



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 383

Les Lésions buLLeuses de la cavité buccale chez l'enfant

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Ahmed Mouad AZIZI
Né le 17 Août 1994 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Bulles buccales; Enfant; Clinique; Etiopathogénie; Traitement

Membres du Jury :

Monsieur Abdelali BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Madame Fatima JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V
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 Estudiantines	Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général	Mr. Mohamed KARRA

*** Enseignants Militaires**

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- [Doyen de FMPO](#)
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique_____

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

*** Enseignants Militaires**

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp. Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassis**
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie **Directeur Hôp. My Youssef**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*** Enseignants Militaires**

Décembre 2001

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. 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. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie **Dir.-Adj. HMI Mohammed V**
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 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. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhoussaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Moncef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

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

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 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. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 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

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne ***Directeur ERSSM***
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOU MAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

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 Meryem
 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 *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

*** Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*** Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHAFRY Bouchaib *
 Pr. CHAHDI Hafsa *
 Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
 Pr. DAMIRI Amal *
 Pr. DOGHMI Nawfal *
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham *
 Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
 Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
 Pr. EL KAOUI Hakim *
 Pr. EL WALI Abderrahman *
 Pr. EN-NAFAA Issam *
 Pr. HAMAMA Jalal *
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
 Pr. HJIRA Naoufal *
 Pr. JIRA Mohamed *
 Pr. JNIE NE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham *
 Pr. MAHFOUD Tarik *
 Pr. MEZIANE Mohammed *
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
 Pr. MOUZARI Yassine *
 Pr. NAOUI Hafida *
 Pr. OBTEL Majdouline
 Pr. OURRAI Abdelhakim *
 Pr. SAOUAB Rachida *
 Pr. SBITTI Yassir *
 Pr. ZADDOUG Omar *
 Pr. ZIDOUH Saad *

Traumatologie-orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-réanimation
 Pharmacie Galénique
 Virologie
 Gynécologie-obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L.
 Dermatologie
 Médecine Interne
 Physiologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-réanimation
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-réanimation

*** 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 Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISI Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*** Enseignants Militaires**



Dédicaces

Après avoir rendu grâce à ALLAH

***Le tout Puissant, le Miséricordieux, ainsi qu'à son prophète Mohamed,
paix et salut sur lui.***

***Par la grâce de Dieu qui m'a toujours guidé et m'a donné la force et
persévérance pour travailler avec ardeur et acharnement pour finaliser mon
travail.***

Je dédie cette thèse...

A mes chers Parents

Houriya Guennouni et Youness Azizi

A qui je dois mon bagage scientifique, mes bases solides, du fait de mon riche cursus scolaire, et mon esprit d'analyse et de réflexion, qui ont démesurément impacté de manière positive mon approche du travail.

Les mots seuls ne suffisent pas à exprimer ma gratitude envers vos incommensurables heures que vous avez dédiées à mon apprentissage, mon choix de carrière, mais surtout à forger en moi de bonnes valeurs humaines.

J'ai pu à travers les années compter sur votre soutien, tant moral que physique, mais plus important, vous m'avez donné la chance d'apprendre à me relever et surmonter les aléas et difficultés d'un parcours étudiant stressant, en m'inculquant les compétences nécessaires.

Un simple merci n'équivaudra jamais vos efforts, mais je tiens quand même à vous remercier du fond du cœur, et j'espère vous rendre fier à travers mon présent travail.

A ma très chère sœur jumelle Lina, et à mon cher frère Nizar

Je vous remercie pour votre support dans mes choix scolaires et vos discussions enrichissantes à travers les années, qui m'ont permises de voir plus clair et de prendre les décisions adéquates.

Je vous suis également reconnaissant pour la confiance que vous avez ancrée en moi grâce à votre foi en ma réussite. Je vous aime et ne vous souhaite que du succès dans vos vies.

Puisse Dieu intensifier nos liens de fraternité encore plus.

A la mémoire de mes très chers grands-parents maternels

Que Dieu les accueille en Sa sainte miséricorde.

J'aurai tant aimé vous connaître davantage, pour ainsi bénéficier de vos expériences et vos valeurs, qui certainement, sont fort admirables, vu celles de mon père.

Je vous porte dans mon cœur à jamais.

A la mémoire de mes très chers grands-parents maternels

Tout comme mes grands-parents paternels, je vous remercie pour les valeurs que vous avez enseigné à ma mère, et qui me les a parfaitement transmises.

Votre présence est à jamais dans mon cœur.

A toute la grande famille, à mes oncles, mes tantes, mes cousines et mes cousins

Je souhaiterais vous remercier en témoignage de ma reconnaissance à votre égard. Chacun de vous a eu un impact, même infime, sur mon développement et ma croissance humaine.

A mes très chers amis Anas Messouber, Badr-eddine Elamroussi, Driss Azzouzi, Firdaous Maatouk Hatim Doughmi, Jamal-Eddine Bourziza, Khadija Fahli, Marouane Elkhazraji, Med Nizar Hagouchi, Mohammed Abboud, Nourelhouda Massouab, Oussama Rouijel, Sara Elghaffouli, Siham El Fallah, Yassine Sabil, Zineb el Bougrini

Etant ma deuxième famille, je tiens à vous exprimer ma profonde affection pour les moments passés ensembles, qui se sont mués en d'inoubliables souvenirs.

Votre soutien constant et votre présence à mes côtés durant les épreuves difficiles, et plus particulièrement, votre implication dans mon cursus scolaire, m'ont considérablement aidé à mieux gérer mon stress, et développer mes compétences et ma confiance en moi.

Je vous aime et souhaite que Dieu vous protège et remplisse vos vies de bonheur et succès.

A l'ensemble du corps professoral

Veillez agréer ma reconnaissance et mes remerciements les plus sincères pour votre soutien, votre disponibilité, vos longues heures d'enseignements, et votre aide incommensurable à nous apprendre toutes les notions que j'ai acquises aujourd'hui et qui m'ont permises de finaliser ce travail modeste.

J'espère qu'il suscitera votre approbation et fierté.

A l'ensemble de la promotion 2020 de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat

Je remercie chacun de vous qui a contribué à mon avancement et qui a eu un effet positif sur ce travail.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai oublié de citer.

A tous ceux qui ont eu un impact sur la finalisation de ce travail.

A la mémoire des êtres chers qui ne sont plus parmi nous et qui ont participé de loin ou de près à l'établissement de ce travail.

Remerciements

A Notre maître et président de thèse
Monsieur le Professeur Abdelhali Bentahila
Professeur en pédiatrie
Hôpital d'enfants de Rabat

C'est avec une immense joie que nous vous présentons ce modeste travail en guise de notre forte reconnaissance envers votre disponibilité, vos efforts incommensurables fournis durant les différentes étapes d'établissement de notre formation, ainsi que votre support, disponibilité et vos qualités humaines admirables.

Par le biais de ce travail, nous vous remercions infiniment pour avoir accepté de l'évaluer et y ajouter vos commentaires précieux, en espérant susciter votre fierté et votre validité.

A notre maître et rapporteur de thèse
Madame le Professeur Fatima Jabourik
Professeur de pédiatrie
Hôpital d'enfants de Rabat

Vous avez tout de même avec joie accepté d'encadrer cette thèse; malgré vos diverses obligations et le peu de temps dont vous disposez

Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

Votre encadrement a donné naissance à ce travail;

Vos remarques aussi pertinentes que fructueuses ont contribué à l'affûter.

Nous vous remercions énormément et profondément pour votre dévouement, source de la réalisation de ce travail, et nous espérons être à la hauteur de votre confiance ainsi que de vos attentes. Je vous prie très chère Professeur, de bien vouloir découvrir le témoignage de ma reconnaissance éternelle, et de mon profond respect.

A Mon Maitre et Juge de thèse

Madame le Professeur Saïda Tellal

Professeur de biochimie

Nous vous sommes extrêmement reconnaissants d'avoir accepté de juger ce travail. Vos connaissances et compétences proéminentes seront certainement d'une aide considérable quant à l'évaluation de l'ensemble de notre thèse.

Nous souhaitons à travers ce modeste travail susciter votre intérêt et bénéficier de vos remarques pertinentes, qui relèvent d'une expérience substantielle.

Nous avons depuis le début aspiré à votre réussite professionnelle. Nous prenons exemple sur vous, et sommes sûrs que vos commentaires constructifs nous seront d'une grande aide plus tard. Nous espérons générer votre fierté.

A Mon Maitre et Juge de thèse

Monsieur le Professeur Yassine Sekhsoukh

Professeur de microbiologie

Merci d'avoir répondu positivement à notre invitation de juger notre thèse.

Merci pour votre dévouement, votre aide continue, ainsi que vos compétences inégalées que vous choisissez de partager avec nous.

Nous vous remercions infiniment pour vos qualités humaines précieuses, votre engagement et votre disponibilité.

Nous espérons par le biais de ce travail modeste susciter vos remarques pertinentes, qui nous sont d'une aide substantielle dans la progression de notre travail, ainsi que votre approbation

Liste des abreviations

Abréviations

AC	: Anticorps
ACR	: American College of Rheumatology
ADN	: Acide désoxyribonucléique
Ag	: Antigène
AINS	: Anti-inflammatoire non-stéroïdien
AIT	: Accident vasculaire ischémique transitoire
AJI	: Arthrite juvénile idiopathique
ATB	: Antibiotique
AVCI	: Accident vasculaire cérébral ischémique
BP 180	: Antigène mineur de la pemphigoïde bulleuse
BP 230	: Antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse
C3	: Fraction C3 du complément
CH50	: Complément hémolytique total 50
CRP	: C-Reactive Protein
DBAI	: Dermatoses bulleuses auto-immunes
DH	: Dermatite herpétiforme
DIGAL	: Dermatoses à IgA linéaires
EBA	: Epidermolyse bulleuse acquise
EBD	: Epidermolyses bulleuses dystrophiques
EBH	: Epidermolyses bulleuses héréditaires
EBJ	: Epidermolyses bulleuses jonctionnelles
EBS	: Epidermolyses bulleuses simples
EBV	: Epstein-Barr virus
ELISA	: Enzym-Linked Immunosorbent Assay
EP	: Erythème polymorphe

EPF	: Erythème pigmenté fixe
FAN	: Facteur anti-nucléaire
FOGD	: Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
FR	: Facteur rhumatoïde
GABEB	: Epidermolyse bulleuse généralisée bénigne atrophique
GSH	: Gingivostomatite herpétique
GVH	: Graft versus Host (Réaction aigüe du greffon contre l'hôte)
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HSV	: Herpès simplex virus
IDM	: Infarctus du myocarde
IEC	: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1
IFD	: Immunofluorescence directe
IFI	: Immunofluorescence indirecte
IFN	: Interféron
IgA	: Immunoglobuline A
IgD	: Immunoglobuline D
IgE	: Immunoglobuline E
IgG	: Immunoglobuline G
IgM	: Immunoglobuline M
IRA	: Insuffisance rénale aigüe
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
JDE	: Jonction dermo-épidermique
K	: Kératine
KDa	: Kilodalton
KPP	: Kératodermie palmo-plantaire
LAM	: Laminine
LD	: Lamina densa

LED	: Lupus érythémateux disséminé
LES	: Lupus érythémateux systémique
LESP	: Lupus érythémateux systémique pédiatrique
LL	: Lamina lucida
LNK	: Lymphocyte Natural Killer
LP	: Lichen plan
LPC	: Lichen plan cutané
LPO	: Lichen plan oral
LTCD4+	: Lymphocyte T cluster de différenciation 4
LTCD8+	: Lymphocyte T cluster de différenciation 8
M.pneumoniae	: Mycoplasma pneumoniae
MB	: Membrane basale
MBAI	: Maladies bulleuses auto-immunes
MC	: Maladie coeliaque
ML	: Malformations lymphatiques
MLK	: Malformations lymphatiques kystiques
MLKS	: Malformations lymphatiques kystiques superficielles
MO	: Microscopie optique
MV	: Malformations vasculaires
NaCl	: Chlorure de sodium
NET	: Nécrolyse épidermique toxique
NFS	: Numération formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PB	: Pemphigoïde bulleuse
PC	: Pemphoïde cicatricielle
PCR	: Polymerase-Chain Reaction
PLEC	: Plectine

PNE	: Polynucléaires éosinophiles
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PPN	: Pemphigus para-néoplasique
PS	: Pemphigus superficiel
PV	: Pemphigus vulgaire
S.aureus	: Staphylococcus aureus
SA	: Semaine d'aménorrhée
SAPL	: Syndrome des anticorps anti-phospholipides
SSJ	: Syndrome de Stevens-Johnson
Tgl-e	: Transglutaminase épidermique
Tgl-t	: Transglutaminase tissulaire
TNF	: Tumor-Necrosis Factor
VIH	: Virus d'immunodéficience humaine
VS	: Vitesse de sédimentation



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Bouche ouverte: Cavité orale	4
Figure 2: Dos de la langue	8
Figure 3: Vue inférieure de la langue avec résection partielle de la muqueuse.....	9
Figure 4: Muscles de la langue	11
Figure 5A : Vue frontale d'un embryon d'environ 24 jours 8 B : Vue frontale d'un embryon à 30 jours	15
Figure 6: développement de la face à la 6 ^e , 7 ^e et à 10 semaine	16
Figure 7: Vue supérieure de la partie ventrale des arcs branchiaux montrant le développement de la langue. Les chiffres I à IV marquent le plan de section des arcs branchiaux.....	18
Figure 8: Schéma montrant la formation de l'épiderme à différents stades	21
Figure 9: Structure histologique de la muqueuse buccale	25
Figure 10: Structure histologique des lèvres	27
Figure 11: Localisation des papilles linguales	28
Figure 12: Coupe de la peau.	32
Figure 13: Coupe de la peau (épiderme).	34
Figure 14: Populations cellulaires de l'épiderme.....	34
Figure 15: Structure schématique de la JDE	41
Figure 16: EP avec atteinte muqueuse prédominante sévère, et décollement des lèvres en nappe	53
Figure 17: Erythème polymorphe chez un adolescent de 16 ans, avec une érosion post-bulleuse gingivale supérieure recouverte d'un enduit fibrino-blanchâtre	53
Figure 18: SSJ chez un enfant avec des érosions post-bulleuses labiales	61
Figure 19: Ulcération post-bulleuse palatine unique, apparue après la prise de triméthoprim-sulfaméthoxazole; quelques mois auparavant, la prise du même antibiotique avait déjà entraîné l'apparition d'une lésion identique, au même endroit. Il n'y a pas de pigmentation résiduelle sur la muqueuse buccale	67

Figure 20: Bulle au niveau du voile du palais, après contact avec un aliment trop chaud, la bulle est rompue mais le toit est toujours présent	71
Figure 21: Impétigo caractérisé par des érosions post-bulleuses mélicériques péri-orificielles buccales chez un enfant	73
Figure 22: EBS type Dowling-Meara, avec des bulles et érosions post-bulleuses à disposition arciforme au niveau du menton	84
Figure 23: EBH type Herlitz chez un nouveau-né d'une semaine, montrant un large décollement cutané laissant le derme à nu	87
Figure 24: EBJ type Herlitz montrant des ulcérations post-bulleuses de la muqueuse buccale, dont l'extension se favorise par la succion	87
Figure 25: MLKS macrokystique du plancher buccal chez un nouveau-né	97
Figure 26: MLKS microkystique linguale	98
Figures 27 (A et B): Examen histopathologique d'une ML microkystique: cavités ectasiques dermiques bordées par un endothélium lymphatiques	100
Figure 28: Erosions fibrineuses touchant la muqueuse buccale chez une jeune fille de 4 ans	105
Figure 29: Biopsie cutanée de PV, mettant en évidence une bulle intra-épidermique par décollement supra-basal avec présence d'acantholyse	107
Figure 30: IFD cutanée de PV montrant des dépôts inter-kératinocytaires d'IgG	107
Figure 31: Bulle sous-épidermique (flèche) à toit conservé remplie de sérosité et de cellules (polynucléaires éosinophiles)	112
Figure 32: IFD sur fragment de peau congelée objectivant un marquage linéaire avec un AC anti-IgG et anti-C3	113
Figure 33: Biopsie de la muqueuse buccale montrant une séparation sous-muqueuse avec un infiltrat cellulaire mixte fait de cellules mononuclées, en particulier des polynucléaires éosinophiles	119
Figure 34: IFD d'une biopsie de la muqueuse buccale montrant le dépôt de complément (coloration linéaire le long de la membrane basale)	120
Figure 35: Aspect typique de la disposition des bulles en rosette de la DIGAL	124

Figure 36: DIGAL chez un enfant âgé de 13 ans avec une gingivite érosive et un décollement épithélial au niveau des pointes papilles. La douleur est telle que l'enfant ne se brosse plus les dents	125
Figure 37: Infiltrat inflammatoire dermique polymorphe, riche en polynucléaires neutrophiles et éosinophiles	125
Figure 38: Dépôts isolés fins et linéaires d'IgA le long de la MB	126
Figure 39: Atteinte vésiculo-bulleuse péri-buccale et gingivale	131
Figure 40: IME cutanée directe : abondants dépôts de C3 sous la MB dans la région des fibrilles d'ancrage et clivage sous ces dépôts	134
Figure 41: Ulcération post-bulleuse au niveau du vermillon labial au cours d'une DH	139
Figure 42: Présence de PNN en grand nombre au sommet de deux papilles dermiques et d'un début de décollement dermo-épidermique	140
Figure 43: Aspect classique de LPO « en réseau » avec des fines lignes blanches apparaissent entre les pointillés initiaux	146
Figure 44: 2 lésions bulleuses au cours de l'évolution d'un LPO connu, siégeant dans la région jugale postéro-médiane, l'une intacte contenant un liquide teinté de sang, l'autre rompue mais le toit est encore présent	147
Figure 45: LPO initial caractérisée par une exocytose lymphocytaire prédominant sur l'extrémité et le bord des crêtes épithéliales	149
Figure 46: Aspect classique d'un LPO en voie d'atrophie	149

Liste des tableaux

Tableau I: Infections et vaccins incriminés dans la survenue de l'EP	58
Tableau II: Le Scortén, score pronostique du SJS et de la NET	64
Tableau III: Classification des DBAI	77
Tableau IV: Classification récente des EBH et leurs caractéristiques ultra-structurales	80
Tableau V: Les différentes cibles de la PC au niveau de la JDE	117
Tableau VI: Les effets indésirables cutanés de la vancomycine	124
Tableau VII: Les médicaments les plus incriminés dans la survenue d'une DIGAL	127
Tableau VIII: Critères diagnostique de l'ACR	157

Sommaire

Introduction	1
Rappel anatomique	3
1) Lèvres :	5
1-1) Face externe :	5
1-2) Face interne :	5
1-3) Constitution :	5
2) Joues :	5
3) Gencives :	6
4) Vestibule oral :	6
5) Langue :	6
5-1) Configuration externe :	6
5-2) Dos de la langue :	6
5-3) Face inférieure :	7
5-4) Bords latéraux :	7
5-5) Racine de la langue :	7
5-6) Apex :	7
5-7) Constitution :	10
5-8) Squelette ostéo- fibreux:	10
5-9) Muscles de la langue :	10
5-9-1) Muscles extrinsèques : Ce sont les suivants :	10
5-9-2) Muscles intrinsèques:	10
6) Palais :	11
6-1) Palais dur :	11
6-2) Palais mou (ou voile du palais) :	12
6-3) Aponévrose palatine :	12
6-4) Muscles du palais et du gosier : Il s'agit des muscles suivants :	12
7) Glandes salivaires :	12
Rappel embryologique de la cavité buccale	14
1) Cavité buccale :	15
2) Joues et lèvres :	16
3) Palais :	16
4) Langue :	17
Rappel embryologique de la peau	19
1) Épiderme :	20
1-1) Mélanocytes :	21
1-2) Cellules de langerhans :	21
1-3) Cellules de Merkel :	21
2) Derme :	22
3) Annexes de la peau :	22
Rappel histologique de la muqueuse buccale	24
1) Muqueuse:	25
2) Sous muqueuse :	26
3) Particularités locales	26
3-1) Les lèvres:	26
3-2) La langue :	27
3-3) Les joues :	28
3-4) Le palais	28
Rappel histologique de la peau	30
1) Epiderme	32
1-1) Les couches de l'épiderme	32
1-1-1) La couche basale	32

1-1-2) La couche épineuse ou corps muqueux de Malpighi.....	33
1-1-3) La couche granuleuse.....	33
1-1-4) La couche cornée	33
1-2) Fonctions de l'épiderme	34
1-2-1) Les kératinocytes	35
1-2-2) Les mélanocytes	35
1-2-3) Les cellules de Langerhans.....	35
1-2-4) Les cellules de Merkel	36
2) La jonction dermo-épidermique	36
3) Le derme	37
4) L'hypoderme	38
5) Les annexes épidermiques	38
6) Vascularisation de la peau	38
6-1) Système artériel et veineux	38
6-2) Système lymphatique	39
7) Innervation de la peau.....	39
Adhésion entre l'épiderme et la membrane basale.....	40
1) Kératines	42
2) Plectine	42
3) Protéine BP180, ou collagène XVII, ou antigène mineur de la PB.....	42
4) Protéine BP 230 ou antigène majeur de la PB	43
5) Intégrine α6β4	43
6) Laminine 5	43
7) Collagène VII.....	44
Lésion élémentaire de la peau: La bulle	45
Examen de la cavité buccale chez l'enfant	47
Bulles buccales aiguës	49
A) Erythème polymorphe.....	50
1) Introduction	50
2) Epidémiologie.....	50
3) Etiopathogénie	51
4) Signes cliniques:	51
4-1) Signes cutanés.....	51
4-2) Formes atypiques:	51
4-3) Signes muqueux:.....	52
4-4) Signes généraux:.....	53
4-5) Autres signes.....	54
5) Classification :	54
5-1) EP mineur:.....	54
5-2) EP majeur:	54
5-3) EP bulleux:	54
6) Diagnostic positif:	54
7) Diagnostics différentiels:	55
7-1) Gingivostomatite herpétique :.....	55
7-2) Nécrolyse épidermique toxique:	55
7-3) Urticaire polymorphe:	56
7-4) Syndrome de Kawasaki:.....	56
8) Evolution et Pronostic	56
9) Etiologies.....	57
B) Syndrome de Stevens Johnson - Syndrome de Lyell.....	59
1) Introduction.....	59
2) Epidémiologie.....	59
3) Physiopathologie	60
4) Manifestations cliniques	60

5) Examens complémentaires:.....	62
5-1) Anomalies biologiques	62
5-2) Histologie	62
5-3) Immunohistochimie:	62
6) Etiologies médicamenteuses	62
7) Evolution et pronostic.....	63
8) Diagnostic différentiel	64
C) Erythème pigmenté fixe	65
1) Introduction.....	65
2) Epidémiologie.....	65
3) Physiopathologie	65
4) Manifestations cliniques	66
5) Examens complémentaires.....	67
5-1) Biopsie cutanée.....	67
5-2) Patch-tests.....	68
5-3) NFS	68
6) Diagnostic différentiel	68
7) Causes médicamenteuses.....	69
8) Evolution	69
D) Bulles buccales d'origine traumatique.....	70
1) Introduction.....	70
2) Aspects cliniques.....	70
E) Impétigo vésiculo-bulleux	71
1) Introduction.....	71
2) Epidémiologie.....	72
3) Etiopathogénie	72
4) Manifestations cliniques	73
4-1) Forme cutanée typique de l'enfant	73
4-2) Stomatite impétigineuse	74
5) Evolution et complications	74
5-1) Complications infectieuses:	74
5-2) Glomérulonéphrite aiguë et rhumatisme articulaire aigu.....	74
5-3) Syndrome toxinique.....	74
5-4) Récidives	74
Bulles buccales chroniques congénitales.....	75
A) Dermatoses bulleuses auto-immunes	76
1) Introduction.....	76
2) Physiopathologie:	76
3) Classification des DBAI	77
4) Diagnostic positif	77
4-1) Clinique.....	77
4-2) Histologie:	77
4-3) Immunopathologie:	77
5) Diagnostic différentiel:	78
5-1) D'une dermatose bulleuse:	78
5-2) D'une maladie bulleuse non auto-immune:	79
B) Epidermolyses bulleuses héréditaires.....	79
1) Introduction.....	79
2) Classification	80
3) Epidémiologie.....	81
4) Moyens diagnostiques sur biopsie cutanée	81
4-1) Analyse en microscopie optique	81
4-2) Immunohistochimie	81
4-3) Analyse en microscopie électronique.....	83

5) Manifestations cliniques	83
5-1) EBS	83
5-1-1) EBS Weber Cockayne	83
5-1-2) EBS Koebner	83
5-1-3) EBS Dowling-Meara	84
5-1-4) EBS avec pigmentation mouchetée	84
5-1-5) EBS avec dystrophie musculaire	85
5-1-6) EBS superficielle	85
5-2) EBJ	86
5-2-1) Forme Herlitz	86
5-2-2) Epidermolyse bulleuse généralisée bénigne atrophique (GABEB)	87
5-2-3) EBJ avec atrésie pylorique	88
5-2-4) EBJ inversée	88
5-2-5) EBJ acrale	88
5-2-6) EBJ à début tardif	89
5-3) EBD	89
5-3-1) EBD récessive Hallopeau-Siemens	89
5-3-2) EBD récessive non Hallopeau-Siemens	90
5-3-3) EBD dominante	90
5-3-4) EBD transitoire du nouveau-né	91
5-3-5) EBD localisée	91
6) Diagnostic anténatal	91
6-1) Biopsie de peau fœtale	92
6-2) Biologie moléculaire sur biopsies de villosités chorales	92
6-3) Diagnostic pré-implantatoire	92
6-4) Diagnostic sur les cellules fœtales circulantes	93
6-5) Autres méthodes	93
7) Diagnostics différentiels	93
8) Evolution et pronostic	94
C) Malformations lymphatiques	95
1) Introduction	95
2) Épidémiologie	95
3) Etiopathogénie	95
4) Clinique	96
4-1) Malformations lymphatiques superficielles macrokystiques	96
4-2) Malformations lymphatiques superficielles microkystiques	97
4-3) Malformations lymphatiques mixtes	98
5) Examens complémentaires	99
5-1) Echographie couplée au Doppler	99
5-2) IRM	99
5-3) Ponction avec étude du liquide	100
5-4) Examen histopathologique	100
Bulles buccales chroniques acquises	101
DBAI Intra-épidermique	102
A) Pemphigus	103
1) Introduction	103
2) Épidémiologie	103
3) Etiopathogénie	104
4) Différentes formes de pemphigus	104
4-1) Pemphigus vulgaire	104
4-2) Pemphigus superficiel	106
4-3) Pemphigus paranéoplasique	106
5) Examens complémentaires	106
5-1) Analyse histologique	106

5-2) IFD.....	107
5-3) IFI	108
6) Evolution	108
DBAI Sous -épidermiques.....	109
A) Pemphigoïde bulleuse	110
1) Introduction.....	110
2) Epidémiologie.....	110
3) Etiopathogénie	111
4) Manifestations cliniques	111
4-1) Signes cutanés.....	111
4-2) Signes muqueux.....	112
5) Examens complémentaires.....	112
5-1) Histologie	112
5-2) IFD.....	113
5-3) IFI	113
5-4) Autres techniques.....	114
6) Diagnostic positif.....	114
7) Diagnostic différentiel	114
8) Evolution et pronostic.....	115
B) Pemphigoïde cicatricielle	115
1) Introduction.....	115
2) Epidémiologie.....	116
3) Etiopathogénie	116
4) Manifestations cliniques	117
5) Examens complémentaires.....	118
5-1) Histologie	118
5-2) IFD.....	119
5-3) IFI	120
5-4) Autres techniques.....	121
6) Evolution	121
7) Surveillance	121
C) Dermatose à IgA linéaires	122
1) Introduction.....	122
2) Epidémiologie.....	123
3) Etiopathogénie	123
4) Manifestations cliniques	124
4-1) Signes cutanés.....	124
4-2) Signes muqueux.....	124
5) Examens complémentaires.....	125
5-1) Histologie	125
5-2) IFD.....	126
5-3) IFI	126
5-4) Autres techniques.....	126
6) Etiologies de la forme induite médicamenteuse	127
D) Epidermolyse bulleuse acquise.....	127
1) Introduction.....	127
2) Epidémiologie :	128
3) Etiopathogénie :	129
4) Formes cliniques	130
4-1) Forme chronique classique:	130
4-2) Formes inflammatoires.....	131
4-3) Forme à type de PB.....	131
4-4) Forme à type de PC.....	131
4-5) Formes à types de DIGAL.....	132

4-6) Formes graves:.....	132
5) Examens complémentaires.....	132
5-1) Histologie	132
5-2) IFD.....	133
5-3) IFI	133
5-4) Immuno-microscopie électronique directe	133
5-5) Immunotransfert	134
6) Diagnostic différentiel	135
6-1) Dermatoses bulleuses sous-épidermiques non auto-immunes avec fragilité cutanée	135
6-2) Autres DBAI sous-épidermiques/épithéliales	135
7) Evolution	135
E) Dermatite herpétiforme	136
1) Introduction.....	136
2) Etiopathogénie	137
3) Physiopathologie	137
4) Manifestations cliniques	138
4-1) Atteinte cutanée	138
4-2) Atteinte muqueuse.....	138
4-3) Signes digestifs	139
4-4) Signes neurologiques	139
5) Bilan paraclinique	140
5-1) Histologie	140
5-2) IFD.....	140
5-3) Sérologie	141
5-4) FOGD.....	141
6) Evolution	141
F) Lichen plan bulleux buccal	142
1) Introduction.....	142
2) Epidémiologie.....	143
3) Etiopathogénie	144
4) Manifestations cliniques	145
4-1) Lichen plan cutané.....	145
4-2) Forme commune du LPO	145
4-3) LPO bulleux	146
5) Histologie	148
6) Diagnostic différentiel	150
7) Evolution	150
G) Lupus érythémateux systémique bulleux	152
1) Introduction.....	152
2) Epidémiologie.....	152
3) Etiopathogénie	153
4) Manifestations cliniques	154
4-1) Manifestations cutané-muqueuses.....	154
4-2) Manifestations musculo-squelettiques	155
4-3) Manifestations rénales.....	155
4-4) Manifestations neurologiques et psychiatriques.....	155
4-5) Manifestations cardio-vasculaires.....	156
4-6) Manifestations pleuro-pulmonaires.....	156
4-7) Manifestations digestives	156
4-8) Manifestations hématologiques	157
5) Diagnostic positif	157
6) Biologie	158
6-1) Anomalies biologiques non spécifiques	158
6-2) Anticorps spécifiques	158

6-2-1) Facteurs anti-nucléaires.....	158
6-2-2) Anticorps anti-ADN.....	159
6-2-3) Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires	159
6-2-4) Facteur rhumatoïde	159
6-3) Dosage sérique du complément	159
7) Evolution	160
8) Complications du lupus pédiatrique	160
8-1) Infections.....	160
8-2) Os et croissance	160
8-3) Mortalité.....	161
Prise en charge thérapeutique	162
A) Traitement local	163
1) Soins d'hygiène bucco-dentaire	163
2) Traitement topique.....	164
B) Traitement systémique	165
1) Traitement symptomatique	165
2) Traitement étiologique.....	165
C) Erythème polymorphe.....	166
1) Phase aigüe:	166
2) EP récurrent et prévention:	166
D) SSJ et NET:	166
E) EPF	167
1) Traitement local	168
1-1) Dermocorticoïdes.....	168
1-2) Antiseptiques	168
1-3) Bains et émollients.....	168
2) Traitement systémique	168
F) Bulles buccales d'origine traumatique	169
1) Alimentation	169
2) Traitement des infections.....	169
3) Traitement de la douleur	169
G) Impétigo vésiculo-bulleux	170
1) Formes localisées	170
1-1) Antibiothérapie locale	170
1-2) Soins associés	170
2) Formes étendues: Antibiothérapie générale	170
3) Mesures associées	171
H) EBH.....	171
1) Soins locaux.....	171
2) Prise en charge psychologique et sociale.....	172
3) Physiothérapie et traitement chirurgical des syndactylies.....	173
4) Dilatation oesophagienne et prise en charge nutritionnelle.....	173
5) Soins dentaires	174
6) Soins ophtalmologiques.....	174
7) Perspectives de thérapie génique.....	175
I) Lymphangiomes.....	175
1) Traitement des poussées inflammatoires.....	175
2) Traitement des MLKS macrokystiques.....	176
3) Traitement des MLKS microkystiques	176
4) Sirolimus.....	177
J) Pemphigus vulgaire.....	177
K) Pemphigoïde bulleuse	178
L) Pemphigoïde cicatricielle	179
1) Traitement systémique.....	179

2) Traitement local.....	180
M) Dermatose à IgA linéaire.....	180
1) DIGAL Induites	180
2) DIGAL idiopathiques	180
N) Epidermolyse bulleuse acquise.....	181
O) Dermate herpétiforme.....	182
1) Dapsone.....	182
2) RSG.....	183
P) Lichen plan bulleux buccal	184
Q) Lupus érythémateux systémique.....	185
1) Aspirine à forte dose et AINS.....	185
2) Hydroxychloroquine.....	185
3) Corticothérapie.....	186
4) Traitements immunosuppresseurs	186
4-1) Ciclophosphamide.....	186
4-2) Azathioprine	187
4-3) Méthotrexate.....	187
4-4) Ciclosporine.....	187
4-5) Mycophénolate mofétyl.....	187
5) Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	188
6) Immunoglobulines intraveineuses	188
7) Anticorps monoclonaux.....	188
8) Une splénectomie.....	188
9) Contraception.....	188
10) Vaccination.....	189
Conclusion.....	190
Résumés	193
Bibliographies et webographie.....	197

Introduction

Une bulle est une collection liquidienne superficielle dont le contenu est soit clair soit séro-hématique d'une taille supérieure à 5 mm, pouvant siéger aussi bien au niveau de la peau qu'au niveau des muqueuses (buccale, génitale...).

Les maladies bulleuses de la cavité buccale sont secondaires à la fragilisation de l'une des structures de cohésion de la muqueuse buccale, ne permettant ainsi plus à cette dernière de résister à la pression hydrostatique interstitielle normale, et sont responsables de lésions érosives douloureuses.

Il s'agit d'affections diverses, de morbidité variable, dont les principales étiologies comportent des lésions buccales qui peuvent précéder les lésions cutanées de plusieurs mois (pemphigus vulgaire...) ou rester confinées à la muqueuse buccale (pemphigoïde cicatricielle...). Au sein de la cavité buccale, on retrouve très rarement des bulles intactes.

De manière générale, on rencontre le plus fréquemment des ulcérations post-bulleuses et l'examen clinique permet de déterminer le siège du décollement ainsi que la nature de la pathologie bulleuse.

Les bulles ne doivent être en aucun cas confondues avec des vésicules et des aphtes. Nous distinguons ainsi les maladies bulleuses aiguës, chroniques, acquises ou congénitales.

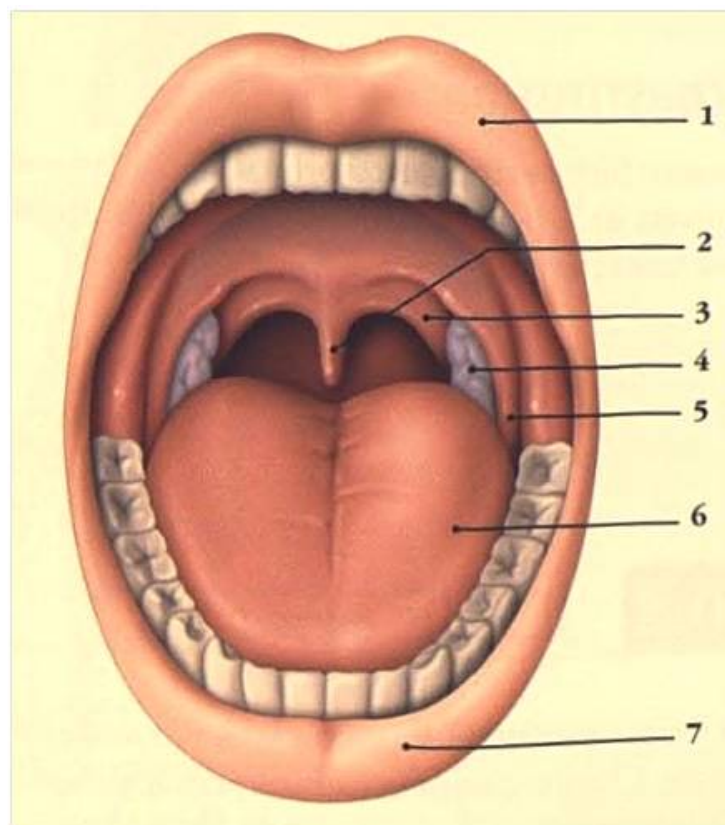
La connaissance de la pathologie buccale bulleuse de l'enfant est importante car les lésions observées constituent parfois le premier signe d'une affection générale. Les lésions peuvent être soit de découverte fortuite, soit lors d'un examen systématique, soit lors d'une consultation pour des signes fonctionnels à type de douleur buccale ou de gêne à l'alimentation.

Rappel anatomique (1)

La bouche constitue la portion initiale de l'appareil digestif, elle est destinée d'une part à la mastication, à la gustation, à l'insalivation des aliments, et d'autre part, à l'articulation des sons.

Lorsqu'elle est fermée, la bouche se présente alors sous forme d'une fente : la fente orale, qui est délimitée par les lèvres, alors que lorsqu'elle est ouverte, elle découvre une cavité irrégulière : La cavité orale.

La cavité orale est divisée par les arcades dentaires en deux parties, le vestibule oral et la cavité buccale propre, elle est limitée en haut par le palais, en bas par la langue et s'ouvre en arrière par l'isthme du gosier.



1. Lèvre supérieure 2. Uvule palatine 3. Arc palato-pharyngien 4. Tonsile palatine

5. Arc palato-glosse 6. Dos de la langue 7. Lèvre inférieure

Figure 1: Bouche ouverte: Cavité orale

1) Lèvres :

Les lèvres constituent des replis musculo-membraneux mobiles qui limitent la fente orale, elles sont unies à leurs extrémités par les commissures labiales.

1-1) Face externe :

La lèvre supérieure est séparée de la joue par le sillon naso-labial, elle présente un sillon médian vertical : le philtrum, limité en bas par le tubercule de la lèvre supérieure.

La lèvre inférieure est séparée du menton par le sillon mento-labial, chaque lèvre présente une ligne de transition cutanéomuqueuse : le limbus labial, qui est rose sur les peaux claires et habituellement brunâtre sur les peaux noires.

1-2) Face interne :

La face interne de chaque lèvre répond au vestibule, elle est unie à la gencive correspondante par un repli muqueux médian : le frein labial.

1-3) Constitution :

Les lèvres sont constituées par le muscle orbiculaire de la bouche, recouvert de la peau ainsi que d'une muqueuse glandulaire sur sa face interne.

2) Joues :

Les joues constituent les parois latérales molles de la cavité orale, chacune étant principalement constituée par le muscle buccinateur, recouvert du fascia bucco-pharyngien, fascia sur lequel repose le corps adipeux de la joue, les vaisseaux et nerfs faciaux.

Dans sa couche sous-cutanée, se situent les muscles élévateur de l'angle de la bouche, élévateur de la lèvre supérieure, petit et grand zygomatiques, risorius, platysma et l'abaisseur de l'angle de la bouche.

Sa face interne est recouverte de la muqueuse buccale.

3) Gencives :

Les gencives correspondent à la muqueuse résistante et épaisse recouvrant les processus alvéolaires et se fixant au collet des dents (partie fixe).

Le contact avec l'émail (partie libre) délimite le sillon gingival dans lequel le tartre est susceptible de s'accumuler.

4) Vestibule oral :

Le vestibule oral est un espace curviligne virtuel tapissé par la muqueuse buccale et comprenant deux gouttières vestibulaires, supérieure et inférieure.

Chaque gouttière présente un repli muqueux médian, le frein de la lèvre. Il communique avec la cavité propre de la bouche par les espaces inter-dentaires et par un espace rétro-molaire.

Dans le vestibule se déverse la salive de la glande parotide et des glandes labiales; la *papille du conduit parotidien* étant située en regard de la deuxième molaire supérieure.

5) Langue :

Organe principal du goût, la langue participe à la mastication, la déglutition et la phonation, elle est constituée d'une partie fixe, *la racine*, et d'une partie libre, *le corps*.

5-1) Configuration externe :

On distingue à la langue un dos, une face inférieure, deux bords latéraux, une racine et un apex.

5-2) Dos de la langue :

Il est convexe et en rapport avec le palais, il présente un sillon médian longitudinal, et au niveau de son tiers postérieur, un sillon en V ouvert en avant, le *sillon terminal*.

Son sommet forme le *foramen caecum*. Sa partie postérieure est unie à l'épiglotte par les *plis glosso-épiglottiques* médiaux et latéraux.

5-3) Face inférieure :

Elle présente sur la ligne médiane, en avant, un sillon inconstant, et en arrière, un repli muqueux relié au plancher buccal, *le frein de la langue*.

De chaque côté de ce frein, se trouve la protrusion de la large éminence du muscle génioglosse, sur celle-ci, les veines sublinguales transparentes apparaissent sous la muqueuse, latéralement à la veine existe un repli muqueux dentelé: *le pli frangé*, plus marqué chez le nouveau-né.

5-4) Bords latéraux :

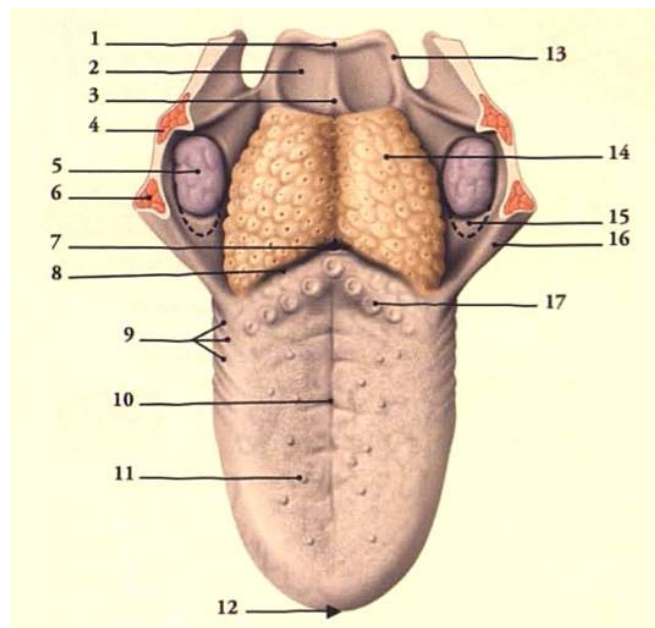
Ils répondent aux arcades dentaires.

5-5) Racine de la langue :

Large et épaisse, elle repose sur le plancher buccal, et est fixée *sur* l'os hyoïde et la mandibule, elle est constituée des muscles génio-glosses et hyo-glosses.

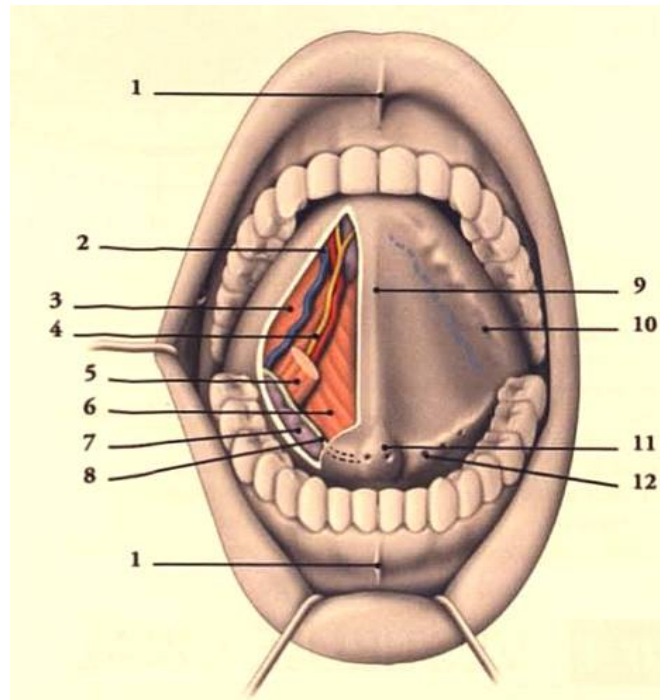
5-6) Apex :

Il est aplati de haut en bas et répond aux incisives.



1. Epiglottite 2. Vallécule épiglottique 3. Pli glosso-épiglottique médian 4. M. palato-pharyngien 5. Tonsille palatine 6. M. palato-glosse 7. Foramen caecum 8. Sillon terminal. 9. Bords et papilles foliées 10. Sillon médian 11. Corps et papilles filiformes
 12. Apex de la langue 13. Pli glosso-épiglottique latéral 14. Racine et tonsilles linguales
 15. Pli triangulaire 16. Arc palato-glosse 17. Papilles circumvallées

Figure 2: Dos de la langue



1. Freins labiaux sup. et inf. 2. Glande linguale ant. 3. M. hypoglosse
 4. A. et v. linguales profondes. N. lingual 5. M. longitudinal inf. 6. M. génio-glosse 7. Glande
 sublinguale 8. Conduit sub-mandibulaire 9. Frein de la langue 10. Pli frangé
 11. Caroncule sublinguale. 12. Pli sublingual

Figure 3: Vue inférieure de la langue avec résection partielle de la muqueuse

5-7) Constitution :

La langue est constituée d'un squelette ostéo-fibreux, de 17 muscles et d'une muqueuse.

5-8) Squelette ostéo- fibreux:

Il est composé de : l'os hyoïde, la membrane hyo-glossienne, ainsi que septum lingual.

* **Membrane hyo-glossienne** : est une lame de 1cm environ qui se fixe sur le bord supérieur du corps de l'os hyoïde et se perd dans l'épaisseur de la langue.

* **Septum lingual** : Il s'agit d'une lame fibreuse falciforme, sagittale et médiane, qui se fixe par sa base sur la face antérieure de la membrane hyo-glossienne et la partie adjacente de l'os hyoïde, le septum se termine en avant en se perdant au milieu des faisceaux musculaires de l'apex de la langue. Son bord supérieur, convexe, est proche du dos de la langue; son bord inférieur, concave, répond aux fibres médiales des muscles génio-glosses, il est traversé çà et là par l'entrecroisement des faisceaux musculaires.

5-9) Muscles de la langue :

La langue est constituée de huit muscles pairs et un muscle impair (le muscle longitudinal supérieur), groupés en muscles extrinsèques et intrinsèques selon leur origine.

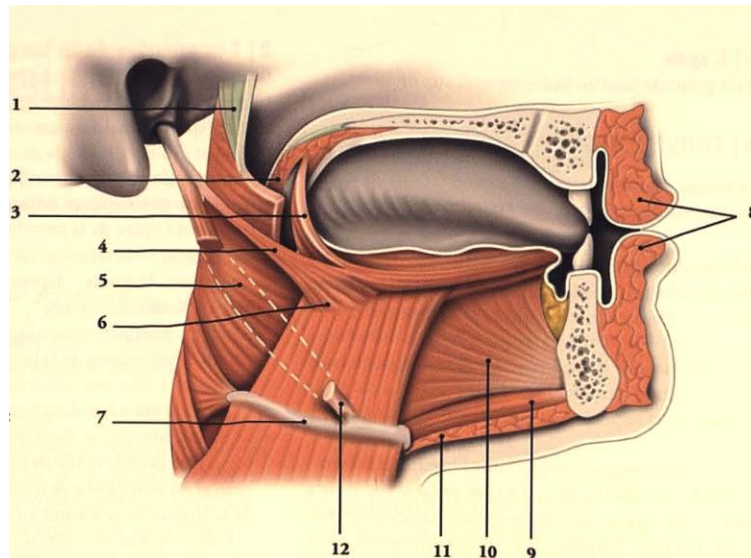
5-9-1) Muscles extrinsèques : Ce sont les suivants :

- Les muscle génio-glosse, hyo-glosse, chondro-glosse, stylo-glosse et le palato-glosse.

5-9-2) Muscles intrinsèques:

Ils sont situés dans la langue et constituent sa majeure partie, leur action modifie l'aspect pointu de la langue.

- Il s'agit des muscles suivants : **Muscle longitudinal supérieur, muscle longitudinal inférieur** et le muscle **transverse de la langue**.
- **Muscle vertical de la langue**: constitué de faisceaux disséminés verticaux. Il aplatit la langue.



1. Fascia pharyngo-basilaire 2. M. palato-pharyngien 3. M. palato-glosse
 4. M. stylo-glosse 5. M. constrictor du pharynx 6. M. hypoglosse 7. Os hyoïde
 8. M. orbiculaire 9. M. génio- hyoïdien 10. M. génio-glosse 11. M. mylo- hyoïdien
 12. M. stylo-hyoïdien

Figure 4: Muscles de la langue

6) Palais :

Paroi supérieure de la cavité propre de la bouche, il est constitué du *palais dur*, osseux, prolongé en arrière par le *palais mou*, fibro-musculaire, qui se termine par l'*uvule palatine*.

6-1) Palais dur :

Situé à hauteur de l'axis, le palais permet de séparer les cavités orales et nasales, il est délimité en avant et latéralement par l'arcade dentaire supérieure, et présente une concavité inférieure.

Il est constitué du processus palatin du maxillaire et de la lame horizontale du palatin, recouverts sur sa face supérieure par la muqueuse nasale, et sur sa face inférieure, par la muqueuse buccale.

Sa face inférieure présente une saillie longitudinale médiane, le *raphé du palais*.

De la partie antérieure du raphé se détachent de chaque côté des crêtes, les *plis palatins transverses*. Le raphé et les plis palatins contribuent au maintien des aliments durant la mastication.

6-2) Palais mou (ou voile du palais) :

Il sépare l'oro-pharynx du naso-pharynx et participe à la déglutition et à la modulation des sons, il est constitué d'une muqueuse, de l'aponévrose palatine et de muscles.

6-3) Aponévrose palatine :

Il s'agit d'une lame fibreuse, résistante, qui est fixée sur le bord postérieur du palais dur et le hamulus ptérygoïdien, *et qui* donne insertion aux muscles du palais.

6-4) Muscles du palais et du gosier : Il s'agit des muscles suivants :

Muscles élévateur du voile du palais, tenseur du voile du palais, uvulaire, palato-glosse et palato-pharyngien.

7) Glandes salivaires :

Les glandes salivaires concourent à la sécrétion de la salive qui est d'une aide primordiale à la -mastication, la digestion et à la protection de la muqueuse orale. Elles comprennent les glandes salivaires mineures et majeures.

- Les glandes salivaires mineures sont des petites glandes dispersées dans la muqueuse et la sous-muqueuse de la cavité orale. Elles s'ouvrent à l'aide de conduits courts directement dans la cavité orale.

- Les glandes salivaires majeures siègent loin de la cavité orale et sont reliées à elle par un conduit excréteur propre. Elles s'élèvent au nombre de trois glandes paires, qui sont suivant un ordre de volume décroissant: les glandes parotides, sub-mandibulaires et sub-linguales.

- **Glande parotide:** Il s'agit de la glande salivaire la plus volumineuse.

- **Glande sub-mandibulaire.**

- **Glande sub-linguale :** De forme ovoïde, elle est située sur le plancher oral de chaque côté du frein de la langue.

- **Glandes salivaires mineures :**

Elles sont dispersées sous la muqueuse buccale :

- Les glandes labiales se trouvent au niveau de la face interne des lèvres.
- Les glandes molaires, en regard des molaires.
- Les glandes buccales, à la face interne des joues.
- Les glandes palatines, dans la sous-muqueuse palatine.

Les glandes linguales, nombreuses, sont dans la face inférieure de la langue. La glande linguale antérieure, plus volumineuse, est près de l'apex.

