en nombre (44).

Les EBDD sont divisées en formes généralisées (EBDD-gen) ou acrales (EBDD-ac). D'autres sous-types existent mais sont plus rares : la forme prétilbiale (EBDD-Pt), le type prurigineux (EBDD-Pr), le type avec anomalies unguéales isolées (EBDD-na) et la dermolyse bulleuse transitoire dominante du nouveau-né (EBDD-BDN).

3.1.1. Forme généralisée

Une minorité de patients atteints d'EBDD souffrent d'un phénotype plus sévère avec des pseudo-syndactylies, une microstomie, une dysphagie et des fissures anales, caractéristiques plus fréquemment retrouvées dans les EBDR (29). Dans ces cas plus sévères, les pseudo-syndactylies surviennent néanmoins seulement à l'âge adulte (45).

3.1.2. Forme acrale

Les bulles sont localisées aux extrémités et apparaissent dans la petite enfance, puis disparaissent avant l'âge adulte. Elles sont associées à des dystrophies unguéales concernant principalement les 1ers orteils. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse

3.1.3. Forme prurigineuse

Cette forme peu habituelle d'EBD est caractérisée par une fragilité cutanée avec bulles et formation de cicatrices, associées à un prurit intense, des lésions nodulaires prurigo-like lichenifiées surtout au niveau des membres inférieurs notamment au niveau des faces d'extension, une dystrophie unguéale et la présence variable de lésions albopapuloides (45-46). Les caractéristiques cliniques peuvent être apparentes précocement dans l'enfance, mais celles-ci sont parfois retardées jusqu'à la deuxième ou troisième décennie de la vie. Les

patients ont alors un phénotype peu sévère d'EBD jusqu'a l'apparition du prurit. La transmission de cette forme peut être dominante ou récessive (29).

3.1.4. Forme prétibiale

Cette forme rare d'EB est caractérisée par des bulles récurrentes et des cicatrices hypertrophiques survenant principalement dans la région prétibiale, associées à des dystrophies unguéales (8,20) Il n'y a pas d'atteinte muqueuse. La variabilité intrafamiliale et l'âge de début tardif peuvent être responsables d'un diagnostic tardif. La transmission peut être soit dominante, soit récessive (29)

3.1.5 Forme avec dystrophies unguéales isolées

Des dystrophies unguéales peuvent être la seule manifestation clinique d'EBDD dans certaines familles (48-49-50), Ces dystrophies unguéales, en général présentes depuis l'enfance, touchent les ongles des pieds et sont plus marquées au niveau des premiers orteils.



L'image montre une érosion post bulleuse avec dystrophie unguéale

3.2. EBD Récessive (EBDR)

La classification actuelle des EBDR distingue deux sous-types majeurs: les EBDR sévères généralisées (EBDR-sev gen) et les EBDR généralisées autres (EBDR-O) ; ainsi que des formes d'EBDR localisées (29). Toutefois, il existe un continuum dans la sévérité phénotypique et chez beaucoup de patients la classification dans un sous-groupe est complexe, en particulier chez les nouveau-nés et les nourrissons lorsque le phénotype ne s'est pas complètement exprime (51,52).

3.2.1. EBDR-sévère généralisée

C'est la forme la plus grave des EBD, anciennement appelée forme de Hallopeau-Siemens (29-30-54). La fragilité cutanée extrême s'exprime dès la naissance par des bulles et érosions diffuses, souvent hémorragiques, conduisant à la formation de cicatrices dystrophiques mutilantes et de grains de milium, sans trouble pigmentaire ni lésions granulomatoses.

La cicatrisation dystrophique entraîne la survenue de contractures en flexion des articulations et de pseudo-syndactylies, se développant généralement dans l'enfance et aboutissant à une déformation des mains en "moufles" (53). La tendance à une cicatrisation extensive, soit de façon atrophique ou hypertrophique est due au fait que la bulle se forme sous la lamina densa de la MB, occasionnant une réponse du derme pour la cicatrisation (1).

Les phanères sont également affectées avec une perte des ongles et une alopecie cicatricielle. La muqueuse buccale est aussi sévèrement atteinte, avec des érosions douloureuses conduisant ensuite à une microstomie et une ankyloglossie.

Les érosions cutanées chroniques se compliquent de surinfections et à long terme, des carcinomes épidermoïdes peuvent se développer.

Il existe également des atteintes de la muqueuse oculaire, avec risque d'ulcérations cornéennes, de kératites et de pannus conjonctivaux. La muqueuse génito-urinaire peut aussi être touchée, de même que la muqueuse œsophagienne avec de fréquentes sténoses.



Enfant atteint de l'EBDR sévère généralisée

3.2.2. EBDR-0

Le sous-type généralisé autre (EBDR-O), anciennement nommé forme de non Hallopeau- Siemans comporte de larges degrés de sévérité, bien que le phénotype soit plus léger que les EBDR-sev gen (29-54). Cette forme se manifeste dès la naissance par des lésions bulleuses et érosives, localisées ou généralisées, évoluant vers des cicatrices dystrophiques (13). Certaines de ces formes sont cliniquement indistinguables des EBDD (1).

Les atteintes extra-cutanées sont moins fréquentes (48-54). En effet, l'atteinte buccale est peu commune et les complications œsophagiennes sont possibles mais beaucoup plus rares.

La survenue de pseudo-syndactylies dans ces formes d'EBDR-O n'est pas inhabituelle, bien qu'elles surviennent à un âge plus tardif que les EBDR-sev gen (45-53-52). Ainsi, 50 à 55% des EBDR-O développaient au moins une fusion partielle des doigts à l'âge de 35 ans dans la cohorte nationale des EB aux Etats-Unis (29-53). Ces résultats ont été corroborés par une autre étude, où 46% des patients atteints d'une EBDR-O ont présentés des pseudo-syndactylies, apparaissant entre l'âge de 7 à 23 ans (52).

3.2.3. EBDR localisée

Les formes prurigineuses et prétibiales d'EBD, décrites précédemment, peuvent également se transmettre sous un mode récessif

3.2.3.1. Forme inversée

Cette forme est caractérisée par des bulles généralisées à la naissance et durant la petite enfance. Plus tard, dans l'enfance, les bulles et les lésions érosives se localisent principalement dans le cou et les plis (13,16). Il n'y a généralement pas de grains de milium et une atteinte du scalp est possible. Une atteinte buccale sévère est commune, compliquée de microstomie et d'ankyloglossie (45). Des anomalies œsophagiennes et musculo-squelettiques acrales sont possibles.

3.2.3.2. Forme centripète

Les lésions acrales apparaissent dès la naissance avec une évolution centripète caractéristique(48). Les ongles sont dystrophiques ou absents. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse ni œsophagienne.

B-L'ÉPIDERMOLYSE BULLEUSE ACQUISE CHEZ L ENFANTS :

L'EBA de l'enfant se présente sous une forme soit classique, soit PB-like, soit DIGAL-like. L'atteinte muqueuse est fréquente sévère mais à long terme le pronostic est globalement meilleur que chez l'adulte.

1-La forme classique, c'est à dire celle décrite par Roenigk

Dans la forme classique, les patients présentent une fragilité cutanée et des vésicules ou bulles tendues, non inflammatoires qui guérissent en laissant des cicatrices et des kystes milium. Les lésions peuvent apparaître dans n'importe quel territoire cutanéomuqueux mais prédominent en général dans les régions anatomiques sujettes à des traumatismes minimes mais répétés : Articulations des doigts et des orteils, dos des mains, talons, face d'extension des coudes et genoux, région sacrée. Une alopecie cicatricielle et des dystrophies unguéales peuvent apparaître en cours d'évolution, voir dans les formes les plus sévères une alopecie totale, une chute des ongles et un flexum des doigts. Ainsi l'EBA ressemble à une porphyrie cutanée tardive dans les formes peu sévères et à une EBH dystrophique dans les formes sévères (26).

2- La forme à type de PB, dite « BP-like »

Les patients présentent une éruption profuse touchant le tronc, les grands plis, en plus des extrémités des membres. Les bulles sont tendues ; elles siègent en peau saine ou sur des placards érythémateux voire urticariens (26).

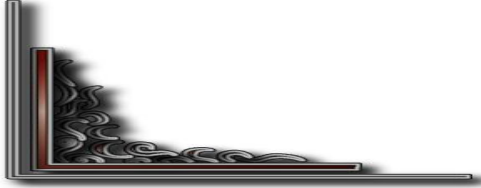
3- La forme DIGAL like (Briggaman 1985, Vodegel 2002, Lally 2007)

Les patients se présentent cliniquement comme des DIGAL avec peu de cicatrices et kyste milium ; une atteinte muqueuse est présente dans 30% des cas et une atteinte oculaire très sévère dans 4% des cas (26).

N.B : ils existent d'autres formes d'épidermolyses bulleuses acquises mais elles ne touchent jamais l'enfant.

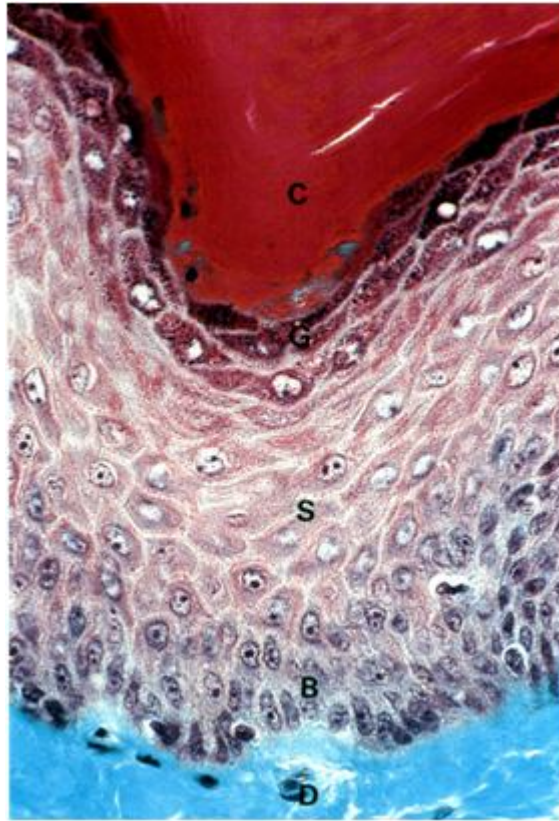


Diagnostic paraclinique



A-DIAGNOSTIC PARACLINIQUE DE L'ÉPIDERMOLYSE BULLEUSE HEREDITAIRE:

1 Biopsie cutanée



ASPECT HISTOLOGIQUE NORMAL DE LA PEAU

couche basale (B), *couche épineuse* (S), *couche granuleuse* (G) et *couche cornée* (C). Le *derme* (D)

1.1 Intérêt et technique

La biopsie cutanée doit être réalisée sur peau saine frottée dans le but d'examiner une amorce de décollement, plutôt que sur un décollement spontané qui risque d'être remanié par des phénomènes inflammatoires et cicatriciels. La crème EMLA ne doit pas être utilisée en raison de l'induction d'artefacts avec modification des kératinocytes basaux. Dans les formes généralisées d'EB, la biopsie peut être effectuée en n'importe quel endroit du tégument, tandis qu'elle doit porter sur une zone directement per lésionnelle dans les formes localisées ou inversées. En pratique, trois biopsies sont pratiquées : une pour la microscopie optique, une pour la microscopie électronique (ME, punch 2 mm) et une pour l'analyse immunohistochimique (punch de 4 mm en peau per lésionnelle) (29).

1.2 Analyse en microscopie optique

Cet examen est insuffisant pour déterminer le niveau précis du clivage. Son principal intérêt est d'aider au diagnostic différentiel devant une éruption bulleuse.

Il doit être complété de techniques d'immunohistochimie, utilisant un anticorps anti-BP230 et un anticorps anticollagène VII

1.3 Apport de l'immunohistochimie

L'immunohistochimie permet tout d'abord une immunolocalisation du niveau de clivage grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux divers (antigène de la pemphigoïde bulleuse, laminine I, collagène IV et kératines 14), permettant de classer le type majeur d'EB (29,55).

Ainsi, dans le groupe des EBJ, l'emploi d'un anticorps anti-laminine 5 comme le GB3 permet d'avancer dans la recherche du sous-type. Le GB3 reconnaît la chaîne $\mu 2$ de la laminine 5. Un déficit en chaîne $\alpha 3$ ou $\beta 3$, comme dans la plupart des formes Herlitz, déstabilise les hétérodimères de laminine 5 et cache ainsi l'épitope reconnu par le GB3, rendant le marquage très faible ou nul dans cette formes.

Le développement d'anticorps plus spécifiques de chacune des trois chaînes de laminine permettent d'orienter sur celle qui porte la mutation. Dans le sous type d'EBJ avec atrésie pylorique, le marquage par le GB3 est normal ; en revanche, l'utilisation d'anticorps dirigés contre l'une des sous-unités de l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ montre un marquage faible, voire nul, selon le type de mutation.

Dans la forme GABEB, le gène muté est le plus souvent celui codant pour la BP180, le marquage avec un anticorps anti-BP180 sera faible ou nul, alors qu'il sera normal avec le GB3. Cependant, quelque patients atteints de GABEB ont un déficit en laminine 5 et non en BP180, expliquant un marquage antilaminine 5 réduit et un marquage anti-BP180 normal dans ce cas.

Dans les EBD, tous les antigènes de la MB sont localisés a la partie supérieure de la bulle, témoignant d'une séparation tissulaire sous la lamina densa. L'utilisation d'anticorps monoclonaux et polyclonaux contre divers antigènes (lamine V, collagène VII, collagène XVII, plectine, $\alpha 6 \beta 4$ intégrine, kératine 14) permet de déterminer par une technique d'immunofluorescence s'il existe des altérations d'expression ou de distribution de ces antigènes (29,55). En particulier, l'anticorps monoclonal 7:2, utilisé dans le diagnostic des EBD, reconnaît un épitope du domaine NC1 du collagène VII. Un autre anticorps

monoclonal murin 2Q633 (USA) dirigé contre le domaine NC2 a été utilisé dans certaines études (52). L'intensité de la coloration est comparée a un témoin et le résultat est donné de façon semi-quantitative: normal (+++), légèrement diminué (++) , très diminué (+/-) ou absent (-) (52).

