

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

ANNEE: 2015

THESE N°: 06

DERMATITE HERPETIFORME
ET MALADIE COELIAQUE
A PROPOS D'UN CAS CLINIQUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Chaymâ EL JEMLI
Née le 01 Mars 1989 à Kénitra

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS CLES : Dermatite Herpétiforme – Etiopathogénie – Manifestations cliniques –
Conduite thérapeutique.

JURY

Mr. A. BENTAHILA
Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. F. JABOUIRIK
Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. F. MANSOURI
Professeur d'Anatomie Pathologique

Mme. S. EL HAMZAOUI
Professeur de Microbiologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

اللَّهُ
صَادِقٌ
الْعَظِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31





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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur 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
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
Pr. BENSALD Younes Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria Gastro-Entérologie

Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation- *Doyen de FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- *Dir. du Centre National PI*
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha

Radiothérapie
Biophysique

Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale – *Directeur CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie-*Inspecteur du S*
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation *Dir.HMIM*
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie-*Directeur ERSM*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan Chirurgie Générale
 Pr. GAOUZI Ahmed Pédiatrie
 Pr. MAHFOUDI M'barek* Radiologie
 Pr. MOHAMMADI Mohamed Médecine Interne
 Pr. OUADGHIRI Mohamed Traumatologie-Orthopédie
 Pr. OUZEDDOUN Naima Néphrologie
 Pr. ZBIR EL Mehdi* Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan Gynécologie-Obstétrique
 Pr. BEN SLIMANE Lounis Urologie
 Pr. BIROUK Nazha Neurologie
 Pr. CHAOUIR Souad* Radiologie
 Pr. ERREIMI Naima Pédiatrie
 Pr. FELLAT Nadia Cardiologie
 Pr. HAIMEUR Charki* Anesthésie Réanimation
 Pr. KADDOURI Noureddine Chirurgie Pédiatrique
 Pr. KOUTANI Abdellatif Urologie
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid Chirurgie Générale
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ Pédiatrie
 Pr. OUAHABI Hamid* Neurologie
 Pr. TAOUFIQ Jallal Psychiatrie
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA Gastro-Entérologie
 Pr. BENOMAR ALI Neurologie *DOYEN Abulcassis*
 Pr. BOUGTAB Abdesslam Chirurgie Générale
 Pr. ER RIHANI Hassan Oncologie Médicale
 Pr. EZZAITOUNI Fatima Néphrologie
 Pr. LAZRAK Khalid * Traumatologie Orthopédie
 Pr. BENKIRANE Majid* Hématologie
 Pr. KHATOURI ALI* Cardiologie
 Pr. LABRAIMI Ahmed* Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed* Pneumophtisiologie
 Pr. AIT OUAMAR Hassan Pédiatrie
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd Pédiatrie
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale
 Pr. EL FIOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim* Neurochirurgie
 Pr. ISMAILI Hassane* Traumatologie Orthopédie
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* Anesthésie-Réanimation
 Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia Neurologie
 Pr. AIT OURHROUI Mohamed Dermatologie
 Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
 Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
 Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELLAH *

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *

Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie

Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *

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

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie

Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie

Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AMMAR Haddou *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha *
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Décembre 2007

Pr DOUHAL ABDERRAHMAN

Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham *
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie

Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

Anesthésie réanimation
Médecine Interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro Entérologie
Anatomie Pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BELAIZI Mohamed *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal *
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID SAMIR
Pr. AIT EL CADI MINA
Pr. AMRANI HANCI LAILA
Pr. AMOR MOURAD
Pr. AWAB ALMAHDI
Pr. BELAYACHI JIHANE

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale

Pr.BELKHADIR ZAKARIA HOUSSAIN
 Pr.BENCHEKROUN LAILA
 Pr.BENKIRANE SOUAD
 Pr.BENNANA AHMED*
 Pr.BENSEFFAJ NADIA
 Pr.BENSGHIR MUSTAPHA *
 Pr.BENYAHIA MOHAMMED *
 Pr.BOUATIA MUSTAPHA
 Pr.BOUABID AHMED SALIM*
 Pr.BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr.CHAIB ALI *
 Pr.DENDANE TAREK
 Pr.DINI NOUZHA *
 Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI MOHAMED ALI
 Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI NAJWA
 Pr.ELFATEMI NIZARE
 Pr.EL GUERROUJ Hasnae
 Pr.EL HARTI JAOUAD
 Pr.EL JAOUDI RACHID *
 Pr.EL KABABRI MARIA
 Pr.EL KHANNOUSSI BASMA
 Pr.EL KHLOUFI SAMIR
 Pr.EL KORAICHI ALAE
 Pr.EN-NOUALI HASSANE *
 Pr.ERRGUIG LAILA
 Pr.FIKRI MERYIM
 Pr.GHANIMI ZINEB
 Pr.GHFIR IMADE
 Pr.IMANE ZINEB
 Pr.IRAQI HIND
 Pr.KABBAJ HAKIMA
 Pr.KADIRI MOHAMED *
 Pr.LATIB RACHIDA
 Pr.MAAMAR MOUNA FATIMA ZAHRA
 Pr.MEDDAH BOUCHRA
 Pr.MELHAOUI ADYL
 Pr.MRABTI HIND
 Pr.NEJJARI RACHID
 Pr.OUBEJJA HOUDA
 Pr.OUKABLI MOHAMED *
 Pr.RAHALI YOUNES
 Pr.RATBI ILHAM
 Pr.RAHMANI MOUNIA
 Pr.REDA KARIM *
 Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN HANAN
 Pr.ROSTOM SAMIRA
 Pr.ROUAS LAMIAA
 Pr.ROUIBAA FEDOUA *
 Pr.SALIHOUN MOUNA
 Pr.SAYAH ROCHDE
 Pr.SEDDIK HASSAN *

Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métabolique
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie

Pr.ZERHOUNI HICHAM
Pr.ZINE ALI *

Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *
Pr.GHOUNDALE OMAR *
Pr.ZYANI MOHAMMED*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-facial
Urologie
Médecine Interne

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMMAMOUCHI Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 07/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines

Chief de Service des Ressources
Humaines
RABAT
Abdelilah KHALED



Dédicace

A ma chère mère Malika

Pour l'affection, la tendresse et l'amour dont tu m'a toujours entouré, 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 mon cher père Mohammed

Tu m'as toujours incité à étudier et à aller à l'avant.

Grâce à ta bienveillance, à ton encouragement et à ta générosité, j'ai pu terminer mes études dans l'enthousiasme. Toutes les encres du monde ne me suffisent pour t'exprimer mon immense gratitude.

Que ce travail puisse être le résultat de tes efforts et de tes sacrifices.

Puisse le bon dieu te protéger et t'accorder longue vie.

A Mes frères Zahid et Ibrahim

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

A ma grand-mère

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout
l'amour que je vous dois.*

Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.

A la mémoire de mes grands- parents

*J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour
mémorable.*

*Que la clémence de dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise
vos âmes.*



A tous les membres de ma grande famille.

A tous mes amis et camarades de promotion

***Sanae, Soumiya, Nadia, Manal, Ouiam, Wilfried, Meryeme, Asmae,
Siham, Rababe***

A tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail.



Remerciements

A Notre Maître et Président de Thèse
Monsieur le Professeur A.BENTAHILA
Professeur de Pédiatrie

*Vous avez aimablement accepté de présider le jury de cette thèse,
nous en sommes touchés.*

*Lors de nos années d'études universitaires, nous avons eu la chance
de compter parmi vos étudiants ; nous avons ainsi pu apprécier la clarté
et la précision de l'enseignement que vous nous avez dispensé.*

*Avec tout le respect que nous vous devons, veuillez trouvez ici,
l'expression de notre profond respect et nos vifs remerciements.*

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Madame le Professeur F.JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Pour vos propositions judicieuses, inhérentes au choix du sujet de cette thèse.

Pour les efforts inlassables que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré.

Pour votre douceur, votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce travail. Veuillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de mon profond respect.

A Notre Maître et Juge de Thèse
Madame le Professeur F.MANSOURI
Professeur d'Anatomie-Pathologique

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de siéger
parmi notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre estime et notre
considération.*

A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame le Professeur S.EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Nous avons été touchés par la grande amabilité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans notre jury.

Cet honneur que vous nous faites est pour nous l'occasion de vous témoigner respect et considération.

Soyez assuré de nos remerciements sincères.



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	3
HISTOLOGIE	7
I. Rappel embryologique.....	8
II. Histologie de la peau normale :	10
1. L'épiderme :.....	12
a. Les kératinocytes	12
b. Les mélanocytes	18
c. Les cellules de Langerhans	20
d. Les cellules de Merkel	21
2. Jonction dermoépidermique (JDE) :.....	22
3. Derme :	25
a. Organisation architecturale	26
b. Le réseau élastique du derme	29
c. Les fibres dites « de collagène » et dites « de réticuline»	29
d. Les cellules du derme	30
e. La substance fondamentale du derme	31
f. Les autres éléments constitutifs du derme.....	31
4. L'hypoderme.....	31
a. Lobules graisseux :	32
b. Septums interlobulaires :.....	32
5. Vascularisation du derme et de l'hypoderme:.....	33
6. Annexes cutanées :	34
OBSERVATION: CAS CLINIQUE.....	36
ETIOPATHOGENIE	55
I. Prédisposition génétique et rôle de l'antigène d'histocompatibilité HLA :.....	56
II. La transglutaminase épidermique TGE, cible antigénique de la dermatite herpétiforme :....	57
III. Lien entre DH et MC :	62
IV. Chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles médié par les IgA et cascade inflammatoire :	64
EPIDEMIOLOGIE	66
I. Fréquence :.....	67

II.	Age :	68
III.	Sexe :	68
IV.	Origine ethnique :	68
V.	Génétique :	69
CLINIQUE		70
I.	L'atteinte cutanée :	71
II.	L'atteinte muqueuse et bucco-dentaire :	78
III.	Les présentations inhabituelles de la DH :	79
a.	Le purpura palmo-plantaire:	79
b.	Eruption inflammatoire non prurigineuse :	82
c.	Eruption prurigineuse polymorphe et étendue :	84
IV.	Les associations :	86
a.	l'entéropathie sensible au gluten :	86
b.	les maladies auto-immunes :	87
c.	Troubles neurologiques :	88
EXAMENS PARACLINIQUES		90
1.	L'examen histologique d'une biopsie cutanée :	91
2.	L'immunofluorescence directe (IFD):	96
3.	Microscopie électronique :	100
4.	Immunomicroscopie électronique (IME) :	100
5.	Immunotransfert :	100
6.	Diagnostic sérologique :	100
7.	l'étude génétique :	106
8.	Exploration de l'entéropathie au gluten :	106
9.	L'endoscopie oeso-gastroduodénale :	107
10.	Autres examens :	108
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL		109
TRAITEMENT		112
I.	Dapsone (Disulone®) :	113
1.	Histoire de la dapsone :	113
2.	Présentation :	114
3.	Pharmacodynamie :	114

4.	Pharmacocinétique :	115
5.	Interactions médicamenteuses :	117
6.	Effets secondaires :	118
a.	pharmacologiques :	118
b.	idiosyncrasiques :	120
7.	Contre-indications :	124
8.	Surdosage :	125
9.	modalités thérapeutiques :	126
10.	Conduite du traitement :	127
a.	Bilan préthérapeutique :	127
b.	Surveillance de la tolérance :	127
II.	Sulfasalazine et sulfaméthoxypyridazine :	129
1.	Contre-indications :	129
2.	Effets indésirables :	130
3.	Surveillance de la tolérance :	130
III.	Régime sans gluten :	130
IV.	Autres :	133
EVOLUTION ET SURVEILLANCE		135
PRONOSTIC		138
DISCUSSION		143
CONCLUSION		147
RESUMES		150
REFERENCES		154

Abréviations

DH : dermatite herpétifore

MC : maladie coeliaque

DBAI : dermatose bulleuse auto-immune

JDE : jonction dermo-épidermique

TGT : transglutaminase tissulaire

TGE : transglutaminase épidermique

Tgl : transglutaminase

EHG : entéropathies d'hypersensibilité au gluten

IFD : immunofluorescence directe

IME : Immunomicroscopie électronique

IFI : immunofluorescence indirecte

RGS : régime sans gluten



INTRODUCTION

La dermatite herpétiforme (DH) est une dermatose bulleuse auto-immune (DBAI) sous-épidermique acquise, et chronique, d'origine multifactorielle, associée à une réaction immuno-allergique aux antigènes du gluten.

Sa prédisposition immunogénétique et l'association à la maladie coeliaque en font une entité à part au sein des DBAI.

Conséquence directe de l'intolérance au gluten, la DH et la maladie coeliaque ont des autoantigènes cibles communs, appartenant à la famille des transglutaminases.

La dermatite herpétiforme peut apparaître à tout âge, se manifestant par une éruption très prurigineuse de petites vésicules siégeant préférentiellement sur les faces d'extension des épaules, des avant-bras, sur les coudes, les genoux et les fesses.

Des signes digestifs patents de maladie coeliaque sont présents dans 15% des cas.

Le diagnostic est confirmé par l'immunofluorescence directe qui montre des dépôts granuleux d'IgA +/- C3 au sommet des papilles dermiques.

Le régime sans gluten demeure la pierre angulaire du traitement, tandis que la dapsons permet d'accélérer la disparition des lésions cutanées et du prurit.

A decorative frame with a dark red border and a white inner border. The frame is open on the top and right sides. The bottom-left corner features a decorative scrollwork pattern. The word *HISTORIQUE* is centered within the frame in a bold, dark red, italicized serif font.

HISTORIQUE

- ❖ En 1884, le terme « dermatite herpétiforme » a été proposé pour la première fois par Dr Louis Dühring, en Philadelphie aux Etats-Unis (1). Il avait décrit cette pathologie caractérisée cliniquement par des lésions cutanées polymorphes, très prurigineuses, typiquement groupées en bouquets herpétiformes, et d'évolution chronique.
- ❖ En 1888, Brocq a décrit des lésions cutanées similaires diagnostiquées comme «dermatite prurigineuse polymorphe", mais après avoir examiné le rapport de Dühring, il a admis que c'était la même pathologie. Par conséquent, «la maladie de Dühring-Brocq» est maintenant utilisée comme synonyme de la DH.
- ❖ En 1940, Costello a décrit pour la première fois l'efficacité de sulfapyridine chez un patient avec cette dermatose (2).
- ❖ En 1966, Marks et al ont noté l'association entre la DH et la maladie coeliaque (3), en montrant que 70% des patients atteints de DH avaient une entéropathie asymptomatique sur la biopsie jéjunale. Ensuite, il a été montré que cette entéropathie a été provoquée par le gluten de blé (Fry et al. 1969), et qu'une stricte observance à un régime sans gluten améliore les lésions cutanées et intestinales (Fry et al. 1973, Reunala et al. 1977).
- ❖ En 1972, la DH et la MC sont avérées associées à certains haplotypes HLA (Katz et al). Presque tous les patients expriment HLA-DQ2 ou HLA-DQ8.
- ❖ En 1967, Un grand progrès suite à la découverte par Cormane (4) des dépôts d'immunoglobulines au niveau de la jonction dermo-épidermique chez les patients atteints de DH.

- ❖ Deux ans après, Van Der Meer (1969) a identifié cette immunoglobuline par IgA (5), suggérant ainsi l'intervention de mécanismes d'auto-immunité, ce qui a permis de différencier la dermatite herpétiforme des autres dermatoses bulleuses auto-immunes comme la pemphigoïde.
- ❖ En 1979, Chorzelski et ses collègues ont pu différencier grâce à la technique d'immunofluorescence entre Dermatose à IgA linéaire caractérisée par des dépôts linéaires d'IgA à la jonction dermo-épidermique, et DH caractérisée par des dépôts granulaires d'IgA (6). Par la suite, il est devenu évident que les deux maladies ont un profil immunogénétique différent et que la dermatose à IgA linéaire n'est pas associée à des modifications gastro-intestinales.

Tableau 1 : les différentes étapes des études de la dermatite herpétiforme

Duhring, 1884	Description clinique et désignation de la DH
Costello, 1940	Première utilisation des sulfamides dans le traitement
Marks et al., 1966	Association de la DH et la maladie coeliaque
Cormane, 1967	Dépôts des immunoglobulines au niveau de la jonction dermo-épidermique (JDE)
van der Meer, 1969	Dépôts d'IgA granulaires au niveau de la JDE
Chorzelski et al., 1979	Différenciation entre DH et la dermatose à IgA linéaire
Chorzelski et al., 1983 (7)	Détection des anticorps IgA anti-endomysium
Dieterich et al., 1997 (8)	Identification de la transglutaminase tissulaire comme l'auto antigène de l'anticorps anti-endomysium
Sárdy et al., 2002 (9)	Identification de la transglutaminase épidermique comme auto-antigène

A decorative frame with a dark red border and a white inner border. The frame is L-shaped, with the top and right sides being solid lines, and the bottom side featuring a decorative, swirling pattern in the lower-left corner. The word *HISTOLOGIE* is centered within the frame in a bold, dark red, italicized serif font.

HISTOLOGIE

I. Rappel embryologique (10) :

La peau a une origine double, ectoblastique et mésoblastique. A la fin de la gastrulation, à la troisième semaine du développement, on distingue trois feuillets :

- ✓ le neurectoblaste superficiel,
- ✓ le mésoblaste intermédiaire
- ✓ et l'endoblaste ou feuillet profond.

Au moment de la formation du tube neural, des cellules s'isolent de chaque bord de la plaque neurale pour former les crêtes neurales, celles-ci, sans connexion avec l'ectoblaste, sont parallèles au tube neural et se métamérisent en segments assez nombreux qui se forment aux dépens de la plaque interne du mésoblaste.

Des crêtes neurales dérivent, entre autres, les neurones des ganglions rachidiens et du système nerveux orthosympathique, les cellules paranglionnaires, les cellules de Schwann des nerfs périphériques, les mélanocytes et les cellules du système neuroendocrine, les cellules mésenchymateuses du derme céphalique ont également une origine neuroblastique contrairement à celle du derme du reste du corps.

À la fin de la neurulation, l'ectoblaste ou ectoderme, séparé du tube et des crêtes neurales, donne naissance à l'épiderme.

Le derme et l'hypoderme sont issus des plaques cutanées ou dermatomes qui se forment à la quatrième semaine à partir de la paroi externe des somites.

➤ **Séquences de la différenciation des divers éléments de la peau:**

▪ **Epiderme :**

L'ectoblaste primitif est une couche monostratifiée de cellules cubiques, au début du deuxième mois, il se bistratifie par formation d'une seconde couche de cellules épithéliales polyédriques aplaties constituant le périderme. Celui-ci exfolie, puis remplacé dès le quatrième mois par un épithélium malpighien kératinisant.

A la fin du cinquième mois, la stratification définitive de l'épiderme est acquise.

Le diagnostic anténatal des troubles de la kératinisation par biopsie de peau foetale est donc possible dans les délais légaux.

Sur le plan ultra structural et immunohistochimique, les desmosomes et les tight junctions apparaissent dès le premier mois, les tonofilaments au deuxième mois, les hémidesmosomes des kératinocytes basaux et les fibres d'ancrage au troisième mois, à ce stade de l'embryogenèse, les antigènes de la membrane basale (laminine, antigène de la pemphigoïde, collagène type IV) sont déjà exprimés, tout comme les principaux antigènes du cell coat des kératinocytes.

▪ **Mélanocytes :**

Ils sont présents dans l'épiderme dès le deuxième mois, mais n'y deviennent identifiables qu'à partir du troisième mois lors de l'apparition des premiers prémélanosomes DOPA+, les mélanosomes apparaissent au quatrième mois et les premières images de pigmentation kératinocytaire au sixième mois de la vie foetale. Les cellules de Merkel apparaissent au quatrième mois, les

cellules de Langerhans sont beaucoup plus précoces et sont présentes avant la migration des mélanoblastes de la crête neurale.

▪ **Derme :**

Il acquiert sa différenciation en tissu conjonctif, contenant des fibres élastiques et collagènes au cours des troisième et quatrième mois, il se forme à partir de la plaque cutanée des somites du mésoblaste.

II. Histologie de la peau normale (11):

La structure de la peau est complexe.

Elle se subdivise en 4 régions superposées qui sont de la superficie vers la profondeur (figure1, 2):

- ✓ l'épiderme,
- ✓ la jonction dermo-épidermique,
- ✓ le derme
- ✓ et l'hypoderme.

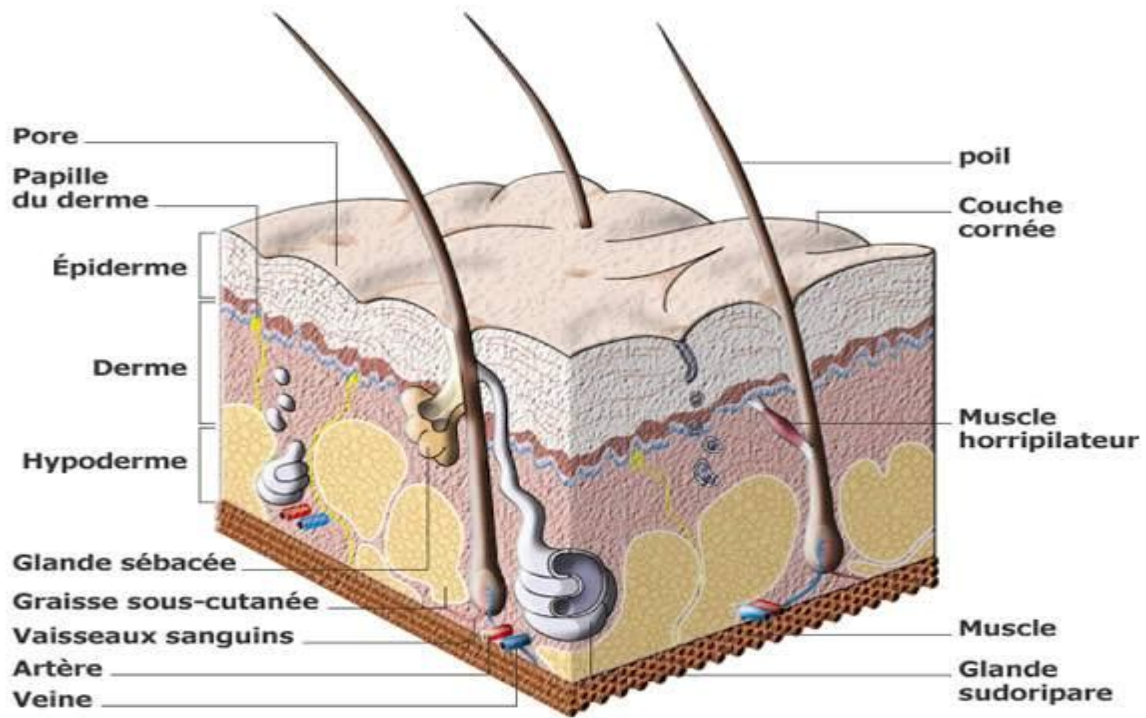


Figure 1 : Coupe schématique montrant la structure de la peau

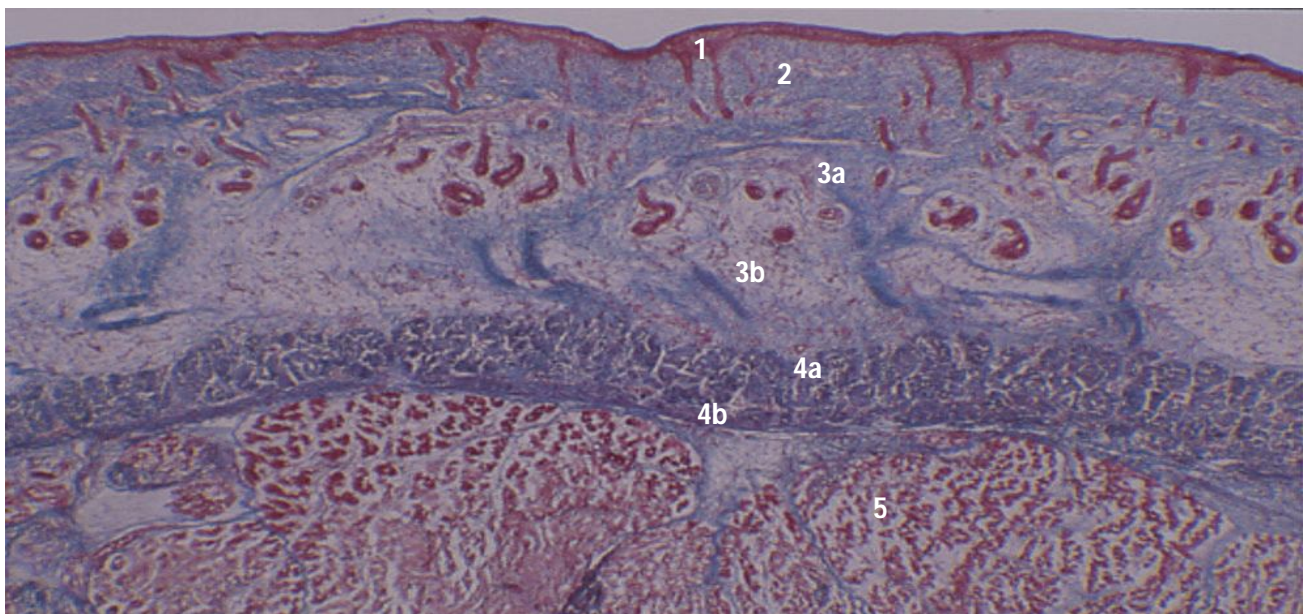


Figure 2 : Histologie standard après coloration par un trichrome de Masson.

Coupe de peau foetale montrant de la superficie à la profondeur : l'épiderme (1), le derme (2), les lobes graisseux de l'hypoderme (3a) et les septa interlobaires (3b), les deux plans de l'aponévrose sous-cutanée (4a et b) et un plan de tissu musculaire strié squelettique (5).

1. L'épiderme :

L'épiderme est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux et kératinisé. Il est normalement constitué de 4 types cellulaires.

Les kératinocytes représentent 80% des cellules épidermiques. Ils proviennent de l'ectoderme. Ce sont eux qui en migrant de la profondeur vers la surface donnent à l'épiderme ses caractéristiques morphologiques : stratification en plusieurs couches et cellules superficielles pavimenteuses et anucléées.

Les 20% d'autres cellules de l'épiderme sont dispersées entre les kératinocytes. Ce sont les **mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel**. Les mélanocytes et les cellules de Merkel proviennent des crêtes neurales alors que les cellules de Langerhans ont pour origine la moelle hématopoïétique.

L'épiderme n'est pas vascularisé mais il contient des terminaisons nerveuses sensibles. La présence d'autres types cellulaires dans l'épiderme est pathologique.

a. Les kératinocytes

Les kératinocytes assurent trois grandes fonctions liées à des structures morphologiquement individualisables :

- la cohésion de l'épiderme et sa protection contre les agressions mécaniques en rapport avec le cytosquelette et les systèmes de jonction des kératinocytes entre eux.
- une fonction de barrière entre les milieux intérieur et extérieur en rapport avec la différenciation terminale des kératinocytes en cornéocytes.

- la protection contre les radiations lumineuses en rapport avec les **mélanosomes de stade IV** qu'ils ont phagocytés.

Les kératinocytes de l'épiderme se répartissent dans 4 couches qui sont bien visibles en **microscopie optique** et dénommées de la profondeur à la superficie (figure 3): **couche basale, couche spineuse, couche granuleuse et couche cornée.**

- **La couche basale** est constituée d'une assise unique de kératinocytes cylindriques, directement en contact avec la jonction dermo-épidermique. Parmi les kératinocytes basaux se trouvent les cellules souches qui assurent le renouvellement de l'épiderme, d'où la présence de cellules en mitose dans la couche basale.
- **La couche spineuse** est constituée de plusieurs assises de kératinocytes polygonaux. Leurs contours apparaissent hérissés d'épines, d'où le nom de couche spineuse. Ces épines correspondent aux desmosomes qui accrochent les kératinocytes entre eux.
- **La couche granuleuse** est constituée de plusieurs assises de cellules aplaties, au grand axe parallèle à la jonction dermo-épidermique. L'apparition dans le cytoplasme des kératinocytes de granulations basophiles est à l'origine de l'appellation couche granuleuse.
- **La couche cornée** est constituée de plusieurs assises de cellules aplaties, anucléées, appelées cornéocytes. La couche cornée est compacte en profondeur au contact de la couche granuleuse, et desquamante en superficie.

La migration des kératinocytes de la couche basale vers la couche cornée se fait normalement en 3 à 4 semaines.

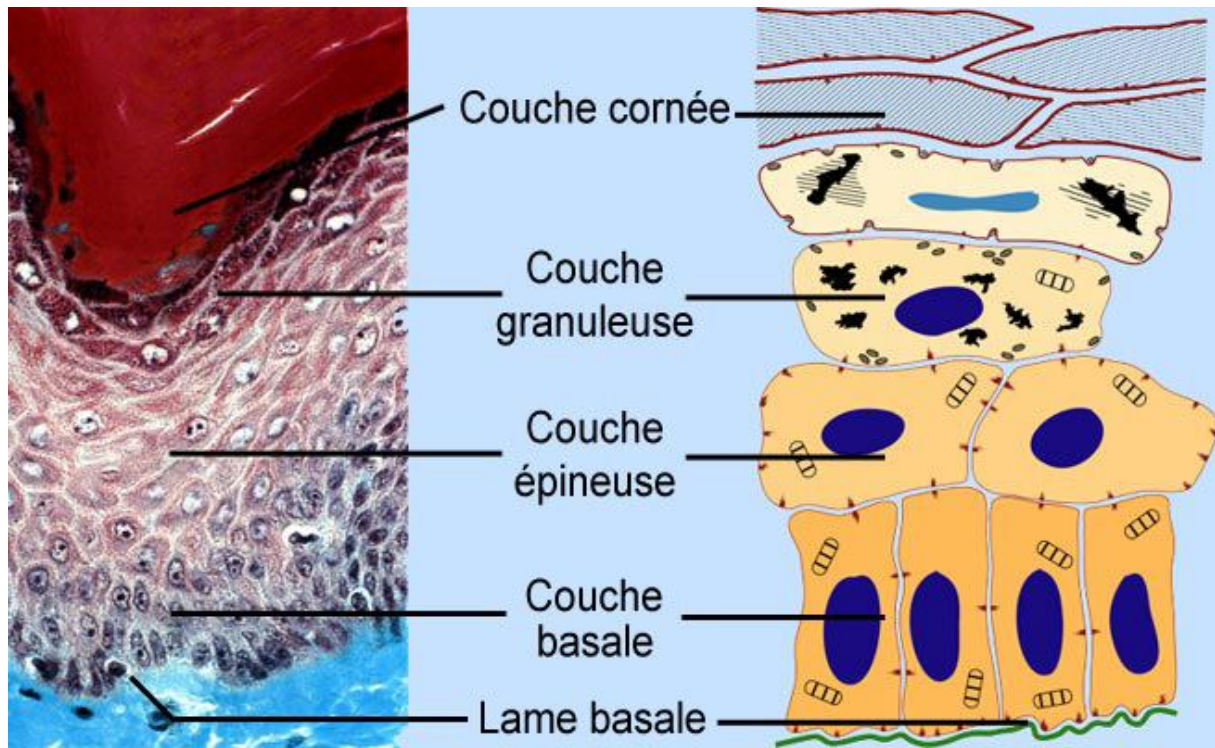


Figure 3: Coupe histologique montrant les couches de l'épiderme

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

➤ **Les mélanosomes de stade IV**, sont phagocytés en grand nombre par les kératinocytes basaux à partir des mélanocytes où ils ont été produits. Ils

persistent plus ou moins dans les couches suprabasales suivant le phototype cutané ;

➤ **Les tonofilaments** sont des filaments intermédiaires de 10 nm de diamètre, rassemblés en trousseaux. Ils disparaissent dans la couche cornée où ils sont remplacés des filaments intermédiaires organisés en un réseau.

➤ **Les hémidesmosomes** et les **desmosomes** sont les systèmes de jonction sur lesquels s'ancrent les tonofilaments: les hémidesmosomes accrochent les kératinocytes basaux à la matrice extra-cellulaire alors que les desmosomes accrochent les kératinocytes entre eux.

➤ Les desmosomes très nombreux dans la couche spinieuse au niveau des interdigitations de la membrane cytoplasmique des kératinocytes, expliquent les "épines" vues en optique. Ils deviennent des cornéodesmosomes avec une ligne dense très épaisse au niveau de la couche cornée. Ces derniers sont finalement lysés ce qui aboutit à la desquamation des cornéocytes les plus superficiels.

➤ **Les grains de kératohyaline** et **les kératinosomes** sont caractéristiques et spécifiques des kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme. Ce sont des marqueurs de la différenciation épidermique terminale. Ils disparaissent dans la couche cornée. Les grains de kératohyaline, très denses aux électrons, grands, étoilés, correspondant aux grains basophiles vus en microscopie optique; à fort grossissement, ils apparaissent amorphes sans membrane limitante. Les kératinosomes sont petits et trop petits pour être visibles en microscopie optique; ils sont ovalaires, entourés d'une membrane et contiennent des lamelles lipidiques. Ils migrent progressivement de la région

périnucléaire à proximité de l'appareil de Golgi vers la membrane cytoplasmique avec laquelle ils fusionnent. Finalement ils déversent dans l'espace extracellulaire leur contenu, qui est à l'origine du ciment intercornéocytaire.