***Rappel embryologique
de la cavité buccale***

1) Cavité buccale :

La cavité buccale commence à se former du 15^e au 18^e jour. C'est d'abord une simple dépression de l'ectoderme, nommée bouche primitive ou stomodeum. Elle se situe entre la saillie du cœur et celle de la vésicule cérébrale. Cette dépression s'agrandit pour former progressivement la cavité buccale de l'adulte grâce à l'allongement des bourgeons faciaux (2).

Le 1^{er} arc branchial, précurseur de la face, se subdivise en deux composantes paires et symétriques, l'une maxillaire, rostrale, et l'autre mandibulaire, caudale. De façon presque concomitante, la croissance explosive du tube neural antérieur (le prosencéphale) et son enroulement vers l'avant aboutissent à la convergence des 5 bourgeons faciaux (bourgeon naso-frontal, 2 bourgeons maxillaires et 2 bourgeons mandibulaires) autour de l'orifice stomodéal (3).

Le fond de cette cavité buccale primitive ectodermique est en contact avec l'extrémité crâniale de l'intestin primitif au niveau de la membrane pharyngienne ou bucco-pharyngienne. Cette membrane se rupture, établissant une communication entre la bouche et le pharynx.

L'épithélium buccal (et les glandes associées) sont d'origine ectodermique et l'épithélium pharyngien (et ses glandes associées), d'origine endodermique (2).

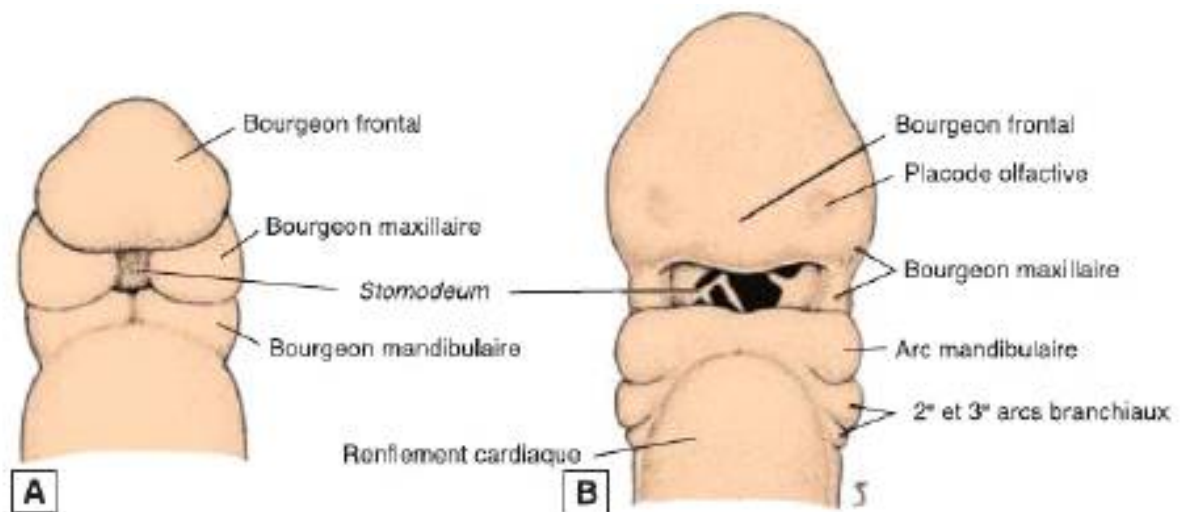


Figure 5A : Vue frontale d'un embryon d'environ 24 jours

8 B : Vue frontale d'un embryon à 30 jours (4)

2) Joues et lèvres :

Au cours de la 5^e semaine, le développement des bourgeons maxillaires progresse de manière médiale et ventrale autour des placodes nasales, correspondant à deux zones d'épaississement ectodermique destinées à la formation de l'épithélium des fosses nasales.

Les bourgeons nasaux médiaux fusionnés constituent le processus intermaxillaire d'où dérivent le palais primaire, la partie antérieure de l'arcade dentaire maxillaire et le philtrum ou partie moyenne de la lèvre supérieure.

Le massif latéral de la face à l'origine des parties latérales de la lèvre supérieure et de la joue se forme par la confluence entre les extrémités des bourgeons maxillaires et le processus intermaxillaire.

La fusion des bourgeons mandibulaire est à l'origine de la mâchoire et lèvre inférieure (5).

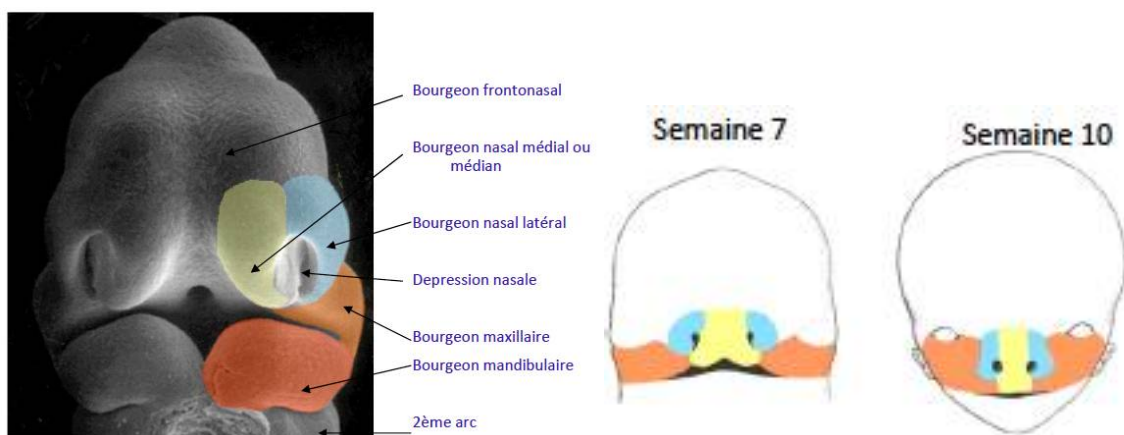


Figure 6: développement de la face à la 6^e, 7^e et à 10 semaine (5)

3) Palais :

La cavité buccale initialement est commune aux fosses nasales et aux tube digestif et ce n'est qu'à la fin du 2^e mois que commence à se former la voûte palatine qui les divise en 2 parties, une supérieure respiratoire et une inférieure digestive. Le palais est subdivisé en 2 parties d'origine différent :

- Palais primaire : via le processus intermaxillaire.
- Palais secondaire : via les bourgeons maxillaires.

La soudure des 2 moitiés originaires de la voute palatine se fait d'avant en arrière, cette soudure est complète pour la voute palatine osseuse à la 9^e semaine, mais la soudure des 2 moitiés qui constituent primitivement le voile du palais ne se fait que plus tard vers la fin du 3^e mois.

L'apparition de la luette précède la soudure sous forme d'une petite saillie située à l'extrémité postérieure de chacune des 2 moitiés du voile (2).

4) Langue :

La langue apparaît vers la 4^e semaine à partir d'un ensemble de bourgeons primordiaux qui comprennent :

- 3 renflements résultent d'une prolifération mésoblastique à la partie ventrale de l'arc mandibulaire une paire d'élargissements appelés bourgeons linguaux latéraux et un renflement médian appelé le bourgeon lingual médial ou tuberculum impar.
- Un 2^e renflement médian, la copula ou éminence hypobranchiale, se forme aux dépens du mésoblaste des 2^e et 3^e arcs ainsi que d'une partie du 4^e.
- Un 3^e renflement médian, formé par la partie postérieure du 4^e arc, marque le développement de l'épiglotte.

La croissance rostrale dans la cavité buccale et la fusion de ces structures forment les différentes parties de la langue :

- Le bourgeon médial et les deux bourgeons latéraux forment le corps de la langue (partie mobile et libre recouverte d'un épithélium ectodermique).
- La copula constitue la racine de la langue rattachée à l'os hyoïde (lui-même dérivé de l'arc mandibulaire), elle est recouverte d'un épithélium endodermique.

Les multiples types de papilles linguales peuvent dériver aussi bien de l'épithélium ectodermique (papilles filiformes du corps) que de l'épithélium endodermique (papilles vallées et foliées de la racine).

Le massif mésenchymateux des bourgeons donne les muscles, la vascularisation et l'innervation sensorielle (sens du goût), sensitive (sensibilité thermique, tactile et douloureuse) et motrice (muscles) (4).

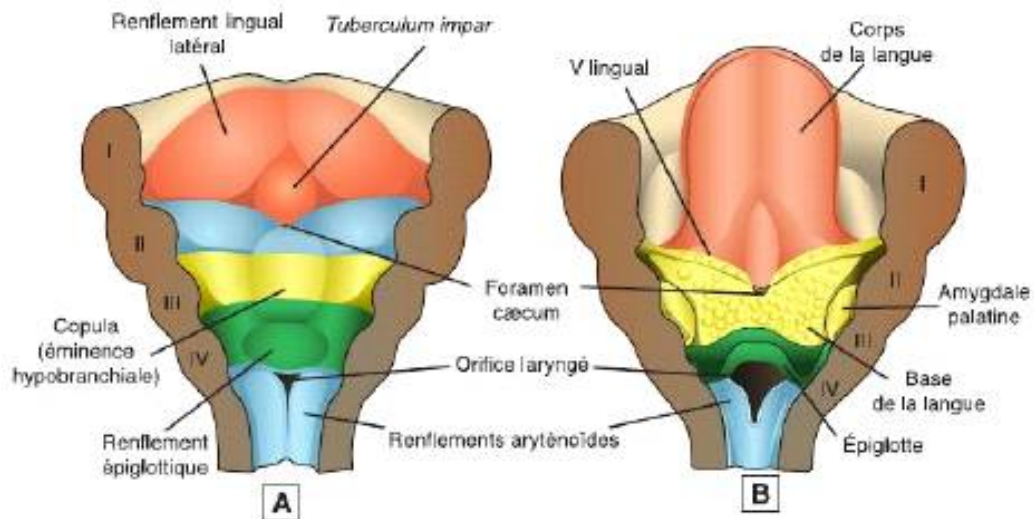


Figure 7: Vue supérieure de la partie ventrale des arcs branchiaux montrant le développement de la langue. Les chiffres I à IV marquent le plan de section des arcs branchiaux.

A : À 5 semaines – B : À 5 mois (4).

***Rappel embryologique
de la peau***

La peau comporte 2 couches : l'épiderme et le derme.

- L'épiderme est principalement formé par l'ectoderme de surface embryonnaire, bien qu'il soit également colonisé par des mélanocytes (cellules pigmentaires) qui sont dérivés de cellules des crêtes neurales, par des cellules de Langerhans, qui sont des cellules immunitaires originaires de la moelle osseuse et par les cellules de Merkel.

- Le derme du tronc s'agit d'un tissu mésodermique. Le derme ventral dérive principalement de la couche somatique de la lame latérale du mésoderme, alors que le derme dorsal provient des dermomyotomes, subdivisions des somites. Le derme de la tête est formé par les cellules des crêtes neurales (6).

1) Épiderme :

L'ectoderme de surface possède une épaisseur d'une seule couche de cellules indifférenciées séparée par l'intermédiaire de la membrane basale du mésenchyme sous-jacent.

Après la neurulation, l'ectoderme forme une couche externe de cellules aplaties, appelé périoderme. La couche interne est alors appelée couche basale (7).

Les cellules du périoderme subissent une desquamation de manière continue due à l'apoptose et sont principalement remplacées par des cellules issues de la couche basale, bien qu'il puisse y avoir un remplacement du périoderme par des cellules périodermiques elles-mêmes (8).

Au cours de la 11^e semaine, la couche basale produit une nouvelle couche intermédiaire entre elle-même et le périoderme. La couche basale est alors nommée couche germinative (stratum germinativum) ; qui va continuer à produire l'épiderme tout au long de la vie (7).

Dès la 21^e semaine, la couche intermédiaire est remplacée par les 3 couches définitives de l'épiderme : le stratum épineux (couche spino-cellulaire), le stratum granuleux et la couche externe ou stratum corneum ou couche cornée.

Les cellules de ces couches sont appelées kératinocytes du fait qu'elles contiennent les kératines (7).

Les cellules aplaties du périoderme s'éliminent habituellement pendant la 2^e partie de la vie intra-utérine, et peuvent être retrouvées dans le liquide amniotique (9).

1-1) Mélanocytes :

Pendant les 3 premiers mois du développement, l'épiderme est envahi par des cellules provenant des crêtes neurales, les mélanocytes (9).

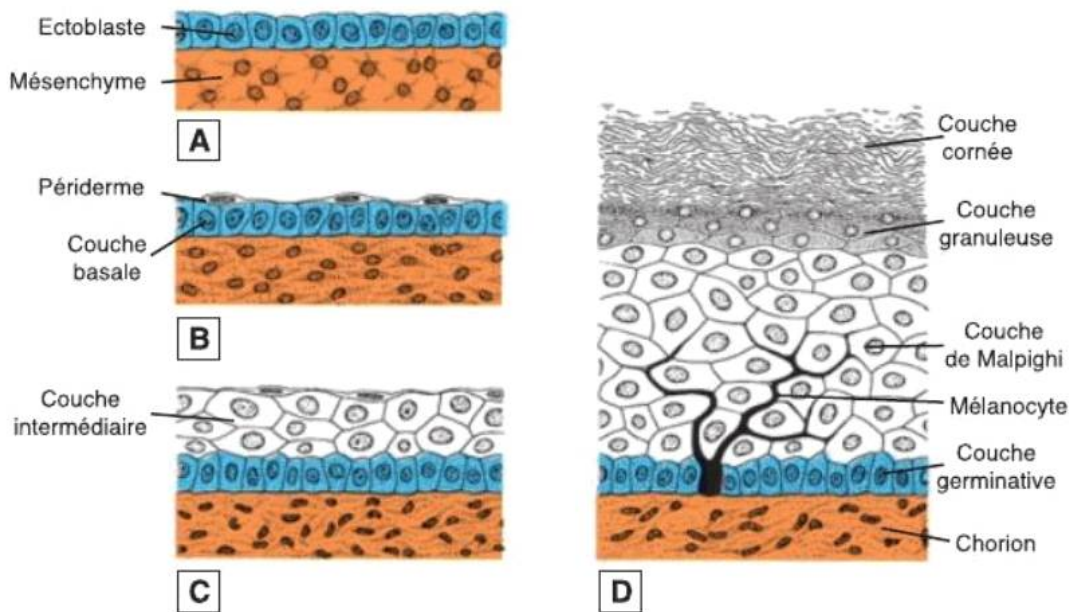


Figure 8: Schéma montrant la formation de l'épiderme à différents stades :

A : à 5 semaines - B : 7 semaines - C : à 4 mois - D : à la naissance (9)

1-2) Cellules de langerhans :

Elles sont présentes dans l'épiderme vers la 12^e semaine. Elles sont présentes en faible quantité au cours des 2 premiers trimestres, puis augmente pour représenter 2% à 6% du nombre total des cellules de l'épiderme adulte (10).

1-3) Cellules de Merkel :

La théorie la plus répandue suppose que les cellules de Merkel proviennent des cellules de la crête neurale et apparaissent entre 4^e et 6^e mois. On estime qu'ils surgissent dans le derme puis migrent dans l'épiderme (11).

Cependant, une autre théorie de leur origine a été proposée, suggérant que les cellules de Merkel dérivent des cellules de l'épiderme, qui migrent ensuite dans le derme supérieur. Cette origine est soutenue par l'absence de ces cellules dans le derme avant la 12^e semaine et la nature épithéliale démontrée par la présence de desmosomes et des protéines desmosomales (par exemple, cytokératine) d'une part, et l'absence des marqueurs neuraux, les neurofilaments et les filaments gliaux d'autre part (12).

2) Derme :

Aux alentours du 2^e mois de la vie fœtale, des cellules du mésoderme, qui sont situées sous l'épiderme, commencent à produire de la matrice extracellulaire, réticulée puis fasciculée, cette dernière s'organise progressivement pour former la trame fibreuse de [collagène](#) du derme. Les fibres élastiques commencent à être synthétisées vers le 5^e mois et se lient aux fibres de collagène.

Les cellules mésenchymateuses vont se différencier en fibroblastes au niveau du derme et en cellules adipeuses au niveau de l'hypoderme. Ce dernier commence à se différencier dès le 3^e mois (13).

La couche superficielle du derme développe des projections appelées papilles dermiques qui s'emboîtent avec des projections vers la profondeur de l'épiderme appelées crêtes épidermiques (6).

À la naissance, la peau est recouverte d'un enduit blanchâtre, le vernix caseosa, constitué de sécrétions sébacées, de cellules épidermiques dégénérées et de poils. On pense qu'il protège la peau contre la macération au contact du liquide amniotique (9).

3) Annexes de la peau :

Certains fibroblastes du derme superficiel se regroupent en dessous l'épiderme afin d'induire au niveau de ce dernier le développement progressif des annexes :

- Les follicules pileux prennent naissance sous forme de bourgeon à partir du stratum germinativum, croissent en profondeur dans le derme. Cette prolifération épidermique pleine s'invagine à son extrémité formant une cavité qui se remplit de mésoblaste constituant la

papille dermique et la tige du poil est produite par la matrice germinative de l'ectoderme qui recouvre la papille dermique. Les premiers poils apparaissent vers le 3^e mois dans les régions des sourcils et de la lèvre supérieure, et ce sont eux qui constituent le lanugo.

- Les divers types de glandes épidermiques naissent également sous la forme de diverticules de l'épiderme. Certaines prennent naissance au niveau du collet du follicule pileux, d'autres, dirigées vers le bas, du stratum germinativum. Les principaux types de glandes épidermiques sont les glandes sébacées, sudoripares apocrines, sudoripares eccrines, et mammaires.

- Vers la fin du 3^e mois apparaissent des épaissements de l'épiderme à l'extrémité distale des doigts constituant les ébauches des ongles et migrent ensuite tout autour vers le côté dorsal et croissent en position proximale constituant la racine de l'ongle, tandis que la prolifération des tissus avoisinants crée une fossette pour chaque ongle en formation. A partir de la racine des ongles se différencie l'épiderme afin de former les ongles proprement dits, qui atteignent l'extrémité des doigts vers le 9^e mois (9).

***Rappel histologique
de la muqueuse
buccale (14)***

La cavité buccale est formée par une muqueuse reposant sur des assises variables suivant les endroits. Généralement il existe une sous-muqueuse.

1) Muqueuse:

Elle est de type dermo-papillaire, constituée d'un épithélium et d'un chorion.

L'épithélium est malpighien non kératinisé, il possède un corps muqueux de Malpighi plus épais que celui de l'épiderme avec une absence de couche granuleuse à l'état normal. Les cellules des couches superficielles s'aplatissent et se kératinisent, tandis que leur noyau devient pycnotique, sans toutefois disparaître complètement, elles desquament une par une en formant des petits lambeaux pluricellulaires comme celles de l'épiderme.

Le chorion : ou lamina propria est papillaire : Ses papilles soulèvent la face profonde de l'épithélium. Il comporte une assise fibro-élastique sur laquelle se trouve l'épithélium et du tissu conjonctif lâche sous-jacent contenant d'abondants vaisseaux, un infiltrat leucocytaire, des formations nerveuses encapsulées (terminaisons du nerf trijumeau) et des glandes salivaires intra-muqueuses, de type muqueux ou mixte.

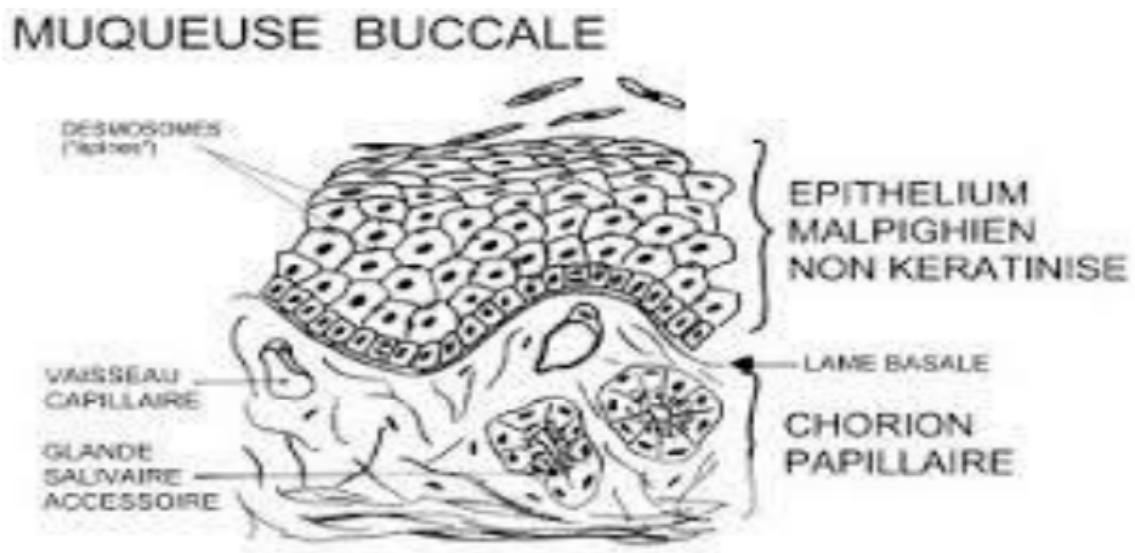


Figure 9: Structure histologique de la muqueuse buccale

2) Sous muqueuse :

Elle a une importance variable selon les endroits.

Au niveau des joues, elle est richement développée, c'est un tissu conjonctif lâche, riche en vaisseaux et contiennent les glandes jugales.

Au niveau du plancher de la bouche, la sous-muqueuse est épaisse et renferme les glandes salivaires sub-linguales.

Elle est absente aux endroits où la muqueuse recouvre des surfaces osseuses (gencives, voûte du palais) et au niveau de la langue.

3) Particularités locales

3-1) Les lèvres:

Elles sont constituées d'un axe musculaire.

En avant, l'épithélium est de type cutané (malpighien kératinisé), associé à des glandes sébacées, sudoripares ainsi que des poils.

En arrière, les lèvres sont recouvertes d'une muqueuse de type buccal, avec un épithélium malpighien non kératinisé, le chorion comporte des glandes salivaires séreuses (les glandes labiales).

Au niveau du bord libre (bord rouge), l'épithélium est fin et transparent. Il est kératinisé jusqu'au sommet de la convexité, le chorion, lisse, renferme de nombreuses anses capillaires (d'où la teinte rouge) et quelques glandes sébacées.

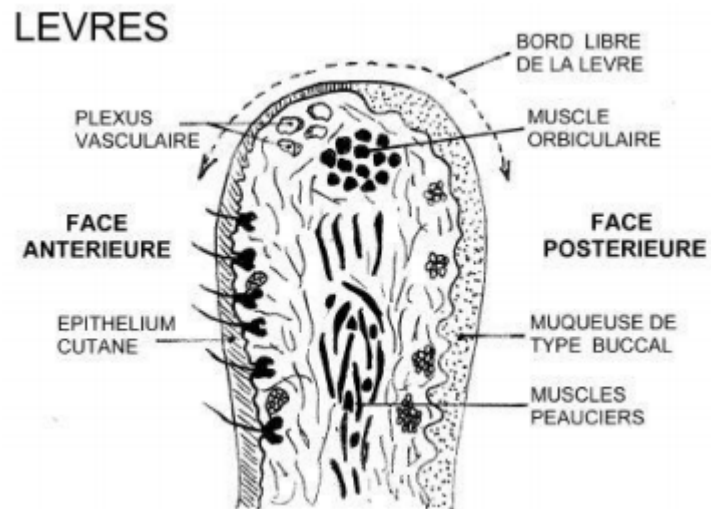


Figure 10: Structure histologique des lèvres

3-2) La langue :

Très mobile, la langue a un rôle mécanique dans la mastication et la déglutition.

Elle intervient dans la phonation, ainsi que dans la gustation grâce aux bourgeons du goût de l'épithélium et participe également aux défenses de l'organisme par l'intermédiaire de l'amygdale linguale.

Au niveau de la face supérieure, existe une adhésion intime entre le chorion et les muscles striés sous-jacents, sans interposition de sous-muqueuse. Le nombre des muscles s'élève à 17 (8 muscles pairs et 1 muscle impair).

Ils présentent la particularité de se croiser à angle droit selon les 3 plans de l'espace.

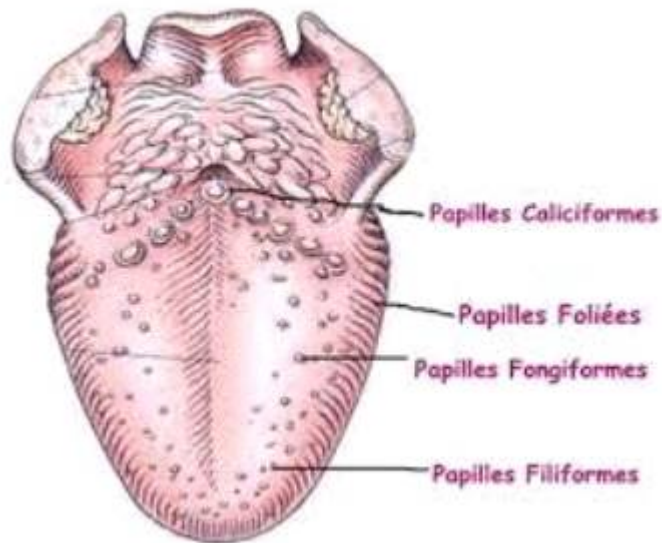


Figure 11: Localisation des papilles linguales

Du fait de la présence de papilles linguales, la muqueuse linguale est rugueuse au niveau de ses 2/3 antérieurs. Il existe 3 types chez l'homme:

- **Les papilles filiformes, fongiformes et caliciformes.**

3-3) Les joues :

Elles possèdent une sous-muqueuse riche en fibres élastiques, qui renferme de nombreuses petites glandes salivaires correspondant aux glandes jugales. Elles sont généralement exposées lors de la parole et de la mastication à des étirements.

3-4) Le palais

Il comprend deux régions distinctes :

- Le palais dur en avant: La muqueuse est fixée au périoste des maxillaires supérieurs et des os palatins, sans interposition de sous-muqueuse. Le chorion possède les glandes salivaires palatines qui sont de type muqueux.
- Le palais mou, en arrière. Il est soutenu par un axe conjonctif dense, l'aponévrose palatine, sous-tendue par un plan musculaire.

Sur la face buccale, au niveau du bord libre et à la partie postérieure de la face supérieure, la muqueuse est de type buccal, l'épithélium possède les bourgeons du goût.

Le chorion comporte des îlots adipeux et des glandes salivaires de type muqueux.

En ce qui concerne le reste de la face supérieure, la muqueuse est de type respiratoire, son chorion comporte certaines glandes mixtes et repose sans interposition de sous-muqueuse sur les muscles sous-jacents.

Le bord libre comporte la luvette et se continue par les piliers du palais.

***Rappel histologique
de la peau (15-19)***

La peau correspond à l'enveloppe du corps humain et à son organe le plus volumineux, elle représente un tiers de son poids.

Le revêtement cutané est en continuité directe avec les muqueuses qui recouvrent les cavités naturelles du corps.

La peau et ses annexes ont de multiples fonctions : la peau joue un rôle dans la protection du corps contre les agressions mécaniques et les radiations lumineuses, elle concourt également aux réactions immunitaires, à la thermorégulation ainsi qu'à la réception d'informations sensibles.

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

L'épaisseur de l'hypoderme est faible au niveau du front, du dos, des mains, des pieds, des paupières et du pavillon de l'oreille ; il est absent sous les ongles et le conduit auditif externe.

Deux sortes de tissus constituent la peau :

- L'épiderme provient du feuillet embryonnaire superficiel (ectoderme), il est donc de nature épithéliale
- Le derme auquel on rattache l'hypoderme. Ils dérivent tous deux du feuillet embryonnaire moyen (mésoderme ou mésenchyme) et sont de nature conjonctive.

L'épiderme et le derme s'unissent par l'intermédiaire d'une surface correspondant à la jonction dermo-épidermique.

De multiples papilles dermiques, prenant une forme conique, s'étendent vers le haut tout en déformant la face de l'épiderme; les languettes épithéliales qui séparent les papilles dermiques sont dénommées les crêtes épidermiques.

Les annexes de l'épiderme se situent majoritairement dans le derme, elles sont au fait issues de l'ectoderme.

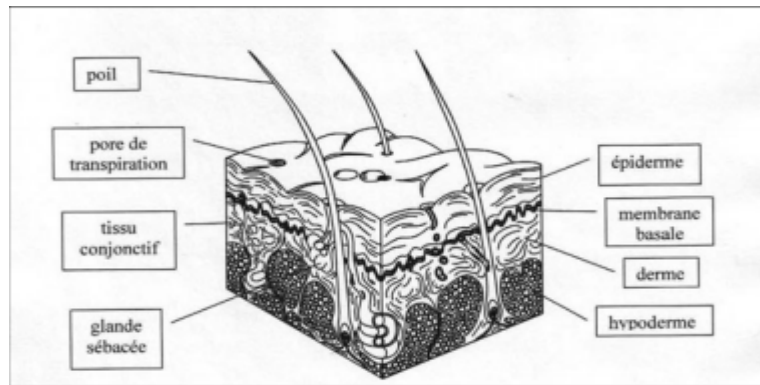


Figure 12: Coupe de la peau.

1) Epiderme

L'épiderme correspond à un épithélium malpighien kératinisé : il est formé de plusieurs couches cellulaires prenant des aspects morphologiques variables au fur et à mesure de leur progression vers la surface et leur maturation cornée, la kératinisation ne se termine théoriquement que dans la zone la plus superficielle.

1-1) Les couches de l'épiderme

On distingue quatre couches dans l'épiderme :

- La couche basale.
- La couche épineuse ou corps muqueux de Malpighi.
- La couche granuleuse.
- La couche cornée.

Les cellules situées dans ces assises correspondent aux différents stades de maturation des kératinocytes, depuis les cellules basales jusqu'aux cellules cornées.

1-1-1) La couche basale

Les cellules basales forment une seule rangée de cellules dites basales.

Elles sont de forme cylindrique, ont un grand noyau foncé, ainsi qu'une disposition en palissade perpendiculaire à la surface dermique, elles sont reliées entre elles et aux cellules sus-jacentes grâce à des desmosomes.

Les cellules basales contiennent des granules de mélanine ou mélanosomes, plus ou moins abondants suivant le caractère pigmenté ou non de la peau, très nombreux sur la peau noire, et pratiquement inexistantes sur peau très claire.

1-1-2) La couche épineuse ou corps muqueux de Malpighi

Le corps muqueux de Malpighi comporte plusieurs assises stratifiées de cellules polyédriques. Les kératinocytes de la couche épineuse forment trois à quatre assises en peau fine, cinq à six en peau épaisse. Le noyau de ces cellules s'arrondit et leur cytoplasme devient plus foncé.

La rétraction du cytoplasme, due à des artéfacts de préparation en microscopie optique standard, donne un aspect épineux à ces kératinocytes, d'où le nom de « couche épineuse », les épines représentent les desmosomes qui permettent d'accrocher les kératinocytes entre eux.

1-1-3) La couche granuleuse

La couche granuleuse est définie par l'apparition de granulations basophiles dans le cytoplasme des kératinocytes. Ils forment deux assises en peau fine, trois à quatre en peau épaisse. Au cours de leur progression vers la surface, le cytoplasme et le noyau de ces kératinocytes s'aplatissent et leur grand axe devient parallèle à la jonction dermo-épidermique.

1-1-4) La couche cornée

Les kératinocytes de cette couche perdent brutalement leur noyau, ils deviennent des cornéocytes. Ils sont munis de kératine dense et attachés les uns aux autres par le biais de ponts intercellulaires, exception faite dans les dernières assises cellulaires qui s'exfolient.

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

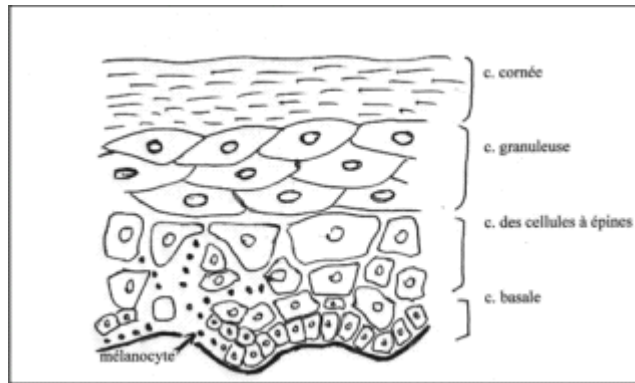


Figure 13: Coupe de la peau (épiderme).

1-2) Fonctions de l'épiderme

À chaque fonction de l'épiderme correspond une population cellulaire:

- Les kératinocytes (protection contre les agressions mécaniques).
- Les mélanocytes (protection contre les radiations lumineuses).
- Les cellules de Langerhans et cellules gamma-delta (immunocompétentes).
- Les mécanorécepteurs (les cellules de Merkel).

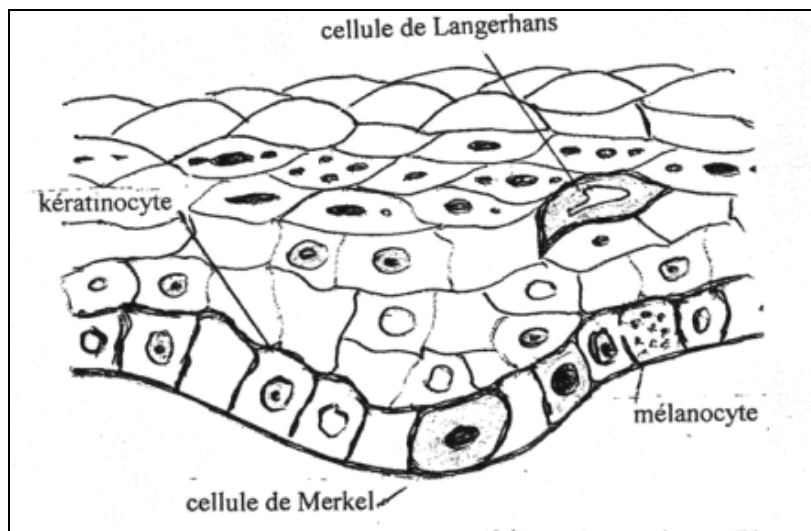


Figure 14: Populations cellulaires de l'épiderme

1-2-1) Les kératinocytes

Ils assurent la cohésion de l'épiderme par leur cytosquelette, les systèmes de jonction et d'adhésion qu'ils établissent entre eux (desmosomes) et la matrice extracellulaire (hémidesmosomes). Ils forment une barrière entre le milieu extérieur et le milieu intérieur au niveau de la couche cornée résultant d'un processus complexe, dénommé différenciation épidermique terminale. Le principal rôle étant la protection contre les radiations lumineuses grâce aux mélanosomes de type IV phagocytés à partir des mélanocytes.

1-2-2) Les mélanocytes

Ils correspondent à la deuxième grande population épidermique, ils sont issus de la crête neurale et sont intercalés entre les kératinocytes basaux.

Porteurs de dendrites inter-kératinocytaires, il existe un mélanocyte pour dix kératinocytes.

L'unité de la mélanisation épidermique, qui est composée d'un mélanocyte et de 36 kératinocytes adjacents ou sus-jacents, auxquels il transfère la mélanine (phéomélanines et eumélanines), qu'il est le seul à synthétiser. En effet, c'est le seul élément cellulaire de l'épiderme doté de tyrosinase, l'enzyme indispensable à la mélanogénèse.

Les mélanines ont deux fonctions:

- Elles donnent à la peau sa « couleur » (pigmentation constitutive), les phéomélanines étant des pigments jaunes-rouges qui apparaissent après irradiation et les eumélanines, des pigments bruns-noirs ; la pigmentation constitutive s'oppose à la pigmentation « facultative », communément appelée bronzage par les ultraviolets.
- Les eumélanines jouent un rôle photoprotecteur, les phéomélanines sont par contre carcinogènes.

1-2-3) Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans, troisième population cellulaire de l'épiderme, représentent 3 à 8 % des cellules épidermiques, ce sont des cellules dendritiques, présentatrices d'antigènes et trans-épithéliales, elles sont d'origine hématopoïétique.

Le rôle de ces cellules est la capture des exo-antigènes par la voie des endosomes, de les apprêter et de les ré-exprimer en surface avec les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité, elles migrent vers le système lymphatique où elles prennent l'aspect de cellules voilées. Elles gagnent le cortex profond des ganglions lymphatiques, à ce niveau, elles présentent l'antigène transformé aux LT CD4+ de type Th1.

1-2-4) Les cellules de Merkel

Elles correspondent à des cellules neuro-épithéliales qui représentent la quatrième plus grande population cellulaire de l'épiderme, elles dérivent des cellules souches de l'épiderme fœtal. Elles ont pour fonction celles de mécanorécepteurs à adaptation lente de type I, et/ou des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées (poils, ongles, glandes sudorales).

Dans l'épiderme, elles se présentent comme des cellules isolées, situées entre les kératinocytes basaux, au contact d'une terminaison nerveuse.

Elles sont de forme ovale, à grand axe parallèle à la JDE, à noyau dense contourné ou indenté.

Les cellules de Merkel expriment aussi la synaptophysine au niveau des membranes de vésicules claires, elles possèdent enfin, des canaux calciques voltages dépendants.

2) La jonction dermo-épidermique

Sur les coupes histologiques, la zone de JDE apparaît sous la forme d'une ligne ondulée.

L'épiderme est, en effet, découpé en festons à sa partie inférieure, réalisant les bourgeons épidermiques. La zone de jonction ne possède pas une véritable membrane de séparation.

En MO, la MB apparaît uniquement par des colorations spéciales mettant en évidence un feutrage de fibres réticuliniques ainsi qu'un matériel polysaccharidique réalisant une bande rouge épaisse de 1 à 2 mm en coloration par le PAS, elle est traversée par les annexes de l'épiderme.

La ME permet de préciser qu'elle est formée de quatre éléments superposés qui sont, en allant vers la profondeur :

- La membrane plasmique de la cellule basale avec un hémidesmosome.
- La lamina lucida, claire aux électrons.
- La lamina densa, dense aux électrons.
- Les fibrilles d'ancrage de structure collagène mélangées à des fibrilles élastiques.

Elle est élaborée conjointement par les fibroblastes et les kératinocytes.

3) Le derme

Le derme est d'origine mésoblastique, c'est le tissu conjonctif qui soutient l'épiderme et le rattache à l'hypoderme (tissu cellulaire sous-cutané). Son épaisseur varie en fonction de sa localisation ; il atteint un maximum de 4 mm au niveau du dos.

Il possède une surface très irrégulière qui présente de nombreuses projections (les papilles dermiques) qui s'immiscent avec les projections épidermiques (les crêtes épidermiques).

Ces papilles sont nombreuses au niveau des localisations cutanées soumises à des pressions, elles renforcent la JDE.

Le derme est principalement composé de fibres collagènes, enrobées dans une substance fondamentale amorphe.

Les populations cellulaires, d'origine dermique ou sanguine, y sont en temps normal en faible quantité et clairsemées, les annexes cutanées se situent à l'intérieur du derme dans lequel il y a cheminement de vaisseaux et de nerfs.

On distingue assez schématiquement :

- Le derme superficiel, ou derme papillaire, dont les papilles coniques, alternent avec les bourgeons, de texture lâche, il est riche en cellules et en capillaires.
- Le derme moyen, ou chorion, plus dense, avec un feutrage de faisceaux collagènes à direction oblique ou horizontale.
- Le derme profond, comportant des trousseaux horizontaux de collagène, ces derniers pénètrent dans le tissu graisseux de l'hypoderme.

Au cours du vieillissement, les fibres de collagène s'épaississent et se fragmentent. Les fibres élastiques augmentent d'abord en nombre, puis en épaisseur et disparaissent (rôle de l'exposition solaire), ce qui entraîne la perte de la souplesse et l'apparition des rides.

4) L'hypoderme

Il s'agit d'un tissu graisseux localisé entre le derme et le tissu cellulaire sous-cutané. Il possède des cloisons correspondant à des travées conjonctivo-élastiques qui permettent de délimiter des lobules remplis de cellules adipeuses, l'hypoderme comprend les glandes sudoripares et les racines des follicules pileux.

Il est parcouru par des vaisseaux plus volumineux que ceux du derme, localisés dans les cloisons ou septa.

5) Les annexes épidermiques

Les glandes sudorales (glandes eccrines et apocrines), les glandes sébacées et les phanères (poils et ongles). Les annexes dérivent embryologiquement de l'épiderme, elles sont toutefois logées majoritairement dans le derme et l'hypoderme.

6) Vascularisation de la peau

6-1) Système artériel et veineux

Les vaisseaux sanguins sont abondants dans le derme et dans l'hypoderme, mais ils ne pénètrent pas l'épiderme. Ils sont de faible calibre, et ne deviennent relativement importants qu'au niveau de l'hypoderme

Les artères sous-cutanées remontent par les septa de l'hypoderme jusqu'au derme, puis s'anastomosent en un réseau artériel situé à la JDE (le plexus artériel dermique profond). De ce plexus partent des artères de moyen calibre qui se dirigent perpendiculairement vers le derme superficiel pour former un second plexus (le plexus artériel sous-papillaire), à partir duquel partent les artéioles pré-capillaires.

Ainsi à chaque papille correspond une anse capillaire comprenant un bras ascendant artériel et un bras descendant veineux.

Les veinules post-capillaires confluent en un plexus veineux sous-papillaire qui se draine vers le plexus dermique profond puis vers les veines sous-cutanées. Ce réseau joue un grand rôle physiologique : la régulation thermique de l'organisme et l'équilibre de la tension artérielle.

6-2) Système lymphatique

La lymphe se collecte grâce aux vaisseaux lymphatiques, qui sont présents à partir de la couche papillaire dermique. Ils aboutissent à un plexus sous-papillaire puis un plexus sous-dermique.

7) Innervation de la peau

Elle est très riche ; en effet, la collecte des signaux venant de l'extérieur est une des fonctions majeures de la peau. Le revêtement cutané est en effet un organe sensoriel, il s'agit de l'organe du tact, dont l'innervation est assurée aussi bien par les nerfs végétatifs à fonction vasomotrice, motrice ou sécrétoire, que par des nerfs cérébro-spinaux issus des cellules en T des ganglions spinaux. Elle est responsable de la sensibilité tactile, thermique et douloureuse.

Les différents constituants sont nombreux :

- Les terminaisons nerveuses du système nerveux végétatif, amyéliniques, destinées aux vaisseaux et aux annexes épidermiques.
- Les terminaisons nerveuses des voies de la sensibilité, myéliniques ou amyéliniques.
- Les terminaisons nerveuses libres.
- Les terminaisons nerveuses des complexes de Merkel.
- Les terminaisons nerveuses des corpuscules de Meissner, de Vater-Pacini, de Krause et de Ruffini.

Ces fibres se regroupent pour former des nerfs dont le calibre est de plus en plus gros en allant du derme papillaire vers l'hypoderme.

Il existe trois types de récepteurs somato-sensoriels selon le stimulus : les mécanorécepteurs tactiles cutanés, les thermorécepteurs et les nocicepteurs

***Adhésion entre
l'épiderme et la
membrane basale***

La cohésion entre les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme et la MB est assurée par les hémidesmosomes, structures caractérisées par une plaque intracellulaire (composée elle-même principalement de deux protéines : la plectine et l'antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse (BP230) et des protéines transmembranaires (l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ et l'antigène mineur de la pemphigoïde bulleuse (BP180)).

Sur la plaque intracellulaire, viennent s'attacher les filaments intermédiaires, que sont dans la couche basale de l'épiderme les kératines 5 et 14.

La MB elle-même est constituée de deux zones bien individualisées en microscopie électronique, la lamina lucida, claire aux électrons, composée principalement de laminines dont la laminine 5, et la lamina densa, dense aux électrons, composée de plusieurs protéines dont le collagène IV. Enfin, sur le versant dermique, les fibrilles d'ancrage composées du collagène VII viennent s'attacher à la MB. Rappelons quelques éléments fondamentaux de biologie cellulaire et moléculaire des principales protéines impliquées dans la physiopathologie des EB, à savoir les kératines 5 et 14, la plectine, la BP180, l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$, la laminine 5 et le collagène VII (20).

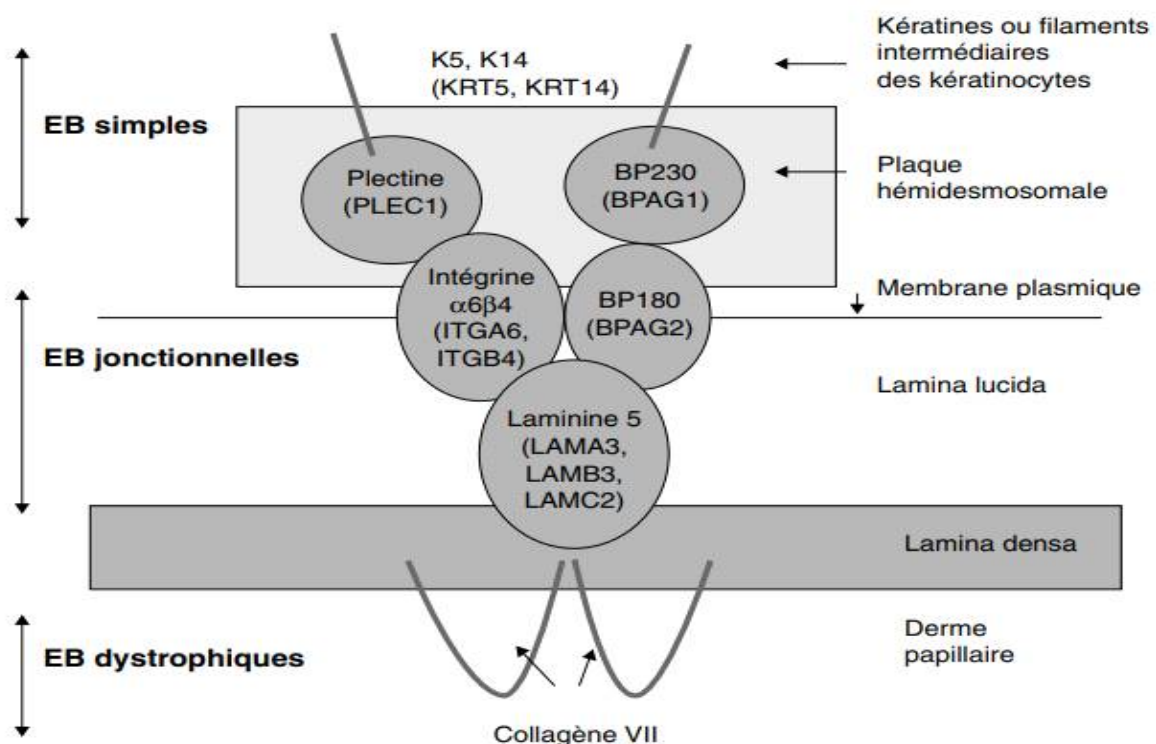


Figure 15: Structure schématique de la JDE (20)

1) Kératines

Ce sont des filaments intermédiaires exprimés dans tous les épithéliums, agencés en hétérodimères composés d'une kératine de type I, acide, codée par un gène situé sur le chromosome 17 (K10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 et 20) et d'une kératine de type II, basique, codée par un gène situé sur le chromosome 12 (K1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 9).

Schématiquement, dans l'épiderme normal, les kératinocytes de la couche basale contiennent des hétérodimères K5-K14, et ceux des couches suprabasales des hétérodimères K1-K10.

Chaque chaîne polypeptidique s'arrange alors en hétérodimère parallèle contenant une kératine acide et une kératine basique, puis les hétérodimères s'alignent par deux, trois ou quatre pour former les filaments intermédiaires du cytosquelette.

Leur rôle dans la résistance aux contraintes mécaniques et dans la différenciation kératinocytaire est capital (21).

2) Plectine

C'est une protéine codée par le gène PLEC1 sur le chromosome 8, largement exprimée dans divers épithéliums et tissus mésenchymateux dont le muscle et les neurones, où elle interagit avec au moins deux composants du cytosquelette, les microfilaments d'actine et les filaments intermédiaires.

La plectine est un composant de la plaque interne des hémidesmosomes, dont elle permet la stabilisation (22).

3) Protéine BP180, ou collagène XVII, ou antigène mineur de la PB

C'est une protéine transmembranaire de l'hémidesmosome codée par le gène BPAG2 sur le chromosome 10. Son domaine N-terminal est intracellulaire, se lie à la BP230 et à l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ et participe donc à l'organisation de la plaque interne de l'hémidesmosome, alors que son domaine C-terminal, extracellulaire, de structure collagénique trimérique, interagit avec la laminine 5 à l'interface entre la lamina lucida et la lamina densa.

La BP180 participe donc activement, avec l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ et la laminine 5, à la structure et à la fonction des filaments d'ancrage de la MB (23-25).

4) Protéine BP 230 ou antigène majeur de la PB

BP230 est une protéine de 230 kDA de la famille des plakines. Elle participe à l'accrochage des filaments de kératine intermédiaire à la partie intracytoplasmique de l'hémidesmosome. La plupart des auto-antigènes sont dirigés contre sa partie C-terminale (26).

5) Intégrine $\alpha 6\beta 4$

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

L'intégrine $\alpha 6\beta 4$ est présente dans la peau et le tractus digestif. Elle joue un rôle majeur dans l'attachement des kératinocytes à la MB. La sous-unité $\alpha 6$ est codée par le gène ITGA6 sur le chromosome 17 et la sous-unité $\beta 4$ par le gène ITGB4 sur le chromosome 2 (27).

6) Laminine 5

C'est une molécule trimérique cruciforme composée de trois sous-unités, $\alpha 3$, $\beta 3$ et $\gamma 2$, respectivement codées par les gènes LAMA3 (chromosome 18), LAMB3 (chromosome 1) et LAMC2 (chromosome 1). Elle est présente dans les épithéliums de la peau, du tube digestif et du poumon. L'extrémité C-terminale de la chaîne $\alpha 3$ est un ligand de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$, tandis que l'extrémité N-terminale se lie directement au collagène VII.

Les trois chaînes sont assemblées dans le kératinocyte, puis sécrétées dans la MB, où les trimères peuvent s'assembler en plus gros polymères. La laminine 5 peut également se lier à d'autres laminines présentes dans la MB, les laminines 6 et 7 (28).

7) Collagène VII

C'est le principal composant des fibrilles d'ancrage, qui s'insèrent par leurs deux extrémités sur la lamina densa en formant une boucle, assurant ainsi la cohésion dermo-épidermique.

Le collagène VII, synthétisé essentiellement par les kératinocytes, est codé par le gène COL7A1 localisé au niveau du chromosome 3.

Le collagène VII se lie ainsi par ses extrémités N-terminales à la laminine 5 dans la lamina densa. Il établit aussi probablement une liaison avec une petite protéine non collagénique également constitutrice des fibrilles d'ancrage, la GDA-J/F3.6 (29).

***Lésion élémentaire de
la peau: La bulle (30)***

Une bulle correspond à une collection superficielle à contenu liquidien pouvant être aussi bien clair que séro-hématique d'une taille supérieure à 5 mm, et pouvant siéger au niveau cutané et/ou muqueux (buccale, génitale...).

La dermatose bulleuse doit être évoquée:

- d'une part devant une érosion post-bulleuse, particulièrement sur les muqueuses, caractéristique par sa forme arrondie et la présence d'une collerette épithéliale périphérique, parfois croûteuse ;
- Un large décollement de l'épiderme à l'origine d'un aspect de « linge mouillé sur la peau » ;

Il faut également savoir rechercher le signe de Nikolsky, qui correspond à un décollement cutané provoqué par le frottement appuyé de la peau saine, il traduit un décollement intra-épidermique (acantholyse) au cours des pemphigus.

Il existe une relation étroite entre l'aspect clinique de la bulle récente et son type histologique en fonction du niveau de clivage:

- Entre l'épiderme et le derme (bulle sous-épidermique) : Bulle tendue, à contenu liquidien clair ou parfois séro-hématique.
- A l'intérieur de l'épiderme (bulle intra-épidermique) : Bulle flasque et fragile.