Cette technique présente de multiples avantages (29) : tout d'abord elle est de réalisation facile, moins couteuse que la microscopie électronique, et les tissus peuvent être traités en quelques heures. Les résultats faussement négatifs, du fait d'une analyse retardée liée au temps d'envoi du prélèvement dans un laboratoire de référence, sont limités du fait de la persistance des antigènes au moins plusieurs semaines à température ambiante. En outre, c'est une technique fiable, au même titre que la microscopie électronique (8,31), Toutefois, les résultats sont dépendants de l'expérience des biologistes, avec possibilités de résultats faussement négatifs liés a des erreurs de manipulation.

Le marquage du collagène VII en immunofluorescence au niveau de la JDE est conservé chez les sujets normaux, alors qu'il est diminué chez les patients atteints d'EBDD et d'EBDR-O, voire absent chez les patients atteints d'EBD-sev gen (52-56).

L'immunofluorescence peut également constituer un important facteur pronostic, notamment pendant la période néonatale ou le phénotype complet ne s'est pas encore développé (29). La présence de collagène VII distingue les EBDR-sev gen et les EBDR-O. Un marquage négatif est en faveur d'une EBDR-sev gen. Un marquage très diminué ou diminué semble prédire une EBDR-O a risque de pseudo-syndactylies, bien qu'une d'EBDR-sev gen ne soit pas complètement exclue en cas de marquage très diminuée. Par ailleurs, un marquage légèrement diminué se rencontre dans les EBDR-O avec ou sans

pseudo-syndactylies (52). Au total, plus la quantité de collagène VII est faible, plus le risque de développer une maladie sévère est élevé (51-52-29-57-58).

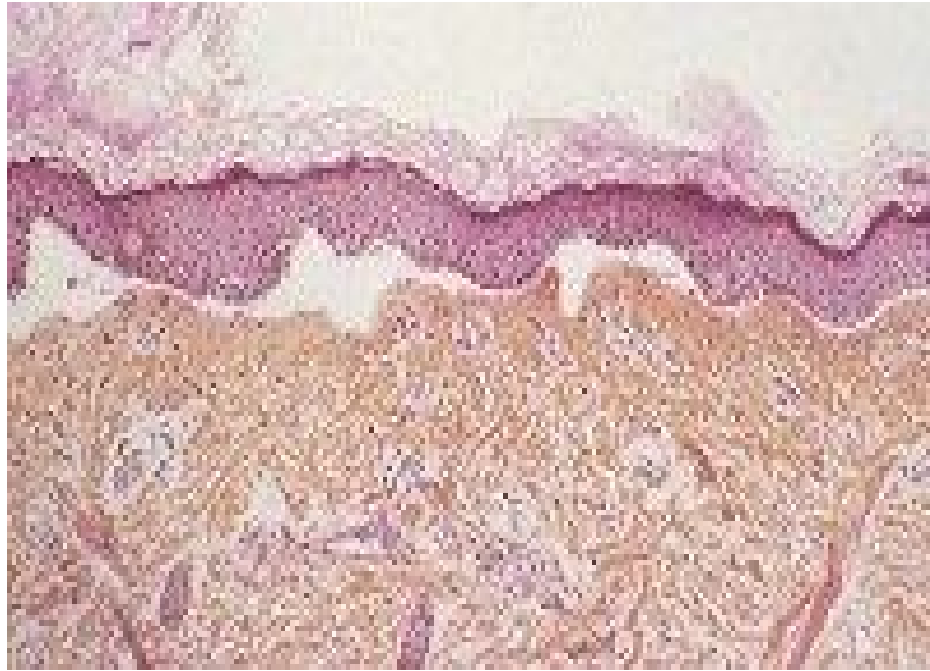
1.4 Microscopie électronique

Pour réaliser une étude en ME, le prélèvement cutané doit être conservé dans un milieu spécial, le plus souvent du glutaraldehyde. L'analyse ultra-structurale permet de déceler précisément le niveau de clivage et de repérer d'éventuelles anomalies morphologiques au niveau de structures spécifiques (filaments de kératine, filaments intermédiaires, desmosomes, hemidesmosomes, filaments et fibrilles d'ancrage), connues pour être altérées en nombre et/ou en apparence dans certains sous-types d'EB (29).

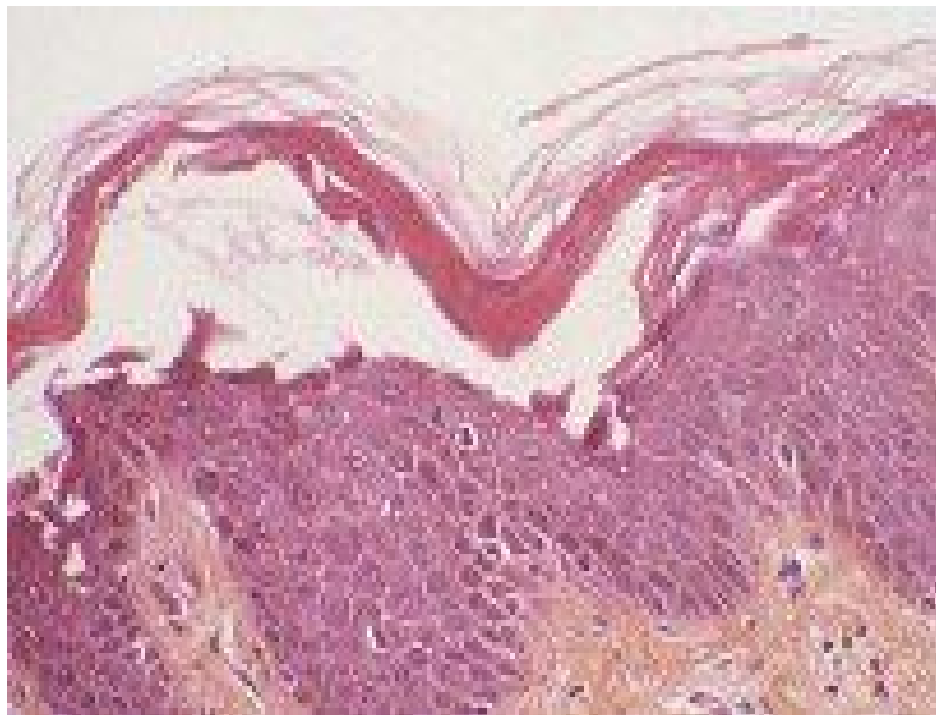
L'examen en ME est toutefois couteux, de réalisation complexe et nécessite des opérateurs entraînés (55).

Tableau résumant les analyses pour les principales épidermolyses bulleuses
héréditaires

	Type d EB	Niveau de décollement en Microscopie optique	Niveau du décollement en microscopie électronique	Ac anti-BP230	Ac anticollagèneVII
	EBS Weber-Cockayne	Suprabasal	Couche basale des kératinocytes, entre la MB et le noyau	Plancher de la bulle	Plancher de la bulle
	EBS Koebner				
	EBS Dowling-Meara				
	EBS Superficielle	Sous-cornée	Sous-cornée	Pas utile	Pas utile
EBJ	Herlitz	Sous- épidermique	Lamina lucida Hémidesmosome absents ou en nombre réduit plaque dense sous basale absente	Toit de la bulle	Plancher de la bulle
	Non-Herlitz	Sous- épidermique	Lamina lucida hémidesmosomes normaux, absents ou en nombre réduit	Toit de la bulle	Plancher de la bulle
EBD	EBD Dominantes	Sous épidermique	Sous la lamina densa ; fibrilles d'ancrage normal ou réduit	Toit de la bulle	Toit de la bulle
	EB transitoire du nouveau-né	Sous épidermique	Sous la lamina densa ; dépôts périnucléaire de collagène VII dans les kératinocytes de la couche basale	Toit de la bulle	Toit de la bulle
	EBDR généralisé sévère	Sous épidermique	Sous la lamina densa ; fibrilles d'ancrage absentes	Toit de la bulle	Toit de la bulle



***L IMAGE MONTRE UN DECOLLEMENT ENTRE LE DERME ET
L'EPIDERME TEMOIGNANT D' UNE EBJ***



L IMAGE MONTRE UN DECOLLEMENT SUPERFICIEL SOUS CORNEE

2– Diagnostic anténatal

Les connaissances actuelles dans la génétique des EB rendent le diagnostic prénatal possible dans toutes les formes. Il est évidemment proposé pour les formes les plus graves d'EB de transmission autosomique récessive. Pour les formes moins graves, la décision sera discutée avec la famille, lors d'un conseil génétique avec des dermatologues spécialisés.

Le diagnostic anténatal repose sur plusieurs méthodes :

2-1 Biopsie de peau fœtale :

C'est une des premières techniques utilisées, dès 1982. Actuellement, elle n'est plus pratiquée, sauf dans un stade d'âge gestationnel tardif (59).

La biopsie est effectuée à 18 ou 19 semaines d'aménorrhée (SA). Les prélèvements sont analysés en ME et en immunohistochimie avec des anticorps spécifiques. Dans le même temps on recueille 5 à 10 ml de liquide amniotique qui peut contenir des fragments épidermiques exfoliés par des décollements spontanés in utero ; ce liquide amniotique est analysé en ME.

2-2 Biopsie moléculaire sur biopsie de villosités choriales

La connaissance des gènes impliqués dans ces maladies ainsi que de leurs mutations a permis au début des années 1990 de recourir à des méthodes de biologie moléculaire sur prélèvement de villosités choriales, à un stade de grossesse beaucoup plus précoce, puisqu'il peut être pratiqué à 8-10 SA. On peut également analyser les cellules du liquide amniotique recueillies par amniocentèse à 13 SA.

Enfin, on peut effectuer les analyses moléculaires sur prélèvement de sang veineux fœtal obtenu par ponction de la veine ombilicale. Pour déterminer le statut génétique des parents, les analyses moléculaires sont effectuées sur le sang périphérique ou les cellules jugales obtenues par grattage (60).

2-3 Diagnostic sur cellules fœtales circulantes

La présence de différents types de cellules fœtales circulantes dans le sang maternel a été démontrée.

Parmi les cellules, les érythrocytes nucléés sont abondantes et peuvent être isolés du sang maternel par gradients de densité vers 8-11 SA. Lorsque le fœtus est un garçon, l'identification du chromosome Y permet d'être sûr que la cellule isolée est bien d'origine fœtale. La certitude est plus difficile à obtenir lorsque le fœtus est une fille. Une fois les érythrocytes fœtaux isolés, le diagnostic prénatal peut être alors théoriquement effectué sur une cellule fœtale unique. Cette technique a été appliquée pour le diagnostic anténatal de certaines maladies génétiques comme la myopathie de Duchenne.

On peut penser que cette technique non invasive se développera dans le futur pour le diagnostic anténatal des génodermatoses (61).

2-4 Diagnostic préimplantatoire

Il est actuellement théoriquement possible d'effectuer un diagnostic préimplantatoire au cours d'une procédure de fécondation in vitro, avec tous les aléas que représente celle-ci. Au troisième jour, lorsque l'embryon atteint le stade six-dix cellules, on extrait prudemment une ou deux cellules pour l'analyse génétique. La confirmation du phénotype normal peut être ultérieurement réalisée sur des biopsies de villosités chorales (62).

2-5 Autres méthodes

L'échographie anténatale permet parfois de déceler des signes importants comme une aplasie cutanée, une malposition du gros orteil, des oreilles anormales, un estomac dilaté avec polhydramnios, une malformation rénale, anomalies qui peuvent être associés à une EBJ avec atrésie pylorique (63).

L'élévation anormale du taux d'alphafoetoprotéine et la présence d'acétylcholinestérase dans le liquide amniotique, en l'absence d'anomalie du tube neural, sont des marqueurs suggestifs d'EB; et nécessite alors des explorations complémentaires telle une biopsie de la peau fœtale (64-65).

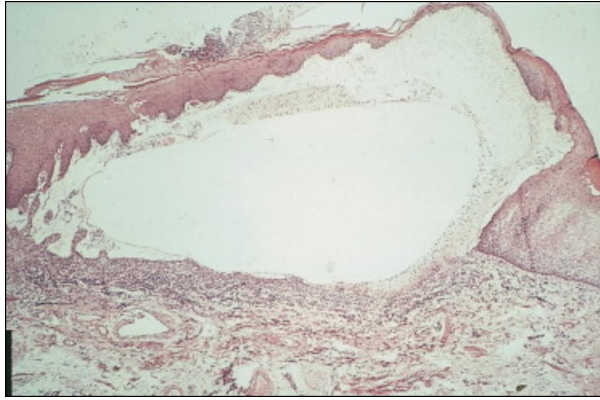
B-DIAGNOSTIC PARACLINIQUE DE L'ÉPIDERMOLYSE BULLEUSE ACQUISE

Le diagnostic d'épidermolyse bulleuse acquise repose sur un faisceau d'arguments. Il est évoqué sur l'histologie, l'immunofluorescence directe et l'immunofluorescence indirecte en peau clivée. Il est confirmé par l'immunomicroscopie électronique et par la mise en évidence d'anticorps sériques anticollagène 7 par immunotransfert.