➤ La microscopie électronique montre que la couche cornée est formée de cornéocytes avec leur **enveloppe cornée** caractéristique et du **ciment intercornéocytaire** ; l'ensemble est souvent comparé à un mur dont les cornéocytes sont les briques assemblées par le ciment intercornéocytaire. Celui-ci est formé de lamelles lipidiques provenant de la transformation des lamelles lipidiques des kératinosomes. L'enveloppe cornée apparaît sous forme d'un épaissement de 15 à 20 nm d'épaisseur à la face interne de la membrane cytoplasmique alors que le noyau des kératinocytes et tous les organites cytoplasmiques ont disparu.

Parmi les très nombreuses molécules composant les structures caractéristiques de la différenciation kératinocytaire de la peau, voici quelques exemples significatifs.

- Les molécules des tonofilaments sont des cytokératines presque toujours associées en paires. Il s'agit de la paire
K5 - K14 ou K5 - K15 dans la couche basale et des paires
K1 - K10 et K2e - K 11 dans les couches supra-basales ; ces 2 dernières paires sont spécifiques de l'épiderme.
- Parmi les molécules des desmosomes, citons d'une part les desmogléines (Dsg1, Dsg2 et Dsg3) qui sont des molécules transmembranaires et d'autre part, les desmoplakines (DP1 et

DP2), l'envoplakine et la plakoglobine qui sont des molécules des plaques. L'expression de la Dsg3 diminue alors que celle de la Dsg1 augmente au cours de la migration des kératinocytes de la profondeur vers la surface de l'épiderme.

- La molécule des grains de kératohyaline de la couche granuleuse est la profilagrine. Dans la couche cornée, la profilagrine se transforme en filagrine qui, comme l'indique son nom, est capable d'agréger des filaments; filagrine et filaments intermédiaires de kératine organisés en réseau forment ainsi la matrice cytoplasmique des cornéocytes. Finalement la filagrine est protéolysée en acides aminés polaires libres, en acide urocanique (UCA) et en acide pyrrolidone carboxylique (PCA) qui constituent les « facteurs hydratant naturels » (NMF en anglais) de la couche cornée en surface.
- Les kératinosomes contiennent des lipides polaires : phospholipides, cholestérol et glucosylcéramides, qui vont se transformer en céramides (SC Cer 1-7), cholestérol, sulfate de cholestérol et acides gras libres pour former les lamelles lipidiques du ciment intercornéocytaire, jouant un rôle clé dans la fonction de barrière de l'épiderme. Ils contiennent aussi les enzymes nécessaires au métabolisme de ces lipides, les protéases impliquées dans la desquamation et les antiprotéases empêchant l'activation de ces protéases dans la couche granuleuse.
- Parmi les molécules de l'enveloppe cornée, les plus connues et les plus étudiées sont la loricrine et l'involucrine. Toutes ces molécules forment l'enveloppe cornée en s'associant grâce à des transglutaminases TG k/e dont

l'activité ne se manifeste que dans la couche granuleuse puis la couche cornée.

b. Les mélanocytes

Les mélanocytes constituent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme.

Leur fonction est la synthèse des mélanines : phéomélanines et eumélanines, dans des organites spécialisés, les mélanosomes qui sont ensuite transférés aux kératinocytes.

Les mélanines ont à leur tour deux fonctions:

- ✓ Elles donnent à la peau sa "couleur", les phéomélanines étant des pigments jaunes-rouges et les eumélanines, des pigments brun-noirs
- ✓ les eumélanines ont un rôle photoprotecteur.

En revanche, sous l'action des radiations lumineuses, les phéomélanines sont carcinogènes. La pigmentation constitutive de la peau s'oppose à la pigmentation « facultative » communément appelée bronzage qui apparaît après irradiation par les ultraviolets.

La synthèse de toutes les mélanines commencent par l'hydroxylation de la tyrosine en DOPA sous l'action d'une tyrosinase puis l'oxydation de la DOPA en dopaquinone sous l'action de cette même enzyme.

La dopaquinone entre dans la voie des phéomélanines si elle rencontre une grande quantité de cystéine; sinon elle s'oriente dans la voie des eumélanines où une enzyme de la même famille que la tyrosinase, la TYRP2 (tyrosine related

protein 2) intervient avant la TYRP1 (une autre TYRP découverte avant la TYRP2).

En microscopie optique, les mélanocytes apparaissent le plus souvent comme des cellules arrondies et claires, à noyau rond et dense, situées entre les kératinocytes basaux de l'épiderme et faisant souvent saillie dans le derme.

Après congélation et DOPA réaction, ils apparaissent comme des cellules dendritiques, avec un corps cellulaire situé entre les kératinocytes basaux de l'épiderme et des prolongements entre les kératinocytes supra-basaux, l'ensemble formant une unité de mélanisation.

En microscopie électronique, à fort grossissement, ils présentent des organites pathognomoniques (figure 4): les mélanosomes.

Quatre stades de maturation des mélanosomes sont décrits morphologiquement :

- ✓ Les stades I et II correspondent à la synthèse de l'organite, qui contient la tyrosinase non active,
- ✓ le stade III à la synthèse des mélanines après activation de la tyrosinase
- ✓ et le stade IV à un mélanosome complètement mélanisé où la tyrosinase n'est plus active, ce qui explique la négativité de la DOPA réaction dans les kératinocytes.

Les mélanosomes de stade IV migrent le long des dendrites des mélanocytes avant d'être transférés aux kératinocytes.

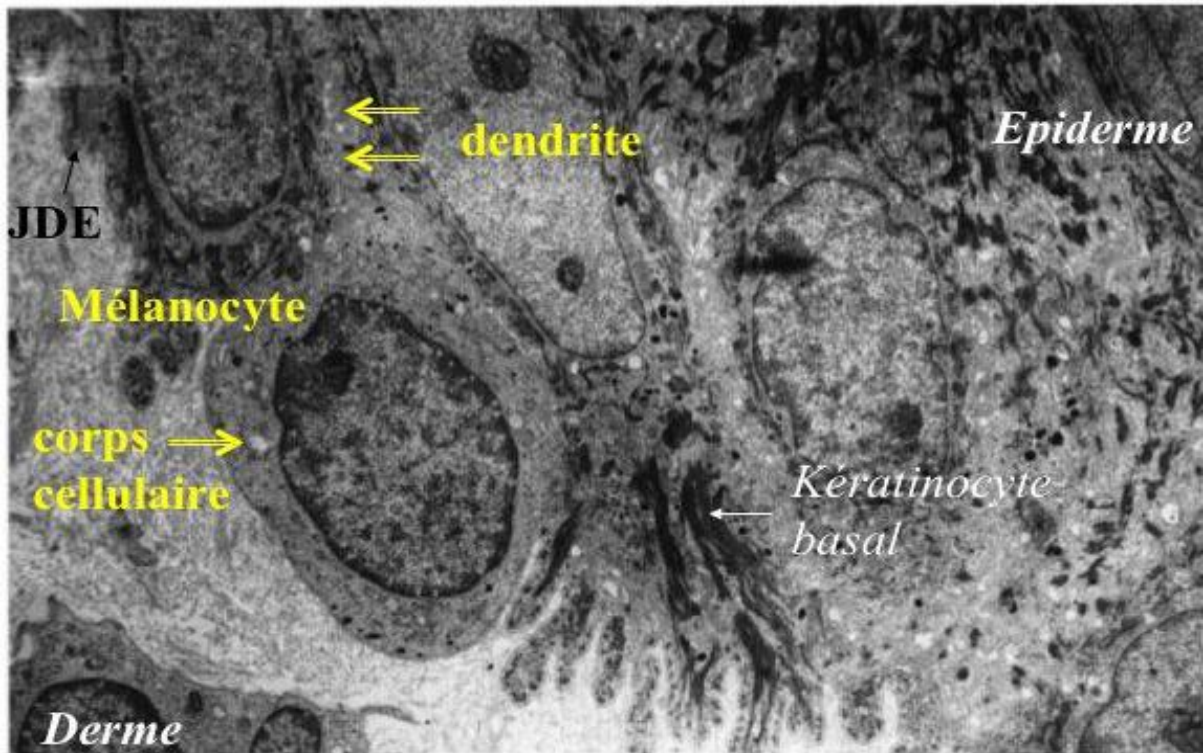


Figure 4: Aspect du mélanocyte en microscopie électronique

c. Les cellules de Langerhans

Troisième population cellulaire de l'épiderme, représentent 3 à 8% des cellules épidermiques. Elles appartiennent au groupe des **cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T, transépithéliales**.

Les cellules de Langerhans, produites au niveau des organes hématopoïétiques, migrent vers l'épiderme où elles vont capturer les exoantigènes, les transformer et les réexprimer en surface avec les molécules de classe II du CMH. Elles vont ensuite rejoindre les ganglions lymphatiques où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T CD4+.

En microscopie optique, les cellules de Langerhans apparaissent comme des cellules claires situées la plus souvent au niveau de la couche granuleuse de l'épiderme.

Sur coupes semi-fines, leur noyau encoché et leurs dendrites peuvent parfois être vues. Elles se caractérisent par la présence pathognomonique des granules de Birbeck, en forme de raquettes de tennis (microscopie électronique).

Les cellules de Langerhans de l'épiderme et des muqueuses expriment de multiples marqueurs membranaires, les principaux étant les molécules CD45, CD1a, CD4 (récepteur du VIH1), les antigènes HLA de classe I et de classe II (DP, DQ, DR) et les TLR (Toll-like receptors).

Elles expriment également des molécules d'adhérence, telle l'E-cadhérine, qui leur permet une adhérence homotypique avec les kératinocytes.

Les granules de Birbeck expriment intensément une lectine de type II/C, la langerine, qui leur est spécifique.

Les TLR (Toll-like receptors), transmettent un signal de danger aux cellules de Langerhans, induisant leur maturation phénotypique et fonctionnelle.

Les différentes familles de récepteurs exprimés par les cellules de Langerhans sont capables de reconnaître ou d'internaliser différents pathogènes.

d. Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme.

Elles ont des fonctions de mécanorécepteurs et des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques.

En microscopie électronique, les cellules de Merkel de l'épiderme interfolliculaire apparaissent en général entre les kératinocytes basaux, au contact d'une terminaison nerveuse, avec dans leur cytoplasme de très nombreuses "vésicules à coeur dense" caractéristiques: vésicules à centre très dense aux électrons, entouré d'un halo clair.

Elles établissent des desmosomes avec les kératinocytes avoisinant et présentent de courtes microvillosités

2. Jonction dermoépidermique (JDE) :

La jonction dermoépidermique comme son nom l'indique sépare l'épiderme du derme. La complexité de sa structure et son importance fonctionnelle en fait une zone à part entière.

En microscopie optique, la jonction dermo-épidermique n'est pas identifiable après une coloration de routine ; elle n'est vue qu'après des colorations spéciales comme le PAS ou des études immunohistochimiques. Elle apparaît entre les kératinocytes basaux et le derme papillaire comme une ligne ondulée, fine et homogène où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme dites "crêtes épidermiques" et les saillies du derme dans l'épiderme dites "papilles dermiques".

En microscopie électronique (figure 5), la structure de la jonction dermo-épidermique est beaucoup plus complexe que ne le laisse supposer la microscopie optique.

Examinée de l'épiderme vers le derme, elle comprend :

- La membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme (kératinocytes, mélanocytes et cellules de Merkel)

- La lamina lucida (LL) claire aux électrons
- La lamina densa (LD) dense aux électrons

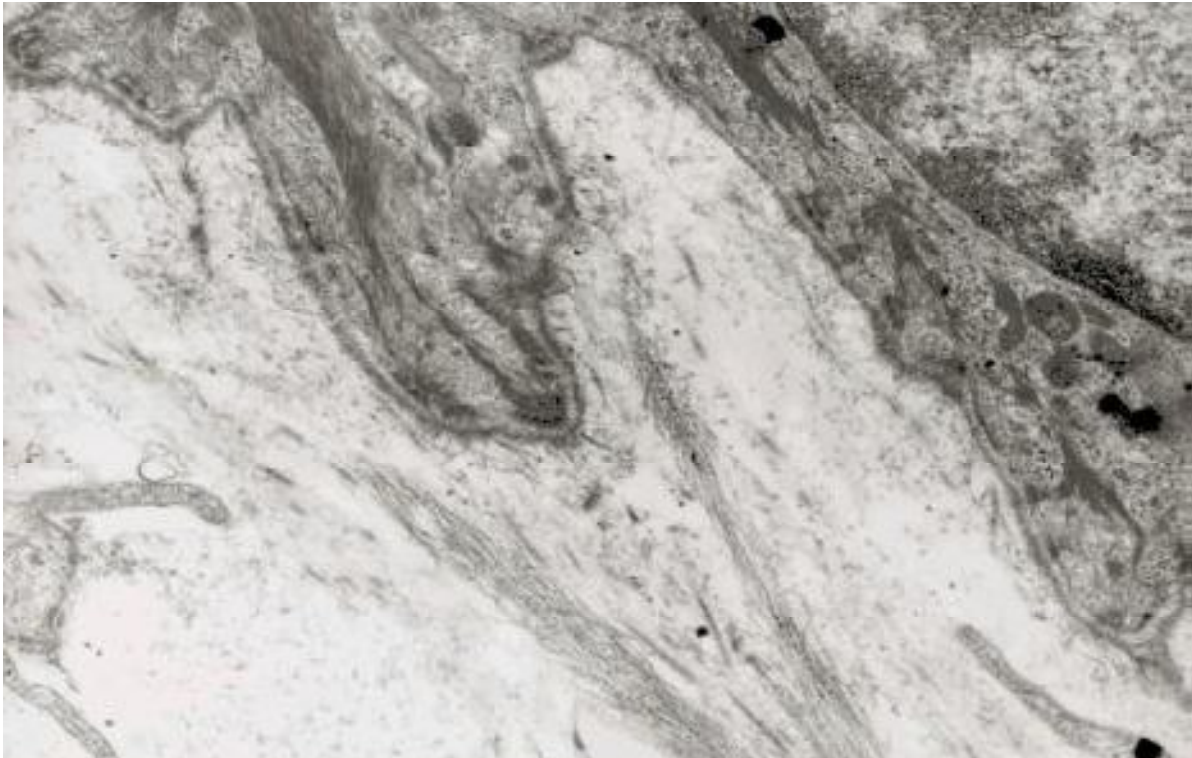


Figure 5 : Aspect de la JDE en ME

En plus de cette ultrastructure basique, similaire à celle des autres lames basales de l'organisme, la jonction dermoépidermique présente au niveau des kératinocytes basaux des complexes d'ancrage de l'épiderme sur le derme, constitués par :

- Un hémidesmosome.
- Des filaments d'ancrage.
- Un épaissement de la lamina densa.
- Des fibrilles d'ancrage.
- Des plaques d'ancrage dermique.

Les filaments d'ancrage traversent la lamina lucida perpendiculairement à la membrane cytoplasmique des kératinocytes, en regard des hémidesmosomes ; ils sont différents des fibrilles d'ancrage qui naissent perpendiculairement de la lamina densa et plongent dans le derme. Ces dernières s'enchevêtrent à leurs extrémités formant ainsi des boucles allant d'une partie à l'autre de la lamina densa ou se terminent sur des structures dermiques dites "plaques d'ancrage".

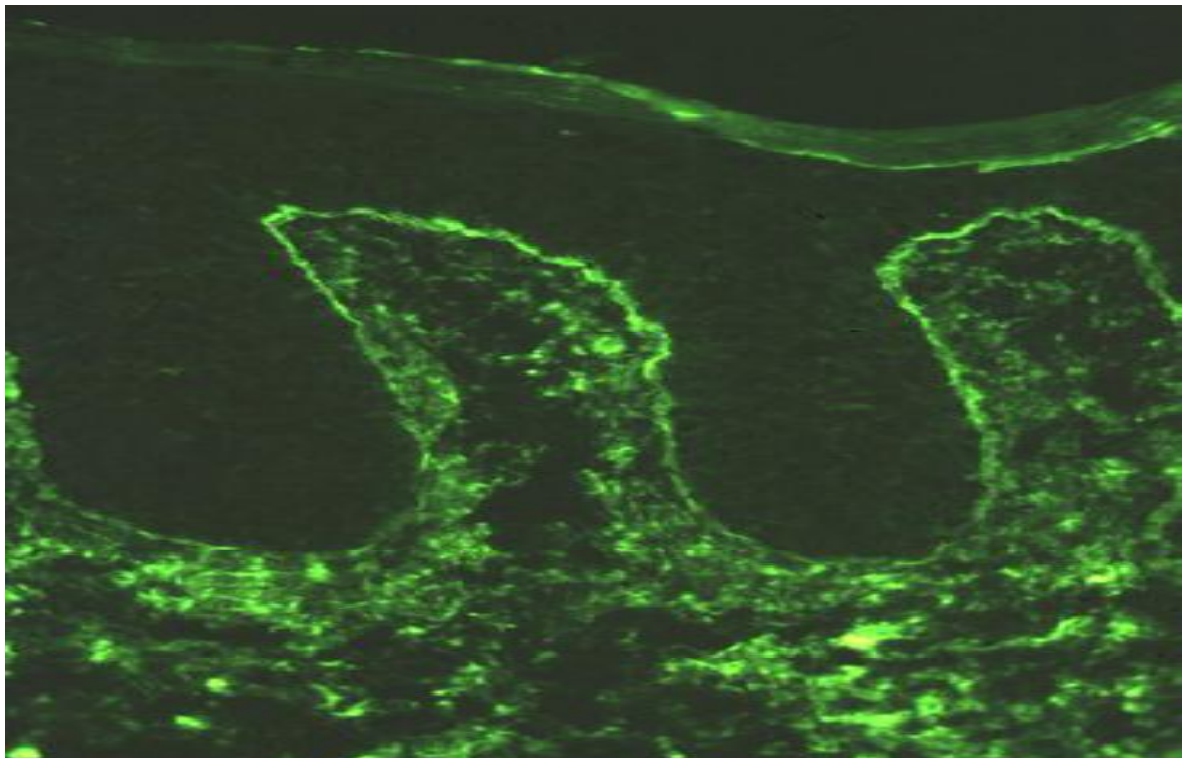


Figure 6: Image montrant l'aspect de la JDE en immunohistochimie :

sous forme d'une ligne ondulée, fine et homogène où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme dites "crêtes épidermiques" et les saillies du derme dans l'épiderme dites "papilles dermiques".

Les études **immunohistochimiques** (figure 6) ont montré qu'il existait au niveau de la jonction dermo-épidermique des constituants spécifiques, particulièrement importants dans le maintien de l'intégrité dermo-épidermique et notamment :

- L'antigène BP 230 au niveau de la plaque d'ancrage des
- tonofilaments des hémidesmosomes,
- l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ et l'antigène BP 180 (ou collagène XVII), molécules transmembranaires des hémidesmosomes,
- la laminine 5 au niveau des filaments d'ancrage
- le collagène VII au niveau des fibrilles d'ancrage

Les altérations, d'origine génétique ou auto-immune, de ces molécules assurant la cohésion entre l'épiderme et le derme aboutissent à des dermatoses bulleuses sous-épidermiques ; le clivage dermo-épidermique se fait soit dans la lamina lucida soit sous la lamina densa. L'intégrité de la lamina densa est nécessaire pour la reconstitution de l'épiderme.

3. Derme :

Le derme est la couche essentielle de la peau. Il lui confère sa résistance et son élasticité.

Il contient beaucoup moins de cellules (fibroblastes, macrophages), mais présente une grande quantité de tissu de soutien riche en fibres conjonctives :

- Collagène : donne soutien, extensibilité et résistance à la peau, très abondant dans la peau cicatricielle et responsable d'hypertrophie.
- Elastine : donne élasticité à la peau saine, pratiquement inexistant dans le tissu cicatricielle

Il est aussi le lieu de passage des vaisseaux sanguins, des lymphatiques et des nerfs.

a. Organisation architecturale

Le derme comporte deux zones (figure 7): le derme papillaire et le derme réticulaire.

- **Le derme papillaire**, superficiel, mince, est constitué de l'ensemble des papilles dermiques situées entre les crêtes épidermiques. Il est formé de tissu conjonctif lâche avec des fibres de collagène, fines, isolées et orientées le plus souvent perpendiculairement ou obliquement par rapport au plan de la membrane basale, des fibres de réticuline, l'arborisation terminale du réseau élastique, des fibroblastes, des cellules d'origine hématopoïétiques autour des anses capillaires terminales des vaisseaux sanguins, les anses borgnes lymphatiques, des terminaisons nerveuses et les récepteurs au tact que sont les corpuscules de Meissner.

- **Le derme réticulaire sous-jacent est d'épaisseur variable** (figure 8). Il est formé d'un tissu conjonctif dense constitué essentiellement de fibres : les fibres de collagène épaisses en gros faisceaux et les fibres élastiques s'entrecroisent dans toutes les directions dans des plans grossièrement parallèles à la surface cutanée. Le derme réticulaire contient aussi de petites artérioles, des veinules et des glomus artério-veineux, des lymphatiques, des petits nerfs sensitifs et du système nerveux autonome, des follicules pilo-sébacés et les muscles arrecteurs des poils (sauf au niveau des paumes et des plantes) et enfin les canaux excréteurs des glandes sudorales.

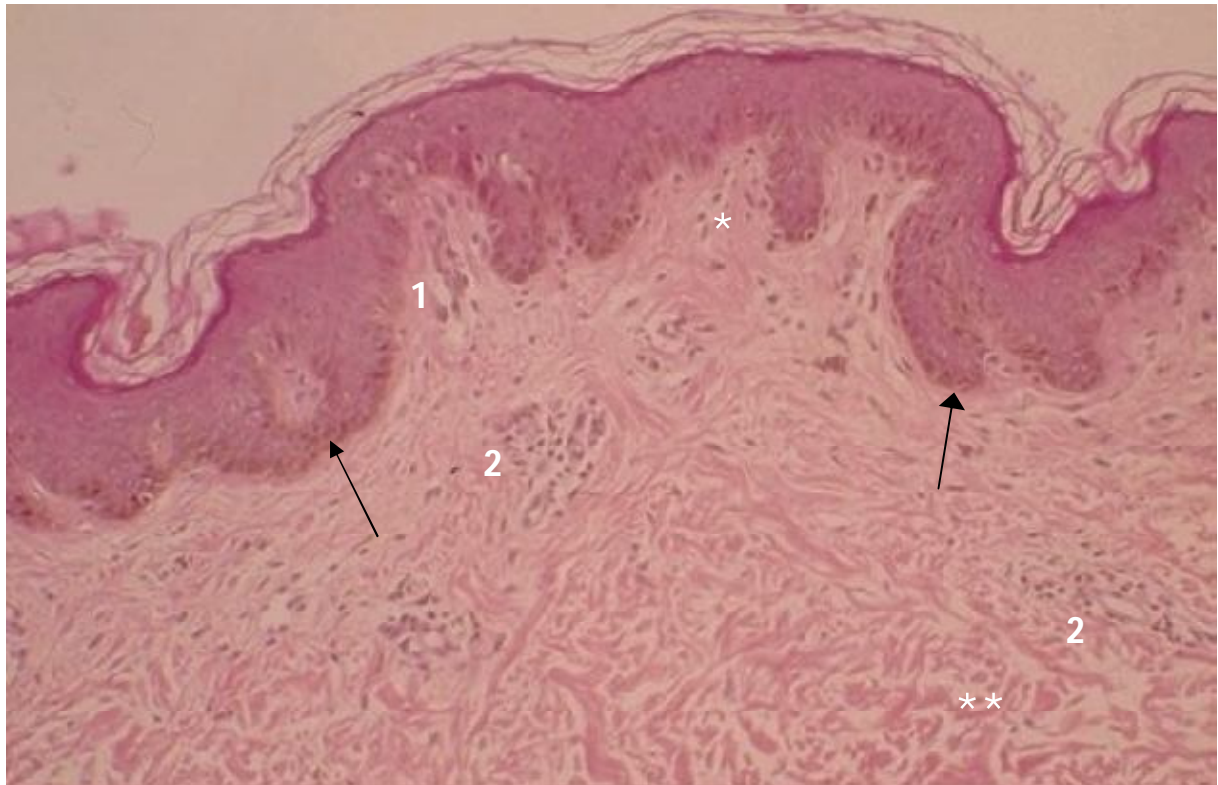


Figure 7 : Histologie standard après coloration par HES.

Derme papillaire (*), fin, situé entre les crêtes épidermiques (flèches) et constitué d'un tissu conjonctif lâche avec arborisation terminale du réseau vasculaire (1) et plexus anastomotique superficiel (2). (**)= partie superficielle du derme réticulaire.

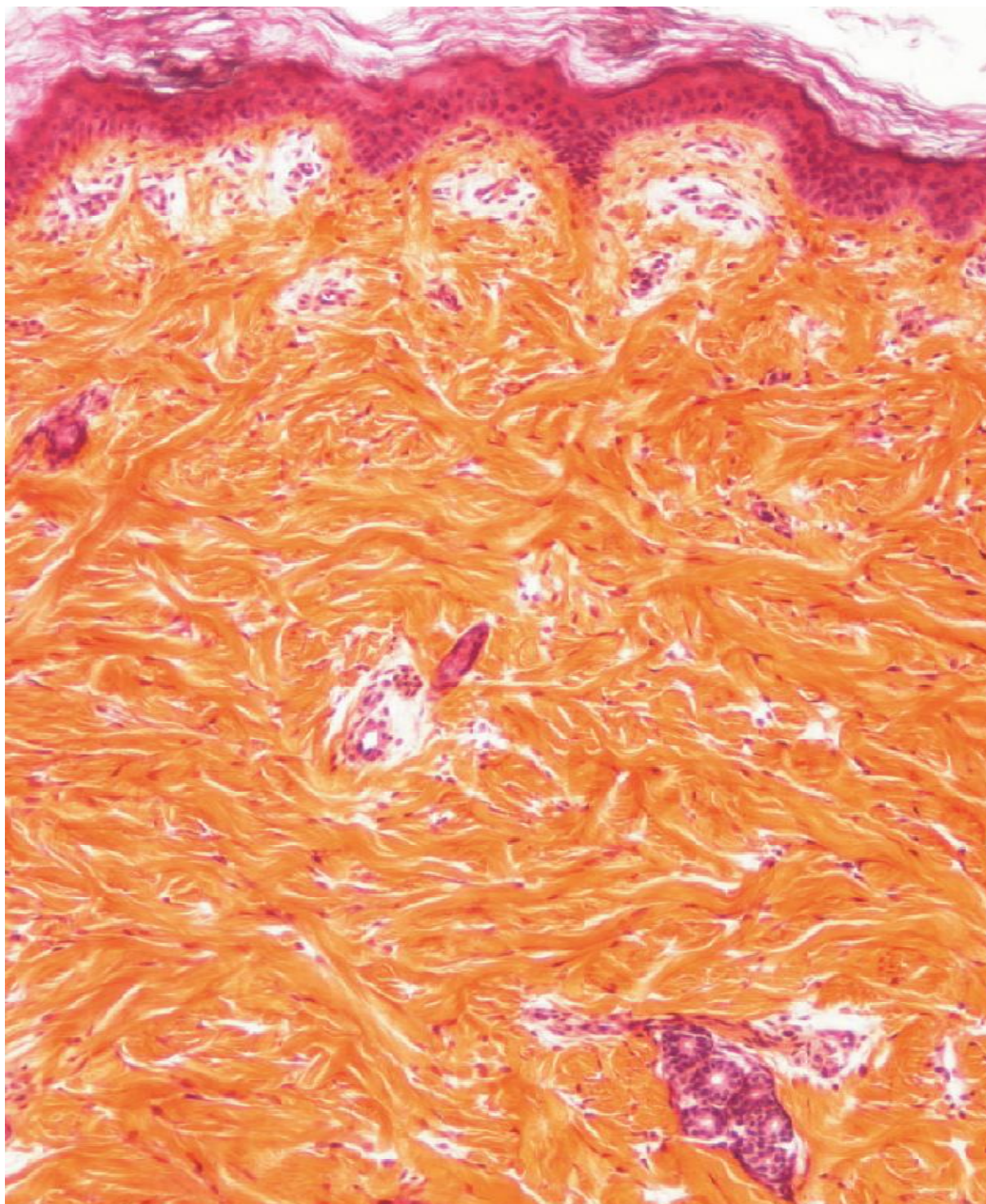


Figure 8 : Histologie standard après coloration par HES : Derme réticulaire (**), épais, constitué d'un tissu conjonctif dense.

b. Le réseau élastique du derme

Le réseau élastique du derme est composé de trois sortes de fibres : les fibres oxytalanes, les fibres d'élaunine et les fibres élastiques proprement dites, matures

- **Les fibres oxytalanes** situées dans le derme papillaire jusqu'au contact de la lamina densa, forment de fines arborisations, non anastomosées, perpendiculaires à la jonction dermo-épidermique et sont exclusivement constituées de microfibrilles tubulaires de 12 nm de diamètre

- **Les fibres élastiques** matures situées au niveau du derme réticulaire, des septa interlobulaires de l'hypoderme et autour des glandes sébacées et des glandes sudorales, apparaissent de couleur brique, ondulées, plus ou moins épaisses, parfois anastomosées, entre les fibres de collagène. Elles comprennent une vaste plage amorphe, claire aux électrons entourée d'un fin manchon de microfibrilles tubulaires, denses aux électrons, identiques aux microfibrilles constituant les fibres oxytalanes

- **Les fibres d'élaunine** formant un plexus parallèle à la jonction dermo-épidermique, à la jonction entre le derme papillaire et le derme réticulaire. Elles sont anastomosées avec les fibres oxytalanes du derme papillaire et les fibres élastiques matures du derme réticulaire. Ce sont des fibres élastiques immatures avec une composante fibrillaire prédominant sur les plages amorphes

c. Les fibres dites « de collagène » et dites « de réticuline»

- ✓ **Les "fibres de collagène"** forment de longs trousseaux, sinueux et rubanés, d'une longueur indéfinie, s'entrecroisant sans systématisation ni anastomose, de diamètre variable

(0,5 à quelques dizaines de microns). Les trousseaux sont constitués de fibrilles de diamètre régulier en moyenne à 90 nm (75 -105 nm) en coupe transversale ; en coupe longitudinale, ces fibrilles présentent une striation transversale due à l'alternance de bandes claires et denses aux électrons suivant une périodicité de 67 nm. Les collagènes I, III et V qui appartenant au groupe des "collagènes fibrillaires à striation périodique" et les collagènes du groupe des FACITS (collagène XIV et XVI) sont impliqués dans l'assemblage des fibrilles entre elles.

✓ **Les fibres dites « de réticuline »** situées au niveau des lames basales de la jonction dermo-épidermique, des vaisseaux, des nerfs et des cellules adipeuses, correspondent en microscopie électronique à des fibrilles à striation périodique de petit diamètre (inférieur à 60 nm), isolées ou organisées en petits trousseaux . Biochimiquement, elles sont constituées majoritairement de collagène III. Elles sont non extensibles et non élastiques. Elles donnent au derme sa résistance aux forces de traction.

d. Les cellules du derme

Les cellules sont plus abondantes au niveau du derme papillaire que du derme réticulaire .Elles englobent des cellules fixes et des cellules mobiles d'origine hématopoïétique :

- Les** cellules fixes sont les fibroblastes/fibrocytes et les adipocytes à vésicule uniloculaire des lobules graisseux.

- Les cellules d'origine hématopoïétiques sont les mastocytes, les macrophages, les **cellules** dendritiques dermiques et en faible proportion dans

les conditions physiologiques les lymphocytes, les plasmocytes et les granulocytes.

Dans les conditions physiologiques, le derme et l'hypoderme ne contiennent pas de myofibroblaste.

e. La substance fondamentale du derme

La substance fondamentale amorphe apparaît vide et totalement claire aux électrons. Elle est constituée en majeure partie par de l'acide hyaluronique (glycosaminoglycane dit GAG, non sulfaté) et des protéoglycanes elles-mêmes formées de GAG sulfatés (chondroïtine sulfate, dermatane sulfate et heparane sulfate) fixés sur un axe protéique.

f. Les autres éléments constitutifs du derme

En plus des constituants habituels des tissus conjonctifs, le derme contient des vaisseaux, du tissu musculaire et des nerfs (terminaisons nerveuses sensibles fibres du système nerveux autonome)

4. L'hypoderme

Continuant le derme vers la profondeur, l'hypoderme est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé.

Il s'étend jusqu'aux plans aponévrotiques ou périostés sauf au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux masculins, où il n'y a pas d'hypoderme.

L'hypoderme est constitué de lobes eux-mêmes subdivisés en petits **lobules graisseux** de tissu adipeux blanc séparés par des **septums interlobulaires**

conjonctivo-élastiques servant de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme.

L'abondance du tissu adipeux varie avec les habitudes alimentaires mais aussi les régions du corps et le sexe. L'hypoderme contient les récepteurs à la pression de Vater-Pacini.

a. Lobules graisseux :

Ils sont composés par les adipocytes. Ce sont des volumineuses cellules dont le cytoplasme est optiquement vide, puisque leur contenu liquide a disparu. On voit bien leur contour cellulaire : ce sont des cellules arrondies, possédant un noyau vacuolaire allongé refoulé contre la membrane.