La bulle doit être distinguée:

- de la vésicule, de plus petite taille (1 à 2 mm de diamètre) ;
- de la pustule dont le contenu est purulent.

N'omettons pas le fait que certaines formes de DBAI (Pemphigoïde bulleuse, Dermatite herpétiforme) peuvent très bien s'associer à des vésicules.

Il existe en revanche des formes bulleuses de dermatoses vésiculeuses telles que:

- L'herpès et le zona (Les bulles se forment par fusion et coalescence des vésicules) ;
- Les vascularites nécrotico-bulleuses (bulles par nécrose de l'épiderme).

Il faut distinguer les érosions post-bulleuses des autres érosions et ulcérations primitives (chancre, aphtes), notamment au niveau des muqueuses buccales et génitales.

***Examen de la cavité
buccale chez
l'enfant (31)***

Pour un examen adéquat de la cavité buccale chez l'enfant, certaines règles et précautions sont à respecter:

- Ne pas utiliser l'abaisse-langue : en effet, ce dernier est rapidement reconnu par l'enfant comme déclenchant un réflexe nauséeux. L'enfant doit de mettre en position semi-assise ou allongée, la première étape, après l'avoir mis en confiance, est l'inspection minutieuse. On réalisera ensuite seulement une palpation bi-digitale gantée de l'ensemble de la cavité buccale
- Savoir identifier la lésion élémentaire. Cette étape n'est pas toujours facile car les lésions peuvent rapidement se modifier (par exemple, lésions vésiculeuses laissant place à des érosions)
- Savoir faire un examen complet, notamment des dents, des autres muqueuses, des phanères et de l'ensemble du tégument
- S'aider d'examens complémentaires : un examen radiologique standard peut être contributif (visualisation d'anomalie osseuse ou dentaire), les prélèvements bactériologiques dans la bouche ont peu d'intérêt car la présence d'un germe ne prouve pas son caractère pathologique.
- Enfin, il faut savoir pratiquer rapidement une biopsie devant toute lésion chronique sans diagnostic étiologique.

Bulles buccales aigües

A) Erythème polymorphe

1) Introduction (32-34)

L'EP est une réaction d'hypersensibilité cutanéomuqueuse qui se manifestent par des lésions bulleuses et nécrotiques. Il s'agit d'une dermatose peu fréquente de l'enfant, elle peut être grave, notamment chez le nourrisson en cas d'atteinte muqueuse.

Une classification plus précise a ensuite été proposée, distinguant l'EP mineur, post-infectieux, et l'EP majeur, post-médicamenteux.

Son diagnostic est clinique et souvent posé par excès, notamment dans le cas de l'urticaire polymorphe.

Le syndrome de Lyell ainsi que la maladie de Kawasaki peuvent très bien se présenter sous forme de « pseudo-cocardes » avec atteinte muqueuse, et pose donc un problème de diagnostic différentiel.

Les étiologies pédiatriques de l'EP sont en grande partie infectieuses, elles réalisent un syndrome paraviral tout comme d'autres dermatoses telles que le pityriasis rosé de Gibert, la pseudo-angiomatose éruptive. L'EP est actuellement différencié du syndrome de Stevens-Johnson, forme peu étendue de nécrolyse épidermique toxique (la forme diffuse étant le syndrome de Lyell), associée aux médicaments.

Le pronostic est le plus souvent excellent avec cependant un risque de séquelles locales sévères en cas d'atteinte muqueuse.

Le traitement est essentiellement symptomatique, associé au traitement de la cause.

2) Epidémiologie

L'EP survient à tout âge, mais il prédomine chez l'adulte jeune, 20 % des cas étant observés chez l'enfant, il est plus fréquent toutefois chez le sexe masculin avec un sex-ratio de 1,5, la prévalence n'est pas connue mais semble bien inférieure à 1 % (33,35).

La classification n'étant pas toujours claire, des cas de SSJ ont pu être pris en compte dans les études sur l'EP (36).

Dans une étude récente portant sur une année de consultation au service d'accueil des urgences pédiatriques d'un hôpital francilien, sur 20 652 passages, seuls 6 cas d'EP ont été diagnostiqués, dont 2 ont été hospitalisés (37).

3) Etiopathogénie

L'étiopathogénie de ce syndrome n'est pas bien expliquée, mais des facteurs immunologiques avec prédisposition génétique sont proposés

Les causes les plus fréquentes sont infectieuses (en particulier par Herpès simplex puis *Mycoplasma pneumoniae*) et allergiques (sulfamides, pénicilline, les antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS) [38].

D'autres causes ont été décrites telles que certaines néoplasies, la radiothérapie, le lupus érythémateux disséminé ou la sarcoïdose.

Les allergies médicamenteuses sont responsables des formes les plus sévères (38-40).

4) Signes cliniques:

4-1) Signes cutanés

La lésion élémentaire est la « cocarde », il s'agit d'une lésion arrondie, régulière, avec 3 cercles concentriques, à bordure bien limitée. L'anneau périphérique est érythémateux et peut être microvésiculeux, la zone moyenne est œdémateuse, palpable, et souvent plus claire. Le centre est érythémateux, surmonté d'une bulle.

Ces différents aspects évoquent différents stades d'évolution de la lésion, les lésions mesurent moins de 3 centimètres et leur localisation est principalement acrale, elles sont symétriques au niveau des paumes et du dos des mains, des pieds et des faces d'extension des membres. Le tronc est souvent épargné, mais le visage et les oreilles peuvent être atteints. Il n'y a pas de prurit, mais plutôt des sensations de brûlure chez certains enfants (41).

4-2) Formes atypiques:

Il peut exister un certain polymorphisme lésionnel d'un enfant à l'autre. Certaines formes sont à prédominance inflammatoire. La bulle est alors moins visible, la bordure est moins bien définie et les lésions volontiers confluentes, pouvant prendre un aspect « sweetoïde ».

Enfin, certains EP sont récurrents. Ils sont rares et concernent moins de 5 % des enfants atteints. Il est classique dans ces cas de rechercher des récurrences herpétiques.

Néanmoins, il semble que chez certains enfants, différentes infections pourraient déclencher ces poussées, comme s'il existait chez eux une prédisposition à développer cette forme de syndrome paraviral de manière non spécifique d'un agent pathogène (41).

4-3) Signes muqueux:

Les lésions muqueuses sont fréquentes chez l'enfant, majoritairement au niveau buccal, mais aussi génital (méatite, anite) et oculaire (42).

Au niveau de la muqueuse buccale, les lésions sont initialement bulleuses, puis se transforment rapidement en érosions douloureuses. Il est fréquent d'observer les lésions d'emblée au stade érosif, en effet, le décollement étant intra-épidermique, les bulles muqueuses sont très fragiles et rapidement rompues.

Des croûtes hémorragiques épaisses peuvent recouvrir les lésions labiales, et un enduit fibrino-blanchâtre tapisser les érosions des muqueuses des joues, du palais et des muqueuses génitales.

Ces lésions muqueuses surviennent le plus souvent en même temps que les lésions cutanées, mais peuvent être décalées de quelques jours avant ou après l'éruption de cocardes. Alors que les lésions cutanées sont peu douloureuses, les lésions muqueuses le sont fréquemment (43).



Figure 16: EP avec atteinte muqueuse prédominante sévère, et décollement des lèvres en nappe (43)



Figure 17: Erythème polymorphe chez un adolescent de 16 ans, avec une érosion post-bulleuse gingivale supérieure recouverte d'un enduit fibrino-blanchâtre (44)

4-4) Signes généraux:

Une fièvre et une sensation de malaise général précèdent et accompagnent l'éruption les premiers jours. Parfois il existe des arthralgies, voire des gonflements articulaires (42).

4-5) Autres signes

Des signes pulmonaires peuvent également être présents, à type de toux, de dyspnée, infiltrat interstitiel radiologique ou pneumothorax. Ils témoignent d'une atteinte respiratoire le plus souvent liée à l'infection inductrice de l'EP (36).

Des atteintes rénales, hépatiques ou hématologiques ont également été décrites mais sont rares et ne sont donc, par conséquent, pas recherchées de façon systématique dans les formes peu sévères (43).

5) Classification :

5-1) EP mineur:

L'EP mineur est la forme de gravité moyenne, dont l'atteinte est à prédominance cutanée. Les signes généraux sont peu intenses, l'atteinte muqueuse est absente ou modérée (une seule muqueuse). Les cocardes sont typiques, symétriques et à prédominance acrale (zones d'extension des coudes, poignet, mains, genoux, et palmo-plantaire). C'est la forme la plus fréquemment observée chez l'enfant (33).

5-2) EP majeur:

L'EP majeur est la forme grave, avec des signes généraux importants et une atteinte muqueuse étendue (au moins 2 muqueuses). L'atteinte cutanée est profuse avec des cocardes typiques et acrales (33).

5-3) EP bulleux:

L'EP bulleux est défini par une surface de décollement cutané inférieure à 10 %, en présence de cocardes typiques ou de cocardes atypiques infiltrées, localisées, à prédominance acrale, ceci le différencie d'un SSJ qui ne présente pas de cocardes typiques, mais des lésions maculeuses ou des cocardes planes, avec de grands décollements cutanés (41).

6) Diagnostic positif:

Le diagnostic est clinique, en cas de doute, une biopsie cutanée du centre de la lésion peut être réalisée pour une étude histologique avec immunofluorescence.

Celle-ci montre alors un œdème intercellulaire épidermique avec nécrose kératinocytaire responsable d'une bulle intra- ou sous-épidermique recouverte d'un épiderme nécrosé, un infiltrat lympho-histiocytaire péri-vasculaire est présent dans le derme superficiel, sans lésion nécrotique vasculaire.

L'immunofluorescence directe est négative. On peut parfois y observer des dépôts d'immunoglobulines G ou de C3, mais ceux-ci ne sont pas spécifiques d'une vascularite (35).

Le bilan biologique n'apporte aucun argument pour le diagnostic d'EP, en revanche, il est utile pour rechercher une étiologie (42).

7) Diagnostics différentiels:

7-1) Gingivostomatite herpétique :

La GSH se présente sous la forme d'un semis de vésicules confluentes, pouvant se rompre ultérieurement et laisser place à des nappes érosives au niveau buccal. Les autres muqueuses sont épargnées.

La lésion élémentaire correspond à une vésicule et non une bulle et il n'y a pas de coarctations.

Cependant, une GH peut déclencher un EP rendant l'analyse des lésions plus complexe (41).

7-2) Nécrolyse épidermique toxique:

La nécrolyse épidermique toxique ou le syndrome de Lyell est une forme extrêmement grave d'allergie médicamenteuse (45).

Dans le syndrome de Lyell médicamenteux, l'atteinte muqueuse précède toujours l'atteinte cutanée et prédomine avec le plus souvent une atteinte buccale, ophtalmique, voire génitale.

Une prise de médicaments inducteurs 7 à 15 jours avant l'éruption est nécessaire pour retenir ce diagnostic (41).

7-3) Urticaire polymorphe:

L'urticaire polymorphe est une forme clinique de l'urticaire fréquemment observée chez le petit enfant, elle se manifeste par des lésions papuleuses érythémateuses urticariennes de petite taille qui évoluent rapidement pour former des lésions annulaires, arciformes ou polycycliques, parfois le centre des lésions peut être plus clair, plus sombre ou encore ecchymotique. Il n'y a pas de décollement bulleux et le prurit est constant. Les lésions sont fugaces et disparaissent en quelques minutes à quelques heures (45).

7-4) Syndrome de Kawasaki:

Un aspect en cocardes atypiques, très inflammatoire, sans décollement peut s'observer lors du syndrome de Kawasaki.

Les autres signes cliniques du syndrome, variablement associés, peuvent aider au diagnostic (43).

8) Evolution et Pronostic

La guérison se fait spontanément en 2 à 3 semaines pour l'EP mineur et en 4 à 6 semaines dans les formes graves, les lésions muqueuses étant toujours plus longues à cicatriser.

La guérison des lésions cutanéomuqueuses se fait sans cicatrice, avec cependant sur une peau pigmentée des risques de dyschromies persistantes séquellaires (33).

Le pronostic est principalement lié à la surface du décollement cutanéomuqueux (37).

Le stade initial peut évoluer et s'étendre sur quelques jours après le début de l'éruption.

Ces décollements surviennent systématiquement au niveau des muqueuses et sur certaines cocardes atypiques ou sur des macules érythémateuses ou purpuriques, mais jamais sur les cocardes typiques.

Chez l'enfant, le retentissement est sévère en cas d'atteinte buccale avec arrêt de toute prise alimentaire.

Le principal risque à long terme est le développement de synéchies en cas d'atteinte muqueuse, les séquelles oculaires peuvent être graves, pouvant conduire à la cécité, alors qu'au niveau génital, les synéchies peuvent engendrer des séquelles fonctionnelles.

Le pronostic vital n'est qu'exceptionnellement mis en jeu, deux situations méritent une vigilance particulière : les atteintes muqueuses sévères et les surinfections bactériennes (45).

9) Etiologies

Les étiologies chez l'enfant sont dominées par les infections à *M.pneumoniae* et à HSV mais de nombreuses autres infections virales et bactériennes ont été mises en cause (41).

Le *M. pneumoniae* doit être systématiquement recherché afin d'être traité, car il s'agit principalement du germe le plus fréquemment en cause chez l'enfant, ajoutons à cela que, sa gravité potentielle impose qu'il soit traité.

L'EP complice 2 à 10 % des infections à *M. pneumoniae* chez l'enfant et comporte le plus souvent une atteinte muqueuse (36). Il est en effet responsable d'environ 2/3 des EP avec atteinte muqueuse (42,46,47).

Il est conseillé de faire systématiquement une radiographie pulmonaire en plus des recherches bactériologiques, si possible par amplification génique (PCR).

L'infection herpétique, principalement à HSV-1, est également très fréquemment en cause chez l'enfant, il s'agit le plus souvent d'un EP mineur.

Les lésions herpétiques précèdent l'EP de quelques jours (7 à 10 jours), et c'est l'interrogatoire qui permet de faire le diagnostic, il faut savoir qu'en revanche, toutes les poussées d'herpès ne sont pas forcément accompagnées d'une poussée d'EP et certaines poussées d'EP peuvent être provoquées par des récurrences herpétiques asymptomatiques (48).

La recherche virale est souvent négative au moment du diagnostic, en cas de récurrence de l'EP, une origine herpétique doit être suspectée, elle est observée dans 70 % des cas d'EP récurrent [49], en pratique clinique, le diagnostic de l'origine herpétique repose principalement sur l'anamnèse (48).

D'autres infections virales (adénovirus, grippe, EBV, virus des hépatites, coxsackie, parvovirus B19, virus de l'immunodéficience humaine...) et bactériennes (tuberculose, streptocoques...) ont également été incriminées (33,42,50-52).

Enfin, des cas d'EP sont attribués à certains vaccins pédiatriques.

<i>Virus</i>
Herpes (buccal ou génital)
Virus varicelle-zona
Molluscum contagiosum
Entérovirus, coxsackies
Parvovirus B19
Orf, nodules des trayeurs (parapoxvirus)
Oreillons
Epstein-Barr
HIV
Hépatites
Grippes
Varirole
<i>Bactéries</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Chlamydia
<i>Bartonella henselae</i>
Streptocoques alpha-hémolytiques
Salmonelles
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Vaccins^a</i>
Vaccins multivalents (poliomyélite, tétanos, haemophilus, diphtérie, coqueluche)
Vaccin rougeole-oreillons-rubéole
Vaccin anti-papillomavirus humain
Vaccin antigrippal
Vaccin anti-hépatite B
Vaccin anti-varicelle
BCG
Vaccin anti-méningitique
Vaccin anti-rabique
Vaccin contre les fièvres hémorragiques
Vaccination anti-variologique

Tableau I: Infections et vaccins incriminés dans la survenue de l'EP (49)

B) Syndrome de Stevens Johnson - Syndrome de Lyell

1) Introduction

L'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell font partie du même spectre de maladie.

Il s'agit de formes bulleuses, rares et graves de toxidermie, s'accompagnant d'une mortalité à court terme (6 semaines) de 23 % et de 34 % à 1 an (53).

Les SJS/NET se caractérisent par des décollements bulleux cutanéomuqueux secondaires à une apoptose kératinocytaire.

Aussi bien sur le plan clinique qu'histologique, il existe une continuité entre le SSJ et le syndrome de Lyell, les 2 entités qui ne se distinguent que par la surface d'épiderme nécrosé qui représente un facteur majeur de gravité : < 10 % du revêtement cutané = SSJ, 30 % ou plus: syndrome de Lyell, Entre 10 et 30 % = transition SSJ-NET (54).

Le délai de survenue est de 4 à 28 jours après l'introduction de novo du médicament en cause (55).

2) Épidémiologie

Ces 2 syndromes sont le plus souvent décrits chez l'adulte.

L'incidence de ces toxidermies bulleuses est estimée à 2 cas par million d'habitants et par an en Europe (56), elle est plus élevée dans les pays à forte prévalence de groupes HLA favorisant comme à Taïwan (57).

Il s'agit donc de manifestations très rares touchant tous les âges.

L'incidence est 10 à 100 fois plus élevée au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les maladies systémiques et la radiothérapie sont également des facteurs de risque (58).

3) Physiopathologie

La physiopathologie des deux syndromes se base principalement sur une réaction cytotoxique spécifique limitée au CMH classe I pour un médicament donné, mettant en oeuvre des lymphocytes T CD8+.

Ces lymphocytes cytotoxiques dont l'activité est modulée par des lymphocytes T régulateurs produisent différentes cytokines (interféron gamma, TNF-, Fas-ligand) responsables via les cellules mononucléées de la production de facteurs tels que le granzyme B, et la granulysine à l'origine de l'apoptose massive des kératinocytes.

Les concentrations de granulysine dans le liquide de bulles sont corrélées à la sévérité du décollement cutané (59).

Dans 10 % des cas, aucun médicament n'est retrouvé soulignant le rôle de facteurs environnementaux tels que le *M.pneumoniae* dans la survenue de l'éruption (58).

4) Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques initiales se représentent par un syndrome grippal avec une fièvre élevée, et apparition par la suite d'érosions muqueuses intéressant au moins 2 sites (conjonctives, nez, bouche, régions anale et génitale) et d'une éruption maculo-papuleuse érythémateuse en pseudo-cocarde qui prédomine au tronc initialement et également au niveau de la racine des membres.

À la phase d'état, les lésions cutanées deviennent purpuriques puis bulleuses et confluent pour aboutir à de larges décollements cutanés.

Sur les zones érythémateuses non encore décollées, le frottement de la peau induit un détachement de l'épiderme (signe de Nikolski).

L'intégralité de l'épiderme peut être atteinte à l'exception du cuir chevelu (58).

Les signes systémiques sont également dominants à type d'une altération de l'état général, la fièvre qui reste constante, avec la présence aussi de signes de déshydratation (54).

L'atteinte de la cavité buccale (retrouvée dans plus de 90% des cas) est caractérisée par un érythème ainsi que des érosions post-bulleuses douloureuses, intéressant l'ensemble de la muqueuse buccale, y compris la gencive, et pouvant être responsables d'une anorexie totale.

Eventuellement, il y a une possibilité de séquelles à type de langue décapillée, et des synéchies en particulier dans le canal de Sténon, principalement lors du syndrome de Lyell (44).

La nécrose peut également toucher l'épithélium trachéo-bronchique ou digestif et s'accompagner alors d'un pronostic redoutable (58).

En pratique courante:

- Au cours du SSJ : bulles et vésicules disséminées restent distinctes et de petite taille, les zones de décollement par confluence sont limitées.
- Au cours de la NET : de vastes lambeaux d'épiderme sont décollés mettant à nu le derme suintant rouge vif, ou « décollables » restant en place avec un aspect de "linge fripé" (54).



Figure 18: SSJ chez un enfant avec des érosions post-bulleuses labiales (60)

5) Examens complémentaires:

5-1) Anomalies biologiques

Biologiquement, on peut retrouver :

- Une insuffisance rénale fonctionnelle ou organique.
- Des troubles hydro-électrolytiques (hypophosphatémie).
- Une atteinte hématologique: Cytopénies, l'hyperéosinophilie n'est pas classique.
- Une hyperamylasémie secondaire à la nécrose des glandes salivaires.
- Une cytolyse hépatique sont possibles (54).

5-2) Histologie

L'histologie montre une nécrose kératinocytaire par apoptose de l'épiderme, qui lorsqu'elle touche toute la hauteur de l'épiderme, est corrélée à la mortalité (61).

La nécrose est associée à un infiltrat mono-nucléé modéré dermique superficiel et péri-vasculaire à prédominance CD8+ (54).

5-3) Immunohistochimie:

L'IFD est par ailleurs toujours négative (54).

6) Etiologies médicamenteuses

L'imputabilité médicamenteuse nécessite une enquête minutieuse à la recherche de tous les médicaments pris dans les 28 jours précédant les premiers signes cliniques (62).

Les médicaments les plus fréquemment incriminés dans la survenue de ces syndromes sont:

- Les sulfamides
- Les anticomitiaux (phénobarbital+++), la phénytoïne, la carbamazépine, l'acide valproïque, lamotrigine
- Les AINS les pyrazolés et les oxicams.

- La névirapine, qui est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du virus de l'immunodéficience humaine, est responsable d'un nombre particulièrement important de syndromes de Lyell chez l'enfant atteint du VIH (54).

Dans environ 10 % des cas, aucun médicament n'est incriminé, d'autres étiologies sont discutées, en particulier le *M. pneumoniae* même s'il est rarement retrouvé (63).

7) Evolution et pronostic

L'évolution est marquée à la phase aiguë par une extension progressive du détachement sur une dizaine de jours suivie par une période de ré-épithélialisation de 2 à 3 semaines en moyenne.

Les complications sont multiples : infectieuses (surinfection locale, septicémie, pneumopathies, etc.), troubles hydro-électrolytiques secondaires à l'hyperthermie et à l'effraction de la barrière cutanée, détresse respiratoire secondaire à l'atteinte spécifique (58).

Après la phase aiguë, les séquelles sont fréquentes et multiples et altèrent significativement la qualité de vie de l'enfant.

Les séquelles cutanées comprennent des dyschromies (hypo ou hyperpigmentation), des cicatrices dystrophiques, des dystrophies unguéales, un prurit.

Les séquelles muqueuses incluent une sécheresse et plus rarement des lésions cicatricielles (synéchies) oculaires, œsophagiennes, bronchiques, urétrales, vaginales et anales.

L'atteinte ophtalmologique est la plus invalidante allant d'une photophobie à une perte d'acuité visuelle, un quart des patients dont l'examen ophtalmologique était normal à 8 semaines développaient des séquelles oculaires à un an, justifiant un suivi régulier et prolongé (64).

En parallèle, le retentissement psychologique est souvent majeur et trop souvent sous-estimé.

Le pronostic vital est corrélé à un score prédictif validé par différentes équipes (Tableau II), le SCORTEN, dans lequel chaque item cote 1 point et qui a démontré une plus grande valeur prédictive à J3.

En pratique, tout patient ayant un SCORTEN > 1 doit être systématiquement orienté auprès d'une structure spécialisée (58).

	0	1
Âge	< 40 ans	> 40 ans
Néoplasie	Non	Oui
Fréquence cardiaque	< 120/min	> 120/min
Urée plasmatique	< 10 mmol/L	> 10 mmol/L
Surface cutanée décollée	< 10 %	> 10 %
Bicarbonates	< 20 mmol/L	> 20 mmol/L
Glycémie	< 14 mmol/L	> 14 mmol/L
Nombre de facteurs de risque		Taux de mortalité (%)
0-1		3,2
2		12,1
3		35,3
4		58,3
≥ 5		> 90

Tableau II: Le Scorten, score pronostique du SJS et de la NET (58)

8) Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels du SJS/NET sont les autres dermatoses bulleuses:

- L'EP, dont l'étiologie est le plus souvent infectieuse (HSV, mycoplasme) se différencie par la présence de cocardes typiques (lésions en cible avec au moins 3 cercles concentriques individualisables), principalement par le fait que les lésions soient distalement prédominantes (paumes et plantes), l'absence de signe de Nikolski et le respect relatif du tronc [65].
- Les dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigoïde bulleuse, dermatose à IgA linéaire, pemphigus) sont éliminées par la négativité de l'immunofluorescence cutanée directe
- L'épidermolyse staphylococcique, liée à une toxine staphylococcique, se différencie de la nécrolyse épidermique toxique par l'absence de lésion muqueuse, l'atteinte initiale des plis et le clivage épidermique superficiel histologique
- Les formes étendues d'érythème pigmenté fixe prêtent parfois à confusion, mais l'absence de lésion muqueuse et la brièveté du délai d'apparition permettent de rectifier le diagnostic
- La réaction aiguë du greffon contre l'hôte peut évoluer vers une forme bulleuse sévère (GVH-NET) liée à une nécrolyse épidermique (58).

C) Erythème pigmenté fixe

1) Introduction

L'érythème pigmenté fixe est une toxidermie bénigne récurrente, rarement étendue chez l'enfant. C'est une toxicité cutanée médicamenteuse dont le délai d'apparition est souvent inférieur à 48 heures. Nombreux médicaments sont imputables dans sa survenue (66).

L'EPF est pathognomonique d'une toxidermie et représente la seule dermatose de cause exclusivement médicamenteuse, il se caractérise par la présence de lésions uniques ou multiples, rondes ou ovalaires, érythémateuses puis pigmentées à bordure bien délimitée qui permettent même en présence de lésions cicatricielles de faire le diagnostic [67].

Il existe plusieurs formes cliniques d'EPF dont les plus fréquentes sont l'EPF « non bulleux », EPF muqueux, EPF bulleux limité ou généralisé (68).

Les formes bulleuses sont rares et constituent des formes graves principalement en cas d'EPF bulleux généralisé (69).

Notons que ce sont des formes bénignes de toxidermie, la cicatrisation laisse une trace d'hyperpigmentation séquellaire très particulière (68).

2) Epidémiologie

L'EPF est une toxidermie réputée rare dans les pays occidentaux alors qu'elle est l'une des plus fréquentes en Asie et en Afrique. Ces différences géographiques peuvent en partie s'expliquer par une possible prédisposition génétique, encore peu explorée dans cette toxidermie (70).

3) Physiopathologie

La physiopathologie est celle d'une hypersensibilité retardée, impliquant des lymphocytes T CD8+ mémoires qui persistent dans l'épiderme de la peau atteinte.

Lors d'une réintroduction ultérieure de l'allergène, ces cellules prennent transitoirement un profil cytotoxique NK entraînant une nécrose kératinocytaire.

La mise en évidence de lymphocytes T régulateurs CD4+ dans le sang circulant et dans la peau lésée après stimulation antigénique pourrait expliquer l'atteinte circonscrite de l'EPF, ces derniers par un contrôle des T CD8+, limiteraient les dommages tissulaires et l'extension de l'atteinte cutanée (71,72).

4) Manifestations cliniques

L'EPF peut prendre des présentations cliniques variées allant d'une lésion unique pigmentée à des lésions bulleuses plus étendues voire des tableaux de pseudo-Lyell. Il existe également des formes non pigmentées ou muqueuses pures (73).

Le délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption est en règle générale entre 2 à 48 heures, l'EPF est caractérisé par un début brutal, avec un prurit ou des brûlures localisées. Il y a peu ou pas de signe systémiques d'habitude (54).

L'éruption en question est représentée par quelques plaques (1 à 10) ovalaires de quelques centimètres de diamètre, érythémato-violacées ou brunes, œdémateuses (54), pouvant être vésiculeuse ou surmontées d'authentiques lésions bulleuses centrales circonscrites, évoluant vers des érosions post-bulleuses mettant à nu le derme sous-jacent (74).

Les placards bulleux sont de topographie asymétrique, bien limités et séparés par de grands intervalles de peau saine (75).

Les muqueuses (en particulier buccales et génitales) peuvent être isolément touchés, mais l'atteinte muqueuse est rarement multifocale (54).

L'atteinte de la cavité buccale, même si elle est rare, donne une ou plusieurs bulles ou ulcérations post-bulleuses, mais il n'y a pas de pigmentation résiduelle (44).



Figure 19: Ulcération post-bulleuse palatine unique, apparue après la prise de triméthoprim-sulfaméthoxazole; quelques mois auparavant, la prise du même antibiotique avait déjà entraîné l'apparition d'une lésion identique, au même endroit. Il n'y a pas de pigmentation résiduelle sur la muqueuse buccale (76).

La topographie peut orienter sur le type de médicament responsable.

Une atteinte génitale isolée est souvent due aux tétracyclines, alors qu'une atteinte du tronc et des membres est très certainement due aux antalgiques (76).

Les lésions inflammatoires disparaissent en quelques jours en laissant des plaques pigmentées brunes ou ardoisées.

En cas de réintroduction du médicament inducteur, les lésions récidivent au mêmes sites (fixe) (54).

5) Examens complémentaires

5-1) Biopsie cutanée

La réalisation d'une biopsie cutanée avec une analyse histologique des lésions objective clairement la présence, à la phase aigüe, d'une vacuolisation des cellules basales, avec parfois une nécrose kératinocytaire ; Une bulle sous-épidermique peut se produire avec un oedème dermique et infiltrat lympho-histiocytaire péri-vasculaire et vasodilatation (54).

Dans les formes récidivantes, l'accumulation de mélanophages dans le derme superficiel permet le diagnostic.

Les IFD et IFI sont souvent négatives (58).

5-2) Patch-tests

Les patch-tests visent à reproduire « un eczéma expérimental » à l'endroit de la peau où l'allergène suspecté est appliqué. Cette lésion cutanée est le résultat, dans la majorité des cas, d'une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire mais parfois une réaction d'hypersensibilité immédiate peut être à l'origine de ce phénomène (77).

Il est nécessaire de respecter les précautions suivantes dans la réalisation et la pose des patch-tests de manière à obtenir des résultats satisfaisants :

- Il est conseillé que la pose de ces patchs survienne si possible, 6 semaines à 6 mois après la disparition de la toxidermie.
- Ces tests doivent être fabriqués avec des concentrations suffisantes en médicament de façon à ce que l'obtention de résultats positifs soit possible.

Les médicaments à tester sont dilués à 30% dans la vaseline, l'eau ou l'alcool.

- Chaque dilution est préparée pour un seul patient et ne doit pas être conservée plus de 24H.

La lecture des patch-tests doit se faire au bon moment : Pour les réactions d'hypersensibilité retardée, comme c'est le cas concernant l'EPF, la lecture se fera à la 48ème et 96ème heures voire au 7ème jour si les patchs sont négatifs (77).

5-3) NFS

Une NFS peut éventuellement montrer la présence d'une hyperlymphocytose associée à une hyperéosinophilie (58).

6) Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel de la forme solitaire est la piqure d'araignée ou d'insecte.

Dans les formes génitales, la récurrence herpétique peut être discutée.

Dans les formes bulleuses le SJS/NET, l'EP, les DBAI (dermatose à IgA linéaire, pemphigus, etc.) peuvent également poser problème de diagnostic différentiel, pour lesquelles la topographie des lésions et le résultat de l'immunofluorescence sont essentiels (58).

7) Causes médicamenteuses

Les médicaments les plus incriminés dans la survenue de l'EPF sont principalement:

- Le paracétamol
- Les AINS (en particulier les oxicams)
- Les ATB (bêta-lactamines, quinolones, sulfamides, cyclines, macrolides)
- La carbocystéine
- D'autres substances médicamenteuses sont également concernées, tout comme les antiépileptiques, les benzodiazépines, les inhibiteurs de la pompe à protons, les antihistaminiques, ainsi que certains antifongiques (terbinafine, fluconazole) (75,78,79).

8) Evolution

L'évolution se caractérise par une disparition avec cicatrisation rapide des lésions dans les suites de l'arrêt de la molécule.

Lorsqu'elle existe, la pigmentation résiduelle persiste à long terme.

La réintroduction de la molécule incriminée entraînera une récurrence de l'éruption aux mêmes endroits mais les lésions peuvent également être plus nombreuses ou plus souvent bulleuses (58).

D) Bulles buccales d'origine traumatique

1) Introduction

Il s'agit de bulles survenant au sein de la cavité buccale à la suite d'un traumatisme physique (brûlure, traumatisme après morsure) ou chimique (agent caustique contenu dans les dentifrices tels le lauryle sulfate de sodium, détergent anionique, médicament pris de façon incorrecte tel l'aspirine gardée en bouche).

Le diagnostic est fait sur l'anamnèse, il est confirmé par la suppression de l'agent causal permettant une guérison des lésions en 4 à 6 jours.

Une cause favorisant le traumatisme doit être cherchée : fragilité de la muqueuse par exemple due à une xérostomie, troubles des fonctions supérieures (80).

2) Aspects cliniques

Les zones les plus fréquemment atteintes sont: le vestibule inférieur, le voile du palais ainsi que la face interne des joues.

Le plus souvent, la bulle est unique, vite rompue, due au contact avec un aliment solide trop chaud, mais le toit reste présent plus longtemps après la rupture de la bulle (bulle cytolytique) (44).

Lorsque la bulle survient dans les suites d'une application topique, dans un but antalgique, d'un comprimé d'aspirine, de vinaigre ou une exposition accidentelle à un produit ménager à base de soude caustique, elle est souvent accompagnée d'une large plage de nécrose pouvant intéresser une partie limitée ou étendue au niveau de la muqueuse buccale selon la zone et le degré d'exposition.

Au niveau cutané, il est tout à fait possible de trouver, dans les expositions accidentelles, des brûlures du 2ème ou 3ème degré (touche au maximum l'épithélium sur toute sa hauteur) ; une nécrose cutanée avec des bulles intra-épithéliales flasques (le clivage est situé dans le corps muqueux de Malpighi), plus ou moins étendues (44).



Figure 20: Bulle au niveau du voile du palais, après contact avec un aliment trop chaud, la bulle est rompue mais le toit est toujours présent (44)

E) Impétigo vésiculo-bulleux

1) Introduction

Infection bulleuse épidermique liée au *Staphylococcus aureus* (le plus fréquent) ou aux *Streptococcus pyogènes* (bêta hémolytique du groupe A) ou aux 2 associés (81).

Il s'agit de l'infection bactérienne cutanée la plus fréquente chez les enfants et la troisième infection cutanée la plus courante, après respectivement la dermatite et les verrues virales (82-84).

Il existe en principes 2 types de la pathologie: L'impétigo bulleux (70% des cas), et l'impétigo non bulleux (connu également sous le nom d'impétigo contagiosa).

Les lésions cutanées sont généralement auto-limitées, et les symptômes systémiques sont peu fréquent, mais incluent généralement l'asthénie, la fièvre et la diarrhée (85).

La contamination se fait principalement à partir d'un foyer cutané ou muqueux (rhinite++)

Evolution sous traitement vers la guérison en quelques jours sans cicatrice (81).

2) Epidémiologie

Il s'agit d'une affection fréquente, touchant surtout l'enfant, où il complique presque toujours une affection cutanée prurigineuse préexistante, très contagieuse, auto-inoculable, survenant par de petites épidémies dans les collectivités d'enfants ou en milieu familial, volontiers en saison chaude et humide (81).

Elle touche généralement les nouveau nés, nourrissons et jeunes enfants âgés de 2 et 5 ans, car ils ne bénéficient ni d'une immunité spécifique, ni d'une clairance rénale importante de la toxine produite par l'agent infectieux, bien que l'affection puisse également se produire à tout âge (84,86-89).

3) Etiopathogénie

L'impétigo bulleux est secondaire à l'action de toxines staphylococciques, les exfoliatines A et B, produites dans 80 % des cas par des souches de *S. aureus* du groupe phagique 2, ces souches représentent 2 à 25 % des souches isolées en Europe et aux États-Unis (90).

Le mode d'action de ces toxines reste discuté mais, en revanche, l'anatomopathologie des lésions est bien connue.

L'action des exfoliatines a pour effet un décollement intra-épidermique situé entre le stratum spinosum et le stratum granulosum des épithéliums kératinisés. Les exfoliatines seraient des protéases de la desmoglérine 1, un des constituants des desmosomes qui assurent la jonction entre les cellules épithéliales. Les exfoliatines possèdent également une activité superantigénique responsable d'une activation lymphocytaire avec, outre les signes généraux, l'expression à la surface des lymphocytes T de molécules d'adressage entraînant l'accumulation de ces lymphocytes activés à hauteur de la peau, ce qui expliquerait le caractère essentiellement cutané des symptômes.

En effet, l'exfoliatine A est significativement associée à l'impétigo bulleux alors que l'exfoliatine B est plus associée à l'épidermolyse staphylococcique.

De même, dans la population générale saine, le taux d'anticorps anti-exfoliatine A est plus élevé que celui des anti-exfoliatine B (91).

4) Manifestations cliniques

4-1) Forme cutanée typique de l'enfant

L'impétigo débute à la face autour des orifices (bouche, narines) ou aux membres, puis s'étend au reste du corps par auto-inoculation, il existe souvent:

- Un prurit modéré favorisant la dissémination par grattage
- Des adénopathies satellites
- Mais il n'y a pas de fièvre ni de signes généraux.

La lésion élémentaire est principalement sous forme de :

- Bulle ou vésicule flasque (superficielle) avec halo érythémateux se troublant en quelques heures pour donner une pustule qui se rompt très vite → érosion qui se couvre d'une croûte jaunâtre dite « mélicérique »
- La bulle initiale est éphémère et passe souvent inaperçue → enfant vu en général au stade des croûtes.

Regroupement des lésions élémentaires → placards croûteux à contours circinés ++, avec juxtaposition d'éléments d'âges différents (81).



Figure 21: Impétigo caractérisé par des érosions post-bulleuses mélicériques péri-orificielles buccales chez un enfant (81)

4-2) Stomatite impétigineuse

L'impétigo buccal est secondaire à un impétigo cutané ou à un panaris.

La stomatite impétigineuse de Sevestre et Gastou est plus rare de nos jours, elle peut atteindre la face interne des lèvres, les gencives, la langue, le palais, elle se présente sous forme de bulles, d'érosions post-bulleuses, ou le plus souvent, sous forme de papules surélevées pouvant atteindre 1 cm de diamètre, peu douloureuses, recouvertes d'un enduit fibrino-leucocytaire, et accompagnées d'adénopathies satellites (44,92).

5) Evolution et complications

Le diagnostic est généralement établi sur la base de données de l'examen clinique, la culture n'est, dans ce sens, que très rarement utile.

L'impétigo bulleux guérit spontanément dans une période de 14 jours, mais un traitement est prévu pour soulager l'inconfort, améliorer l'aspect cosmétique, et empêcher la propagation des bactéries qui peuvent avoir l'effet potentiel de provoquer d'autres maladies médicales telles que la glomérulonéphrite, l'arthrite septique et la pneumonie (81).

Les principales complications de l'impétigo sont les suivantes:

5-1) Complications infectieuses:

Auto-inoculation à tout le tégument avec signes généraux

Complications locales : abcès, cellulite, lymphangite

Septicémies : rares

5-2) Glomérulonéphrite aiguë et rhumatisme articulaire aigu

Rares, grâce au traitement précoce des infections streptococciques.

Il faut toujours rechercher une protéinurie 3 semaines après l'impétigo.

5-3) Syndrome toxinique

L'impétigo streptococcique peut être le foyer initial d'une scarlatine.

L'impétigo staphylococcique peut être le point de départ d'une épidermolyse bulleuse staphylococcique chez le nourrisson.

5-4) Récidives

Imposent la recherche d'enfants non traités dans l'entourage +++ (81).

***Bulles buccales
chroniques congénitales***

A) Dermatoses bulleuses auto-immunes

1) Introduction

Les maladies bulleuses auto-immunes sont liées à la production d'auto-AC pathogènes responsables de la formation de bulles au sein de l'épiderme. Leurs mécanismes lésionnels sont maintenant mieux connus et ont permis des avancées thérapeutiques importantes (93).

Le diagnostic des MBAI repose sur l'examen clinique complété par l'examen histologique d'une biopsie cutanée et par la recherche d'AC anti-épiderme.

Les anticorps sont dirigés contre des protéines de la JDE au cours des pathologies de la JDE, et contre les jonctions inter-kératinocytaires au cours du pemphigus.

Les AC anti-épiderme fixés in vivo sont détectés par IFD et les AC sériques par IFI, immunotransfert ou ELISA.

La plus fréquente des DBAI chez les enfants est la dermatose à IgA linéaires.

Le pemphigus vulgaire se manifeste cliniquement par des érosions muqueuses, particulièrement au niveau buccal, engendrant une dysphagie.

Le traitement des principales MBAI repose principalement sur la corticothérapie locale ou générale (30).

2) Physiopathologie:

Les MBAI comprennent sept maladies liées à la production d'auto-AC pathogènes responsables de la formation de bulles au sein de l'épiderme.

On distingue le pemphigus, dans lequel les auto-AC ciblent les protéines d'adhésion inter-kératinocytaires (protéines desmosomales) et les dermatoses bulleuses de la JDE (pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde cicatricielle, dermatose à IgA linéaire, épidermolyse bulleuse acquise, dermatite herpétiforme) dans lesquelles les auto-AC se fixent sur différentes protéines de la JDE (protéines hémi-desmosomales, de la LL, LD, ou des fibres d'ancrage du derme superficiel (93).

3) Classification des DBAI

Tableau 1 Classification des DBAI (avec aspect en IFD, et antigènes).	
DBAI sous-épidermiques	DBAI intraépidermiques
Pemphigoïde bulleuse (dépôts linéaires IgG, C3) BPAG1, BPAG2	Pemphigus (dépôts IgG, C3 en maille)
– pemphigoïde gravidique : même aspect en IFD-BPAG2	– vulgaire (desmoglérine 3)
– pemphigoïde cicatricielle : même aspect en IFD-BPAG2	– superficiel (desmoglérine 1)
Dermatite herpétiforme (dépôts granuleux IgA)	– paranéoplasique
Dermatose à IgA linéaire	– médicamenteux
Épidermolyse bulleuse acquise (dépôts linéaires IgG/C3) (collagène 7)	

Tableau III: Classification des DBAI (30)

4) Diagnostic positif (30)

4-1) Clinique

Une bulle est une collection superficielle à contenu liquidien clair ou séro-hématique de taille supérieure à 5 mm, siégeant aussi bien au niveau de la peau qu'au niveau des muqueuses (buccale, génitale...).

4-2) Histologie:

Il existe une relation étroite entre l'aspect clinique de la bulle récente et son type histologique en fonction du niveau de clivage :

- Entre l'épiderme et le derme (bulle sous-épidermique) : bulle tendue, à contenu clair ou parfois hématique.

- A l'intérieur de l'épiderme (bulle intra-épidermique) : bulle flasque et fragile.

4-3) Immunopathologie:

Le diagnostic positif d'une DBAI repose sur l'examen en IFD, d'une biopsie cutanée (ou de muqueuse externe) péri-bulleuse qui démontrent la présence de dépôts d'IgG, d'IgA et/ou de C3, in vivo.

Ces dépôts peuvent être localisés :

- Le long de la JDE dans les DBAI sous-épidermiques, avec un aspect linéaire.
- Sur la membrane kératinocytaire lors des DBAI intra-épidermiques (Pemphigus vulgaire), avec un aspect en maille de filet.
- Au sommet des papilles dermiques lors de la dermatite herpétiforme, d'aspect granuleux.

L'IFD est complétée par un:

- Examen du sérum en IFI à la recherche d'auto-AC circulants anti-épiderme (anticorps anti-JDE, anticorps anti-membrane des kératinocytes) ;
- Examen du sérum en immunotransfert ou ELISA permettant de caractériser les auto-AC.

5) Diagnostic différentiel:

5-1) D'une dermatose bulleuse:

La bulle doit être distinguée:

- de la vésicule, de plus petite taille (1 à 2 mm de diamètre) ;
- de la pustule dont le contenu est purulent.

Cependant, certaines dermatoses bulleuses telles que la dermatite herpétiforme ou encore la pemphigoïde bulleuse peuvent très bien s'associer à des vésicules.

Toutefois des formes bulleuses de dermatoses vésiculeuses peuvent très bien exister:

- L'herpès, le zona (formation de bulles par coalescence de vésicules) ;
- Les vascularites nécrotico-bulleuses (bulles par nécrose de l'épiderme).

Il faut distinguer les érosions post-bulleuses d'autres érosions ou ulcérations primitives (chancre, aphtes), particulièrement au niveau muqueuses buccales et génitales.

5-2) D'une maladie bulleuse non auto-immune:

Elles peuvent être écartées d'après l'aspect clinique, l'évolution et notamment la négativité des examens immuno-pathologiques, essentiellement l'IFD de la peau.

Chez l'enfant, on élimine :

- Une épidermolyse bulleuse héréditaire
- Une épidermolyse staphylococcique.

B) Epidermolyses bulleuses héréditaires

1) Introduction

Les épidermolyses bulleuses héréditaires sont des génodermatoses rares, autosomiques dominantes ou récessives, impliquant les protéines de la JDE, aboutissant ainsi à la formation de bulles et d'érosions cutanées et muqueuses.

Ainsi, selon le siège du clivage dans la membrane basale, on distingue les épidermolyses bulleuses simples, jonctionnelles et dystrophiques, chacune de ces formes comportant plusieurs sous-types de gravité variable.

Cliniquement, elles se manifestent par une fragilité cutanée extrême aboutissant à la formation de bulles et érosions post-bulleuses disséminées.

L'atteinte muqueuse buccale et œsophagienne est plus ou moins sévère suivant les types, avec parfois un important retentissement nutritionnel et un véritable retard staturo-pondéral.

Concernant quelques sous-types il existe une certaine amélioration avec l'âge, alors que dans les formes les plus graves, les pronostics fonctionnel ainsi que vital peuvent être mis en jeu plus ou moins à long terme à cause de nombreuses complications nutritionnelles, infectieuses ou encore de dégénérescence carcinomateuse.

La prise en charge médicale et psychosociale doit être assurée par une équipe multidisciplinaire.

Un diagnostic prénatal est possible, notamment dans les formes les plus sévères (20).

2) Classification

Il est essentiel de connaître les molécules d'ancrage de la MB pour comprendre le fonctionnement des différentes formes d'EBH et savoir comment les classer (94).

La classification actuelle de l'EBH se fait en 4 groupes et divers sous-groupes, avec la molécule d'ancrage déficiente.

Pour le type simple, le clivage se fait dans la couche basale ; pour le type jonctionnel, il se fait dans la LL de la MB, et pour le type dystrophique, il se fait sous la LD.

Un 4e groupe a été récemment ajouté, le syndrome de Kindler, pour lequel le clivage se fait à des niveaux variables, parfois dans un seul et même prélèvement.

La gravité du sous-type est intimement liée au niveau de clivage (l'atteinte est d'autant plus grave qu'il est profond) ainsi que du type de mutation et, par conséquent, de l'absence (forme sévère) ou du degré de dysfonctionnement (formes moins sévères) de la protéine mentionnée (95).

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

Tableau IV: Classification récente des EBH et leurs caractéristiques ultra-structurales (20)

3) Épidémiologie

Il faut préciser que la prévalence et l'incidence des EBH restent encore mal déterminées, elles demeurent des pathologies assez rares.

Quelques chiffres sont cependant disponibles: En Irlande du Nord, l'incidence serait de 1,4/106 /an et la prévalence de 32/106 (96).

En Écosse, la prévalence serait plus importante, de 49/106 (97).

Aux États-Unis, il y aurait environ 50 000 cas d'EB connus, et l'incidence serait de 1/50 000 naissances en Scandinavie et en Croatie. On ignore si ces chiffres varient selon l'ethnie (98).

4) Moyens diagnostiques sur biopsie cutanée (23,99-101)

Devant toute éruption bulleuse néonatale faisant suspecter une EBH, l'examen clinique est, en règle générale, insuffisant pour déterminer le sous-type.

Pourtant, établir un diagnostic précis est urgent afin de pouvoir guider la prise en charge et expliquer aux parents le pronostic de la maladie.

4-1) Analyse en microscopie optique

L'examen en MO d'un toit de bulle en congélation ou d'une biopsie cutanée est insuffisant, notamment dans la détermination précise du niveau de clivage.

Sa seule utilité est de contribuer au diagnostic différentiel avec d'autres étiologies bulleuses (processus infectieux comme l'impétigo bulleux ou l'épidermolyse staphylococcique, autre génodermatose à expression bulleuse à la naissance comme l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse).

4-2) Immunohistochimie

Les techniques d'immunohistochimie sur coupes congelées utilisent un AC anti-BP230 et un AC anti-collagène IV, en effet, elles peuvent aider à préciser le niveau de clivage en repérant le plancher et le toit de la bulle.

Des analyses immunohistochimiques plus complètes sont nécessaires au diagnostic du sous-type d'EBH, elles donnent plus de renseignements sur le défaut moléculaire, notamment dans les EBJ et les EBD

- Dans le groupe des EBJ, l'emploi d'un AC anti-laminine 5 comme le GB3 permet d'avancer dans la recherche du sous-type. Le GB3 reconnaît la chaîne c2 de la laminine 5. Un déficit en chaîne a3 ou b3, comme cela est le cas dans la plupart des formes Herlitz, déstabilise les hétéro-dimères de laminine 5 et cache ainsi l'épitope reconnu par le GB3, rendant le marquage très faible ou nul dans cette forme.

Le développement d'AC plus spécifiques de chacune des trois chaînes de la laminine (SE85 pour la chaîne a3, K140 pour la chaîne b3 et SE144 pour la chaîne c2) permet de s'orienter sur celle qui porte la mutation (102).

Dans le sous-type EBJ avec atrésie pylorique, le marquage par le GB3 est normal ; en revanche, l'utilisation d'un AC dirigé contre l'une des deux sous-unités de l'intégrine a6b4 montre un marquage faible, voire nul, selon le type de la mutation (23,99-101).

Dans la forme GABEB, le gène muté étant souvent celui codant pour la BP180, le marquage avec un AC anti-BP180 sera faible ou nul, alors qu'il sera normal avec le GB3, cependant, quelques patients atteints de GABEB ont un déficit en laminine 5 et non en BP180, expliquant un marquage anti-laminine 5 réduit et un marquage anti-BP180 normal (99).

- Dans le cas des EBD, le gène muté est celui codant le collagène VII, quel que soit le sous-type, même si le type de mutation varie, entre les formes dominantes et les formes récessives. Un des AC anti-collagène VII les plus utilisés est le LH7.2, reconnaissant la portion N-terminale du collagène VII (103). Dans les formes dominantes d'EBD, le marquage est normal, linéaire, le long de la MB.

Dans les formes récessives, au contraire, il est absent ou simplement réduit selon le caractère généralisé ou localisé de la maladie.

Dans l'EBH transitoire du nouveau-né, l'utilisation de l'AC LH7.2 révèle un marquage granuleux intra-épidermique particulier, correspondant aux constatations de la ME (100).

4-3) Analyse en microscopie électronique

L'analyse ultra-structurale en ME permet en plus de la situation précise du niveau de clivage, le repérage de diverses anomalies morphologiques des filaments intermédiaires, des hémidesmosomes ainsi que des fibrilles d'ancrage, cependant, cet examen est de réalisation complexe et nécessite la collaboration d'un examinateur entraîné.

Dans les formes généralisées d'EBH, la biopsie peut se faire en n'importe quel endroit du tégument, alors qu'elle doit porter sur une zone directement péri-lésionnelle dans les formes localisées ou inversées.

En pratique, on réalise donc trois biopsies : une pour MO, une pour ME et une pour étude immunohistochimique.

5) Manifestations cliniques

5-1) EBS

5-1-1) EBS Weber Cockayne

Cette forme d'EBS apparaît dans environ 10,75 naissances / million.

Leurs manifestations ont lieu principalement l'été et au cours de traumatismes. Elles touchent principalement les paumes et les plantes, où elles peuvent être particulièrement douloureuses et gêner l'apprentissage de la marche, elles apparaissent généralement après l'âge d'un an (104).

La cavité buccale est en général respectée, et il n'y a pas d'anomalies des cheveux, dentaires ou unguéales (105).

5-1-2) EBS Koebner

Elle commence à la naissance ou dans la première année.