1-Biopsies cutanées ou muqueuses (2)

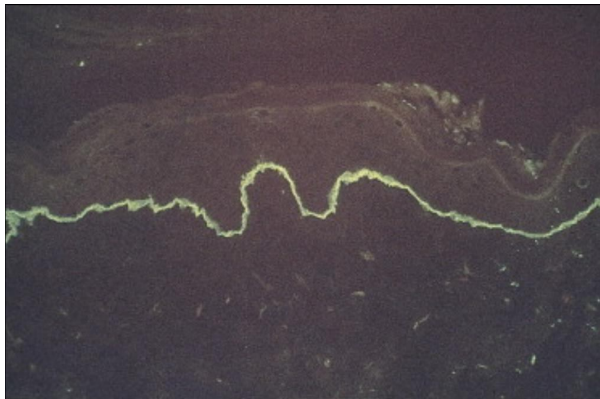
-Prélèvement cutané ou muqueux comportant une bulle intacte et récente (à mettre dans un flacon de formol ou AFA) pour analyse histopathologique de routine :

→ signes histologiques : bulle sous-épidermique sans nécrose du toit, ni acantholyse ; dans le plancher de la bulle : absence d'infiltrat dans les formes classiques, infiltrat dermique de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles ou micro-abcès papillaires dans les formes inflammatoires.



L'image montre une bulle sous épidermique sans acantholyse

-Prélèvement cutané en peau ou muqueuse péribulleuse (fragment frais à mettre dans une compresse imbibée de sérum physiologique et transmettre dans l'heure qui suit au laboratoire d'anatomopathologie ou dans un cryotube pour transport dans une bonbonne d'azote liquide ou dans un flacon de liquide de Michel) pour l'analyse en immunofluorescence directe : mise en évidence de dépôts linéaires typiquement d'IgG le long de la zone de la membrane basale, parfois associés à des dépôts de C3 et/ou d'IgA.



L image montre un dépôt linéaire d'Ig G le long de la membrane basale sous IFD

N.B. : en raison de la fragilité cutanéomuqueuse, il est fréquent que le toit ou le plancher de la bulle soit perdu au cours du geste biopsique ou pendant la préparation des échantillons, ce qui nécessite parfois de répéter les biopsies. Les biopsies muqueuses et tout particulièrement conjonctivales doivent être réalisées par un opérateur rompu à ces gestes, pour minimiser ce risque

2- Examens sérologiques (2)

Des prélèvements sanguins seront systématiquement réalisés pour :

IFI sur peau humaine normale ou peau de singe clivée par le NaCl molaire : démontre inconstamment (sensibilité variable selon les études, de l'ordre de 40%) la présence d'anticorps sériques antimembrane basale se fixant au plancher (versant dermique) de la zone de clivage.

Immunofluorescence indirecte (IFI) standard :

Recherche d'anticorps sériques antimembrane basale sur œsophage de singe, de rat ou peau humaine, très inconstamment positifs.

Recherche de facteurs antinucléaires et anticorps anti-DNA (diagnostic différentiel de lupus bulleux).

N.B. : les tubes sont envoyés dans des laboratoires d'immunologie, habitués à ces techniques (notamment à l'étude sur peau clivée).

3- Autres examens immunopathologiques (2)

Ils sont indispensables pour confirmer le diagnostic :

Immunomicroscopie électronique (IME) directe (sur biopsie cutanée de peau péribulleuse) : c'est l'examen de référence. Il montre la présence de dépôts immuns : IgG +/- C3 et IgA, fixés *in vivo* sous la *lamina densa* (dans la zone des

fibrilles d'ancrage) +/- sur la *lamina densa* ; la biopsie induit souvent un clivage qui se situe alors sous les dépôts.

Si l'analyse en immunomicroscopie électronique n'est pas possible : immunofluorescence directe en peau clivée par le NaCl. La biopsie cutanée doit parvenir à l'état frais (dans une compresse imbibée de sérum physiologique) au laboratoire pour être mise pendant environ 24 heures dans du NaCl molaire).

Dans l'épidermolyse bulleuse acquise : généralement marquage du plancher de la bulle. Ces résultats sont à interpréter avec prudence.

Immunoblot (immunotransfert) sur extrait dermique : il montre avec une sensibilité d'environ 60 % la présence dans le sérum du patient d'anticorps circulants reconnaissant une bande à 290 kDa +/- 145 kDa correspondant au collagène VII.

N.B. : tous les laboratoires d'anatomopathologie ou d'immunologie ne disposent pas des techniques permettant ces analyses ; si ce n'est pas le cas, les prélèvements pourront être adressés aux laboratoires rattachés aux centres de référence qui disposent de ces techniques.

Le sérum doit être idéalement envoyé à 4 °C, voire à température ambiante.

4- Autres examens (2)

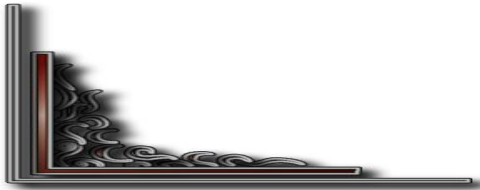
À discuter en fonction des points d'appel :

- électrophorèse des protéines, préalbumine ;
- prélèvements bactériologiques ;
- radiographie pulmonaire ;
- panoramique dentaire systématique si atteinte buccale ;

- scanner et/ou fibroscopie des voies aériennes supérieures ;
- épreuves fonctionnelles respiratoires ;
- scanner abdomino-pelvien-thoracique ;
- transit oesophagien baryté et/ou fibroscopie digestive haute ;
- anuscopie ;
- colonoscopie ;
- débitmétrie urinaire.



Diagnostic différentiel



A-DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES EPIDERMOLYSES BULLEUSES HÉRÉDITAIRES :

Une éruption bulleuse du nouveau né est une urgence potentielle et nécessite tout d'abord d'évaluer l'étendue de l'atteinte (altération de la barrière cutanée) et de rechercher une atteinte muqueuse et des signes généraux (altération de l'état général, fièvre) (66).

Ensuite, l'enquête étiologique débute par un interrogatoire, avec recherche d'antécédents familiaux similaires, de prises médicamenteuses par la mère ou l'enfant, d'un contexte infectieux chez la mère ou dans l'entourage proche, de symptômes associés (66).

Tout d'abord, des bulles de succion néonatales seront évoquées, ainsi qu'un contexte iatrogène éliminé. Très peu de cas de **toxidermie bulleuse** ont été rapportés chez le nouveau-né. Une brûlure physique après transillumination ou mise en place d'électrodes est à rechercher.

Dans les premiers mois de la vie, l'urgence est d'éliminer une **pathologie infectieuse**. Une surveillance en milieu hospitalier est donc souvent préconisée (66). Au cours de l'impétigo bulleux, les bulles à parois fines et fragiles siègent avec prédilection au niveau périnéal, périombilical, et des plis du cou, avec une évolution crouteuse. L'épidermolyse staphylococcique aiguë, causée par des toxines staphylococciques diffusant par voie sanguine à partir d'un foyer infectieux, débute par une éruption scarlatiniforme suivie de décollements cutanés superficiels avec signe de Nikolski, dans un contexte fébrile. Un herpes néonatal doit être évoqué devant des lésions vésiculeuses en bouquet localisées ou des lésions bulleuses plus étendues voire généralisées, avec réalisation d'un prélèvement virologique et traitement par acyclovir au moindre doute. La

syphilis congénitale peut être évoquée devant des bulles de localisation palmoplantaire. Une sérologie devra être réalisée au moindre doute.

Sur le **plan auto-immun**, une pemphigoïde gestationis néonatale, liée au passage transplacentaire des anticorps, sera évoquée devant la notion de pemphigoïde gestationis maternelle. De même, des cas de pemphigus néonatal ont été décrits chez des nourrissons dont la mère avait un pemphigus connu mais parfois en rémission.

D'autres génodermatoses peuvent se manifester par la présence de bulles néonatales (67). L'incontinentia pigmenti touche généralement un nouveau-né de sexe féminin, avec des lésions à disposition linéaire et une hyperéosinophilie sanguine fréquente. L'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse se manifeste par une érythrodermie, avec de larges bulles et d'importants décollements. La poikilodermie de Kindler est rare et se manifeste par des bulles aux extrémités, avec une photosensibilité et une évolution vers une poikilodermie.

Certaines dermatoses inflammatoires peuvent prendre un caractère bulleux, comme les mastocytoses ou les xanthogranulomes juvéniles. La présence de signes digestifs, notamment une diarrhée intermittente, associés à des lésions vésiculobulleuses des régions peri-orificiels fera évoquer une acrodermatite entéropathique et réaliser un dosage de zinc. Une porphyrie érythropoïétique congénitale sera quant à elle évoquée devant l'association de bulles néonatales à une photosensibilité, parfois révélée par une photothérapie.

Parmi les autres diagnostics différentiels, les **maladies bulleuses auto-immunes** ; le clivage est sous épidermique avec une inflammation à polynucléaires neutrophiles et éosinophile. Nous pouvons citer :

- la pemphigoïde bulleuse
- la pemphigoïde cicatricielle
- la pemphigoïde gestationnelle
- la dermatite a Ig A linéaire
- la dermatite herpétiforme
- les épidermolyses bulleuses acquises

Enfin, les éléments en faveur d'une EB doivent être recherchés, même si aucun signe n'est spécifique : présence d'antécédents familiaux, fragilité cutanée, syndrome de Bart (aplasie cutanée à la naissance), atteinte muqueuse, chute des ongles.

B-DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES EPIDERMOLYSES BULLEUSES ACQUISES :

Le diagnostic différentiel des EBA se pose avec les maladies bulleuses sous épidermiques entraînant une fragilité cutanée non auto-immune et avec toutes les autres maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) jonctionnelles.

Les maladies bulleuses sous-épidermiques avec fragilité cutanée non auto-immunes (26)

Ce sont les **EBH, les porphyries, les pseudo-porphyries, certaines toxidermies et les amyloses bulleuses**. Dans tous les cas, il n'y a pas de dépôts immuns détectables sur la membrane basale mais un aspect trompeur est observé en IFD dans les porphyries.

Le diagnostic **d'EBH** suspecté sur l'histoire familiale et un début précoce repose sur la cartographie de BMZ montrant une anomalie d'expression d'une molécule de la BMZ, la microscopie électronique standard montrant le niveau du clivage. Les EBH qui ressemblent le plus aux EBA sont les EBH dystrophiques, surtout dans leur forme dominante, conséquence d'une mutation sur le gène codant pour le collagène VII entraînant une diminution d'expression de la molécule. Le diagnostic d'EBH peut être difficile dans les formes à révélation tardive et prêter à confusion avec les EBA « à IFD négative » (Lacour 1985, Unis 1985).

Le diagnostic de **porphyries cutanées** (porphyrie cutanée tardive mais aussi porphyrie variegata et coproporphyrie) repose sur le dosage des porphyrines urinaires, fécales et sanguines et des enzymes *ad hoc* (uroporphyrinogène décarboxylase, protoporphyrinogène oxydase et coproporphyrinogène oxydase respectivement). Il peut être suspecté d'emblée sur l'existence de facteurs favorisant, d'une hypertrichose et dans certains cas de douleurs abdominales ou d'une émission d'urines de couleur «porto ». L'aspect observé en IFD est très particulier avec une fluorescence mâte des BMZ à la jonction dermo-épidermique mais aussi autour des capillaires du derme superficiel, dont la signification n'est pas connue.

Les pseudoporphyries réalisent un tableau clinique voisin des EBA et des authentiques porphyries cutanées mais l'IME directe est négative et les dosages des porphyrines et des activités enzymatiques impliquées dans leur métabolisme restent normaux. Elles ont été décrites chez les patients en insuffisance rénale dialysés et après l'administration d'un certain nombre de médicaments dont le furosémide si bien que chez les patients dialysés recevant du furosémide, il est

difficile de faire la part des choses. La liste des médicaments incriminés s'allonge régulièrement ; elle comprend des antibiotiques [tétracyclines, quinolones (acide nalidixique, pefloxacin et plus récemment ciprofloxacine (Schmutz 2008))], un antifongique triazolé, le voriconazole (Kwong 2007), des anti-inflammatoires non stéroïdiens [le naproxène (Al- Khenazan 1999) mais aussi le kétoprofène, le diflunisal, l'acide méfénamique, des coxibs (le Rofecoxib retiré du marché (Markus 2004) mais aussi le Celecoxib (Cummins 2000) et le nabumétone (Antony 2000 , Cron 2000))], l'amiodarone, les sulfamides anti-diabétiques, L'imatinib (anti-mitotique) (Timmer 2009), le flutamide (inhibiteur de la testostérone) (Schmutz 1999), la pyridoxine, l'isotrétinoïne et enfin ponctuellement la dapson et la ciclosporine (!)

Les amyloses bulleuses peuvent donner le change pour une EBA. Dans un contexte souvent évocateur (myélome ou maladie de Waldenström), le diagnostic repose sur la mise en évidence en histologie (rouge congo, fluorescence) des dépôts amyloïdes. Un diagnostic très précoce est possible en microscopie électronique (Robert 1993). Rappelons la fréquence élevée d'AC circulants anti-collagène VII dans les lymphomes B (Aractingi).

Les autres MBAI sous-épidermiques/épithéliales(26)

Toutes doivent être discutées puisqu'il existe de nombreuses formes cliniques trompeuses dans les EBA et tout particulièrement des formes qui miment les **pemphigoïde bulleuses** et les **pemphigoïdes cicatricielles**. Par ailleurs, de **nouvelles MBAI** ont été décrites dont les antigènes cibles des AC sont : l'épiligrine (Domloge 1994, Lazarova 1996), le collagène IV (Ghohestani 2000) et les antigènes dénommés p200 (Zillikens 2000), p105, p84 et p125.

Toutes ces MBAI ont des dépôts immuns linéaires sur la MBZ en IFD mais cette dernière ne permet pas de les distinguer les unes des autres.

Le diagnostic d'EBA peut être suspecté devant un marquage du plancher en IFI sur peau séparée par le NaCl mais il existe 2 sources d'erreur: la première est la présence d'autres MBAI que l'EBA, «les nouvelles MBAI », dont les AC se fixent sur le plancher du clivage (PC à épiligrine, pemphigoïdes à p200, p125, p105 et p84 ; la seconde est la présence d'AC fixant le toit du clivage dans des EBA clairement authentifiées par ailleurs, cette dernière situation pose le problème des formes frontières de MBAI. Le diagnostic de certitude ne sera porté qu'en IME directe en montrant des dépôts dans la zone des fibrilles d'ancrage +/- sur la lamina densa dans les EBA alors qu'ils sont au niveau de la lamina lucida dans la pemphigoïdes bulleuse et sur la lamina densa sans marquage de la zone des fibrilles d'ancrage dans les pemphigoïdes cicatricielles et les MBAI nouvellement décrites.