Entre les adipocytes, on trouve de petits capillaires.

Les adipocytes sont groupés en lobules primaires, dont la vascularisation artérielle est de type terminal.

Ces lobules primaires sont à leur tour organisés en superstructures qui sont les lobules secondaires, visibles à l'oeil nu, et d'une taille d'environ 1cm.

Ces lobules sont séparés les uns des autres par les septums.

b. Septums interlobulaires :

Ils sont constitués de lames plus ou moins larges faites de tissu conjonctif avec quelques fibrocytes. On y trouve des artères, des veines, et des nerfs dont la structure a été développée plus haut. Ils servent en fait de lieu de passage aux vaisseaux qui vont assurer la vascularisation de la peau.

5. Vascularisation du derme et de l'hypoderme (12):

- L'épiderme, comme tout épithélium, n'est pas vascularisé; il est nourri par imbibition par les réseaux capillaires des papilles dermiques. Le derme et l'hypoderme sont en revanche richement vascularisés par un réseau très systématisé d'artérioles de moyen puis petit calibre, de capillaires et de veinules (figure9).

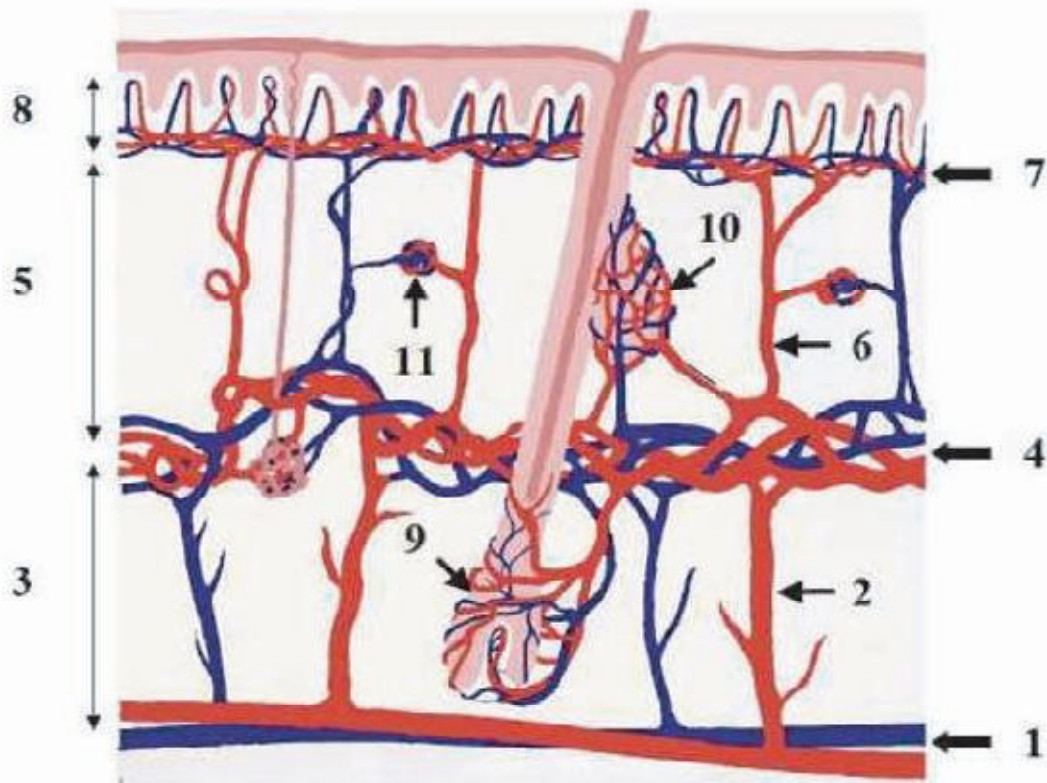


Figure 9 : Vascularisation du derme et de l'hypoderme.

- 1 = plexus anastomotique sous-cutané,
- 2 = artère septale traversant l'hypoderme (= 3),
- 4 = plexus à la jonction hypoderme / derme réticulaire (= 5),
- 6 = artère traversant le derme réticulaire,
- 7 = plexus à la jonction derme réticulaire / derme papillaire (= 8),
- 9 = collatérales pour le bulbe pileux,
- 10 = collatérales pour la glande sébacée,
- 11 = glomus anastomotique.

- A la partie profonde de l'hypoderme, les artères abordent le tégument et forment un premier réseau anastomotique parallèle à la surface cutanée. De celui-ci, partent perpendiculairement des branches qui traversent l'hypoderme, en donnant des collatérales destinées à vasculariser les lobules graisseux et les annexes : glandes sudoripares et follicules pileux. Ces branches se réunissent à la partie profonde du derme réticulaire pour former un deuxième réseau anastomotique dont les mailles sont parallèles au premier réseau anastomotique et à la surface cutanée. De ce deuxième réseau anastomotique, partent perpendiculairement des artérioles qui abandonnent des branches pour les annexes cutanées et le derme réticulaire et finissant par s'anastomoser en un troisième réseau à la jonction derme papillaire-derme réticulaire. De ce dernier réseau, partent des capillaires qui gagnent les papilles dermiques.

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

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

6. Annexes cutanées :

Les annexes cutanées regroupent :

- **Les glandes cutanées :** glandes sudoripares (sudorales) eccrines et apocrines et glandes sébacées
- **Les phanères** (poils et ongles).

En règle, les glandes sébacées sont annexées aux poils, l'ensemble constituant les follicules pilo-sébacés. Les glandes sudoripares apocrines sont annexées à certains de ces follicules pilo-sébacés alors que les glandes sudoripares eccrines sont toujours indépendantes des poils.

Ainsi, la face superficielle de l'épiderme est criblée d'une multitude de petits orifices correspondant aux ostiums pilaires et aux pores sudoraux. Les annexes de la peau sont toutes d'origine épidermique mais situées dans le derme et l'hypoderme ; ceci est très important car elles constituent une source de cellules profondément ancrées dans la peau capables de régénérer l'épiderme si besoin.



OBSERVATION:

CAS CLINIQUE

➤ **Identité :**

Il s'agit de l'enfant I. A, de sexe masculin, âgé de 8 ans, 4^e dans une fratrie de 4, scolarisé, originaire et habitant Kénitra, d'un niveau socio-économique bas.

➤ **Motif d'hospitalisation :**

Hospitalisé au service de pédiatrie 4 pour une éruption vésiculo-papuleuse prurigineuse et un retard staturo-pondéral.

➤ **Antécédents personnels :**

- Enfant issu d'un mariage non consanguin
- Enfant issu d'une grossesse non suivie, menée à terme
- Accouchement par voie basse non médicalisé
- Poids de naissance= 4kg,
- Notion de souffrance néonatale (retard de cri, cyanose)
- Allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge 5 mois
- Diversification alimentaire complète à l'âge de 6 mois avec notion d'introduction du pain et de biscuit
- Notion d'épisodes diarrhéiques remontant à l'âge d'un an
- Notion de retard de croissance et d'amaigrissement
- Bon développement d'acquisition psychomotrice
- Bien vacciné selon le programme national d'immunisation

➤ **Antécédents familiaux :**

- Mère âgée de 45 ans, ayant des arthralgies sous anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Père traité pour une dermatose à l'enfance
décédé il y a 6 ans par un cancer digestif

➤ **Histoire de la maladie :**

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge d'un an par la récurrence des épisodes diarrhéiques, faits de selles glaireuses avec une stéatorrhée, accompagnés de douleur abdominale, et une stagnation de la croissance constatée par la maman, évoluant dans un contexte d'asthénie, d'anorexie, et d'une fatigabilité musculaire.

A l'âge de 7ans, une éruption prurigineuse faite de papules érythémateuses et de petites vésicules regroupées avec des excoriations et des érosions, localisées au niveau du dos, de la nuque, du thorax, des fesses, des épaules, les faces d'extension des membres, des genoux et des coudes.

L'enfant a bénéficié d'une consultation dermatologique à titre privé, et a été traité par dermocorticoïdes sans aucune amélioration.

Une anémie carencielle à 9 g/dl a été diagnostiquée chez l'enfant le 22/11/14, il a reçu une supplémentation en fer pendant un mois mais le taux d'hémoglobine demeure à 8,8 g/dl.

Cependant, l'enfant garde toujours la dermatose dans sa forme sévère, l'anémie, et le retard de croissance. Ainsi, adressé en consultation de dermatologie pédiatrique pour prise en charge.

➤ **Examen clinique :**

• ***Examen général :***

Enfant conscient, en assez bon état général, apyrétique, asthénique, eupnéique, présentant une pâleur cutanéomuqueuse, avec conjonctives décolorées, une fonte musculaire généralisée, et un retard staturo-pondéral :

- poids= 16 kg (- 3DS) -taille= 115cm (-2DS)

• ***Examen cutané:***

- Des papules et des petites vésicules excoriées regroupées en bouquet, sur un fond érythémateux, atteignant les faces d'extension des membres, le dos, les fesses, la nuque, le thorax, les genoux et les coudes, à distribution symétrique.
- Présence de quelques lésions au niveau de la face dorsale des mains et des pieds.
- On note aussi quelques érosions et des zones de xérose disséminées

• ***Examen abdominal :***

- Abdomen souple
- Pas de sensibilité, ni de masse palpable
- Pas d'hépatosplénomégalie

• ***Examen ostéo-articulaire :***

- Limitation des mouvements de l'articulation du genou droit

• ***Examen cardio-vasculaire :***

- Fréquence cardiaque à 88 battements par minute.

- B1, B2 bien perçus, pas de souffles
 - ***Examen pleuro-pulmonaire :***
- Fréquence respiratoire à 17 cycles par minute
- Présence d'une protrusion sternale
- Les vibrations vocales sont bien transmises
- Le murmure vésiculaire est bien perçu
 - ***Examen neurologique:***
- Enfant conscient, coopérant, orienté dans le temps et dans l'espace.
- Motricité et sensibilité conservées.
- Les réflexes ostéo-tendineux sont conservés.
 - ***Examen des aires ganglionnaires :***
- Adénopathies lenticulaires cervicales et sous maxillaires



Figure 10 : Cas clinique, enfant de 8 ans présentant une éruption papulo-vésiculaire prurigineuse à distribution symétrique



a



b



C

Figure 11.a.b.c : Cas clinique, des papules et des vésicules excoriées regroupées, sur un fond érythémateux, au niveau de la face d'extension des jambes et des genoux avec quelques érosions suintantes



Figure 12 : Cas clinique, des érosions surinfectées près du pli de l'aîne avec quelques papules et vésicules excoriées en périphérie



Figure 13 : Cas clinique, des papules et des petites vésicules excoriées regroupées au niveau du thorax



Figure 14 : Cas clinique, des papules excoriées sur un fond érythémateux, regroupées en bouquet au niveau de la nuque



Figure 15 : Cas clinique, des papules et des vésicules excoriées du coude et des érosions surinfectées entourées de xérose



Figure 16 : Cas clinique, érosion suintante avec présence de papules et de vésicules excoriées au niveau du dos et de la région fessière



a



b

Figure 17.a.b : Cas clinique, des papules et des vésicules excoriées et des érosions suintantes au niveau de la région fessière

➤ **Conclusion clinique :**

Enfant de 8 ans, ayant comme antécédent une diarrhée chronique remontant à l'âge d'un an et un retard staturo-pondéral, présentant depuis un an une éruption papulo-vésiculeuse prurigineuse, chez qui l'examen clinique note des papules et des vésicules excoriées, regroupées et symétriques, sur un fond érythémateux parfois ulcéré, parsemé de quelques érosions et xérose, atteignant

- Bilan rénale : normal Urée= 0,14 g/l Créatinine= 4,1 mg/l
- Bilan hépatique: - pas de cytolysé hépatique : ASAT= 25 UI/l ALAT= 11 UI/l
- PAL augmentées à 142UI/L GGT= 7 UI/L
- Bilan thyroïdien normal : TSHus= 0,41 mUI/l
- Anticorps anti-transglutaminase tissulaire IgA (<20 UI) : négatif
- Anticorps anti-gliadine (<12UI) : négatif

➤ **Histologie :**

- Biopsie cutanée :

L'examen histologique note la présence de polynucléaires neutrophiles au sommet des papilles dermiques.

En immunofluorescence directe : présence des dépôts granuleux d'IgA au sommet des papilles dermiques.

- Biopsie duodénale : atrophie villositaire modérée

➤ **Examens radiologiques :**

- Age osseux à 6 ans

➤ **Conclusion totale :**

Enfant de 8 ans, ayant une diarrhée chronique remontant à l'âge d'un an et un retard staturo-pondéral, présentant depuis un an une éruption papulo-vésiculeuse prurigineuse. Chez qui on a suspecté une dermatite herpétiforme dans sa forme associée à la maladie coeliaque. Ce diagnostic a été confirmé par l'examen histologique et l'immunofluorescence directe montrant l'aspect

histologique typique de la DH, et par le bilan de malabsorption et la biopsie duodénale revenus en faveur de la maladie coeliaque.

➤ **Diagnostic retenu :**

Dermatite herpétiforme dans sa forme associée à la maladie coeliaque

➤ **Conduite thérapeutique :**

✓ **Traitement de la surinfection**

- Antibiothérapie (Josacine® et Fucidine® crème)
- Antihistaminique (Clartec®)
- Crème lavante antiseptique
- Emolient antiseptique (Biafine®)

✓ **Traitement étiologique :**

- Dapsone 16 mg/j (Disulone®), après vérification du taux de G6PD
- Dermocorticoïde
- Enfant mis sous régime sans gluten

➤ **Surveillance :**

- Numération formule sanguine avec réticulocytes:

Chaque semaine pendant un mois

Puis tous les 15 jours pendant 2 mois

Puis tous les 3 mois

- Méthémoglobinémie au 8e jour
- Bilan hépatique et fonction rénale après 1 mois, puis trimestriels.

➤ **Evolution et pronostic :**

- amélioration de la symptomatologie clinique dermatologique
- amélioration du transit intestinal
- malade toujours suivi en consultation dermatologique et pédiatrique



ETIOPATHOGENIE

La physiopathologie de DH implique probablement une interaction complexe entre les facteurs auto-immuns, la génétique et l'environnement.

I. Prédisposition génétique et rôle de l'antigène d'histocompatibilité HLA :

Des études sur des jumeaux homozygotes ont montré que aussi bien la maladie coeliaque que la DH ont une forte composante génétique. Plus récemment, une étude prospective de six paires de jumeaux monozygotes a révélé un taux de concordance de 0,91, un chiffre beaucoup plus élevé que prévu pour un caractère d'héritage complexe (13).

Ces études suggestives ont été confondues par la petite taille de l'échantillon, ce qui limite l'analyse statistique.

En plus, une analyse basée sur une population de Parents de premier degré a révélé que l'incidence de la maladie coeliaque et la DH entre parents de premier degré était presque 15 fois supérieure à celle dans la population générale (14). Jusqu'à 18% des patients atteints de DH dans cette étude avait un parent de premier degré ayant la DH ou l'intolérance au gluten (14).

Ces résultats mettent en évidence que les facteurs génétiques sont susceptibles de jouer un rôle important dans la pathogenèse de la DH.

Il existe un seul gène qui peut être génétiquement lié à la MC et faiblement lié à la DH dans certaines populations, c'est la myosine IXB (MYO9B) sur le chromosome 9p13 (15)(16). Ce lien n'était pas présent dans chaque population étudiée, mais le rôle possible de MYO9B dans la pathogenèse de la MC et la DH, suggéré par ces conclusions est intéressant (17).

La prédisposition à développer la DH et la MC a également été rapportée à l'antigène d'histocompatibilité HLA. Les deux maladies ont une association génétique étroite avec les antigènes HLA de la classe II DQ2 et DQ8, présents sur le chromosome 6.

Dans une étude comparant 50 patients ayant la DH à 290 contrôles sains, 86% des patients atteints portaient l'hétérodimère DQ2 codée par les allèles DQA1 * 0501 et DQB1 * 02 (contre 25 % des témoins) (18)(19), bien que la majorité des cas restants sont porteurs de l'HLA- DQ8 codée par DQA1 * 03 et DQB1 * 0302, comme ils peuvent porter qu'un seul des allèles codant DQ2 (20)(21). Les patients sans ces allèles semblent être très rare (21),(22).

L'association entre DQ2 et MC y compris la DH est l'une des plus fortes entre antigènes de classe II et maladies auto-immunes. HLA-DQ2 est en déséquilibre de liaison avec HLA-DR3, -B8 et -A1. Cet haplotype est connu pour être associé avec plusieurs maladies auto-immunes comme le diabète insulino-dépendant et le lupus érythémateux disséminé, qui peuvent également s'associer avec la DH (23),(24).

II. La transglutaminase épidermique TGE, cible antigénique de la dermatite herpétiforme :

Si la DH appartient au groupe des dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques, aucun constituant du complexe de jonction n'a été identifié comme la cible des auto-anticorps.

Depuis 2002, la transglutaminase épidermique (TGE) (figure 18) est considérée comme le principal auto antigène de la DH (9). Alors que la transglutaminase tissulaire (TGT) est l'une des cibles majeures du processus

auto-immun au cours de la MC, l'isoforme épidermique semble ciblée par les processus auto-immuns à l'origine des lésions de DH.

La TGE est exprimée dans les couches suprabasales de l'épiderme et plus précisément au niveau des couches granuleuse et épineuse. Sa localisation dans le kératinocyte est cytoplasmique.

Elle est synthétisée sous la forme d'un zymogène inactif de 77 kDa, qui se clive par protéolyse en deux fragments de 30 et 47 kDa au cours de la différenciation kératinocytaire (25)(26). Dans les tissus, elle est rarement présente sous forme monomérique. Elle joue en effet un rôle de liaison de différentes protéines structurales au cours de la cornification, en interagissant avec des résidus lysine et glutamine.

Son expression par les kératinocytes en culture peut être induite par la présence de calcium, grâce à l'interaction alors facilitée de facteurs transcriptionnels (Ets et Sp1) avec le promoteur de son gène (TGM3) (27).

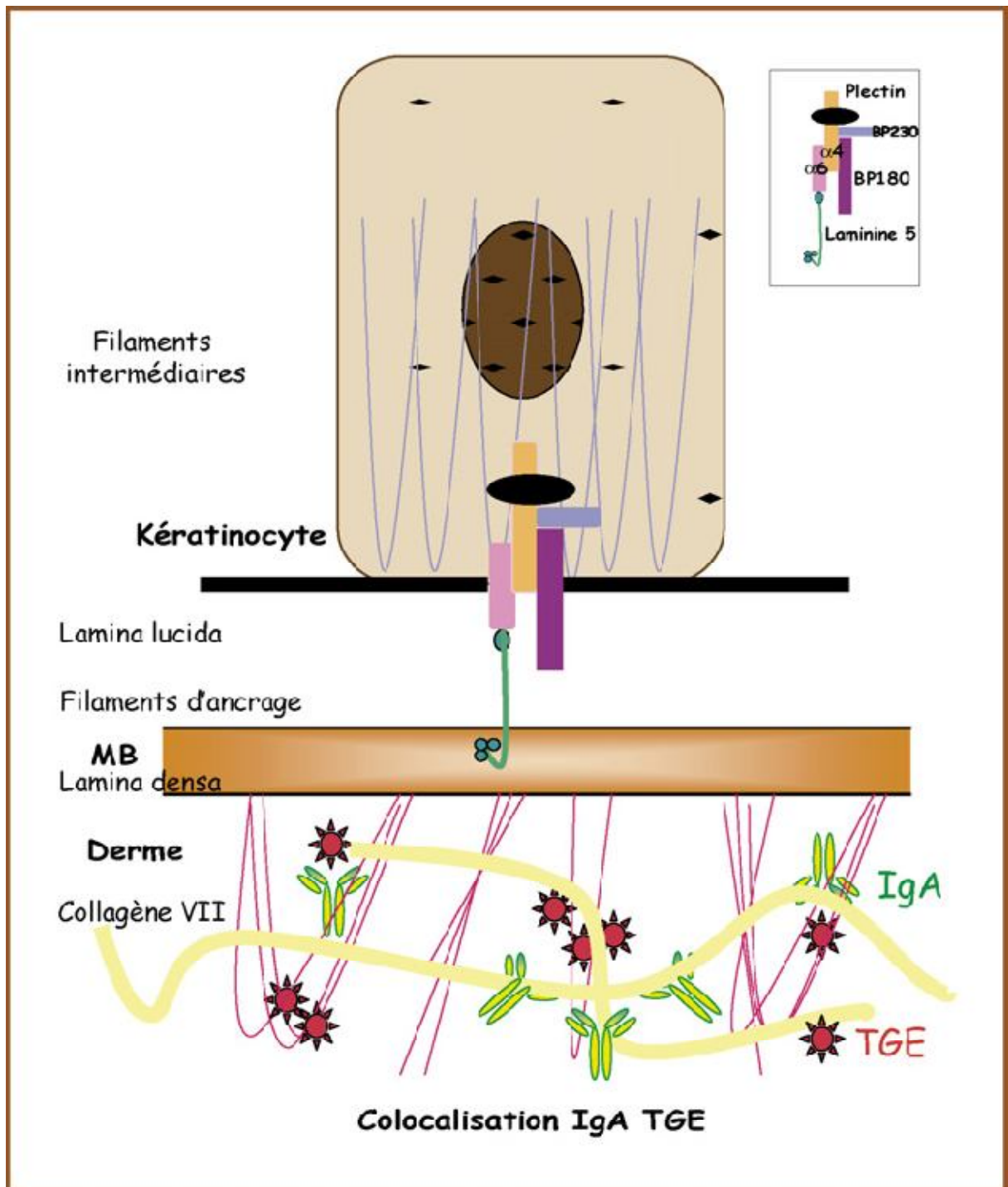


Figure 18: Situation des complexes IgA TGE dans le derme des patients atteints de DH.

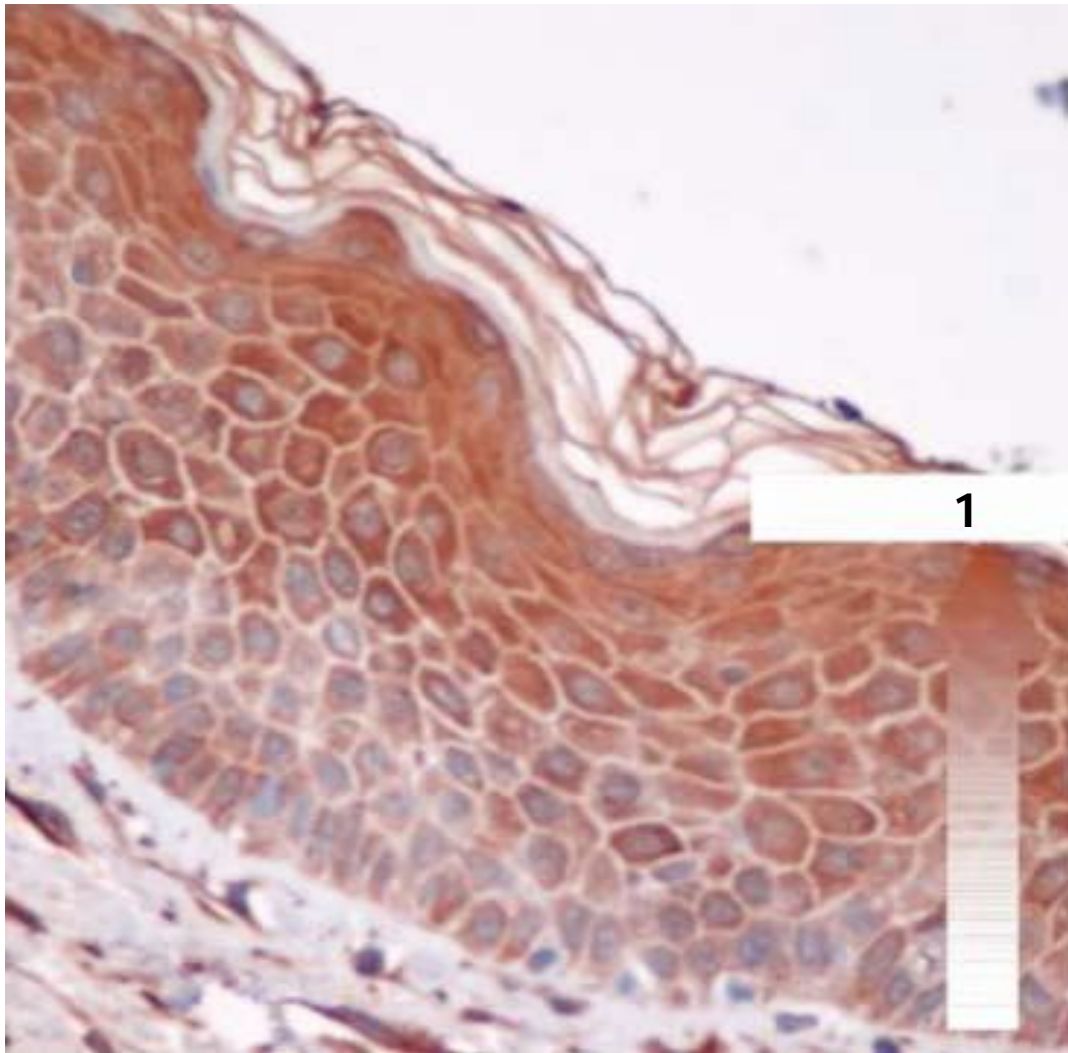


Figure 19 : Caractérisation du gradient d'expression de la transglutaminase épidermique (TGE) (1) dans l'épiderme en immunohistochimie

Il a été montré par RT-PCR et immunotransfert que la TGE est exprimée non seulement au niveau de la peau (figure 19) mais aussi au niveau de l'estomac, du cerveau et des testicules (28). Dans la peau, son expression est limitée à l'épiderme et sa présence anormale dans le derme des patients atteints de DH est donc alors liée à son statut particulier d'auto-antigène.

En pratique, des IgA antiTGE et/ou TGT peuvent être produites dans la DH comme dans la MC. Si la présence de ces diverses IgA est fréquente en cas de DH, celles spécifiques de la TGE restent souvent à des taux bas, volontiers indétectables en immunofluorescence indirecte (IFI). Leur présence serait corrélée aux exacerbations de la maladie (29).

Ces IgA antiTGE ciblent l'auto-antigène de la DH au niveau du derme, la colocalisation IgA/TGE étant objectivée en microscopie confocale au sommet des papilles dermiques et dans la paroi des petits vaisseaux du derme dans une localisation de la TGE particulière à la DH (24).

Une condition nécessaire au déclenchement d'une DH semble reposer sur des propriétés d'affinité et d'avidité des IgA antiTGE (24).

Alors qu'on ignore les mécanismes qui conditionnent ces propriétés, elles semblent tout à fait primordiales et expliquent que la DH puisse paradoxalement toucher les patients atteints de déficit partiel en IgA (30). Elles sont sans doute un facteur limitant l'apparition de la maladie, ce qui serait l'une des explications au fait que très peu de patients atteints de MC développent une DH.

Aucune donnée de la littérature ne fait état d'une quelconque corrélation entre ces propriétés d'affinité et la sévérité de la maladie.

Les mécanismes qui sous-tendent la modification du site d'expression de la TGE ou le dépôt de TGE dans les papilles dermiques au cours de la DH ne sont donc pas encore élucidés.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées sans qu'aucune n'ait été prouvée jusqu'à présent. Les complexes immuns circulants se déposant dans le

derme expliqueraient la colocalisation des IgA et de la TGE au sommet des papilles (31).

Une éventuelle réaction croisée locale avec la TGT semble plausible puisqu'elle est exprimée très largement dans la peau normale et notamment dans les cellules endothéliales du derme.

La grande homologie de séquence d'acides aminés entre les différentes isoformes de transglutaminase (64 %) va dans le sens d'une réactivité croisée.

III. Lien entre DH et MC :

La DH et la MC sont intimement liées et font partie du spectre des entéropathies d'hypersensibilité au gluten (EHG). Même dans les cas où la dermatose est isolée, il existe de façon quasi constante des signes histologiques d'inflammation ou d'atrophie villositaire au niveau de l'intestin grêle (32) (33). La DH apparaît le plus souvent dans les cas de MC paucisymptomatiques (20 %) ou silencieuses (60 %).

Dans 20 % des cas, la DH s'associe à un tableau classique de malabsorption.

La séquence présumée d'apparition des auto-anticorps dirigés contre les TGT et TGE dans la DH et la MC est complexe. La gliadine est le facteur déclenchant le plus important des entéropathies d'hypersensibilité au gluten. La rupture de la tolérance au gluten et la synthèse d'anticorps antigliadine peuvent apparaître à tout moment de la vie.

Comme la gliadine est le principal substrat de la TGT dans le grêle, elle est rapidement liée par l'enzyme de façon irréversible. L'action de la TGT sur la gliadine génère l'apparition d'un néoépitope déaminé particulièrement bien

présenté par HLA DQ2 ou DQ8 aux cellules T de l'intestin grêle (34). Un phénomène de diffusion de l'autoréactivité contre les épitopes exposés sur ces complexes entraîne l'apparition successive d'anticorps antigliadine puis antiTGT (epitope spreading) (35).

Le rôle clé de la TGT dans la pathogénie de la MC est maintenant clairement établi (36). Les mécanismes qui sous-tendent la réactivité croisée entre TGT et TGE sont encore mal compris (figure 20).

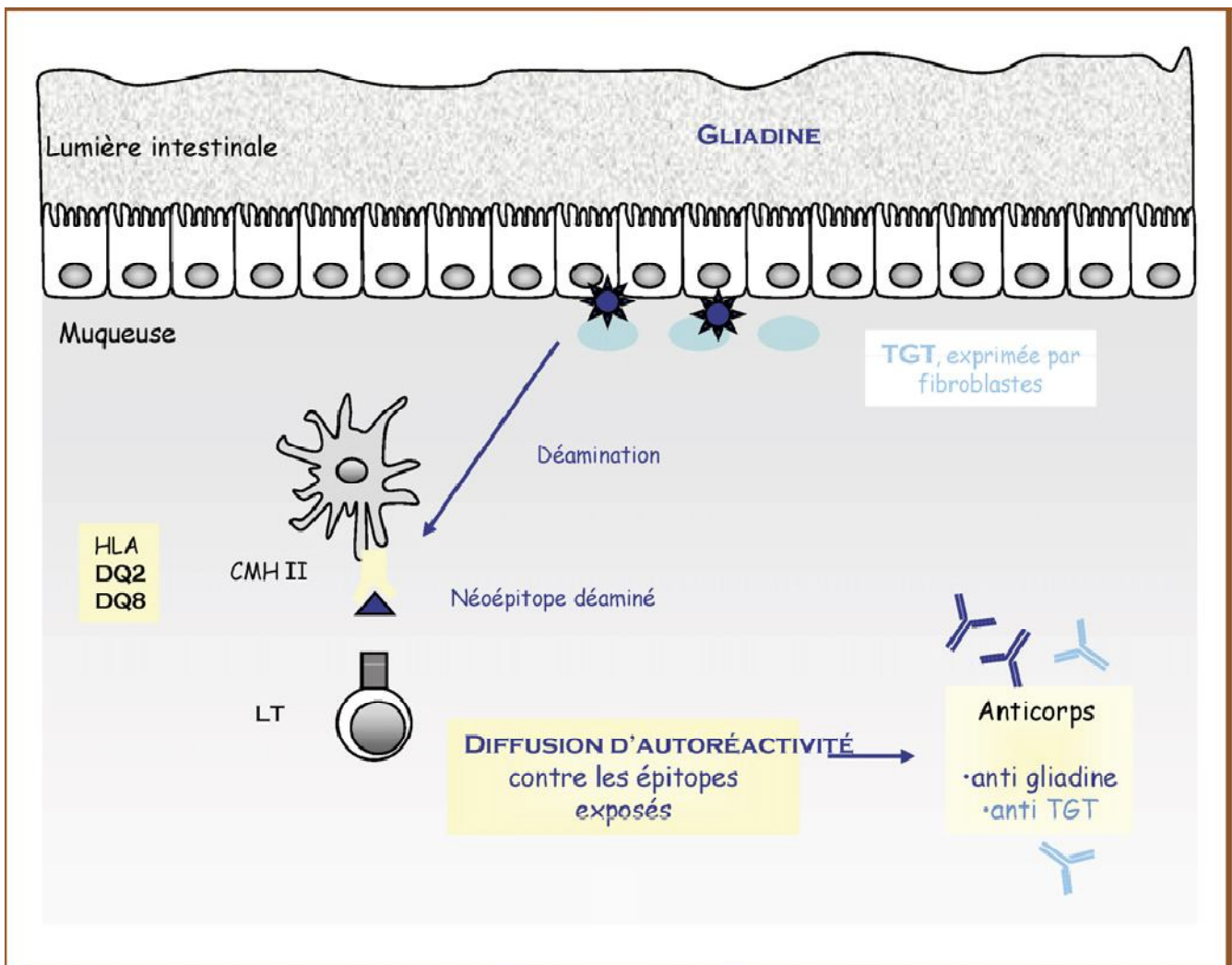


Figure 20 : Pathogénie des anticorps antiTGT au cours de la DH.