Les lésions bulleuses affectent tout aussi bien les extrémités que le reste du tégument (les jambes, le dos, le cou...). La cicatrisation se fait en totalité comme dans la forme de Weber-Cockayne.

L'atteinte des ongles est exceptionnelle.

Il n'y a pas d'atteinte muqueuse orale, dentaire ou du scalp (105).

5-1-3) EBS Dowling-Meara

Connue également sous le nom d'EBS herpétiforme, est le sous-type d'EBS le plus grave et le plus douloureux, elle commence dès la naissance, les bulles et érosions peuvent être généralisées, parfois hémorragiques et touchent la cavité buccale, le larynx (voix rauque) et rarement l'œsophage (105).

Au niveau de la cavité buccale, les lésions sont le plus souvent à type d'érosions post-bulleuses pouvant l'intéresser en totalité (44), les dents sont normales.

Les lésions dermatologiques se groupent parfois suivant un aspect qui fait penser à la dermatite herpétiforme et possèdent une aréole inflammatoire circonscrite. Les plis et le menton sont des sites topographiques de prédilection (105).

Il existe toutefois une atteinte spécifique des ongles (perte unguéale à cause du décollement bulleux suivie d'une repousse normale) ou non (onychodystrophie dans les suites de traumatismes répétés ou bien d'inflammation chronique).



Figure 22: EBS type Dowling-Meara, avec des bulles et érosions post-bulleuses à disposition arciforme au niveau du menton (20)

5-1-4) EBS avec pigmentation mouchetée

Entité rapportée uniquement dans quelques familles, elle associe les caractéristiques cliniques suivantes : fragilité cutanée, hyperpigmentation maculeuse diffuse, kératodermie palmo-plantaire et dystrophie unguéale (106,107).

Les bulles apparaissent dès la naissance, sont souvent hémorragiques, se produisent comme dans les autres sous-types d'EBS spontanément ou au moindre traumatisme et sont aggravées par la chaleur.

L'atteinte de la muqueuse orale est présente dans la période périnatale et des caries dentaires sont possibles (105).

5-1-5) EBS avec dystrophie musculaire

Elle est liée à un déficit en plectine, protéine de la plaque hémi-desmosomale présente tant dans la MB épidermique que dans les sarcolemmes et les sarcomères des muscles.

Les bulles apparaissent à la naissance ou peu après, sont généralisées ou ne touchent que les extrémités et cicatrisent souvent de façon atrophique ou dystrophique.

Les érosions post-bulleuses buccales avec caries dentaires et des déformations unguéales sont fréquentes.

La faiblesse musculaire apparaît dans l'enfance ou à l'âge adulte, s'aggrave progressivement et finit par empêcher la marche au bout de quelques années (108).

5-1-6) EBS superficielle

Elle se manifeste dès la naissance ou plus tard par des bulles et érosions généralisées ou prédominant aux extrémités, évoluant vers des cicatrices atrophiques et des grains de milium. L'atteinte des muqueuses buccale et conjonctivale est fréquente. Le clivage est sous-corné (109).

NB: A noter que dans toutes les formes cliniques de l'EBS, l'atteinte de la cavité buccale est caractérisée comme suit: La langue apparaît décapillée et peut comporter des cicatrices, les bulles apparaissent précocement, parfois déclenchées par la tétée, puis elles s'effondrent pour laisser des ulcérations superficielles qui vont guérir, laissant parfois des cicatrices; des grains de milium intrabuccaux ont été décrits dans le syndrome d'Ehlers-Danlos (44).

5-2) EBJ

5-2-1) **Forme Herlitz**

Liée à une absence de laminine 5, elle se présente dès la naissance par des bulles et érosions diffuses, touchant l'ensemble du tégument, la muqueuse buccale, le tractus digestif, le larynx, parfois les voies urinaires.

La chronicité des plaies cutanées ainsi que l'atteinte buccale et digestive sont responsables de surinfections, d'une anémie sévère et d'un important retard de croissance staturo-pondéral.

Le pronostic est donc catastrophique, le décès survenant habituellement au bout de quelques semaines ou mois.

L'atteinte laryngée, révélée par un stridor, peut également menacer le pronostic à très court terme.

Chez les enfants survivants (10 %), il y a une évolution des lésions cutanées vers des cicatrices atrophiques, avec un aspect végétant granulomateux assez caractéristique, prédomine autour du nez et de la bouche mais pouvant aussi toucher la muqueuse oculaire et le larynx.

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

Il y a également hypoplasie de l'émail dentaire avec une fréquence élevée des caries (105).



Figure 23: EBH type Herlitz chez un nouveau-né d'une semaine, montrant un large décollement cutané laissant le derme à nu (44)



Figure 24: EBJ type Herlitz montrant des ulcérations post-bulleuses de la muqueuse buccale, dont l'extension se favorise par la succion (44)

5-2-2) Epidermolyse bulleuse généralisée bénigne atrophique (GABEB)

Liée à une mutation du gène codant pour la BP180 (les formes secondaires en rapport avec une anomalie de la laminine 5 sont très rares), elle se manifeste dès la période néonatale par des bulles généralisées s'améliorant avec l'âge.

L'atteinte muqueuse est sévère chez le petit enfant et touche l'ensemble des muqueuses (nasale, buccale, anale, conjonctivale).

Elle peut se compliquer d'une sténose laryngée ou exceptionnellement œsophagienne.

Les ongles sont anonychiques et les dents présentent des anomalies de l'émail et des caries (110).

5-2-3) EBJ avec atrésie pylorique

Elle se manifeste par des lésions aussi graves que la forme Herlitz, auxquelles s'associe une atrésie du pylore qui est une forme particulière, d'autant plus que l'anomalie moléculaire touche dans cette forme l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ et non la laminine 5.

Un hydramnios, une malposition du gros orteil, une aplasie cutanée et une dilatation gastrique sont des signes évocateurs détectables en échographie anténatale (111).

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

Sa correction chirurgicale est possible mais doit être mûrement réfléchie compte tenu du pronostic catastrophique de la maladie, la majorité des enfants décèdent avant l'âge d'1 an des suites des surinfections cutanées et des complications viscérales de la maladie (112).

5-2-4) EBJ inversée

Elle se manifeste par la présence de bulles et d'érosions au niveau des plis axillaires et inguinaux qui apparaissent en période néonatale ou plus tard.

Le cuir chevelu est normal. Les ongles sont dystrophiques ou absents et les dents dysplasiques.

L'atteinte de la muqueuse buccale est fréquente, avec également des bulles et érosions buccales post-bulleuses, celle du tractus digestif beaucoup plus rare (105).

5-2-5) EBJ acrale

Les lésions bulleuses et érosives prédominent aux extrémités et dans la région pré-tibiale,

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

L'atteinte des muqueuses buccale et nasale est habituelle (105).

5-2-6) EBJ à début tardif

Elle apparaît progressivement dans l'enfance et touche les extrémités, les coudes et les genoux, l'évolution des lésions est identique à la forme précédente.

Les ongles sont dystrophiques ou absents, avec possibilité de contractures digitales ultérieures, l'émail dentaire est, par ailleurs, hypoplasique et les cheveux sont normaux.

L'atteinte de la muqueuse buccale est fréquente avec des érosions post-bulleuses, une hypoacousie est souvent notée (105).

5-3) EBD

5-3-1) EBD récessive Hallopeau-Siemens

C'est la forme d'EBD la plus grave. Elle est caractérisée par une fragilité cutanée extrême.

Les manifestations cliniques dès la période néonatale sont des bulles et érosions diffuses, souvent hémorragiques, touchant tout le tégument, avec une absence d'ongles.

Au niveau des membres, la cicatrisation dystrophique aboutit à la formation de contractures en flexion et à des syndactylies complètes (mains en moufles).

La muqueuse buccale est sévèrement touchée, avec des bulles et des érosions post-bulleuses, dont la cicatrisation conduit à une microstomie et une ankyloglossie, il existe fréquemment une atteinte œsophagienne haute caractérisée par des sténoses étagées de l'œsophage cervical, ainsi qu'une atteinte anale.

L'atteinte de la muqueuse oculaire se complique de pannus conjonctivaux, de kératites et d'ulcérations cornéennes (105).

A long terme, des carcinomes épidermoïdes cutanés peuvent apparaître survenant souvent chez l'adulte jeune à partir des érosions cutanées chroniques.

On estime que la survenue d'un carcinome épidermoïde menace un patient atteint d'EBD récessive sur deux à l'âge de 40 ans (112).

Le pronostic vital est engagé à 5 ans dans la plupart des cas car, malgré leur bonne différenciation histologique, ces carcinomes épidermoïdes métastasent facilement (113).

Les restrictions alimentaires dues aux atteintes buccale et œsophagienne, ainsi que les pertes cutanées accrues engendrent l'apparition rapide d'une anémie ferriprive et inflammatoire profonde et un important retard de croissance staturo-pondéral et parfois un retard pubertaire.

Les carences protéiques et vitaminiques sont multiples et profondes.

Le syndrome inflammatoire chronique expose au développement à bas bruit d'une amylose AA qui menace le pronostic vital par le biais d'une atteinte rénale sévère (114).

5-3-2) EBD récessive non Hallopeau-Siemens

Sur le plan cutané, elle se manifeste par des lésions bulleuses et érosives diffuses dès la naissance, évoluant vers des cicatrices dystrophiques.

Il n'y a pas ou peu d'atteinte buccale (bulles et érosions sont très peu fréquentes) et l'œsophage est intact. Il n'y a donc pas de retard staturopondéral et pas d'anémie (105).

Il existe tous les stades de gravité entre la forme d'Hallopeau-Siemens et les formes mineures, représentées par des atteintes cutanées et œsophagiennes pouvant retentir sur le développement staturo-pondéral (20).

5-3-3) EBD dominante

Elle ressemble phénotypiquement à la forme précédente.

La fragilité cutanée diminue également avec l'âge.

Il n'y a en général pas d'atteinte buccale mais une atteinte œsophagienne est possible (105).

Dans certains cas, cette forme dominante est marquée par la survenue de papules blanchâtres à n'importe quel endroit du tégument (forme anciennement appelée « albopapuloïde »). En fait, la survenue de lésions albopapuloïdes de petite taille et en petit nombre peut être observée dans d'autres sous-types d'EBD (115).

5-3-4) EBD transitoire du nouveau-né

Elle est caractérisée par la survenue de bulles dès la naissance, limitées aux zones de friction, d'évolution spontanément favorable en quelques mois ou années.

Elle correspond à une anomalie ultrastructurale des fibrilles d'ancrage et à une rétention intra-kératinocytaire transitoire de collagène (116,117).

5-3-5) EBD localisée

- Forme acrale (transmission dominante): L'apparition des bulles a lieu dès la petite enfance, siégeant aux extrémités. Il n'y a pas d'atteinte de la muqueuse buccale.
- Forme pré-tibiale (transmission dominante): Les lésions siègent à la face antérieure des jambes et sur le dos des pieds. Il n'y a pas d'atteinte de la muqueuse buccale.
- Forme inversée (transmission récessive): Les lésions érosives siègent dans le cou et les plis. Contrairement aux 2 formes dernières, il y a une possible atteinte du scalp.

Une atteinte buccale sévère est habituelle, compliquée d'ankyloglossie.

L'émail dentaire peut être anormal et il peut y avoir des caries, également l'œsophage peut être sténosé.

- Forme centripète (transmission récessive): Les lésions acrales apparaissent dès la naissance avec une évolution de manière centripète caractéristique.

Il n'y a pas d'atteinte muqueuse et pas de sténose œsophagienne (105).

6) Diagnostic anténatal

Les connaissances actuelles dans la génétique des EBH rendent le diagnostic prénatal techniquement possible dans toutes les formes d'EBH. Le diagnostic est proposé pour les formes sévères d'EBH à transmission récessive, en l'occurrence l'EBJ létale d'Herlitz, l'EBJ avec atrésie pylorique et l'EBD récessive d'Hallopeau-Siemens.

6-1) Biopsie de peau fœtale

En pratique courante elle n'est plus d'actualité, excepté dans certains cas vus à un âge gestationnel tardif. La biopsie est effectuée à 18 ou 19 semaines d'aménorrhée.

Les prélèvements sont analysés en ME et en immunohistochimie avec des anticorps spécifiques.

Dans le même temps, on recueille 5 à 10 ml de liquide amniotique qui peut contenir des fragments épidermiques exfoliés par des décollements spontanés in utero, ce liquide amniotique est analysé en ME (118).

6-2) Biologie moléculaire sur biopsies de villosités choriales

L'avantage de cette méthode est sa possible réalisation à un stade de grossesse beaucoup plus précoce, puisqu'elle peut être pratiquée aux alentours de 8-10 SA.

On peut également analyser les cellules du liquide amniotique recueillies par amniocentèse à 13 SA.

Enfin, on peut effectuer les analyses moléculaires sur prélèvement de sang veineux fœtal obtenu par ponction de la veine ombilicale.

Pour déterminer le statut génétique des parents dans les familles porteuses d'un trait récessif, les analyses moléculaires sont effectuées sur le sang périphérique ou sur les cellules jugales obtenues par grattage.

Les études génétiques reposent alors sur la recherche directe de la mutation du gène en cause ou sur sa recherche indirecte par microsatellites (119).

6-3) Diagnostic pré-implantatoire

Il est actuellement théoriquement possible d'effectuer un diagnostic pré-implantatoire au cours d'une procédure de fécondation in vitro, avec tous les aléas que représente celle-ci.

Au troisième jour, lorsque l'embryon atteint le stade six-dix cellules, on extrait prudemment une ou deux cellules pour l'analyse génétique.

La confirmation du phénotype normal peut être ultérieurement réalisée sur des biopsies de villosités choriales (120).

6-4) Diagnostic sur les cellules fœtales circulantes

La présence de différents types de cellules fœtales circulantes dans le sang maternel a été démontrée. Parmi ces cellules, les érythrocytes nucléés sont abondants et peuvent être isolés du sang maternel par gradients de densité vers 8-11 SA.

Lorsque le fœtus est un garçon, l'identification du chromosome Y permet d'être sûr que la cellule isolée est bien d'origine fœtale. La certitude est plus difficile à obtenir lorsque le fœtus est une fille.

Une fois les érythrocytes fœtaux isolés, le diagnostic prénatal peut être alors théoriquement effectué sur une cellule fœtale unique.

On peut penser que cette technique non invasive se développera dans le futur pour le diagnostic anténatal des génodermatoses (121).

6-5) Autres méthodes

L'échographie anténatale peut détecter certains signes pertinents tels que l'aplasie cutanée, la malposition des gros orteils, les oreilles anormales, la dilatation gastrique avec hydramnios, les malformations rénales, ce sont des anomalies pouvant s'associer à une EBJ avec atrésie pylorique (112).

L'élévation anormale du taux d'alphafœtoprotéine et la présence d'acétylcholinestérase dans le liquide amniotique, en l'absence d'anomalie du tube neural, sont des marqueurs suggestifs d'EB, quel que soit son sous-type, et nécessite alors des explorations complémentaires telle qu'une biopsie de la peau fœtale (122,123).

7) Diagnostics différentiels

- Bulles de succion
- Toxidermie bulleuse
- Brûlures thermiques ou chimiques
- Impétigo vésiculo-bulleux, épidermolyse staphylococcique aigüe, syphilis congénitale, herpès néonatal

- DBAI néonatales
- Génodermatoses sans contexte familial (117).

8) Evolution et pronostic

Dans les principaux sous-types d'EBS, la pathologie s'améliore fréquemment avec le temps, mais la prédominance distale des lésions bulleuses, ainsi que l'apparition d'une kératodermie palmo-plantaire avec cals plantaires, peuvent être très douloureux et, chez le petit enfant, retarder l'apprentissage de la marche (20).

Concernant les EBJ, le pronostic est sévère pour la forme Herlitz et la forme avec atrésie pylorique, le décès peut survenir en quelques mois seulement (124).

Dans la GABEB et les formes localisées, il est nettement meilleur mais nécessite des soins cutanés lourds et une prise en charge multidisciplinaire (20).

Concernant les EBD, le pronostic dépend principalement du sous-type.

La forme de Hallopeau-Siemens a le plus mauvais pronostic: Le retard staturopondéral, les carences vitaminiques, les complications infectieuses, l'amylose AA et les carcinomes épidermoïdes cutanés menacent le pronostic vital à plus ou moins long terme.

Cependant, les progrès de la prise en charge dermatologique, nutritionnelle et carcinologique ont permis d'améliorer l'espérance de vie de ces patients. La paternité et la maternité sont parfois possibles, avec accouchement par césarienne ou voie basse (20).

Dans les formes dominantes d'EBD, bien que plus rare que dans les formes récessives, la dégénérescence des lésions cutanées en carcinomes épidermoïdes est possible. Tout comme dans les formes récessives, l'agressivité de ces carcinomes est grande (113).

C) Malformations lymphatiques

1) Introduction

Les malformations lymphatiques kystiques (MLK) résultent d'anomalies du développement lymphatique, et sont constituées de vaisseaux anormaux et de dilatations kystiques, morphologiquement variés : elles peuvent être macrokystiques, microkystiques ou mixtes.

Ces malformations affectent le tissu cutané, muqueux et/ou les tissus sous-jacents — on les qualifie alors de MLK superficielles (MLKS) — ou touchent des organes et sont dites alors profondes.

Dans la classification de l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) mise à jour en 2014, les malformations lymphatiques font partie des malformations vasculaires à flux lent, et peuvent être simples, combinées à d'autres MV, tronculaires, ou être associées à d'autres anomalies (125,126).

2) Epidémiologie

Les ML sont des anomalies rares et leur incidence est difficile à évaluer (125).

3) Etiopathogénie

Le système lymphatique représente un large système composé de vaisseaux lymphatiques liés à des organes lymphoïdes, il est primordial pour le maintien de l'homéostasie tissulaire, il absorbe en effet les macromolécules du secteur interstitiel, collectant les lipides et les vitamines liposolubles provenant de l'intestin, et transportant des cellules immunitaires.

Le développement embryonnaire des vaisseaux lymphatiques nécessite la différenciation de cellules endothéliales veineuses en cellules endothéliales lymphatiques qui commenceront à exprimer LYVE-1, sous l'influence de plusieurs facteurs de croissance dont Prox-1, Sox-18 et Coup-TFII [127-129].

Ces cellules migrent ensuite et se multiplient dans le mésenchyme avoisinant pour former les sacs lymphatiques primaires qui, par expansion, formeront la vascularisation lymphatique primitive arborescente, sous l'action de la voie de signalisation VEGFC/VEGFR-3 (125).

Des mutations somatiques activatrices de PIK3CA (codant pour la sous-unité catalytique de la kinase PI3K) ont été trouvées dans certaines MLK isolées ou syndromiques. Elles perturbent la voie de signalisation cellulaire PI3K/AKT/mTOR, impliquée dans l'angiogenèse et la lymphangiogenèse.

La présence de mutations sur ces voies de signalisation est probablement à l'origine de perturbations de la lymphangiogenèse aboutissant au développement des MLK (130-132).

4) Clinique

La présentation des MLKS dépend de leur type clinique (macrokystique, microkystique ou mixte), de l'âge de découverte, de leur localisation, de l'importance de l'atteinte et des anomalies associées.

Les sièges les plus fréquents de ces malformations sont: cervical, axillaire et latéro-thoracique.

La langue peut être le siège de MLKS microkystiques, ce qui doit faire rechercher par IRM une atteinte macrokystique associée du plancher buccal (133,134).

4-1) Malformations lymphatiques superficielles macrokystiques

Elles se présentent classiquement comme des masses sous-cutanées fermes ou dépressibles, rondes ou lobulées, de plusieurs centimètres, sous une peau d'aspect normal.

Elles peuvent comprimer les tissus adjacents, ce qui est particulièrement grave en cas d'atteinte du plancher buccal ou d'atteinte cervicale comprimant l'axe laryngo-trachéal, forme que l'on peut observer chez le nouveau-né (135).

En cas d'atteinte de la cavité buccale, elles se présentent sous formes de bulles groupées en placards irréguliers ou en bouquets contenant un liquide clair (lymphe) ou rouge (sang et lymphe), et intéressant le plus souvent les 2/3 antérieurs de la langue mobile (44).

Les MLKS sont généralement indolores, sauf quand elles sont en poussée inflammatoire, ce qui peut survenir plus ou moins souvent au cours de la vie, dans ce cas, elles augmentent de volume, peuvent devenir chaudes et s'associer à de la fièvre.

Ces phénomènes induisent des remaniements inflammatoires et une fibrose, qui expliquent vraisemblablement que sur le long terme, les MLKS macrokystiques peuvent régresser spontanément (133).



Figure 25: MLKS macrokystique du plancher buccal chez un nouveau-né (125)

4-2) Malformations lymphatiques superficielles microkystiques

Elles se composent de microkystes millimétriques. Sur la peau et dans les muqueuses, linguales notamment, elles se présentent comme des vésicules ou bulles translucides ou hémorragiques, dispersées ou regroupées, sur une peau normale ou angiomateuse.

Quand elles sont plus profondes, elles forment une masse sous-cutanée mal délimitée : une imagerie est alors indispensable pour faire le diagnostic.

Les lésions peuvent être présentes dès la petite enfance ou apparaître plus tardivement. Leur évolution spontanée va généralement vers l'aggravation progressive, ce qui n'est pas le cas des MLKS macrokystiques (135).



Figure 26: MLKS microkystique linguale (135)

4-3) Malformations lymphatiques mixtes

Les MLKS peuvent être mixtes (macro- et microkystiques).

Face à une masse sous-cutanée évocatrice de MLKS, seule l'imagerie complémentaire, en particulier l'IRM permet d'en affirmer le caractère microkystique pur ou mixte (136).

NB: La ML peut soudainement augmenter de volume en cas de saignement intrakystique, secondaire ou non à un traumatisme local et se manifestera par une coloration cutanée bleutée et une palpation plus ferme. Une maladie infectieuse de l'enfant (grippe et angine, par exemple) ou de la lésion elle-même peut également engendrer une augmentation de volume.

Dans ce cas, la lésion présentera tous les signes d'un abcès à savoir chaleur, rougeur et douleur (137).

Les localisations linguale et du plancher buccal peuvent être responsables de macroglossie, de difficultés respiratoires, d'alimentation et d'élocution, ainsi que de troubles de la croissance faciale provoquant des déformations (135).

5) Examens complémentaires

Ils permettent d'affirmer le diagnostic de MLKS, et d'en préciser le type clinique et l'extension (135).

5-1) Echographie couplée au Doppler

Examen de dépistage ; l'échographie confirme la nature kystique de la lésion, le Doppler montre qu'elle est hémodynamiquement à flux lent. L'aspect échographique typique est celui d'une masse multiloculée (la taille des cavités kystiques détermine alors la forme micro ou macrokystique), comportant des septa d'épaisseur variable, associés parfois à un contingent tissulaire solide échogène de nature lymphatique (134,138).

Les kystes sont souvent anéchogènes, leur contenu peut toutefois être hypoéchogène ou hétérogène, avec des niveaux en cas de saignement ou d'infection.

Les échographies anténatales, surtout à partir de la 22 SA, peuvent dépister des MLKS de taille moyenne ou grande. Elles prennent l'aspect de poches liquidiennes multiloculées (135).

5-2) IRM

Elle sert à affirmer le caractère microkystique, macrokystique ou mixte de la lésion, son importance et son extension, notamment en profondeur.

L'IRM est donc l'examen de prédilection, à prescrire face à quasiment toute MKLS, elle a pour avantage d'être non irradiante, mais nécessite d'être immobile pour éviter les anomalies de signal ; elle est souvent réalisée sous sédation chez l'enfant de moins de 6 ans.

Les séquences à privilégier sont celles en T2 avec suppression de graisse, montrant un hypersignal homogène des structures lymphatiques (134,138).

L'injection de gadolinium, qui rehausse les parois des poches lymphatiques, n'est habituellement pas nécessaire si la clinique est évocatrice (135).

5-3) Ponction avec étude du liquide

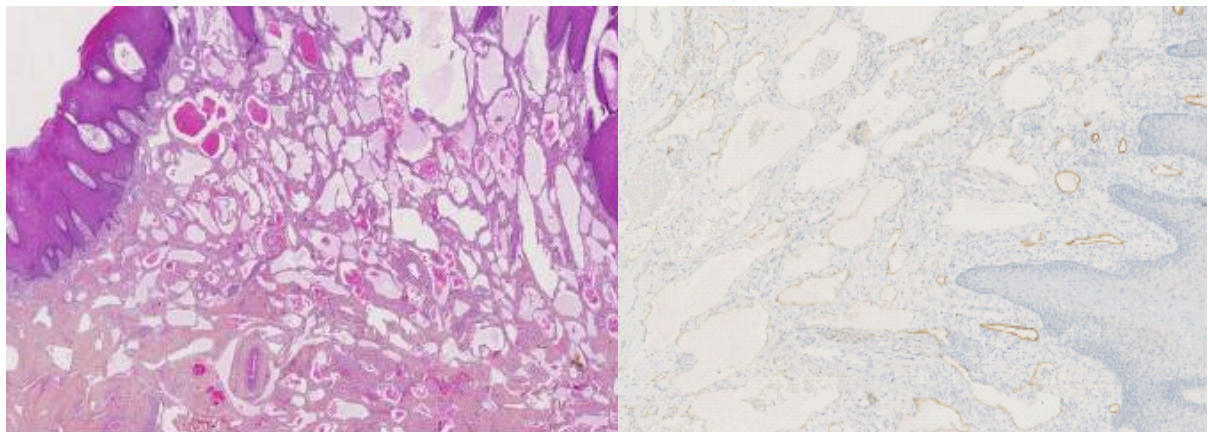
Elle peut être réalisée en cas de doute diagnostique ou en préalable à une sclérose.

La couleur du liquide (jaune-orangé ou rouge-orangé), son caractère incoagulable fournissent une première information sur la nature lymphatique du liquide. Elle peut être complétée par une étude cytologique (135).

5-4) Examen histopathologique

L'examen histopathologique des MLKS montre des cavités vasculaires ectasiques, situées dans le derme superficiel et moyen, qui sont tapissées par des cellules endothéliales régulières (marquées par le CD31 comme tout endothélium vasculaire et par le D2-40), accompagnées par des fibroblastes et par des fibres musculaires lisses.

L'endothélium lymphatique exprime principalement la podoplanine, LYVE-1 et VEGFR-3 (139).



Figures 27 (A et B): Examen histopathologique d'une ML microkystique: cavités ectasiques dermiques bordées par un endothélium lymphatiques (139)

***Bulles buccales
chroniques acquises***

DBAI Intra-épidermique

A) Pemphigus

1) Introduction

Le pemphigus vulgaire correspond à une DBAI, qui se définit par la production d'auto-AC dirigés contre les systèmes de jonction inter-kératinocytaires.

Exceptionnellement, il peut être associé à d'autres maladies auto-immunes pouvant alors s'intégrer dans le cadre d'un syndrome auto-immun multiple (140).

C'est une maladie chronique pouvant mettre en jeu le pronostic vital (141).

On distingue trois formes anatomo-cliniques de pemphigus :

- Le Pemphigus vulgaire, caractérisé par une atteinte muqueuse exclusive ou cutanéomuqueuse.
- Le pemphigus superficiel, caractérisé par une atteinte cutanée exclusive.
- Le pemphigus paranéoplasique (93).

Le traitement repose essentiellement sur la corticothérapie générale.

Dans certains cas, l'obtention d'une rémission est plus problématique, malgré la corticothérapie générale et le recours à des traitements immunosuppresseurs ou immuno-modulateurs s'avère nécessaire (140).

2) Epidémiologie

Il s'agit d'une affection qui touche habituellement des sujets entre 40 et 60 ans, elle est exceptionnelle chez l'enfant sans prédominance de sexe [141].

Son incidence annuelle varie d'un à 16 cas par million d'habitants [142]

Il existe des gènes de susceptibilité (Ag du CMH classe II) responsables d'une fréquence de la maladie nettement plus élevée dans certaines populations comme chez les Juifs ashkénazes et au Japon, bien que la pathologie ne soit pas héréditaire.

Une forme endémique de pemphigus superficiel a été décrite dans plusieurs régions du monde: le folgo selvagem au Brésil et en Colombie, et le pemphigus tunisien et du Maghreb. (93-143)

3) Etiopathogénie

Les deux principaux antigènes cibles au cours du pemphigus sont deux composants transmembranaires des desmosomes appartenant à la famille des cadhérines : la desmoglérine 1 (située à la partie supra-basale de l'épiderme) et la desmoglérine 3 (située au niveau de la couche basale de l'épiderme).

En cas d'atteinte muqueuse, la cible des auto-anticorps est surtout la desmoglérine 3; en cas d'atteinte cutanée, il s'agit essentiellement de la desmoglérine 1.

La synthèse par les lymphocytes B d'anticorps se fixant sur ces molécules d'adhésion inter-kératinocytaire perturbe les mécanismes d'adhésion intercellulaire et entraîne une perte de cohésion traduite cliniquement par la survenue d'une acantholyse [144].

Ces pemphigus sévissent avec une prévalence très augmentée dans des zones géographiques limitées chez des populations présentant des caractéristiques épidémiologiques et génétiques particulières, ces pemphigus endémiques font vraisemblablement intervenir des facteurs environnementaux qui ne peuvent induire la maladie que sur un terrain génétique de prédisposition (93,143).

4) Différentes formes de pemphigus

4-1) Pemphigus vulgaire

Le PV est la forme la plus fréquente de pemphigus, représentant plus de 70 % des cas (93).

La première phase de la maladie est insidieuse et l'expression clinique est souvent buccale. Les lésions bulleuses laissent place à des érosions post-bulleuses de topographie muqueuse, mais également cutanée. Les formes uniquement muqueuses peuvent être observées.

Les lésions bulleuses au niveau de la cavité buccale sont flasques et fugaces, à tel point qu'elles soient le plus souvent visualisées sous forme d'érosions à bords déchiquetés, dont le fond est rouge sombre, associées à des pseudomembranes et à des plages blanches péri-lésionnelles de leucoedème (œdème intra-épithélial).

Les muqueuses malpighiennes non kératinisées (le versant muqueux des lèvres, la face interne des joues, la muqueuse alvéolaire et le plancher lingual) sont plus souvent atteintes que la gencive et le palais dur.

Quand la gencive est affectée, les signes cliniques sont ceux d'une gingivite érosive (145-151).

L'atteinte de la muqueuse buccale peut gêner l'alimentation et être responsable d'un amaigrissement important en quelques semaines.

Des érosions œsophagiennes, laryngées, nasales, vaginales et rectales sont également possibles.

La surinfection herpétique peut aisément avoir lieu et doit être évoquée devant toute aggravation des lésions.

L'atteinte cutanée se caractérise par des bulles flaccides à contenu clair non prurigineuses situées en peau saine et des érosions post-bulleuses, il existe un signe de Nikolsky en peau péri-bulleuse (141).



Figure 28: Erosions fibrineuses touchant la muqueuse buccale chez une jeune fille de 4 ans (140)

4-2) Pemphigus superficiel

Le PS représente environ 20 % des cas, l'atteinte cutanée est isolée.

Dans une forme localisée, il peut mimer un lupus érythémateux ou une dermite séborrhéique.

En cas d'atteinte profuse, il peut conduire à une érythrodermie desquamative (141).

L'atteinte cutanée est liée à la production d'AC dirigés contre la desmogléine 1 responsable d'un clivage sous-corné en histologie (93).

4-3) Pemphigus paranéoplasique

Le PPN est une maladie rare caractérisée par un polymorphisme clinique associant des lésions de pemphigus, d'érythème polymorphe, de PB, ainsi que des lésions lichénoïdes.

Le versant muqueux externe des lèvres est généralement atteint, l'atteinte muqueuse est fréquemment grave, elle s'associe souvent à un état général altéré.

Les tumeurs associées au PPN sont avant tout des proliférations lymphoïdes : lymphome, thymome, tumeur de Castleman, leucémie lymphoïde chronique (141).

L'association à la tumeur de Castleman est un facteur de bon pronostic.

Toutefois, son pronostic reste globalement sombre, avec un taux de mortalité de 75 % (152).

5) Examens complémentaires

5-1) Analyse histologique

Dans le pemphigus, la fixation des AC anti-desmogléine sur les desmosomes entraîne une disjonction inter-kératinocytaire appelée acantholyse, responsable en histologie d'un clivage intra-épidermique.

Dans le cas particulier du PPN, l'histologie révèle souvent la présence de nécroses kératinocytaires associées aux signes classiques du pemphigus (93,153).

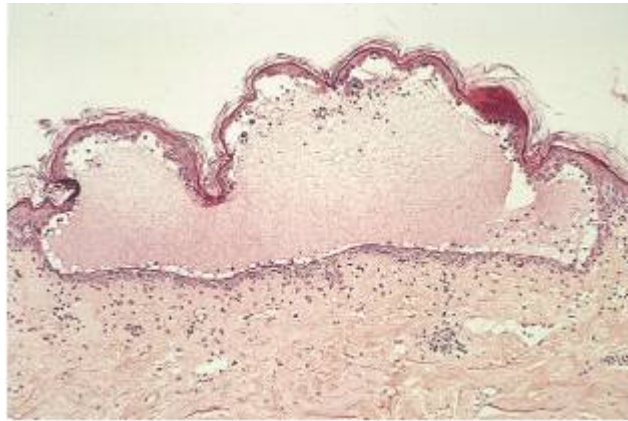


Figure 29: Biopsie cutanée de PV, mettant en évidence une bulle intra-épidermique par décollement supra-basal avec présence d'acantholyse (30)

5-2) IFD

L'IFD d'une biopsie réalisée en peau lésionnelle péri-bulleuse met en évidence des dépôts d'IgG à la surface des kératinocytes, donnant un aspect en « résille », ou en « maille de filet », marquage très caractéristique du PV (93,153).

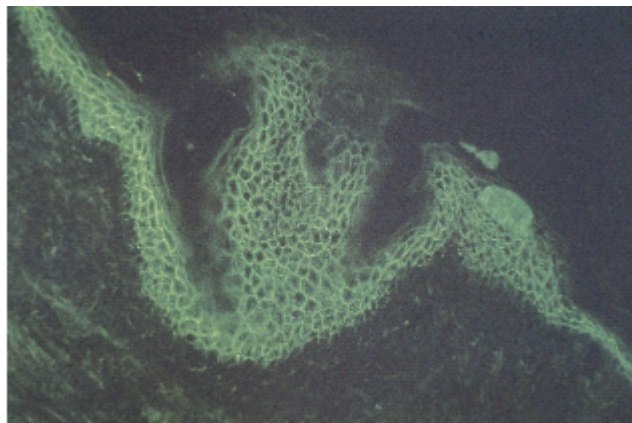


Figure 30: IFD cutanée de PV montrant des dépôts inter-kératinocytaires d'IgG (154)

5-3) IFI

Elle met en évidence d'AC anti-substance intercellulaire dont le titre est corrélé à l'activité de la maladie, elle demeure toutefois moins sensible que l'IFD (153).

Le profil immunologique des auto-AC est corrélé au phénotype clinique de la maladie : l'Elisa permet de détecter les AC anti-desmoglérine 1 (au cours du PS et des PV avec atteinte cutanée) et les AC anti-desmoglérine 3 qui sont spécifiques des atteintes muqueuses et ne sont détectés qu'au cours du PV et du PPN (155).

L'analyse sérique en immunoempreinte reconnaît des AC anti-plakines qui sont spécifiques du PPN (156).

6) Evolution

Le pronostic du pemphigus a été révolutionné par l'avènement des corticoïdes de synthèse dans les années 1950, faisant reculer la mortalité de 80 à 30 % (157).

La cicatrisation des lésions est assez lente, sa durée est variable de quelques semaines à plusieurs mois après introduction du traitement.

Cependant, la morbi-mortalité liée à la corticothérapie générale est notable (158-162).

DBAI Sous -épidermiques

A) Pemphigoïde bulleuse

1) Introduction

La pemphigoïde bulleuse est une DBAI communément rencontrée chez la personne âgée (90 % des malades ont plus de 70 ans). Chez l'enfant, il s'agit d'une affection rare, elle touche plus fréquemment les filles (163-166).

La PB juvénile se différencie de la PB du sujet âgé par une plus grande fréquence d'atteinte des muqueuses, constatée chez presque 50 % des patients de la série d'Oranje et al. (167) et chez 72 % des cas de celle de Nemeth et al. contre 10 à 40 % des cas chez l'adulte (168).

L'atteinte des mains et des pieds est également plus fréquente chez les nourrissons de moins d'un an (169).

L'atteinte muqueuse est quasi-exclusivement buccale quoique, chez l'enfant et plus particulièrement chez la fille, l'atteinte de la muqueuse génitale soit plus fréquente (170,171).

Devant toute éruption cutanée bulleuse de l'enfant, il est impératif d'évoquer la PB, particulièrement lors d'une atteinte palmo-plantaire, c'est une pathologie en effet bénigne, résolutive sous traitement, en moins d'un an en règle générale (169).

2) Epidémiologie

La PB est la DBAI la plus fréquente chez l'adulte, ce n'est toutefois pas le cas des enfants (172). La PB juvénile atteint fréquemment le sexe féminin (165,166).

D'après les estimations récentes, il est diagnostiqué environ 1000 nouveaux cas/an en France. L'incidence est en augmentation puisqu'elle est passée en France de 7 à 29 nouveaux cas/millions d'habitant par an entre 1995 et 2007 (173,174).

Les facteurs de risque sont l'âge avec une atteinte préférentielle du sujet âgé de plus de 70 ans (moyenne de 83 ans), et parfois très âgé (80–100 ans) (175).

Des cas de PB ont été décrits chez l'enfant sans que l'on puisse en estimer précisément l'incidence (171), mais en totalité, uniquement moins d'une centaine de cas ont été rapportés dans la littérature (169).

3) Etiopathogénie

L'hémidesmosome est une protéine de structure intervenant dans la cohésion dermo-épidermique et comprend les deux Ag mis en évidence par des techniques de biologie moléculaire : BPAg 1 230 localisé en intra-cytoplasmique et fixé à la plaque protéique de l'hémidesmosome (plectine) et BPAg 2 180 qui est trans-membranaire (176).

Ces protéines sont les cibles d'auto-Ac, ces derniers synthétisés par des lymphocytes B se fixent spécifiquement à leurs antigènes.

Cette fixation induit une cascade immunologique et inflammatoire entraînant le clivage, les polynucléaires éosinophiles synthétisent des protéines cationiques et toxiques pouvant aussi intervenir dans le clivage (177).

Treize cas de PB de l'enfant survenant après une vaccination ont été rapportés dans la littérature, ces PB se présentent cliniquement comme les autres PB infantiles (163-166).

La question du rôle déclencheur de la vaccination se pose, il a été suggéré que les vaccins pouvaient induire une PB par l'intermédiaire d'une modulation de l'immunité (178). Il n'existe actuellement aucune donnée expérimentale suggérant un lien entre vaccination et PB (169).

4) Manifestations cliniques

4-1) Signes cutanés

Le mode de début est variable. Parfois, l'éruption typique est précédée d'un prurit isolé ou d'une éruption à type d'eczéma ou d'urticaire fixe pendant plusieurs mois.

L'éruption est caractérisée par des bulles tendues à toit conservé, à contenu clair, de grande taille (de 0.5 à plusieurs centimètres), survenant à la fois sur des plaques érythémato-papuleuses mais aussi en peau saine. Il n'y a pas de fragilité cutanée à la pression en dehors des lésions bulleuses (absence de signe de Nikolsky).

Les lésions sont symétriques et étendues avec une prédilection pour la face de flexion des membres, la face antéro-interne des cuisses, la région anorectale et l'abdomen.

Le visage est le plus souvent épargné, et le prurit est quasi constant (174).

4-2) Signes muqueux

L'atteinte des muqueuses (buccale et vulvaire) serait plus fréquente chez l'enfant (75% contre 8 à 56 % chez l'adulte) (179,180).

Les lésions buccales sont présentes dans 10 à 20% des cas, sous formes de bulles de petite taille, tendues, à contenu clair souvent, et siégeant principalement au niveau de la muqueuse libre (44).

5) Examens complémentaires

5-1) Histologie

Même devant des formes cliniques qui sont typiques, le diagnostic est essentiellement basé sur des critères histologiques et immunologiques.

L'image histologique obtenue par une biopsie cutanée (fragment mis dans du formol) prélevant au mieux une bulle entière ou sinon à cheval entre bulle et peau saine montre une bulle située sous l'épiderme qui représente le toit de la bulle, intact.

Le contenu de la bulle est fibrino-cellulaire avec la présence de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Dans le derme, l'infiltrat cellulaire est modéré avec des polynucléaires éosinophiles, des lymphocytes et quelques histiocytes ou mastocytes (181).

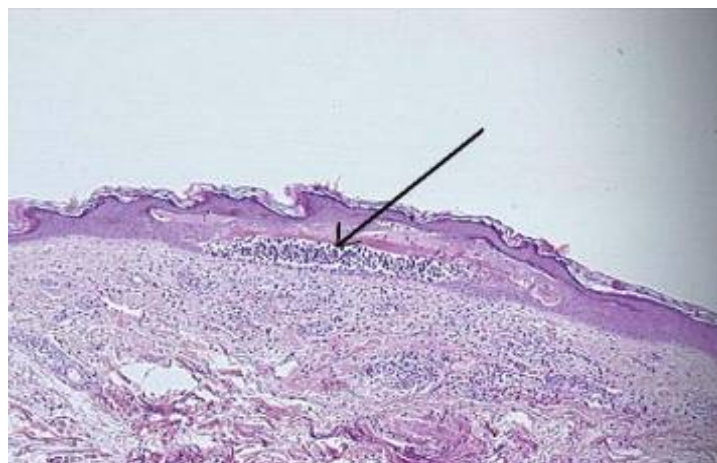


Figure 31: Bulle sous-épidermique (flèche) à toit conservé remplie de sérosité et de cellules (polynucléaires éosinophiles) (181)

5-2) IFD

L'IFD est obtenue sur un fragment cutané biopsié en péri-bulleux et immédiatement congelé par azote liquide ou transporté dans un milieu spécial (liquide de Michel).

Elle met en évidence une fluorescence linéaire qui correspond à un dépôt d'IgG et de C3, tout le long de la MB épidermique. Après clivage in vitro de la peau par le NaCl molaire, la fluorescence est localisée sur le toit du clivage (181).

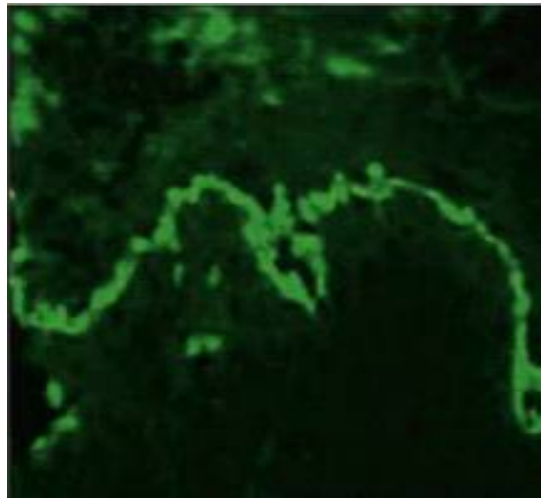


Figure 32: IFD sur fragment de peau congelée objectivant un marquage linéaire avec un AC anti-IgG et anti-C3 (181)

5-3) IFI

L'IFI effectuée à partir du sérum du patient permet de détecter les Ac sériques anti-MB épidermique de type IgG dans 70 à 90 % des cas, le substrat utilisé est un substrat épithélial soit intact (peau humaine), soit un substrat clivé par le NaCl molaire.

Les Ac détectés se fixent sur le toit de la zone de clivage de la bulle, ceci permet d'éliminer une EBA dans laquelle les Ac se fixent sur le versant dermique du clivage.

L'IFI n'est pas un critère nécessaire au diagnostic (sensibilité et spécificité moyennes) (181).

5-4) Autres techniques

Des techniques récentes ont amené à la mise en évidence des antigènes cutanés cibles des auto-Ac, ce sont au fait 2 protéines majeures constitutives de l'hémidesmosome, la PB 1 et 2 (BPAg 1 et 2), avec un poids moléculaire respectif de 230 kD et de 180 kD.

Les Ac ciblant ces protéines sont actuellement mis en évidence grâce à la technique ELISA (96).

6) Diagnostic positif

L'incidence de la PB chez l'enfant est inconnue, il s'agit d'une maladie rare sur ce terrain, elle est diagnostiquée sur les critères suivants :

- Patient avec un âge inférieur à 18 ans, manifestant des bulles cutanées associées ou pas à une atteinte muqueuse.
- Présence de critères histologiques de la PB (bulle sous-épidermique associée à un infiltrat éosinophile) et une IFD qui objective des dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 le long de la MB, ou une IFI qui est positive (168).

7) Diagnostic différentiel

Les autres maladies bulleuses intra-épidermiques (PV, EP, toxidermie bulleuse) sont écartées par la clinique, l'histologie standard et l'IFD.

Dans le groupe des dermatoses bulleuses sous-épidermiques, la DH et la DIGAL sont caractérisées par la présence d'auto-Ac IgA mis en évidence par les mêmes techniques.

Parfois le diagnostic différentiel est difficile entre PB, PC et EBA.

La PC se caractérise par une atteinte muqueuse prédominante, elle peut aussi exister dans 10 % des cas de PB, toutefois dans la PC, comme son nom l'indique, l'évolution des bulles va vers une cicatrice avec des synéchies oculaires et parfois des brides ou sténoses ORL. L'IFD est moins souvent positive, et l'antigène cible est le même : BP180.

L'EBA est très rare, les lésions bulleuses sont prédominantes au niveau des zones de frottement, la cible antigène est représentée par le collagène VII présent sur le versant dermique de la bulle (181).

8) Evolution et pronostic

La PB évolue par poussées successives, les complications sont principalement liées aux risques infectieux et de dénutrition et aussi à la corticothérapie générale.

Lors d'une prise en charge thérapeutique adéquate, la guérison est la règle après l'arrêt du traitement dans 60 % des cas avec une période de recul qui varie de 1 à 5 ans, parfois, les traitements peuvent se prolonger sur de nombreuses années (181).

Les marqueurs d'activité de la PB sont cliniques (nombre de nouvelles bulles par jour avec si possible une moyenne sur 3 jours) et biologiques avec le taux d'Ac anti-BP180 (ELISA BP180-NC16A) en cours de traitement et non l'IFI (182,183).

Les facteurs prédictifs de rechute dans l'année après l'arrêt du traitement sont le taux élevé d'Ac anti-BP180 et la positivité de l'IFD à l'arrêt du traitement (184). Les Ac anti-BP180 pourraient être aussi un facteur de mauvais pronostic (185).

La mortalité à 1 an est estimée à 30 % en France, 20 % au Royaume-Uni (174), elle semble néanmoins diminuer depuis l'utilisation des corticoïdes locaux à la place de la corticothérapie générale (186).

Contrairement à la PB de l'adulte, la PB de l'enfant est de bon pronostic (163).

B) Pemphigoïde cicatricielle

1) Introduction

La pemphigoïde cicatricielle fait partie des DBAI sous-épidermiques, elle appartient au groupe des « pemphigoïdes des muqueuses », comportant également les atteintes muqueuses de l'EBA et celles de la DIGAL (146,148,187-190).

L'atteinte clinique caractéristique consiste en son affection élective des muqueuses ainsi que son évolution synéchiente.

L'atteinte cutanée est inconstante, la forme la plus affectée touche les muqueuses, principalement buccale et oculaire.

La prise en charge thérapeutique repose sur les anti-inflammatoires et les immunosuppresseurs par voie locale et générale, afin de d'assurer la limitation de l'évolution fibrosante de la pathologie (191).

2) Epidémiologie

Il s'agit d'une maladie rare, mais plus fréquente que le PV (146,148).

L'âge d'apparition se situe aux alentours des 60-70 ans avec une prédominance féminine, sans spécificité ethnique, chez l'enfant, la maladie est exceptionnelle.

Son incidence annuelle est en France d'environ 70 nouveaux cas par an (191).

3) Etiopathogénie

La PC présente un profil très varié et hétérogène, aussi bien sur le plan clinique qu'immunopathologique.

Pour un patient donné, plusieurs auto-AC circulants différents peuvent cibler un même auto-Ag. À l'inverse, pour un phénotype clinique commun à plusieurs patients, différentes cibles auto-antigéniques ont été identifiées.

L'Ag PB180 est la principale cible des auto-AC synthétisés par les malades atteints de PC.

Cependant d'autres Ag cibles ont été identifiés ces dernières années comme l'antigène BP230, la sous-unité α des laminine 5 et 6, la sous-unité $\beta 4$ de l'intégrine et le collagène VII (192-199).

Des auto-AC de classe IgA dirigés contre une molécule de 45 kDa ont également été mis en évidence dans le sérum de malades atteints de PC oculaires strictes (200). Une autre cible antigénique de 168 kDa a également été identifiée (201).

Il semble donc actuellement qu'il n'y ait pas une seule et unique PC, mais plusieurs formes cliniques et/ou immuno-pathologiques de PC (202).

L'étiopathogénie de la PC demeure aujourd'hui mal élucidée, une prédisposition génétique favorisant est évoquée, particulièrement chez les sujets porteurs de l'allèle HLA-DQB1*0301 (203,204).

La PC provoque une inflammation à l'origine de lésions tissulaires qui exposent les épitopes antigéniques non encore exposés jusque-là. Ce phénomène de diffusion d'autoréactivité (« epitope spreading ») est responsable d'une réponse immunitaire spécifique humorale et cellulaire (205).

L'intervention de la réaction immunitaire à médiation humorale dans la PC n'est plus à démontrer, alors que le rôle des lymphocytes T a été récemment élucidé.

Les lymphocytes T auto-réactifs sont impliqués dans le relargage de cytokines pro-inflammatoires puis pro-fibrosantes au cours de la PC (206).

Cibles identifiées de la jonction dermo-épidermique
• Antigène 1 de la pemphigoïde bulleuse (BP 230)
• Antigène 2 de la pemphigoïde bulleuse (BP 180)
• Sous-unité $\beta 4$ de l'intégrine
• Laminines 5 et 6
• Collagène VII
Cibles inconnues
• Protéine épithéliale 45 kDa
• Protéine épithéliale 168 kDa
• Protéine épithéliale 120 kDa
• Uncéine

Tableau V: Les différentes cibles de la PC au niveau de la JDE (191)

4) Manifestations cliniques

Il existe diverses formes cliniques; il se peut qu'une seule muqueuse soit cible du processus auto-immun (atteinte muqueuse buccale ou oculaire pure), soit plusieurs muqueuses et/ou la peau sont affectées.

L'atteinte de la muqueuse buccale est prédominante (80-90 % des cas), habituellement inaugurale (187-190).

Le tableau clinique s'apparente à celui du pemphigus vulgaire, mais s'en distingue par certaines caractéristiques:

- Les bulles, très fréquentes chez l'enfant, apparaissent tendues, car le plan de clivage est plus profond et situé dans la zone sous-épithéliale (187-190), toutefois même si le plan de clivage est sous-épidermique, les bulles muqueuses peuvent être fragiles et rapidement rompues, laissant place ainsi à des érosions post-bulleuses (207).
- Les érosions post-bulleuses présentent un fond fibrineux jaune-grisâtre et des bords bien délimités et sont couramment localisées sur les muqueuses kératinisées, essentiellement gencive attachée et palais dur, bien que le processus pathologique puisse toucher toute la sphère buccale sauf la langue et les lèvres qui sont généralement épargnées.

La gingivite est érosive, douloureuse et associée à un indice de plaque élevé.

L'atteinte oculaire (fréquente jusqu'à dans 70 % des cas) est en effet inquiétante, elle se manifeste par une conjonctivite chronique d'évolution synéchiante avec clairement une mise en jeu du pronostic visuel.

Les atteintes des muqueuses pharyngo-laryngée (8-20 % des cas) et œsophagienne (4 % des cas) provoquent une dyspnée ou une dysphagie avec perte de poids.