*Traitement des
épidermolyses bulleuses*

A-TRAITEMENT DE L'ÉPIDERMOLYSE BULLEUSE HÉRÉDITAIRE :

Indépendamment du type EB, les objectifs de gestion sont les suivants: diminution de la formation de cloques, de promouvoir la cicatrisation des plaies, de fournir un confort, de surveiller de complications et d'intervenir de façon précoce, et fournir des conseils et un soutien familial.

1-Soins locaux

Ceux-ci sont fondamentaux dans la prise en charge afin de protéger la peau contre les traumatismes, optimiser la cicatrisation des plaies et éviter les surinfections cutanées (68).

Une éducation doit tout d'abord être réalisée auprès des parents sur la fragilité cutanée extrême, nécessitant de manipuler l'enfant avec beaucoup de précautions et de l'installer sur des structures peu traumatisantes, notamment des matelas de bonne qualité. L'enfant ne doit pas être porté par les aisselles, les frottements risquant de provoquer un décollement. La douleur liée aux soins doit être prise en charge et une prémédication par des analgésiques est souvent requise. Des techniques médicamenteuses et non médicamenteuses (caresses, berceuses avant l'âge de 2 ans; hypnose, relaxation et distraction après l'âge de 2 ans), doivent être utilisées afin de soulager la douleur.

Un bain tous les jours ou tous les deux jours est préconisé, durant entre 10 et 15 minutes. Les pansements sont découpés avec des ciseaux stériles et ceux ayant adhéré à la peau sont retirés de façon atraumatique dans le bain. Après, un bain de rinçage avec de l'eau claire est réalisé puis l'enfant est séché délicatement dans un linge propre en tamponnant puis installé sur un champ

stérile. Ensuite, les bulles doivent être percées avec des ciseaux courbes stériles et leur contenu vide par capillarité avec une compresse. Le toit des bulles non infectées est laissé en place. Par la suite, des pansements de gaz de vaselines à fines mailles et non adhérents sont le plus souvent appliqués sur les érosions propres (type URGOTUL® (69), MEPITEL®...). Des plaques d'hydrocellulaires (type MEPILEX®) peuvent également être utilisées, en particulier sur les zones d'appui. Les pansements ne doivent pas être adhésifs. Les pansements primaires sont ensuite recouverts de compresses non tissées, non stériles, puis de bandes et de filets tubulaires de maintien (type TUBIFAST®, SURGIFIX®).

Afin de prévenir les syndactylies, des petites bandes sont placées entre les doigts et les orteils.

2-Prise en charge sociale et psychologique

Un intérêt particulier doit être porté à l'environnement social et familial des enfants et à leur intégration scolaire. Un soutien psychologique et l'aide des associations spécialisées doivent être proposés aux patients et à leurs parents.

3- Gestion de la douleur

Chez ces patients elle est très importante et devraient être abordées. Certains patients peuvent nécessiter des analgésiques avant l'habillage, d'autres peuvent présenter des douleurs chroniques dues à leurs blessures et ont besoin de deux ou trois analgésiques de classe différentes (Paracétamol, codéine, morphinique...) pour contrôler la douleur.

Des effets secondaires des médicaments contre la douleur doit être considérée (par exemple la constipation avec les opioïdes chronique). Analgésiques topiques peuvent également être envisagés pour ces patients.

4-Lutte contre le prurit

Le prurit est un autre symptôme important qui nécessite le contrôle afin d'améliorer la qualité de vie et prévenir d'autres traumatismes à la peau. Les options de traitement possibles sont: antihistaminiques, doxépine, amitriptyline, la gabapentine, etc.

5-Physiothérapie

Dans les sous-types où il existe un risque de syndactylie, la physiothérapie s'impose pour minimiser les contractures et prévenir aussi longtemps que possible l'apparition de synéchie (70).

6-Prise en charge nutritionnelle

L'évaluation de la courbe staturopondérale et des apports alimentaires est capitale. Des suppléments alimentaires hyperprotidiques et ferriques sont souvent nécessaires, ainsi que des compléments vitaminiques qui doivent être adaptés au bilan biologique régulièrement pratiqué.

7-Soins dentaires

Dès la petite enfance, par un dentiste ou un stomatologiste habitué, réalisés au fauteuil, sous anesthésie locale ; les soins dentaires doivent être aussi conservateur que possible(71). Les appareillages et les implants sont impossibles

8-Soins ophtalmologiques

Ils sont destinés à prévenir et à traiter l'atteinte cornéenne, qui peut gravement altérer la vue.

L'examen ophtalmologique régulier est nécessaire et l'application de larmes artificielles et de topiques cicatrisants tels que la vitamine B12 ou la vitamine A doit être préconisée.

La cure chirurgicale d'un ectropion cicatriciel peut être nécessaire (72).

9-Précautions anesthésiques

L'intubation, si elle s'avère nécessaire, doit être faite prudemment avec une sonde trachéale de petit calibre recouverte de corticoïdes. En cas d'utilisation d'un masque facial, un émollient est recommandé pour minimiser le frottement sur la peau du visage.

L'utilisation des sparadraps est déconseillé et il faut faire attention aux collants des électrodes de l'électrocardiogramme (73).

10- Perspectives de thérapie génique

Les thérapies géniques somatiques apparaissent prometteuses et pourraient s'envisager dans un futur proche dans le traitement des EB (174). Cette thérapie pourrait corriger l'anomalie primaire des EB en modifiant directement l'information génétique dans la peau.

10-1 Thérapie génique ex vivo

Le principe repose sur la transfection ex vivo de kératinocytes malades ou de cellules souches épidermiques par le gène normal (transgène) (74-75). Différentes méthodes ont été employées incluant les lentivirus (75), les approches basées sur un vecteur non viral (PhiC31 intégrase) (76) et les rétrovirus (77). Les vecteurs rétroviraux, actuellement les plus utilisés, ont l'avantage de pouvoir intégrer leur matériel génétique dans le génome des cellules qu'ils infectent de façon permanente, permettant ainsi une expression

prolongée du transgène (77-78). De plus, ils peuvent contenir un ADN exogène de taille relativement grande (8 kb) et l'efficacité de transfert du transgène dans les kératinocytes est importante. Toutefois, des arguments existent pour favoriser plutôt l'utilisation de vecteurs lentiviraux plutôt que les vecteurs rétroviraux (75-79) ; vu qu'ils peuvent infecter à la fois les cellules en division ou non, contrairement aux vecteurs rétroviraux qui infectent seulement les cellules en voie de division.

La thérapie génique peut être réalisée à partir de fibroblastes plutôt que de kératinocytes, avec notamment une meilleure efficacité (80-82-77). Les kératinocytes et les fibroblastes synthétisent et excrètent in vitro tous les deux du collagène VII (80-82). Des investigateurs ont montré que les fibroblastes génétiquement corrigés entraînaient la synthèse d'une plus grande quantité de collagène VII et de fibrilles d'ancrage par rapport aux kératinocytes génétiquement corrigés (77).

10-2 Thérapie génique in vivo

Une seconde stratégie de thérapie génique pour les EB serait une méthode in vivo, où le gène est introduit directement dans les kératinocytes du patient (81-74). Différentes méthodes virales et non virales ont été rapportées. Parmi ces méthodes, l'injection de DNA libre est la méthode la plus simple et efficace. Le DNA plasmidique codant le gène est injecté directement en intradermique, diffuse ensuite à travers la MB dans l'épiderme, puis rentre dans le cytoplasme et le noyau kératinocytaire, où le gène est transcrit en ARNm et la protéine synthétisée (81).

10-3 Stratégie de retrait d'exon

Une autre technique consisterait à retirer l'exon portant la mutation en utilisant des oligoribonucléotides (74). Pour cela, l'exon muté ne doit pas être indispensable à la fonction de la protéine et ne doit pas décaler le cadre de lecture. Cette technique permettrait la production d'une protéine raccourcie, partiellement ou complètement fonctionnelle.

10-4 La thérapie génique des EBD

La thérapie génique des EBD représente un objectif ambitieux du fait de la très grande taille du gène (cDNA de presque 9 kb), et ainsi des difficultés pour le transférer à l'intérieur des cellules cibles (81-74). Les méthodes de transfert de gènes doivent idéalement concerner les cellules souches kératinocytaires, afin d'obtenir une modification permanente de l'information génétique des kératinocytes et de leurs descendants cellulaires.

10-5 La thérapie génique des EBJ

La thérapie génique des EBJ, en particulier localisés, paraît plus accessible. La correction de la fragilité cutanée d'un patient porteur d'une EBJ par une thérapie génique ex vivo a été démontrée, avec persistance de l'expression du gène LAMB3 et du résultat clinique pendant au moins 1 an (83). Des cellules souches épidermiques provenant du patient avaient été transfectées par le gène LAMB3 en utilisant un vecteur rétroviral, puis cultivées en feuillets épidermiques qui ont ensuite été greffés chez le patient, entraînant une correction phénotypique complète durable.

11-Traitement de fond

Certaines poussées d'épidermolyses bulleuses jonctionnelles ont pu être améliorées à court terme par corticothérapie générale ; dans les autres formes, les corticoïdes ne sont pas recommandés.

Administration de vitamine E par voie orale a également été proposée. Des doses supérieures à 2000 unités par jour permettraient la diminution de la formation des bulles. Cette thérapeutique n'est pas formellement efficace mais peut être essayée en l'absence de réponse à tout autre traitement.

La diphenylhydantoïne est un inhibiteur de la collagénase et a donc été proposé dans l'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive, ce médicament doit être prescrit en surveillant la dihydantémie.

B-TRAITEMENT DES EPIDERMOLYSES BULLEUSES ACQUISES : (26)

L'EBA est notoirement difficile à traiter et peut avoir une évolution prolongée. Les complications à long terme incluant des cicatrices atrophiques sur la peau et surtout les cicatrices fibrosantes des muqueuses, peuvent être évitées par la mise en route très précoce d'un traitement approprié. L'EBA est souvent réfractaire aux traitements conventionnels et notamment à la corticothérapie générale à hautes doses et aux autres traitements préconisés pour « économiser » les corticoïdes.

L'absence de publications d'essai thérapeutique randomisé et/ou contrôlé rend difficile la sélection d'un traitement optimal.

Dans le cas des traitements lourds [immunosuppresseurs, immunoglobulines intraveineuses (IgIV), photochimiothérapie extra-corporelle

(PEC) et rituximab], les patients ont auparavant reçu de multiples traitements et le plus souvent certains sont poursuivis pendant le traitement par la molécule dont les auteurs veulent rapporter l'efficacité.

1-La dapsone

Il s'agit, avec la corticothérapie générale, d'un des premiers traitements essayés dans l'EBA. Les premiers cas rapportaient une efficacité à des posologies allant jusqu'à 200-300 mg/j

Dans les publications plus récentes, une efficacité en monothérapie a été notée à des doses variables (25 à 300 mg/j) à la fois chez les adultes et chez les enfants.

2-La sulfasalazine :

La salazopyrine s'est montré efficace, en monothérapie (3g puis 2g en entretien) dans un cas d'EBA associée à une maladie de Crohn, sinon en association à d'autres traitements.

3-La Colchicine

L'efficacité de la colchicine dans l'EBA a été rapportée pour la 1ère fois en 1989 (après celle de la dapsone)

4- Corticothérapie générale et locale

4-1La corticothérapie générale

Plusieurs auteurs rapportent son inefficacité en monothérapie même parfois à fortes doses. Une corticodépendance est fréquente ; la corticothérapie générale pourrait toutefois être efficace en association avec la dapsone chez l'enfant.

4-2 La corticothérapie locale forte

Une efficacité remarquable a été prouvée surtout pour les cas où la corticothérapie par voie générale est contre indiquée.

5- Immunosuppresseurs classiques et rituximab

(souvent non utilisé chez les enfants)

5-1 La ciclosporine

Dans les premières publications, la ciclosporine était utilisée à fortes doses (6 mg/kg) et toujours en association aux corticoïdes. Plus récemment elle a été utilisée avec succès sans corticothérapie générale et à moindre dose (4 mg/kg). L'efficacité quand elle est rapportée peut être très rapide 2-3 semaines.

Il s'agit de l'immunosuppresseur qui a le plus fait l'objet de publications tendant à montrer son efficacité et sa supériorité par rapport aux autres immunosuppresseurs classiques.

5-2 Le rituximab

Il a fait l'objet de plusieurs publications chez des patients particulièrement réfractaires à l'ensemble des thérapeutiques listées plus haut. La posologie est celle utilisée au départ classiquement dans les pemphigus (375 mg/m² 4 semaines de suite).

6- Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV)

Le premier cas d'efficacité de ce traitement a été rapporté par Meier en 1993 (Meier 1993), en adjonction à la ciclosporine et à la prednisolone (chez un adulte).

Les délais de l'amélioration sont le plus souvent de 4 à 6 mois et la dose la plus fréquente de 2g/kg/mois.

7-Autres traitements

-Les autres immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide) (parfois cités dans les revues mais dans les articles originaux, ils sont notés dans les traitements antérieurement testés sans efficacité.