IV. Chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles médié par les IgA et cascade inflammatoire :

Les IgA pathogènes jouent un rôle fondamental dans le recrutement des PNN par chimiotactisme (figure 21). Les PNN semblent en effet jouer un rôle central dans la cascade inflammatoire de la DH comme en témoignent les micro-abcès caractéristiques de la papille dermique (37). Leurs marqueurs de surface témoignent de leur activation : en cas de DH active, ils expriment de façon significative le CD11b et le récepteur CD89 pour le fragment Fc des IgA (38).

Les cellules endothéliales des vaisseaux du derme superficiel expriment également des marqueurs d'activation au cours de la DH. En augmentant l'expression des intégrines puis de la sélectine E au niveau de leur membrane, ces cellules favorisent la diapédèse des PNN dans le derme (39).

Il s'ensuit une sécrétion majeure de cytokines et l'activation de complément. Les PNN libèrent leurs enzymes lysosomales responsables du clivage de la lamina lucida (32). Les remaniements de la matrice extracellulaire à l'origine des décollements sous-épidermiques sont favorisés par la surexpression des métalloprotéinases matricielles, notamment MMP 1, 3 et 9. Le déséquilibre entre ces protéinases et leurs modulateurs a déjà été étudié dans la pemphigoïde bulleuse (40) et semble confirmé dans la pathogénie de la DH puisque les PNN comme les kératinocytes surexpriment ces protéinases (41). Comme dans d'autres dermatoses chroniques, le « climat » inflammatoire qui perdure au cours de la DH s'accompagne d'une activité apoptotique accrue comme en témoigne l'expression des protéines Bax et Bcl2 dans le compartiment périvasculaire du derme (42).

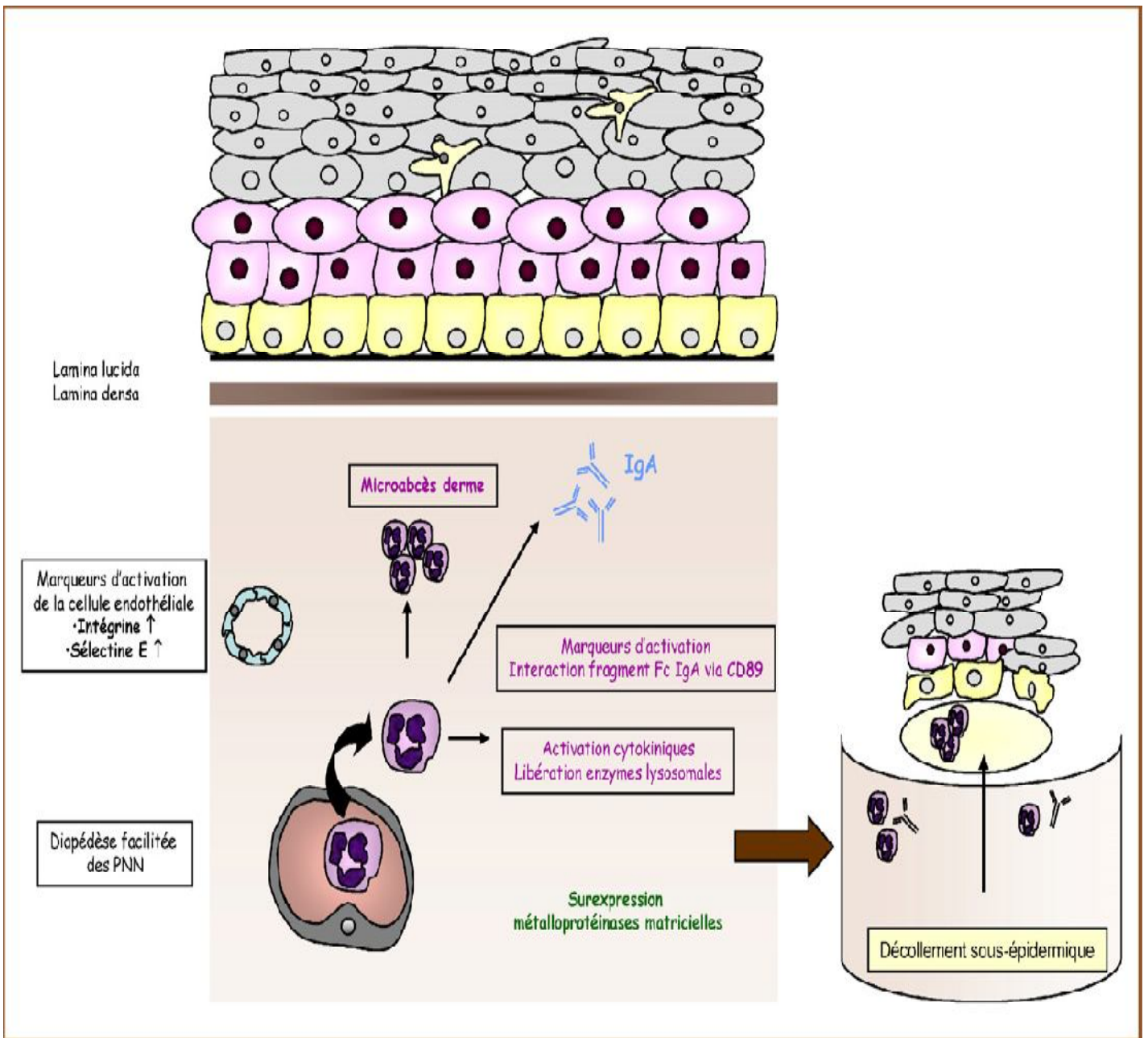


Figure 21 : Chimiotactisme des PNN médié par les IgA et pathogénie des lésions bulleuses.



EPIDEMIOLOGIE

I. Fréquence :

La dermatite herpétiforme (DH) est une dermatose bulleuse auto-immune rare.

L'incidence de la DH est d'environ deux cas par million d'habitants et par an (43), et la prévalence varie d'un pays à l'autre : 11 cas/100000 en Ecosse (44) et en Utah aux Etats-Unis (45). Elle est plus fréquente en Europe du Nord, où la prévalence rapportée est de 39/100 000 en Suède (46), 66/100 000 en Finlande (47).

La véritable incidence et prévalence dans la population pédiatrique ont été longtemps surestimées en raison de la difficulté de distinguer ce trouble de la dermatose bulleuse à IgA linéaire, ou des autres dermatoses bulleuses chroniques de l'enfance. Mais une étude récente au Royaume-Uni a pu estimer l'incidence chez les enfants de moins de 5 ans à 0,71 pour 100000, et entre 5 et 17 ans à 0.46 pour 100000 personne/ an (48).

Dans une autre étude réalisée à l'université de Tampere en Finlande, l'incidence de la DH chez les enfants est de 0,56 pour 100000. Ce chiffre est plus de six fois moindre que l'incidence annuelle des patients adultes atteints de DH au même pays (49) et environ 20 fois inférieure que l'incidence de la MC chez l'enfant (50). Ce qui montre qu'en Finlande, où la prévalence de la DH est la plus élevée (75,3 pour 100 000) ce trouble apparaît rarement chez les enfants.

Deux séries antérieures de DH, 76 enfants de l'Italie (51) et 45 de Hongrie (52), suggèrent que la DH de l'enfance serait plus fréquente dans ces pays.

En plus, une série italienne récente de 159 patients atteints de DH a montré que 27% des patients étaient découverts avant l'âge de 10 ans, 36% à moins de

20 ans (53), ce qui suggère qu'au moins dans certains pays, la DH n'est pas aussi rare chez l'enfant que ce qui est généralement rapporté dans la littérature.

Une quadruple augmentation de l'incidence de la MC, contrastant avec l'incidence de la DH qui diminue de 4% annuellement sur une période de 22 ans, a été notée au Royaume-Uni. Ces résultats reflètent la possibilité que le diagnostic et le traitement de la MC peuvent prévenir l'apparition de la DH (48).

II. Age :

La DH peut apparaître à tout âge mais reste assez rare chez l'enfant, elle représente moins de 5% de tous les cas diagnostiqués.

Les cas pédiatriques survenant avant l'âge de dix ans sont exceptionnels, à l'inverse de la MC qui peut débuter dès la petite enfance (44).

Elle survient le plus souvent entre la deuxième et la septième année de la vie (51), mais a été observée chez les nourrissons dès l'âge de 8 mois (54).

III. Sexe :

Il existe une prédominance féminine chez les enfants à l'inverse des cas adultes avec un sexe ratio (F/H) : d'1.7 sur 47 patients à Karapati and al (55), de 2 sur 26 patients à Ermacora and al (51), 2.5 sur 21 patients à Kosnai and al (52), d'1.4 sur 12 patients à Wamar and al (56).

IV. Origine ethnique :

La DH touche de façon prédominante les caucasiens, adultes ou enfants.

Elle est aussi fréquente chez les personnes d'origine Nord Européenne, par contre elle est rare chez les populations Afro-américaine et Asiatique (57) (58), bien que les pays méditerranéens enregistrent plus de cas pédiatriques (59).

Ce qui peut être lié à une différence du régime alimentaire, ou à une prédisposition génétique au sein de ces populations.

V. Génétique :

La prévalence de la DH chez des enfants issus de parents de premier degré atteints a significativement augmenté dans certaines études (60)(61).

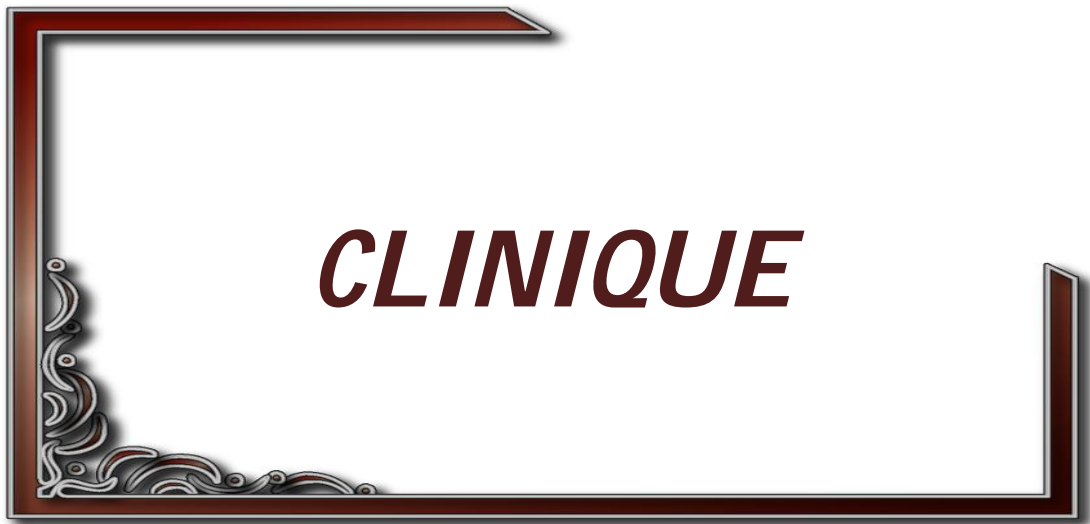
Aussi bien qu'en Finlande (62) qu'en Utah aux Etats-Unis, l'incidence familiale de la DH est élevée et d'environ 6,5% (60).

Reunala a considéré que c'est une maladie familiale, avec environ 10% des patients ayant un ou plusieurs parents de premier degré atteints d'une intolérance au gluten (62).

Par conséquent, la présence de DH chez un enfant nécessite le dépistage de tous les parents de premier degré.

Une concordance de la DH et la MC entre jumeaux monozygotes a été rapportée (63).

Chez des jumeaux homozygotes le risque de développer la maladie pour le second jumeau est de 60 à 80 % si le premier est atteint. Ce qui est en faveur d'une prédisposition génétique probable.



I. L'atteinte cutanée :

La DH chez l'enfant se manifeste par une atteinte cutanée comparable à celle de l'adulte (64)(65).

Elle débute fréquemment par des sensations de brûlures et de prurit intense, souvent accompagnés de lésions de grattage non spécifiques, des érosions et des excoriations (64)(65).

Puis apparaissent des papules érythémateuses regroupées et surmontées par des petites vésicules localisées préférentiellement sur les faces d'extension des membres, les coudes, les genoux, les épaules, les fesses, la nuque, la ligne médiane du dos (figure 22,23,24,25,26,27), le cuir chevelu (64)(65), les paumes et les plantes (55)(66), bien que toute région du corps peut être impliquée, y compris le visage (65) et les organes génitaux.

Cette localisation est évocatrice par sa disposition symétrique.

Des petites bulles peuvent apparaître isolées ou groupées.

La DH peut aussi se présenter parfois sous la forme d'un érythème annulaire centrifuge (67). Les lésions très prurigineuses ainsi que le grattage entraînent des excoriations puis un aspect lichénifié non spécifique (68).



Figure 22 : Papules excoriées des fesses chez un enfant de 6ans

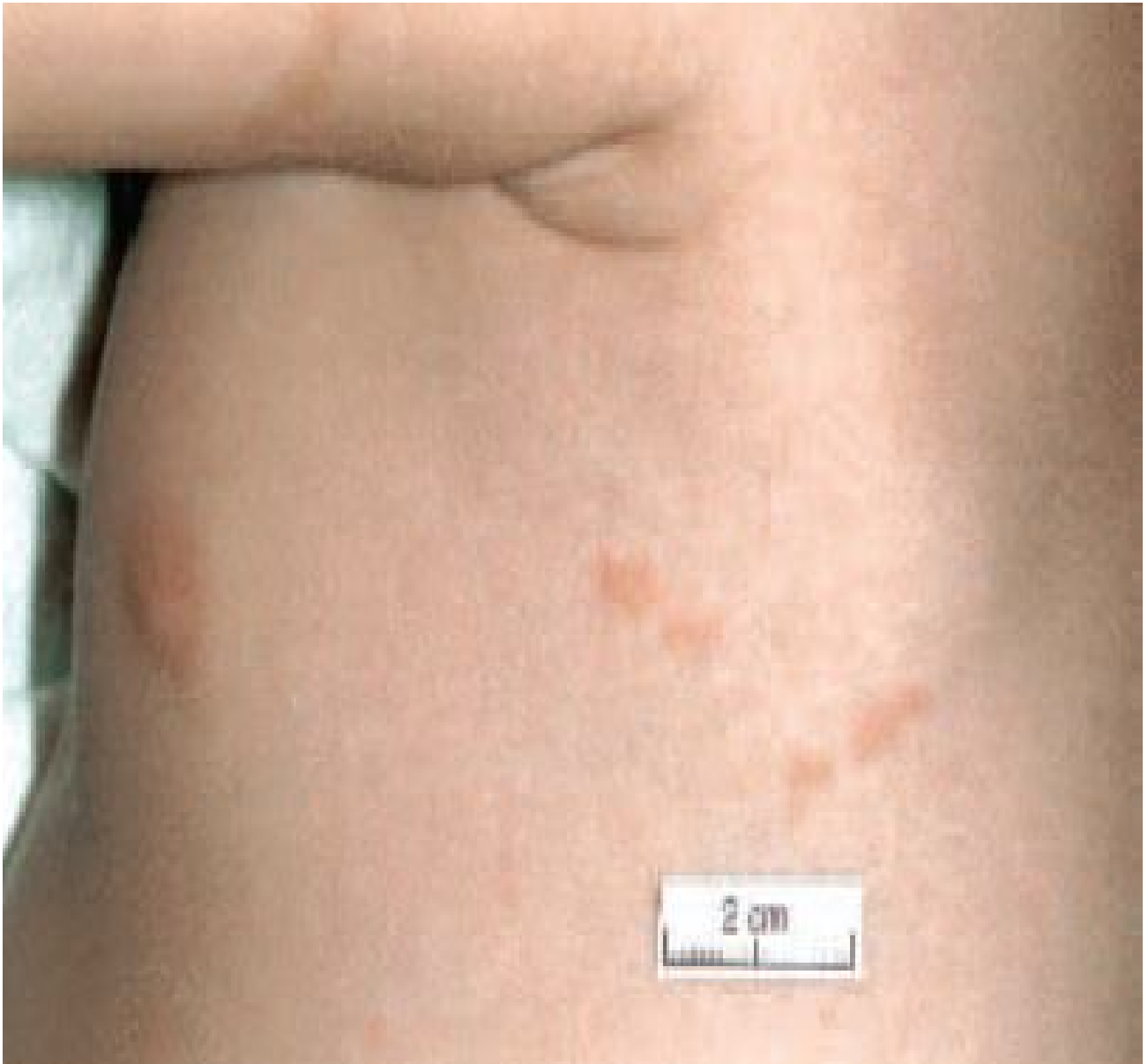


Figure 23 : Éruption vésiculaire chez un enfant de 14 mois en sous scapulaire gauche



Figure 24 : Distribution symétrique sur les fesses de papules érythémateuses et hyperpigmentées postinflammatoires et de macules hypopigmentées



Figure 25 : Des papules érythémateuses groupées et excoriées au niveau du dos et de l'épaule droite



Figure 26 : des papules érythémateuses excoriées et regroupées au niveau des genoux chez un enfant atteint de DH



Figure 27 : Plaques urticariennes chez un enfant atteint de DH, à noter la localisation typique au niveau de la ligne médiane du dos et le long du pli interfessier.

Généralement, les lésions guérissent sans laisser de cicatrices, bien que des hyperpigmentations post inflammatoires significatives puissent exister (figure 24).

L'évolution en l'absence de diagnostic et de traitement, se fait par poussées sur un mode chronique.

II. L'atteinte muqueuse et bucco-dentaire :

L'atteinte des muqueuses, bien qu'atypique, est possible, surtout buccale sous forme d'une stomatite érosive, mais d'autres zones peuvent être atteintes (pharynx (69)).

La plupart des études rapportant des lésions buccales manquent de confirmation par le test d'immunofluorescence directe de la muqueuse buccale. Certaines pathologies s'associant à la DH, tels que la MC et d'autres maladies auto-immunes peuvent être à l'origine des ulcérations buccales indépendamment, ce qui complique l'évaluation de l'origine des résultats dans la muqueuse des patients atteints de DH. En dépit de ces limitations, quelques rapports décrivent les lésions buccales dans le cadre d'une DH diagnostiquée. Ils comprennent des vésicules, des macules érythémateuses et des érosions sur la muqueuse y compris la langue (70) (71), accompagnées parfois de douleurs ou de sensations de brûlures.

Des anomalies dentaires ont été décrites chez des patients atteints de DH et de MC (72), (73), (74). Les anomalies de l'émail des dents permanentes ont été constatées à la fois chez les enfants et les adultes atteints de MC et de DH (75), (76). Parmi lesquelles: des sillons horizontaux, de grands puits de l'émail, une

dyschromie de l'émail (74),(76) et le retard d'éruption des dents également retrouvé chez certains enfants (74).

Une étude a montré que les parents de premier degré des patients atteints de la MC ont aussi souvent des anomalies de l'émail des dents, ce qui suggère un lien physiopathologique entre MC et les anomalies de l'émail dentaire (77).

III. Les présentations inhabituelles de la DH :

La DH chez l'enfant peut apparaître sous différentes formes cliniques: une atteinte isolée des paumes des mains (78), des lésions hémorragiques des paumes et des plantes (79), des papules et des nodules dermiques profondes (80), des lésions du visage (51,45), ou une prédominance des lésions urticariennes (81) (figure 27). Ce qui pourrait être à l'origine des erreurs diagnostiques d'où l'intérêt de l'immunofluorescence directe sur une biopsie cutanée des lésions.

a. Le purpura palmo-plantaire (figure 28):

Une manifestation plus rare de la DH et plus fréquente chez l'enfant est le purpura palmo-plantaire (82),(83),(84). Il se présente cliniquement, par des pétéchies sur les paumes et/ou les plantes sans atteinte de la face dorsale des mains ou des pieds. La main dominante apparaît souvent plus touchée, ce qui suggère le traumatisme comme facteur étiologique.

Les premières descriptions de la DH, se manifestant par des lésions purpurques et hémorragiques palmaires ou plantaires, datent de 1971 (83,85).

Fraser et al ont décrit ces lésions chez quatre patients parmi 14 ayant la DH (85).

En 1979, Katz et Marques ont noté que les vésicules peuvent être hémorragiques, en particulier celles localisées au niveau de mains (86).

En 1986, Kárpáti et al ont rapporté une forte incidence de lésions purpuriques, rouge-brunes sur les mains des enfants ayant la DH (30 /47, 64%) (79).

PRENDIVILLE et ESTERLY ont déduit que ces lésions pourraient être un signe caractéristique de la DH chez l'enfant (65). Parfois, les lésions pétéchiales sur les doigts peuvent être le seul symptôme de DH, tel qu'a rapporté Moulin (87), Rütten et Goos (88), et récemment Hofmann et al (84).

Dr Heinlin à l'hôpital universitaire de Ratisbonne en Allemagne (89), a rapporté l'observation d'une adolescente de 15ans présentant des pétéchies douloureuses récurrentes sur les doigts et les pieds, et chez qui le diagnostic de DH a été posé par l'examen histologique et l'immunofluorescence directe. Une rémission des symptômes a été obtenue sous régime sans gluten et la Dapsone.



Figure 28 : Des pétéchiés au niveau des doigts et des orteils

En effet, Mac Govern et Bennion (78) rapportent l'observation d'un adolescent de 13 ans qui a, simultanément, des papules prurigineuses au niveau des genoux, des coudes, de la face postérieure du cou et des vésicules hémorragiques dans les paumes des mains et sur la face palmaire des doigts.

Les papules ont régressé en une vingtaine de jours alors que des macules purpuriques (figure 28), de 1 à 2mm de diamètre, situées au niveau des paumes des mains, près des plis de flexion des doigts, ont persisté pendant deux mois.

Ces lésions sont plus marquées du côté droit, l'enfant étant droitier. Il n'y a aucune lésion purpurique de la face dorsale des poignets et des mains. Le diagnostic de dermatite herpétiforme a été porté sur les résultats histologiques de la biopsie cutanée. Parallèlement, cet adolescent développe des épisodes de diarrhée chaque semaine. La mise sous un régime sans gluten et l'administration de dapsons a permis la régression des lésions palmaires en trois jours.

b. Eruption inflammatoire non prurigineuse (figure 29) :

Une présentation inhabituelle de la DH, a été rapportée par Dr A. Woollons et al (80) à l'université de Londres, chez un garçon de 5 ans qui a développé une éruption de papules et de nodules non prurigineuses inflammatoires profondes, localisées essentiellement sur les fesses, les faces d'extension, et la face dorsale des mains. En plus de quelques lésions isolées sur le visage et les oreilles.

L'aspect clinico-pathologique était compatible avec le syndrome de Sweet (ou dermatose aiguë fébrile neutrophilique), mais la présence des dépôts d'IgA au sommet des papilles dermiques à l'immunofluorescence directe a confirmé le diagnostic de DH.

La rémission a été obtenue avec le régime sans gluten et la dapsons.

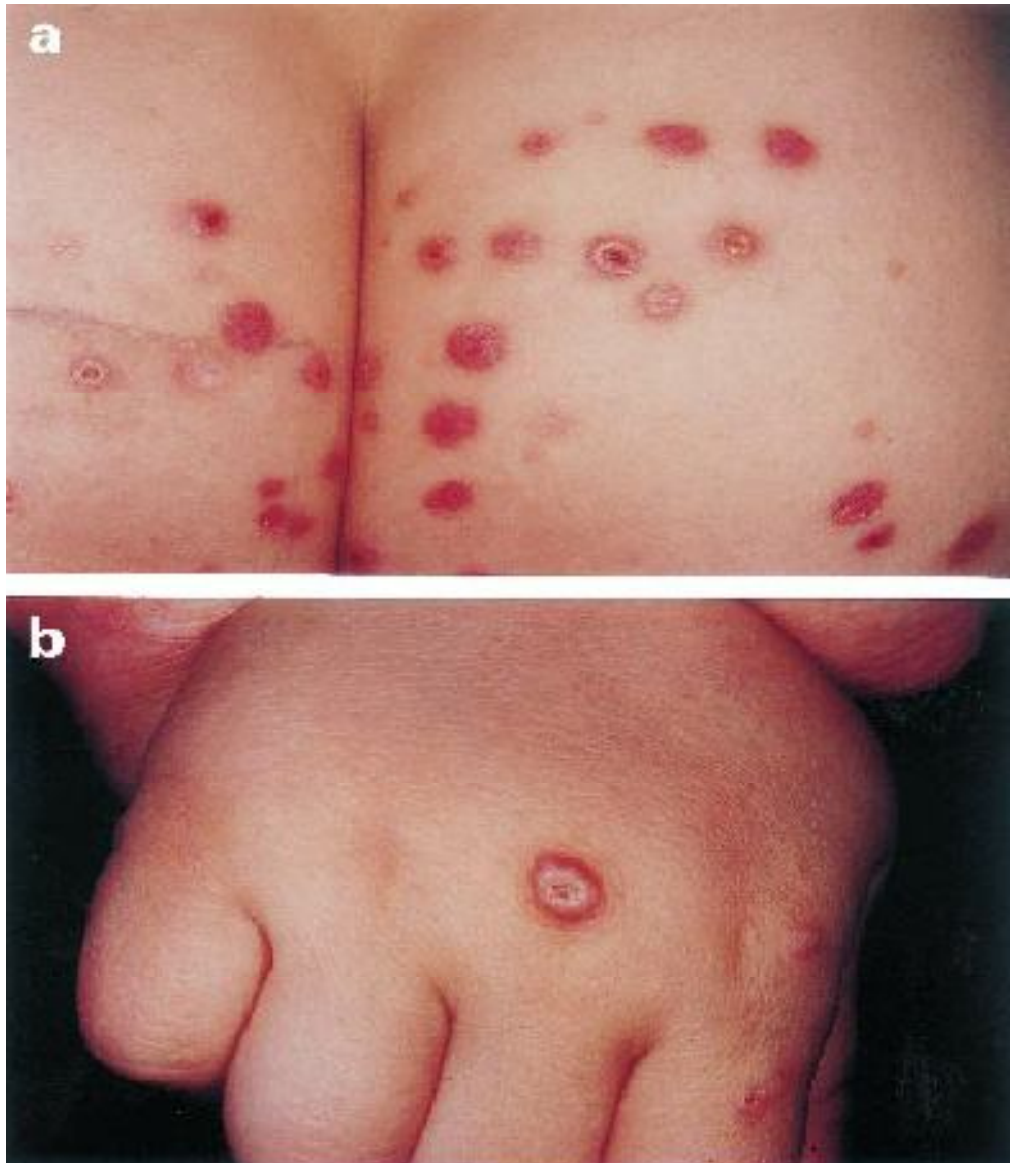


Figure 29: Des papules et des nodules inflammatoires sur les fesses (a) et le dos de la main droite (b) en absence de lésions de grattage.

c. Eruption prurigineuse polymorphe et étendue :

Une autre forme atypique a été décrite chez un adolescent caucasien de 17 ans (figure 30), dont la présentation initiale consistait, en une éruption prurigineuse, non vésiculaire, faite de papules et d'excoriations recouvrant le front, le haut du dos, et les extrémités supérieures, à distribution asymétrique (90). Certains facteurs, y compris les lésions envahissant les organes génitaux, les constatations non spécifiques sur la biopsie initiale, et l'absence d'aspect caractéristique sur l'immunofluorescence directe, ont rendu le diagnostic de DH moins probable, en faveur de celui d'une gale. Néanmoins, l'étude histologique sur des biopsies répétées a pu identifier la pathologie, en plus de la positivité des sérologies: IgA anti- endomysium et IgA anti transglutaminase. Une résolution significative de la symptomatologie a été rapportée au cours du traitement.

Dans ce cas, le diagnostic de DH a été basé sur les résultats d'histopathologie, les sérologies, et la réponse au traitement plutôt que sur la présentation clinique classique et l'immunofluorescence directe.



Figure 30 : Des papules xérotiques, érythémateuses avec des croûtes et des excoriations sur (A) le front, (B) le haut du dos, et (C) les extenseurs des membres supérieurs (bras droit présenté)

IV. Les associations :

En dehors de l'ingestion de gluten qui est associée à des poussées de DH et de MC, il existe un autre facteur déclenchant classiquement décrit : les produits iodés qui peuvent provoquer des rechutes de DH chez des patients dont la maladie est contrôlée par la dapsons (Disulone®) associée ou non à un régime sans gluten (91).

a. l'entéropathie sensible au gluten :

La MC est une maladie digestive chronique touchant l'intestin grêle, caractérisée par une atrophie villositaire aboutissant à un syndrome de malabsorption. La MC est l'expression majeure de l'intolérance au gluten (IG).

La DH est considérée comme la manifestation cutanée de l'intolérance au gluten, invariablement accompagnée de l'entéropathie au gluten (MC) (92). Cette association, cinq fois plus fréquente, a été établie en 1966 par Marks et al (93). Malgré cela, la majorité des patients ayant la DH ont une MC cliniquement silencieuse ou pauci symptomatique (13),(18),(32),(74),(94),(95) et montrent une amélioration des manifestations cutanées de la MC sous un régime d'exclusion de gluten (42),(24),(96).

L'entéropathie au gluten a été trouvée chez 75 à 90% des enfants ayant la DH (65). En fait, la carence en fer isolée peut être le seul indicateur de la MC chez un patient ayant la DH (72),(97).

Plus de 40 % des enfants atteints de DH avaient une histoire de diarrhée chronique récurrente avant le diagnostic.

On estime qu'un patient sur cinq atteint de MC a une DH et qu'à contrario, et que 15 % des patients ont des signes digestifs cliniques patents de MC (98), à

savoir une diarrhée, plus rarement une constipation, une stéatorrhée, des douleurs abdominales, des vomissements, et un retard de croissance, un retard pubertaire, un amaigrissement, une pâleur et une asthénie témoignant d'une anémie (99).

b. les maladies auto-immunes :

Un certain nombre de maladies auto-immunes ont une association étroite avec la DH (61).

Une forte prévalence de dysthyroïdies a été constatée chez les patients atteints de DH. L'hypothyroïdie est plus fréquente que l'hyperthyroïdie (100). La présence des anticorps antithyroïdiens est aussi fréquente (101).

La prévalence du diabète type I (DID) est également augmentée chez les patients atteints de DH et leurs parents de premier degré (102,103).

En effet, plusieurs types de maladies auto-immunes peuvent être associés à la DH aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant: lupus érythémateux, syndrome de Sjögren, l'anémie pernicieuse, sarcoïdose, vitiligo (61,104).

Une augmentation de l'incidence de l'eczéma atopique chez les enfants atteints de DH a été observée dans une étude (61).

Plusieurs études ont montré, en revanche, un sur-risque de lymphome non-hodgkinien B ou T chez les patients atteints de DH (59),(92),(105),(106), tout comme dans la MC, ce qui justifie une surveillance attentive et un suivi régulier chez le gastro-entérologue.

c. Troubles neurologiques :

Les troubles neurologiques sont plus fréquemment rapportés dans la MC (107) que dans la DH. Dans la littérature, des cas sporadiques de DH associée d'une atteinte neurologique chez l'enfant, ont été décrits.

La sensibilité au gluten peut se présenter avec une ataxie.

Vingt-quatre pour cent des ataxies cérébelleuse idiopathiques sporadiques sont induites par la sensibilité au gluten (108). D'autres troubles sont encore plus rares : la myélopathie, l'épilepsie et l'encéphalopathie (107).

Dr P. Helsing et H. Frøen (109) de l'hôpital national d'Oslo ont rapporté l'observation d'un enfant de 2 ans et 6 mois (figure 31) présentant une éruption prurigineuse, symétrique et généralisée, faite de papules érythémateuses, de vésicules et des excoriations. Cette symptomatologie s'est associée d'une neuropathie périphérique se manifestant par une ataxie et d'atrophie musculaire distale sans aucun signe digestif notable. En se basant sur, la morphologie des lésions, l'HLA DQ2 positif, l'anticorps antitransglutaminase positif et la possibilité de l'association entre la sensibilité au gluten et le dysfonctionnement neurologique, la DH était plus probable. Par contre, l'immunofluorescence directe a montré des dépôts linéaires d'IgA au niveau de la membrane basale, ce qui est en faveur la dermatose bulleuse chronique de l'enfance (CBDC) mais ne contredit pas la DH. Cette symptomatologie à la fois neurologique et cutanée a été réversible sous un régime sans gluten et la dapsons. Elle représente la première description de la DH associée d'une atteinte neurologique chez l'enfant.



Figure 31 : Une éruption papulo-vésiculeuse généralisée et symétrique, accompagnée d'une ataxie chez un enfant de deux ans et 6 mois



***EXAMENS
PARACLINIQUES***

Le diagnostic de dermatite herpétiforme (DH) est basé sur les données de l'examen physique, l'histopathologie de routine, l'immunofluorescence directe et les tests sérologiques.

1. L'examen histologique d'une biopsie cutanée :

Puisque les lésions cutanées sont très prurigineuses, et par conséquent souvent excoriées, les résultats histologiques peuvent être non spécifiques. Une étude histopathologique des patients atteints de DH a montré que dans environ

40% des biopsies, seul un infiltrat lymphocytaire avec fibrose et capillaires ectasiques ont été observés (110).

Il est alors préférable de prélever une lésion récente, non remaniée par des phénomènes de surinfection ou par de la nécrose, et de pratiquer la biopsie pour immunofluorescence en périphérie d'une vésicule (111).