L'atteinte cutanée (50 % des cas chez l'enfant) siège classiquement au niveau de la tête, du cou et du thorax. Les bulles apparaissent sur une peau érythémateuse. Les cicatrices sont atrophiques et irréversibles.

L'atteinte génitale et/ou anale (15 % des cas) concernent les deux sexes (187-190).

5) Examens complémentaires

5-1) Histologie

La bulle cutanée ou muqueuse, est sous-épidermique sans acantholyse (c'est-à-dire sans perte de cohésion inter-kératinocytaire), ni nécrose du toit indifférenciable de celle de la pemphigoïde bulleuse.

Le plancher de la bulle est le siège d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles.

La mise en évidence du clivage ne peut se faire que si la biopsie porte sur une zone bulleuse et non érosive (191).

Une étude récente de 9 cas de PC ciblant la laminine 5 a montré qu'il n'existait pas de particularités histopathologiques spécifiques à cette cible antigénique (192).

L'étude histologique doit être complétée par l'analyse immunopathologique, que ce soit une IFD cutanée ou une IFI. La facilité du prélèvement est corrélée à l'atteinte de plusieurs muqueuses ou à l'existence d'une atteinte cutanée.

Les prélèvements doivent parfois être répétés avec prudence, afin de limiter les rançons cicatricielles sur des muqueuses fragiles, le risque d'exacerbation de la maladie inflammatoire ou de fibrose excessive doit être pris en compte (191).

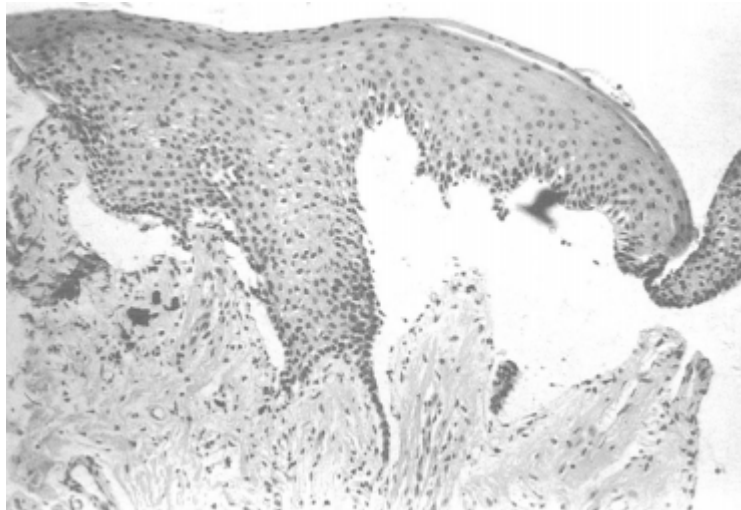


Figure 33: Biopsie de la muqueuse buccale montrant une séparation sous-muqueuse avec un infiltrat cellulaire mixte fait de cellules mononuclées, en particulier des polynucléaires éosinophiles (208)

5-2) IFD

L'IFD cutanée est l'examen de référence qui permet de confirmer formellement le diagnostic de DBAI.

L'IFD réalisée sur biopsie de peau ou de muqueuse péri-lésionnelle montre des dépôts linéaires, continus d'IgG et/ou de C3 le long de la MB, souvent associés à de l'IgA.

Elle ne permet donc pas de distinguer avec certitude la PC de la PB, elle est plus souvent positive sur les biopsies de muqueuse que de peau.

Elle permet dans la grande majorité des cas d'éliminer, dans les formes muqueuses pures, un PV, un EP, un lichen plan, des balanites ou vulvites synéchiantes non auto-immunes (200,209).

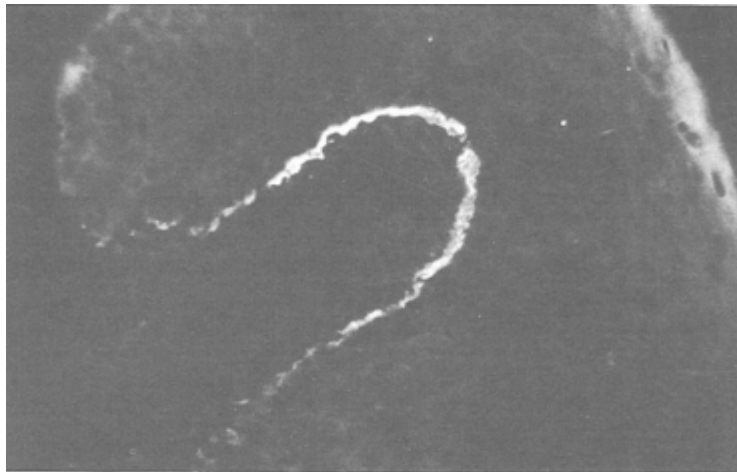


Figure 34: IFD d'une biopsie de la muqueuse buccale montrant le dépôt de complément (coloration linéaire le long de la membrane basale) (208)

5-3) IFI

L'IFI réalisée sur un épithélium intact objective des auto-AC de type IgG et/ou IgA dans à peu près 20 % des cas.

L'IFI sur peau clivée démontre des AC fixés essentiellement sur le toit, mais également parfois au plancher de la zone de clivage (210,211).

La technique Elisa anti-BP 180 peut être réalisée, mais n'est pas constamment associée à la PC.

De plus, il ne permet pas de distinguer la PC d'une éventuelle PB avec atteinte muqueuse (191).

5-4) Autres techniques

D'autres techniques immuno-pathologiques qui ne sont pas réalisées en routine permettent un diagnostic différentiel de certitude avec une EBA:

- Immunotransfert trouve une réactivité sur extrait épidermique avec une protéine de 180 kDa le plus souvent correspondant à l'antigène 2 de la PB.
- Immunomicroscopie électronique met en évidence des dépôts épais d'AC au niveau de la LL et de la LD (191).

6) Evolution

La PC évolue par poussées évolutives sur un fond chronique.

Un retard de diagnostic peut être dû aux connaissances limitées des cliniciens vis-à-vis de la pathologie, d'autant plus que les signes cliniques sont relativement discret au début de la maladie.

L'impact sur la santé physique et psychologique de l'enfant est aussi chronique que considérable, notamment lorsque le diagnostic n'est pas établi après de nombreuses consultations, examens et traitements inefficaces.

Le diagnostic porté, il est très important de s'assurer que les parents de l'enfant ont bien compris le caractère chronique de l'affection, la nécessité d'une surveillance étroite en milieu spécialisé en particulier pour la prise en charge des atteintes muqueuses (buccales, oculaires, génitales).

Il faut également les informer du caractère contraignant de certains traitements et des délais nécessaires avant d'obtenir la pleine efficacité de certaines molécules (immunosuppresseurs) (191).

7) Surveillance

La stratégie de surveillance des enfants atteints de PC se fonde sur une prise en charge multidisciplinaire.

Une surveillance clinique rapprochée s'impose en début de traitement ou lors des poussées de la maladie afin de dépister au plus tôt une atteinte oculaire débutante.

L'ensemble des téguments et toutes les muqueuses y compris génitales doivent être l'objet d'un examen clinique soigneux à la recherche d'érosions, de grains de milium ou de cicatrices.

Un examen ophtalmologique systématique est pratiqué dès le diagnostic établi qu'il existe ou non des signes oculaires fonctionnels ou physiques.

En cas d'atteinte oculaire une surveillance ophtalmologique mensuelle est recommandée afin de suivre l'évolution sous traitement.

Afin d'une bonne évaluation de l'évolutivité de la PC, la surveillance des enfants est principalement clinique, et non pas biologique.

Le dosage des AC anti-MB circulant par l'IFI est souvent négatif ou trouve de très faible taux dont l'évolution n'est pas corrélée à celle de la PC (191).

C) Dermatose à IgA linéaires

1) Introduction

La dermatose à IgA linéaires est une DBAI sous-épidermique rare pouvant affecter les adultes de tout âge et les jeunes enfants (212-214).

La DIGAL est caractérisée par des AC IgA pathogènes dirigés typiquement contre un fragment protéolytique de BPAg2 mais aussi contre d'autres constituants de la membrane basale. La maladie peut être idiopathique ou déclenchée par certains médicaments, dont la vancomycine avec laquelle de nombreux cas ont été décrits (93,215).

La maladie survient alors quelques jours à quelques semaines après l'introduction d'un médicament déclencheur et la guérison en quelques jours après l'arrêt de celui-ci, sans nécessité d'introduire un traitement de fond (215).

Il ne faut cependant pas méconnaître d'autres facteurs favorisant parfois associés: Infections, hémopathies et néoplasies en particulier.

La prise en charge des DIGAL idiopathiques est basée essentiellement sur la dapson.

La colchicine, la sulfapyridine et la corticothérapie générale sont réservées aux situations d'échec ou d'intolérance à la dapson (216).

2) Epidémiologie

Chez les enfants, la DIGAL est considérée comme la DBAI la plus fréquente, sans influence de race ni de sexe (212-214).

Son incidence est estimée à moins d'un cas par million d'habitants par an en France (173).

3) Etiopathogénie

La maladie est provoquée par des auto- IgA dirigées contre un fragment protéolytique de la partie extracellulaire de la BP180. L'origine du désordre immunitaire est soit idiopathique, soit médicamenteuse avec une éruption bulleuse apparaissant quelques jours à plusieurs semaines après la prise du médicament inducteur. La vancomycine est régulièrement incriminée, mais d'autres molécules peuvent déclencher la maladie telles les pénicillines, les céphalosporines, le lithium, les produits de contraste iodés, l'interféron alpha-2a et la phénytoïne (212-214).

La vancomycine est soit directement responsable de la production d'AC IgA dirigés contre certaines protéines de la MB comme cela a pu être montré dans certaines circonstances (217-219) soit un facteur déclenchant chez des patients prédisposés ou rendus tels par une affection sous-jacente (217,220).

La DIGAL doit donc faire partie de la liste des complications cutanées de la vancomycine administrée par voie intraveineuse (216).

▪ Eruption maculo-papuleuse	▪ Nécrolyse épidermique toxique
▪ Erythrodermie parfois desquamative	▪ Syndrome de Stevens-Johnson
▪ Vascularite cutané-systémique nécrotique	▪ Erythème polymorphe
	▪ Dermatose à IgA linéaire

Tableau VI: Les effets indésirables cutanés de la vancomycine (216)

4) Manifestations cliniques

4-1) Signes cutanés

La DIGAL se manifeste par des bulles en peau saine fréquemment regroupées de façon herpétiforme, en « rosettes » et disposées préférentiellement sur le visage (surtout la zone péri-buccale), la moitié inférieure du tronc, les fesses et le périnée.

Il n'y a pas de différences dans la présentation clinique qui est aussi hétérogène dans la forme idiopathique que dans les formes induites (215,221-224).



Figure 35: Aspect typique de la disposition des bulles en rosette de la DIGAL (225)

4-2) Signes muqueux

L'atteinte muqueuse est rare chez l'enfant et dans les formes médicamenteuses de l'adulte (226).

En cas de lésions de la muqueuse buccale, les signes cliniques sont comparables à ceux de la PC ou de l'EBA, rendant le diagnostic clinique difficile, les bulles peuvent être isolées (212-214).



Figure 36: DIGAL chez un enfant âgé de 13 ans avec une gingivite érosive et un décollement épithélial au niveau des pointes papilles. La douleur est telle que l'enfant ne se brosse plus les dents (227)

5) Examens complémentaires

5-1) Histologie

L'histologie objective des bulles sous-épidermiques avec infiltration par des polynucléaires neutrophiles, pouvant réaliser des micro-abcès dans les papilles dermiques, mais aussi par des polynucléaires éosinophiles et des lymphocytes (228-231).

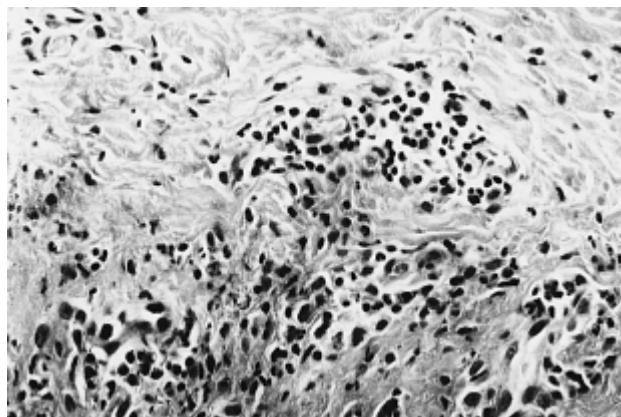


Figure 37: Infiltrat inflammatoire dermique polymorphe, riche en polynucléaires neutrophiles et éosinophiles (216)

5-2) IFD

L'analyse de la peau péri-lésionnelle et de la peau saine en IFD met en évidence des dépôts linéaires d'IgA, continus le long de la MB épidermique, à la JDE, ces dépôts peuvent être isolés ou, plus rarement, associés à des dépôts d'IgG (jusqu'à 30% des cas) et/ou de C3, voire, plus rarement, d'IgM mais moins prononcés (216,232).

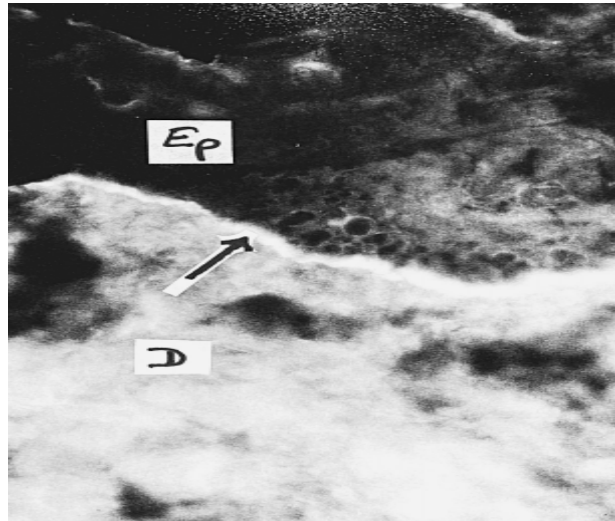


Figure 38: Dépôts isolés fins et linéaires d'IgA le long de la MB (216)

5-3) IFI

L'IFI peut mettre en évidence des AC anti-MB épidermique de type IgA1 (parfois IgG).

Elle est plus sensible sur peau humaine clivée par le chlorure de sodium que sur peau totale, elle montre alors un marquage le plus souvent du versant épidermique de la MB, parfois du versant dermique, voire des 2 (216,232).

5-4) Autres techniques

L'immunomicroscopie électronique, directe comme indirecte, indique que les localisations ultrastructurales de ces dépôts sont variées: dans la LL, sous la LD dans la zone des fibrilles d'ancrage, voire au niveau des deux à la fois réalisant une image «en miroir» (216).

6) Etiologies de la forme induite médicamenteuse

A côté des formes d'allure idiopathique, plusieurs publications soulèvent l'hypothèse de facteurs déclenchants multiples puisque, parmi les circonstances de survenue, on trouve l'insuffisance rénale chronique, (233) les néoplasies ou hémopathies (plutôt lymphoplasmocytaires) (230,234-240), les infections bactériennes ou virales de nature et sévérité diverses et surtout des médicaments, tous éléments qui font bien partie des facteurs de risque de toxidermie (215,221,233,241-248).

Parmi les médicaments mis en cause, la plus fréquemment incriminée, depuis le premier cas rapporté par Baden en 1988, est incontestablement la vancomycine, principalement dans sa forme intraveineuse (249).

• Amiodarone ^{23,35,44}	• Métronidazole ⁴¹
• AINS ⁴⁵⁻⁴⁸	• Pénicillines et céphalosporines ^{27,41,52,58-60}
• Anticancéreux ^{23,31,45,47}	• Phénytoïne ^{27,34,55,61}
• Ciclosporine ⁴⁹	• Rifampicine ^{23,27}
• Furosémide ^{23,50}	• Somatostatine ²⁷
• Glibenclamide ⁵¹	• Triméthoprim sulfaméthoxazole ^{27,47}
• IEC ^{27,52-55}	• Vancomycine ^{23,25-28,30,34-40,42,43,62,64}
• Interféron ²⁵	• Vigabatrine ⁴⁷
• Interleukine 2 ^{25,29}	
• Iode ⁵⁶	
• Lithium ⁵⁷	

Tableau VII: Les médicaments les plus incriminés dans la survenue d'une DIGAL (216)

D) Epidermolyse bulleuse acquise

1) Introduction

L'épidermolyse bulleuse acquise est la plus rare des MBAI, il s'agit d'une DBAI sous-épidermique secondaire à la présence d'auto-AC dirigés contre le collagène de type VII et à leur fixation sur les fibrilles d'ancrage de la zone de la MB des épithéliums malpighiens, elle peut donc toucher aussi bien la peau que les muqueuses.

Il en existe de nombreuses formes cliniques trompeuses ou frontières, notamment avec la PB, les pemphigoïdes des muqueuses, les DIGAL et le lupus érythémateux vésiculobulleux.

L'EBA classique (30 à 50 % des cas) est similaire à une EBH, avec une peau fragile, des bulles non inflammatoires, des cicatrices dystrophiques et des kystes de milium.

Les lésions muqueuses et/ou les cicatrices sont les principaux signes qui évoquent l'EBA.

La gravité des EBA tient soit à l'extension des lésions cutanées, soit à une atteinte ophtalmologique, ORL et/ou œsophagienne.

Sa gravité potentielle et son traitement difficile nécessitent un diagnostic de certitude le plus précocement possible (250).

2) Epidémiologie :

L'EBA peut survenir à tout âge. Une revue générale de 1988 montrait sur 60 cas que l'EBA peut toucher toutes les ethnies et que la moyenne d'âge de survenue est de 55 ans ; néanmoins, elle peut survenir chez l'enfant et à plus de 80 ans (251).

Chez l'enfant, cette maladie est exceptionnelle, vu que trente-cinq cas seulement sont actuellement décrits dans la littérature (252).

L'EBA est une maladie rare (253), dont l'incidence annuelle est estimée en France à deux nouveaux cas pour dix millions d'habitants, soit dix fois moins que la PB (173).

Dans les publications plus récentes, les patients semblent plus jeunes : 44 ans pour les adultes et neuf ans pour les enfants (254). Il y a une discrète prédominance féminine : sex-ratio : 1/1,4 à 1,6 (254,255).

Une éventuelle prédominance ethnique a également été observée, le contingent de patients de race noire est de 25 % dans la série américaine sur 24 patients publiée par l'équipe de Chicago, tout comme dans la population générale aux États-Unis (256).

Une prédisposition génétique est possible :

- Association significative avec HLA DR2 chez 66,7 % des patients noirs et 81,3 % des patients blancs du sud-est des États-Unis contre 28,5 et 25,3 % dans la population témoin (257);
- Association possible avec HLA DR5 chez 56 % de patients blancs de Caroline du Sud contre 18 % dans la population témoin blanche (258);
- Possible association avec DRB1*13 chez 50 % de patients coréens contre 22,3 % dans la population témoin ($p = 0,066$) (259).

3) Etiopathogénie :

L'antigène de l'EBA est le collagène VII, composant principal des fibrilles d'ancrage, qui sont situées sous et au contact direct de la LD de la JDE et forment des boucles revenant sur la LD. Il est présent au sein de la majorité des épithéliums.

Le gène codant pour le collagène VII (COL7A) a été localisé sur le bras court du chromosome 3 (3p21) ; il est codé et séquencé (260).

Biochimiquement, les monomères de procollagène VII sont constitués d'un long domaine collagénique de 145 kDa reliant deux domaines globulaires non collagéniques : NC1 (145 kDa) à l'extrémité N-terminale et NC2 (environ 30 kDa) à l'extrémité C-terminale (261).

Ces dimères sont sécrétés dans l'espace extracellulaire où ils s'organisent sous la forme de dimères antiparallèles reliés par leur extrémité carboxy-terminale. Après protéolyse des domaines NC2, les dimères s'assemblent latéralement pour former les fibrilles d'ancrage, qui possèdent à chacune des deux extrémités (N-terminales) un important domaine globulaire NC1 (250).

Le domaine antigénique NC1 comprend un certain nombre de séquences fibronectin-like qui permettent la liaison des molécules de collagène VII avec la chaîne $\alpha 3$ de la laminine 5, ce qui explique le phénomène d'épitope spreading que l'on peut observer dans l'EBA (261).

Le rôle pathogène direct des auto-AC anti-collagène VII est désormais formellement démontré dans l'EBA (262-265).

Les complexes immuns formés dans l'EBA sont plus agressifs que ceux de la pemphigoïde, induisant un afflux leucocytaire plus important vers la zone de la MB, avec libération finale d'enzymes protéolytiques responsables du clivage dermo-épidermique (263,266).

Une prédisposition immunogénétique pourrait être impliquée dans la pathogénie comme le suggère la plus grande fréquence du groupe HLA DR2 chez les patients atteints d'EBA (250).

4) Formes cliniques

Il existe 5 phénotypes cliniques avec possibilité de passage d'une forme à l'autre lors de l'évolution.

Des formes trompeuses ont été reconnues dès 1979 [240,251,267-269].

4-1) Forme chronique classique:

Les manifestations cliniques sont caractérisées par une peau fragile, des bulles tendues non inflammatoires, la guérison se faisant avec des cicatrices et des kystes milium. Ces lésions intéressent la totalité du territoire cutanéomuqueux, elles sont toutefois prédominantes au niveau des régions exposées à des traumatismes minimes et répétés : Les articulations des doigts et des orteils, le dos des mains, les talons, la face d'extension des coudes et genoux et la région sacrée (250,267,270).

Au niveau de la cavité buccale, des ulcérations post-bulleuses bucco-pharyngées donnant des cicatrices atrophiques ont été décrites (44).



Figure 39: Atteinte vésiculo-bulleuse péri-buccale et gingivale (252)

4-2) Formes inflammatoires

La forme inflammatoire peut mimer toute autre DBAI sous-épidermique.

La distinction avec une PB, une PC ou une DIGAL est cliniquement difficile (252).

4-3) Forme à type de PB

Les EBA se présentent comme des PB dans 25 à 50 % des cas suivant les auteurs.

Les patients présentent une éruption profuse touchant le tronc, les grands plis, en plus des extrémités des membres.

Les bulles sont tendues ; elles siègent en peau saine ou sur des placards érythémateux, voire urticariens.

Pour Woodley et al., il s'agit d'une forme de début de la maladie, pratiquement tous les patients évoluant vers une forme classique avec le temps (251,268).

4-4) Forme à type de PC

Toutes les muqueuses malpighiennes, à savoir les muqueuses buccale, conjonctivale, nasale et laryngée, œsophagienne, génitale et anale peuvent être affectées.

Les lésions élémentaires sont identiques à celles décrites dans les PC et notamment la fibrose conjonctivale et les sténoses laryngées et œsophagiennes (251,268,271).

4-5) Formes à types de DIGAL

Dans la revue de 82 cas d'EBA à IgA, les patients se présentaient comme des DIGAL avec peu de cicatrices et kystes milium ; une atteinte muqueuse était présente dans 30 % des cas et une atteinte oculaire très sévère dans 4 % (272).

4-6) Formes graves:

Les EBA graves sont, soit les formes classiques à type d'EBD, soit les formes à type de pemphigoïde des muqueuses avec une ou des localisations oculaires, ORL ou œsophagienne.

Il s'agit de patients présentant souvent une atteinte muqueuse prédominante avec au moins trois sites atteints. Des dépôts immuns d'IgA sont présents dans la moitié des cas, isolément dans un tiers des cas

L'atteinte oculaire se traduit par des lésions inflammatoires et cicatricielles des conjonctives (273-277)

Les manifestations ORL graves sont la perforation de la cloison nasale (secondaire à une rhinite atrophique), les sténoses narinaires, des choanes, vélopharyngées et laryngées (271).

Egalement au niveau de l'œsophage les manifestations peuvent être graves, correspondant à des rétrécissements en anneau fibreux de l'œsophage supérieur, représentés cliniquement par une dysphagie aux solides à l'origine d'une dénutrition avec un amaigrissement, pouvant être associés à des fausses routes avec risque de surinfection pulmonaire (278,279-286).

5) Examens complémentaires

5-1) Histologie

L'étude histopathologique d'une bulle cutanée récente montre un clivage sous-épidermique, dont le toit est formé par un épiderme intact.

L'intensité de l'infiltrat inflammatoire dermique sous-jacent est corrélée au phénotype clinique: pas ou peu d'infiltrat dans la forme classique ; infiltrat à polynucléaires neutrophiles ou, plus rarement, éosinophiles dans les formes inflammatoires.

Dans la forme classique, on note parfois un aspect cicatriciel du derme avec formation de grains de milium et densification des faisceaux de collagène (255,287).

5-2) IFD

Elle objective les dépôts immuns fixés sous forme d'un marquage linéaire de la MB, à la JDE ou à la jonction chorio-épithéliale.

Il n'est pas rare, surtout au niveau des muqueuses, de n'avoir que le toit du clivage ; l'IFD est alors faussement négative (les dépôts étant dans le plancher du clivage), il n'y a pas de marquage vasculaire (252).

Le profil des dépôts immuns est particulier aux EBA avec le plus souvent de l'IgG seul sans C3 [207]. Il n'y a pas de corrélation établie entre la présence de C3 et un phénotype clinique d'EBA inflammatoire (255).

On peut avoir des dépôts d'IgG, IgA, IgM et IgD et toutes les sous-classes d'IgG sont présentes (288).

Parfois on ne trouve que des dépôts d'IgA (272); leur fréquence est plus élevée en cas d'atteinte muqueuse (289).

5-3) IFI

L'IFI sur peau humaine clivée par NaCl molaire montrait un dépôt d'IgG et de C3 sur le versant dermique de la JDE, ce qui est un élément en faveur d'une EBA. Toutefois, ce signe n'est présent que dans 50 % des cas (290) et il est insuffisant à lui seul pour affirmer le diagnostic puisque le sérum des PC à AC anti-laminine 5 marque lui aussi le plancher de la peau clivée par NaCl en IFI (291).

5-4) Immuno-microscopie électronique directe

C'est le gold standard pour le diagnostic de certitude d'EBA (255).

Elle montre la localisation des dépôts immuns in vivo, à la partie inférieure de la LD, et sous cette dernière le plus souvent (267,292,293).

Les auto-AC sont situés de façon précise au niveau des extrémités des fibrilles d'ancrage (294). Il existe des marquages inhabituels : au niveau de la portion centrale, striée, des fibrilles d'ancrage chez les enfants (295) ou uniquement à leur extrémité dermique (296,297).

Dans les formes classiques, les dépôts immuns sont parfois localisés uniquement dans la zone des fibrilles d'ancrage, séparée de la LD non marquée par un espace clair (267).

L'IME permet de reconnaître les formes séronégatives (262).

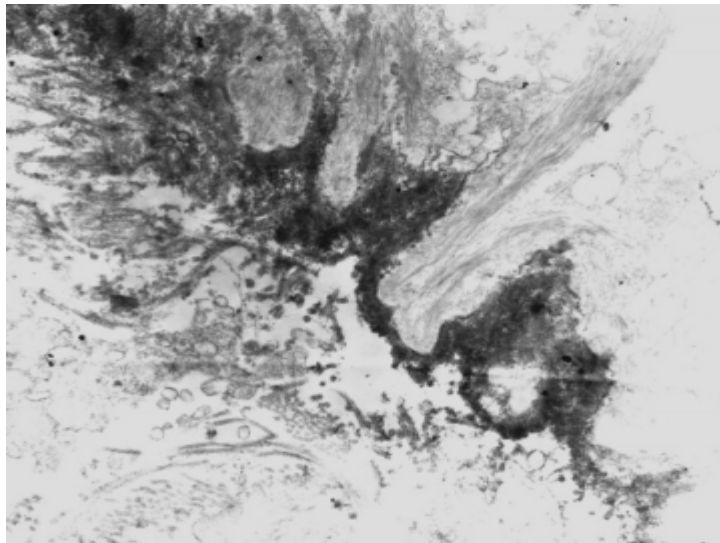


Figure 40: IME cutanée directe : abondants dépôts de C3 sous la MB dans la région des fibrilles d'ancrage et clivage sous ces dépôts (262)

5-5) Immunotransfert

L'immunotransfert permet de rechercher des AC contre le collagène VII (290 kDa) à partir d'extraits dermiques de peau humaine ou de protéines recombinantes.

Les malades atteints d'EBA ont des anticorps dirigés contre le collagène VII dans 30 % des cas sur extrait dermique et dans 62 % sur protéines recombinantes (298).

Dans six cas d'EBA de l'enfant, les auto-AC sériques réagissaient avec le domaine NC2 et/ou la triple hélice du collagène VII en cas de forme inflammatoire, deux de ces six enfants avaient également des auto-AC sériques contre l'Ag BP230 et le domaine NC16A de BP180 (299-301).

6) Diagnostic différentiel

6-1) Dermatoses bulleuses sous-épidermiques non auto-immunes avec fragilité cutanée

Il s'agit des EBH, des porphyries, des pseudo-porphyrries, de certaines toxidermies et des amyloses bulleuses.

Dans tous les cas, il n'y a pas de dépôts immuns détectables sur la MB mais un aspect trompeur est observé en IFD dans les porphyries (250).

6-2) Autres DBAI sous-épidermiques/épithéliales

Le diagnostic d'EBA peut être suspecté devant un marquage du plancher en IFI sur peau séparée.

Le diagnostic de certitude ne sera porté qu'en IME directe en montrant des dépôts dans la zone des fibrilles d'ancrage +/- sur la LD dans les EBA, alors qu'ils sont au niveau de la LL dans la PB et sur la LD sans marquage de la zone des fibrilles d'ancrage dans les PC et les nouvelles MBI.

Plusieurs observations de formes frontières avec des AC contre plusieurs antigènes de la MB ont été rapportées (250).

7) Evolution

En effet, la prise en charge thérapeutique de L'EBA n'est pas si facile, la pathologie étant caractérisée par une évolution prolongée.

Les cicatrices atrophiques sur la peau et principalement les cicatrices fibrosantes des muqueuses constituent les principales complications à long terme, on peut y remédier par l'instauration précoce d'un traitement adapté (250).

E) Dermatite herpétiforme

1) Introduction

La dermatite herpétiforme s'agit d'une dermatose bulleuse rare dont la particularité est son association quasi constante à l'entéropathie au gluten.

La DH est liée à des auto-AC anti-transglutaminase épidermique, molécule de la même famille que la transglutaminase tissulaire, autoantigène de la maladie cœliaque.

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. La DH et la MC peuvent coexister dans une même famille.

Elle est représentée cliniquement par une éruption vésiculeuse prurigineuse qui siège préférentiellement au niveau du genou, du coude et des fesses.

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

La confirmation diagnostique se fait grâce à l'IFD, qui objective des dépôts granuleux d'IgA $\pm$ C3 au sommet des papilles dermiques. Les AC circulants anti-endomysium et anti-transglutaminase de type IgA et IgG sont détectés chez la quasi-totalité des patients en phase aiguë et leur taux suit l'évolution de la maladie.

L'endoscopie digestive haute avec biopsies duodénales multiples révèle une atrophie villositaire plus ou moins marquée dans les 2/3 des cas, un infiltrat lymphocytaire intraépithélial dans les autres cas.

La DH peut être associée à diverses maladies auto-immunes dans 10 à 20 % des cas.

La prise en charge thérapeutique est basée sur la dapsons, cette dernière est efficace sur les lésions cutanées de façon rapide, mais n'a malheureusement pas d'effet sur l'atrophie villositaire, le traitement repose en outre sur le régime sans gluten à vie, qui traite l'atteinte digestive et diminue le risque de dégénérescence lymphomateuse (302).

2) Etiopathogénie

La DH est une DBAI rare, touchant de façon prédominante les caucasiens, adultes ou enfants, avec un sex-ratio homme/femme de 1,8/1, dont l'incidence est d'environ deux cas par million d'habitants et par an (303). Elle est plus fréquente en Europe du Nord (304).

En moyenne, l'âge de diagnostic s'élève à 40 ans (à 38 ans chez la femme, et à 43 ans chez l'homme), les cas pédiatriques qui ont lieu avant l'âge de dix ans sont rares, à l'inverse de la MC qui peut débuter dès la petite enfance (305).

Les études familiales ont montré que 10 % des patients ont un membre de leur famille au 1er degré atteint soit de DH, soit de MC (306).

3) Physiopathologie

Elle est actuellement toujours mal élucidée comprise, associant des facteurs génétiques, extrinsèque (le gluten) et des mécanismes d'auto-immunité.

La grande majorité des patients atteints de DH sont porteurs de l'HLA-DQ2 (86 % des patients DH) ou HLA-DQ8 (12 % des patients) (304), tout comme ceux atteints de MC (307).

Au cours de la MC, sur ce terrain génétique particulier, des peptides dérivés du gluten (prolamines du blé, de l'orge et du seigle), non digérés, infiltrent la paroi de l'intestin grêle, encourent des modifications enzymatiques en liant directement la Tgl-t, qui est une enzyme produite par les fibroblastes de la paroi intestinale et surexprimée dans la MC, aboutissant ainsi à la formation de néo-épitopes.

Ces néo-épitopes sont présentés, liés aux HLA-DQ2 ou DQ8, au système immunitaire, activant ainsi les lymphocytes T qui provoque, d'une part, dégâts tissulaires (atrophie villositaire) et, d'autre part, par un mécanisme de diffusion d'auto-réactivité (epitope spreading), à la synthèse d'Ac de type IgA anti-gliadine, puis anti-Tgl-t (308,309).

La Tgl-t pourrait également favoriser le stockage du gluten dans la muqueuse intestinale par la liaison croisée de celui-ci avec les protéines de la matrice extracellulaire (310), elle appartient à une famille de neuf enzymes à répartition ubiquitaire impliquées dans l'organisation de la matrice extracellulaire et la réparation tissulaire (311).

LA Tgl-t représente l'auto-Ag de la MC (312), son homologue la transglutaminase épidermique (Tgl-e) correspond à l'auto-Ag de la DH (311), cette dernière est produite par les kératinocytes supra-basaux et intervient dans la cornification. Sa distribution n'est, cependant, pas restreinte à la peau, on peut la trouver dans l'estomac, le cerveau, les testicules (313).

Pour une raison encore inconnue, la Tgl-e est en quantité anormalement élevée au cours de la DH, principalement dans les papilles dermiques.

Cette présence de Tgl-e dans les papilles dermiques pourrait résulter soit d'une réaction locale croisée avec la Tgl-t, très exprimée dans la peau, soit de dépôts de complexes immuns circulants. Les dépôts d'IgA au niveau cutané engendrent un chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, qui s'activent et provoquent les lésions cutanées par le biais de sécrétion de cytokines, de complément et d'une apoptose amplifiée (309).

4) Manifestations cliniques

La pathologie évolue dans la majorité des cas depuis plus d'une année avant la confirmation du diagnostic.

Chez l'enfant la maladie reste relativement rare, exceptionnelle avant l'âge de 10 ans, mais peut toutefois se manifester à tout âge (314).

4-1) Atteinte cutanée

Elle se caractérise par une éruption érythémato-papulo-vésiculeuse très prurigineuse, symétrique, touchant de façon préférentielle, les faces d'extension des membres, les coudes, les genoux, les fesses, parfois la paume des mains. En raison de l'intensité du prurit, le toit des vésicules disparaît rapidement et on ne voit souvent que des papules excoriées (315).

4-2) Atteinte muqueuse

Elle est exceptionnelle, il n'existe aucun siège de prédilection au sein de la cavité buccale; les lésions peuvent être aussi bien bulleuses qu'érythémateuses. Dans la plupart des cas les lésions buccales apparaissent après les manifestations cutanées.

Elles peuvent être observées dans n'importe quelle région de la muqueuse buccale bien que la gencive soit rarement impliquée

Les lésions sont constituées de petites vésicules ou bulles circulaires qui se rompent rapidement, laissant des érosions superficielles recouvertes de fibrine, et elles s'accompagnent le plus souvent de douleurs et de sensation de brûlures.

Certaines lésions possèdent un aspect similaire à celui des ulcérations aphteuses, de même que des zones hyperkératosiques s'observent.

Les lésions buccales ont été classées en : érythémateuses, pseudo-vésiculeuses, purpuriques et érosives (316).



Figure 41: Ulcération post-bulleuse au niveau du vermillon labial au cours d'une DH (316)

4-3) Signes digestifs

Chez 15 % des patients, il existe des signes digestifs cliniques patents de MC, à savoir diarrhées, plus rarement constipation, douleurs abdominales, pâleur et asthénie témoignant d'une anémie.

En effet, plusieurs types de maladies auto-immunes peuvent être associés à la DH : Dysthyroïdie, diabète type 1, anémie pernicieuse (302).

4-4) Signes neurologiques

Ils sont plus fréquemment rapportés dans la MC que dans la DH (317). La sensibilité au gluten peut se présenter avec une ataxie, et soulignons le fait que 24% des ataxies cérébelleuses idiopathiques sporadiques sont induites par la sensibilité au gluten (318).

D'autres atteintes sont encore plus rares : la myélopathie, l'épilepsie et l'encéphalopathie (317).

5) Bilan paraclinique

5-1) Histologie

L'examen histologique d'une biopsie cutanée de lésion débutante montre un infiltrat de polynucléaires neutrophiles au sommet des papilles dermiques, souvent groupés en micro-abcès. Il existe également un infiltrat lymphoïde péri-capillaire composé majoritairement de lymphocytes T CD4+ dont une partie est activée et dont le répertoire est oligo-clonal.

Il n'y a pas de dépôts de gluten dans la peau. Les lymphocytes reconnaissent probablement des auto-Ag in situ comme les Tgt-t, Tgt-e ou la réticuline (319).

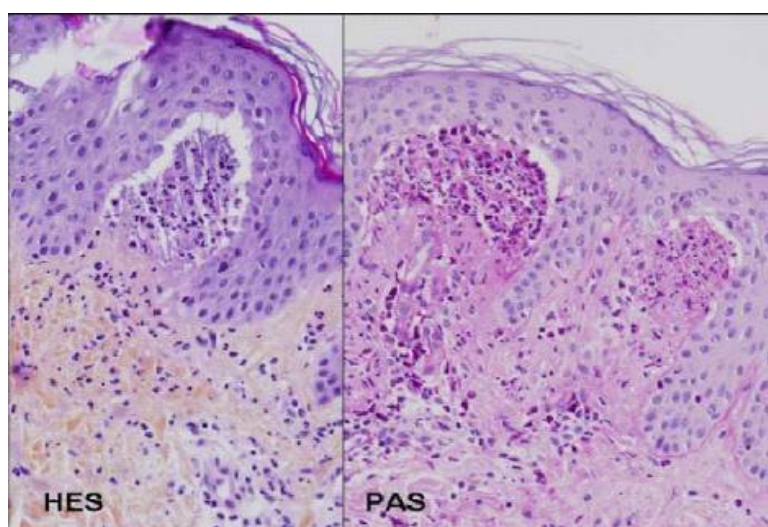


Figure 42: Présence de PNN en grand nombre au sommet de deux papilles dermiques et d'un début de décollement dermo-épidermique (320)

5-2) IFD

L'IFD est l'examen fondamental pour le diagnostic de la DH, montrant des dépôts granuleux d'IgA $\pm$ C3 au sommet des papilles dermiques.

Ces dépôts sont généralement accrus en peau normale péri-lésionnelle, d'où l'intérêt de privilégier cette topographie pour un prélèvement adéquat (321).

Lorsque le RSG est bien mené, les dépôts d'IgA cutanés régressent sans pour autant aboutir à une disparition complète, une amélioration de l'aspect histologique intestinal est également observée (322).

5-3) Sérologie

La recherche d'AC circulants anti-MB de l'épiderme est constamment négative et la recherche d'Ac IgA et IgG anti-Tgl-t, antigène de la MC (312) et anti-Tgl-e, antigène de la DH (311) est positive chez la très grande majorité des patients.

Certains patients n'ont que des Ac anti-Tgl-e, d'autres ont les deux types d'Ac (323).

Le taux de ces Ac est corrélé à l'intensité de l'entéropathie et des symptômes digestifs, et est donc utile pour le diagnostic et pour le suivi des patients sous RSG (324,325).

D'autres Ac 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 Tgl-t. Les IgA anti-réticuline sont peu sensibles (36 % des patients) mais spécifiques, en revanche, les IgG anti-réticuline peuvent être rencontrées dans d'autres affections (PV, PB) ou dans la population normale, de même que les IgG et IgA anti-gliadine (326,327).

5-4) FOGD

Elle permet la réalisation de diverses biopsies au niveau du second segment duodéal objectivant clairement une atrophie villositaire totale ou subtotale chez environ 2/3 des enfants, concernant les cas restants, nous trouvons naturellement un infiltrat lymphocytaire intra-épithélial (328).

6) Evolution

La DH est une maladie chronique évoluant pendant plusieurs années.

Le suivi est réalisé de manière mensuelle jusqu'au contrôle de la pathologie, puis il devient plus espacé:

La surveillance se fait d'une part cliniquement, et repose sur les éléments suivants:

- Disparition du prurit (rapide sous dapsone) puis des lésions cutanées.
- Régression des signes digestifs avec poids, taille et courbe de croissance chez l'enfant.
- Observance du RSG.

D'autres part, la surveillance est biologique, elle s'appuie sur:

- NFS, ferritinémie régulièrement (329)
- Ac anti-endomysium et Ac anti-Tgl, dont la surveillance se systématiquement à 6 mois, 1 an, puis ultérieurement pour améliorer l'adaptation du patient à son régime, leur taux Ac baisse, voire se négative carrément avec la rémission de la maladie sous RSG strict (330).
- Une endoscopie de contrôle à 18 mois à deux ans est à discuter avec le gastro-entérologue (329).

En cas d'échec thérapeutique persistant, une réévaluation de l'observance du régime par un(e) diététicien(ne) est utile (329).

Un conseil familial de dépistage devrait avoir lieu au moment du diagnostic, étant donné le nombre croissant de cas familiaux de DH, nécessitant une surveillance étroite des parents de premier degré des patients atteints de DH (331).

Sous RSG et dapsons, l'évolution de la DH est favorable, la disparition des lésions cutanées est rapide, le sevrage complet en dapsons peut être obtenu au bout de quelques années à condition de poursuivre le RSG (332).

15% uniquement des patients qui suivent de manière adéquate leur RSG conservent une dose régulière de la dapsons, la majorité restante était en mesure d'arrêter ou de diminuer la dose journalière d'au moins 50% (333).

Il existe en effet une augmentation nette du risque de lymphome non-hodgkinien B ou T chez les enfants souffrant de DH, n'adhérant pas au RSG (302,334).

F) Lichen plan bulleux buccal

1) Introduction

Le lichen plan correspond à une dermatose chronique inflammatoire cutanée, phanérienne et muqueuse, elle atteint principalement la muqueuse buccale.

Actuellement la cause reste inconnue, et l'hypothèse étiopathogénique la plus probable s'explique par une maladie auto-immune à médiation cellulaire. Contrairement au LPC, le LPO est une maladie chronique de longue durée ayant une évolution dynamique, avec modification progressive et profonde de l'aspect clinique au cours du temps et sous l'influence de facteurs exogènes divers.

L'évolution de la maladie est caractérisée par 4 phases successives, sans aucune limite spécifique établies entre elles:

- Phase initiale.
- Phase intermédiaire longue, qui présente des périodes d'activité et de quiescence alternantes, comportant un risque de dégénérescence maligne qui augmente de manière progressive.
- Phase tardive dont l'activité est en règle générale réduite, le risque demeure toutefois intact.
- Etat post-lichénien, dont l'activité est nulle ou négligeable, n'est pas généralement diagnostiqué car méconnu sur le plan clinique, la lésion ne répond plus aux traitements usuels, elle conserve toutefois le même risque de malignité (335).

2) Epidémiologie

La prévalence du LPO est assez variable, elle atteint 1 à 2 % de l'ensemble de la population dans les pays occidentaux. Elle est plus élevée chez les femmes, atteint généralement les adultes entre 30 et 50 ans (336).

Le LPO est très exceptionnellement décrit et observé chez les enfants, moins de 2 % des cas de lichen sont diagnostiqués avant 20 ans.

Quelques particularités sémiologiques sont à noter : une prédominance chez les enfants à peau pigmentée, une disposition linéaire suivant les lignes de Blaschko et des formes vésiculo-bulleuses plus fréquentes, la fréquence réduite des atteintes muqueuses (entre 6 et 25%) contrairement à l'adulte (75%).

Des cas rapportés après vaccination contre l'hépatite B font discuter le rôle de la stimulation antigénique dans l'induction de la réaction lymphocytaire cytotoxique (337,338).

Les atteintes muqueuses sont plus rares dans la population noire, les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes (339).

La muqueuse buccale est le plus souvent touchée, mais toutes les muqueuses peuvent être atteintes : la région génitale, l'anus, le larynx et, de façon exceptionnelle, le conduit auditif externe, la membrane tympanique ou l'œsophage (340-342).

Il est estimé que 30 à 77 % des malades ayant un lichen plan cutané ont une atteinte muqueuse associée.

Le LP muqueux isolé représente 25 % des cas de LP (335,339).

3) Etiopathogénie

L'hypothèse pathogénique actuellement retenue par la quasi-totalité des auteurs est qu'il s'agirait d'une affection auto-immune à médiation cellulaire dirigée contre un ou plusieurs antigènes non identifiés des cellules de l'assise basale de l'épiderme et de l'épithélium des muqueuses malpighiennes.

En faveur de cette hypothèse plaident certaines « lésions lichénoïdes » de la peau et des muqueuses qui ressemblent parfois de très près au « LP idiopathique » et sont même parfois considérées comme des « lichens plans induits », en particulier le GVH chronique (343,344).

Dans les deux types de maladie, un infiltrat sous-épithélial essentiellement constitué de LT CD8+, mêlés par la suite de LT CD4+, attaque et détruit progressivement les kératinocytes de l'assise basale et des assises profondes de l'épithélium par un mécanisme qui implique les cellules de Langerhans et met en jeu l'apoptose (les corps hyalins ou corps de Civatte sont aussi appelés corps de nécrose ou d'apoptose) et de nombreuses cytokines (diverses interleukines, TNF alpha, IFN-g) (335).

4) Manifestations cliniques

4-1) Lichen plan cutané

La lésion élémentaire est une papule ferme, polygonale, brillante, de quelques millimètres de diamètre, de coloration rouge rosé puis violine, parcourue en surface par de fines stries grisâtres caractéristiques appelées stries de Wickham.

Les lésions peuvent être confluentes, réalisant parfois des placards linéaires ou annulaires ou dispersées, voire disséminées à l'ensemble du tégument.

Le LP est susceptible d'affecter toute la peau, avec une préférence pour les faces antérieures des poignets, les lombes et les chevilles, le prurit est presque toujours constant.

En cours d'évolution, la papule s'affaisse et laisse place à une pigmentation résiduelle dont la couleur varie du rose au bleu, voire au noir (339,340,345).

Les formes vésiculeuses ou bulleuses sont rares, ainsi que les formes à disposition linéaire ou zostériforme, mais représentent toutefois l'apanage des cas pédiatriques (340,346).

4-2) Forme commune du LPO

La « forme commune » du LPO est caractérisée par la prédominance des lésions blanches superficielles, la discrétion de l'inflammation et des signes fonctionnels.

Le LP comporte six principaux types de lésions blanches (ce ne sont pas des formes cliniques): Type réticulé (habituel++), pointillé, circiné (rare), dendritique, en plaque, et en nappe (335).

Les lésions blanches adoptent des aspects reconnaissables, le type réticulé, étant le plus habituel et également le plus connu d'entre eux, apparaît stable sur une durée limitée, mais il change avec l'évolution de la pathologie, période s'étendant en moyenne sur une décennie, elle est caractérisée par des poussées d'activité du processus lichénien sous l'effet de facteurs divers, entrecoupées phases de quiescence plus ou moins longues.

L'aspect du LPO se modifie avec le temps et son évolution également, cette dernière demeure constante au cours de la phase initiale, elle varie ensuite durant la phase intermédiaire, se réduit à la phase tardive, et s'éteint finalement au cours de la phase post-lichénienne où persistent les lésions irréversibles provoquées sur la muqueuse, ainsi que le risque de dégénérescence maligne (335).



Figure 43: Aspect classique de LPO « en réseau » avec des fines lignes blanches apparaissent entre les pointillés initiaux (335)

4-3) LPO bulleux

Le LPO bulleux se distingue, comme éclairci principalement dans le tableau, en 2 types : La forme bulleuse simple, et la forme bulleuse pemphigoïde.

- La forme bulleuse simple: Bulle sous-épithéliale unique (ou peu nombreuses) de petite taille, à contenu clair, siégeant sur une zone de muqueuse atrophique et plus ou moins érythémateuse.

L'IFD ne montre pas d'anticorps anti-MB.

Plus qu'une véritable forme clinique, la bulle semble résulter de microtraumatismes ou frictions causant l'agrandissement d'une « fente de Max Joseph ».

- La forme bulleuse pemphigoïde: Forme rare, de siège gingival prédominant, caractérisée par des bulles plus nombreuses et étendues.

En IFD, il y a présence d'anticorps anti-MB, et les bulles sous-épithéliales ressemblent en IFD à celles de la PC, mais les Ag cibles sont différents (335).

Les signes fonctionnels sont très variables : perception d'un relief ou d'une perte de la souplesse avec la langue, gêne, douleur ou sensation de brûlures dépendent de l'importance de la poussée.

En dehors des poussées, il n'y a pas de symptômes et le LPO bulleux se traduit alors par des lésions kératosiques qui régressent le plus souvent, sans disparaître totalement (347).

Les bulles apparaissant en général lors d'une poussée d'activité, le plus souvent sur une lésion lichénienne pré-existante, elles sont transitoires et laissent rapidement place à des érosions douloureuses (44).

Le LPO est en principe bilatéral, la localisation la plus fréquente est la partie postéro-inférieure de la muqueuse jugale, souvent plus ou moins symétrique ; suivie par le dos de la langue, les muqueuses pelvi-linguale, alvéolaire, gingivale vestibulaire, plus rarement la muqueuse et la demi-muqueuse des lèvres, le palais et le plancher oral.

Plusieurs localisations sont habituelles, mais l'atteinte d'une seule région est possible (335).



Figure 44: 2 lésions bulleuses au cours de l'évolution d'un LPO connu, siégeant dans la région jugale postéro-médiane, l'une intacte contenant un liquide teinté de sang, l'autre rompue mais le toit est encore présent (44)

5) Histologie

Le LPO et LPC possèdent les mêmes caractéristiques histologiques essentielles, et d'autres critères moins pertinents qui varient en fonction des conditions de l'environnement.

Les caractères essentiels particulièrement nets et faciles à reconnaître dans les lésions récentes, ou en cas de poussée d'activité d'une lésion ancienne sont:

- Infiltrat inflammatoire sous-épithélial en bande à limite inférieure nette, constitué en majeure partie de lymphocytes, avec quelques macrophages et mastocytes.
- Par endroit, les lymphocytes envahissent les assises épithéliales profondes (exocytose), avec vacuolisation (petites cavités contenant des lymphocytes et des « corps hyalins » éosinophiles résultant de la destruction des cellules basales) (335).

Les caractères accessoires sont représentés par :

- Parakératose ou orthokératose réactionnelles, d'épaisseur variable
- Apparition d'une couche granuleuse, répartie de façon irrégulière, qui correspond aux stries blanches visibles cliniquement
- Destruction de l'épithélium à sa face profonde est plus ou moins compensée par le renouvellement cellulaire, d'où un amincissement et une épaisseur irrégulière
- Crêtes épithéliales « grignotées » par l'infiltrat lichénien sont d'abord effilochées, amincies entre les papilles du chorion élargies « en dôme » à leur sommet, elles vont raccourcir, prendre une forme triangulaire « en dents de scie », avant de disparaître dans la forme atrophique.
- Rares « fentes de Max Joseph », petits décollements sous-épithéliaux (335).