-La photochimiothérapie extra-corporelle

8-Dans tous les cas

-éduquer le patient à éviter tout traumatisme cutané et muqueux ;

-éviter si possible les intubations en cas d'intervention chirurgicale sinon se référer à l'ORL qui suit le patient pour les recommandations ;

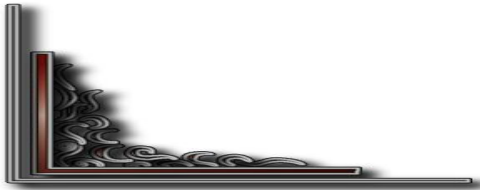
-proscrire tout geste chirurgical ou de dilatation sur une muqueuse atteinte tant que la maladie n'est pas en rémission ;

-encadrer tout geste agressif sur une muqueuse ayant eu une atteinte sévère (œsophage, œil, larynx, urètre) par une augmentation du traitement de fond ;

-soins de support : antalgiques, soins locaux, éducation nutritionnelle, psychologue, kinésithérapeute



Evolution et pronostic



L'évolution des épidermolyses bulleuses dépend des types et des formes d'atteintes et de la qualité des soins.

A-EPIDERMOLYSES BULLEUSES HEREDITAIRES :

1-Epidermolyses bulleuses simples :

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

1-1-EBS de koebner :

La maladie ne présente pas de menace vitale, bien que l'étendue des bulles soit un handicap certain.

Les poussées deviennent de moins en moins fréquentes et intenses avec l'âge ; même si la fragilité cutanée aux microtraumatismes persiste.

1-2-EBS de weber-cockayne :

La maladie est relativement peu invalidante, bénigne mais récidivante et handicapante par la gêne à la marche.

On note parfois une disparition complète des lésions à l'âge adulte.

1-3-EBS de Dowling-Meara:

Classiquement considérée de bon pronostic puisque les lésions demeuraient peu étendues dans la période néonatale et la petite enfance et s'amélioraient de façon marquée à la fin de la première décennie.

Il faut maintenant tempérer ce pronostic spontanément favorable puisque plusieurs publications font état de formes gravissimes pouvant faire évoquer une

EB dystrophique récessive avec possibilité de retard staturopondéral, d'altération de l'état général, de surinfections cutanées, voire même le décès en période néonatale.

1-4-EBS avec pigmentation moucheté :

Elle est de bon pronostic en général.

1-5-EBS avec dystrophie musculaire :

La faiblesse musculaire s'aggrave progressivement et finit par empêcher la marche.

1-6-EBS superficielle :

Elle est de bon pronostic en général

2-Epidermolyse bulleuse jonctionnelle :

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

2-1-forme Herlitz :

Le pronostic est catastrophique, nombreux sont les décès au cours des premières années et même dans les premières semaines.

Chez les très rares qui survivent à l'âge adulte on rencontre un profond retard de croissance du a la malnutrition et à la fuite des protéines, une profonde anémie d'origine mixte, ferriprive et inflammatoire.

2-2-forme non Herlitz(GABEB) et les formes localisées :

Contrairement à la forme Herlitz la croissance des sujets est normale.

2-3-EBJ avec atrésie pylorique :

La majorité des enfants décèdent avant l'âge de 1 an des surinfections cutanées et des complications viscérales de la maladie.

3-Épidermolyses bulleuses dystrophiques :

3-1-EBD sévère généralisée récessive (Hallopeau-Siemens) :

C'est la forme de plus mauvais pronostic. Le retard staturopondérale, les carences vitaminiques, les complications infectieuses, l'amylose AA 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 de ces patients. La paternité et la maternité sont parfois possibles, avec accouchement par césarienne ou par voie basse.

3-2-EBD dominantes :

La dégénérescence des lésions cutanées en carcinomes épidermoïdes est plus rare que dans les formes récessives, l'agressivité de ces carcinomes est grande.

B-EPIDERMOLYSE BULLEUSE ACQUISE :

L'EBA est notoirement difficile à traiter et peut avoir une évolution prolongée. Les complications à long terme incluant des cicatrices atrophiques sur la peau et surtout les cicatrices fibrosantes des muqueuses, peuvent être évitées par la mise en route très précoce d'un traitement approprié.

L'évolution chez l'enfant est généralement favorable sans qu'il soit nécessaire de recourir aux traitements immunosuppresseurs majeurs souvent requis chez l'adulte.

Des cas de guérissons totales ont été décrits.



Les complications



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

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 fréquentes dans les épidermolyses bulleuses dystrophiques récessives.

D'autre part, les EBA présentent principalement des complications ophtalmologiques (cicatrices conjonctivales, perte de vision), des surinfections cutanées, des déformations dues à la cicatrisation.

1- COMPLICATIONS CUTANÉES

1.1 Carcinomes cutanés

Le carcinome épidermoïde (CE) représente une complication majeure des EBDR, particulièrement des formes sévères généralisées (84,85,86,87,90).

Ces tumeurs apparaissent plus précocement par rapport aux patients non atteints d'EBD, habituellement entre l'âge de 35 et 50 ans, mais peuvent survenir à un âge plus jeune. Le risque cumulé de développer un CE chez un sujet atteint d'EBDR-sev gen est de 7,5% à l'âge de 20 ans puis 67,8%, 80,2%, 90,1% aux âges de 35, 45 et 55 ans, respectivement (85).

Les CE sont fréquemment multiples et se présentent sous la forme de cicatrices anormales, de tumeurs ou d'ulcérations chroniques, principalement au niveau des extrémités sur des sites de cicatrisation chronique (84,87,90). Le retard de diagnostic est souvent conséquent et influe sur le pronostic. Malgré le fait que les CE soient généralement bien différenciés, le pronostic est souvent mauvais avec un fort taux de récurrences, une invasion locale rapide et le développement de métastases à distance (86,88,90).

Le traitement des CE est principalement chirurgical, parfois mutilant. La radiothérapie peut être réalisée en complément en cas d'adénopathies, avec un effet bénéfique sur celles-ci mais pas sur la tumeur (91). D'autre part, la chimiothérapie est peu efficace en cas de dissémination métastatique et a été tentée seulement chez un faible nombre de patients (86).

Une surveillance dermatologique régulière, ainsi qu'une analyse histologique au moindre doute, est donc indispensable afin de dépister précocement la survenue de CE (86,88,89).

1.2 Surinfections cutanées

L'infection et la colonisation critique sont des facteurs majeurs de retard de cicatrisation et doivent être pris en charge de façon adapté. La colonisation critique est liée à la multiplication des germes en surface car les conditions de culture sont devenues favorables grâce à un Suintement. Une véritable surinfection locale se manifeste par des signes inflammatoires locaux, liés à la destruction tissulaire par les bactéries et les réactions inflammatoires qu'elles provoquent.

Les germes principalement responsables de ces surinfections sont les cocci gram positif, avec le staphylocoque aureus en premier lieu, suivi par le streptocoque β hémolytique. Les surinfections liées aux bacilles gram négatif sont plus rares.

Les surinfections cutanées localisées doivent être traitées par des pommades antibiotiques (acide fusidique, mupirocine), adaptés éventuellement à l'antibiogramme, avec réfection quotidienne des pansements. Une alternance des pommades est préconisée afin d'éviter la survenue de résistances bactériennes.

Une franche surinfection bactérienne, avec une atteinte étendue, des signes régionaux (adénopathies) ou des signes généraux (fièvre, frissons) nécessite le recours à une antibiothérapie par voie générale dirigée contre les cocci gram positif (92).

1.3 Cicatrisation dystrophique et rétractions

Dans les formes sévères d'EBDR, la cicatrisation dystrophique des lésions bulleuses entraîne la formation de pseudo-syndactylies (94,96). L'atteinte débute par la formation de synéchies entre les portions proximales d'un ou plusieurs doigts, évoluant ensuite vers une fusion progressive et des rétractions des doigts en griffe. Avec le temps, la cicatrisation excessive aboutit à des déformations des mains en « moufle ». À l'intérieur de celle-ci, les doigts individuels gardent au départ une certaine mobilité puis des contractions en flexions sévères surviennent au niveau des doigts, avec perte de leur mobilité indépendante. Le pouce est habituellement contracté en adduction et en flexion (94,96). De plus, du fait de la diminution des mouvements des mains, les muscles digitaux s'atrophient et l'os se résorbe, au moins partiellement.

Ces déformations surviennent dans quasiment toutes les formes d'EBDR-sev gen et dans 45 à 55% des autres formes d'EBDR, bien que survenant alors à un âge plus tardif (93,94,95). Par contre, celles-ci sont très rares dans les EBDD.

Les contractures et synéchies des doigts peuvent bénéficier d'une libération chirurgicale en milieu spécialisé, nécessitant des greffes de peau (96). Une chirurgie parfois trop précoce des pseudo-syndactylies peut être délétère car celle-ci risque d'aggraver les synéchies lors de la cicatrisation.

2- STÉNOSES ŒSOPHAGIENNES

Les sténoses œsophagiennes, causées par la formation de bulles œsophagiennes répétées, concernent plus volontiers le tiers supérieur de l'œsophage, suivi par le tiers moyen puis par le tiers inférieur (97). La longueur des sténoses peut varier de 2 mm jusqu'à 15 cm (97).

Elles peuvent se compliquer de pneumopathie d'inhalation et d'occlusion complète de la lumière œsophagienne par un bolus alimentaire au niveau de la sténose. Il ne semble pas y avoir de risque augmenté de carcinome œsophagien.

Les sténoses œsophagiennes doivent être suspectées cliniquement devant une dysphagie ou une hypersalivation, notamment au réveil.

Le transit oeso-gastro-duodénal avec coupes cervicales précise alors le site, le nombre et la longueur de la (des) sténose(s). La fibroscopie œsophagienne est déconseillée, du fait des traumatismes qu'elle induit sur les muqueuses.

Le traitement des sténoses œsophagiennes repose principalement sur la dilatation au ballonnet guidé par endoscopie, avec une bonne tolérance mais une efficacité le plus souvent incomplète (97,98). Elle peut néanmoins permettre une reprise d'alimentation orale, en général temporaire.

3-DÉNUTRITION

Une dénutrition protéino-énergétique peut être rencontrée chez les patients atteints d'EB, de cause multifactorielle (97,99) : pertes cutanées accrues, pertes protéiques liées au syndrome inflammatoire chronique suite aux infections cutanées répétées, besoins métaboliques accrus, carences alimentaires résultant d'une atteinte œsophagienne ou buccale (érosions muqueuses, trouble de la mastication ou de la déglutition), possible diminution de l'absorption des vitamines liposolubles lorsqu'une huile minérale est utilisée en routine.

Les déficiences en vitamines et oligoéléments sont fréquentes et multiples, principalement dans les formes sévères d'EBDR, touchant notamment la 25(OH)D3, la vitamine B6, PP, C, ainsi que le zinc et le sélénium (97,99,100). La recherche d'une carence en zinc est importante car celle-ci peut retarder la cicatrisation. Les carences en sélénium, vitamine B1 ou en carnitine totale sont moins communes mais sont importantes à dépister du fait du risque de cardiopathies dilatées sévères, pouvant être fatales (100).

Ces carences protéino-énergétiques et vitaminiques entraînent un important retard de croissance staturo-pondéral et parfois pubertaire (97,101,102). La cicatrisation des plaies est également freinée et la résistance contre les infections bactériennes secondaires diminue.

Une évaluation nutritionnelle régulière et une surveillance de la courbe staturo-pondérale est donc fondamentale dans la prise en charge des patients atteints d'EB. Un régime diététique adapté riche en protéines, en fer et en zinc est instauré avec l'aide d'un diététicien (99,100,102).

En cas de dénutrition plus sévère ou de difficulté à l'alimentation orale, une pose de gastrostomie peut être envisagée, permettant un complément d'alimentation le plus souvent nocturne (98,103). Cette intervention doit s'envisager précocement, avant l'installation d'un retard de croissance et avant la puberté.

4- CONSTIPATION

Une constipation chronique est très fréquente dans les EB, elle est d'origine multifactorielle: rétention de fèces liée à des fissures ou érosions anales douloureuses, difficultés à la défécation du fait d'une sténose anale, apports liquidiens pauvres, régime peu fourni en fibres du fait de problèmes de mastication et de déglutition, pertes insensibles de fluides à travers les lésions cutanées, manque d'exercice physique (97).

Un régime riche en fibres est essentiel à la prise en charge de la constipation. Des laxatifs osmotiques (lactulose) et stimulants, ainsi que des agents ramolisseurs de selles sont fréquemment utilisés. D'autre part, en cas de rétention de fèces liée à des douleurs exonératoires, des suppositoires de glycérine peuvent être utiles, en conjonction aux topiques anesthésiques. La survenue d'un fécalome nécessite parfois son extraction sous anesthésie générale.

5- ANÉMIE

Une anémie est très fréquente dans les formes les plus sévères d'EBDR. Celle-ci est souvent mixte, liée au syndrome inflammatoire chronique et à une carence martiale. Néanmoins, malgré une supplémentation martiale, les stocks martiaux restent généralement bas avec une ferritinémie basse. En cas de

syndrome inflammatoire chronique lié a des lésions cutanées étendues, la ferritinémie ne reflète pas bien la nécessité de supplémentation ferrique. Le taux de fer sérique et le dosage du récepteur soluble de la transferrine peuvent alors être de meilleurs indicateurs chez ces patients.

Sur le plan thérapeutique, une supplémentation martiale par voie orale est par conséquent très fréquemment instaurée. En cas de nécessité, des perfusions de VENOFER peuvent être réalisées de façon itérative, avec une bonne réponse et l'absence d'effets secondaires sérieux(104).

Par ailleurs, une transfusion est parfois nécessaire, notamment lorsque le taux d'hémoglobine chute en dessous de 7 g ou en cas de signes de mauvaise tolérance (dyspnée, asthénie importante).

6- AMYLOSE AA

Le syndrome inflammatoire chronique secondaire aux infections cutanées répétés expose au risque de développement d'une amylose AA, pouvant menacer le pronostic vital en cas de néphropathie amylosique du fait d'une progression rapide vers une insuffisance rénale terminale (105,106). Elle est la première cause d'insuffisance rénale chronique chez les patients atteints d'EBDR.