La biopsie est réalisée après anesthésie locale à la Xylocaïne®, puis fixée par le liquide de Bouin ou le Formol afin de préserver les structures tissulaires pour l'étude morphologique ultérieure. Les colorations à l'Hématéine-éosine et à l'Hématéine-phloxine-safran permettent le diagnostic morphologique des lésions inflammatoires.

➤ Dans les lésions précoces, la microscopie montre une accumulation de polynucléaires neutrophiles (figure 32,33,34,35,36) dans le derme superficiel, au sommet des papilles dermiques, formant typiquement des micro-abcès. Il existe fréquemment un oedème et de la fibrine associés. L'infiltrat dermique est généralement discontinu, contrairement à celui de la dermatose à IgA linéaire. Des images de leucocytoclasie dans l'infiltrat sont possibles. Des polynucléaires éosinophiles peuvent être présents mais sont généralement minoritaires. Les

éosinophiles et la leucocytoclasie sont plus fréquents dans les lésions anciennes. Il existe également un infiltrat périvasculaire du derme superficiel et moyen, constitué de lymphocytes CD4+ et d'un nombre plus ou moins important de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Le plus souvent, il n'y a pas d'image de vasculite. L'épiderme est légèrement spongiotique et fréquemment excorié à cause du prurit. Des kératinocytes nécrotiques ainsi qu'une exocytose à polynucléaires neutrophiles peuvent être retrouvés dans l'épiderme au-dessus des micro-abcès.

➤ Dans des lésions plus tardives, l'infiltrat peut s'associer à de petits décollements sous-épidermiques, pouvant confluer en décollements plus larges. D'abord, la vésicule prend un aspect multiloculaire, les bourgeons interpapillaires étant respectés. Par la suite, ces vésicules sont plutôt uniloculaires. Les vésicules contiennent de la fibrine, des polynucléaires neutrophiles et des polynucléaires éosinophiles. À ce stade, des micro-abcès sont observables en périphérie des lésions. Pour poser le diagnostic, il est donc utile de prélever de la peau péribulleuse et de faire une biopsie de taille suffisante pour visualiser les micro-abcès. Le derme sous-jacent au décollement est le siège d'un infiltrat important de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Les micro-abcès à polynucléaires neutrophiles, bien qu'évocateurs, ne sont pas spécifiques. Plusieurs dermatoses, comme la Dermatose à IgA Linéaire ou le lupus érythémato-bulleux, peuvent avoir une image histologique proche et parfois le diagnostic ne peut être posé qu'avec l'examen en immunofluorescence directe.(110)

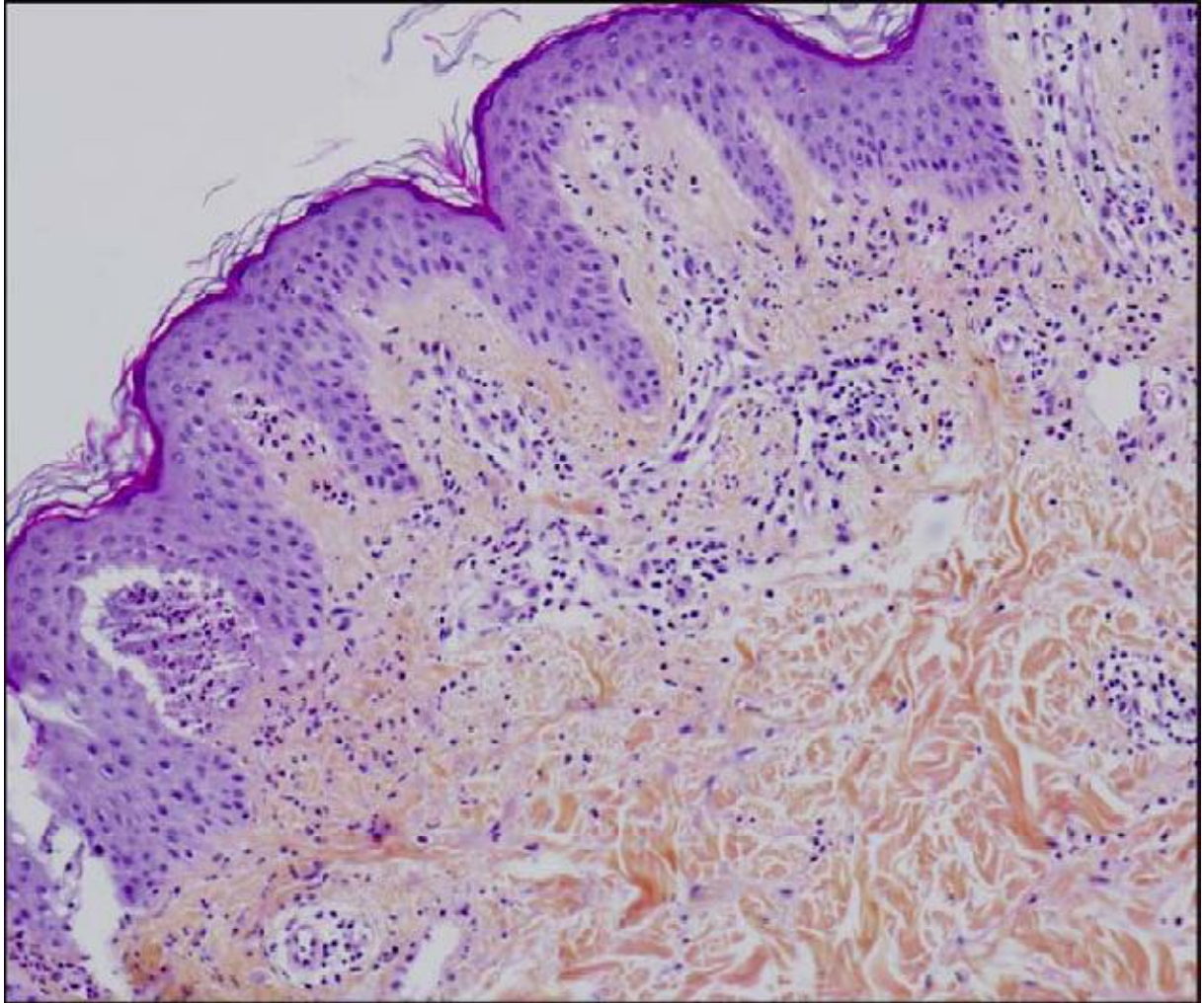


Figure 32 : Histologie cutanée d'une dermatite herpétiforme à faible grossissement : Infiltrat dermique superficiel avec une prédominance de polynucléaires neutrophiles, de topographie périvasculaire aspécifique mais aussi localisé au sommet des papilles dermiques ce qui est très évocateur d'une dermatite herpétiforme



Figure 33 : à faible grossissement, il existe des micro-abcès au sommet des papilles dermiques avec des ébauches de décollements bulleux à la jonction dermoépidermique. On note également un infiltrat périvasculaire du derme superficiel

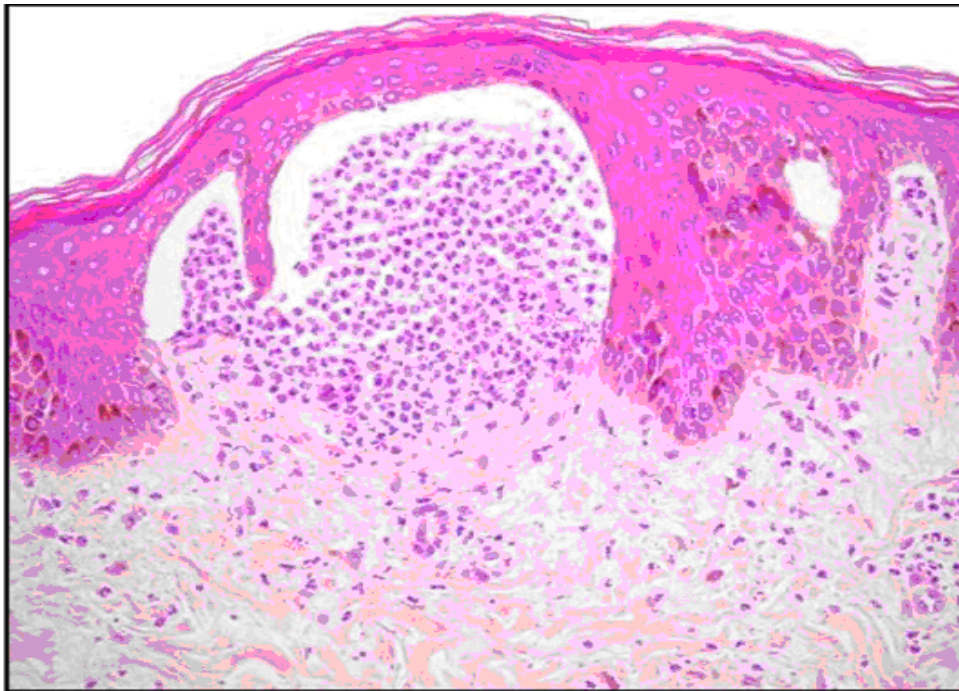


Figure 34 : Histologie : ébauche de décollement dermo-épidermique avec micro-abcès à polynucléaires neutrophiles dans les papilles dermiques (HES $\times 200$).

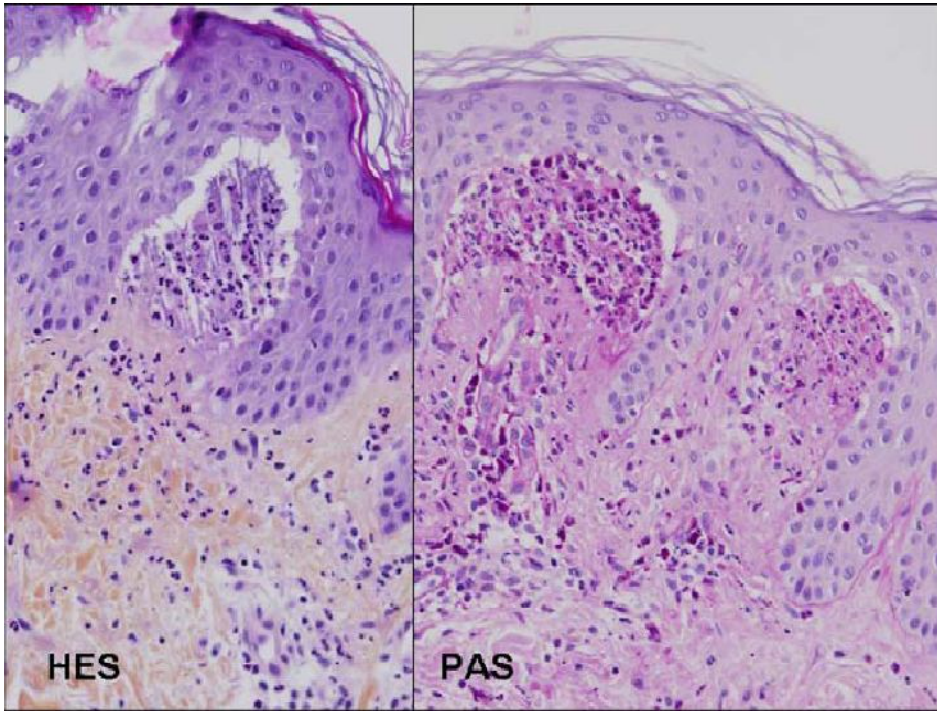


Figure 35 : Histologie cutanée à fort grossissement Présence de polynucléaires en grand nombre au sommet de deux papilles dermiques et d'un début de décollement dermo-épidermique

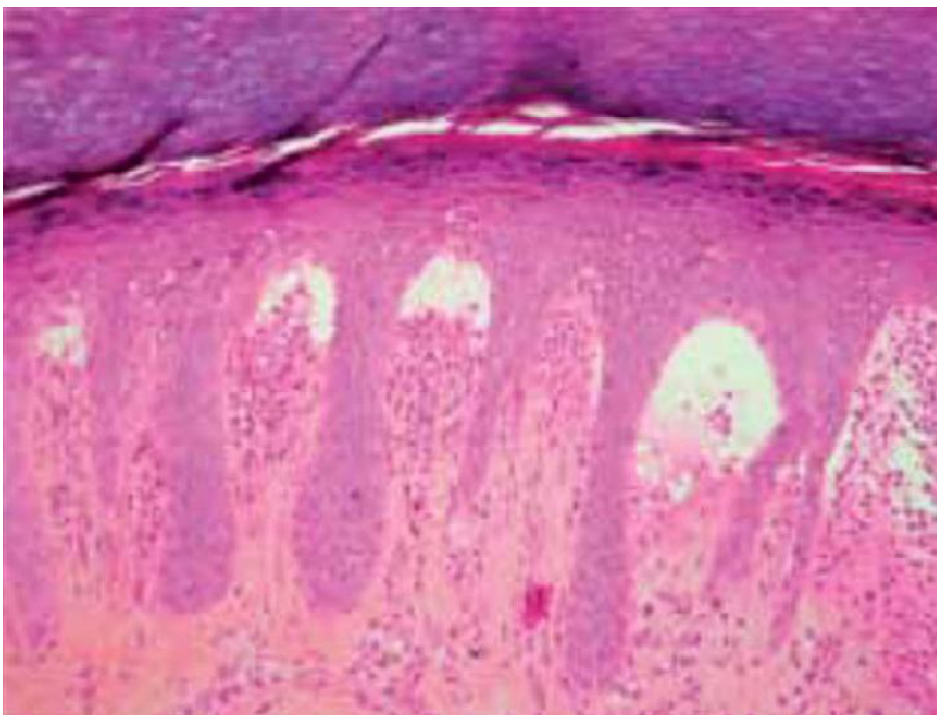


Figure 36 : à plus fort grossissement, Les micro-abscess au sommet des papilles sont constitués de polynucléaires neutrophiles, associés à un oedème. L'infiltrat dermique est périvasculaire, à prédominance lymphocytaire.

2. L'immunofluorescence directe (IFD):

L'IFD est l'examen fondamental pour le diagnostic de la DH.

Elle est réalisée sur une biopsie en peau normale en périphérie d'une lésion récente. La biopsie en peau lésionnelle peut parfois être négative, probablement à cause de la dégradation intense due à l'infiltrat à polynucléaires.

La biopsie doit être congelée rapidement dans un cryotube pour transport dans une bonbonne d'azote liquide ou à mettre dans un flacon de liquide de Michel (112).

Le principe de la technique consiste à déposer un anticorps spécifique de l'antigène recherché sur la lame de biopsie cutanée coupée en congélation. Pour visualiser le complexe antigène+anticorps, on utilise un colorant fluorescent (fluorochrome) qui prend une couleur verte ou rouge à l'examen au microscope équipé d'une lampe UV.

La congélation immédiate du tissu biopsié est nécessaire pour préserver les sites antigéniques que les fixateurs usuels dénaturent. Les quatre anticorps utilisés en routine détectent l'IgA, l'IgG, l'IgM et le C3 (113).

Le diagnostic de DH est confirmé par l'IFD qui est précocement positive. Elle montre des dépôts granulaires discontinus d'IgA (IgA1) (figure 37,38), parfois d'aspect fibrillaire, au sommet des papilles dermiques ou sur la zone de jonction dermo-épidermique (96). Occasionnellement, des dépôts granulaires d'IgM, IgG, et de C3 peuvent également être observés dans le derme supérieur. Il a été montré que ces dépôts sont plus intenses en peau normale périlésionnelle, c'est donc cette topographie qui doit être privilégiée pour le prélèvement (114).

Sous RSG bien conduit, les dépôts d'IgA dans la peau diminuent sans disparaître totalement et l'aspect histologique intestinal s'améliore (115).

La sensibilité de l'IFD est bonne (90 %). Des cas sont rapportés avec une immunofluorescence négative (116,117).

Parfois, il est nécessaire d'effectuer un deuxième test pour le diagnostic, parce qu'au cours des stades précoces de la maladie, cette caractéristique typique peut ne pas être trouvée.

La déposition d'IgA se trouve selon deux modes. En plus de dépôts granulaires localisés aux sommets des papilles dermiques, IgA peut être déposée en continu dans le derme supérieur en dessous de la membrane basale.

Dans certaines études, des dépôts continus ont été observés un peu plus souvent que les dépôts focaux sur les papilles dermiques (110).

Il est alors essentiel de distinguer la configuration granulaire et continue des dépôts d'IgA, qui peut être observée dans la DH, de la déposition linéaire et homogène d'IgA, caractéristique de la dermatose à IgA linéaire, principal diagnostic différentiel pour le pathologiste.

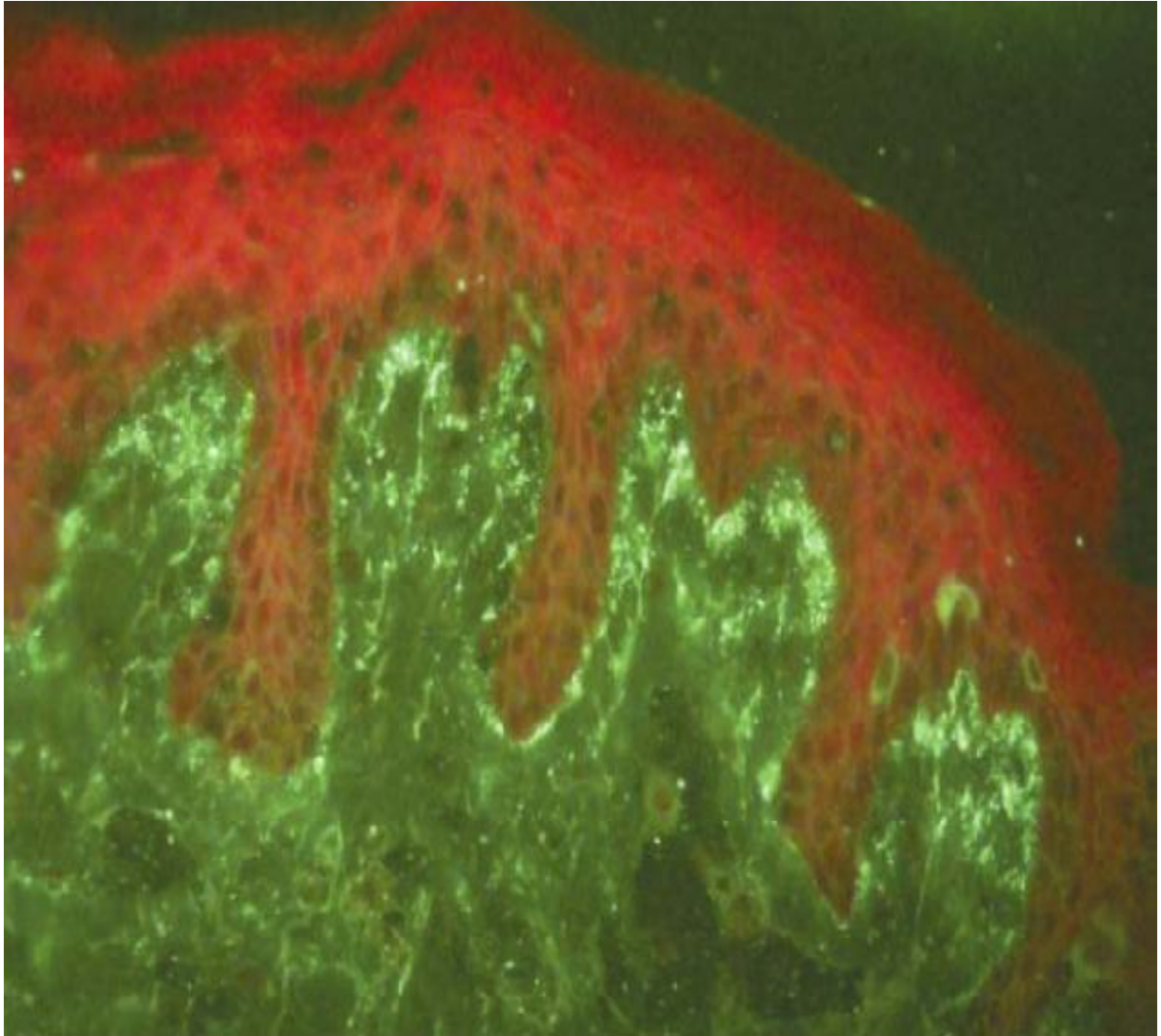


Figure 37 : Fluorescence des dépôts granulaire au niveau de la membrane basale en IFD

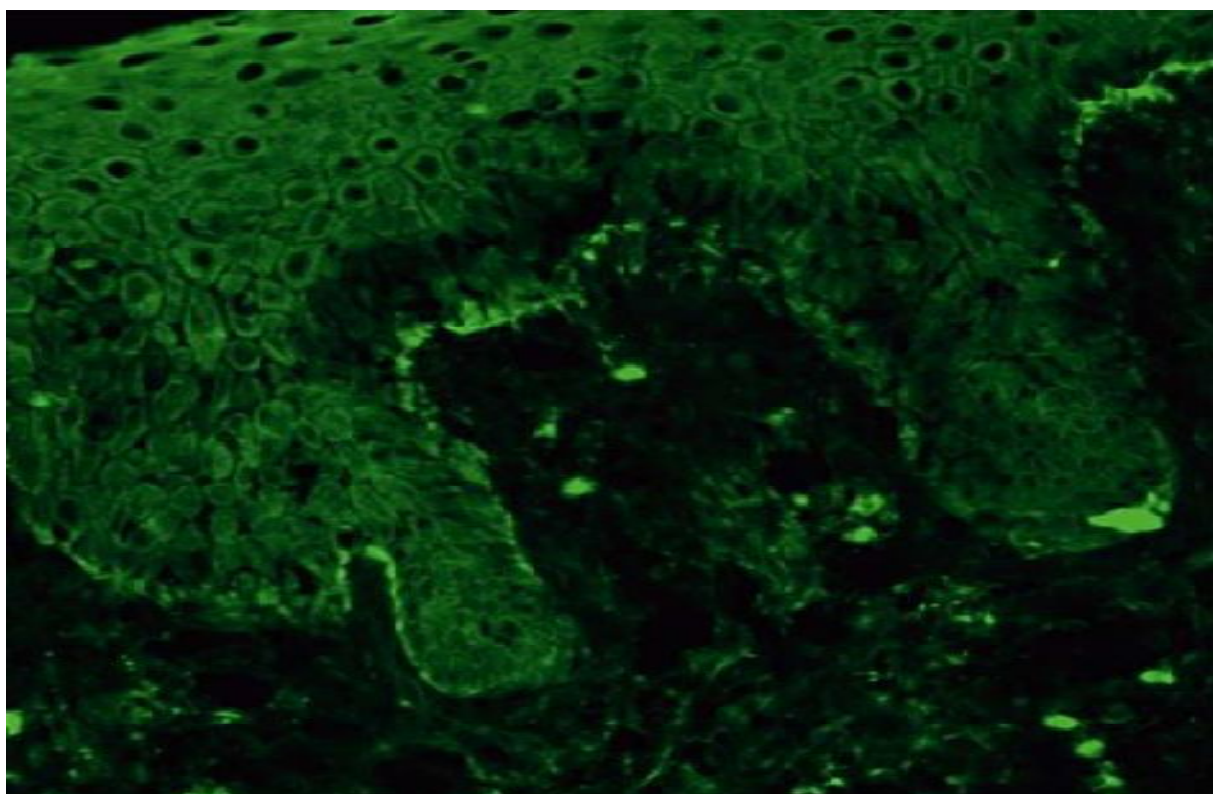
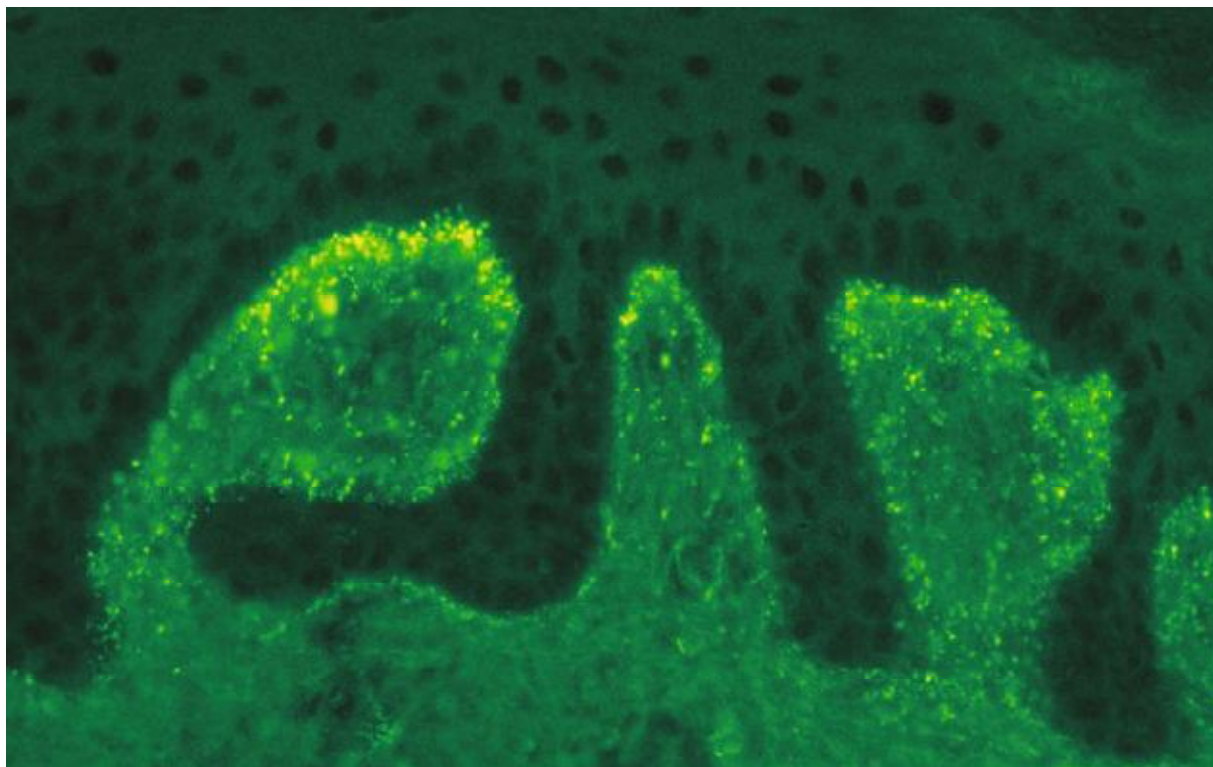


Figure 38 : Présence de dépôts granulaires d'IgA à la jonction dermo-épidermique sur une biopsie de la peau péri-lésionnelle, en immunofluorescence directe.

3. Microscopie électronique :

Elle permet l'étude des différents constituants cutanés (le fixateur utilisé est le glutaraldéhyde) et de localiser le plan de clivage, qui correspond, dans le cadre de la DH, à la lamina lucida de la membrane basale.

4. Immunomicroscopie électronique (IME) :

L'IME directe montre la présence de dépôts épais et mal limités dans le derme superficiel au sommet des papilles dermiques correspondant à l'aspect granuleux des dépôts d'IgA en IFD (118).

Ces dépôts sont en étroite association avec les microfibrilles et les fibrilles d'ancrage du derme papillaire immédiatement sous la lamina densa (113).

5. Immunotransfert :

L'antigène-cible au cours de la DH est représenté par la transglutaminase tissulaire (105). La recherche d'anticorps anti-membrane basale de l'épiderme de classe IgA ou IgG est constamment négative par immunofluorescence indirecte ou par immunotransfert.

6. Diagnostic sérologique :

La recherche d'anticorps IgA et IgG anti-TGT, antigène de la MC (119) et anti-TGE, antigène de la DH (24) est positive chez la très grande majorité des patients.

Certains patients n'ont que des anticorps anti-TGE, d'autres ont les deux types d'anticorps.

Dans une étude sur 38 patients n'ayant pas encore de RSG, Rose et al. Détectent, par méthode Elisa, des anticorps anti-TGE chez 95 % des patients et

des anticorps anti-TGT chez 79 %. Chez des patients en rémission complète sous RSG et ayant arrêté la dapsoné, plus aucun anticorps n'est retrouvé (120).

Le taux de ces anticorps est corrélé à l'intensité de l'entéropathie et des symptômes digestifs (121),(122) et est donc utile pour le diagnostic et pour le suivi des patients sous RSG.

D'autres anticorps connus depuis plus longtemps peuvent être détectés : les plus sensibles et spécifiques sont les IgA anti-endomysium (70 % des patients), dont la cible est, en fait, la TGT.

Les IgA antiréticuline (figure 39) sont peu sensibles (36 % des patients) mais spécifiques, en revanche, les IgG antiréticuline peuvent être rencontrées dans d'autres affections (pemphigus, pemphigoïde bulleuse) ou dans la population normale, de même que les IgG et IgA antigliadine (123),(124).

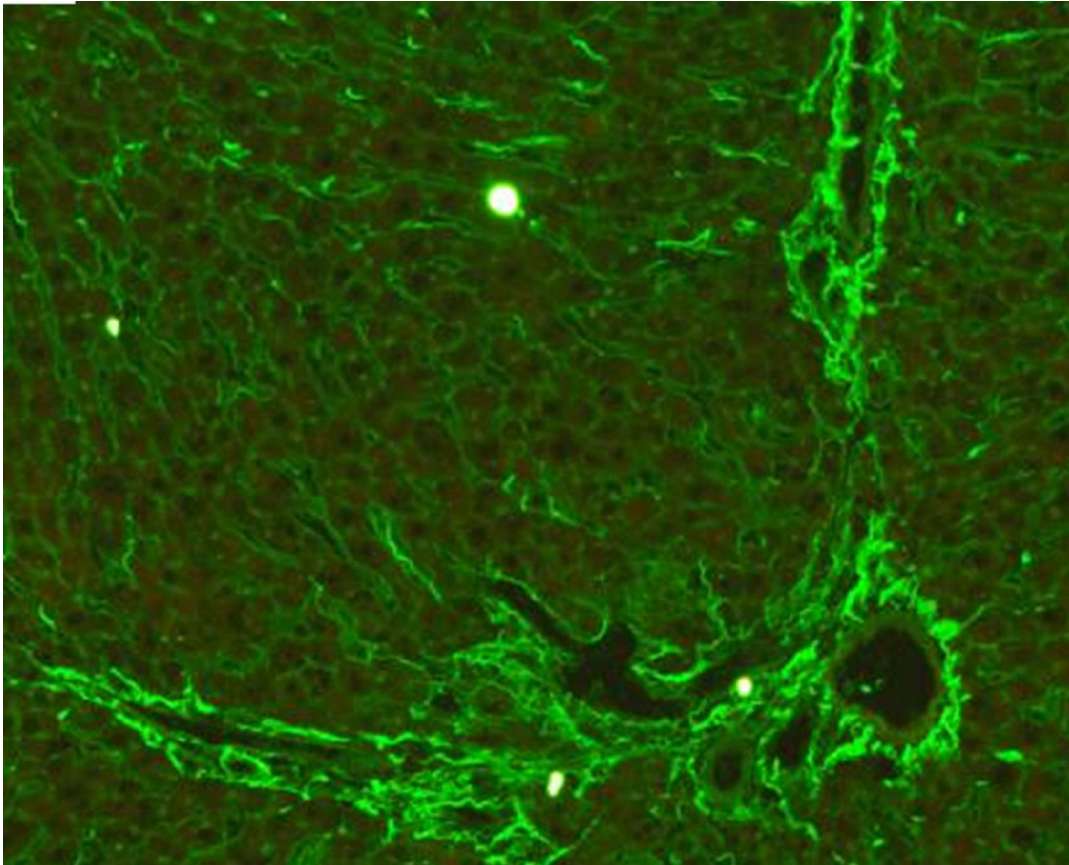


Figure 39 : Aspect des anticorps anti-réticuline (A substrat foie murin).

La Haute Autorité de santé HAS a publié en 2008 des recommandations pour l'utilisation des tests immunologiques dans le diagnostic et le suivi de DH (<http://www.has-sante.fr>).

Les seuls tests à utiliser aujourd'hui, compte tenu de leur excellente sensibilité et spécificité (> 90 %) sont les recherches d'anticorps IgA anti-Tgl et IgA anti-endomysium (125).

Uniquement, les anticorps anti-TGT sont recherchés, car il n'y a pas de kit commercial disponible pour la recherche d'anticorps anti-TGE. Une étude de prévalence des IgA anti-TGE dans une plus large cohorte de DH (130 patients)

comparée à une population de maladies coeliaques pédiatriques montre la sensibilité de ce marqueur dans la DH mais souligne également sa spécificité puisque cette prévalence n'est que de 11,1 % dans la maladie coeliaque (126).

La technique de dépistage des IgA anti-TGE en Elisa n'est pas encore disponible en routine, mais sera à l'avenir utile pour le diagnostic et le suivi des patients (120).

Le dosage des anticorps anti-gliadine et anti-réticuline, comme pour la MC, est inutile, et donc abandonné.

La recherche d'anticorps anti-membrane basale par immunofluorescence indirecte est constamment négative, y compris sur peau humaine clivée. Elle est donc inutile, sauf en cas de doute avec une dermatose à IgA linéaire (127).

Dans la DH, le taux initial des anticorps anti-Tgl et anti endomysium est parallèle à l'intensité de l'entéropathie (121).