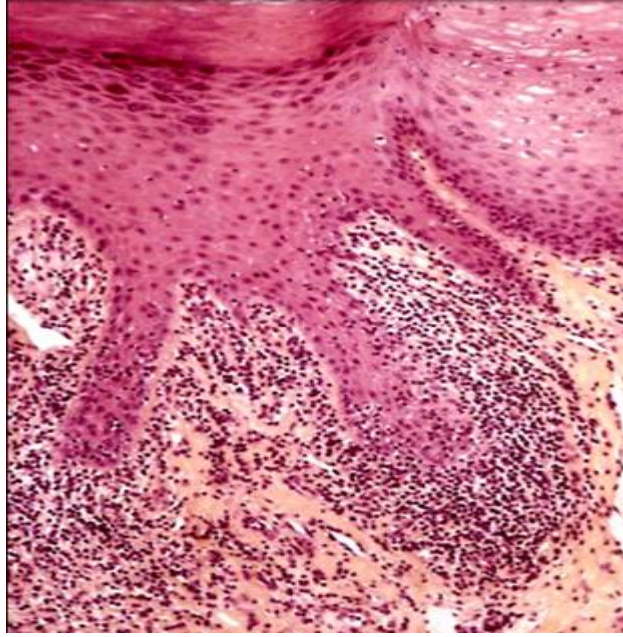


Figure 45: LPO initial caractérisée par une exocytose lymphocytaire prédominant sur l'extrémité et le bord des crêtes épithéliales (335)

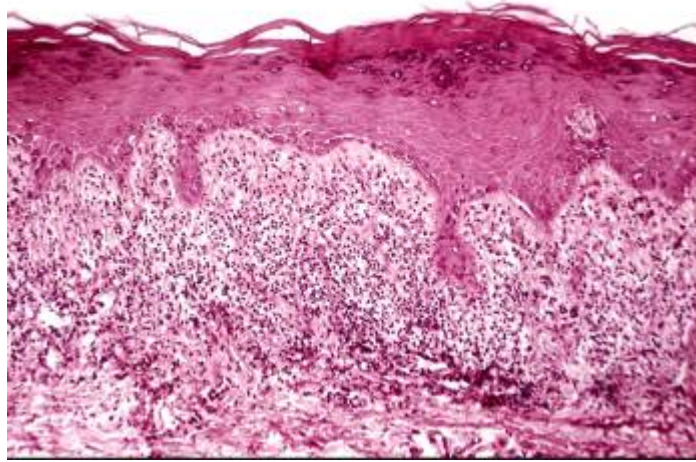


Figure 46: Aspect classique d'un LPO en voie d'atrophie (335)

6) Diagnostic différentiel

Les réactions lichénoïdes sont cliniquement et histologiquement identiques. Certains les qualifient de LPO induit, elles régressent généralement après suppression de la cause, ce qui les différencie du véritable LP. Elles peuvent être :

- Auto-immunes, notamment dans la GVH.
- Médicamenteuses : Principalement les pénicillamines, les antipaludéens de synthèse, les sels d'or, également les bêtabloquants, IEC, diurétiques, hypoglycémiantes, AINS, ATB et antifongiques.
- Au contact des matériaux de restauration dentaire (amalgame, or, chrome, sulfate de cuivre), vraisemblablement aggravées par des facteurs traumatiques (phénomène de Koebner), la plupart du temps au niveau de la joue en regard des molaires mandibulaires.

Des lésions bulleuses ou érosives évoquent une DBAI (pemphigus, pemphigoïdes), et doivent être écartées par immunofluorescence ou recherche Ad'C spécifiques (technique ELISA), la gingivite érosive d'origine auto-immune (accompagnant LP, pemphigus et pemphigoïdes) est encore trop souvent confondue avec une gingivite bactérienne de cause locale (348).

7) Evolution

De nombreux facteurs impactent l'évolution du LPO, que ce soit en terme d'amélioration (traitements médicamenteux) ou d'aggravation.

Le LPO est soumis au phénomène de Koebner, à cause duquel de nouvelles lésions apparaissent ou sont aggravées à la suite d'irritations diverses, telles que le tabagisme, les traitements locaux agressifs, un brossage traumatisant, une denture en mauvais état, des couronnes débordantes, des aliments acides ou trop épicés.

La suppression de ces facteurs est importante, car elle est souvent suivie d'une régression partielle du LPO (335).

Le risque majeur est la transformation carcinomateuse, réputée rare, sa prévalence est très variablement estimée dans la littérature, de 0 à 5 % environ selon les études (349); elle paraît sous-estimée, car les études ne concernent souvent que les carcinomes invasifs, et prennent rarement en compte les altérations « dysplasiques » ou OIN (Oral Intra-epithelial Neoplasia), motif d'exclusion surtout depuis la révision des critères de diagnostic de l'OMS (2003) qui tranche sur des bases discutables entre LPO et « lésions lichénoïdes » (350).

Certaines publications rapportent que seules ces dernières seraient à risque de transformation maligne, et non le LP0 (351).

La dégénérescence maligne carcinomateuse du LPO n'a jamais lieu sur un LP récent, mais plutôt sur un LP qui évolue depuis plus de 5 ans, ou habituellement d'une à plusieurs dizaines d'années (phase intermédiaire tardive, phase tardive, état post-lichénien).

La transformation maligne peut se favoriser à cause d'autres facteurs carcinogènes, tels que:

- Le tabagisme +++, le cannabis
- L'alcool-tabagisme (France +++)
- Le « bétel » (en fait noix d'arec, Inde +++, Asie du Sud-Est, etc.)

Les sièges de prédilection sont souvent la langue, la joue, le vestibule, la gencive, la transformation passe par un stade prémonitoire de « précurseur », à guetter cliniquement.

Il existe 2 variétés tumorales principales :

- Le carcinome épidermoïde de type habituel (précurseur : OIN ou « dysplasie épithéliale »)
- Le carcinome verruqueux (forme très différenciée du carcinome épidermoïde, précurseur : « hyperplasie verruqueuse ») (335).

G) Lupus érythémateux systémique bulleux

1) Introduction

Le lupus pédiatrique est une des maladies auto-immunes les plus fréquentes de l'enfant, il est habituellement plus sévère que chez l'adulte, il débute à l'adolescence le plus souvent mais peut également concerner le jeune enfant chez qui il doit faire rechercher une anomalie génétique associée. Il se caractérise par une plus grande fréquence des manifestations rénales.

La sévérité du LESP impose un diagnostic et un traitement précoces afin d'assurer le meilleur contrôle de l'inflammation et d'éviter la morbi-mortalité associée.

Théoriquement la prise en charge est multidisciplinaire, prenant en considération le développement staturo-pondéral de l'enfant.

Le lupus néonatal est secondaire au passage trans-placentaire des anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La maternels.

Son pronostic dépend de l'atteinte cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire) qui est habituellement irréversible, alors que les autres symptômes cutanés, hématologiques, hépatiques du lupus néonatal s'amendent avec la disparition des anticorps maternels (352).

2) Epidémiologie

L'incidence du lupus varie entre 0,36 et 0,60 pour 100 000, la prévalence est estimée entre 5 à 10/100 000 enfants.

La maladie débute habituellement à l'adolescence ou parfois en période pré-pubertaire (Le lupus pédiatrique représente 15% des cas) (353).

Un début de la maladie avant l'âge de deux ans est très rare et souvent plus sévère avec une plus grande fréquence d'atteinte cardiovasculaire, pulmonaire et hématologique (354).

Il existe quelques publications d'enfants présentant des atteintes systémiques associées à des auto-AC avant l'âge d'un an (355). Comme chez l'adulte, le lupus pédiatrique affecte plus volontiers les filles que les garçons (prédominance féminine avec un sex ratio de 5/1) ainsi que les ethnies asiatiques et noires (356).

3) Etiopathogénie

Bien que l'étiopathogénie du LES soit de mieux en mieux connue, certaines zones d'ombre persistent. Il s'agit d'une affection de complexité particulière, polygénique, qui résulte de l'interaction d'une multitude de facteurs génétiques, immunologiques, infectieux et environnementaux

Des formes de LESP à début très précoce et/ou de type syndromique ou encore à caractère familial par la présence de plus d'un cas au sein d'une même famille ont conduit vers une forte présomption de formes monogéniques confirmées génétiquement (357-359).

Les antécédents familiaux de maladies auto-immunes et la précocité des signes cliniques chez les enfants lupiques sont deux facteurs devant faire rechercher un déficit immunitaire associé (complément, Fas/FasL, mutation TREX1) (352).

Un premier axe de recherche dans le cadre de la compréhension de l'étiopathogénie du lupus, concerne l'étude de la régulation de l'activation lymphocytaire (T et B) et de la production d'auto-AC.

L'association de certaines molécules du CMH avec un risque accru de LED et la mise en évidence dans la maladie d'auto-AC de haute affinité pour lesquels une coopération T-B est nécessaire, sont en faveur d'un rôle de l'activation lymphocytaire T.

Les traitements immunosuppresseurs sont efficaces dans le LED et des expériences ont montré qu'une déplétion sélective en lymphocytes T ou B peut avoir un effet préventif sur la survenue du LED, le rôle délétère d'auto-anticorps est notamment suggéré par la mise en évidence de complexes immuns au niveau de certains organes cibles comme le rein (360).

Un second axe de recherche concerne l'hypothèse d'un défaut de fonctionnement des macrophages dans le LED. Une élimination insuffisante ou trop lente des cellules ayant subi le processus de mort cellulaire programmée (apoptose) ou de leurs débris pourrait entraîner la persistance prolongée d'antigènes nucléaires (auto-Ag) exposés à la surface de ces cellules, leur prise en charge par des cellules dendritiques avec production de cytokines pro-inflammatoires et la stimulation d'une réponse lymphocytaire auto-immune.

Un défaut d'élimination par les macrophages de complexes immuns formés entre des auto-Ag et des auto-Ac aurait également un rôle délétère (361,362).

4) Manifestations cliniques

Les symptômes initiaux sont variables avec un début insidieux, progressif, ils ne sont pas spécifiques à type de fièvre, et d'altération de l'état général, symptomatologie assez trompeuse particulièrement chez l'adolescent.

Un organe seulement peut être affecté au début du lupus, la forme systémique demeure toutefois la forme habituelle de révélation.

Les arthrites, l'éruption cutanée et l'atteinte rénale sont les atteintes les plus fréquentes de la forme pédiatrique (363).

4-1) Manifestations cutané-muqueuses

Elles ont lieu dans $\frac{3}{4}$ des cas, dès le début de la pathologie souvent, contrairement à la forme adulte, l'éruption classique en aile de papillon ou vespertilio est souvent discrète et survient dans moins de la moitié des cas.

Un lupus discoïde, l'alopecie, le phénomène de Raynaud sont tous moins fréquents chez l'enfant (352).

Les lésions bulleuses sont également rares chez l'enfant, cependant elles peuvent exister et être à l'origine d'un décollement bulleux ressemblant à celui de la NET, pouvant survenir lors des poussées d'activité (44).

Ces bulles peuvent être larges et tendues ressemblant cliniquement à une PB, ou bien être petites et confluentes mimant une DH, prédominant parfois sur les zones photo-exposées.

Les ulcérations buccales sont indolores et doivent être recherchées systématiquement, et sont très probablement d'origine post-bulleuse. Des ulcérations nasales existent également (44).

Les critères biologiques des bulles (IFD, IFI et immunotransfert) sont similaires à ceux d'une EBA, elles objectivent des dépôts granuleux d'IgG, d'IgA et de C3 au niveau de la MB, et les signes cliniques ou biologiques du lupus peuvent ne se révéler que secondairement.

Ainsi, la limite nosologique entre LES et EBA n'est pour l'instant pas nettement définie (364).

4-2) Manifestations musculo-squelettiques

Les arthralgies ou arthrites des petites articulations des mains et des pieds et des grosses articulations touchent près de 80 % des enfants avec LES et se distinguent de l'arthrite juvénile idiopathique par l'absence d'érosions articulaires (352).

4-3) Manifestations rénales

Selon Cameron, 75 % des enfants atteints de LES vont présenter une néphropathie lupique et près de la moitié des enfants présentent une atteinte rénale de stade IV de l'OMS au diagnostic (glomérulonéphrite proliférative diffuse) (363,365).

Le mode d'installation des symptômes rénaux est variable : il peut être progressif avec l'apparition d'anomalie du sédiment urinaire, ou aigu et sévère sous la forme d'une IRA, d'un syndrome néphrotique ou néphritique.

La ponction biopsie rénale permet le diagnostic précis de l'atteinte rénale, d'évaluer la gravité et de guider la thérapeutique (366).

La répétition des PBR permet d'évaluer l'activité des lésions et les séquelles de fibrose éventuelle (367).

4-4) Manifestations neurologiques et psychiatriques

Les atteintes neuropsychiatriques représentent parfois le symptôme initial (368,369).

Les céphalées sont au premier plan, suivies des troubles cognitifs, des convulsions, d'état confusionnel aigu et de dépression (secondaire à une maladie organique ou neuropsychiatrique) (368).

Les céphalées sont particulièrement difficiles d'interprétation, elles peuvent correspondre à une migraine, ou révéler des complications graves telles qu'une méningite, une vascularite ou une thrombose du sinus veineux cérébral (370).

La chorée est souvent unilatérale, elle est majoritairement liée à la présence d'AC anti-phospholipides, et peut correspondre parfois au premier signe clinique de la pathologie.

Les AVCI et les thromboses veineuses cérébrales sont habituellement associés au SAPL (371).

Moins fréquemment, le lupus pédiatrique comporte une atteinte du système nerveux périphérique, des troubles psychotiques, des AIT, une myélite transverse, une maladie démyélinisante et des pseudotumeurs cérébrales (372).

Les manifestations psychiatriques sont variées et trompeuses à l'adolescence, les troubles de la personnalité, une dépression, et les troubles cognitifs, sont les plus fréquents (373).

4-5) Manifestations cardio-vasculaires

Comme chez l'adulte, toutes les structures cardiaques peuvent être touchées. La péricardite est observée dans un tiers des cas, d'emblée ou au cours de l'évolution de la maladie.

Habituellement, elle cause des douleurs thoraciques et conduit rarement à une tamponnade. Une myocardite survient chez environ 15 % des enfants et peut provoquer une insuffisance cardiaque parfois irréversible.

L'atteinte valvulaire est exceptionnelle et silencieuse ; elle doit faire rechercher la présence d'un SAPL (374).

4-6) Manifestations pleuro-pulmonaires

Les pleurésies atteignent 75 % des enfants avec LES.

Une pneumonie infiltrative, une hémorragie pulmonaire, une embolie pulmonaire ou une infection opportuniste doivent être évoquées devant toute dyspnée (375).

4-7) Manifestations digestives

Les douleurs abdominales, l'anorexie et l'amaigrissement sont liées à une vascularite des petits vaisseaux mésentériques, et répondent habituellement à la corticothérapie. Elles sont de diagnostic difficile mais doivent être évoquées dans ce contexte.

Elles peuvent aussi témoigner d'une hépatite ou d'une pancréatite aiguë (376).

4-8) Manifestations hématologiques

Les signes hématologiques sont en facteur de gravité majeur du LES. En particulier, l'anémie et la thrombopénie auto-immune (50 %).

L'anémie inflammatoire atteint 70 % des enfants atteints de LES, la lymphopénie peut être aussi bien causée par le lupus que par les traitements.

L'asplénie fonctionnelle qui prédispose à l'infection par le pneumocoque et les autres germes encapsulés doit être recherchée par la présence de corps de Jolly au frottis sanguin.

Il existe une forte relation entre le LES et le SAPL en pédiatrie (377,378).

Près de la moitié des enfants atteints de LES possèdent des AC anti-cardiolipine (aCL) ou un anticoagulant circulant. En cas de thrombose, la recherche de facteurs génétiques de thrombophilie associée est systématique (379).

5) Diagnostic positif

Le diagnostic repose sur la classification de l'American College of Rheumatology 1982 révisée en 1997 qui, bien qu'émanant de populations adultes, constitue chez l'enfant l'outil essentiel au diagnostic, en attendant que d'autres critères purement pédiatriques puissent voir le jour (380).

1. Érythème malaire en aile de papillon
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations buccales et nasopharyngées
5. Polyarthrite non érosive
6. Pleurésie ou péricardite
7. Atteinte rénale : protéinurie > 0,5 g/24 h ou cylindres urinaires
8. Atteinte neurologique : convulsions, psychose en l'absence de médicaments inducteurs
9. Atteinte hématologique : anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose
• Ou leucopénie < 4000/mm ³ constatée au moins à 2 reprises
• Ou lymphopénie < 1500/mm ³ constatée au moins à 2 reprises
• Ou thrombopénie < 100 000/mm ³ en l'absence de cause médicamenteuse
10. Désordre immunologique
• Anticorps anti-DNA natifs
• Anticorps anti-Sm
• Anticorps antiphospholipides
○ Soit anticardiolipine de type Ig G ou Ig M à taux élevés
○ Ou anticoagulant circulant lupique
○ Ou sérologie syphilitique dissociée
11. Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires
Diagnostic positif : 4 critères/11.

Tableau VIII: Critères diagnostique de l'ACR (380)

6) Biologie

6-1) Anomalies biologiques non spécifiques

Elles traduisent l'existence d'un syndrome inflammatoire.

Au cours des poussées la VS est constamment élevée et la CRP peu ou pas augmentée (< 50 mg/l), sauf en cas d'atteinte des séreuses, où l'élévation peut être importante.

Il existe fréquemment une anémie inflammatoire modérée et une hypergammaglobulinémie ; l'élévation des a-2-globulines est plus inconstante.

Lors de la rémission clinique, la VS peut se normaliser ou rester élevée et n'a donc pas de valeur pronostique (381).

6-2) Anticorps spécifiques

6-2-1) Facteurs anti-nucléaires

Les FAN sont dépistés par IFI sur noyaux entiers. On distingue quatre aspects de fluorescence:

- Aspect homogène, lié à la présence d'AC anti-histones et d'AC dirigés contre des nucléoprotéines insolubles, le plus souvent observé au cours du LED.
- Fluorescence périphérique, traduisant la présence d'AC anti-ADN.
- Fluorescence mouchetée traduit la présence d'AC dirigés contre les Ag nucléaires solubles (anticorps anti-Ssa, SSb, Sm, RNP).
- Fluorescence nucléolaire qui reconnaît une riboprotéine nucléaire, toujours associée à une fluorescence d'un autre type dans le LED.

Les FAN sont présents dans 94 à 100 % des LED pédiatriques.

À un taux faible de 1/20, ils ont une sensibilité élevée de 97 % mais une mauvaise spécificité de 34 % pour le diagnostic de LED ou de connectivite mixte chez l'enfant (382-388).

La spécificité augmente avec l'augmentation des taux et est égale à 91 % et 96 % pour des taux de 1/640 et $> 1/1280$ respectivement. Des FAN sont trouvés dans le sérum de 0,8 % d'enfants normaux.

La persistance de FAN à taux élevé peut s'observer au cours de rémission clinique prolongée (389).

6-2-2) Anticorps anti-ADN

Les AC anti-ADN reconnaissent l'ADN natif bicaténaire et/ou l'ADN monocaténaire dénaturé.

Chez l'enfant les AC anti-ADN sont trouvés dans 83 à 85 % des cas, mais ils sont également trouvés dans d'autres maladies systémiques (AJI, dermatomyosite, connectivite mixte, sclérodermie systémique).

La valeur pronostique des anticorps anti-ADN natif est discutée.

6-2-3) Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires

Il s'agit d'AC dirigés contre des protéines non basiques et solubles dans des tampons salins. Nous distinguons essentiellement les anticorps anti-Sm, peu sensibles certes mais très spécifiques du LED, les AC anti-SSa, anti-SSb et anti-RNP qui existent également dans d'autres connectivites. Les AC anti-Sm se rencontrent dans 11 à 45 % des LED pédiatriques, les AC anti-SSa dans 14 à 40 %, les AC anti-RNP dans 11 à 47 % des cas.

6-2-4) Facteur rhumatoïde

La présence de FR n'est pas rare chez l'enfant, où elle est notée dans 5 à 43 % des cas.

6-3) Dosage sérique du complément

Une diminution du C3 ou du C4 est présente chez 65 à 91 % des enfants.

L'association d'une hypocomplémentémie et d'un titre élevé d'anticorps anti-ADN natifs a une valeur prédictive positive de 100 % pour le diagnostic de LED. Une diminution du CH50 ou de ses fractions C1q, C3 ou C4 est habituellement associée à une atteinte rénale grave, mais peut également s'observer en dehors de celle-ci (382-385).

7) Evolution

Le LED évolue par poussées qui laissent des séquelles variables selon les organes intéressés.

De façon schématique, nous distinguons les formes cutané-articulaires qui sont bénignes, et les formes viscérales qui sont plus sévères (atteinte rénale et neurologique centrale), il existe toutefois une possibilité de passage d'une forme à l'autre.

Trois modalités évolutives peuvent être schématiquement distinguées :

- La persistance d'une maladie chronique active qui semble la plus fréquente
- L'alternance de poussées du LED et de rémissions
- Plus rarement une quiescence prolongée (390).

Les traitements actuels ont permis une diminution considérable de la mortalité qui est cependant encore de 15 à 20 % dans les quelques séries pédiatriques sur ce sujet (391,392), elle est liée à la maladie elle-même, mais surtout aux effets secondaires des traitements et particulièrement à la corticothérapie: retard statural, insuffisance gonadique, atteinte pulmonaire restrictive, séquelles du système locomoteur (ostéonécrose parfois de siège multiple et précoce, ostéoporose), cataracte, insuffisance rénale nécessitant une dialyse, hypertension artérielle nécessitant un traitement, atteinte neurologique sévère, séquelles cardiovasculaires (393).

8) Complications du lupus pédiatrique

8-1) Infections

Leur responsabilité d'une partie importante de la morbi-mortalité du LES pédiatrique a été mise en évidence, à cause de la lymphopénie, de l'asplénie fonctionnelle, ainsi que de l'hypo-complémentémie et des traitements immunosuppresseurs (352).

8-2) Os et croissance

Le LES est certes responsable d'une fragilisation de la croissance osseuse, des études sur la masse osseuse ont effectivement objectivé une majoration de l'ostéopénie et de l'ostéoporose, particulièrement au niveau de la colonne lombaire (394).

Le pic de masse osseuse est également diminué chez les enfants lupiques, ce qui soulève des problèmes de prise en charge à long terme du capital osseux avec la prise répétée de corticoïdes tout au long de la vie.

Le retentissement sur la croissance est également majeur, car entre 8 et 16 % des enfants suivis pour LES ont un défaut de croissance staturale et 11 % d'entre eux présentent un défaut de développement des caractères sexuels secondaires (défini par Tanner) (395).

Le dysfonctionnement gonadique est décrit en l'absence de tout traitement alkylant du LES (396). Ce dysfonctionnement est lié à l'activité de la maladie, à l'exposition répétée aux corticoïdes et au cyclophosphamide, et à la présence d'anti-phospholipides (393).

8-3) Mortalité

Le LES peut être fatal en pédiatrie, principalement du fait d'infections sévères, et d'accidents cardiovasculaires. La pancréatite est également une cause reconnue de décès (375).

***Prise en charge
thérapeutique***

Dans de nombreuses maladies bulleuses, les lésions cutanées sont isolées ou dominent le tableau clinique ; les lésions de la muqueuse buccale absentes, mineures ou méconnues,

Dans certaines affections, au contraire, l'atteinte de la muqueuse buccale est ou peut être isolée (pemphigoïde cicatricielle, érythème polymorphe...) ou constituer la principale manifestation de l'affection.

Lorsqu'il existe un signe de Nikolski, les premières lésions apparaissent souvent sur la muqueuse buccale car elle est régulièrement traumatisée lors de la fonction et des soins d'hygiène bucco-dentaire.

Pour les lésions buccales des maladies bulleuses, le traitement comporte un traitement local associé ou non à un traitement systémique ; ce dernier correspond le plus souvent à celui des lésions cutanées.

A) Traitement local (44)

1) Soins d'hygiène bucco-dentaire

Dans la cavité buccale, les bulles se transforment presque instantanément en ulcérations post-bulleuses. Cette solution de continuité de la muqueuse buccale favorise la surinfection des lésions, surtout si les soins d'hygiène bucco-dentaire sont ou deviennent insuffisants.

La douleur liée aux ulcérations post-bulleuses gêne la fonction lors de la mastication, de la déglutition et de la phonation. Cette limitation de la fonction réduit fortement l'auto-nettoyage de la cavité buccale, de plus, en raison des douleurs, l'enfant ne peut plus effectuer correctement ses soins d'hygiène bucco-dentaire.

Une mauvaise hygiène bucco-dentaire est donc responsable de la constitution d'un biofilm qui recouvre la muqueuse buccale et les dents, ce dernier participe à la prolifération bactérienne, l'antibiothérapie devient insuffisante pour un contrôle optimal de la surinfection. De même, les bains de bouche réduisent la flore buccale de surface mais ils agissent peu sur le biofilm qui reste colonisé, ce dernier doit être éliminé par une action mécanique : tant que le brossage des dents n'est pas possible, on procède à son élimination avec des compresses humides, trempées de préférence dans l'eau oxygénée, que l'on passe sur les dents et toute la muqueuse, au minimum sur la fibro-muqueuse si les douleurs sont vives.

C'est la seule façon d'éviter les surinfections des lésions buccales, qui normalement, guérissent plus rapidement que les lésions cutanées.

En présence d'une surinfection, l'ordre chronologique peut-être inversé, et la guérison des lésions buccales demande parfois deux à trois semaines avec persistance de la dysphagie.

2) Traitement topique

On distingue:

a) Le traitement symptomatique est conseillé avec l'apparition de douleurs buccales ou d'une odynophagie. Si les lésions sont de petite taille, il est conseillé d'utiliser un anesthésique de contact, de préférence dans une pâte adhésive (par exemple, le Solcoséryl Dental) afin que son action reste limitée à une petite surface.

Les bains de bouche à visée antalgique ou à base d'AINS dissous (le plus souvent l'aspirine à saturation) n'ont qu'une efficacité relative et passagère, ils peuvent même entraîner dans certains cas des brûlures.

b) Le traitement étiologique qui repose principalement sur les corticoïdes, et accessoirement des bains de bouche à base d'immunosuppresseurs.

Il ne reste plus actuellement que l'acétonide de triamcinolone comme corticoïdes en présentation topique, spécifique de la muqueuse buccale, après le retrait du commerce des glossettes de 17-valérate de bétaméthasone. Malheureusement, cette pâte adhésive est difficile à manipuler et sa composition peu appréciée des patients.

Comme il n'y a pas de formes galéniques réellement adaptées pour le traitement des lésions buccales, on retrouve dans la littérature les propositions de traitement les plus diverses.

Les dermocorticoïdes, qu'ils soient sous forme de crème, de pommade ou de gel ne sont pas adaptés pour le traitement topique des lésions buccales, leur application est difficile et leur efficacité est réduite.

On peut réaliser un bain de bouche avec une solution de prédnisolone (2cp de 20mg dans un demi-verre d'eau), ou de bétaméthasone (4cp de 0.5mg dans un demi-verre d'eau).

On peut également recourir à des injections intra ou sous-lésionnelles de méthylprédnisolone ou d'acétonide de triamcinolone, ce dernier est constitué d'une substance cristalline dont la résorption dans le chorion est parfois incomplète.

Enfin, on peut aussi essayer des pulvérisations de corticoïdes en utilisant les nébulisateurs prévus pour le traitement de l'asthme, comme par exemple le dipropionate de béclo méthasone.

Les immunosuppresseurs en bain de bouche sont parfois proposés. Ce fut d'abord la ciclosporine qui a été supplanté par le tacrolimus (suspension à 0,03%) qui semble mieux pénétrer la barrière épithéliale.

B) Traitement systémique

1) Traitement symptomatique (44)

Lorsque les douleurs ne sont pas trop vives, une alimentation liquide et glacée, associée à un traitement antalgique à base d'AINS, permet le plus souvent d'attendre le début de la cicatrisation qui s'accompagne d'une diminution rapide de l'intensité des douleurs.

Quelquefois l'importance de l'odynophagie nécessite la mise en place d'une sonde nasogastrique.

Un traitement antalgique basé sur la morphine est nécessaire lors des formes hyperalgiques, où l'enfant se trouve dans l'incapacité d'avaler sa propre salive.

2) Traitement étiologique

Le traitement étiologique est variable en fonction de la cause des lésions bulleuses buccales, et doit être toujours réalisé si possible.

C) Erythème polymorphe

1) Phase aigüe:

Un traitement étiologique lorsqu'une cause est identifiée (ou parfois probable) doit être instauré, le *M. pneumoniae* justifie (notamment s'il existe une toux ou des anomalies radiologiques pulmonaires) un traitement par azithromycine à une posologie de 20mg/kg/j pendant 3 jours sans même attendre les résultats des examens bactériologiques (49).

2) EP récurrent et prévention:

Il est dans la majorité des cas d'origine herpétique, même si la preuve n'a pas été établie par les prélèvements, un traitement par aciclovir ou valaciclovir au long cours doit être proposé (48,50,397), il est indiqué en théorie au-delà de 5 poussées d'EP par an, voire moins s'il s'agit de formes sévères d'EP (398).

Le traitement par valaciclovir permet de prévenir les poussées d'EP induites par le HSV, mais semble n'avoir aucun impact sur un EP en poussée s'il a été débuté après le début de l'éruption, il reste toutefois réservé pour l'adolescent de plus de 12 ans pour une posologie de 500mg/j (50).

Si aucun germe n'est identifié, d'autres thérapeutiques peuvent être proposées au long cours, tels que l'hydroxychloroquine, la dapson (sulfone), ou le traitement précoce des poussées à base d'une corticothérapie par voie générale (399,400).

D) SSJ et NET:

Il n'existe aucun traitement spécifique et standardisé du SSJ et de la NET, cependant certaines mesures s'imposent :

- Arrêt du ou des médicaments suspects.
- Hospitalisation urgente et transfert dans une unité de soins intensifs ou dans un centre spécialisé dans la prise en charge des grands brûlés.
- Mesures générales : Apport massif d'eau, d'électrolytes et de macromolécules (albumine) par voie veineuse périphérique.

- Apports nutritionnels hypercalorique et hyperprotidique : indispensables pour compenser les pertes protéiques et favoriser la cicatrisation.
- Prévention des infections : repose sur des soins locaux avec une antibiothérapie adaptée.
- Réchauffement : élévation de la température extérieure 30 - 32°C avec des bains chauds.
- Les glucocorticoïdes systémiques : leur utilisation est controversée, certaines études leur attribuent un effet bénéfique en freinant la progression de la nécrose épidermique et donc une amélioration de la survie. Par contre, quand plus de 20% de la surface corporelle est atteinte par le décollement cutané, les glucocorticoïdes semblent en tout cas strictement contre-indiqués, car le risque de septicémie s'accroît considérablement.
- Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) : Elles sont utilisées à fortes doses (1 g/kg/jour pendant 2 à 3 jours), cependant les résultats cliniques, initialement prometteurs, ont cependant été remis récemment en question.
- Le thalidomide, le cyclophosphamide, la ciclosporine A ou encore la plasmaphérèse n'ont pas fait preuve d'une grande efficacité (73).

E) EPF

Tout d'abord il est tout autant obligatoire que primordial de supprimer tous médicament pouvant déclencher cette toxidermie; qui s'aggrave d'autant plus que l'interruption médicamenteuse est retardée.

L'hospitalisation en dermatologie pédiatrique doit être décidée devant les signes suivants :

- Cutanés : Erythème confluant, œdème de la face, douleur et nécrose cutanées, lésions bulleuses ou décollement épidermiques, érosions muqueuses, urticaire et/ou œdème lingual.
- Généraux : Fièvre élevée, adénopathies, arthralgies ou arthrites, dyspnée expiratoire, hypotension.

- Biologiques : Eosinophilie supérieure à 1 000/mm³, lymphocytose avec des lymphocytes atypiques, anomalies biologiques hépatiques.

La majorité des EPF sont asymptomatiques et ne posent pas de sérieux problèmes chez l'enfant, dans les autres cas les antihistaminiques oraux ou les DC peuvent être utiles (72).

1) Traitement local (73)

1-1) Dermocorticoïdes

Possèdent une activité anti-inflammatoire qui est due à la liaison aux récepteurs cellulaires, c'est l'effet thérapeutique le plus recherché.

Action immunosuppressive résultant de leur action anti-inflammatoire mais aussi d'une diminution du nombre des cellules de Langerhans et de leur capacité de présentation des antigènes.

Effet anti-prolifératif qui est dû à une action non spécifique sur le cycle cellulaire.

1-2) Antiseptiques

L'usage d'antiseptiques (Chlorhexidine) dans les toxidermies améliore l'évolution et réduit le temps de cicatrisation.

1-3) Bains et émollients

Décapent les lésions tout en soulageant le prurit.

2) Traitement systémique (73)

- Antihistaminiques de 1^{ère} génération: Ils sont liposolubles et traversent la barrière hémato-encéphalique et agissent par antagonisme compétitif au niveau des récepteurs, entraînant un effet sédatif. Ils sont contre-indiqués en cas de Glaucome et à éviter chez l'enfant vu le risqué de somnolence sauf en cas de prurit insomniant (Principalement la dexchlorphéniramine et l'hydroxyzine).

- Antihistaminiques de 2^{ème} génération: Ils ne présentent pas d'effets centraux en raison de leur hydrophilie et de leur fixation réduite au niveau des récepteurs cérébraux, ils sont donc plus préconisés chez les enfants. (Cetirizine, Loratadine, Desloratadine).

F) Bulles buccales d'origine traumatique (80)

Le traitement des bulles buccales d'origine traumatique est purement symptomatique.

1) Alimentation

Les ulcérations post bulleuses sont responsables d'importantes douleurs, de ce fait l'alimentation se trouve gênée voire même impossible lors des brûlures de la cavité buccale créant des bulles.

Il faut éviter les aliments irritants (épices, agrumes...) ainsi que les boissons gazeuses, une alimentation semi liquide (froide ou glacée) est préférable.

La supplémentation nutritionnelle ainsi que l'hydratation adaptées sont prescrites si l'alimentation devient impossible.

Les aliments diététiques riches en calories (type Fortimel®) sont souvent utilisés.

2) Traitement des infections

Du fait des lésions érosives, l'infection est plus fréquente, il faut dans ce sens, dépister une éventuelle surinfection candidosique et la traiter par des topiques locaux (Daktarin gel®) ou par voie générale (Triflucon®).

Lorsque l'hygiène bucco-dentaire ainsi que le rinçage à l'eau sont adéquatement réalisés afin d'éliminer tout débris fibrineux, alors le risque de toute surinfection bactérienne devient moindre.

L'hygiène dentaire comprend le brossage des dents après chaque repas éventuellement avec des brosses souples à usage « chirurgical ».

Un traitement par bains de bouche antiseptiques est habituellement utilisé (Eludril®) à condition d'être dilués, même si l'efficacité n'est pas clairement démontrée.

3) Traitement de la douleur

Pour favoriser l'alimentation, l'utilisation d'anesthésiques locaux type xylocaïne visqueuse est préconisée avant le repas.

Ces anesthésiques sont appliqués directement avec le doigt ou le coton tige sur les lésions, en évitant d'anesthésier la partie postérieure pour éviter les fausses routes.

Le recours aux antalgiques est habituellement nécessaire et doit être adapté à l'importance des douleurs, et lorsque les érosions bulleuses sont sévères, le recours aux opiacés peut être nécessaire.

G) Impétigo vésiculo-bulleux (81)

1) Formes localisées

1-1) Antibiothérapie locale

Elle est recommandée : 2 à 3 fois/jour pendant 8 à 10 jours:

- Acide fusidique, Fucidine® pommade ou
- Mupirocine, Mupiderm® pommade.

1-2) Soins associés

Lavage biquotidien à l'eau et au savon

Antiseptiques pluriquotidiens (chlorexidine, solution de Dakin), sous forme de pommade en cas de lésions croûteuses.

2) Formes étendues: Antibiothérapie générale

Forme étendue : lorsqu'il y a plus de 5 lésions actives, ou lorsque ces dernières se situent au niveau de différentes zones, ou leur évolution est extensive (forme localisée en l'absence des critères).

L'antibiothérapie par voie générale est également indiquée (hors critères d'extension) dans les situations suivantes: Signes généraux importants, immunodépression, mauvaise compliance au traitement local.

Elle doit être active sur le staphylocoque et le streptocoque pendant une durée de 10 jours:

- Pénicilline M, exemple : cloxacilline (Orbénine®) 50 mg/kg/jour
- Synergistine, exemple: pristinamycine (Pyostacine®) 50 mg/kg/jour.

3) Mesures associées

- Eviction scolaire de quelques jours.
- Examen de l'entourage et traitement des sujets affectés.
- Mesures d'hygiène : lavages répétés des mains, ongles coupés court, linge de toilette personnel, sous-vêtements propres changés fréquemment.

H) EBH

Aucun traitement curatif n'étant actuellement disponible, la prise en charge des patients doit être symptomatique et réalisée par une équipe multidisciplinaire de spécialistes habitués à ces maladies rares (20).

1) Soins locaux

Les soins locaux, longs et fastidieux, sont d'une importance majeure et ont trois buts principaux :

- Protection de la peau contre les traumatismes
- Eviction des surinfections cutanées et leurs complications
- Optimisation de la cicatrisation des lésions dans le cadre de la prévention des carcinomes cutanés.

Il faut insister auprès de l'entourage du patient sur l'extrême fragilité cutanée nécessitant de manipuler le malade avec beaucoup de précautions, de l'installer sur des structures peu traumatisantes (attention à la qualité du matelas) et d'éviter tous les pansements collants.

L'utilisation d'analgésiques avant les pansements est souvent nécessaire.

Un bain est recommandé tous les jours ou tous les deux jours, en utilisant des antiseptiques dilués type chlorhexidine ou triclocarban.

Les pansements précédents peuvent être retirés dans le bain s'ils collent trop à la peau.

Après le bain, ou après désinfection, les bulles doivent être percées aux ciseaux courbes stériles et leur contenu vidé par capillarité avec une compresse. Le toit des bulles non infectées est laissé en place.

Des pansements de gaze vaselinés non collants et à fines mailles sont appliqués sur les bulles et les érosions propres (Mépitel®, Urgotulle®).

Des plaques de mousse type Mèpilex® peuvent être également utilisées, notamment sur les zones d'appui (fesses...).

Sur les lésions sales, on utilise des pommades antibiotiques type sulfadiazine, acide fucidique ou mupirocine, éventuellement après vérification de l'antibiogramme.

Pour éviter les résistances, il est recommandé d'utiliser les pommades antibiotiques en alternance, une franche surinfection bactérienne peut justifier l'instauration d'une antibiothérapie dirigée contre les cocci à Gram positif pendant quelques semaines (401-402).

Les pommades sont recouvertes par la suite de compresses non stériles, puis de bandes et de filets tubulaires (Surgifix Urgo®).

Les collants qui seraient en contact avec la peau sont bien sûr à proscrire.

Dans les formes récessives dystrophiques, afin de prévenir les syndactylies, on place des petites bandes entre les doigts et les orteils.

Sur des érosions chroniques qui ne cicatrisent pas, des autogreffes et allogreffes de kératinocytes ont été tentées avec succès, permettant une ré-épithélialisation plus ou moins durable (403,404). Ces greffes d'épiderme cultivé peuvent également permettre de diminuer la douleur et le risque de surinfection cutanée (405).

Des greffes de bio-équivalents de peau artificielle ont été récemment tentées sur des patients atteints d'EBJ de Herlitz, avec une efficacité immédiate sur la cicatrisation variable (406).

2) Prise en charge psychologique et sociale

Un intérêt particulier doit être porté à l'environnement social et familial des enfants et à leur intégration scolaire.

Un soutien psychologique et l'aide des associations spécialisées doivent être proposés aux enfants et à leurs parents (20).

3) Physiothérapie et traitement chirurgical des syndactylies

Concernant les sous-types comportant un risque de syndactylie, il faut compléter les soins locaux (les bandages interdigitaux) par une physiothérapie passive pour la réduction des contractures ainsi que la prévention des synéchies pour la durée la plus longue possible.

La chirurgie précoce des syndactylies est délétère car elle risque paradoxalement d'aggraver les synéchies lors de la cicatrisation. Lorsqu'elle est absolument nécessaire, elle doit s'efforcer de préserver la pince pouce-index.

D'autre part, la physiothérapie est importante pour éviter les contractures au niveau des grosses articulations et pour préserver l'ouverture buccale et la protrusion de la langue (401).

4) Dilatation œsophagienne et prise en charge nutritionnelle

La recherche d'une sténose œsophagienne, compliquant essentiellement les EBD récessive, repose sur l'interrogatoire (dysphagie, prises alimentaires) et sur la réalisation d'un transit œsogastroduodéal (TOGD) avec coupes cervicales, qui précise la localisation, le nombre ainsi que la longueur exacte des sténoses.

La fibroscopie œsophagienne, trop traumatisante pour la muqueuse oropharyngée et œsophagienne, est déconseillée.

Le traitement des sténoses repose essentiellement sur la dilatation au ballonnet, d'efficacité incomplète et transitoire, elle peut tout de même permettre la reprise (temporaire souvent) d'une alimentation orale satisfaisante.

L'évaluation régulière de la courbe staturo-pondérale et des apports alimentaires est capitale.

Des suppléments alimentaires de fer, de protéines et des compléments vitaminiques adaptés au bilan biologique afin de rechercher d'éventuelles carences sont d'une importance essentielle.

Pour les enfants présentant un retard staturo-pondéral important, la mise en place d'une gastrostomie doit être envisagée, elle permet d'administrer des compléments alimentaires nocturnes, parfois, elle représente le seul mode d'alimentation possible.

La nutrition entérale par gastrostomie améliore la courbe de croissance, mais des carences vitaminiques peuvent persister du fait de pertes cutanées importantes venant majorer les besoins par rapport à des patients recevant ce même type d'alimentation mais pour d'autres indications (20).

5) Soins dentaires

Ils sont très importants, dès la petite enfance, l'atteinte dentaire spécifique (anomalies de l'émail dans les EBJ) ou secondaire à une mauvaise hygiène buccale (caries, surinfections diverses) étant très fréquente.

Ils doivent être réalisés au fauteuil, sous anesthésie locale, par un dentiste ou un stomatologiste habitué, notamment au cours des EBD récessives, où la microstomie et l'ankyloglossie rendent tout geste endo-buccal difficile.

Les mesures préventives passent par un brossage efficace, une supplémentation fluorée, des bains de bouche antiseptiques (402).

Les soins dentaires doivent être aussi conservateurs que possible (407).

La kinésithérapie de la bouche s'efforce de maintenir une ouverture buccale correcte pour améliorer l'alimentation et permettre les soins dentaires (20).

6) Soins ophtalmologiques

Ils sont destinés à prévenir ou à traiter l'atteinte cornéenne, qui peut gravement altérer la vue en cas de taies constituées et les pannus conjonctivaux. L'examen ophtalmologique régulier est nécessaire et l'application de larmes artificielles et de topiques cicatrisants tels que la vitamine B12 ou la vitamine A doit être préconisée.

La cure chirurgicale d'un ectropion cicatriciel peut être nécessaire (402).

7) Perspectives de thérapie génique

L'étude des gènes incriminés dans l'étiopathogénie de multiples sous-types d'EB a permis un envisagement futur de thérapie génique.

La thérapie génique se base sur la transfection des kératinocytes malades par le gène normal (transgène), elle se fait grâce à des vecteurs rétroviraux ou éventuellement par des moyens physiques.

Ces kératinocytes modifiés génétiquement sont cultivés jusqu'à la formation de feuillets épidermiques qui sont greffés sur le patient (37,408,409).

I) Lymphangiomes

La mise en jeu du pronostic vital nécessite le recours à un traitement urgent, par exemple pour les MLKS cervicales compressives du nouveau-né.

Confirmée par l'imagerie, une volumineuse MKLS de diagnostic anténatal peut faire pratiquer une procédure chirurgicale particulière appelée « ex-utero intrapartum treatment » (EXIT) qui consiste, lors de la césarienne, à maintenir la circulation fœto-placentaire, le temps de libérer par intubation les voies aériennes fœtales obstruées.

Les macrokystes sont drainés et sclérosés (410).

1) Traitement des poussées inflammatoires

De façon empirique, plusieurs équipes prescrivent, en cas de poussée inflammatoire, une antibiothérapie probabiliste par voie orale, de type amoxicilline-acide clavulanique (50mg/kg/j), et un corticoïde oral, de type prednisolone (0,5 à 2 mg/kg/j), pendant 6 à 8 jours.

Un traitement précoce des infections de la sphère ORL et une prévention appropriée sont pertinents afin d'éviter les épisodes inflammatoires.

Il est tout à fait utile de réaliser des ponctions évacuatrices lors de risque compressif (132).

2) Traitement des MLKS macrokystiques

Le traitement de 1^{ère} intention des MLKS macrokystiques relève de la sclérothérapie.

En dehors de l'urgence, il est préférable de la programmer à distance d'une poussée inflammatoire, après une certaine durée de surveillance où une éventuelle sclérose peut spontanément avoir lieu (411).

La sclérothérapie percutanée peut être réalisée précocement, sans anesthésie dans les formes localisées isolées, ou sous anesthésie locale ou générale, selon la douleur attendue.

En premier lieu, il faut réaliser une ponction suivie d'un drainage, en un second temps, une injection du produit sclérosant à l'intérieur du kyste est pratiquée, de ce fait se produit une inflammation dans les prochains jours qui suivent.

La sclérothérapie est une thérapie d'une efficacité non négligeable, elle doit cependant être refaite après plusieurs mois ou années; elle est suspensive, mais jamais curative.

L'alcool absolu est considéré comme le plus efficace mais serait dangereux en cas de passage systémique ; les dérivés alcooliques sclérosants offrent une sécurité d'emploi supérieure.

La doxycycline et la bléomycine représentent des produits assez utilisés.

Ses complications sont représentées par l'intense réaction inflammatoire provoquée, qui peut induire une nécrose tissulaire (rare).

Une embolisation accidentelle et une fuite dans la circulation sont possibles, responsables de complications graves, rénales, pulmonaires et cardiaques, qui sont des événements exceptionnels (412-414).

3) Traitement des MLKS microkystiques

Le traitement des MLKS microkystiques est rarement satisfaisant.

L'abstention thérapeutique est une alternative fréquente, lorsqu'un traitement antalgique et anti-inflammatoire arrivent à contrôler les poussées inflammatoires.

L'exérèse chirurgicale complète du kyste est rare, d'autant que les récurrences sont assez fréquentes. La sclérothérapie des microkystes est moins efficace que pour les formes macrokystiques ; la bléomycine comme agent sclérosant interstitiel (et non intra-kystique) a été utilisée avec de bons résultats dans les localisations microkystiques linguales (414); le laser ablatif CO2 et les radiofréquences sont des techniques permettant de détruire superficiellement les lymphangiectasies, mais les récurrences sont fréquentes (415,416).

4) Sirolimus

Les inhibiteurs de mammalian target of rapamycin (mTOR) par voie générale, habituellement le sirolimus, ont été d'usage efficace particulièrement dans certains cas de malformations vasculaires dont la prise en charge est difficile.

Le sirolimus, per os principalement, possède de multiples propriétés, notamment immunomodulatrice, anti-proliférative et anti-angio- et lymphangiogénique.

Mais les essais demeurent actuellement toujours en cours (417).

J) Pemphigus vulgaire

Le traitement du PV de l'enfant repose habituellement, comme chez l'adulte, sur la corticothérapie générale, soit per os à la dose de 1 à 2 mg/kg/j ou par bolus intraveineux.

L'évolution est généralement rapidement favorable avec une corticothérapie générale per os à de faibles doses (0,5 mg/kg par jour) avec un arrêt possible au bout d'un an de traitement et l'absence de toute récurrence à 16 mois de l'arrêt de la corticothérapie (140,418,419).

Dans certains cas, l'existence d'une cortico-résistance, d'une cortico-dépendance ou d'effets secondaires importants (diabète, hypertension artérielle, prise de poids, retard de croissance, acné, hirsutisme, candidose, infections sévères...) conduisent à l'utilisation de traitements adjuvants immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, notamment les immunoglobulines polyvalentes (419), la dapsons, l'azathioprine, la ciclosporine et le mycophénolate mofetil (420).

Ces traitements ne sont cependant pas dénués d'effets secondaires avec une myélosuppression et des infections cutanées avec l'azathioprine (419) et une hémolyse avec la dapsone (421), du fait de ces éventuels effets indésirables aussi bien au cours qu'au long terme chez les enfants, le rituximab dont l'usage et l'efficacité ont été démontrés au cours des formes sévères de PV chez l'adulte, peut constituer une option thérapeutique intéressante (422,423).

K) Pemphigoïde bulleuse

La prise en charge se base sur des mesures communes aux maladies bulleuses :

- Bains antiseptiques.
- Alimentation et hydratation adéquates afin de compenser les pertes hydro-électrolytiques et protidiques (30).
- Le traitement de référence de la PB de l'enfant était auparavant la corticothérapie générale, à des doses de 1 à 2 mg/kg/j d'équivalent prednisone (424).

Des études récentes montrent qu'une forte corticothérapie locale utilisant le propionate de clobetasol (crème Dermoval 30 à 40 g/j) a une efficacité similaire à la corticothérapie générale et une meilleure tolérance.

Le traitement d'attaque est poursuivi une quinzaine de jours après le contrôle de la maladie, la corticothérapie est ensuite diminuée progressivement par palier, le traitement, associé à certaines mesures adjuvantes, s'étale par la suite sur une durée d'environ 6 à 12 mois.

D'autres thérapies immunosuppressives à base d'azathioprine ou encore de mycophénolate mofétil peuvent être indiqués s'il y a une résistance à la corticothérapie (rare) ou en cas de multiples rechutes lors de la phase dégressive de la corticothérapie. La surveillance est essentiellement clinique, portant initialement sur un décompte quotidien du nombre de bulles puis sur une récurrence éventuelle de la maladie (30).

La guérison est obtenue après quelques semaines ou mois de traitement (dans la plupart des cas en moins d'un an) et les rechutes sont très rares (163).

L) Pemphigoïde cicatricielle

Aucun traitement curatif n'est disponible pour cette maladie dont l'étiologie demeure malheureusement inconnue (425).

La prise en charge thérapeutique devra d'abord être axée sur la prévention des cicatrices des muqueuses (426).

1) Traitement systémique

Les corticostéroïdes systémiques à doses modérées demeurent la meilleure thérapeutique initiale, la prednisone à une posologie de 40 à 80 mg/j (427), avec éventuellement une réduction progressive jusqu'à une dose d'entretien par jour devrait avoir lieu lorsqu'il y a diminution ou disparition de la majorité des lésions.

En raison de la nature chronique persistante de la PC, et le désir d'épargner l'utilisation de corticostéroïdes à fortes doses, certains auteurs recommandent une thérapie combinée à base de corticostéroïdes et des immunosuppresseurs ou de la sulfapyridine (428-430).

Foster et al. ont montré que l'utilisation d'azathioprine ou de cyclophosphamide, en association avec des corticostéroïdes, peuvent permettre l'arrêt de la progression de la pemphigoïde cicatricielle active qui affecte les muqueuses oculaires (431).

Rogers et al. ont évalué l'usage de la dapsons chez 20 patients atteints de CP et découvert que la substance en question demeure particulièrement utile en cas d'érosions superficielles précoces de la muqueuse buccale antérieure.

En général, l'agressivité de la thérapie dans la PC est partiellement liée à la surface muqueuse affectée (432).

Les lésions oculaires, par exemple, sont fréquemment soulagées par des injections intra-lésionnelles de cortico-stéroïdes (433).

L'injection de 0,1 à 1 ml de triamcinolone (5 mg/ml) directement dans la conjonctive et le Symblepharon donnent de bons résultats (434).

2) Traitement local

Le risque de surinfection entraînant une poussée de la maladie implique une hygiène très rigoureuse au niveau de la cavité buccale.

Des bains de bouche antiseptiques dilués en fonction de la tolérance après chaque repas sont proposés.