D'autres localisations amyloïdes ont été décrites dans les EBDR-sev gen : foie, rate, tractus gastro-intestinal, poumon, ovaire, rate, surrénale (90,105 ,106). L'amylose AA rénale est recherchée par un dosage de la créatinine, de la protéinurie des 24 h et une échographie hépato-rénale (hépatomégalie, gros reins).

7-COMPLICATIONS GÉNITO-URINAIRES

Des bulles et des érosions peuvent survenir au niveau de l'orifice urétral, entraînant une dysurie et parfois une rétention aigue d'urine. Si les bulles urétrales surviennent de façon répétées, la cicatrisation chronique conduira à une sténose urétrale, celles-ci peuvent être traitées par meatotomie avec dilations périodiques urétrales, afin d'éviter un retentissement sur le haut appareil urinaire.

D'autres complications génito-urinaires plus inhabituelles sont décrites comme un phimosis acquis, une hypertrophie vésicale, une hydronéphrose secondaire aux sténoses urétrales ou urétérales, ou des infections urinaires, surtout dans les formes inversées (107).

Au final, une évaluation urologique doit être réalisée précocement devant des symptômes évocateurs, en raison du risque d'atteinte rénale secondaire (107).

8-COMPLICATIONS NÉPHROLOGIQUES

Les EBDR peuvent se compliquer d'insuffisance rénale: le risque cumulatif de décès d'insuffisance rénale chez un patient atteint d'une EBDR-sev gen est de 12,3 % à l'âge de 35ans, beaucoup plus rare dans les autres sous-types d'EBDR (107).

Une surveillance de la fonction rénale est des lors préconisée chez ces patients.

9-COMPLICATIONS CARDIAQUES

Les complications cardiaques des EBD sont donc relativement fréquentes et peuvent être fatales.

Une cardiomyopathie ou une insuffisance cardiaque congestive peut survenir chez les patients atteints d'EBDR, particulièrement dans les formes sévères généralisées ou le risque cumulatif est de 4 à 51% à l'âge de 20 ans (108).

10-COMPLICATIONS OSSEUSES

Sur le plan osseux, une ostéoporose est fréquemment retrouvée, particulièrement dans les formes sévères d'EBDR (114). L'étiologie est multifactorielle (100): carence en calcium et en vitamine D, manque d'exercice physique et relative immobilité chez certains patients. La déficience en 25(OH)D3 est liée au manque d'exposition solaire (port fréquent de longs habits avec confinement à l'intérieur du fait de leur handicap) et à une carence d'apports liée à la déficience nutritionnelle globale (100). Les déficiences en vitamine B6, B12 et K peuvent également contribuer à l'ostéoporose.

Une surveillance du bilan phospho-calcique et de la vitamine D est par conséquent préconisée, avec réalisation régulière d'une ostéodensitométrie osseuse, notamment au niveau du col fémoral et du rachis.

Une supplémentation vitamino-calcique pourra ensuite s'envisager en cas d'ostéopénie ou d'ostéoporose.

11-COMPLICATIONS DENTAIRES ET STOMATOLOGIQUES

Les complications dentaires surviennent dans tous les types d'EB. Les dents sont structurellement normales, mais les atteintes dentaires secondaires à une mauvaise hygiène buccale sont très fréquentes (caries, maladies parodontales, surinfections), avec risque de destruction dentaire et de perte de la dentition (115). Un accès restreint à la cavité buccale, du fait d'une microstomie et de douleurs liées aux érosions, contribuent à cette hygiène buccale précaire (109,115,116). De plus, les patients souffrant de dysphagie ont souvent un régime riche en hydrate de carbone, pouvant contribuer aux caries (109).

Diverses mesures préventives sont recommandées, comme un brossage efficace des dents, des bains de bouches contenant du fluorure de sodium et de la chlorhexidine aqueuse, et une supplémentation adaptée en fluor (110).

Les soins dentaires sont primordiaux dès la petite enfance.

12-COMPLICATIONS OPHTALMOLOGIQUES

Les complications ophtalmologiques sont fréquentes dans les EBD, principalement dans les formes récessives, moins fréquentes dans les EBJ et très rares dans les EBS et doivent être recherchées par un examen délicat (111,113).

Les complications les plus communes concernent la cornée, avec des kératites ponctuées, des bulles, des déformations cornéennes source d'astigmatisme ou encore des pannus de cornée (111,113). Concernant l'atteinte conjonctivale elle se traduit généralement par une simple fragilité de la surface muqueuse conjonctivale, parfois par une conjonctivite ou une kérato-conjonctivite (111). Les érosions conjonctivales sont à appréhender en raison du risque d'adhérence cicatricielle pouvant conduire à un symblepharon (111).

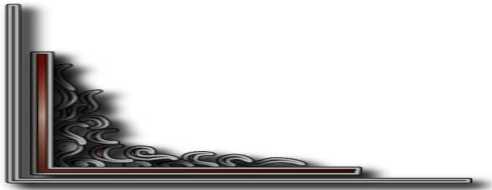
L'atteinte des paupières est également fréquente, avec des vésicules, des érosions, des cicatrices, un ectropion, une blépharite ou une alopécie ciliaire.

Un suivi ophtalmologique régulier est nécessaire, du fait du risque d'atteinte cornéenne, de pannus conjonctivaux, et d'altération de la vision. Les soins d'hygiène oculaire sont très importants, avec instillations de sérum physiologique et de produits de substitutions (larmes artificielles, gels lubrifiants) pour palier à l'insuffisance d'humidification (111,112).

L'application de pommades et collyres cicatrisants est également utile afin de prévenir les ulcères et les érosions de cornée. La cicatrisation de bulles touchant les paupières peut entraîner une fermeture inadéquate des paupières et une perte de leur fonction de protection des yeux. L'ectropion ou les rétractions palpébrales pourront nécessiter une intervention chirurgicale (111).



Materiels et methodes



Notre étude est rétrospective, regroupant 11 cas d'épidermolyse bulleuse héréditaire colligés au service de pédiatrie médicale 4.

Nous avons essayés de les classer en fonction des critères suivants :

- Cliniques : tenant compte du mode et de l'âge de début, de la topographie des lésions bullo-érosives, de l'aspect de la cicatrisation, de l'état des muqueuses et des phanères ainsi que l'évolution.
- Génétiques : se basant sur une enquête familiale à la recherche de consanguinité et de cas similaires dans la famille.

N	Age	Sexe	Consanguinité	Age de début	Topographie des lésions	Autres atteintes	Cicatrices	Evolution	Type
1	6 mois	M	+	3 mois	Tronc, membres, visage		simple	Poussée	EBS de Koebner
2	14 jours	M	+	1 ^{er} jour	Diffuse	Muqueuse buccale et larynx		Décédé	EBJ Herlitz
3	3 ans	M	+	3 mois	Généralisé	Atteinte buccale	Avec atrophie	Poussée	EBS Dowling Meara
4	30 jours	F	+	1 ^{er} jour	Généralisé	Atteinte buccale et laryngé	Avec atrophie	Perdu de vue	EBJ Herlitz
5	1 an	M	+	2 mois	Paumes et plantes		Simple	Poussée	EBS Weber-Cockayne
6	8 mois	F	+	1 moi	Paumes et plantes		Simple	Poussée	EBS Weber Cockayne
N	Age	Sexe	Consanguinité	Age de début	Topographie des lésions	Autres atteintes	Cicatrices	Evolution	Type
7	18 mois	M	+	2 mois	Extrémités visage		simple	Poussées	EBS de Koebner
8	3 mois	M	+	1 ^{er} jour	Extrémités tronc et membres		simple	Poussées	EBS de Koebner
9	30 mois	M	+	3 mois	Extrémités visage		simple	Poussées	EBS de Koebner
10	8 ans	F	+	1 an	Extrémités tronc, cou et visage		Avec pigmentation	Poussées	EBS de Koebner
11	10 ans	M	+	1 ^{er} jour	Extrémités région pré-tibiale	Hypoplasie dentaire		Perdu de vue	EBJ acrale

Dans notre série le traitement s'est basé sur :

- Les soins locaux :
 - Chlorexidine (Septal)
 - Antistaph pommade (Fucidine)
 - Crème lavante antiseptique
- Antibiothérapie systémique si surinfection :
 - Macrolide/ 15 jours
 - Repos de 15 jours
 - Puis amoxicilline protégé /15 jours
- Les oligoéléments et vitaminothérapie.
- Conseil hygiénique et diététique.

Les images suivantes montrent les cas diagnostiqués dans notre étude



Observation 1



Observation 2



Observation 3



Observation 4



Observation 5



Observation 6



Obsevation 7



Observation 8



Observation 10



Observation 9



Observation 11



Résultats



Les 11 malades se répartissent en 8 garçons et 3 filles, dont l'âge varie entre 2 semaines et 10 ans. L'enquête familiale retrouve une consanguinité parentale dans tous les cas.

L'âge de début varie entre la période néonatale et 1 an.

L'atteinte cutanée est :

- Diffuses dans 6 cas
- Limitée aux extrémités et visage dans 2 cas
- Limitée aux paumes et plantes dans 2 cas
- Au niveau des extrémités et la région pré-tibiale dans 1 cas

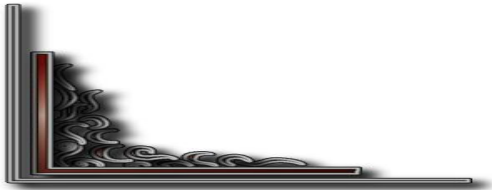
L'atteinte des muqueuses a été observée dans 3 cas avec hypoplasie dentaire dans 1 cas.

La cicatrisation était simple dans 6 cas, avec atrophie dans 2 cas, avec pigmentation dans 1 cas.

L'évolution s'est fait par poussées dans 8 cas, un seul cas est décédé et 2 cas sont perdus de vue.



Discussion



Les épidermolyses bulleuses chez l'enfant sont représentés essentiellement par les épidermolyses bulleuses héréditaires qui sont des génodermatoses transmises sur le mode autosomique dominant ou récessif ; caractérisées par une fragilité cutanée avec survenue de bulles cutanéomuqueuses et d'érosions faisant suite à des traumatismes minimes.

Les EB sont classées en trois types majeurs en fonction du niveau ultrastructural de clivage par rapport à la jonction dermo-épidermique (JDE): EB simple (intra-épidermique), EB jonctionnelle (au sein de la lamina lucida), EB dystrophique (sous la lamina densa).

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

Nous rapportons 11 observations d'EB dont 8 sont des EBS et 3 sont des EBJ ; on souligne les aspects épidémiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutifs et on les compare avec les cas rapportés dans la littérature.

Sur le plan **épidémiologique**, les EB sont des génodermatoses rares, touchent environ 1/ 20000 naissances avec sexe ratio identique, dans notre étude 8 cas sont de sexe masculin et 3 cas sont des filles.

Sur le plan **clinique**, L'EB est caractérisé par des lésions cutanées bulleuses et érosives dont la topographie varie selon le type de l'EB, l'atteinte des muqueuses et des phanères dépend aussi du type de l'atteinte.

Dans notre étude, 8 cas d'EBS simple sont décrites et 3 cas d'EBJ réparties en :

- 5 cas d'EBS de Koebner avec atteinte cutanée diffuse et respect des muqueuses.
- 2 cas d'EBS de weber-cockayne avec atteinte cutanée au niveau des paumes et des plantes et respect des muqueuses.
- 1 cas d'EBS de Dowling Meara avec atteinte cutanée diffuse et atteinte de la muqueuse buccale.
- 2 cas d'EBJ forme Herlitz avec atteinte cutanée diffuse et atteinte des muqueuses buccales et laryngés.
- 1 cas d'EBJ acrale avec atteinte des extrémités et de la région pré-tibiale et hypoplasie dentaire.

Sur le plan **paraclinique**, le diagnostic de l'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 c'est la microscopie électronique qui permet d'établir le diagnostic entre les différentes formes d'EB.

Sur le plan **thérapeutique**, il est nécessaire d'établir une étroite collaboration entre le médecin traitant, le diététicien, l'infirmier et le chirurgien dentiste. Il n'existe actuellement aucun moyen de modifier radicalement l'évolution spontanée des EB. Les mesures symptomatiques (antalgiques, soins locaux, suppléments alimentaires, antibiotique si surinfection.....), l'information détaillée sur la maladie, le soutien psychologiques des parents et de l'enfant sont d'importance considérable.

Dans notre étude, les 11 cas ont été traités selon le schéma décrit dans la littérature.

Sur le plan **évolutif**, l'évolution des épidermolyses bulleuses dépend des types et des formes d'atteintes et de la qualité des soins.

Dans les principaux sous-types d'EBS, une amélioration de la maladie dans le temps est fréquente.

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

Les EBD sont les formes de plus mauvais pronostic ; l'EBDR sévère généralisé évolue souvent vers le décès.

Dans notre étude, l'évolution des 11 cas est identique au profil évolutif décrit dans la littérature.



Conclusion



Les épidermolyses bulleuses chez l'enfant sont représentés essentiellement par les épidermolyses bulleuses héréditaires, des génodermatoses rares caractérisées par une fragilité de la cohésion de la peau et des muqueuses. Le clivage entre derme et épiderme est responsable de la formation de bulles, d'érosions et de plaies. Ce système de cohésion est un échafaudage complexe d'éléments ou protéines. Un défaut dans la fabrication de ces protéines peut être responsable d'épidermolyse bulleuse. Ces maladies génétiques sont transmises selon le mode autosomique dominant ou récessif.

La classification des épidermolyses bulleuses héréditaires repose sur le niveau de clivage à l'intérieur de la peau (schémas). La première étape du diagnostic clinique sera de déterminer ce niveau de clivage. Cette étape repose sur l'analyse histologique, immunohistologique et/ou par microscopie électronique d'une biopsie cutanée. Il est classique de distinguer :

- Les épidermolyses bulleuses épidermolytiques ou simples lorsque le niveau de clivage survient dans l'épiderme. Ce sont les plus fréquentes.
- Les épidermolyses bulleuses jonctionnelles lorsque le niveau de clivage survient à la jonction dermo-épidermique dans la membrane basale
- Les épidermolyses bulleuses dystrophiques dont le niveau de clivage est sous la membrane basale dans le derme.