Dans la MC et la DH avec entéropathie constituée, le taux des anticorps circulants diminue puis se négative après 6 à 12 mois sous régime sans gluten, parallèlement à la reconstitution des villosités intestinales. On peut ainsi évaluer l'observance du régime par des dosages annuels d'anticorps anti-Tgl couplés avec la surveillance clinique et biologique (128),(129).

La réascension du taux des anticorps signe une rupture de régime, qu'annonce aussi bien souvent dans la DH la récurrence du prurit, nécessitant une remotivation du patient avec l'équipe diététique. Dans de très rares cas, elle peut témoigner de l'apparition d'une résistance au régime sans gluten (sprue réfractaire). Cependant, il a été montré que dans la MC, la négativité des

anticorps n'est pas un marqueur totalement fiable de la compliance stricte au régime (130).

➤ **Méthodes de dosage des anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium :**

✓ **Les anticorps anti-endomysium** ont été décrits pour la première fois en 1983 par Chorzelski chez des patients atteints de MC ou DH (131).

Ils sont détectés par immunofluorescence indirecte IFI sur coupe d'oesophage de singe (figure 40), dans son tiers inférieur, donnant classiquement une fluorescence en nid d'abeille de la musculaire muqueuse.

La lecture est délicate, semi quantitative et requiert un personnel expérimenté.

La recherche d'anticorps anti-endomysium d'isotype IgA constitue le paramètre biologique le plus spécifique pour le dépistage de la MC.

En 1997, Dieterich montrait que le principal antigène reconnu par les anticorps anti-endomysium correspondait à la TGT (119), rendant possible la mise au point de tests sérologiques de détection directe des anticorps anti-Tgl par technique Elisa.

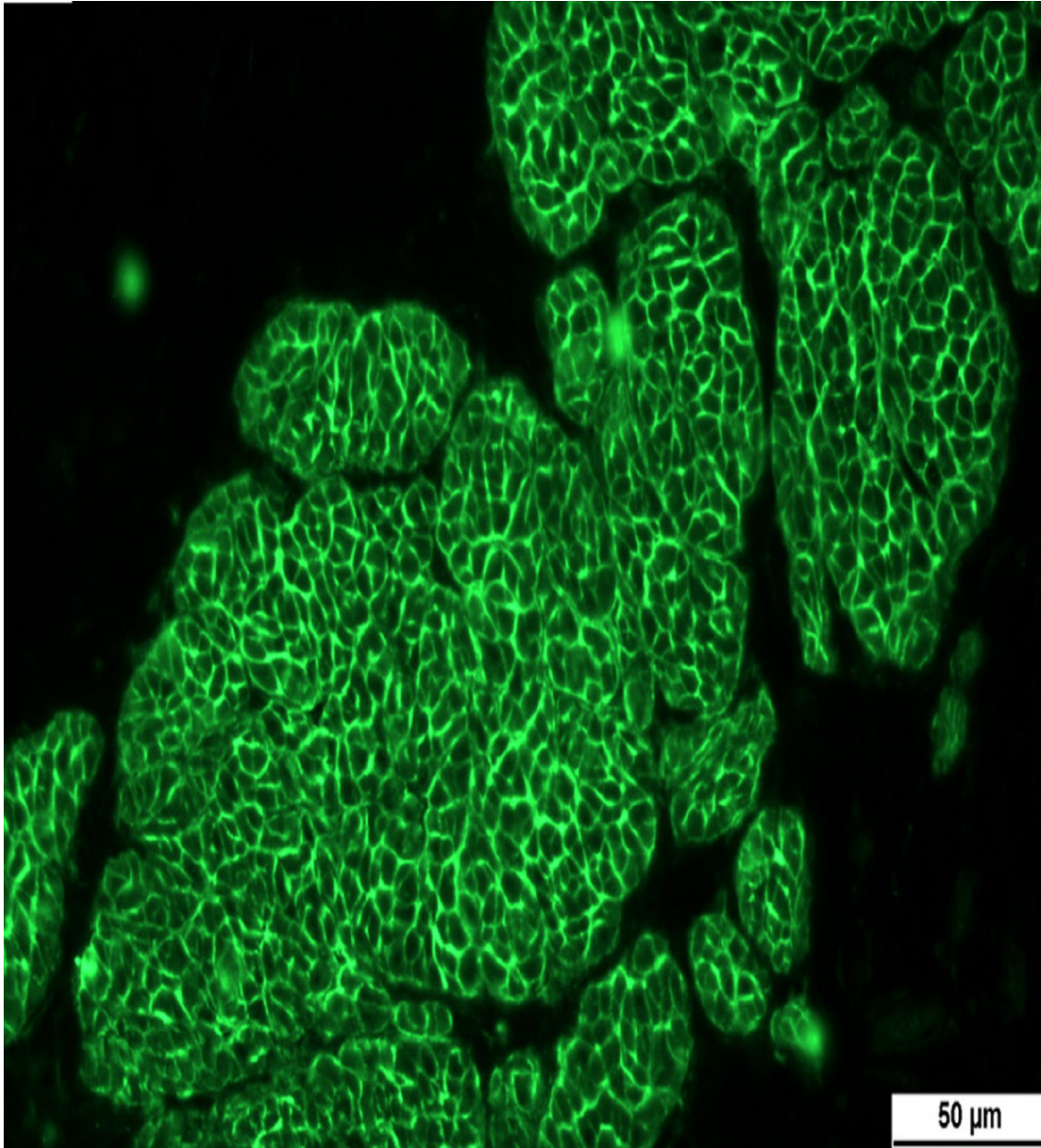


Figure 40 : Aspect des anticorps anti-endomysium en immunofluorescence indirecte.
B(substrat oesophage de singe).

✓ **Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire** sont donc détectés par technique immuno-enzymatique de type Elisa ou immunofluorimétrie.

L'antigène utilisé doit être de la TGT d'origine humaine, recombinante ou purifiée à partir d'érythrocytes humains.

Les anticorps anti-TGT sont moins spécifiques que les anti- endomysium.

Il est donc proposé, pour le dépistage de MC, de doser les anticorps anti-TGT d'isotype IgA utilisant de la transglutaminase humaine, suivi, pour les résultats positifs, d'une confirmation par la recherche d'anticorps anti-endomysium d'isotype IgA, plus spécifiques.

Quelques précautions s'imposent pour éviter un résultat faussement négatif. Le patient ne doit pas avoir suivi un régime pauvre en gluten pendant les 4 semaines avant la prise de sang. La seconde cause de résultat faussement négatif est le déficit en IgA, imposant alors la recherche d'anticorps de type IgG, cependant moins spécifiques (118).

7. l'étude génétique :

Le test génétique est utile dans les cas où la DH ne peut être exclue, pour déterminer l'haplotype HLA d'un patient. L'absence d'antigènes de leucocytes humains (HLA) -DQ2 ou -DQ8 a une valeur prédictive négative élevée : les patients n'ayant pas ces allèles sont très peu susceptibles d'avoir la DH (32,132).

Toutefois, en raison de la prévalence assez élevée de ces allèles dans la population générale, un test positif n'est pas suffisant pour diagnostiquer la DH. Par conséquent, le test génétique n'est pas recommandé dans le bilan de routine de DH (133).

8. Exploration de l'entéropathie au gluten :

La recherche de signes biologiques en faveur d'un syndrome de malabsorption intestinale par (134) :

- NFS ;
- ferritinémie ;
- albuminémie ;
- calcémie, magnésémie ;
- folates ; vitamine B12
- dosage de 25-OH-vitamine D ;
- phosphatases alcalines, gamma GT, transaminases.

Le test au d-xylose ne se fait plus.

9. L'endoscopie oeso-gastroduodénale :

L'endoscopie oeso-gastroduodénale avec biopsies multiples du deuxième duodénum trouve une atrophie villositaire totale ou subtotale chez plus des deux patients sur trois (135); dans les autres cas, il existe volontiers un infiltrat lymphocytaire intraépithélial.

L'atrophie villositaire intestinale est retrouvée dans 60 à 90 % des cas pédiatriques.

La classification révisée de Marsh distingue cinq stades histologiques (136):

- Biopsie normale (stade 0),
- augmentation du pourcentage de lymphocytes intraépithéliaux (stade 1),
- hyperplasie des cryptes et infiltrat inflammatoire de la lamina propria (stade 2),

- atrophie villositaire (stade 3, subdivisé en atrophie moyenne -3A-, atrophie modérée 3B-, atrophie totale ou subtotale -3C-),
- hypoplasie totale de la muqueuse (stade 4, rarement observé).

La biopsie de l'intestin grêle n'est habituellement pas nécessaire dans le bilan de DH. En raison de la grande sensibilité et la spécificité des tests sérologiques et la définition clinique de DH (étant une manifestation cutanée de la MC), l'ajout de ce test invasif ne changera pas le diagnostic ou le traitement dans la plupart des cas (95,132).

10. Autres examens :

En raison de l'association fréquente de la DH avec les maladies auto-immunes, le dépistage de ces troubles est généralement indiqué. En particulier, le dépistage de la thyroïdite auto-immune par FT4, TSH et les Ac anti-thyroïdiens. La détection d'anticorps anti-péroxydase élevé dans le cadre d'un dosage de TSH normale est utile pour identifier les patients avec une prédisposition à développer une dysthyroïdie (132,137).

Une glycémie à jeun est aussi recommandée pour dépister un diabète associé.

Finalement, le dépistage des connectivites est envisagé (Ac anti-nucléaires), en particulier chez les patients présentant des symptômes tels que des douleurs articulaires, syndrome de Gougerot-Sjögren, ou une photosensibilité.



***DIAGNOSTIC
DIFFERENTIEL***

La dermatite herpétiforme doit être différenciée d'autres éruptions prurigineuses papulo-vésiculeuses de l'enfance.

Les diagnostics à évoquer dans les cas où il n'existe cliniquement qu'un prurit ou des lésions de grattage non spécifiques sont (65):

- la gale (chercher la notion de contagio et des sillons),
- la dermatite atopique,
- le prurigo strophulus (recherche de piqûres d'insecte, zone découverte plutôt le printemps ou l'été),
- la lichénification
- le Pityriasis lichénoïde et varioliformis acuta,
- l'impétigo bulleux (64)

La distribution et la symétrie des lésions doivent orienter le diagnostic mais la difficulté peut survenir dans les cas cliniquement atypiques.

Une fois le diagnostic est suspecté, les biopsies cutanées doivent être sélectionnées avec grand soin, pour l'examen histologique et l'immunofluorescence directe.

Certaines dermatoses bulleuses auto-immunes de l'enfant nécessitant ces techniques pour la différenciation sont: la dermatose auto-immune à IgA linéaires, le lupus érythémateux disséminé bulleux, l'épidermolyse bulleuse acquise, la pemphigoïde bulleuse, et le pemphigus.

➤ La dermatose auto-immune à IgA linéaires :

La dermatose à IgA linéaire DIGAL est un diagnostic différentiel un peu à part, plus histologique que clinique (138). Elle n'est plus considérée comme une variante de DH chez l'enfant (139). Elle se manifeste cliniquement par des bulles, plus ou moins associées à des vésicules, groupées de façon annulaire ou polycyclique autour d'un centre de peau saine ou légèrement érythémateuse, reproduisant l'image caractéristique « en rosette » (140),(141),(142), avec une prédilection topographique pour les régions génitales et périnéales. Le prurit est inconstant, d'intensité souvent modérée, et il est rare de constater des lésions de grattage (139),(143). Il n'y a pas d'association à l'entéropathie sensible au gluten. L'immunofluorescence directe de la peau péri-lésionnelle montre la présence de dépôt linéaire et continu d'IgA le long de la jonction dermo-épidermique (144),(145).

En cas de doute persistant, l'immunomicroscopie électronique peut montrer un aspect caractéristique en miroir, c'est-à-dire des dépôt d'IgA ou de C3 de part et d'autre de la lamina densa

➤ le lupus érythémateux systémique bulleux :

Les lésions du lupus érythémateux systémique bulleux peuvent être morphologiquement similaires à la DH et sont histologiquement indiscernables. L'immunofluorescence directe est essentielle pour le diagnostic de cette entité, en montrant des dépôts d'immunoglobuline G (et parfois des immunoglobulines M et A) le long de la jonction dermo-épidermique plutôt que les IgA granulaires dans les papilles dermiques. Des dépôts vasculaires peuvent être associés. En outre, d'autres critères cliniques du lupus érythémateux sont habituellement présents (critères de l'American Rheumatism Association ARA) (65).

A decorative frame with a dark red border and a white inner border. The frame is open on the top and right sides. The bottom-left corner features a decorative scrollwork pattern. The word ***TRAIEMENT*** is centered within the frame in a dark red, bold, italicized serif font.

TRAIEMENT

Il repose sur l'association dapsons et RSG

I. Dapsone (Disulone®) :

Appartenant à la classe des sulfones, la dapsons (Disulone®) est reconnue depuis le milieu du XXe siècle comme d'efficacité spectaculaire et rapide sur les lésions cutanées de DH. C'est le traitement de première intention avec un taux de réponse de 95 %.

1. Histoire de la dapsons :

La dapsons a été synthétisée en 1908 par Fromm et Witmann, à partir du p-nitrothiophénol. Elle était initialement destinée à la teinture industrielle et ce n'est qu'à la fin des années 1930 que ses premières indications médicales ont été explorées in vivo, notamment dans le traitement des infections streptococciques (146). Toutefois, les doses utilisées alors (de l'ordre de 1 g) étaient hautement toxiques et la dapsons a été considérée comme un médicament dangereux pour l'homme.

Durant les années 1940, son activité antimicrobienne sur les *Mycobacterium tuberculosis* et *leprae* a été découverte. Depuis, la dapsons est l'un des piliers du traitement de la lèpre. Ensuite son activité sur les *Plasmodium* chloroquinorésistants a été démontrée.

En 1950, Esteves et Brandao, supposant une pathogénie infectieuse à la dermatite herpétiforme, ont découvert l'efficacité spectaculaire de la dapsons dans cette dermatose (147,148). En 1956, Sneddon et Wilkinson ont décrit la pustulose sous-cornée qui porte leur nom et ont rapporté l'efficacité des sulfones (149).

Le syndrome d'hypersensibilité à la dapsonne a été décrit pour la première fois en 1949, par Lowe et Smith, comme un syndrome mononucléosique survenant chez des patients atteints de lèpre. En 1951, la neuropathie et l'hémolyse ont été rapportées. Les premiers cas de neutropénie ont été décrits par Leiker en 1955.

2. Présentation :

La dapsonne est le sulfone le plus simple chimiquement : 4,4'-diamino-diphényl-sulfone (DDS).

Elle est disponible en France sous le nom de Disulone®. Une seule présentation existe : boîte de 100 comprimés sécables jaunes de 100 mg de dapsonne. Sachant que 1 comprimé de Disulone® = 100 mg de dapsonne + 200 mg d'oxalate de fer + excipients (amidon de blé, stéarate de magnésium).

3. Pharmacodynamie :

Les effets de la dapsonne sont de deux types : effets antibiotiques (lèpre, pneumocystose...) et immunomodulateurs (dermatoses bulleuses auto-immunes, dermatoses neutrophiliques...).

➤ *Antibiotique de la famille des sulfones (proches des sulfamides) :*
La dapsonne est un antibiotique antimétabolite. Son effet est, comme celui des sulfamides, bactériostatique, par blocage de la synthèse des folates. La dapsonne est donc active sur les agents microbiens dont la synthèse d'acide nucléique repose sur une production endogène d'acide folique. Son spectre comprend notamment le *Mycobacterium leprae*, le *Mycobacterium tuberculosis*, le *Plasmodium chloroquine-résistant* et *Pneumocystis carinii*. Il comprend également des coques et des bacilles Gram positif et négatif.

➤ *Immunomodulateur* : L'efficacité de la dapsonne dans les dermatoses inflammatoires est probablement sous-tendue par de multiples mécanismes. Les polynucléaires, surtout les neutrophiles, mais également les éosinophiles, constituent la cible principale de l'effet immunomodulateur de la dapsonne. La dapsonne provoque des modifications qualitatives (par altération de leurs fonctions) et quantitatives (par altération du chimiotactisme) de l'homéostasie des polynucléaires.

➤ *Inhibition des fonctions cytotoxique* : La dapsonne inhiberait les fonctions cytotoxiques des polynucléaires par plusieurs mécanismes (150): inhibition des produits réactifs de l'oxygène générés par les neutrophiles (les agents oxydants) et l'inhibition des enzymes lysosomales des polynucléaires neutrophiles.

➤ *Inhibition du chimiotactisme des polynucléaires* : par différents mécanismes (151,152): inhibition in vitro de l'excrétion d'interleukine 8, du leucotriène B4, inhibition de la production de 5 lipo-oxygénase, par inhibition de la migration des neutrophiles et leur adhérence à l'endothélium et l'adhésion des neutrophiles aux anticorps.

4. Pharmacocinétique :

La biodisponibilité orale de la dapsonne est de l'ordre de 85 %. La demi-vie d'absorption est de 1 heure.

La pharmacocinétique de la DDS chez l'enfant est similaire à celle de l'adulte : 2 mg/kg/j chez l'enfant correspond à 100mg/j chez l'adulte (153).

La dapsonne est une molécule liposoluble, ayant une excellente diffusion tissulaire et intracellulaire, notamment à travers le placenta, dans le lait maternel

et dans le liquide céphalorachidien (154). Dans le sérum, 70 à 90 % de la dapsonsone est liée aux protéines.

L'absorption digestive est très bonne et n'est pas diminuée par l'entéropathie au gluten.

Après absorption, la dapsonsone est transportée, via la veine porte, jusqu'au foie où elle est métabolisée selon deux voies. La N-hydroxylation (par les cytochromes P450 (155), aboutissant à la formation de dérivés toxiques (hydroxylamines) responsables des effets indésirables hématologiques (hémolyse, méthémoglobinémie)).

La N-acétylation (par l'acétylase ou « N-acétyltransférase ») aboutit à la formation de dérivés non toxiques (acétylés) qui sont la monoacétyldapsonsone (MADDS) et la diacétyldapsonsone (DADDS) (156,157) (figure 41).

L'élimination est rénale (90 %) et biliaire (10 %). Elle se fait principalement sous forme de métabolites (MADDS, DADDS, hydroxylamine) conjugués : N-mono-sulfamates et, surtout, N-mono-glucuronides (155).

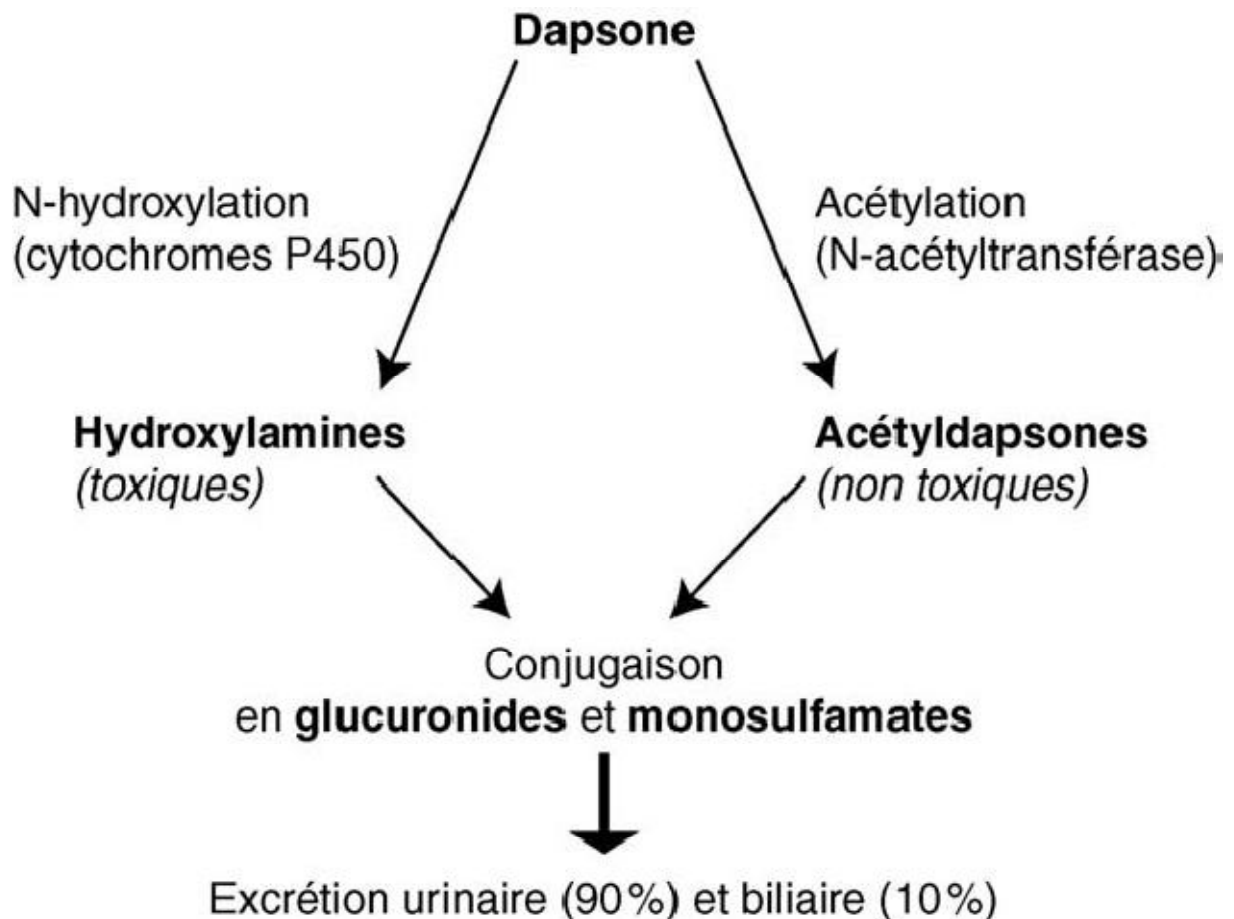


Figure 41 : Métabolisme de la dapsonsone.

5. Interactions médicamenteuses :

L'administration conjointe de médicaments utilisant les mêmes voies enzymatiques métaboliques est susceptible d'influencer l'efficacité et la tolérance de la DDS.

L'isoniazide et la sulfaméthazine utilisent la même voie d'acétylation et diminuent le taux d'acétylation de la DDS.

Cette interaction pharmacologique pourrait accroître la toxicité de la DDS, bien qu'aucune étude clinique n'ait rapporté cet effet.

Les inducteurs du cytochrome P450, comme les anti-convulsivants et les glucocorticoïdes, pourraient accroître la

N-hydroxylation de la DDS en hydroxylamine. En revanche les médicaments qui, tels que les macrolides et certains antifongiques, inhibent la voie du cytochrome p450 abaissent le taux d'hydroxylation.

Le probénécide inhibe l'élimination rénale et accroît la concentration plasmatique de la DDS. La rifampicine, inducteur enzymatique, augmente son excrétion rénale.

La pyriméthamine (association anti palustre) accroît son volume de distribution et abaisse le pic de concentration sérique.

L'oméprazole inhibe les cytochromes de dégradation et décroît le taux d'hydroxylation.

6. Effets secondaires :

a. pharmacologiques :

➤ *Hémolyse :*

À partir de 100 mg / j de dapsonne, l'hémolyse est quasi constante. Ainsi, en l'absence de signes biologiques d'hémolyse (chute de l'haptoglobulinémie et élévation des lactodéshydrogénases [LDH] et de la bilirubinémie) sous dapsonne, une absence d'observance doit être suspectée.

Sur le frottis sanguin, la présence intra érythrocytaire de corps de Heinz (précipitation d'une hémoglobine instable) témoigne de l'anormalité de l'hémoglobine.

En moyenne, une dose de 100 à 150 mg/j de dapsonne s'accompagne d'une baisse de 2 g/dl d'hémoglobine.

À dose de dapsonne identique, l'hémolyse est beaucoup plus marquée en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) (158,159).

L'anémie peut être aggravée par une carence en folates et vitamine B12 notamment en cas de malabsorption. C'est pourquoi une supplémentation folique est toujours associée pour éviter une carence liée à l'hémolyse.

➤ *Méthémoglobinémie :*

La méthémoglobine est une forme non fonctionnelle d'hémoglobine, incapable de délivrer l'oxygène aux tissus. La méthémoglobine précipite dans l'érythrocyte, provoquant une hémolyse.

La méthémoglobinémie résulte de l'oxydation de l'hémoglobine par le métabolite hydroxylamine. La dapsonne hydroxylamine réagit avec l'oxyhémoglobine (Fe²⁺) pour former la méthémoglobine (Fe³⁺) qui à son tour est réduite en hydroxylamine par le glutathion ou la NADPH méthémoglobine reductase.

La conséquence d'une augmentation de la méthémoglobinémie est l'hypoxie tissulaire. Son taux normal est de 1 à 2 % de l'hémoglobine totale.

Une augmentation de la méthémoglobinémie est constante sous dapsonne. Elle serait davantage corrélée au pic de concentration sérique qu'à la dose quotidienne (160).

Les trois signes les plus évocateurs d'une méthémoglobinémie pathologique sont :

- une cyanose intense persistante sous O₂ ;
- une couleur brun-chocolat du sang artériel ;
- une PO₂ normale en présence d'une diminution de la saturation en O₂.

Le retentissement clinique d'une méthémoglobinémie dépend de sa rapidité d'installation, de la présence d'éventuelles comorbidités (cardiorespiratoire notamment) et du taux d'hémoglobine totale.

➤ *Macrocytose :*

Elle est directement liée à l'hémolyse chronique et, à un moindre degré, à la méthémoglobinémie.

Elle répond à deux mécanismes :

- augmentation de la réticulocytose (liée à l'augmentation de l'érythropoïétine, secondaire à l'hémolyse et à la méthémoglobinémie chronique) ;
- carence en folates (vitamine B₉), puis (plus rarement) en vitamine B₁₂, par consommation accrue (augmentation de l'érythropoïèse).

b. idiosyncrasiques :

➤ *Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) et selles noires*

Ces troubles sont liés à la dapsoné et/ou à l'oxalate de fer associé. Ils peuvent être améliorés par l'ingestion perprandiale de la dapsoné.

➤ *Polynévrite axonale sensitivomotrice :*

Rare, elle est le plus souvent à prédominance motrice, parfois mixte, mais rarement sensitive pure. Elle survient généralement après plusieurs mois à plusieurs années (le plus souvent 1 à 5 ans) de traitement (160). Elle surviendrait davantage à des doses supérieures à 200 mg / j. L'arrêt de la dapsonne est généralement suivi d'une régression du syndrome neurogène périphérique en quelques mois ou années, mais la neuropathie peut être définitive. Dans les cas où la dapsonne est indispensable chez un patient présentant une neuropathie, une diminution de la dose sous stricte surveillance a été proposée.

➤ *Syndrome d'hypersensibilité, « Dapsonne syndrome » ou DRESS « drug rash with eosinophilia and systemic symptoms »*

Rare (moins de 0,5 % des patients traités), il survient généralement après 2 à 8 semaines de traitement par dapsonne. Sa séméiologie est identique celle des DRESS secondaires aux autres médicaments.

Son mécanisme n'est pas connu.

Le DRESS associe une fièvre (95 %) souvent élevée (40 °C) et inaugurale, avec altération de l'état général, un érythème maculopapuleux, une hyperéosinophilie et des atteintes viscérales variables : ganglionnaire lymphatique (30-80 %), hépatique (80 %), rénale (tubulo-interstitielle, avec éosinophilurie), cardiaque (péricardique plus souvent que myocardique), splénique, hématologique (70-80 %), pulmonaire (15 %), intestinale, articulaire, musculaire, méningoencéphalique, thyroïdienne et pancréatique. Des critères diagnostiques ont été proposés, (161),(162) mais aucun consensus n'est établi.

L'atteinte cutanée peut également comporter un prurit, une érythrodermie (> 50 % des cas) des décollements épidermiques par nécrose kératinocytaire ou des vésiculobulles par oedème, des cocardes atypiques, des pustules (20 % des cas) et du purpura.

Un oedème facial, à prédominance périorbitaire, est présent dans la moitié des cas. L'atteinte muqueuse est rare.

L'histologie cutanée retrouve un infiltrat inflammatoire lymphocytaire (souvent mêlé d'éosinophiles) et un oedème dermiques, associés à une nécrose kératinocytaire.

Dans environ 75 % des cas, l'évolution est favorable 10 à 15 jours après l'arrêt de la dapsoné. En cas d'atteinte viscérale menaçante, le traitement repose sur les corticoïdes systémiques (prednisone) (161),(162).

➤ *Autres réactions cutanées :*

Elles surviendraient chez 3 à 5 % des patients sous dapsoné. La forme de toxidermie la plus fréquente est l'exanthème maculopapuleux. De nombreux autres types de toxidermies ont été rapportés : érythème polymorphe, urticaire, érythème noueux, lichen, érythrodermie, syndrome de Stevens-Johnson (163), syndrome de Lyell (164), pustulose, acné, érythème pigmenté fixe et photodermatose allergique (165).

➤ *Hépatite :*

Elle est parfois isolée, en dehors d'un tableau de syndrome d'hypersensibilité. Elle peut être cytolytique, cholestatique (166) ou mixte. Les cas d'hépatites rapportés se résolvaient généralement dans les 2 semaines qui suivaient l'arrêt de la dapsoné.

➤ *Neutropénie :*

La survenue d'une neutropénie n'est pas rare dans les 3 premiers mois de traitement par dapsons. Son installation est brutale, le plus souvent au cours des 3 premiers mois de traitement, avec une médiane de 7 semaines. Elle est remarquablement fréquente (20 à 40/104) au cours de la dermatite herpétiforme (167). Autrement dit, le risque d'agranulocytose sous dapsons est environ 30 fois plus élevé en cas de dermatite herpétiforme que dans la population générale. La raison de cette fréquence accrue au cours de la dermatite herpétiforme n'est pas connue. Divers facteurs (dosage médicamenteux, statut immunologique, degré de malnutrition et origine ethnique) pourraient intervenir. Le risque d'agranulocytose reste rare chez l'enfant sous dapsons.

La possibilité d'agranulocytose incite à réaliser régulièrement une numération-formule sanguine (NFS) durant les 3 premiers mois et, en urgence, en cas de fièvre.

➤ *Effets indésirables exceptionnels :*

Certains effets indésirables ont été rapportés de façon plus anecdotique :

- syndrome néphrotique et nécrose papillaire rénale;
- hypoalbuminémie ;
- pancréatite ;
- hypothyroïdie auto-immune ;
- pneumopathie à éosinophiles (168);
- rétinopathie (169) avec atrophie irréversible du nerf optique (rapportée après surdosage) ;

- de rares cas d'aplasie médullaire ont été rapportés. Ils survenaient 10 jours à 3 mois après le début du traitement et conduisaient le plus souvent au décès. Le mécanisme est inconnu ;
- des troubles psychiatriques aigus : la majorité des cas rapportés concernait des patients traités pour lèpre. Les troubles régressaient généralement à l'arrêt de la dapsonne.

7. Contre-indications :

➤ *Absolues :*

Les contre-indications absolues sont :

- l'hypersensibilité à la dapsonne ou à la sulfapyridine;
- la méthémoglobinémie sévère ;
- le déficit en méthémoglobine réductase ;
- l'insuffisance coronaire, cardiaque ou respiratoire (limitant la tolérance à l'anémie et à la méthémoglobinémie) ;
- l'accident vasculaire cérébral ischémique ;
- l'anémie sévère ;
- les porphyries.

➤ *Relatives :*

Les contre-indications relatives sont :

- les médicaments hématotoxiques ;
- l'insuffisance hépatique ou rénale (diminuer la dose initiale de dapsonne);
- le déficit en glutathion réductase ;
- le déficit en G6PD ;

- l'hémossidérose primitive ou secondaire (risque d'aggravation par l'hémolyse chronique et l'apport d'oxalate de fer) ;
- l'affection psychiatrique sévère.

8. Surdosage :

Il survient généralement accidentellement (chez l'enfant) ou dans un contexte de tentative de suicide.

Le principal risque est celui de méthémoglobinémie sévère (supérieur à 50 %) avec cyanose, arythmie cardiaque, insuffisance respiratoire et circulatoire, comitialité, coma hypoxique et décès. Une anémie hémolytique et une sulfhémoglobinémie complètent le tableau.

Le traitement, urgent, repose, en milieu hospitalier, sur la vidange gastrique, le charbon actif, l'assistance respiratoire (oxygène) et le bleu de méthylène (méthylthioninium chloride, antidote majeur de la méthémoglobinémie) injectable (170).

Les modalités pratiques sont les suivantes : bleu de méthylène, 1-2 mg kg / 1, en intraveineux rapide sur 5 minutes. La méthémoglobinémie doit être contrôlée 1 à 2 heures après. La même dose peut être répétée en cas de baisse insuffisante de la méthémoglobinémie après 1 à 2 heures, ce qui est souvent le cas si la méthémoglobinémie initiale était supérieure à 60 %.

En cas d'inefficacité du bleu de méthylène, les échanges transfusionnels, l'oxygénothérapie hyperbare et l'épuration extrarénale ont été proposés. L'intérêt de l'acide ascorbique reste à établir.

9. modalités thérapeutiques :

La dapsonsone est le traitement de référence de la DH, et constitue un véritable test diagnostique et thérapeutique, avec une efficacité sur les signes cutanés le plus souvent nette en quelques jours.

La dapsonsone a l'autorisation de mise sur le marché chez l'adulte et l'enfant dans cette indication.