Les douleurs buccales engendrent une difficulté d'alimentation, de ce fait, il est préférable d'envisager une anesthésie locale par l'usage de sprays, de gels de lidocaïne ou encore des bains de bouche à visée antalgique.

Dans les formes très limitées de la maladie ou en complément de traitements généraux une corticothérapie locale peut être proposée sous la forme de préparations magistrales [Orabase, prednisolone (Solupred effervescent), et bêtaméthasone (Diprolene) par exemple] (191).

M) Dermatose à IgA linéaire

1) DIGAL Induites

Dans les DIGAL médicamenteuses, le traitement repose avant tout sur l'arrêt du médicament responsable, dans la plupart des cas, aucun traitement spécifique n'est nécessaire.

Dans les cas exceptionnels d'évolution traînante, la dapsons ou une courte corticothérapie générale sont parfois employées (215).

2) DIGAL idiopathiques

Concernant les DIGAL idiopathiques chez l'enfant, la dapsons est le traitement de choix, qui a l'autorisation de mise sur le marché chez l'adulte et l'enfant pour cette affection, et la sulfapyridine constitue une alternative à cet âge aussi.

Le traitement d'attaque à base de Dapsons est de l'ordre de 50 à 100mg/j, mais des doses plus importantes sont souvent nécessaires.

Il est souhaitable d'éviter au maximum le recours à la corticothérapie générale (435).

Une antibiothérapie anti-staphylococcique à base de pénicilline M (oxacilline, flucloxacilline) ou macrolide (érythromycine) ou de la colchicine peut être utilisée aussi bien en première intention que lors de l'échec de la dapsons ou de la corticothérapie (436-442).

Localement, on utilise fréquemment les dermocorticoïdes sur les lésions bullo-érosives, le tacrolimus peut être efficace également chez l'enfant (443).

Enfin, dans les DIGAL résistant aux traitements conventionnels, le mycophénolate mofétil ou les immunoglobulines intraveineuses peuvent être proposés (444-446).

Les lésions buccales sont classiquement traitées par application topique de corticoïdes: dermocorticoïde contenant du propionate de clobétasol à raison de deux applications/j, Dermoval gel® ou crème; bains de bouche à base de comprimés effervescents de prednisolone, à une posologie de 1mg/kg/j comprimés de 20 mg Solupred®, répartie en 2 à 4 fois/j, avec une diminution progressive des doses avant l'arrêt (447).

N) Epidermolyse bulleuse acquise

L'EBA est souvent réfractaire aux traitements conventionnels et notamment à la corticothérapie générale à hautes doses et aux autres traitements préconisés pour « économiser » les corticoïdes (289).

Le traitement est souvent long et difficile, il repose en première intention sur:

- Les soins locaux: qui sont fondamentaux dans toutes les formes de la maladie pour prévenir la surinfection cutanée (antiseptiques, antibiotiques locaux).

Il faut faire attention toutefois à la fragilité anormale de la peau de l'enfant, et prendre en considération la nécessité d'une hygiène parfaite, l'utilisation d'émollients peut cependant aider à diminuer les phénomènes de friction et le risque de bulles mécaniques (302).

- La dapsons à la posologie de 1 mg/kg/j (en moyenne 25 mg/j), en association à un dermocorticoïde de niveau fort (dipropionate de bêtaméthasone crème : une application par jour) pendant 15 jours permet l'obtention d'une rémission clinique complète en deux mois, les doses de dapsons sont par la suite progressivement diminuées aux posologies les plus minimales possibles (448,449).

- Soulignons que la disulone (Dapsone+ Oxalate de fer) peut être efficace dans les formes modérées en monothérapie, en particulier dans les formes avec dépôts d'IgA (448,450).

Certains suggèrent d'associer à la dapsonne de façon systématique de la cimétidine, qui est un inhibiteur du cytochrome P450, de sorte à diminuer les risques de méthémoglobinémie (451).

Dans quelques rares cas, le recours à un autre traitement pour obtenir une rémission : mycophénolate mofétil (452), ciclosporine (448), sulfadiazine (450), chloroquine (453) ou azathioprine (22).

Contrairement à l'EBA de l'adulte, la corticothérapie seule est inutile chez l'enfant, même à des posologies élevées (454).

Il est tout à fait possible d'observer une rechute après plusieurs mois de traitement, lors de la décroissance de la dapsonne à 25 mg trois fois par semaine, une nouvelle augmentation des posologies permet dans cette situation un contrôle rapide et une reprise ultérieure de la dégression du traitement (252).

Il en va sans dire que le pronostic est souvent meilleur chez l'enfant (289,460), il n'y a généralement pas de retentissement fonctionnel.

La durée du traitement varie entre deux et quatre ans, mais le risque de rechute à plus long terme demeure cependant inconnu (252).

O) Dermatite herpétiforme

Il repose sur l'association dapsonne et RSG (302).

1) Dapsone

Elle est reconnue depuis le milieu du xxe siècle comme d'efficacité spectaculaire et rapide sur les lésions cutanées de DH.

Elle agit en inhibant le chimiotactisme des polynucléaires, en inhibant les enzymes lysosomales et la fabrication de radicaux libres de l'oxygène (455).

Le prurit disparaît en quelques heures, les lésions cutanées en quelques jours chez la quasi-totalité des patients (315).

Elle n'est pas du tout utile en terme de réduction du taux d'AC ou encore l'amélioration de l'atteinte digestive. La posologie pédiatrique habituellement efficace est de l'ordre de 2 mg/kg par jour.

L'absorption digestive est très bonne et n'est pas diminuée par l'entéropathie au gluten(456).

Devant un RSG strict, une réduction de la dose de la dapsone est possible à partir de 6 à 12 mois, il est envisageable d'arrêter complètement le traitement au bout de 28 mois en moyenne.

Cette durée est d'autant plus longue que le RSG est moins bien suivi (332).

Il existe également un risque accru d'agranulocytose au cours des DH traitées par de la dapsone, d'où l'intérêt d'un suivi hématologique (457).

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la dapsone, la sulfasalazine est recommandée compte tenu de la rapidité de son efficacité avec une posologie variable de 500 mg à 4 g par jour en fonction des enfants (la moyenne étant de 1 à 2g/j) (315,458).

2) RSG

Il se base clairement sur l'éviction stricte et à vie de tout aliment pouvant contenir du blé, de l'orge ou bien du seigle.

L'avoine demeure néanmoins autorisée car la composition de sa prolamine est différente de celle du blé, de l'orge et du seigle (319).

Le RSG améliore le confort de l'enfant, et son aspect histologique digestif, il est responsable par ailleurs d'une réduction voire d'une disparition complète des dépôts d'IgA au niveau cutané chez environ le quart des enfants qui suivent un RSG strict, au bout d'une dizaine d'années en moyenne, il demeure assez contraignant (322,459).

S'il est bien conduit, le RSG permet un arrêt progressif de la dapsone, en moyenne 28 mois après son introduction si le RSG est strict, 44 à 62 mois après s'il comporte des écarts (322).

Des auteurs suggèrent donc que de petites doses de gluten et l'utilisation au long cours de dapson chez les enfants atteints de DH pourraient induire une tolérance (460).

P) Lichen plan bulleux buccal

Le lichen muqueux asymptomatique ne nécessite le plus souvent aucun traitement (461).

Le traitement associe la mise en état bucco-dentaire afin d'éliminer les facteurs irritatifs locaux, médicament éventuellement et surveillance régulière.

Faute d'être curatif, le traitement médicamenteux est souvent suspensif et concerne les phases actives et symptomatiques du lichen.

En première intention, il repose sur la corticothérapie locale sous forme de bain de bouche de prednisolone (Solupred), de comprimés à sucer de valérate bétaméthasone (Buccobet) ou de crème à base de propionate de clobétasol (Dermoval) associés ou non à une pâte adhésive (Orabase), cette dernière molécule, est la plus puissante et semble être la plus efficace selon de nombreuses publications (462).

Le port d'une gouttière à réservoir est intéressant dans les localisations gingivales.

Les injections sous-lésionnelles de corticoïdes retard tel que le triamcinolone (Kénacort retard) ont un intérêt sur des formes très localisées et résistantes à la corticothérapie locale.

Une corticothérapie systémique est possible pour les formes ne répondant pas à la corticothérapie locale

En cas d'échec de la corticothérapie, des immunosuppresseurs peuvent être utilisés en seconde intention (463).

Il s'agit d'inhibiteurs de la calcineurine tels que la ciclosporine, ou le tacrolimus utilisés en bain de bouche (Prograf) ou en pommade (Protopic).

Le pimécrolimus est réservé à l'usage en hospitalier

Les candidoses buccales sont traitées par antifongiques (348).

Q) Lupus érythémateux systémique

Il représente un véritable défi, car l'évolution étant imprévisible, et la sévérité de la maladie, la nécessité d'un traitement quotidien, rendent chez l'enfant et surtout chez l'adolescent l'observance thérapeutique très difficile.

L'intégration de la famille, de l'enfant dans le cadre d'une prise en charge commune est indispensable. Elle associe pédiatres, psychologues, médecins scolaires et diététiciens (381).

1) Aspirine à forte dose et AINS

Ils sont indiqués dans les formes mineures avec atteinte cutanéomuqueuse et/ou articulaire, pour une posologie de 60mg/kg/j en 4 ou 6 prises.

L'aspirine est contre-indiquée en cas de thrombopénie et doit être arrêtée 8 à 10 j avant une biopsie rénale ou autre geste invasif.

Des posologies très élevées peuvent exposer à un risque de cytolyse hépatique et d'insuffisance rénale principalement.

Plus généralement, les AINS doivent être utilisés avec prudence en cas d'atteinte rénale (381).

2) Hydroxychloroquine

Il s'adresse à l'atteinte cutanée, notamment le lupus discoïde, aux atteintes muqueuses, aux manifestations articulaires et aux signes généraux non contrôlés par les AINS.

Une dose d'attaque est proposée en début de traitement (6 à 8 mg/kg/j), à poursuivre jusqu'à régression complète des manifestations, c'est-à-dire en moyenne 2 à 3 mois, suivie par une dose d'entretien (5 mg/kg/j) qui permet de prévenir les récurrences et les poussées générales de la maladie, le sevrage doit être très progressif (464).

L'effet indésirable le plus important correspond à la survenue d'une rétinopathie, rare toutefois aux posologies habituelles. L'attitude préconisée est la réalisation d'un bilan ophtalmologique complet (clinique, champ visuel, étude de la vision des couleurs, examen électrophysiologique) avant et pendant le traitement.

Les autres effets secondaires sont plus rares : cutanés, neuromusculaires, cardiaques, hématologiques et digestifs (465).

3) Corticothérapie

Elle est généralement nécessaire chez l'enfant mais elle ne doit être utilisée qu'après échec des AINS et de l'hydroxychloroquine dans les formes bénignes ou dans les formes graves à la posologie efficace la plus réduite possible, compte tenu de ces effets indésirables.

La posologie est de 5 à 15 mg/j de prednisone ou de prednisolone (sans dépasser 0,5 mg/kg chez les jeunes enfants) dans les formes bénignes, et de 1 à 2 mg/kg/j dans les formes graves.

Des bolus intraveineux de méthylprednisolone peuvent être proposés dans d'autres atteintes sévères (rénales, neurologique, hématologique, pulmonaire), quelques cas d'arythmie et d'arrêt cardiaque, d'hypertension artérielle sévère et de psychose aiguë ont été rapportés comme effets secondaires.

Une alimentation hyposodée hypocalorique est primordiale dans le cadre de la prévention de la prise de poids rencontrée de manière assez fréquente chez les adolescentes (381).

4) Traitements immunosuppresseurs

4-1) Ciclophosphamide

La plupart des études suggèrent que le pronostic rénal est amélioré grâce au traitement précoce des glomérulonéphrites de classe IV et de classe III sévères par une association de bolus mensuels de corticoïdes et de ciclophosphamide ou d'azathioprine, mais il n'existe aucune étude pédiatrique prouvant formellement la supériorité d'une telle association sur une corticothérapie isolée.

Le schéma thérapeutique le plus fréquemment utilisé comporte des perfusions de ciclophosphamide (500–1000 mg/m²), initialement mensuelles pendant les 6 premiers mois, puis tous les 2 ou 3 mois pendant une durée variable selon les auteurs, ce traitement par bolus est moins toxique qu'une prise orale quotidienne (466).

Chez les enfants porteurs d'un syndrome néphrotique, une toxicité gonadique (principale complication à long terme) peut s'observer pour des doses cumulatives supérieures à 200 mg/kg (467).

Les autres effets secondaires sont bien connus : cystite hémorragique, infections, alopecie, vomissements, tumeurs malignes...

À côté des indications non néphrologiques, le cyclophosphamide a été proposé selon les mêmes modalités d'administration pour traiter certaines atteintes neurologiques non thrombotiques, hématologiques ou pulmonaires mais sans aucune étude contrôlée (381).

4-2) Azathioprine

A une posologie de 2 à 2,5 mg/kg/j, l'azathioprine peut être utilisée en association avec la corticothérapie dans le traitement initial des glomérulonéphrites de classe IV ou en relais du cyclophosphamide après 8 à 12 semaines de traitement (466,467).

4-3) Méthotrexate

Le méthotrexate à faible dose (5 à 15 mg/semaine) a permis la diminution des doses de corticoïdes dans une étude (468), mais pas dans l'autre où des effets importants ont été notés par ailleurs.

Les manifestations les plus sensibles au méthotrexate seraient les atteintes articulaires, cutanéomuqueuses, mais aussi rénales (469).

4-4) Ciclosporine

La ciclosporine est peu utilisée, et il n'existe qu'une seule étude pédiatrique, dans laquelle on notait une diminution de la corticothérapie chez 8 des 13 enfants traités. La tolérance rénale doit être attentivement surveillée (470).

4-5) Mycophénolate mofétyl

Il s'agit d'un inhibiteur réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase qui inhibe sélectivement l'activité des lymphocytes.

Il a été utilisé récemment dans le traitement des atteintes rénales et dans des LED sévères réfractaires aux traitements habituels. La survenue d'infections représente le principal effet secondaire (471).

L'efficacité de ce traitement dans les atteintes rénales sévères n'a pas été retrouvée dans la seule étude pédiatrique publiée (472).

5) Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Elle a été récemment proposée à des adultes et des enfants ayant un LED sévère avec un bon résultat à court terme, mais elle comporte un risque de complications graves et de décès non négligeable (473).

6) Immunoglobulines intraveineuses

Elles sont essentiellement utilisées dans le traitement de thrombopénie et/ou anémie hémolytique sévère. Des poussées de LED ont été rapportées au décours de ce traitement (471).

7) Anticorps monoclonaux

L'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-CD40 ligand et anti-IL10 a été récemment proposée (471). Un traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 a permis la mise en rémission d'une anémie hémolytique sévère, réfractaire aux traitements habituels (474).

8) Une splénectomie

Elle peut être nécessaire en cas de thrombopénie sévère résistant aux traitements usuels.

En cas d'insuffisance rénale terminale, une greffe rénale peut être proposée ; les récurrences de la maladie lupique sur greffon sont rares (381).

9) Contraception

Le problème de la contraception doit être systématiquement abordé avec les adolescentes.

Les œstro-progestatifs sont contre-indiqués, en effet ils sont responsables du risque augmenté de poussée lupique liée aux œstrogènes, et également d'anomalies lipidiques et de l'hémostase majorant ainsi les risques athéromateux et thrombotique.

Il est possible de proposer les progestatifs purs.

En dehors de certaines atteintes sévères, la grossesse peut être envisagée lorsque le LED est stable depuis un an ; il s'agit cependant d'une grossesse à risque nécessitant une prise en charge spécialisée qui doit être idéalement planifiée dans les meilleures conditions possibles (381).

10) Vaccination

En tenant compte de leur efficacité et tolérance, les vaccins à base anatoxine ou de micro-organisme tué peuvent être indiqués.

La vaccination anti-pneumococcique doit être effectuée avant splénectomie.

Cependant, plusieurs cas de LED ont été rapportés après vaccination contre l'hépatite B, sans qu'un lien de causalité n'ait été clairement démontré.

Toute vaccination avec un micro-organisme vivant est contre-indiquée en période d'immunosuppression (475).

Conclusion

Les lésions bulleuses de la cavité buccale sont des lésions superficielles à contenu clair ou sérohématique supérieures à 5mm de diamètre, en rapport avec une altération de l'un des moyens d'adhésion de la muqueuse buccale, au niveau cutané, elles sont secondaires à une anomalie de l'une des structures de la jonction dermo-épidermique.

Les lésions bulleuses de la cavité buccale chez l'enfant ne constituent pas un motif fréquent de consultation, leur épidémiologie est généralement mal détaillée compte tenu des études scientifiques peu nombreuses chez l'enfant.

En cas de lésions bulleuses buccales aiguës, il s'agit souvent du syndrome « érythème polymorphe buccal » qui est un aspect clinique commun à l'érythème polymorphe et à des toxidermies (Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et l'érythème pigmenté fixe).

L'examen cutané et l'interrogatoire sont les principaux éléments du diagnostic.

Concernant les bulles chroniques, il s'agit de diverses affections, de morbidité variable, dont les principales étiologies comprennent des lésions buccales qui peuvent précéder les lésions cutanées de plusieurs mois (Pemphigus vulgaire) ou demeurer limitées au niveau de la muqueuse buccale (pemphigoïde cicatricielle).

Les examens complémentaires demeurent indispensables, notamment la réalisation d'une biopsie de la peau péri-lésionnelle avec analyse histologique et mise en évidence des dépôts d'anticorps par l'intermédiaire de l'immunofluorescence directe et indirecte.

Dans la cavité buccale, Il est très rare le cas de rencontrer des lésions bulleuses intactes. Des ulcérations post-bulleuses sont généralement observées, et l'examen clinique permet assez souvent de préciser le siège du décollement et la nature de la maladie bulleuse.

L'étiopathogénie est variée et incomplètement élucidée principalement pour les dermatoses bulleuses auto-immunes. Elle fait intervenir des composantes infectieuses, dermatologiques, auto-immunes et réactionnelles.

L'évolution de la biologie moléculaire a contribué à élucider en grande partie la physiopathogénie des maladies bulleuses, dans le but d'instaurer des thérapies plus ciblées et efficaces.

Une alimentation appropriée et une utilisation adéquate et précoce des antalgiques et des soins locaux constituent la base du traitement symptomatique des lésions bulleuses de la cavité buccale.

Le traitement étiologique est très variable selon les étiologies, et inclut principalement des corticoïdes, des immunosuppresseurs, ou encore des antibiotiques.

Pour certaines dermatoses bulleuses, le diagnostic demeure malheureusement assez péjoratif, certaines possèdent une évolution fatale même avec une prise en charge appropriée.

Résumés

Résumé

Titre : Les lésions bulleuses de la cavité buccale chez l'enfant

Auteur : AZIZI Ahmed Mouad

Rapporteur : Pr. JABOUIRIK Fatima

Mots clés : Bulles, Enfant, Cavité buccale, Dermatose, Clinique, Etiopathogénie, Traitement

Les maladies bulleuses de la cavité buccale sont des entités secondaires à la fragilisation de l'une des structures de cohésion de la muqueuse buccale, à l'origine de lésions érosives douloureuses.

En cas de lésions aiguës, il peut s'agir du syndrome « érythème polymorphe buccal » qui est un aspect clinique commun à l'érythème polymorphe et à des toxidermies (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell et érythème pigmenté fixe).

L'examen cutané et l'interrogatoire sont les éléments clés du diagnostic.

Concernant les maladies bulleuses chroniques, il peut s'agir de maladies congénitales (Epidermolyses bulleuses ou lymphangiomes) suspectées aisément sur l'âge de survenue ainsi que sur la clinique.

Les étiologies des bulles chroniques acquises sont principalement le lichen plan et les maladies bulleuses auto-immunes, il est indispensable de rechercher une atteinte muqueuse ou cutanée, de réaliser des biopsies pour une analyse histologique et une recherche d'anticorps déposés sur la muqueuse péri-lésionnelle grâce à l'immunofluorescence directe, indirecte, et l'immuno-transfert.

Le syndrome gingivite érosive chronique est un aspect clinique fréquent dont les causes principales sont la pemphigoïde cicatricielle, le lichen plan, plus rarement le pemphigus, le signe de la pince est un signe clinique discriminant pour différencier la cause de ce syndrome.

Le traitement symptomatique des lésions bulleuses buccales inclut une alimentation adaptée et l'utilisation adaptée et précoce des antalgiques.

Pour ce qui est lésions bulleuses des dermatoses bulleuses, le traitement comporte un traitement local associé ou non à un traitement systémique, qui correspond le plus souvent à celui des lésions cutanées. Leur traitement reste souvent décevant, certaines maladies bulleuses ont un pronostic sévère et une évolution possiblement fatale.

Abstract

Title: Bullous lesions of the oral cavity in children

Author: AZIZI Ahmed Mouad

Reporter: Pr. JABOUIRIK Fatima

Keywords: Bubbles, Child, Oral cavity, Dermatitis, Clinic, Etiopathogeny, Treatment

Bullous diseases of the oral cavity are secondary entities to the weakening of one of the cohesive structures of the oral mucosa, causing painful erosive lesions.

In the case of acute lesions, this may be the "erythema multiforme buccalis" syndrome, which is a clinical aspect common to erythema multiforme and toxidermias (Stevens-Johnson syndrome, Lyell syndrome and fixed pigmented erythema).

Skin examination and interrogation are key elements of the diagnosis.

Chronic bullous diseases can be congenital diseases (Epidermolysis Bullosa or lymphangioma), which are easily suspected on the age of onset as well as on the clinic.

The etiologies of acquired chronic bullous diseases are mainly the Lichen planus and autoimmune bullous diseases. It is essential to look for mucosal or cutaneous damage, to carry out biopsies for histological analysis and a search for antibodies deposited on the peri-lesional mucosa thanks to direct and indirect immunofluorescence and immuno-transfer.

Chronic erosive gingivitis syndrome is a frequent clinical aspect whose main causes are mucous membran pemphigoid, lichen planus, and more rarely pemphigus. The pinch sign is a discriminating clinical sign to differentiate the cause of this syndrome.

Symptomatic treatment of oral bullous lesions includes an adapted diet and the early and appropriate use of analgesics.

For oral bullous lesions of bullous dermatosis, treatment includes local treatment combined or not with systemic treatment, which most often corresponds to that for skin lesions. Their treatment often remains disappointing, as some bullous diseases have a severe prognosis and a possibly fatal evolution.

ملخص

العنوان: الآفات الفقاعية في التجويف الفموي عند الأطفال

المؤلف: عزيزي أحمد معاد

المقرر: أ. جابويريك فاطمة

الكلمات الأساسية: فقاعات ، طفل ، التجويف الفموي ، مرض جلدي ، الأعراض السريرية ، أسباب المرض ، العلاج

تعتبر الأمراض الفقاعية في التجويف الفموي ثانوية لضعف أحد الهياكل المتماسكة للغشاء المخاطي للفم ، مما يسبب آفات تآكل مؤلمة..

في الآفات الحادة ، قد تكون متلازمة "الحمامي الفموية متعددة الأشكال" وهي مظهر سريري شائع للحمامي عديدة الأشكال والطفحات الدوائية (متلازمة ستيفنز جونسون ، متلازمة ليل والحمامي المصطبغة الثابتة).

يعد فحص الجلد واستجواب المريض جزءًا أساسيًا من التشخيص.

فيما يتعلق بالأمراض الفقاعية المزمنة ، قد تكون أمراضًا خلقية (انحلال البشرة الفقاعي أو ورم وعائي لمفي) يشتبه فيه بسهولة من خلال سن البداية وكذلك الأعراض السريرية.

أسباب الفقاعات المزمنة المكتسبة هي بشكل رئيسي الحزاز المسطح وأمراض المناعة الذاتية الفقاعية ، ومن الضروري البحث عن تورط الغشاء المخاطي أو الجلد ، وإجراء الخزعات للتحليل النسيجي والبحث عن الأجسام المضادة المودعة في الغشاء المخاطي المحيط بالآفة بفضل التآلق المناعي المباشر وغير المباشر ونقل المناعة.

تعد متلازمة التهاب اللثة التآكلي المزمن جانبًا سريريًا متكررًا ، وأسبابه الرئيسية هي شبيه الفقاع الندي ، والحزاز المسطح ، ونادرًا الفقاع ، وعلامة القرصة هي علامة سريرية مميزة للتمييز بين أسباب هذه المتلازمة.

يشمل العلاج العرضي للآفات الفقاعية في الفم اتباع نظام غذائي ملائم والاستخدام المناسب والمبكر للمسكنات.

فيما يتعلق بالآفات الفقاعية الشدية للأمراض الجلدية الفقاعية ، يشمل العلاج معالجة موضعية ، سواء كانت مرتبطة أو غير مرتبطة بمعالجة جهازية ، والتي تتوافق في الغالب مع الآفات الجلدية. غالبًا ما يظل علاجهم مخيبًا للآمال ، فبعض الأمراض الفقاعية لها تشخيص شديد وقد يكون مسارها قاتلاً

***Bibliographies
et webographie***

- [1] **Kamina anatomie clinique** 3^{ème} édition. Tome 2: Tête – Cou – Dos. (2006) Editions Maloine. Bouche et organe du goût. P 285-307.
- [2] **Beaunis, H., Beaunis, H. É., & Bouchard, A.** (1873). *Nouveaux éléments d'anatomie descriptive et d'embryologie*. Baillière.p.1057-1058
- [3] **Charrier, J.-B., & Creuzet, S.** (2007). *Embryologie de la face et dysplasies otomandibulaires. L'Orthodontie Française*, 78(1), 7 24.
- [4] **Sadler, T., & Langman, J.** (2018). *Embryologie médicale: 9e édition française/13e édition américaine*. Pradel-John Libbey Eurotext p. 331-347
- [5] **Dr. Agnès BLOCH-ZUPAN**, Morphogenèse crâniofaciale et Odontogenèse. UE Spécifique Odontologie - cours de Première Année Commune aux Etudes de Santé Chapitre 3 : Mise en place de la face et de la cavité buccale Année 2013-2014
- [6] **Larsen, William, et al.** *Embryologie humaine*, 4^e édition, De Boeck Supérieur, 2017 pages : 155
- [7] **SOM, P. M., LAITMAN, J. T., et MAK, K.** Embryology and anatomy of the skin, its appendages, and physiologic changes in the head and neck. *Neurographics*, 2017, vol. 7, no 5, p. 390-415.
- [8] **Polakowska RR, Piacentini M, Bartlett R, et al.** Apoptosis in human skin development: morphogenesis, periderm, and stem cells. *Dev Dyn* 1994;199:176–88. 10.1002/aja.1001990303
- [9] **Sadler, T., & Langman, J.** (2018). *Embryologie médicale: 9e édition française/13e édition américaine*. Pradel-John Libbey Eurotext p. 431-437
- [10] **Merad M, Ginhoux F, Collin M.** Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. *Nat Rev Immunol* 2008;8:935–47. 10.1038/nri2455
- [11] **Carlson BM.** Human Embryology and Developmental Biology. In: Integumentary, Skeletal, and Muscular Systems. 4th ed. China: Mosby Elsevier, 2009:175–212
- [12] **Moll I, Moll R, Franke WW.** Formation of epidermal and dermal Merkel cells during human fetal skin development. *J Invest Dermatol* 1986;87:779–87. 10.1111/1523-1747.ep12458993
- [13] **Pr. Dubertret L.** <https://www.universalis.fr/encyclopedie/peau/1-embryologie/>
- [14] **DR S.H BENMADAJTE.** Rappel histologique de la muqueuse buccale. CHU Benbadis de Constantine.2017/2018.https://chident25.weebly.com/uploads/8/4/8/3/84838684/cour_13_histologie_de_la_muqueuse_buccale.pdf

- [15] **Groupe éditorial CEDEF** (2005) Comprendre la peau : histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol Venerol* 132 :8S5 -48
- [16] **Audurier J, Ledeist B, Ren C.** Le toucher. Du stimulus au cerveau : Sous la peau des récepteurs somatosensoriels. <http://toucher92.e-monsite.com>
- [17] **De Sevin E, Andrieu-Guitrancourt J, Dehesdin D** (1995) Anatomie de l'oreille externe. EMC (Elsevier Masson SAS), Oto-rhino-laryngologie, 20-010-A-10
- [18] **Civatte J** (1982) Histopathologie cutanée. Éditions Flammarion Médecine-Sciences
- [19] **Lever WF** (1969) Histologie de la peau. Éditions Masson et Cie
- [20] **Ingen-Housz-Oro, S., & Blanchet-Bardon, C.** (2004). *Épidermolyses bulleuses héréditaires*. EMC - Dermatologie-Cosmétologie, 1(1), 2–18.
- [21] **Phillips Smack D, Korge BP, James WD.** Keratin and keratinisation. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:85–102.
- [22] **Uitto J, Pulkkinen L, Smith FJ, McLean WH.** Plectin and human genetic disorders of the skin and muscle. The paradigm of epidermolysis bullosa with muscular dystrophy. *Exp Dermatol* 1996;5:237–246
- [23] **Marinkovich MP.** Update on inherited bullous dermatoses. *Dermatol Clin* 1999;17:473–485.
- [24] **Pulkkinen L, Uitto J.** Hemidesmosomal variants of epidermolysis bullosa. Mutations in the $\alpha 6 \beta 4$ integrin and the 180-kD bullous pemphigoid antigen/type XVII collagen genes. *Exp Dermatol* 1998;7:46–64.
- [25] **Zillikens D, Giudice GJ.** BP180/type XVII collagen: its role in acquired and inherited disorders of the dermalepidermal junction. *Arch Dermatol Res* 1999;291:187–194.
- [26] **Hurskainen T, Kokkonen N, Sormunen R, Jackow J, Löffek S, Soininen R, et al.** Deletion of the Major Bullous Pemphigoid Epitope Region of Collagen XVII Induces Blistering, Autoimmunization, and Itching in Mice. *J Invest Dermatol*. 2015;135(5):1303-10.
- [27] **Pulkkinen L, Kimonis VE, Xu Y, Spanou EN, McLean WH, Uitto J.** Homozygous $\alpha 6 \beta 4$ integrin mutation in junctional epidermolysis bullosa with congenital duodenal atresia. *Hum Mol Genet* 1997;6:669–674
- [28] **Jonkman MF.** Hereditary skin diseases of hemidesmosomes. *J Dermatol Sci* 1999;20:103–121.
- [29] **Parente MG, Chung LC, Ryyanen J, Woodley DT, Wynn KC, Bauer EA, et al.** Human type VII collagen: cDNA cloning and chromosomal mapping of the gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:6931–6935.

- [30] **Saint-Jean M, Tessier M.H, Barbarot S, Billet J, Stalder J.F**, la société française de dermatologie pédiatrique (SFDP). Pathologie buccale de l'enfant. annder.2010.08.016.
- [31] **Thomas BA**. The so-called Stevens-Johnson syndrome. Br Med J 1950;1:1393–7.
- [32] **Clark Huff J, Weston WL, Tonnesen MG**. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. J Am Acad Dermatol 1983;8:763–75.
- [33] **Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, et al**. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. Arch Dermatol 1995;131:539–43.
- [34] **Howland WW, Goltz LE, Weston WL, et al**. Erythema multiforme: clinical, histopathologic, and immunologic study. J Am Acad Dermatol 1984;10:438–46.
- [35] **Prindaville B, Newell BD, Nopper AJ, et al**. Mycoplasma pneumonia-associated mucocutaneous disease in children: dilemmas in classification. Pediatr Dermatol 2014;31:670–5.
- [36] **Kramkimel N, Soussan V, Duhamel A, et al**. High prevalence, frequency and severity of skin diseases in a paediatric emergency department. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24: 1468–75.
- [37] **Jain R, Sharma N, Basu S, Iyer G, Ueta M, Sotozono C, et al**. Stevens Johnsons Syndrome: The Role of an Ophthalmologist. Surv Ophtal. 2016 ;61(4):369-99.
- [38] **Jimson S, Balachader N, Anita N, Babu R**. Immunologically mediated oral diseases. J Pharm Bioallied Sci. 2015;7:209-12.
- [39] **Bascones-Martínez A, García-García V, Meurman JH, Requena Caballero L**. Immune-mediated diseases: what can be found in the oral cavity? Int J Dermatol 2015; 54:258-270.
- [40] **Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al**. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 1993;129: 92–6.
- [41] **Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V**. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. Arch Dis Child 2013;98:998–1003.
- [42] **Larquey, M., & Mahé, E.** (2016). *Érythème polymorphe postinfectieux de l'enfant*. Archives de Pédiatrie, 23(11), 1184–1190. doi:10.1016/j.arcped.2016.08.004
- [43] **DELEURANT, Yann-David**. Les maladies bulleuses en médecine dentaire : physiopathogénie, diagnostic et prise en charge. Thèse de doctorat : Univ. Genève, 2005, no. Méd. dent. 640

- [44] **Shah KN, Honig PJ, Yan AC.** « Urticaria multiforme »: a case series and review of acute annular urticarial hypersensitivity syndromes in children. *Pediatrics* 2007;119:e1177–83.
- [45] **Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, et al.** Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2013;133:1197–204
- [46] **Léauté-Labrèze C, Lamireau T, Chawki D, et al.** Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child* 2000;83:347–52.
- [47] **Osterne RLV, Matos Brito de RG, Pacheco IA, et al.** Management of erythema multiforme associated with recurrent herpes infection: a case report. *J Can Dent Assoc* 2009;75:597–601.
- [48] **Staikuniene J, Staneviciute J.** Long-term valacyclovir treatment and immune modulation for herpes-associated erythema multiforme. *Cent Eur J Immunol* 2015;40:387–90.
- [49] **Chebbi W, Berriche O.** Erythème polymorphe secondaire à une infection à streptocoque alpha-hémolytique au cours d’une maladie de Behçet. *Pan Afr Med J* 2014;18:211.
- [50] **Esnault J, Jeannel J, Oehler E.** Erythème polymorphe lié au virus varicelle-zona. *Press Med* 2014;43:1149–50.
- [51] **Saada D, Velasco S, Vabres P, et al.** Erythème polymorphe majeur et infection à *Chlamydia pneumoniae*. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:1001–4
- [52] **Ponvert C** Valeurs diagnostique des tests cutanés aux médicaments *Rev Fr Allergol Immunol* 2006 ; 46 : 14-28
- [53] **Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al.** Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35–44.
- [54] **Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al.** Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600–7.
- [55] **Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al.** A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:86.
- [56] **Lebrun-Vignes, B., & Valeyrie-Allanore, L.** (2015). *Toxidermies. La Revue de Médecine Interne*, 36(4), 256–270. revmed.2014.10.004

- [57] **Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al.** Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008;14:1343–50
- [58] **Michel, B., Pulvermacker, B., Bertolus, C., & Couly, G. (2003).** *Stomatites du nourrisson et de l'enfant. Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 16(5), 267–280.
- [59] **Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, Guégan S, Ortonne N, Bagot M, Roujeau JC, et al.** Prognostic value of histologic features of toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:e29–35.
- [60] **Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN.** An algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:60–8.
- [61] **Levy M, Shear NH.** Mycoplasma pneumoniae infections and Stevens-Johnson syndrome. Report of eight cases and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)* 1991;30:42–9.
- [62] **Bounoua M, Valeyrie-Allanore L, Sekula P, Roujeau JC, Mockenhaupt M.** Évaluation prospective des séquelles de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique dans une cohorte européenne de 339 malades. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134(7):S12
- [63] **Guégan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigné E, Roujeau JC, Revuz J.** Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006;126:272–6.
- [64] **Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P.** SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149–53
- [65] **Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC, et al.** Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002;138:1019–24.
- [66] **Lebrun-Vignes B, Jean-Pastor MJ, Association française des centres régionaux de pharmacovigilance, Groupe toxidermie de la Société française de dermatologie.** Étude des 307 cas d'érythème pigmenté fixe enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135S:A97R8.
- [67] **Roujeau JC.** Iatrogénie : Diagnostic et prévention. *Annales de Dermatologie et de vénérologie* 2002; 129:2S163-169S.
- [68] **Valeyrie-Allanore, Lebrun-Vignes B, Bensaid B, Sassolas B, Barbaud A.** Érythème pigmenté fixe: Epidémiologie, physiopathologie, clinique, diagnostic différentiel et modalités de prise en charge. *Annales de dermatologie et de vénérologie* 2015;142:701-6

- [69] **Zaouk, A., Chaabani, M., Salem, F. B., Jannet, S. B., Hammami, H., Kastalli, S., & Fenniche, S.** (2018). *Erythème pigmenté fixe bulleux : une série hospitalière. Revue Française d'Allergologie*, 58(3), 248.
- [70] **Pellicano R, Ciavarella G, Lomuto M, Di Giorgio G.** Genetic susceptibility to fixed drug eruption: evidence for a link with HLA-B22. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:52–4
- [71] **Shioara T, Mizukawa Y.** Fixed drug eruption: a disease mediated by selfinflicted responses of intraepidermal T cells. *Eur J Dermatol* 2007;17: 201–8.
- [72] **Rakotoarison I, Andriatahina, Andrianantenaina, Ramarozatovo LS** (2018). UN CAS D'ERYTHEME PIGMENTE FIXE BULLEUX ETENDU CHEZ UN ENFANT CONSECUTIF A UNE AUTOMEDICATION. *Rev. Malg. Ped.* 2018;1(2):67-71
- [73] **Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T.** In vivo dynamics of intraepidermal CD8+ T cells and CD4+ T cells during the evolution of fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 2008;158:1230–8
- [74] **Bakayokoa AS, Kalogab M, Kamagatec M, Konea Z, Daixa ATJ, Ohui E et al.** Érythème pigmenté fixe secondaire à la prise d'éthambutol : *Revue des Maladies Respiratoires* 2015;32:48-51
- [75] **Obeid, G., Do-Pham, G., Lebrun-Vignes, B., Colin, A., Wolkenstein, P., Chosidow, O., & Valeyrie Allanore, L.** (2014). *Comparaison épidémiologique et clinique de l'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé avec le syndrome de Stevens-Johnson/Nécrolyse Épidermique Toxique : étude rétrospective de 96 cas. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 141(12), S500S501.
- [76] **Sharma VK, Dhar S, Gill AN.** Drug related involvement of specific sites in fixed eruptions: a statistical evaluation. *Journal of Dermatology*.1996;23(8):530-4.
- [77] **Brockow K, Romano A, Blanca M Et Al.** Skin tests procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002 ;57 : 45-51.
- [78] **Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N, Tronquoy AF, Pouget-Jasson C, Amarger S, et al.** A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol* 2010;20:461–4.
- [79] **Savin JA.** Current causes of fixed drug eruption in the UK. *Br J Dermatol* 2001;145:667–8
- [80] **Vaillant, L., & Hüttenberger, B.** (2005). *Maladies bulleuses acquises de la muqueuse buccale. Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale*, 106(5), 287–297.
- [81] **Bahadoran P, Picard A, Mantoux F, Castela E.** (2016). iKB Dermatologie-Vénérologie. Infections cutanées bactériennes: Impétigo. (81-92).

- [82] **Brown, J., Shriner, D.L., Schwartz, R.A. & Janniger, C.K.** 2003. Impetigo: An update. *International Journal of Dermatology* 42: 251-255.
- [83] **Cole, C. & Gazewood, J.** 2007. Diagnosis and treatment of impetigo. *American Family Physician* 75: 859-864,868.
- [84] **Johnston, G.A.** 2004. Treatment of bullous impetigo and the staphylococcal scalded skin syndrome in infants. *Expert Review of Anti Infective Therapy* 2: 439-446.
- [85] **A,S,I Zakaria. S,N,M,P Sockalingam.** Peri-oral Bullous Impetigo: A Diagnostic Dilemma for Dentist. *Sains Malaysiana* 42(1)(2013): 89-91.
- [86] **Fritsch, P., Elias, P. & Varga, J.** 1976. The fate of staphylococcal exfoliation in newborn and adult mice. *British Journal of Dermatology* 45: 275-284
- [87] **Mancini, A.J.** 2000. Bacterial skin infections in children: The common and the not so common. *Pediatric Annals* 29: 26-35.
- [88] **Sandhu, K. & Kanwar, A.J.** 2004. Generalized bullous impetigo in neonate. *Pediatric Dermatology* 21(6): 667-669.
- [89] **Todd, J.K.** 1985. Staphylococcal toxin syndromes. *Annual Review of Medicine* 36: 337-347.
- [90] **Léauté-Labrèze C, Sarlangue J, Pedespan L, et al.** Épidermolyse staphylococcique à transmission materno-fœtale. *Ann Dermatol Vénereol* 1999; 126:713–5.
- [91] **Genestier AL, Lina G.** Un feu d’artifice de superantigènes chez *Staphylococcus aureus*. *Lettre Infectiologie* 2001;9:279–83.
- [92] **Lewis R.** Clinical outline of oral pathology : diagnosis and treatment. Eversole second edition. 1984.
- [93] **Duvert-Lehembre, S., & Joly, P.** (2014). *Les maladies bulleuses auto-immunes. La Revue de Médecine Interne*, 35(3), 166–173.
- [94] **Annales de dermatologie et de vénéréologie** (2008) 135S, F95—F102: Item 116 — Dermatoses bulleuses auto-immune.
- [95] **Fine JD, Eady RAJ, Bauer EA et al.** The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58 : 931-50
- [96] **M. MORREN, M. FLOUR, M. GARMIJN.** Épidermolyse bulleuse héréditaire. *DERM ACTU* N 130 2012
- [97] **Horn HM, Priestley GC, Eady RA, Tidman MJ.** The prevalence of epidermolysis bullosa in Scotland. *Br J Dermatol* 1997;136:560–564.

- [98] **McKenna KE, Walsh MY, Bingham EA.** Epidermolysis bullosa in Northern Ireland. *Br J Dermatol* 1992;127:318–321.
- [99] **Bergman R.** Immunohistopathologic diagnosis of epidermolysis bullosa. *Am J Dermatopathol* 1999;21:185–192.
- [100] **Fine JD.** Laboratory tests for epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 1994;12:123–132.
- [101] **Smith LT.** Ultrastructural findings in epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1993;129:1578–1584.
- [102] **Heagerty AH, Kennedy AR, Eady RA, His BL, Verrando P, Yeh CJ, et al.** GB3 monoclonal antibody for diagnosis of junctional epidermolysis bullosa. *Lancet* 1986;1:860
- [103] **Heagerty AH, Kennedy AR, Leigh IM, Purkis P, Eady RA.** Identification of an epidermal basement membrane defect in recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa by LH7.2 monoclonal antibody: use in diagnosis. *Br J Dermatol* 1986;115:125–131.
- [104] **Landschuetzer CM, Emberer M, Laimer M et al.** Epidermolysis bullosa naevi reveal a distinctive dermoscopic pattern. *Br J Dermatol* 2005 ; 153 : 97-102
- [105] **Fine JD, Bauer EA, Briggaman RA, Carter DM, Eady RA, Esterly NB, et al.** Revised clinical and laboratory criteria for subtypes of inherited epidermolysis bullosa. A consensus report by the Subcommittee on Diagnosis and Classification of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:119–135.
- [106] **Bruckner-Tuderman L, Schnyder UW, Baran R.** Nail changes in epidermolysis bullosa: clinical and pathogenetic considerations. *Br J Dermatol* 1995;132:339–344.
- [107] **Combemale P, Kanitakis J.** Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. Case report and review of the literature. *Dermatology* 1994;189:173–178.
- [108] **Shimizu H, Takizawa Y, Pulkkinen L, Murata S, Kawai M, Hachisuka H, et al.** Epidermolysis bullosa simplex associated with muscular dystrophy: phenotype-genotype correlations and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:950–956.
- [109] **Fine JD, Johnson L, Wright T.** Epidermolysis bullosa superficialis. A new variant of epidermolysis bullosa characterized by subcorneal skin cleavage mimicking peeling skin syndrome. *Arch Dermatol* 1989;125:633–638.
- [110] **Darling TN, Bauer JW, Hintner H, Yancey KB.** Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Adv Dermatol* 1997; 13:87–119.
- [111] **Lepinard C, Descamps P, Meneguzzi G, Blanchet-Bardon C, Germain DP, Larget-Piet L, et al.** Prenatal diagnosis of pyloric atresia-junctional epidermolysis bullosa syndrome in a fetus not known to be at risk. *Prenat Diagn* 2000;20: 70–75

- [112] **Dank JP, Kim S, Parisi MA, Brown T, Smith LT, Waldhausen J, et al.** Outcome after surgical repair of junctional epidermolysis bullosa-pyloric atresia syndrome. A report of 3 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 1999;135:1243–1247.
- [113] **McGrath JA, Schofield OM, Mayou BJ, McKee PH, Eady RA.** Epidermolysis bullosa complicated by squamous cell carcinoma: report of 10 cases. *J Cutan Pathol* 1992;19: 116–123.
- [114] **Uitto J, Eady R, Fine JD, Feder M, Dart J.** The DEBRA international visioning/consensus meeting on epidermolysis bullosa: summary and recommendations. *J Invest Dermatol* 2000;114:734–737.
- [115] **Chopra V, Tying SK, Johnson L, Fine JD.** Peripheral blood mononuclear cell subsets in patients with severe inherited forms of epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1
- [116] **Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Briggaman RA, Bruckner Tuderman L, Christiano A, et al.** Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the second international consensus meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:1051–1066.
- [117] **Bruckner-Tuderman L.** Hereditary skin diseases of anchoring fibrils. *J Dermatol Sci* 1999;20:122–133.
- [118] **Venencie PY, Devictor D.** Bulles du nouveau-né. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999;126:957–964.
- [119] **Shimizu H, Suzumori K.** Prenatal diagnosis as a test for genodermatoses: its past, present and future. *J Dermatol Sci* 1999;19:1–8.
- [120] **Christiano AM, Uitto J.** DNA-based prenatal diagnosis of heritable skin diseases. *Arch Dermatol* 1993;129: 1455–1459.
- [121] **Holbrook KA, Smith LT, Elias S.** Prenatal diagnosis of genetic skin disease using fetal skin biopsy samples. *Arch Dermatol* 1993;129:1437–1454.
- [122] **McGrath JA, Handyside AH.** Preimplantation genetic diagnosis of severe inherited skin diseases. *Exp Dermatol* 1998;7:65–72.
- [123] **Drugan A, Vadas A, Sujov P, Gershoni-Baruch R.** Markedly elevated alpha-fetoprotein and positive acetylcholinesterase in amniotic fluid from a pregnancy affected with dystrophic epidermolysis bullosa. *Fetal Diagn Ther* 1995; 10:37–40.
- [124] **Bass HN, Miranda C, Oei R, Crandall BF.** Association of generalized dystrophic epidermolysis bullosa with positive acetylcholinesterase and markedly elevated maternal serum and amniotic fluid alpha-fetoprotein. *Prenat Diagn* 1993;13:55–59

- [125] **Gabeff R., Lorette G., Herbreteau D., le Touze A., Goga D., & Maruani A.** (2017). *Malformations lymphatiques kystiques superficielles. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 144(5), 389–397.
- [126] **Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al.** Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015;136:e203—14.
- [127] **Schulte-Merker S, Sabine A, Petrova T.** Lymphatic vascular morphogenesis in development, physiology, and disease. *J Cell Biol* 2011;193:607—18.
- [128] **Wiegand S, Eivazi B, Barth PJ, von Rautenfeld DB, Folz BJ, Mandic R, et al.** Pathogenesis of lymphangiomas. *Virchows Arch Int J Pathol* 2008;453:1—8.
- [129] **Defnet AM, Bagrodia N, Hernandez SL, Gwilliam N, Kandel JJ.** Pediatric lymphatic malformations: evolving understanding and therapeutic options. *Pediatr Surg Int* 2016;32:425—33.
- [130] **Dereure O.** Malformations veineuses localisées et mutations activatrices somatiques de PIK3CA. *Ann Dermatol Venereol* 2016;143:328—9.
- [131] **Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovée JV, et al.** Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr* 2015;166:1048—54.
- [132] **Keppeler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VER, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC, et al.** PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A* 2015;167A:287—95.
- [133] **Hogeling M, Adams S, Law J, Wargon O.** Lymphatic malformations: clinical course and management in 64 cases. *Australas J Dermatol* 2011;52:186—90.
- [134] **Lorette G, Vaillant L, Wierzbicka E, Herbreteau D.** Malformations lymphatiques kystiques cutanées localisées (ou lymphangiomes cutanés). *Presse Med* 2010;39:1309—14.
- [135] **Gabeff R, Lorette G, Herbreteau D, et al.** Les malformations lymphatiques kystiques superficielles. *Ann Dermatol Venereol* 2017;144:389–97
- [136] **Boccara, O., Maruani, A., & Léauté-Labrèze, C.** (2018). *Anomalies vasculaires bénignes agressives de l'enfant et de l'adolescent. Bulletin Du Cancer*, 105(6), 610–625.
- [137] **Elajmi, A., Clapuyt, P., Hammer, F., Bataille, A.-C., Lengele, B., & Boon, L. M.** (2016). *Prise en charge des anomalies vasculaires chez l'enfant. Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, 61(5), 480–497.

- [138] **White CL, Olivieri B, Restrepo R, McKeon B, Karakas SP, Lee EY.** Low-flow vascular malformation pitfalls: from clinical examination to practical imaging evaluation—Part 1, lymphatic malformation mimickers. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206:940—51.
- [139] **Leroy A, Garabedian C, Fourquet T, Clouqueur E, Coulon C.** Bilan iconographique (échographie/IRM) dans l'évaluation anténatale des malformations lymphatiques kystiques cervicales. *Gynecol Obstet Fertil* 2016;44:269—73.
- [140] **Janisson-Dargaud, D., Reguiaï, Z., Perceau, G., Eschard, C., & Bernard, P.** (2008). *Pemphigus vulgaire de l'enfant. Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 135(12), 843–847.
- [141] **Lever WF.** Pemphigus. *Medicine* 1953;32:1–123.
- [142] **Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al.** Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol* 2005;44: 470–6
- [143] **Abida O, Zitouni M, Kallel-Sellami M, Mahfoudh N, Kammoun A, Ben Ayed M, et al.** Tunisian endemic pemphigus foliaceus is associated with the HLA-DR3 gene: anti-desmoglein 1 antibody-positive healthy subjects bear protective alleles. *Br J Dermatol* 2009;161:522–7
- [144] **Amagai M.** Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:244—52.
- [145] **P Martel, P Joly.** Pemphigus. *Encyclopédie Médico Chirurgicale, Dermatologie* ; 2001, 98-250-A-10. 28 p.
- [146] **Morrison LH.** Direct immunofluorescence microscopy in the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. *Clin Dermatol* 2001; 19: 607-613.
- [147] **Kottke MD, Delva E, Kowalczyk AP.** The desmosomes: cell science lessons from human diseases. *J Cell Sci* 2006; 119: 797-806.
- [148] **Mihai S, Sitaru C.** Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Cell Mol Med* 2007; 11: 462-481.
- [149] **Grando SA.** Pemphigus autoimmunity : hypotheses and realities. *Autoimmunity* 2011; 45: 7-35.
- [150] **Tsuruta D, Ishi N, Hashimoto T.** Diagnosis and treatment of pemphigus. *Immunotherapy* 2012; 4: 735-745.
- [151] **Baratta A, Camarillo D, Papa C, Treat JR, Payne AS, Rozenber SS, Yan AC.** Pediatric pemphigus vulgaris: durable treatment responses achieved with prednisone and mycophenolate mofetil (MMF). *Pediatr Dermatol* 2012; online library.