L'épidermolyse bulleuse peut être acquise mais c'est extrêmement exceptionnel.

L'épidermolyse bulleuse se caractérise avant tout par une fragilité majeure de la peau et des muqueuses, se traduisant par des bulles rapidement suivies d'érosions post-bulleuses. On distingue des tableaux cliniques différents en fonction du type d'épidermolyse bulleuse.

Il n'existe actuellement aucun moyen de traiter la cause génétique de ces maladies, donc de modifier radicalement l'évolution spontanée de ces patients.

L'évolution des épidermolyses bulleuses dépend des types et des formes d'atteintes et de la qualité des soins. En plus des épidermolyses bulleuses dystrophiques récessives et certaines formes jonctionnelles (Herlitz) qui ont un mauvais pronostic, il faut leur ajouter la forme Dowling-Meara caractérisée par la sévérité de l'atteinte cutanée et la fréquence des surinfections pouvant engager le pronostic vital.



Résumé



Résumé :

Titre : evolution et pronostic des épidermolyses bulleuses chez l'enfant

Mots clé : épidermolyses bulleuses simples épidermolyses bulleuses jonctionnelles
épidermolyses bulleuses dystrophiques épidermolyses bulleuses acquises

Rapporteur : Pr Jabourik

Auteur : Aniss Regragui

Les épidermolyses bulleuses (EB) sont réparties en épidermolyses bulleuses héréditaires (EBH) et épidermolyses bulleuses acquises (EBA).

Les épidermolyses bulleuses héréditaires sont des génodermatoses rares, autosomiques dominantes ou récessives, impliquant les protéines de la cohésion dermoépidermique. Ainsi, selon le siège du clivage dans la membrane basale, on distingue les épidermolyses bulleuses simples (EBS), jonctionnelles (EBJ) et dystrophiques (EBD), chacune de ces formes comportant plusieurs sous-types de gravité variable d'autre part les épidermolyses bulleuses acquises touchent de façon extrêmement exceptionnel les enfants. Cliniquement, elles se manifestent par une fragilité cutanée extrême aboutissant à la formation de bulles et érosions post bulleuses disséminées. L'atteinte muqueuse et œsophagienne est plus ou moins sévère selon les types, avec parfois d'importantes conséquences nutritionnelles et un retard staturopondéral. Certains sous-types s'améliorent avec l'âge. Par contre, dans les formes les plus graves, le pronostic fonctionnel peut être sévère et le pronostic vital peut être engagé du fait de complications infectieuses, nutritionnelles ou de dégénérescences carcinomateuses. La prise en charge médicale et psychosociale doit être assurée par une équipe multidisciplinaire. Un diagnostic prénatal est possible, notamment dans les formes les plus sévères. A propos des 11 cas d'EBH diagnostiqués au service de pédiatrie médicale 4, nous avons essayés de les classifier selon les critères clinico-génétiques et évolutifs. Nous avons ainsi retenu 8 cas d'EBS et 3 cas d'EBJ.

Summary

Title: Evolution and prognosis of epidermolysis bullosa in childhood

Keywords: simplex epidermolysis bullosa junctional epidermolysis bullosa dystrophic epidermolysis bullosa acquired epidermolysis bullosa

Reporter: : Pr Jabourik

Author: Aniss Regragui

Epidermolysis bullosa are divided into hereditary and acquired epidermolysis bullosa.

Epidermolysis bullosa are rare autosomal dominant or recessive genodermatoses, resulting from mutations on dermo-epidermal junction protein genes. According to the level of the cleavage in the basal membrane zone, different types of epidermolysis bullosa, simplex, junctional and dystrophic epidermolysis bullosa are defined, each of these forms consisting in different subtypes of variable seriousness. The main clinical sign is an extreme skin fragility, leading to disseminated bullae and post-bullae erosions. Mucosal and oesophageal involvement may be severe with marked nutritional consequences and growth retardation. Some subtypes tend to improve with age. In contrast, in the most severe subtypes, functional prognosis is poor and life expectancy may be more or less rapidly altered by infectious, nutritional and carcinomatous complications. Medical, psychological and social management of these patients must be multidisciplinary. Antenatal diagnosis is possible, especially for the most severe forms of the disease. About 11 cases of EBH diagnosed in medical pediatric ward 4, we tried to classify them to the criteria clinico-genetic and evolutionary. We have selected 8 cases of EBS and 3 cases of EBJ.

ملخص

العنوان: تطور ومآل الانحلال الفقاعي عند الاطفال

الكلمات الأساسية: الانحلال الفقاعي البسيط، الانحلال الفقاعي الموصلي، الانحلال الفقاعي المختل
الانحلال الفقاعي المكتسب

من طرف: أنيس الرجراجي

تنقسم أمراض الانحلال الفقاعي إلى انحلال فقاعي وراثي وانحلال فقاعي مكتسب.

الانحلال الفقاعي الوراثي هي امراض جلدية وراثية، متحيزة أو سائدة غير مرتبطة بالجنس تتميز بتدخل بروتينات الربط. جلد، أدمة، وهكذا حسب موقع الاذابة على مستوى الجدار الاساسي للخلية، نميز بين الانحلال الفقاعي البسيط، الانحلال الفقاعي الموصلي، الانحلال الفقاعي المختل كل واحد من هذه الاشكال يتضمن عدة تحت - أنواع متفاوتة الخطورة. اما الانحلال الفقاعي المكتسب فلا يصيب الاطفال الا في حالات استثنائية.

سريريا، هذه الامراض تتميز بهشاشة جلدية قصوى تؤدي إلى تكون فقاعات وتآكلات ندىية منتشرة.

هذه الجروح لا تقتصر على الجلد بل تصيب كذلك المخاطات وجميع السطوح الظهارية، بما في ذلك الجهاز الهضمي وقد تتسبب بخلل في النمو أو في التغذية.

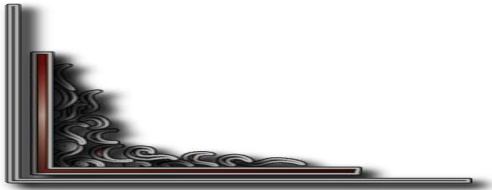
بعض الانواع الفرعية قد تتحسن مع تقدم السن وعلى العكس من ذلك فالاشكال الاكثر حدة تطوراتها خطيرة على المستوى الوظيفي بل وتهدد الحياة بسبب مضاعفات تعفننية، نقص التغذية وكذا التحولات السرطانية.

يجب توفير دعم طبي ونفسي من قبل فريق متعدد الاختصاصات.

اما فيما يخص الحالات الاحدى عشر التي تم تشخيصها في مصلحة طب الاطفال 4 فقد قمنا بتصنيفها وفقا لمعايير سريرية، جينية وتطورية وقد تحصلنا على 8 حالات من الانحلال الفقاعي البسيط و 3 حالات من الانحلال الفقاعي الموصلي.



Bibliographie



- [1] VarkiR, Sadouski S, Urhoj, Pfendner E, Epidermolysis bullosa Jmed Genet 2007; 44,181-92
- [2] Haute autorité de santé a propos des épidermolyses bulleuses héréditaires 2011
- [3] Annales de dermatologie et de vénérologie à propos des épidermolyses bulleuses acquises C Le Roux-Villet, C. Prost-Squarcioni 2011
- [4] Mckenna K E, Walsh MY, Bringham EA, Epidermolysis bullosa in Northern Ireland 1992
- [5] Fine JD Epidermolysis bullosa- Application of epidemiologic principals to the study of a group of rare diseases via disease registry. Dermatol clin 1995; 13: 659-670
- [6] Ortane JP, Menuguzzi G, Proteines et complexes hémidesmosomes-filaments d'ancrage et dermatose bulleuses acquises et héréditaires, Médecine thérapeutique 1999; 5: 663-8
- [7] Pullikan L, Uitto J. Mutation analysis and molecular genetics of epidermolysis Bullosa Matrix Biol 1999; 18 : 29-42
- [8] Gorden LD, Mclean WH. Human keratin diseases. Hereditary fragility of specific epithelial tissues. Exp. Dermatology 5: 297-307.

- [9] Irvine AD, Mclean WH. Human keratin diseases BR J Dermatol 1999, 140: 815-828.
- [10] Fushs E; Coulombe P; Cheng J; Chan Y, Hurton E, Syder A; Genetic basis of epidermolysis bullosa simplex and epidermolytic hyperkeratosis; J.invest Dermatol 1994; 103: 253-305
- [11] Uitto J, Pulkkinen, L smith FJ, Mclean WH. Plectin and human genetic disorders of the skin and muscle. The paradigm of epidermolysis Bullosa with muscular Dystrophy Exp Dermatol 1996; 5: 237-246
- [12] Marin kovich MP. Update on inherited Bullosa dermatoses Dermatol clin 1999; 17: 473-485
- [13] Pulkkinen L Uitto J. Hemidesmosal variants of epidermolysis Bullosa. Mutations in the alpha6 Béta4 and 180 XD Exp Dermatol 1998; 7: 46-64
- [14] Zilliken D; Giudice GP. BP 180/ type XVII collagen. Itssole in acquired and inherited disorders of Dermal epidermal junction 1999; 291: 187-194
- [15] Darling TN, Bauer JW, Hinter H, Yancey KB, Generalized atrophic benign epidermolysis Bullosa. Adv Dermatol 1997, 13: 87-119

- [16] Pulkkinen L; Kimanis V E; Xu Y; Spanou E N; Mclean W H
Homozygous alpha 6 integrin mutation in junctional epidermolysis
bullosa with congenital duodenal atresia . Hum Mol Genetic 1997;
6 669-674

- [17] Vidal f, Aberdam D, Miquel C, Christiano M, Pulkkinen L, Uitto J, et
al. integrin beta 4 mutations associated with junctional epidermolysis
bullosa with pyloric atresia. Nat Genetic 1995; 10: 229-244

- [18] Jonkman MF hereditary skin diseases of hemidesmosomes . J
Dermatol Sci 1999; 20: 103-121

- [19] Ashton GH, Mellerio JE, Dunnill MG, Pulkkinen L, recurrent laminin
mutation in British patients with lethal junctional epidermolysis
bullosa: evidence for a mutational

- [20] Kivirikko S, Mcgreath J A, Pulkkinen L, Uitto J, Christiano MAM,.
Mutational hotspots in the lamB3 gene in the lethal type of junctional
epidermolysis bullosa. Hum mol Genet 1996; 5: 231-237

- [21] Christiano AM, Uitto J. DNA Molecular complexity of the cutaneous
basement membrane zone. Revelations from the paradigms of
epidermolysis bullosa. Exp Dermatol 1996; 5: 1-11

- [22] Parente MG, Chung LC, Rynnanen J, Woodley DT, Wynn KC, Bauer EA, et al. type of collagen VII: cDNA cloning and chromosomal mapping of the gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88 6931-6935

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

- [24] Meckenbec S, Hammami-hausali N, Hopfner B, Schuman H, Kramer A. Clustering of COL7A1 mutations in exon 73: implications for mutation analysis in dystrophic epidermolysis bulmlosa. *J invest Dermatol* 1999; 112:398-400

- [25] Christiano AM, Uitto J. Molecular basis for the dystrophic forms of epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen gene. *Arch Dermatol Res* 1994; 287: 16-22

- [26] Le Roux-Villet, C. Prost-Squarcioni L'EPIDERMOLYSE BULLEUSE ACQUISE : REVUE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE POUR L'ELABORATION DES RECOMMANDATIONS SUR SON DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE DES SOINS. *Annals de dermatologie* 2011.

- [27] Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cacht S, Deleoz J, Genetourinary Cpc of inherited Eb: Experience of the national epidermolysis bullosa registry and review of the literature urol 2004 172: 2040-4
- [28] étude a propos des épidermolyses bulleuses URGO 2010
- [29] Fine JD, Eady R A, Bauer JW... the classification of inherited epidermolysis bullosa: Report of the third intrnational consensus . Dermatol 2008; 58: 931-5.
- [30] Mitsushashi Y, Hashimoto I Genetic abnormalities and clinical classification of epidermolysis Bullosa. Arch Dermatol Res 2003, 295: 529_533
- [31] Pulkkinen I, Uitto J. Mutation of analysis and molecular genetics of epidermolysis bullosa
- [32] Bruckner- Tuderman L, Schnyder UW, Bararn R, Nail changes in épidermolysis bullosa: clinical and pathogenetic considerations. Br Dermatol 1995; 132:339-344.
- [33] Coleman R, Harper JI, Lake BD. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. Br J Dermatol 1993; 128: 679-685

- [34] Combemale P, Kanitakis J. Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. Case report and review of the literature. *Dermatology* 1994; 189: 173_178.
- [35] Fine JD, Bauer EA, Briggaman EA, Carter DM, Eady RA, Eastlly NB, et al. revised clinical and laboratory criteria for subtypes of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 119-135.
- [36] Shimizu H, Takizaya Y, Hashisuka H, Murata S, Kawai M, et al. epidermolysis bullosa simplex associated with muscular dystrophy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 950-956.
- [37] Fine JD, Johnson I, Wight T, Epidermolysis bullosa superficialis. *Arch Dermatol*; 125: 633-638.
- [38] Nielson PG, Sjolund E. Epidermolysis bullosa simplex localisata associated with anodontia, hair and nail disorders: a new syndrome. *Acta derm Venerol* 1985; 65: 526-530.
- [39] Koss-Harness D, Jahnsen FL, Wiche G, Soyland E, Brandtzaeg P, Gedde-Dahl T Jr. Plectin abnormality in EBS Onga; *Exp Dermatol* 1997; 6: 41-48.
- [40] Olaisen B, Gedde-Dahl T jr. GPT: EBS Onga linkage in man. *Hum Hered* 1973; 23: 189-196.