Chez l'enfant, la dose initiale habituellement efficace est de 2 mg/kg par jour (171), à maintenir jusqu'au contrôle de la maladie. Une fois la maladie est sous contrôle, la dose quotidienne peut être réduite (la dose d'entretien est en moyenne autour 0,5 mg / Kg / jour) ou les doses peuvent être espacées dans le temps, tant que la rémission clinique est maintenue. La décroissance sera progressive jusqu'à une valeur minimale seuil variable selon les patients.

Le prurit disparaît en quelques heures, les lésions cutanées en quelques jours (24h à 72h) chez la quasi-totalité des patients. En revanche, elle n'est efficace ni sur l'atteinte digestive (172,173) ni sur le taux des Anticorps.

À l'inverse, l'arrêt prématuré de la dapsonsone est, en général, rapidement suivi d'une rechute (en moyenne dans une semaine).

Une fois la rémission obtenue et le RSG est strict et bien suivi, la dose minimale efficace est progressivement atteinte (au bout de six à 12 mois), et un arrêt complet du traitement est possible dans une moyenne de 28 mois. Cette durée est d'autant plus longue que le RSG est moins bien suivi. Compte tenu de la réponse clinique rapide, on peut modifier la posologie au bout d'une semaine en l'absence de résultat.

En cas d'association à une maladie coeliaque, un régime sans gluten est toujours indiqué. Pour certains auteurs, le RSG est indiqué même en l'absence de maladie coeliaque, car il réduirait la dose de dapsons nécessaire pour obtenir la rémission et la maintenir.

Il faut souligner le fait que la présence d'amidon de blé dans la Disulone® n'a aucun retentissement clinique en cas de dermatite herpétiforme.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, compte tenu du risque de fausse route inhérent à la forme galénique, les comprimés seront soigneusement écrasés puis mélangés à un liquide ou à un yaourt.

L'utilisation d'inhibiteur métabolique permettant de réduire l'oxydation hépatique de la DDS en hydroxylamine a été proposée pour limiter les effets secondaires. Certains auteurs ont proposé l'adjonction de cimetidine, des vitamines C et E. Mais les courtes séries non contrôlées, et parfois contradictoires, ne permettent pas de retenir l'adjonction systématique de l'une ou l'autre de ces molécules à la DDS.

10. Conduite du traitement :

a. Bilan préthérapeutique :

Il permet de dépister les contre-indications absolues ou relatives : NFS plaquettes, bilan hépatique (aspartate aminotransférase [ASAT], alanine aminotransférase [ALAT], phosphatases alcalines (PAL), c glutamyl transeptidase (cGT), bilirubinémie), fonction rénale (créatininémie, urémie) et dosage de la G6PD sérique.

b. Surveillance de la tolérance :

La surveillance de la tolérance est (rythme indiqué à titre indicatif) :

- clinique: syndrome anémique, cyanose (évocatrice de méthémoglobinémie), examen neurologique (après 1 mois, puis trimestrielle), éruption cutanée
- paraclinique : hémogramme avec réticulocytes (hebdomadaire pendant 1 mois, puis bimensuelle pendant 2 mois, puis trimestrielle), méthémoglobinémie (au 8e jour), bilan hépatique et fonction rénale (après 1 mois, puis trimestrielle).

Le rythme et la durée de la surveillance découlent des délais habituels de survenue des effets indésirables.

Certains auteurs préconisent une surveillance systématique de la méthémoglobine à 8 et 30 jours, puis trimestrielle. Toutefois, la méthémoglobinémie étant habituellement stable après 8 jours de traitement, un dosage au 8e jour, puis seulement en cas de symptôme évocateur de méthémoglobinémie ou d'élévation de la posologie de la dapsone, semble raisonnable.

Toute augmentation de la dose indique un nouveau rapprochement de la surveillance.

Une suspicion de syndrome d'hypersensibilité implique l'arrêt immédiat et définitif de la dapsone.

En cas d'allergie connue à une autre molécule apparentée aux sulfones ou aux sulfamides (antibiotique, diurétique, antidiabétique ou immunomodulateur), la surveillance clinique doit être accrue durant les 2 premiers mois.

II. Sulfasalazine et sulfaméthoxypyridazine :

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la dapsoné, la sulfasalazine (Salazopyrine®) (174) et la sulfaméthoxypyridazine (175) sont également très rapidement efficaces.

La sulfasalazine, plus facilement disponible, est présentée sous forme de comprimés de 500mg. Elle est métabolisée en acide 5-amino-salicylique (5-ASA) et en sulfapyridine (176).

Une fois la sulfasalazine est métabolisée dans l'intestin, une majeure partie de la sulfapyridine est absorbée et excrétée dans les urines, tandis qu'une grande partie du 5-ASA reste dans l'intestin, où elle exerce probablement un effet anti-inflammatoire, intervenant dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin (176). Son mode d'action n'est pas complètement élucidé.

Les posologies proposées sont 1-2 g / jour pour la sulfasalazine (la dose varie de 500 mg à 4 g par jour selon les patients) et 0,25-1,5 g / jour pour sulfaméthoxypyridazine.

Son efficacité doit être évaluée après 4 à 8 semaines. En cas d'inefficacité ou d'apparition de résistance au traitement, l'augmentation de la posologie doit se faire avec prudence en raison d'effets secondaires potentiellement graves.

1. Contre-indications :

- Hypersensibilité connue aux sulfamides ou salicylés.
- Hypersensibilité connue à l'un des composants.
- Déficit en G6PD
- Prématurité et nouveau-né.
- Porphyrie intermittente aigüe et porphyrie variegata.

2. Effets indésirables :

- Effets indésirables hématologiques : à type de macrocytose pouvant être corrigée par l'administration de folates, d'anémie hémolytique ou encore de possibilité d'atteinte des 3 lignées avec exceptionnellement une atteinte médullaire.
- syndrome d'hypersensibilité : survient rarement et s'agit parfois de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS syndrome) ce qui impose l'arrêt immédiat et définitif du médicament.
- D'autres effets secondaires à type neurologiques, cardiaques, respiratoires et digestifs (nausées, vomissement, anorexie (177)) peuvent être présents.

3. Surveillance de la tolérance :

En raison du risque d'effets secondaires hématologiques et la possibilité de survenue d'une protéinurie et d'une cristallurie, il est recommandé de réaliser une numération formule sanguine et un examen cytobactériologique des urines avant le début du traitement, puis chaque 2 semaines pendant les 3 premiers mois, puis tous les 6 mois.

Un apport hydrique suffisant est conseillé afin de prévenir une cristallurie et la formation des calculs rénaux (177).

III. Régime sans gluten :

Le régime sans gluten (RSG) est le traitement de référence de la DH chez l'enfant.

Il repose sur l'éviction stricte et à vie de tous les aliments contenant du blé, de l'orge et du seigle (72),(140),(178). On doit substituer les céréales par du riz, du maïs ou de la fécule de pomme de terre (tableau 2). L'avoine est théoriquement autorisée car sa prolamine n'a pas la même composition que la prolamine du blé, de l'orge et du seigle (96), mais en France, elle n'est le plus souvent pas pure, elle doit donc être évitée également. En outre, un certain nombre d'additifs alimentaires retrouvés dans les suppléments vitaminiques ou autres aliments sans gluten peuvent contenir des dérivés de céréales contenant du gluten et, par conséquent, doivent être éliminées d'un RSG (179).

Selon les carences associées, ce qui n'est le cas que pour une entéropathie sévère, on supplémente avec des vitamines (D, B12), du fer ou du calcium.

Tableau 2 : Graines et amidons autorisés/interdits dans un régime sans gluten

Type d'aliments	Autorisés	vérifier les ingrédients	Interdits
Céréales, Graines, Tubercules	<p>Maïs, riz, riz sauvage, riz gluant, soja, sarrasin*, manioc (tapioca), millet, sésame, quinoa, châtaignes, sorgho, arrow-root, igname et leurs dérivés sous forme de farine, fécule, crème, grains, galettes, pop corn, polenta, semoule, flocons et amidon ;</p> <p>Fécule de pomme de terre;</p> <p>Produits diététiques de substitution.</p> <p>* non contaminé</p>	<p>Céréales « petit déjeuner », Galettes de riz ; Avoine* ; Biscuits apéritifs soufflés, Farine et galettes de sarrasin</p> <p>Papier azyne.</p> <p>* l'avoine est consommable par une majorité de coeliaque mais souvent contaminé en France</p>	<p>Blé (froment, épeautre, kamut®), orge, seigle (triticale), et leurs dérivés sous forme de farine, crème, chapelure, semoule, galettes, flocons, couscous et amidons ;</p> <p>Pâtes, ravioli, gnocchi, boulghour, chapelure, Pain azyne ;</p> <p>Pains de toutes sortes, pain d'épices, biscottes, viennoiseries, beignets, crêpes, gaufres, pâtisseries et biscuits salés ou sucrés du commerce</p>

Le RSG est efficace sur les signes cutanés et digestifs, et permet une amélioration du confort du patient, de l'histologie digestive (132) et une diminution, voire une disparition des dépôts d'IgA dans la peau chez un quart des patients suivant strictement le RSG, en moyenne au bout de dix ans (173,180), mais il est contraignant et il a été montré dans une étude de 133 patients que seuls 33 % le respectaient strictement.

Il semblerait même que les enfants répondent plus rapidement à un régime sans gluten avec une moyenne de 11 mois pour obtenir une rémission des lésions cutanées alors que chez le malade adulte, la rémission n'est obtenue qu'après 2 ans (173,181). Une étude a montré que 82% des enfants atteints de DH n'avaient aucune lésion cutanée après 1 à 6 mois du début du régime (51). En outre, le régime sans gluten permet de corriger le retard de croissance pouvant exister chez les enfants atteints de DH (80).

S'il est bien conduit, le RSG permet un arrêt progressif de la dapsons, en moyenne 28 mois après son introduction si le RSG est strict, 44 à 62 mois après s'il comporte des écarts (180). Des essais de réintroduction du gluten chez l'adulte et l'enfant ont montré, sur une série de 38 patients, que 31 sur 38 ont une rechute des lésions cutanées dans les deux mois, sept dans 38 ne rechutent pas avec un suivi de 12 ans. Ces patients « non-rechuteurs » sont essentiellement des enfants. Aucun d'eux ne faisait de RSG strict avant la réintroduction et quatre sur sept avaient toujours un traitement par dapsons. Les auteurs suggèrent donc que de petites doses de gluten et l'utilisation au long cours de dapsons chez les enfants atteints de DH pourraient induire une tolérance (182).

Ce régime sans gluten est contraignant et coûteux. On doit proposer une aide et un suivi par une diététicienne (181) et informer les familles des patients

de l'existence d'associations qui fournissent la liste des produits autorisés ou interdits. L'éducation de la famille est particulièrement importante dans le cas pédiatrique, pour la préparation des repas alimentaires et pour l'encouragement de l'enfant à respecter le régime (183,184).

Cependant, selon certains auteurs, le régime sans gluten est discutable en l'absence d'entéropathie sévère, d'autant qu'il est cher et très astreignant, son action vis-à-vis des lésions cutanées est retardée. Certains ont proposé un régime au gluten allégé, ce qui permet de réduire la dose de dapsoné lorsqu'il existe une entéropathie importante.

La surveillance des anticorps anti-endomysium et anti-Tgl se fait à six mois, un an, puis ultérieurement pour encourager le patient dans son régime et surveiller son adhérence au régime (recommandations de la Société française de gastroentérologie, recommandations HAS, janvier 2007) (185). Le taux de tous ces anticorps diminue, voire se négative avec la rémission de la maladie sous RSG strict.

Le RSG semble avoir un effet protecteur sur le risque de survenue de lymphome favorisé par la stimulation antigénique chronique chez les patients atteints DH. En outre, il peut être utile dans la prévention de l'apparition des maladies auto-immunes chez des patients atteints de DH et de MC.

IV. Autres :

La corticothérapie systémique est généralement inefficace dans la DH chez l'adulte (70).

Cependant, les dermocorticoïdes classe I et II, tels que le propionate de clobétasol, ont un rôle en diminuant localement le prurit (132). Les

dermocorticoïdes ne doivent pas être utilisés en monothérapie pour DH, mais plutôt en association avec traitements systémiques comme discuté ci-dessus, et seulement pendant la phase aiguë de la maladie.

Dans la littérature, la corticothérapie n'a pas été utilisée chez l'enfant.

Des cas anecdotiques d'évolution favorable sous une association d'héparine, de tétracycline (2 g / jour), de nicotinamide (1,5 g / jour), la cyclosporine, et la colchicine, sont rapportés chez des patients intolérants aux autres traitements (186,187). Les antihistaminiques peuvent jouer un rôle dans le contrôle du prurit (132).



***EVOLUTION ET
SURVEILLANCE***

Les enfants atteints de DH doivent être pris en charge conjointement par un centre de référence ou de compétence, un service de dermatologie pédiatrique et un pédiatre. Une consultation avec le gastro-entérologue, une endoscopie digestive haute avec biopsies, et une consultation avec le(a) diététicien(ne) sont aussi recommandées (134).

La DH est une maladie chronique évoluant pendant plusieurs années, justifiant la prise en charge au titre de l'ALD (Affection de longue durée) non seulement des examens et traitements se rapportant directement à la maladie (y compris ceux faisant appels à des spécialistes autres que dermatologues), mais également ceux se rapportant aux maladies associées et aux éventuelles complications du traitement.

Le suivi sera mensuel en consultation jusqu'au contrôle de la maladie puis plus espacé :

- surveillance clinique : disparition du prurit (rapide sous dapsons) puis des lésions cutanées, évolution des signes digestifs, poids, courbe de croissance chez l'enfant, observance du régime sans gluten ;
- la surveillance biologique sera basée, outre la surveillance propre à la dapsons, sur :
 - NFS, ferritinémie régulièrement,
 - Ac anti-endomysium et Ac anti-Tgl à six mois, un an, puis ultérieurement pour encourager le patient dans son régime. Le taux de tous ces auto-Ac diminue, voire se négative avec la rémission de la maladie sous régime sans gluten strict,

Une endoscopie de contrôle à 18 mois à deux ans est à discuter avec le gastro-entérologue.

En cas d'échec thérapeutique persistant, une réévaluation de l'observance du régime par un(e) diététicien(ne) est utile (134).

Un conseil familial de dépistage devrait avoir lieu au moment du diagnostic (188). Étant donné le nombre croissant de cas familiaux de DH, nécessitant une surveillance étroite des parents de premier degré des patients atteints de DH.

Sous RSG et dapsonne l'évolution de la DH est favorable.

La disparition des lésions cutanées est rapide, le sevrage complet en dapsonne peut être obtenu au bout de quelques années (180) à condition de poursuivre le RSG. Une étude a montré que seulement 15% des patients qui adhèrent à un RSG ont gardé une dose régulière de la dapsonne, tandis que le reste était en mesure d'arrêter ou de réduire la dose quotidienne de 50% ou plus (92).



La DH évolue par poussée (189).

Le pronostic à long terme de la dermatite herpétiforme apparue dans l'enfance n'est pas bien documenté (190,191), des rémissions de courte et de longue durée ont été rapportées chez quelques enfants atteints, cependant la maladie reste à vie (80).

Cependant, l'échec de rémission de la maladie au cours de la puberté suggère que l'hypersensibilité au gluten, comme chez l'adulte, peut persister indéfiniment (51,192).

Des rémissions de courte durée, sans traitement, ne sont pas rares. Des rémissions spontanées au long terme peuvent également survenir, et peuvent persister à vie ou pour des durées non encore déterminées (51,173).

Une amélioration de la maladie peut être remarquée au cours de la grossesse (193).

La mortalité globale toutes causes confondues et par cancer chez les patients respectant le RSG est similaire à celle de la population générale (92,194). Chez les patients ne respectant pas le RSG, le taux de mortalité toutes causes confondues et la mortalité par cancer apparaissent un peu supérieurs, mais la différence n'est pas significative (92). C'est une maladie altérant la qualité de vie mais pas l'espérance de vie.

Bien que certaines études ont suggéré un effet protecteur possible du RSG contre le lymphome intestinal, il est difficile de savoir si il a une influence sur le développement de maladies auto-immunes associées.

Plusieurs études ont montré, en revanche, un sur-risque de lymphome non-hodgkinien B ou T chez les patients atteints de DH, tout comme dans la MC.

Dans une étude sur 976 patients atteints de DH et n'ayant pas de signes digestifs cliniques, 106 cancers (tous sites confondus) ont été découverts de façon concomitante ou après le diagnostic de DH, représentant un risque relatif de 1,4 chez les hommes (intervalle de confiance à 95 % 1,1—1,7) et de 1,2 chez les femmes (0,8—1,7) (195). En analysant les types de cancer, les auteurs mettent en évidence la survenue de 13 lymphomes non hodgkiniens de phénotype T ou B, essentiellement chez des hommes, soit un risque relatif de 5,4 (2,2—11,1).

Dans une étude portant sur 1147 patients, Viljamaa et al. confirment l'absence de sur-risque de cancer solide dans la MC et la DH, mais l'augmentation du risque de lymphome non-hogkinien dans les deux maladies, avec un risque plus élevé dans la DH (risque relatif 6 [2,4—12,4]) que dans la MC (risque relatif 3,2 [1—7,5]) (196). Cependant, l'incidence des lymphomes chez les patients atteints de DH reste, dans toutes les séries, inférieure à 2 %. Dans une étude sur 1104 patients, Hervonen et al. montrent la survenue d'un lymphome B ou T chez 1 % des patients et 0,2 % des membres de leur famille au premier degré (197). Dans une étude sur 264 patients, Alonso-Llamazares et al. notent la survenue d'un lymphome chez 1,9 % des patients (143) (tableau 3).

Tableau 3 : Risques de survenue d'un lymphome chez les patients atteints de dermatite herpétiforme

Série	Pays	Nombre de patients	SIR (95 % IC)	Population
Léonard et al (198).	Grande Bretagne	109	100	Monocentrique, rétrospectif
Collin et al (92).	Finlande	305	10,3 (2,8- 26,3)	Monocentrique, rétrospectif
Askling et al (199).	Suède	1354	1,9 (0,8–3,9)	Registre national, rétrospectif
Viljamaa et al (196).	Finlande	366	6,0 (2,4–12,4)	Monocentrique, cohorte
Alonso-Llamazares et al (135)	États-Unis	270	1,2 (non précisé)	Monocentrique, rétrospectif
Lewis et al (200).	Grande-Bretagne	846	1,6 (0,44–6,06)	Registre national, cohorte

SIR : standardised incidence ratio ; IC : intervalle de confiance

Les lymphomes surviennent essentiellement chez les patients ne faisant pas de RSG ou le faisant depuis moins de cinq ans, soulignant probablement le rôle protecteur de celui-ci (197),(201).

Ces lymphomes, de phénotype T ou B, touchent essentiellement le tractus gastro-intestinal ou les ganglions associés, possiblement en raison d'une stimulation prolongée des lymphocytes de ces sites par le gluten (98). Cependant, une étude récente portant sur 846 patients atteints de DH, comparés à une population témoin de plus de 4000 personnes, ne confirme pas ce sur-risque de lymphome, trouvant un risque relatif de 1 (0,73—1,49).

Les autres complications (qui ne sont pas observées quand le régime est suivi) sont celles de la malabsorption : amaigrissement, retard de croissance, anémie ferriprive, anémie macrocytaire, carence en vitamine K.

Les auteurs soulignent, par ailleurs, une tendance à la diminution du risque de cancer du sein chez les patients atteints de DH (200).

De façon surprenante, la mortalité par cardiopathie ischémique est diminuée chez les patients atteints de DH, suivant ou non le RSG, par rapport à la population générale (194).



DISCUSSION

➤ **Sur le plan épidémiologique :**

La DH est une maladie rare chez l'enfant. Elle survient le plus souvent entre la deuxième et la septième année de la vie avec une légère prédominance féminine.

Dans notre cas, l'âge de survenue des lésions était de 7 ans.

➤ **Sur le plan étiopathogénique :**

La dermatite herpétiforme est une dermatose vésiculobulleuse d'origine auto-immune, associée à la maladie coeliaque et à une réaction immunoallergique aux antigènes du gluten. Elle appartient aux dermatoses bulleuses auto-immunes de la jonction, à dépôts d'immunoglobulines A (IgA).

Dans le cas de notre patient, la DH est associée à la maladie coeliaque dont les manifestations cliniques (diarrhée chronique, retard staturopondéral) sont apparues dès l'âge d'introduction du gluten. Une notion de maladie auto-immune est suspectée (père traité pour dermatose depuis son enfance).

➤ **Sur le plan clinique :**

- La symptomatologie débute par un prurit isolé ou une sensation de cuisson douloureuse.

- L'éruption est caractérisée par des vésicules et des papules typiquement à groupement herpétiforme sur placards érythémateux. Alors que les lésions bulleuses ne sont pas fréquentes.

- Les lésions, rapidement excoriées, atteignent de façon symétrique les faces d'extension des membres, les coudes, les genoux, les épaules, les fesses et la nuque.

- Dans notre cas, le tableau clinique concorde avec les données de la littérature. En plus du retentissement de la malabsorption secondaire à la maladie coeliaque.

➤ **Sur le plan paraclinique :**

Le diagnostic positif de la DH est basé sur les données de l'histologie et de l'immunofluorescence directe. D'autres examens permettent de dépister l'entéropathie sensible au gluten, à savoir l'endoscopie digestive avec des biopsies duodénales, et les examens sérologiques.

Dans notre cas, la confirmation diagnostique de DH et de MC a été purement histologique.

➤ **Sur le plan thérapeutique :**

Le traitement de la DH repose sur la Dapsone rapidement efficace sur le prurit et sur les lésions cutanées mais qui impose une surveillance hématologique stricte et continue.

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la dapsone, la sulfasalazine peut être une alternative thérapeutique.

Le régime sans gluten représente le deuxième pilier du traitement. Associé à la dapsone, il permet une amélioration des signes digestifs et cutanés.

Dans notre cas, on avait recourt :

- Aux antibiotiques et à l'antiseptique local pour traiter la surinfection des lésions.

- L'antihistaminique pour le contrôle du prurit.

- La dapsons et le régime sans gluten pour le traitement étiologique de la DH et de la MC.

- Les dermocorticoïdes et les émoulients pour agir contre l'inflammation et la xérose cutanée

➤ **Sur le plan évolutif :**

L'évolution est chronique, sous forme de poussée. Sous régime sans gluten et dapsons, l'évolution de la DH est favorable. Le sevrage complet en dapsons peut être envisagé au bout de quelques années.

Parmi les complications évolutives possibles, il faut retenir le surrisque de lymphome non hodgkinien B ou T à point de départ intestinal.

L'évolution sous traitement chez notre patient est favorable.



CONCLUSION

La dermatite herpétiforme est une dermatose bulleuse auto-immune, rare chez l'enfant. Quelques séries ont pu mettre le point sur l'incidence et la prévalence dans la population pédiatrique, variables d'un pays à l'autre, et qui reste encore mal élucidées.

La DH est une maladie multifactorielle, avec une forte prédisposition génétique et auto-immune, caractérisée par sa physiologie complexe actuellement mieux connue, et son association quasi-constante à l'entéropathie au gluten ou la maladie coeliaque.

La symptomatologie clinique est diverse chez l'enfant, et peut être différente de la forme typique décrite chez l'adulte. Parmi les présentations inhabituelles qui ont été décrites dans la littérature : le purpura palmo-plantaire, la forme urticarienne, l'éruption non prurigineuse faite de papules et de nodules dermiques profondes, et l'atteinte du visage.

Une bonne connaissance des différentes formes cliniques, permettrait aux cliniciens d'envisager le diagnostic de DH devant des atteintes dermatologiques atypiques récalcitrantes chez les enfants, et d'éviter les erreurs diagnostiques pouvant être à l'origine d'une récurrence de la symptomatologie cutanée et l'apparition des complications liées à l'entéropathie.

Le diagnostic de DH repose sur l'examen histologique, montrant des micro-abcès aux sommets des papilles dermiques, et l'immunofluorescence directe (IFD), celle-ci révélant des dépôts granuleux d'IgA±C3 au sommet des papilles dermiques.

L'évolution est chronique évoluant par des poussées.

La rémission est obtenue par l'association de la dapsone, agissant rapidement sur les signes cutanés et qui impose une surveillance hématologique stricte et continue, et du régime sans gluten, efficace sur l'atteinte digestive.

La réintroduction du gluten est suivie d'une rechute de l'éruption dans 100 % des cas dans un délai de sept jours à six mois. L'exclusion du gluten permet une guérison de l'éruption dans 90 % des cas.

Le pronostic au long terme de la dermatite herpétiforme apparue dans l'enfance n'est pas encore bien documenté.

Mais parmi les complications évolutives possibles, il faut retenir le risque de lymphome à point de départ intestinal, qui pourrait être limité par la compliance au régime sans gluten.



Résumé

Titre : Dermatite herpétiforme et maladie coeliaque à propos d'un cas clinique

Auteur : Chaymâ El Jemli

Mots clés : dermatite herpétiforme, étiopathogénie, manifestations cliniques, conduite thérapeutique

La dermatite herpétiforme chez l'enfant (DH) ou la maladie de Duhring-Brocq est une dermatose bulleuse auto-immune prurigineuse chronique caractérisée par son association constante à une maladie coeliaque (MC) patente ou latente.

Elle est liée à des autoanticorps anti-transglutaminase épidermique, molécule de la même famille que la transglutaminase tissulaire, autoantigène de la maladie coeliaque.

Sa physiopathologie est complexe, faisant intervenir un terrain génétique particulier HLA-DQ2 ou DQ8, le gluten et une réaction immunologique initiale dans la paroi du tube digestif, puis secondaire dans la peau.

Sur le plan épidémiologique, la dermatite herpétiforme est une maladie rare chez l'enfant. Les données épidémiologiques concernant cette population sont peu nombreuses.

Sur le plan clinique, le polymorphisme des présentations peut retarder le diagnostic et le rendre difficile, d'où l'intérêt des examens paracliniques associés.

La confirmation diagnostique est basée sur l'examen histologique d'une biopsie en peau saine et sur la présence des dépôts granuleux d'IgA au sommet des papilles dermiques à l'immunofluorescence directe.

Le traitement repose essentiellement sur la dapsone rapidement efficace sur les manifestations cutanées, et le régime sans gluten qui traite l'atteinte digestive et réduit le risque de lymphome. L'évolution est généralement favorable, et caractérisé par l'amélioration de la symptomatologie sous traitement. Mais le pronostic au long terme chez les enfants atteints n'est pas bien documenté.

Dans notre travail, nous rapportons le cas d'un petit garçon atteint de dermatite herpétiforme dans sa forme associée à la maladie coeliaque, diagnostiqué et pris en charge au service de Pédiatrie 4 à l'hôpital d'enfant de Rabat, avec revue de la littérature sur l'épidémiologie, la physiopathologie, la clinique et le traitement de cette pathologie.

Summary

Title: Dermatitis herpetiformis and celiac disease about a clinical case

Author: Chaymâ El Jemli

Key words: dermatitis herpetiformis, etiology, clinical manifestations, therapeutic conduct

Dermatitis Herpetiformis in children (DH) or Duhring-Brocq disease is a chronic pruritic autoimmune bullous disease, characterized by its constant association with patent or latent celiac disease (CD).

It is related to auto-antibodies against epidermal transglutaminase, which belongs to the same family as tissue transglutaminase, the auto-antigen of celiac disease. Physiopathology is complex, occurring in HLA DQ2 or DQ8 predisposed patients, and implies gluten, immunological reaction in the intestinal wall then in the skin.

Epidemiologically, dermatitis herpetiformis is a rare disease in children. Epidemiological data for this population are limited.

Clinically, the polymorphism of presentations may delay the diagnosis and make it difficult, hence the value of the associated diagnostic tests.

Diagnostic confirmation is based on histological examination of the biopsies from uninvolved skin and the presence of granular IgA deposits in the papillary dermis on direct immunofluorescence.

The treatment is mainly based on dapsone which is quickly efficient on cutaneous manifestations and the gluten-free diet which cures digestive involvement and reduces the risk of lymphoma.

The outcome is generally favorable, and characterized by improvement of symptoms on treatment. But the long-term prognosis in affected children is not well documented.

In our work, we report the case of a little boy with Dermatitis Herpetiformis in its form associated with celiac disease, diagnosed and managed at the service of pédiatrie 4 in the pediatric hospital in Rabat, with review of the literature about epidemiology, physiopathology, clinical data and treatment of this pathology.

ملخص

العنوان: التهاب الجلد الحلئي الشكل و الداء الزلاقي بصدد حالة سريرية

الكاتب: شيماء الجملي

الكلمات الأساسية: التهاب الجلد الحلئي الشكل، المسببات، المظاهر السريرية، الإدارة العلاجية

التهاب الجلد الحلئي لدى الأطفال أو مرض دوهرينغ هو جلد فقاعي مناعتي مزمن و حاك يتميز بترافقه المستمر مع الداء الزلاقي الذي قد يكون ظاهرا أو كامنا.

إنه مرض مرتبط بمضادة الأجسام ناقلة الغلوتامين الخاصة بالبشرة، و هي جزيئة من نفس فصيلة ناقلة الغلوتامين الخاصة بالأنسجة، هذه الأخيرة هي مضاد الأجنت الذاتي للداء الزلاقي.

الفيزيولوجيا المرضية المعقدة لهذا المرض، تشمل خلفية وراثية خاصة HLA-DQ2 أو DQ8، الغلوتين، إضافة إلى استجابة مناعية أولية في جدار الأمعاء و ثانوية في الجلد.

على مستوى وبائية المرض، التهاب الجلد الحلئي هو مرض نادر الحدوث لدى الأطفال. كما أن البيانات الوبائية لهذه الفئة العمرية من السكان محدودة.

سريريا، تعدد أشكال المظاهر قد يؤخر التشخيص ويجعله صعبا، مما يستدعي إجراء الاختبارات التشخيصية المرافقة.

يستند تأكيد التشخيص على الفحص النسيجي لخزعة من الجلد السليم إضافة إلى تواجد تراكمات حبيبية ل IgA على قمم الحليمات الجلدية في الفحص النسيجي المناعتي المباشر.

يعتمد العلاج أساسا على الدابسون سريع الفعالية على الأعراض الجلدية، وعلى نظام غذائي خال من الغلوتين الذي يعالج العوارض الهضمية، ويقلل من خطر الإصابة بسرطان الغدد الليمفاوية.

تطور المرض إيجابي عموما، ويتميز بتحسن الأعراض تحت العلاج. لكن التكهن على المدى البعيد لدى الأطفال المصابين لم يتم توثيقه جيدا.

نضيف إلى هذا العمل تقرير حالة صبي صغير مصاب بالتهاب الجلد الحلئي في شكله المرتبط بالداء الزلاقي، حيث تم تشخيص حالته واستشفائه بمصلحة طب الأطفال 4 بمستشفى الأطفال بالرباط، مع استعراض المنشورات حول علم الأوبئة، الفيزيولوجيا المرضية والسريية وعلاج هذا المرض.