- [41] Darling TN, Bauer JW, Hintner H, Yancey KB. Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Adv Dermatol* 1997; 13: 87-119.
- [42] Lepinard C, Descamps P, Meneguezzi G, Blanchet-Bardon C, Germain DP, Larget-Piet L, et al. Prenatal diagnosis of pyloric atresia-junctional epidermolysis bullosa syndrome in a fetus not know to be a risk. *Prenat Diagn* 2000; 20: 70-75.
- [43] Mallipeddi R, Bleck O, Mellerio JE, Ashton GH, Eady RA, McGrath JA. Dilemmas in distinguishing between dominant and recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2003; 149: 810-8.
- [44] McGrath JA, Ishida-Yamamoto A, O'Grady A, Leigh IM, Eady RA. Structural variations in anchoring fibrils in dystrophic epidermolysis bullosa: correlation with type VII collagen expression. *J Invest Dermatol* 1993;100: 366-72.
- [45] Horn HM, Tidman MJ. The clinical spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2002; 146: 267-74.
- [46] Drera B, Castiglia D, Zoppi N, Gardella R, Tadini G, Floriddia G. Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa in Italy: clinical and molecular characterization. *Clin Genet* 2006; 70: 339-47.

- [47] van den Akker PC, van Essen AJ, Kraak MM, Meijer R, Nijenhuis M, Meijer G, et al. Long-term follow-up of patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa in the Netherlands: expansion of the mutation database and unusual phenotype-genotype correlations. *J Dermatol Sci* 2009; 56: 9-18.
- [48] Dang N, Murrel DF. Mutation analysis and characterization of COL7A1 mutations in dystrophic epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol* 2008; 17: 553-68.
- [49] Shimizu H, Hammami-Hauasli N, Hatta N, Nishikawa T, Bruckner-Tuderman L. Compound heterozygosity for silent and dominant glycine substitution mutations in COL7A1 leads to a marked transient intracytoplasmic retention of procollagen VII and a moderately severe dystrophic epidermolysis bullosa phenotype. *J Invest Dermatol* 1999; 113:419-21.
- [50] Hammami-Hauasli N, Raghunath M, Kuster W, Bruckner-Tuderman L. Transient bullous dermolysis of the newborn associated with compound heterozygosity for recessive and dominant COL7A1 mutations. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 1214-9.
- [51] Gardella R, Castiglia D, Posteraro P, Bernardini S, Zoppi N, Paradisi M, et al. Genotype phenotype correlation in Italian patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1456-62.

- [52] van den Akker PC, van Essen AJ, Kraak MM, Meijer R, Nijenhuis M, Meijer G, et al. Long-term follow-up of patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa in the Netherlands: expansion of the mutation database and unusual phenotype-genotype correlations. *J Dermatol Sci* 2009; 56: 9-18

- [53] Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, Deleoz J, et al. Pseudosyndactyly and musculoskeletal contractures in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry, 1986-2002. *J Hand Surg Br* 2005; 30:14-22.

- [54] 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: 1051-66.

- [55] Petronius D, Bergman R, Ben Izhak O, Leiba R, Sprecher E. A comparative study of immunohistochemistry and electron microscopy used in the diagnosis of epidermolysis bullosa. *Am J Dermatopathol* 2003; 25: 198-203.

- [56] Leigh IM, Eady RAJ, Heagerty AHM, Purkis P, Whitehead PA, Burgeson RA. Type VII collagen is a normal component of epidermal basement membrane which shows altered expression in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 639-42.

- [57] Kern JS, Kohlhase J, Bruckner-Tuderman L, Has C. Expanding the COL7A1 mutation database: novel and recurrent mutations and unusual genotype-phenotype constellations in 41 patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1006-12.

- [58] Dang N, Klingberg S, Marr P, Murrell DF. Review of collagen VII sequence variants found in Australasian patients with dystrophic epidermolysis bullosa reveals nine novel COL7A1 variants. *J Dermatol Sci* 2007; 46:169-78.

- [59] Holbrook KA, Smith L T, Elias S. Prenatal diagnosis of genetic skin disease using fetal skin biopsy samples. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1437-1454.

- [60] Christiano AM, Uitto J. DNA-based prenatal diagnosis of heritable skin diseases. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1455-1459.

- [61] Shimizu H, Suzoromi K. Prenatal diagnosis as a test for genodermatoses: its past, present and future. *J Dermatol Sci* 1999; 19: 1-8.

- [62] Mcgreath JA, Handyside AH. Preimplantation genetic diagnosis of severe inherited skin diseases. *Exp Dermatol* 1998; 7: 65_72.

- [63] Lepinard C, Descamps P, Meneguzzi G, Blanchet-Bardon C, Germain DP, Larget-Piet L, et al. Prenatal diagnosis of pyloric atresia EBJ in a fetus not known to be a risk. *Prenat Diagn* 2000; 20: 70-75.

- [64] 64: Bass HN, Miranda C, Oei R, Crandall BF. Association of generalized dystrophic epidermolysis bullosa with positive acetylcholinesterase and markedly elevated maternal serum and amniotic fluid alpha-fetoprotein. 1993; 13:55-59.

- [65] Drugan A, Vadas A, Sujov P, dystrophic EB, Fetal diagn ther 1995; 10: 37-40

- [66] Venencie PY, Devictor D. Bulles du nouveau ne. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:957-64.

- [67] Eady RAJ, Fine JD. Epidermolysis bullosa. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Gri0ffiths C, editors. *Textbook of Dermatology*. p 40.1-40.32 . 2004 .

- [68] Denyer JE. Wound management for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010;28:257-64.

- [69] Blanchet-Bardon C, Bohbot S. Using Urgotul dressing for the management of epidermolysis bullosa skin lesions. *J Wound Care* 2005;14:490-1, 494-6.

- [70] De Raeve L, Ramet J, Danschutter D, Roseeuw D. PEC des épidermolyses bulleuses congénital. *Ann Dermatol Vénérol* 1998; 125: 743-747.
- [71] Wright JT, Fine JD, Johnson L. hereditary epidermolysis bullosa: oral manifestations and dental management. *Pediatr Dent* 1993; 15: 242-248.
- [72] Dunnill MG, Eady RA. The management of dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 179-188.
- [73] Lin AN, Latef F, Kelly R, Rothaus KO, Carter DM. Anesthetic management in epidermolysis bullosa : Review of 129 anesthetic episodes in 32 patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 412-416.
- [74] Titeux M, Pendaries V, Hovnanian A. Gene therapy of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28:361-6.
- [75] Chen M, Kasahara N, Keene DR, Chan L, Hoeffler WK, Finlay D, et al. Restoration of type VII collagen expression and function in dystrophic epidermolysis bullosa. *Nat Genet* 2002; 32:670-5.
- [76] Ortiz-Urda S, Thyagarajan B, Keene DR, Lin Q, Fang M, Calos MP, et al. Stable nonviral genetic correction of inherited human skin disease. *Nat Med* 2002; 10:1166-70.

- [77] Goto M, Sawamura D, Ito K, Abe M, Nishie W, Sakai K, et al. Fibroblasts show more potential as target cells than keratinocytes in COL7A1 gene therapy of dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2006; 126:766-72.
- [78] Meneguzzi G, Ortonne JP. La thérapie génique des epidermolyses bulleuses héréditaires: principes et perspectives. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:329-32.
- [79] Chen M, Woodley DT. Fibroblasts as target cells for DEB gene therapy. *J Invest Dermatol* 2006; 126:708-10.
- [80] Woodley DT, Krueger GG, Jorgensen CM, Fairley JA, Atha T, Huang Y. Normal and gene-corrected dystrophic epidermolysis bullosa fibroblasts alone can produce type VII collagen at the basement membrane zone. *J Invest Dermatol* 2003;121:1021-8.
- [81] Sawamura D, Mc Millian JR, Akiyama M, Shimizu H. Epidermolysis bullosa: directions for future research and new challenges for treatment. *Arch Dermatol Res* 2003; 295: S34-42.
- [82] Ryynanen J, Sollberg S, Parente MG, Chung LC, Christiano AM, Uitto J. Type VII collagen gene expression by cultured human cells and in fetal skin. Abundant mRNA and protein levels in epidermal keratinocytes. *J Clin Invest* 1992; 89:163-8.

- [83] 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* 2006; 12:1397-402.
- [84] Sawamura D, Mc Millian JR, Akiyama M, Shimizu H. Epidermolysis bullosa: directions for future research and new challenges for treatment. *Arch Dermatol Res* 2003; 295: S34-42.
- [85] Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 203-11.
- [86] Dammak A, Zribi J, Boudaya S, Mseddi M, Meziou AJ, Masmoudi A, et al. Squamous cell carcinoma complicating recessive dystrophic epidermolysis bullosa-Hallopeau-Siemens: a report of four cases. *Int J Dermatol* 2009; 48: 588-91.
- [87] Kawasaki H, Sawamura D, Iwao F, Kikuchi T, Nakamura H, Okubo S, et al. Squamous cell carcinoma developing in a 12-year-old boy with non Hallopeau-Siemens recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1047-50.
- [88] Mallipeddi R. Epidermolysis bullosa and cancer. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 612-23.

- [89] Bosch RJ, Gallardo MA, Ruiz Del Portal G, Sanchez P, Arce MF, Herrera E. Squamous cell carcinoma secondary to recessive dystrophic epidermolysis bullosa: report of eight tumors in four patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 13: 198-204.

- [90] Csikos M, Orosz Z, Bottlik G, Szocs H, Szalai Z, Rozgonyi Z, et al. Dystrophic epidermolysis bullosa complicated by cutaneous squamous cell carcinoma and pulmonary and renal amyloidosis. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:163-6.

- [91] Suss A, Sticherling M, Volz A, Frank R, Rudolph KD, Simon JC. Large metastasizing squamous cell carcinoma in epidermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:539-41.

- [92] Eady RAJ, Fine JD. Epidermolysis bullosa. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Textbook of Dermatology*. p 40.1-40.32 . 2004.

- [93] van den Akker PC, van Essen AJ, Kraak MM, Meijer R, Nijenhuis M, Meijer G, et al. Long-term follow-up of patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa in the Netherlands: expansion of the mutation database and unusual phenotype-genotype correlations. *J Dermatol Sci* 2009; 56: 9-18.

- [94] Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, Deleoz J, et al. Pseudosyndactyly and musculoskeletal contractures in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry, 1986-2002. *J Hand Surg Br* 2005; 30: 14-22.
- [95] Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 931-5.
- [96] Terrill PJ, Mayou BJ, Pemberton J. Experience in the surgical management of the hand in dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Plast Surg* 1992; 45: 435-42.
- [97] Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 147-58.
- [98] Mortell AE, Azizkhan RG. Epidermolysis bullosa: management of esophageal strictures and enteric access by gastrostomy. *Dermatol Clin* 2010; 28: 311-8.
- [99] Birge K. Nutrition management of patients with epidermolysis bullosa. *J Am Diet Assoc* 1995; 95: 575-9.

- [100] Ingen-Housz-Oro S, Blanchet-Bardon C, Vrillat M, Dubertret L. Vitamin and trace metal levels in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18:649-53.
- [101] Gruskay DM. Nutritional management in the child with epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1998; 124:760-1.
- [102] Haynes L. Nutrition for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010;28:289- 301.
- [103] Haynes L, Atherton DJ, Ade-Ajayi N, Wheeler R, Kiely EM. Gastrostomy and growth in dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 1996;134:872-9.
- [104] Atherton DJ, Cox I, Hann I. Intravenous iron (III) hydroxide-sucrose complex for anaemia in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 1999; 140: 773.
- [105] Bourke JF, Browne G, Gaffney EF, Young M. Fatal systemic amyloidosis (AA type) in two sisters with dystrophic epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 370-2.
- [106] Kaneko K, Kakuta M, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro T, Ogawa H, et al. Renal amyloidosis in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatology* 2000; 200: 209-12.

- [107] Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, DeLeoz J, et al. Genitourinary complications of inherited epidermolysis bullosa (EB): experience of the national epidermolysis bullosa registry and review of the literature. *J Urol* 2004; 172: 2040-4.
- [108] Fine JD, Hall M, Weiner M, Li KP, Suchindran C. The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2008; 159: 677-682.
- [109] Horn HM, Tidman MJ. The clinical spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2002; 146: 267-74.
- [110] Dunnill MG, Eady RA. The management of dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:179-188.
- [111] Deplus S, Bremond-Gignac D, Blanchet-Bardon C, Febraro JL, Gaudric A. Revue des complications ophtalmologiques des epidermolyses bulleuses hereditaires. *J Fr Ophtalmol* 1999; 22: 760-65.
- [112] Tong L, Hodgkins PR, Denyer J, Brosnahan D, Harper J, Russell-Eggitt I, et al . The eye in epidermolysis bullosa. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 323-6.

- [113] Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, Deleoz J, et al. Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Am J Ophthalmol* 2004;138:254-62.
- [114] Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Kondo S. Osteoporosis in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 1999; 141: 934-5.
- [115] Oliveira TM, Sakai VT, Candido LA, Silva SM, Machado MA. Clinical management for epidermolysis bullosa dystrophica. *J Appl Oral Sci* 2008; 16: 81-5.
- [116] Wright JT, Fine JD, Johnson L. Dental caries risk in hereditary epidermolysis bullosa. *Pediatr Dent* 1994;16:427-32.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأبأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأبأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأبأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأبأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأبأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

تطور ومآل الانحلال الفقاعي الجلدي عند الأطفال
(بصدد 11 حالة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد : أنيس الرجراجي

المزاد في: 22 يناير 1986 بالرباط

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الانحلال الفقاعي البسيط – الانحلال الفقاعي الموصلي –
الانحلال الفقاعي المختل – الانحلال الفقاعي المكتسب.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: عبد العالي بنتهييلة

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: فاطمة جابوريك

أستاذة في طب الأطفال

السيد: التهامي بنوشان

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: فاطمة المنصوري

أستاذة في التشريح الدقيق