REFERENCES

- [1]. **Duhring LA**
(1884) Dermatitis herpetiformis. *JAMA* 3:225–229
- [2]. **Costello M**
(1940) Dermatitis herpetiformis treated with sulfapyridine. *Arch Dermatol Syphilol* 41:134
- [3]. **Marks J, Shuster S, Watson AJ**
(1966) Small bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* II:1280–1282
- [4]. **Cormane RH**
(1967) Immunofluorescent studies of the skin in lupus erythematosus and other diseases. *Pathologica Eur* 2:170–180
- [5]. **Van der Meer JB**
(1969) Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 81:493–503
- [6]. **Chorzelski TP, Jablonska S, Beutner EH, Bear SF, Furey NL**
(1979) Linear IgA bullous dermatosis. In: Beutner EH, Chorzelski TP, Bear SF (eds) *Immunopathology of the skin*. 2nd ed. John Wiley & Sons; New York, pp 315–323
- [7]. **Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Beutner EH, Kumar V**
(1983) IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann N Y Acad Sci* 4:325–334
- [8]. **Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D** (1997) Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature Med* 3:797–801

- [9]. **Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N**
(2002) Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 195:747–757
- [10]. **F.Encha.Razvi, E.Escudier**, Embryologie Encyclopédie
medicochirurgicale [3]B.Cribier, E.Grosshans Histologie de la peau
normale Encyclopédie médico-chirurgicale
- [11]. **Prost-Squarcioni C, Heller M, Ftaitag S**
Histologie et histophysiologies de la peau et de ses annexes
Ann Dermatol Venerol 2005 ; 132 : 8S5-48
- [12]. **C. PROST-SQUARCIONI, S. FRAITAG, M. HELLER, N. BOEHM**
Histologie fonctionnelle du derme *Ann Dermatol Venerol* Derme et
vieillessement 2008;135:1S5-1S20
- [13]. **Hervonen K, Karell K, Holopainen P, Collin P, Partanen J, Reunala T.**
Concordance of dermatitis herpetiformis and celiac disease in monozygous
twins. *J Invest Dermatol* 2000;115: 990-3.
- [14]. **Hervonen K, Hakanen M, Kaukinen K, Collin P, Reunala T.**
Firstdegree relatives are frequently affected in coeliac disease and
dermatitis herpetiformis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:51-5.
- [15]. **Amundsen SS, Monsuur AJ, Wapenaar MC, Lie BA, Ek J,
Gudjonsdottir AH, et al.**
Association analysis of MYO9B gene polymorphisms with celiac disease
in a Swedish/Norwegian cohort. *Hum Immunol* 2006;67:341-5.
- [16]. **Wolters VM, Verbeek WH, Zhernakova A, Onland-Moret C, Schreurs
MW, Monsuur AJ, et al.**
The MYO9B gene is a strong risk factor for developing refractory celiac
disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1399-405

- [17]. **Hunt KA, Monsuur AJ, McArdle WL, Kumar PJ, Travis SP, Walters JR, et al.**
Lack of association of MYO9B genetic variants with coeliac disease in a British cohort. *Gut* 2006;55:969-72.
- [18]. **Spurkland A, Invarsson G, Falk ES, et al.**
Dermatitis herpetiformis and celiac disease are both primarily associated with the HLA-DQ ($\alpha 1^*0501$, $\beta 1^*02$) or the HLA-DQ ($\alpha 1^*03$, $\beta 1^*0302$) heterodimers. *Tissue Antigens* 1997;49: 29–34.
- [19]. **Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F and Thorsby E (1989):**
Evidence for a primary association of coeliac disease to a particular HLA-DQ α/β heterodimer. *J Exp Med* 169:345-350.
- [20]. **Spurkland A, Sollid LM, Polanco I, Vartdal F and Thorsby E (1992):**
HLA-DR and -DQ genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non-DR3 or non-DR5/7. *Hum Immunol* 35:188-192.
- [21]. **Polvi A, Arranz E, Fernandez-Arquero M, Collin P, Mäki M, Sanz A, Calvo C, Maluenda C, Westman P, de la Concha EG and Partanen J(1998):**
HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol* 59:169-175

- [22]. **Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J.**
European Genetics Cluster on Celiac Disease (2003): HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 64:469-477.
- [23]. **Yunis JJ, Ahmed AR.**
Immunogenetics of dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 1992;9:341–6.
- [24]. **Price P, Witt C, Allcok R, et al.**
The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases. *Immunol Rev.* 1999;167:257–74.
- [25]. **Eckert RL, Sturniolo MT, Broome AM, Ruse M, Rorke EA.**
Transglutaminase function in epidermis. *J Invest Dermatol* 2005;124:481—92.
- [26]. **Hitomi K.**
Transglutaminases in skin epidermis. *Eur J Dermatol* 2005;15:313—9.
- [27]. **Kim C, Seo E, Sung Y, Kim HW, Seo YJ, Park JK, et al.**
Characterization of Ets-binding sequence of human transglutaminase 3 gene promoter. *Exp Dermatol* 2004;13:529—34.
- [28]. **Hitomi K, Horio Y, Ikura K, Yamanishi K, Maki M.** Analysis of epidermal-type transglutaminase (TGase 3) expression in mouse tissues and cell lines. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:491—8.

- [29]. **Donaldson MR, Zone JJ, Schmidt LA, Taylor TB, Neuhausen SL, Hull CM, Meyer LJ.**
Epidermal transglutaminase deposits in perilesional and uninvolved skin in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 2007;127:1268—71.
- [30]. **Samolitis NJ, Hull CM, Leiferman KM, Zone JJ.** Dermatitis herpetiformis and partial IgA deficiency. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(5 Suppl.):S206—9.
- [31]. **Reunala T, Helin H, Pasternack A, Linder E, Kalimo K.**
Renal involvement and circulating immune complexes in dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:219—23.
- [32]. **Zone JJ.**
Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl. 1):S87—91.
- [33]. **Egan CA, O’Loughlin S, Gormally S, Powell FC.**
DermatitisHerpetiformis: a review of fifty-four patients. *Ir J Med Sci* 1997;166:241—4.
- [34]. **Molberg O, McAdam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al.**
Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998;4:713—7. Erratum in *Nat Med* 1998;4:974.
- [35]. **Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nussle D, Reymond-Berthet C.**
Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:941—7.

- [36]. **Reif S, Lerner A.**
Tissue transglutaminase-the key player in celiac disease: a review. *Autoimmunity Rev* 2004;3:40—5.
- [37]. **Nicolas ME, Krause PK, Gibson LE, Murray JA.** Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol* 2003;42:588—600.
- [38]. **Smith AD, Streilein RD, Hall RP.**
Neutrophil CD11b, L-selectin and Fc IgA receptors in patients with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 2002;147:1109—17.
- [39]. **Hall RP, Takeuchi F, Benbenisty KM, Streilein RD.** Cutaneous endothelial cell activation in normal skin of patients with dermatitis herpetiformis associated with increased serum levels of IL-8, sE-Selectin, and TNF-alpha. *J Invest Dermatol* 2006;126:1331—7.
- [40]. **Liu Z, Shipley JM, Vu TH, Zhou X, Diaz LA, Werb Z, et al.**
Gelatinase B-deficient mice are resistant to experimental bullous pemphigoid. *J Exp Med* 1998;188:475—82.
- [41]. **Zebrowska A, Narbutt J, Sysa-Jedrzejowska A, Kobos J, Waszczykowska E.**
The imbalance between metalloproteinases and their tissue inhibitors is involved in the pathogenesis of dermatitis herpetiformis. *Mediators Inflamm* 2005;2005: 373—9.
- [42]. **Caproni M, Torchia D, Antiga E, Degl’Innocenti D, Barletta E, Baroni G, et al.**
The role of apoptosis in the pathogenesis of dermatitis herpetiformis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005;18:691_9.

- [43]. **Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D, Schmidt E.** Prospective analysis of the incidence of auto-immune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:434—40.
- [44]. **Gawkrodger DJ, Blackwell JN, Gilmour HM, Rifkind EA, Heading RC, Barneton RS.**
Dermatitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography. *Gut* 1984;25:151-7.
- [45]. **Smith JB, Tulloch JE, Meyer LJ and Zone JJ (1992):** The incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Utah. *Arch Dermatol* 128:1608-1610.
- [46]. **Moi H.**
Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in a county in central Sweden with comments on the course of the disease and IgA deposits as a diagnostic criterion. *Acta Derm Venereol (Stockholm)* 1984;64:144–50.
- [47]. **Collin P, Reunala T, Rasmussen M et al.**
High incidence and prevalence of adult coeliac disease. Augmented diagnostic approach. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1129–33.
- [48]. **West et al.**
Incidence and Prevalence of Celiac Disease and Dermatitis Herpetiformis in the UK Over Two Decades: Population-Based Study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:757–768.
- [49]. **Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H, Collin P, Reunala T.**
Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol* 2011; 165:354-9.

- [50]. **Savilahti E, Kolho KL, Westerholm-Ormio M, Verkasalo M.**
Clinics of coeliac disease in children in the 2000s. *Acta Paediatr* 2010;
99:1026–30.
- [51]. **Ermacora E, Prampolini L, Tribbia G, et al.**
Long-term follow-up of dermatitis herpetiformis in children.
J Am Acad Dermatol. 1986;15:24-30.
- [52]. **Kósnai I, Kárpati S, Savilahti E, Verkasalo M, Bucsky P, Török E.**
Gluten challenge in children with dermatitis herpetiformis: a clinical,
morphological and immunohistological study. *Gut* 1986; 27:1464-70.
- [53]. **Antiga E, Verdelli A, Calabrò A, Fabbri P, Caproni M.** Clinical and
immunopathological features of 159 patients with dermatitis herpetiformis:
an Italian experience. *G Ital Dermatol Venereol* 2013; 148:163-9.
- [54]. **Lemberg D, Day AS, Bohane T.**
Coeliac disease presenting as dermatitis herpetiformis in infancy. *J
Paediatr Child Health*. 2005;41:294-296.
- [55]. **Karpati S, Torok E, Kosnai I**
Discrete palmar and plantar symptoms in children with dermatitis
herpetiformis during. *Cutis*. 1986 Mar;37 (3):184-7
- [56]. **Warner J , Brooks SE, James WP.**
Juvenile dermatitis herpetiformis in Jamaica: Clinical and
gastrointestinal features *Br J Dermatol*. 1972 Mar 86(3):226-37
- [57]. **Hall RP, Clark RE, Ward FE.**
Dermatitis herpetiformis in two American blacks: HLA type and clinical
characteristics. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:436–9.

- [58]. **Hashimoto K, Miki Y, Nishioka K, et al.** HLA antigens in dermatitis herpetiformis among Japanese. *J Dermatol* 1980; 7:189–91.
- [59]. **Reunala TL.**
Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2001;19: 728-36.
- [60]. **Meyer LJ, Zone JJ.**
Familial incidence of dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:643-47.
- [61]. **Karpati S, Kosnai I, Verkasalo M, et al.**
HLA antigens, jejunal morphology and associated diseases in children with dermatitis herpetiformis. *Acta Paediatr Scand* 1986;75: 297-301.
- [62]. **Reunala T.**
Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996;134:394–98.
- [63]. **Green ST, Natarajan S, Connor JM, et al.**
Monozygous twins concordant for duodenojejunal villous atrophy and dermatitis herpetiformis. *Gut* 1986;27:970-1.
- [64]. **Rabinowitz LG, Esterly NB.**
Inflammatory bullous diseases in children. *Dermatol Clin* 1993; 11: 565–581.
- [65]. **JULIE S. PRENDIVILLE, MB, MRCPI, AND NANCY B. ESTERLY, MD**
Childhood Dermatitis Herpetiformis. *Clinics in Dermatology* 1992;9:375-381

- [66]. **Pierce DK, Purcell SM, Spielvogel RL.**
Purpuric papules and vesicles of the palms in dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:1274-6. Greenberg RD. Laryngeal involvement
- [67]. **Joly P.**
Maladies bulleuses auto-immunes. *Rev Med Inteme* 1999;20:26-38.
- [68]. **Fry L.**
The treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Exp Dermatol* 1982;7:633—42.
- [69]. **Pegum JS, Marse A.**
Dermatitis herpetiformis with laryngeal involvement. *Br J Dermatol* 1963;75:123-4.
- [70]. **Nicolas ME, Krause PK, Gibson LE, Murray JA.** Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol* 2003;42:588-600.
- [71]. **Lahteenoja H, Irjala K, Viander M, Vainio E, Toivanen A, Syrjanen S.**
Oral mucosa is frequently affected in patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1998;134:756-8
- [72]. **Collin P, Reunala T.**
Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:13-20.
- [73]. **Lahteenoja H, Toivanen A, Viander M, Maki M, Irjala K, Raiha I, et al.**
Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci* 1998;106:899-906.

- [74]. **Campisi G, Di Liberto C, Iacono G, Compilato D, Di Prima L, Calvino F, et al.**
Oral pathology in untreated coeliac [corrected] disease.
Aliment Pharmacol Ther 2007;26:1529-36.
- [75]. **Aine L, Maki M, Reunala T.**
Coeliac-type dental enamel defects in patients with dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol* 1992;72:25-7.
- [76]. **Aine L, Reunala T, Maki M.**
Dental enamel defects in children with dermatitis herpetiformis. *J Pediatr* 1991;118:572-4.
- [77]. **Maki M, Aine L, Lipsanen V, Koskimies S.**
Dental enamel defects in first-degree relatives of coeliac disease patients. *Lancet* 1991;337:763-4.
- [78]. **McGovern T, Bennion S.**
Palmar purpura: an atypical presentation of childhood dermatitis herpetiformis. *Pediatr Dermatol.* 1994;11:319-322
- [79]. **Karpati S, Torok E, Kosnai I.**
Discrete palmar and plantar symptoms in children with dermatitis herpetiformis Duhring. *Cutis.* 1986;37:184-187.
- [80]. **Woolans A, Darley C, Bohgal B, et al.**
Childhood dermatitis herpetiformis: an unusual presentation. *Clin Exp Dermatol.* 1999;24:283-285.
- [81]. **Powell GR, Bruckner AL, Weston WL.**
Dermatitis herpetiformis presenting as chronic urticaria. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:564-567.

- [82]. **Zone JJ, Egan CA, Taylor TB, Meyer LJ.**
IgA autoimmune disorders: development of a passive transfer mouse model. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9:47-51.
- [83]. **Marks R, Jones EW.**
Purpura in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1971;84:386-8.
- [84]. **Hofmann SC, Nashan D, Bruckner-Tuderman L.** Petechiae on the fingertips as presenting symptom of dermatitis herpetiformis Duhring. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:732-3
- [85]. **Fraser NG, Beck JS, Albert-Recht F.**
Serum complement (C'3) and immunoglobulin levels in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1971;85:314–319.
- [86]. **Katz SI, Marks JM.**
Dermatitis herpetiformis. In: Fitzpatrick TB, ed. *Dermatology in general medicine*, 2nd edn. New York: McGraw-Hill, 1979:326–330.
- [87]. **Moulin G, Barrut D, Franc MP et al.**
Pseudopurpuric palmar localizations of herpetiform dermatitis. *Ann Dermatol Venereol* 1983;110:121–126.
- [88]. **Rutten A, Goos M.**
Palmoplantar purpura in Duhring's herpetiform dermatitis. *Hautarzt* 1989;40:640–643.
- [89]. **Julia Heinlin, Birgit Knoppke, Elisabeth Kohl, Michael Landthaler, and Sigrid Karrer.**
Dermatitis Herpetiformis Presenting as Digital Petechiae. *Pediatric Dermatology* Vol. 29 No. 2 209–212, 2012

- [90]. **Kara Clark, Roxann Powers, and Rodney Kovach**
An Unusual Case of Dermatitis Herpetiformis. *Pediatric Dermatology* Vol. 31 No. 4 511–514, 2014
- [91]. **Katz KA, Roseman JE, Roseman RL, Katz SI.**
Dermatitis herpetiformis flare associated with use of triiodomethane packing strips for alveolar osteitis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:352-3.
- [92]. **Collin P, Pukkala E, Reunala T.**
Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis: A comparison with coeliac disease. *Gut* 1996; 38: 528–30.
- [93]. **Marks J, Shuster S, Watson AJ.**
Small-bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1966; 2: 1280–82.
- [94]. **Karell K, Korponay-Szabo I, Szalai Z, Holopainen P, Mustalahti K, Collin P, et al.**
Genetic dissection between coeliac disease and dermatitis herpetiformis in sib pairs. *Ann Hum Genet* 2002;66:387-92
- [95]. **Karpati S.**
Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci* 2004;34:83-90.
- [96]. **Lionel FRY.**
Dermatitis Herpetiformis: problems, progress and prospects. *Eur J Dermatol.* 2002;12:523-31.
- [97]. **Maki M, Collin P.**
Coeliac disease. *Lancet* 1997;349:1755-9.

- [98]. **Suarez-Fernandez R, Espana-Alonso A, Herrero-Gonzalez JE, Mascaro-Galy JM.**
Practical management of the most common auto-immune bullous diseases. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:441—55.
- [99]. **S. Ingen-Housz-Oro**
Dermatite herpétiforme : revue de la littérature. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2011) 138, 221—227
- [100]. **Gaspari AA, Huang CM, Davey RJ, Bondy C, Lawley TJ, Katz SI.**
Prevalence of thyroid abnormalities in patients with dermatitis herpetiformis and in control subjects with HLA-B8/-DR3. *Am J Med* 1990;88:145-50.
- [101]. **Cunningham MJ, Zone JJ.**
Thyroid abnormalities in dermatitis herpetiformis. prevalence of clinical thyroid disease and thyroid autoantibodies. *Ann Intern Med.* 1985;102:194-196.
- [102]. **Reijonen H, Ilonen J, Knip M, et al.**
Insulin dependent diabetes mellitus associated with dermatitis herpetiformis: evidence for heterogeneity of HLA-associated genes. *Tissue Antigens.* 1991;37:94-96.
- [103]. **Hervonen K, Viljamaa M, Collin P, Knip M, Reunala T.**
The occurrence of type 1 diabetes in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *Br J Dermatol* 2004;150:136-8.
- [104]. **Kaplan RP, Callen JP.**
Dermatitis herpetiformis: autoimmune disease associations. *Clin Dermatol.* 1991;9: 347-360.

- [105]. **Nicolas ME, Krause PK, Gibson LE, Murray JA.** Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol* 2003;42:588-600
- [106]. **Sigurgeirsson B, Agnarsson BA, Lindelof B.**
Risk of lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis. *BMJ* 1994; 308:13-5.
- [107]. **Hagen EM, Gjerde IO, Vedeler C, Hovdenak N.**
Neurological disorders associated with coeliac disease. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 439–442.
- [108]. **Stamnaes J, Dorum S, Fleckenstein B, et al.**
Gluten T cell epitope targeting by TG3 and TG6; implications for dermatitis herpetiformis and gluten ataxia. *Amino Acids* 2010;39:1183-91.
- [109]. **Per Helsing and Hege Frøen**
Dermatitis Herpetiformis Presenting as Ataxia in a Child. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 163–165
- [110]. **Warren SJP, Cockerell CJ**
(2002) Characterization of a subgroup of patients with dermatitis herpetiformis with nonclassical histologic features. *Am J Dermatopathol* 24:305–308
- [111]. **Rose C, Brocker EB, Zillikens D.**
Clinical, histological and immunopathological findings in 32 patients with dermatitis herpetiformis Duhring. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:265-70
- [112]. **Morrison LH.**
When to request immunofluorescence: practical hints. *Semin Cutan Med Surg* 1999;18:36—42.

- [113]. **B. Balmea, M. Grossinb**
HISTOPATHOLOGIE CUTANÉE. Apport de l'immunofluorescence cutanée directe au diagnostic dermatologique. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2009) 136, 175—181
- [114]. **Zone JJ, Meyer LJ, Petersen MJ.**
Deposition of granular IgA relative to clinical lesions in dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1996;132:912—8.
- [115]. **Harrington CI, Read NW.**
Dermatitis herpetiformis: effect of gluten-free diet on skin IgA and jejunal structure and function. *BMJ* 1977;1:72—5.
- [116]. **Beugner EH, Baughman RD, Austin BM, Punkette RW, Binder WL.**
A case of dermatitis herpetiformis with IgA endomysial antibodies but negative direct immunofluorescence. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:320-32.
- [117]. **Lourdes S, Rui B, José C, Teresa F.**
Dermatitis Herpetiformis: should direct immunofluorescence be the only diagnostic criterion? *Pediatr Dermatol* 2002;19:336-9.
- [118]. **C. Bedane, S. Baulinguel**
Microscopie électronique
Encyc Med Chir, Dermatologie, 1999, 98-100-A-10
- [119]. **Dieterich W, Bhnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Rieken EO, et al.**
Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen in celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797—801.

- [120]. **Rose C, Armbruster FP, Ruppert J, Igl BW, Zillikens D, Shimanovich I.**
Autoantibodies against epidermal transglutaminase are a sensitive diagnostic marker in patients with dermatitis herpetiformis on a normal or gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:39—43.
- [121]. **Marietta EV, Camilleri MJ, Castro LA, Krause K, Pittelkow MR, Murray JA.**
Transglutaminase autoantibodies in dermatitis herpetiformis and celiac sprue. *J Invest Dermatol* 2008;128:332—5.
- [122]. **Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Szalai Z, Mäki M, Hansson T.**
Prediction of clinical and mucosal severity of celiac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:140—6.
- [123]. **Kumar V, Hemedinger E, Chorzelski TP, Beutner EH, Valeski E, Kowalewski C.**
Reticulin and endomysial antibodies in bullous diseases. *Arch Dermatol* 1987;123:1179—82.
- [124]. **Kumar V, Zane H, Kaul N.**
Serologic markers of glutensensitive enteropathy in bullous diseases. *Arch Dermatol* 1992;128:1474—8.
- [125]. **Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Gar-ritty C, et al.**
The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128:S38—46.

- [126]. **Jaskowski TD, Hamblin T, Wilson AR, Hill HR, Book LS, Meyer LJ, et al.**
IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis and pediatric celiac disease. *J Invest Dermatol* 2009;129:2728-30.
- [127]. **S. Ingen-Housz-Oro, A. Amiot, N. Ortonne, S. Hùe**
Anticorps de la dermatite herpétiforme : ce que le dermatologue doit savoir. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2014) 141, 387—391
- [128]. **Bürgin-Wolff A, Dahlbom I, Hadziselimovic F, Petersson CJ.**
Antibodies against human tissue transglutaminase and endomysium in diagnosing and monitoring coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:685—91.
- [129]. **Pietzak MM.**
Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology* 2005;128:S135—41.
- [130]. **Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, et al.**
Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1079—87.
- [131]. **Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Beutner EH, Kumar V.**
IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann N Y Acad Sci* 1983;420:325—34.

- [132]. **Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P.**
Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:633-8.
- [133]. **Diana Bolotin, MD, PhD, and Vesna Petronic-Rosic, MD, MSc.**
Dermatitis herpetiformis. Part II. Diagnosis, management, and prognosis. *J AM ACAD DERMATOL* JUNE 2011;64:1027-33.
- [134]. **S. Ingen-Housz-Oroa, P. Jolyb, P. Bernardc, C. Bedaned, C. Proste.**
Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge de la dermatite herpétiforme. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2011) 138, 271—273
- [135]. **Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers III RS.**
Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol* 2007;46:910—9.
- [136]. **Rodrigo L.**
Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006;12: 6585—93.
Karpati S. Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci* 2004;34:83-90.
- [137]. **Loviselli A, Velluzzi F, Mossa P, Cambosu MA, Secci G, Atzeni F, et al.**
The Sardinian Autoimmunity Study: 3. Studies on circulating antithyroid antibodies in Sardinian schoolchildren: relationship to goiter prevalence and thyroid function. *Thyroid* 2001;11:849-57.

- [138]. **E. BATHELIER, B. BALME**
Histopathologie cutanée* Dermatite herpétiforme. Ann Dermatol Venereol
2006;133:825-6
- [139]. **Marsden RA, McKee PH, Bhogal S, et al.**
A study of benign chronic bullous dermatosis of childhood and comparison
with dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid occurring in
childhood. Clin Exp Dermatol 1980;5:159-72.
- [140]. **Capesius C, De Prost Y**
La dermatose à IgA linéaire. La revue du praticien 1994, 44 :2540-2544
- [141]. **Berard P, Bedane C, Bonnetblanc JM**
Dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques
Editions techniques-encycl. Med. chir. (Paris- France),
Dermatologie, 12-455-A-10,1993 :12p
- [142]. **Lorette G, Georgesco G**
Dermatose bulleuse à IgA linéaire
La presse médicale Octobre 2010 :30(10) :1076-1080
- [143]. **J.Aboobaker, B. Bhogal, F.T. Wojnarowska**
The localization of the binding site of circulating IgA antibodies in linear
IgA disease of childhood and childhood cicatricial pemphigoid Br J
Dermatol, 1987, 116: 293-302
- [144]. **S. Miyagawa, Y. Kiwayai, H. OHI**
Chronic bullous disease with coexisting IgA and IgG anti basement
membrane zone antibodies Arch Dermatol, 1981, 117:349-353

- [145]. **Marsden RA, MCKEE PH, Bhogal B, Black MM, Kennedy LA**
A study of benign chronic bullous dermatosis of childhood and comparison with dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid occurring in childhood
Clin Exp Dermatol 1980 Jun; 5(2):159-76
- [146]. **Wozel G.**
The story of sulfones in tropical medicine and dermatology. Int J Dermatol 1989;28:17–21.
- [147]. **Wozel G, Hackert I.**
Sulfone – dermatologische Indikationen und Nebenwirkungen in einer Uebersicht. Dermatol Monatsschr 1986;172:513-22.
- [148]. **Lorincz A, Pearson R.**
Sulfapyridine and sulphone drugs in dermatology. Arch Dermatol 1962;85:42-56.
- [149]. **Sneddon I, Wilkinson D.**
Subcorneal pustular dermatosis. Br J Dermatol 1956;68:385-94.
- [150]. **Coleman MD, Smith JK, Perris AD, Buck NS, Seydel JK.**
Studies on the inhibitory effects of analogues of dapsone on neutrophil function in-vitro. J Pharm Pharmacol 1997; 49:53 7.
- [151]. **Booth SA, Moody CE, Dahl MV, Herron MJ, Nelson RD.**
Dapsone suppresses integrin-mediated neutrophil adherence function. J Invest Dermatol 1992;98:135–40.
- [152]. **Thuong-Nguyen V, Hendrix JD, Gammon WR, Zone JJ.**
Inhibition of neutrophil adherence to antibody by dapsone: a possible therapeutic mechanism of dapsone in the treatment of IgA dermatoses. J Invest Dermatol 1993;100:349–55.

- [153]. **Mirochnick M, Michaels M, Clarke D, Brena A, Regan AM, Pelton S.** Pharmacokinetics of dapsone in children. *J Pediatr* 1993;122:806-9.
- [154]. **Zuidema J, Hilbers-Modderman ES, Merkus FW.** Clinical pharmacokinetics of dapsone. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11:299–315.
- [155]. **Mitra AK, Thummel KE, Kalhom TF, Kharasch ED, Unadkat JD, Slattery JT.** Metabolism of dapsone to its hydroxylamine by CYP2E1 in vitro and in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:556-66.
- [156]. **Coleman MD, Pahal KK, Gardiner JM.** The effect of acetylation and deacetylation on the disposition of dapsone and monoacetyl dapsone hydroxylamines in human erythrocytes in-vitro. *J Pharm Pharmacol* 1996;48:401–6.
- [157]. **Ellard GA, Gammon PT, Helmy HS, Rees RJ.** Dapsone acetylation and the treatment of leprosy. *Nature* 1972; 239:159–60.
- [158]. **Beutler E.** Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med* 1991;324:169–74.
- [159]. **Zhu YI, Stiller MJ.** Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:420– 34.
- [160]. **Benedetti-Bardet C, Guy C, Boudignat O, Regnier-Zerbib A, Ollagnier M.** Centres régionaux de pharmacovigilance. Effets indésirables de la dapsone: résultat d’une enquête de pharmacovigilance. Centre régionaux de pharmacovigilance. *Thérapie* 2001;56:295–9.

- [161]. **Begon E, Roujeau JC.**
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Ann Dermatol Venereol* 2004;131: 293–7.
- [162]. **Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC.**
Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:250–7.
- [163]. **Pertel P Hirschtchick R.**
Adverse reactions to dapsone in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1994;18:630-2.
- [164]. **Katoch K, Ramu G, Ramanathan U.**
Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). A case report. *Lepr India* 1983;55:133-5.
- [165]. **Stockel S, Meurer M, Wozel G.**
Dapsone induced photodermatitis in a patient with linear IgA dermatosis. *Eur J Dermatol* 2001;11:50-3.
- [166]. **Stone SP, Goodwin RM.**
Dapsone-induced jaundice. *Arch Dermatol* 1978;114:947.
- [167]. **Hornsten P, Keisu M, Wiholm BE.**
The incidence of agranulocytosis during treatment of dermatitis herpetiformis with dapsone as reported in Sweden, 1972 through 1988. *Arch Dermatol* 1990;126:919–22.
- [168]. **Jaffuel D, Lebel B, Hillaire-Buys D, Pene J, Godard P, Michel FB et al.**
Eosinophilic pneumonia induced by dapsone *Br Med J* 1998;18;317:181.

- [169]. **Seo MS, Yoon KC, Park YG.**
Dapsone maculopathy. *Korean J Ophthalmol* 1997;11:70-3.
- [170]. **Dawson AH, Whyte IM.**
Management of dapsone poisoning complicated by methaemoglobinaemia. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989;4:387-92.
- [171]. **Prendiville JS, Esterly NB**
(1991) Childhood dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 9:375-381
- [172]. **Fry L, Leonard JN, Swain F, et al.**
Long term follow up of dermatitis herpetiformis with and without dietary gluten withdrawal. *Br J Dermatol* 1982;107(6): 631-40.
- [173]. **Reunala T, Kosnai I, Karpati S, et al.**
Dermatitis herpetiformis: jejunal findings and skin response to gluten free diet. *Arch Dis Child* 1984;59(6):517-22.
- [174]. **Willstead E, Lee M, Wong LC, Cooper A.** Sulfasalazine and dermatitis herpetiformis. *Australas J Dermatol* 2005;46:101-3.
- [175]. **McFadden JP, Leonard JN, Powles AV, Rutman AJ, Fry L.**
Sulphamethoxypyridazine for dermatitis herpetiformis, linear IgA disease and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1989; 121:759-62.
- [176]. **Klotz U.**
Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine, its metabolites and other prodrugs of 5-aminosalicylic acid. *Clin Pharmacokinet* 1985;10(4):285-302.
- [177]. **Carroll PR (ed.).**
Section 1: alimentary system. *MIMS Annual*, 27th edn. Sydney: Medi Media Australia Pty Ltd, 2003; 1-39-1- 41.

- [178]. **Karpati S.**
Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci* 2004;34:83-90
- [179]. **Schalock PC, Baughman RD.**
Flare of dermatitis herpetiformis associated with gluten in multivitamins. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:367.
- [180]. **Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L.**
Twentyfiveyears' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1994;131:541—5.
- [181]. **L.Fry**
Fine points in the management of dermatitis herpetiformis
Semin Dermatol, 1988, 7:206-211
- [182]. **Bardella MT, Fredella C, Trovato C, Ermacora E, Cavalli R, Saladino V, et al.**
Long-term remission in patients with dermatitis herpetiformis on a normal diet. *Br J Dermatol* 2003;149:968—71.
- [183]. **Anson, Weizman Z, Zeevi N.**
Celiac disease: Parental knowledge and attitudes of dietary compliance. *Pediatrics* 1990;85:98- 103.
- [184]. **Jackson PT, Glasgow JFT, Thorn R.**
Parents' understanding of celiac disease and diet. *Arch Dis Child* 1985;60:672-4.
- [185]. **Recherche d'anticorps dans la maladie coeliaque : diagnostic et suivi du régime sans gluten.**
Recommandations HAS, 2007. www.snfge.asso.fr.

- [186]. **Shah SA, Ormerod AD.**
Dermatitis herpetiformis effectively treated with heparin, tetracycline and nicotinamide. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:204—5.
- [187]. **Silvers DN, Juhlin EA, Berczeller PH, McSorley J.** Treatment of dermatitis herpetiformis with colchicine. *Arch Dermatol* 1980;116:1373-84.
- [188]. **Vazquez H, Sugai E, Pedreira S, et al.**
Screening for asymptomatic celiac sprue in families. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21: 130–133.
- [189]. **D .Teillac, Y. De Prost**
Dermatoses bulleuses auto-immunes de l'enfant. *La médecine infantile*, 1991, N°1 : 37-43
- [190]. **Seurat JH, Venencie PY, et al.**
Maladie de Dühring-Brocq de l'enfant. *Journées parisiennes de Pédiatrie. Flammarion Médecine Sciences* 1978 : 284-96.
- [191]. **Demoullins-Giacco N, Gagey V, Teillac-Hamel D, Fraitag S, Caillat-Zucman S, Schmitz J, et al.**
Dermatite herpétiforme survenant chez des patients atteints de maladie coeliaque dans l'enfance. *Arch Pédiatr* 1996 ; 3 : 541 8.
- [192]. **Reunala T, Savilahti E, Kosnai I.**
Dermatitis herpetiformis in children. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:1050-1.
- [193]. **Katz SI.**
Dermatitis herpetiformis. Clinical, histologic, therapeutic and laboratory clues. *Int J Dermatol* 1978;17: 529-35.

- [194]. **Swerdlow AJ, Whittaker S, Carpenter LM, English JSC.**
Mortality and cancer incidence in patients with dermatitis herpetiformis: a cohort study.
Br J Dermatol 1993;129:140—4.
- [195]. **Sigurgeirsson B, Agnarsson BA, Lindelöf B.**
Risk of lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis. BMJ 1994;308:13—5.
- [196]. **(196)Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, Hervonen K, reunala T, Collin P.**
Malignancies and mortality in patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year populationbased study. Dig Liver Dis 2006;38:374—80.
- [197]. **(197) Hervonen K, Vornanen M, Kautiainen H, Collin P, Reunala T.**
Lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. Br J Dermatol 2005;152:82—6. **(198) Leonard JN, Tucker WF, Fry JS, Coulter CA,**
- [198]. **Boylston AW, McMinn RM et al.**
Increased incidence of malignancy in dermatitis herpetiformis.
Br Med J 1983;286:16-8.
- [199]. **Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekbom A.**
Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with coeliac disease or dermatitis herpetiformis. Gastroenterology 2002;123:1428-35.

- [200]. **Lewis NR, Logan RFA, Hubbard RD, West J.**
No increase in risk of fracture, malignancy or mortality in dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1140-7.
- [201]. **Lewis HM, Reunala TL, Garioch JJ, Leonard JN, Fry JS, Collin P, et al.**
Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996;135:363—7.

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 الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هديتي الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 06

سنة : 2015

التهاب الجلد الحثلي الشكل و الداء الزلاقي
بصدد حالة سريرية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: شيماء الجملي

المزودة في 01 مارس 1989 بالقيطرة

لذيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التهاب الجلد الحثلي الشكل - المسببات - المظاهر السريرية -
الإدارة العلاجية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: عبد العالي بنتهيبة أستاذ في طب الأطفال
مشرف	السيدة: فاطمة جابويريك أستاذة في طب الأطفال
أعضاء	السيدة: فاطمة منصوري أستاذة في علم التشريح الدقيق
	السيدة: سكيئة الحمزاوي أستاذة في علم الاحياء الدقيقة