- [152] **Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S, Arnault JP, Aubin F, Carsuzaa F, et al.** Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2012;148:1165–72.
- [153] **Judd KP, Lever WF.** Correlation of antibodies in skin and serum with disease severity in pemphigus. *Arch Dermatol* 1979;115:428–32.
- [154] **Meckenbeck S, Hammami-Hauasli N, Höpfner B, Schumann H, Kramer A, Küster W, et al.** Clustering of COL7A1 mutations in exon 73: implications for mutation analysis in dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 1999; 112:398–400.
- [155] **Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T.** The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:167–70.
- [156] **Mouquet H, Gilbert D, Musette P, Tron F, Joly P.** Molecular advances in pathogenesis of autoimmune blistering skin diseases. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:231–42.
- [157] **Bystryn JC.** Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1984;120:941–51.
- [158] **Rosenberg FR, Sanders S, Nelson CT.** Pemphigus – 20-year review of 107 patients treated with corticosteroids. *Arch Dermatol* 1976;112: 962–70.
- [159] **Ricoux A, Guitteny-Collas M, Sauvaget A, Delvot P, Pottier P, Hamidou M, et al.** Troubles psychiatriques induits par la corticothérapie orale : mise au point sur la nature, l'incidence, les facteurs de risque et le traitement. *Rev Med Interne* 2013;34:293–302.
- [160] **Fardet L.** Effets indésirables métaboliques et cardiovasculaires des corticothérapies systémiques. *Rev Med Interne* 2013;34:303–9.
- [161] **Guillot B.** Effets indésirables cutanés des glucocorticoïdes. *Rev Med Interne* 2013;34:310–4.
- [162] **Briot K, Roux C.** Ostéoporose cortico-induite. *Rev Med Interne* 2013;34:315–23.
- [163] **Cambazard F, Thivolet J, Mironneau P.** Bullous pemphigoid in a 4-month-old boy. *Br J Dermatol* 1994;131:449—51.
- [164] **Amos B, Deng JS, Flynn K, et al.** Bullous pemphigoid in infancy: case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 1998;15:108—11.
- [165] **Cunha PR, Thomazaski PV, Hipolito, Michalany NS, Bystryn JC.** Bullous pemphigoid in a 2-month-old infant. *Int J Dermatol* 1998;37:935—8.
- [166] **Chimanovitch I, Hamm H, Georgi M, Kroiss M, Stolz W, Apitz C, et al.** Bullous pemphigoid of childhood: autoantibodies target the same epitopes within the NC16A domain of BP180 as autoantibodies in bullous pemphigoid of adulthood. *Arch Dermatol* 2000;136:527—32.

- [167] **Oranje AP, Vann Joost T.** Pemphigoid in children. *Pediatr Dermatol* 1989;6:267—74.
- [168] **Nemeth AJ, Klein AD, Gould EW, et al.** Childhood bullous pemphigoid. Clinical and immunologic features, treatment, and prognosis. *Arch Dermatol* 1991;127:378—86.
- [169] **Barreau, M., Stefan, A., Brouard, J., Leconte, C., Morice, C., Comoz, F., & Verneuil, L.** (2012). *Pemphigoïde bulleuse du nourrisson. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 139(8-9), 555–558. doi:10.1016/j.annder.2012.05.011
- [170] **Chen CB, Cheng CY, Kuo TT, et al.** Childhood bullous pemphigoid-a case report. *Dermatol Sin* 2016;34:160–1.
- [171] **Waisbourd-Zinman O, Ben-Amitai D, Cohen AD, et al.** Bullous pemphigoid in infancy: clinical and epidemiologic characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:41–8.
- [172] **Marazza G, Pham HC, Schärer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM et al.** Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol* 2009;160:861-8
- [173] **Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP et al.** Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. *Arch Dermatol* 1995;131:48-52.
- [174] **Baricault S, Sparsa A, Courville P, Bravard P, Bedane C, Joly P.** Incidence de la pemphigoïde bulleuse. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:7S7
- [175] **Joly P, Benichou J, Lok C, Hellot MF, Saiag P, Tancrede-Bohin E et al.** Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch Dermatol* 2005;141: 691-8.
- [176] **Powell AM, Sakuma-Oyama Y, Oyama N, Black MM.** Collagen XVII/BP180: a collagenous transmembrane protein and component of the dermoepidermal anchoring complex. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:682-7.
- [177] **Kasperkiewicz M, Zillikens D.** The pathophysiology of bullous pemphigoid. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:67-77.
- [178] **Toyama T, Nakamura K, Kuramochi, Ohyama B, Hashimoto T, Tsuchida T.** Two cases of childhood bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol* 2009;19:368—71.
- [179] **L . Misery, P. Jay, J.Kantakis, B. Chouvet, E. Cozzani, M. Faure, A. Claudy** Pemphigoïde de l'enfant ANN. Dermatol. Venereol. 1994, 121: 623-625
- [180] **V.A. Vennig, P. A. Frith, Ad, A. J. Bron, P. R. Millard, F. Wojnarowska** Mucosal involvement in bullous and cicatricial pemphigoid: a clinical and immunopathological study *Br J Dermatol*, 1988, 118:7-15

- [181] **Bénéton-Benhard, N.** (2010). *Pemphigoïde bulleuse*. *La Presse Médicale*, 39(10), 1058–1065. doi:10.1016/j.lpm.2010.03.028
- [182] **Sakuma-Oyama Y, Powell AM, Oyama N, Albert S, Bhogal BS, Black MM.** Evaluation of a BP180-NC16a enzyme-linked immunosorbent assay in the initial diagnosis of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2004;151:126-31
- [183] **Feng S, Wu Q, Jin P, Lin L, Zhou W, Sang H et al.** Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Int J Dermatol* 2008;47:225-8
- [184] **Bernard P, Reguiat Z, Tancrède-Bohin E, Cordel N, Plantin P, Pauwels C et al.** Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicenter, prospective, cohort study. *Arch Dermatol* 2009;145:537-42.
- [185] **Bernard P, Bedane C, Bonnetblanc JM.** AntiBP180 autoantibodies as a marker of poor prognosis in bullous pemphigoid: a cohort analysis of 94 elderly patients. *Br J Dermatol* 1997;136:694-8.
- [186] **Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJ, West J.** Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris-incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 2008;337:a180.
- [187] **Bedane C, Bernard P, Bonnetblanc JM.** Dermatoses bulleuses auto-immunes de la jonction. *Encyclopédie Médico chirurgicale, Dermatologie* ; 2003, 98-245-A-10. 17p.
- [188] **Mostafa MI, Hassib NF, Nemat AH.** Oral mucous membrane pemphigoid in a 6 year old boy : diagnostic, treatment and 4 years follow-up. *Int J Paediatr Dent* 2010; 20;76-79.
- [189] **Bedane C, Doffoel-Hantz V.** Mucous membrane pemphigoid: a review. *Ann Dermatol Vénereol*. 2011; 138: 201-208.
- [190] **Bedane C, Prost-Squacioni C, Ingen-Housz-Oro S, Joly P, Bernard P.** Mucous membrane pemphigoid. Guidelines for the diagnosis and treatment. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie. *Ann Dermatol Vénereol* 2011;138;259-263.
- [191] **Doffoel-Hantz, V., Robert, P.-Y., & Bédane, C. (2010).** *Pemphigoïde cicatricielle, pemphigoïde des muqueuses*. *La Presse Médicale*, 39(10), 1049–1057. doi:10.1016/j.lpm.2010.07.001
- [192] **Rose C, Schmidt E, Kerstan A, ThomaUszynski S, Wesselmann U, Kasbohrer U et al.** Histopathology of anti-laminin 5 mucous membrane pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:433-40.

- [193] **Bernard P, Prost C, Lecerf V, Intrator L, Combemale P, Bedane C et al.** Studies of cicatricial pemphigoid autoantibodies using direct immunoelectron microscopy and immunoblot analysis. *J Invest Dermatol* 1990;94:630-5.
- [194] **Balding SD, Prost C, Diaz LA, Bernard P, Bedane C, Aberdam D et al.** Cicatricial pemphigoid autoantibodies react with multiple sites on the BP180 extracellular domain. *J Invest Dermatol* 1996;106:141-6.
- [195] **Bedane C, McMillan JR, Balding SD, Bernard P, Prost C, Bonnetblanc JM et al.** Bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid autoantibodies react with ultrastructurally separable epitopes on the BP180 ectodomain: evidence that BP180 spans the lamina lucida. *J Invest Dermatol* 1997;108:901-7.
- [196] **Kirtschig G, Marinkovich MP, Burgeson RE, Yancey KB.** Anti-basement membrane autoantibodies in patients with anti-epiligrin cicatricial pemphigoid bind the alpha subunit of laminin 5. *J Invest Dermatol* 1995;105:543- 8.
- [197] **Chan LS, Majmudar AA, Tran HH, Meier F, Schaumburg-Lever G, Chen M et al.** Laminin6 and laminin-5 are recognized by autoantibodies in a subset of cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1997;108:848-53.
- [198] **Lazarova Z, Salato VK, Lanschuetzer CM, Janson M, Fairley JA, Yancey KB.** IgG antilaminin-332 autoantibodies are present in a subset of patients with mucous membrane, but not bullous, pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:951-8.
- [199] **Nousari HC, Rencic A, Hsu R, Yancey KB, Anhalt GJ.** Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid with antibodies against the gamma2 subunit of laminin 5. *Arch Dermatol* 1999;135:173-6.
- [200] **Smith EP, Taylor TB, Meyer LJ, Zone JJ.** Identification of a basement membrane zone antigen reactive with circulating IgA antibody in ocular cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1993;101:619-23.
- [201] **Ghohestani RF, Nicolas JF, Rousselle P, Claudy AL.** Identification of a 168-kDa mucosal antigen in a subset of patients with cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1996;107:136-9.
- [202] **Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ et al.** The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002;138:370-9.
- [203] **Chan LS, Wang T, Wang XS, Hammerberg C, Cooper KD.** High frequency of HLA*0301 allele in patients with pure ocular cicatricial pemphigoid. *Dermatology* 1994;189:99-101.

- [204] **Chan LS, Hammerberg C, Cooper KD.** Significantly increased occurrence of HLA*0301 allele in patients with ocular cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1997;108:129-32.
- [205] **Chan LS, Vanderlugt CJ, Hashimoto T, Nishikawa T, Zone JJ, Black MM et al.** Epitope spreading: lessons from autoimmune skin diseases. *J Invest Dermatol* 1998;110: 103-9.
- [206] **Budinger L, Borradori L, Yee C, Eming R, Ferencik S, Grosse-Wilde H et al.** Identification and characterization of autoreactive T cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls. *J Clin Invest* 1998;102:2082-9.
- [207] **Ahmed AR, Kurgis BS, Rogers RS.** Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:987-1001.
- [208] **Moy, W., Kumar, V., Friedman, R. P., Schaeffer, M. L., Beutner, E., & Helm, F.** (1986). *Cicatricial Pemphigoid: A Case of Onset at Age 5. Journal of Periodontology*, 57(1), 39–43. doi:10.1902/jop.1986.57.1.39
- [209] **Palmer RA, Ogg G, Allen J, Banerjee A, Ryatt KS, Ratnavel R, Wojnarowska F.** Vancomycin-induced linear IgA disease with autoantibodies to BP180 and LAD285. *Br J Dermatol* 2001; 145 : 816-20.
- [210] **Leonard JN, Hobday CM, Haffenden GP, Griffiths CE, Powles AV, Wright P et al.** Immunofluorescent studies in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1988;118:209-17
- [211] **Carpenter S, Berg D, Sidhu-Malik N, Hall RP 3rd, Rico MJ.** Vancomycin associated linear IgA dermatosis. A report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 45-8.
- [212] **Murakami H, Nishioka S, Setterfield J, Bhogal BS, Black MM, Zillikens D et al.** Analysis of antigens targeted by circulating IgG and IgA autoantibodies in 50 patients with cicatricial pemphigoid. *J Dermatol Sci* 1998;17:39-44.
- [213] **Nie Z, Hashimoto T.** IgA antibodies of cicatricial pemphigoid sera specifically react with C-terminus of BP180. *J Invest Dermatol* 1999;112:254-5.
- [214] **Ingen-Housz-Oro S, Tay YK.** Linear IgA bullous dermatosis: a review. *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138: 214-220.
- [215] **Lally A, Chamberlain A, Allen J, Dean D, Wojnarowska F.** Dermal binding linear IgA disease : an uncommon subset of a rare immunobullous disease. *Clin Exp Dermatol* 2007 : 32: 493-498.
- [216] **Christophoridis S, Büdinger L, Borradori L, Hunziker T, Merk HF, Hertl M.** IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of BP180 in patients with bullous and cicatricial pemphigoid and linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 349-355.

- [217] **Kuechle MK, Stegemeir E, Maynard B, Gibson LE, Leiferman KM, Peters MS.** Drug-induced linear IgA bullous dermatosis – Report of 6 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:187–92.
- [218] **Ingen-Housz-Oro, S.** (2011). *Dermatose à IgA linéaire : revue de la littérature. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 138(3), 214-220.doi:10.1016/j.annder.2011.01.010
- [219] **Richards SS, Hall S, Yokel B, Whitmore E.** A bullous eruption in an elderly woman. Vancomycin-associated linear IgA dermatosis (LAD). *Arch Dermatol* 1995; 131: 1447-52.
- [220] **Cantu TG, Dick JD, Elliott DE, Humphrey RL, Kornhauser DM.** Protein binding of vancomycin in a patient with immunoglobulin A myeloma. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1459-61.
- [221] **Piketty C, Meeus F, Nochy D, Poux JM, Jacquot C, Bariety J.** Linear IgA dermatosis related to vancomycin. *Br J Dermatol* 1994; 130: 130-1.
- [222] **Whitworth JM, Thomas I, Peltz SA, Sullivan BC, Wolf AH, Cytryn AS.** Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis (LABD). *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 890-1.
- [223] **Del Pozo J, Martinez W, Yebra-Pimentel MT, Almagro M, Pena-Penabad C, Fonseca E.** Linear immunoglobulin A bullous dermatosis induced by gemcitabine. *Ann Pharmacother* 2001; 35 : 891-3.
- [224] **R. Montagnac, Z. Reguiaï, S. Méhaut, J.-M. Bressieux et F. Schillinger.** Dermatoses bulleuses à IgA linéaire d'origine médicamenteuse. *Néphrologie* Vol. 24 n° 6 2003, pp. 285-290.
- [225] **Janniger CK, Wiltz H, Schwartz RH, Kowalewski C, Lambert WC.** Adult linear IgA bullous dermatosis : A polymorphic disorder. *Cutis* 1990; 45: 37-42.
- [226] **Sobjanek M, Sokolowska-Wojdylo M, Sztaba-Kania M, Baranska-Rybak W, Maciejewska A, Wlodarkiewicz A.** Clinical and immunopathological heterogeneity of 22 cases of linear IgA bullous dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1131.
- [227] **Dridi SM, Ejeil AL, Gaultier F.** Dépistage des dermatoses bulleuses auto-immunes. *L'INFORMATION DENTAIRE* n° 18/19 - 15 mai 2013
- [228] **Leonard JN, Haffenden GP, Ring NP, Mc Minn RMH, Sidgwick A, Mowbrays JF, Unsworth DJ, Holborow EK, Blenkinsopp WK, Fry L.** Linear IgA disease in adults. *Br J Dermatol* 1982; 107: 301-15.
- [229] **Wilson BD, Beutner EH, Kumar V, Chorzelski TP, Jablonska S.** Linear IgA bullous dermatosis: An immunologically defined disease. *Int J Dermatol* 1985; 24: 569-74.
- [230] **Combemale P, Prost C.** Maladie à IgA linéaire de l'adulte. *Ann Dermatol Venereol* 1987; 114: 1605-15.

- [231] **Bhogal BS, Wojnarowska F, Marsden RA, Das A, Black MM, Mc Kee Ph.** Linear IgA disease in adults and children: A microscopic study. *Br J Dermatol* 1987; 17: 289-96
- [232] **Wojnarowska F, Bhogal BS, Black MM.** Chronic bullous disease of childhood and linear IgA disease of adults are IgA1-mediated diseases. *Br J Dermatol* 1994; 131: 201-4.
- [233] **Klein PA, Callen JP.** Drug-induced linear IgA bullous dermatosis after vancomycin discontinuance in a patient with renal insufficiency. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 316-23.
- [234] **Vignon D, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R.** Association maladie de Hodgkin et dermatose à IgA linéaire. *Presse Med* 1982; 11: 603-4.
- [235] **Kienzler JL, Blanc D, Laurent R, Agache P.** Dermatose bulleuse à IgA linéaire et maladie de Hodgkin. *Ann Dermatol venereol (Paris)* 1983; 110: 727-8.
- [236] **Mobacken H, Kastrup W, Ljunghall K, Lofbey H, Nilsson LA.** Linear IgA dermatosis: A study of ten adult patients. *Acta Derm Venereol (Stockholm)* 1983; 63: 123-8.
- [237] **Sekula SA, Tschen JA, Bean SF, Wolf JE.** Linear IgA bullous disease in a patient with transitionnal cell carcinoma of the bladder. *Cutis* 1986; 38: 354-62.
- [238] **Green ST, Natarajan S.** Linear IgA disease and oesophageal carcinoma. *J Royal Soc Med* 1987; 80: 48.
- [239] **Barnadas MA, Moreno A, Brunet S, Gonzalez MJ, Rodriguez JL, Gelpi C, de Moragas JM.** Linear IgA bullous dermatosis associated with Hodgkin's disease. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 1122-4.
- [240] **Godfrey K, Wojnarowska F, Leonard J.** Linear IgA disease of adults: Association with lymphoproliferative malignancy and possible role of triggering factors. *Br J Dermatol* 1990; 123: 447-52.
- [241] **Guillaume JC, Escudier B, Espagne E, Roujeau JC, Prost C, Domart P, Nitenberg G, Avril MF.** Dermatose bulleuse avec dépôts linéaires d'IgA le long de la membrane basale au cours d'un traitement par l'interféron gamma et l'interleukine 2. *Ann Dermatol Venereol* 1990; 117 : 899-902.
- [242] **Thune P, Eeg-Larsen T, Nilsen R.** Acute linear IgA dermatosis in a child following varicella. *Arch Dermatol* 1984; 120: 1237-8.
- [243] **Blickenstaff RD, Perry HO, Peters MS.** Linear IgA deposition associated with cutaneous varicella-zoster infection: A case report. *J Cutan Pathol* 1988; 15: 49-52.
- [244] **Janniger CK, Wiltz H, Schwartz RH, Kowalewski C, Lambert WC.** Adult linear IgA bullous dermatosis : A polymorphic disorder. *Cutis* 1990; 45: 37-42.
- [245] **Piketty C, Meeus F, Nochy D, Poux JM, Jacquot C, Bariety J.** Linear IgA dermatosis related to vancomycin. *Br J Dermatol* 1994; 130: 130-1.

- [246] **Geissmann C, Beylot-Barrv M, Doutre MS, Beylot C.** Drug-induced linear IgA bullous dermatosis (letter). *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 296.
- [247] **Bitman LM, Grossman ME, Ross H.** Bullous drug eruption treated with amputation. A challenging case of vancomycin-induced linear IgA disease. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1289-90.
- [248] **Bernstein EF, Schuster M.** Linear IgA bullous dermatosis associated with vancomycin. *Ann Intern Med* 1998; 129: 508-9.
- [249] **Baden JA, Apovian C, Imber MJ, Dover JS.** Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1186-8.
- [250] **Le Roux-Villet, C., & Prost-Squarcioni, C.** (2011). *L'épidermolyse bulleuse acquise : revue de la littérature. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 138(3), 228–246.
- [251] **Woodley DT, Briggaman RA, Gammon WT.** Review and update of epidermolysis bullosa acquisita. *Semin Dermatol* 1988;7:111—22
- [252] **Bordier-Lamy, F., Eschard, C., Coste, M., Ploton, D., Durlach, A., Tabary, T., & Bernard, P.** (2009). *Épidermolyse bulleuse acquise de l'enfant. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 136(6-7), 513–517.
- [253] **Roenigk Jr HH, Ryan JG, Bergfeld WF.** Epidermolysis bullosa acquisita. Report of three cases and review of all published cases. *Arch Dermatol* 1971;103:1—10.
- [254] **Prost-Squarcioni C, Bernard P, Intrator L, Espagne E, Wechsler J, Dubertret L.** The spectrum of epidermolysis bullosa acquisita in adults: classical non inflammatory form versus inflammatory forms. A report of 15 cases with clinical, immunoelectron microscopic (IEM) and Western blot findings. Annual meeting of the Society for Investigative Dermatology. Baltimore 1992. *J Invest Dermatol* 1992;98: 587.
- [255] **Pendaries V, Le Roux-Villet C, Vitezica G, Alberola G, Lièvre N, Heller M, et al.** Valeur diagnostique et pronostique d'un test Elisa sur un homotrimère recombinant de collagène VII dans l'épidermolyse bulleuse acquise et le lupus érythémateux vésiculo-bulleux. Congrès annuel de la Société française de dermatologie. Paris, 2008. *Ann Dermatol Venerol* 2008;135(HS2):68.
- [256] **Woodley DT, Remington J, Chen M.** Autoimmunity to type VII collagen: epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:78—84.
- [257] **Chan LS, Chen M, Woodley DT.** Epidermolysis bullosa acquisita in the elderly. Clinical manifestations, diagnosis and therapy. *J Geriatr Dermatol* 1996;4:47—52
- [258] **Borradori L, Caldwell JB, Briggaman RA, Burr CE, Gammon WR, James WD, et al.** Passive transfer of autoantibodies from a patient with mutilating epidermolysis bullosa acquisita induces specific alterations in the skin of neonatal mice. *Arch Dermatol* 1995;131:590—5.

- [259] **Welsh EA, Woodley DT.** HLA association in patients with epidermolysis bullosa acquisita: evidence that auto-immunity to type VII collagen may be associated with independent risk effects in separate gene pools. *J Invest Dermatol* 1992;98:589A.
- [260] **Lee CW, Kim SC, Han H.** Distribution of HLA class II alleles in Korean patients with epidermolysis bullosa acquisita. *Dermatology* 1996;193:328—9.
- [261] **Camisa C, Sharma HM.** Vesiculobullous systemic lupus erythematosus. Report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:924—33.
- [262] **Gammon WR, Briggaman RA.** Bullous SLE: a phenotypically distinctive but immunologically heterogeneous bullous disorder. *J Invest Dermatol* 1993;100:28S—34S.
- [263] **Vodegel RM, de Jong MC, Pas HH, Jonkman MF.** IgA-mediated epidermolysis bullosa acquisita: two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:919—25.
- [264] **Vaillant L, Bernard P, Joly P, Prost C, Labeille B, Bedane C, et al.** Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. French Bullous Study Group. *Arch Dermatol* 1998;134:1075—80.
- [265] **Vaughan Jones SA, Palmer I, Bhogal BS.** The use of Michel's transport medium for immunofluorescence and immunoelectron microscopy in auto-immune bullous diseases. *J Cutan Pathol* 1995;22:365—70.
- [266] **Vodegel RM, de Jong MC, Meijer HJ, Weytingh MB, Pas HH, Jonkman MF.** Enhanced diagnostic immunofluorescence using biopsies transported in saline. *BMC Dermatol* 2004;4:10.
- [267] **Smoller BR, Woodley DT.** Differences in direct immunofluorescence staining patterns in epidermolysis bullosa acquisita and bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:674—8.
- [268] **Hoshina D, Sawamura D, Nomura T, Tanimura S, Abe M, Onozuka T, et al.** Epidermolysis bullosa acquisita associated with psoriasis vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:516—8.
- [269] **Briggaman RA, Gammon WR, Woodley DT.** Epidermolysis bullosa acquisita of the immunopathological type (dermolytic pemphigoid). *J Invest Dermatol* 1985;85(Suppl. 1):79s—84s
- [270] **Woodley DT.** Epidermolysis bullosa acquisita. *Prog Dermatol* 1988;22:1—13.
- [271] **Gammon WR.** Epidermolysis bullosa acquisita. *Semin Dermatol* 1988;7:218—24.
- [272] **Schattenkirchner S, Lemann M, Prost C, Caux F, Guigui B, Cadot M, et al.** Localized epidermolysis bullosa acquisita of the esophagus in a patient with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1657—9.

- [273] **Laforest C, Huilgol SC, Casson R, Selva D, Leibovitch I.** Autoimmune bullous diseases: ocular manifestations and management. *Drugs* 2005;65:1767—79.
- [274] **Dahl MG.** Epidermolysis bullosa acquisita—a sign of cicatricial pemphigoid? *Br J Dermatol* 1979;101:475—84.
- [275] **Zierhut M, Thiel HJ, Weidle EG, Steuhl KP, Sonnichsen K, Schaumburg-Lever G.** Ocular involvement in epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Ophthalmol* 1989;107:398—401.
- [276] **Zambruno G, Manca V, Kanitakis J, Cozzani E, Nicolas JF, Giannetti A.** Linear IgA bullous dermatosis with autoantibodies to a 290 kd antigen of anchoring fibrils. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:884—8.
- [277] **Bédane C, Boulinguez S, Labrèze C.** Épidermolyse bulleuse acquise à localisation endonasale exclusive. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125(Suppl. 3):S87—8.
- [278] **Hoang-Xuan T, Robin H, Heller M, Caux F, Prost C.** Epidermolysis bullosa acquisita diagnosed by direct immunoelectron microscopy of the conjunctiva. *Ophthalmology* 1997;104:1414—20.
- [279] **Caux F, Kirtschig G, Lemarchand-Venencie F, Venencie PY, Hoang-Xuan T, Robin H, et al.** IgA-epidermolysis bullosa acquisita in a child resulting in blindness. *Br J Dermatol* 1997;137:270—5.
- [280] **Miyagawa S, Iida T, Hachisuka H, Yamashina Y, Shirai T.** Epidermolysis bullosa acquisita with oesophageal stenosis. *Br J Dermatol* 1992;127:172—6.
- [281] **Taniuchi K, Inaoki M, Nishimura Y, Mori T, Takehara K.** Nonscarring inflammatory epidermolysis bullosa acquisita with esophageal involvement and linear IgG deposits. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:320—2.
- [282] **Harman KE, Whittam LR, Wakelin SH, Black MM.** Severe, refractory epidermolysis bullosa acquisita complicated by an oesophageal stricture responding to intravenous immune globulin. *Br J Dermatol* 1998;139:1126—7.
- [283] **Tokuda Y, Amagai M, Yaoita H, Kawachi S, Ito T, Matsuyama I, et al.** A case of an inflammatory variant of epidermolysis bullosa acquisita: chronic bullous dermatosis associated with nonscarring mucosal blisters and circulating IgG anti-type-VII collagen antibody. *Dermatology* 1998;197:58—61.
- [284] **Schattenkirchner S, Eming S, Hunzelmann N, Krieg T, Smola H.** Treatment of epidermolysis bullosa acquisita with mycophenolate mofetil and autologous keratinocyte grafting. *Br J Dermatol* 1999;141:932—3.
- [285] **Chua S, Dodd H, Saeed IT, Chakravarty K.** Dysphagia in a patient with lupus and review of the literature. *Lupus* 2002;11:322—4.

- [286] **Shipman AR, Agero AL, Cook I, Scolyer RA, Craig P, Pas HH, et al.** Epidermolysis bullosa acquisita requiring multiple oesophageal dilatations. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:787—9.
- [287] **Lee CW.** Epidermolysis bullosa acquisita associated with vesicular cystitis. *Br J Dermatol* 1988;119:101—5.
- [288] **Lehman JS, Camilleri MJ, Gibson LE.** Epidermolysis bullosa acquisita: concise review and practical considerations. *Int J Dermatol* 2009;48:227—35.
- [289] **Mooney E, Gammon WR.** Heavy and light chain isotypes of immunoglobulin in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 1990;95:317—9.
- [290] **Gammon WR, Briggaman RA, Inman III AO, Queen LL, Wheeler CE.** Differentiating anti-lamina lucida and anti-sublamina densa anti-BMZ antibodies by indirect immunofluorescence on 1.0 M sodium chloride-separated skin. *J Invest Dermatol* 1984;82:139—44.
- [291] **Peters MS, Rogers RS.** Clinical correlations of linear IgA deposition at the cutaneous basement membrane zone. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:761—70.
- [292] **Schmidt E, Skrobek C, Kromminga A, Hashimoto T, Messer G, Bröcker EB, et al.** Cicatricial pemphigoid: IgA and IgG autoantibodies target epitopes on both intra- and extracellular domains of bullous pemphigoid antigen 180. *Br J Dermatol* 2001;145: 778—83.
- [293] **Yaoita H, Briggaman RA, Lawley TJ, Provost TT, Katz SI.** Epidermolysis bullosa acquisita: ultrastructural and immunological studies. *J Invest Dermatol* 1981;76: 288—92
- [294] **Nieboer C, Boorsma DM, Woerdeman MJ, Kalsbeek GL.** Epidermolysis bullosa acquisita. Immunofluorescence, electron microscopic and immunoelectron microscopic studies in four patients. *Br J Dermatol* 1980;102:383—92.
- [295] **Ishiko A, Hashimoto T, Shimizu H, Nishikawa T.** Epidermolysis bullosa acquisita: report of a case with comparison of immunogold electron microscopy using pre- and postembedding labelling. *Br J Dermatol* 1996;134:147—51.
- [296] **Tanaka H, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto T, Hiramoto K, Harada T, Kawachi Y, et al.** A novel variant of acquired epidermolysis bullosa with autoantibodies against the central triple-helical domain of type VII collagen. *Lab Invest* 1997;77:623—32.
- [297] **Hashimoto T, Ishiko A, Shimizu H, Tanaka T, Dodd HJ, Bhogal BS, et al.** A case of linear IgA bullous dermatosis with IgA anti-type VII collagen autoantibodies. *Br J Dermatol* 1996;134:336—9.
- [298] **Zambruno G, Kanitakis J.** Linear IgA dermatosis with IgA antibodies to type VII collagen. *Br J Dermatol* 1996;135: 1004—5.
- [299] **Chen M, Chan LS, Cai X, O'Toole EA, Sample JC, Woodley DT.** Development of an Elisa for rapid detection of anti-type VII collagen autoantibodies in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 1997;108:68—72.

- [300] **Tanaka T, Furukawa F, Imamura S.** Epitope mapping for epidermolysis bullosa acquisita autoantibody by molecularly cloned cDNA for type VII collagen. *J Invest Dermatol* 1994;102:706—9.
- [301] **Fukumoto T, Umekawa T, Higuchi M, Hashimoto T, Shumann H, Bruckner-Tuderman L, et al.** Childhood epidermolysis bullosa acquisita with autoantibodies against all three structural domains of type VII collagen. *J Am Acad Dermatol* 2004;50: 480—2.
- [302] **J.P.Lacour, P.Bernard, G.Rostain, E.Baechler-Sadoul, A.Pisani, J-P. Ortonne** Childhood Acquired Epidermolysis bullosa *Pediatr Dermatol* ; 1995 ; 12 : 16-20
- [303] **Ingen-Housz-Oro, S.** (2011). *Dermatite herpétiforme : revue de la littérature. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 138(3), 221–227*
- [304] **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.
- [305] **Reunala TL.** Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2001;19: 728—36.
- [306] **Gawkrodger DJ, Blackwell JN, Gilmour HM, Rifkind EA, Heading RC, Barneton RS.** Dermatitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography. *Gut* 1984;25:151—7.
- [307] **Reunala T.** Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996;134:394—8.
- [308] **Spurkland A, Ingvarsson O, Falk ES, Knutsen I, Sollid LM, Thorsby E.** Dermatitis herpetiformis and celiac disease are both primarily associated with 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.
- [309] **Molberg O, MacAdam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al.** Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognised by gut derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998;4:713—7.
- [310] **Doffoel-Hantz V, Cogné M, Sparsa A, Bonnetblanc JM, Drouet, Bédane C.** Physiopathologie de la dermatite herpétiforme. Données actuelles. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135: 784—8.
- [311] **Dieterich W, Esslinger B, Schuppan D.** Pathomechanisms in celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132:98—108.
- [312] **Sardy M, Karpati S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N.** Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002;195:747—57.
- [313] **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.

- [314] **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
- [315] **Egan CA, O’Loughlin S, Gormally S, Powell FC.** Dermatitis herpetiformis: a review of 54 patients. *Ir J Med Sci* 1997;166:241—4.
- [316] **Fry L.** The treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Exp Dermatol* 1982;7:633—42
- [317] **Rabinowitz LG, Esterly NB.** Inflammatory bullous diseases in children. *Dermatol Clin* 1993; 11: 565– 581.
- [318] **Hagen EM, Gjerde IO, Vedeler C, Hovdenak N.** Neurological disorders associated with coeliac disease. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 439–442.
- [319] **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.
- [320] **Fry L.** Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. *Eur J Dermatol* 2002;12:52331.
- [321] **Warren SJP, Cockerell CJ** (2002) Characterization of a subgroup of patients with dermatitis herpetiformis with nonclassical histologic features. *Am J Dermatopathol* 24:305–308
- [322] **Zone JJ, Meyer LJ, Petersen MJ.** Deposition of granular IgA relative to clinical lesions in dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1996;132:912—8.
- [323] **Harrington CI, Read NW.** Dermatitis herpetiformis: effect of gluten-free diet on skin IgA and jejunal structure and function. *BMJ* 1977;1:72—5.
- [324] **Lionel FRY.** Dermatitis Herpetiformis: problems, progress and prospects. *Eur J Dermatol.* 2002;12:523-31.
- [325] **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.
- [326] **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.
- [327] **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.
- [328] **Kumar V, Zane H, Kaul N.** Serologic markers of glutensensitive enteropathy in bullous diseases. *Arch Dermatol* 1992;128:1474—8.

- [329] **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
- [330] **Rodrigo L.** Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006;12: 6585—93.
- [331] **Recommandations HAS,** 2007. Recherche d’anticorps dans la maladie cœliaque: diagnostique et suivi du régime sans gluten..
- [332] **Vazquez H, Sugai E, Pedreira S, et al.** Screening for asymptomatic celiac sprue in families. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21: 130–133.
- [333] **Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L.** Twenty five years’ experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1994;131:541—5.
- [334] **Collin P, Pukkala E, Reunala T.** Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis: A comparison with coeliac disease. *Gut* 1996; 38: 528–30.
- [335] **Carrozzo M.** How common is oral lichen planus? *Evid Based Dent* 2008;9(4):112–3.
- [336] **Gibstine CF, Esterly NB.** Lichen planus in monozygotic twins. *Arch Dermatol* 1984;120:580.
- [337] **Kanwar AJ, Handa S, Ghosh S, Kaur S.** Lichen planus in childhood: a report of 17 patients. *Pediatr Dermatol* 1993; 8:288–91.
- [338] **Arndt KA. Lichen planus.** In: **Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KE, editors.** *Dermatology in general medicine.* New York: Mc Graw-Hill; 1993. p. 1134– 44.
- [339] **Black MM.** Lichen planus and lichenoid eruptions. In: **Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJ, Champion RH, Burton JL, editors.** *Textbook of dermatology.* Oxford: Blackwell; 1986. p. 1665–85.
- [340] **Edwards L.** Vulvar lichen planus. *Arch Dermatol* 1989;125: 1677–80.
- [341] **SheehanDare RA, Cotterill JA, Simmons AV.** Oesophageal lichen planus. *Br J Dermatol* 1986;115:729–30.
- [342] **Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al.** The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13(4):350–65.
- [343] **Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG.** Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol* 2013;100 (9):1057–69.
- [344] **Boyd AS, Neldner KH.** Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:593–619.
- [345] **Limas C, Limas CJ.** Lichen planus in children: a possible complication of hepatitis B vaccines. *Pediatr Dermatol* 2002;19:204–9.

- [346] **Samson J, Carrel J-P, Gabioud F.** Le lichen plan buccal. *Rev Med Suisse Romande* 1998; 118: 57-60.
- [347] **Fabrice Campana, Ugo Ordioni.** Lichen plan buccal. *LA REVUE DU PRATICIEN MÉDECINE GÉNÉRALE 1 TOME 28 1 N° 916 1 FÉVRIER 2014.* DOI: 10.13140/2.1.3842.1126
- [348] **Seintou A, Gaydarov N, Lombardi T, Samson J.** Histoire naturelle et transformation maligne du lichen plan buccal. 2e partie : présentation de 6 cas. *Med Buccale Chir Buccale* 2012;18 (3):235–50.
- [349] **Van der Meij EH, van der Waal I.** Lack of clinico-pathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med* 2003;32 (9):507–12.
- [350] **Van der Meij EH, Mast H, van der Waal I.** The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol* 2007;43(8):742–8.
- [351] **Kuffer R, Lombardi T, Husson-Bui C, Courrier B, Samson J.** La muqueuse buccale, de la clinique au traitement. Paris: MED'COM; 2009
- [352] **Petty RELR.** Systemic lupus erythematosus. In: Cassidy JTPR, Laxer RM, Lindsey CB, editors. *Textbook of pediatric rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
- [353] **Pluchinotta FR, Schiavo B, Vittadello F, et al.** Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. *Lupus* 2007;16:550–5.
- [354] **Kreindler J, Ellis D, Vats A, et al.** Infantile systemic lupus erythematosus presenting with pulmonary hemorrhage. *Pediatr Nephrol* 2005;20:522–5.
- [355] **Lehman TJ, McCurdy DK, Bernstein BH, et al.** Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics* 1989;83:235–9.
- [356] **Malattia C, Martini A.** Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27(3):351—62.
- [357] **Crow YJ, Rehwinkel J.** Aicardi-Goutieres syndrome and related phenotypes: linking nucleic acid metabolism with autoimmunity. *Hum Mol Genet* 2009;18(R2):R130—6.
- [358] **Belot A, Cimaz R.** Monogenic forms of systemic lupus erythematosus: new insights into SLE pathogenesis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012;10(1):21.
- [359] **Pickering MC, Botto M, Taylor PR, Lachmann PJ, Walport MJ.** Systemic lupus erythematosus, complement deficiency and apoptosis. *Adv Immunol* 2000;76:227–324.
- [360] **Balomenos D, Martin-Caballero J, Garcia MI, Prieto I, Flores JM, Serrano M, et al.** The cell cycle inhibitor p21 controls T-cell proliferation and sex-linked lupus development. *Nat Med* 2000;6:171–6.

- [361] **Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A.** Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 1994;179: 1317–30
- [362] **Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, et al.** Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr* 2005;146:648–53.
- [363] **BARBOSA.WS, RODARTE.CM, GUERRA.JG, MARCIEL.VG, FLEURY JUNIOR.LF, COSTA.MB.** Bullous systemic lupus erythematosus: differential diagnosis with dermatitis herpetiformis. *An Bras Dermatol.* 2011 Jul-Aug; 86 s92-5.
- [364] **Cameron JS.** Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 1994;8:230–49.
- [365] **Weening JJ, D’Agati VD, Schwartz MM, et al.** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241–50.
- [366] **Hagelberg S, Lee Y, Bargman J, et al.** Longterm followup of childhood lupus nephritis. *J Rheumatol* 2002;29:2635–42.
- [367] **Bader-Meunier, B., Quartier, P., Deschênes, G., Cochat, P., Haddad, E., Koné-Paut, I., ... Lévy, M.** (2003). *Le lupus érythémateux disséminé de l’enfant. Archives de Pédiatrie, 10(2), 147–157.*
- [368] **Sibbitt Jr WL, Brandt JR, Johnson CR, et al.** The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:1536–42.
- [369] **Olfat MO, Al-Mayouf SM, Muzaffer MA.** Pattern of neuropsychiatric manifestations and outcome in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2004;23:395–9.
- [370] **Uitto J, Christiano A.** Molecular basis for the dystrophic forms of epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen gene. *Arch Dermatol Res* 1994;287:16–22.
- [371] **Brunner HI, Jones OY, Lovell DJ, et al.** Lupus headaches in childhood-onset systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity as measured by the systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) and disease damage. *Lupus* 2003;12:600–6.
- [372] **Harel L, Sandborg C, Lee T, et al.** Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2006;33:1873–7.
- [373] **Benseler SM, Silverman ED.** Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:564–71.
- [374] **Brunner HI, Ruth NM, German A, et al.** Initial validation of the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;57:1174–82.

- [375] **Sandborg C, Ardoin SP, Schanberg L.** Therapy insight: cardiovascular disease in pediatric systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:258–65.
- [376] **Ciftci E, Yalcinkaya F, Ince E, et al.** Pulmonary involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a report of five cases. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:587–91.
- [377] **Klein A, Cimaz R, Quartier P, et al.** Causes of death in pediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:538–9.
- [378] **Frank MM, Hamburger MI, Lawley TJ, et al.** Defective reticuloendothelial system Fc-receptor function in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1979;300:518–23.
- [379] **Liote F, Angle J, Gilmore N, et al.** Asplenism and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1995;14:220–3.
- [380] **Cimaz R, Descloux E.** Pediatric antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:553–73.
- [381] **Hochberg MC.** Updating the American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- [382] **Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA.** Adult and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology and outcome. *Br J Rheumatol* 1995;34:866–72.
- [383] **Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallares L, Ramos-Casals M, Jimenez S, et al.** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:456–9.
- [384] **Rood MJ, ten Cate R, Van Suijlekom-Smit LWA, den Ouden EJ, Ouwerkerk FE, Breedveld FC, et al.** Childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1999;28:222–6.
- [385] **Iqbal S, Sher MR, Good RA, Cawkwell GD.** Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr* 1999;135:500–5.
- [386] **Carreno L, Lopez-Longo FJ, Monteagudo I, Rodriguez-Mahou M, Bascones M, Gonzalez CM, et al.** Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8:287–92.
- [387] **Barron KS, Silverman ED, Gonzales J, Reveille JD.** Clinical, serologic and immunogenetic studies in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993;36:348–52.
- [388] **Costallat LTL, CoimbraAMV.** Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory aspects related to age at disease onset. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:603–7.

- [389] **Malleson PN, Sailer M, Mackinnon MJ.** Usefulness of antinuclear antibody testing to screen for rheumatic diseases. *Arch Dis Child* 1997;77:299–304.
- [390] **Barr SG, Zonana-Nacach A, Madger LS, Petri M.** Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42: 2682–8.
- [391] **Brunner HI, Silverman ED, To T, Bombardier C, Feldman BM.** Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:436–44.
- [392] **Lacks S, White P.** Morbidity associated with childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990;17:941–5.
- [393] **Lévy M, Montes de Oca MA, Babron MC.** Unfavorable outcomes (end-stage renal failure/death) in childhood onset systemic lupus erythematosus, A multicenter study in Paris and its environs. *Clin Exp Rheumatol* 1994 Sep-Oct;12(Suppl 10):S63–8.
- [394] **Compeyrot-Lacassagne S, Tyrrell PN, Atenafu E, et al.** Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:1966–73.
- [395] **Bandeira M, Buratti S, Bartoli M, et al.** Relationship between damage accrual, disease flares and cumulative drug therapies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:515–20.
- [396] **Silva CA, Hallak J, Pasqualotto FF, et al.** Gonadal function in male adolescents and young males with juvenile onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:2000–5.
- [397] **Tatnall FM, Schofield JK, Leigh IM.** A double-blind, placebo controlled trial of continuous acyclovir therapy in recurrent erythema multiforme. *Br J Dermatol* 1995;132:267–70.
- [398] **Huff JC.** Acyclovir for recurrent erythema multiforme caused by herpes simplex. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:197–9.
- [399] **Hoffman LD, Hoffman MD.** Dapsone in the treatment of persistent erythema multiforme. *J Drugs Dermatol* 2006;5: 375–6.
- [400] **Fitzpatrick JE, Thompson PB, Aeling JL, et al.** Photosensitive recurrent erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol* 1983;9: 419–23.
- [401] **De Raeve L, Ramet J, Danschutter D, Roseeuw D.** Prise en charge des épidermolyses bulleuses congénitales. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998;125:743–747
- [402] **Dunnill MG, Eady RA.** The management of dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:179–188.
- [403] **Carter DM, Lin AN, Varghese MC, Caldwell D, Pratt LA, Eisinger M.** Treatment of junctional epidermolysis bullosa with epidermal autografts. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17(2Pt1):246–250.

- [404] **McGuire J, Birchall N, Cuono C, Moellmann G, Kuklinska E, Langdon R.** Successful engraftment of allogeneic keratinocyte cultures in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 1987;88:506.
- [405] **Roseeuw D, De Raeve L, Dangoisse C, Ramet J.** Treatment of epidermolysis bullosa with human cultured epidermal allografts. *Dermatology* 1994;189(suppl2):68–70
- [406] **Jiang QJ, Izakovic J, Zenker M, Fartasch M, Meneguzzi G, Rascher W, et al.** Treatment of two patients with Herlitz junctional epidermolysis bullosa with artificial skin bioequivalents. *J Pediatr* 2002;141:553–559
- [407] **Annales de dermatologie et de vénéréologie** (2008) 135S, F95—F102: Item 116 : Dermatoses bulleuses auto-immunes
- [408] **Khavari PA.** Gene therapy for genetic skin disease. *J Invest Dermatol* 1998;110:462–467.
- [409] **Vogel JC.** Keratinocyte gene therapy. *Arch Dermatol* 1993; 129:1478–14837
- [410] **Laje P, Peranteau WH, Hedrick HL, Flake AW, Johnson MP, Moldenhauer JS, et al.** Ex utero intrapartum treatment (EXIT) in the management of cervical lymphatic malformation. *J Pediatr Surg* 2015;50:311—4.
- [411] **Perkins JA, Maniglia C, Magit A, Sidhu M, Manning SC, Chen EY.** Clinical and radiographic findings in children with spontaneous lymphatic malformation regression. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138:772—7.
- [412] **Heit JJ, Do HM, Prestigiacomo CJ, Delgado-Almandoz JA, English J, Gandhi CD, et al.** Guidelines and parameters: percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic malformations. *J Neurointerv Surg* 2016, <http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-012255>.
- [413] **Giguère CM, Bauman NM, Sato Y, Burke DK, Greinwald JH, Pransky S, et al.** Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil) sclerotherapy: a prospective multi-institutional trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128: 1137—44.
- [414] **Chaudry G, Guevara CJ, Rialon KL, Kerr C, Mulliken JB, Greene AK, et al.** Safety and efficacy of bleomycin sclerotherapy for microcystic lymphatic malformation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:1476—81.
- [415] **Akkaya AD, Oram Y.** Combined lymphatic and capillary malformation successfully treated with pulsed dye and fractional carbon dioxide lasers. *Pediatr Dermatol* 2014;31:630—1.
- [416] **Goswamy J, Penney SE, Bruce IA, Rothera MP.** Radiofrequency ablation in the treatment of paediatric microcystic lymphatic malformations. *J Laryngol Otol* 2013;127:279—84
- [417] **Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, et al.** Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:1018—24.

- [418] **Jun H, Antaya RJ.** Pemphigus vulgaris in an adolescent. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:426—8.
- [419] **Kong HH, Prose NS, Ware RE, Hall RP.** Successful treatment of refractory childhood pemphigus vulgaris with anti CD 20 monoclonal antibody. *Pediatr Dermatol* 2005;22:461—4.
- [420] **Yazganoglu KD, Baykal C, Kucukoglu R.** Childhood pemphigus vulgaris: five cases in 16 years. *J Dermatol* 2006;33: 846—9.
- [421] **Ahmed AR, Salm M.** Juvenile pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:799—807.
- [422] **Rico J.** Autoimmune blistering diseases in children. *Semin Dermatol* 1995;14:54—9
- [423] **Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, d’Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al.** The effect of an anti-CD20 monoclonal antibody: rituximab on severe types of pemphigus. *N Eng J Med* 2007;357:545—52
- [424] **Roujeau JC, Ingen-Housz-Oro S, Leroux C, Joly P.** Treatment of bullous pemphigoid and pemphigus. The French experience, 2009 update. *G Ital Dermatol Venereol* 2009;144: 333—8.
- [425] **Jolliffe D.S, Sim-Davis D.** Cicatricial pemphigoid in a young girl: report of a case. *Clin Exp Dermatol* 2: 281, 1977.
- [426] **Roenigk R, Vance J.G.** Cicatricial pemphigoid. *Minn Med* 66: 557, 1983.
- [427] **Jordon, R. E.:** Bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoid and chronic bullous dermatosis of childhood. Fitzpatrick et al. (eds), *Dermatology in General Medicine*, ed 2, pp 318-323. New York, McGraw-Hill, 1979.
- [428] **Lever, W.F:** Pemphigus and pemphigoid: a review of the advances made since 1964. *J Am Acad Dermatol* 1: 2, 1979.
- [429] **Burton, J. L., and Guaves, M. L.:** Azathioprine for pemphigus and pemphigoid. A four-year follow-up. *Br J Dermatol* 91: 103, 1974.
- [430] **Roenigk, H. H., Jr., and Deodhar. S.:** Pemphigus treatment with Azathioprine. *Arch Dermatol* 107: 353, 1973.
- [431] **Foster C. S, Wilson, L. and Ekins B.:** Immunosuppressive therapy. Progressive ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 89: 340, 1982.
- [432] **Rogers, R. S., Sheehafer, J. R., and Perry, H. O.:** Treatment of cicatricial (benign mucous membrane) pemphigoid with Dapsone. *Am Acad Dermatol* 6:215, 1982
- [433] **Person, J. R., and Rogers, R. S.:** Bullous and cicatricial pemphigoid: clinical, histopathologic and immunopathological correlation. *Mayo Clin Proc* 52: 54, 1977

- [434] **Hardy, M., Perry, H. O., Pingree, G. C., and Kirby, T. J.:** Benign mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol* 104: 467, 1971.
- [435] **Begon E, Chosidow O, Wolkenstein P.** Disulone. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:1062—73.
- [436] **Denguezli M, Ben Nejma B, Nouira R, Korbi S, Bardi R, Ayed K, et al.** La dermatose bulleuse à IgA linéaire de l'enfant. Une série de 12 malades tunisiens. *Ann Dermatol Venereol* 1994;121:888—92.
- [437] **Kenani N, Mebazaa A, Denguezli M, Ghariani N, Sriha B, Belajouza C, et al.** Childhood linear IgA bullous dermatosis in Tunisia. *Pediatr Dermatol* 2009;26:28—33.
- [438] **Alajlan A, Al-Khawajah M, Al-Sheikh O, Al-Saif F, Al-Rasheed S, Al-Hoqail I, et al.** Treatment of linear IgA bullous dermatosis of childhood with flucloxacillin. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:652—6.
- [439] **Cooper SM, Powell J, Wojnarowska F.** Linear IgA disease: successful treatment with erythromycin. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:677—9.
- [440] **Siegfried EC, Sirawan S.** Chronic bullous disease of childhood: successful treatment with dicloxacillin. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:797—800.
- [441] **Banodkar DD, al-Suwaid AR.** Colchicine as a novel therapeutic agent in chronic bullous dermatosis of childhood. *Int J Dermatol* 1997;36:213—6.
- [442] **Farrant P, Darley C, Carmichael A.** Is erythromycin an effective treatment for chronic bullous disease of childhood? A national survey of members of British Society for Paediatric Dermatology. *Pediatr Dermatol* 2008;25:479—82
- [443] **Dauendorffer JN, Mahé E, Saiag P.** Tacrolimus ointment, an interesting adjunctive therapy for childhood linear IgA bullous dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22: 364—5.
- [444] **Farley-Li J, Mancini A.** Treatment of linear IgA bullous dermatosis of childhood with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2003;139:1121—4.
- [445] **Marzano AV, Ramoni S, Spinelli D, Alessi E, Berti E.** Refractory linear IgA bullous dermatosis successfully treated with mycophenolate sodium. *J Dermatolog Treat* 2008;19:364—7.
- [446] **Goebeler M, Seitz C, Rose C, Sitaru C, Jeschke R, Marx A, et al.** Successful treatment of linear IgA disease with salazosulphapyridine and intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol* 2003;149:912—4.
- [447] **Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares.** HAS 2011. Maladies bulleuses auto-immunes. Pemphigoïde cicatricielle. Pemphigus. Epidermolyse bulleuse acquise. Syndromes de Stevens Johnson et de Lyell. www.has-sante.fr.

- [448] **Wakelin SH, Bhogal B, Black MM, Allen J, Wojnarowska F, Hashimoto T, et al.** Epidermolysis bullosa acquisita associated with epidermal-binding circulating antibodies. *Br J Dermatol* 1997;136:604—9.
- [449] **Callot-Mellot C, Bodemer C, Caux F, Bourgault-Villada I, Fraitag S, Goudié G, et al.** Epidermolysis bullosa acquisita in childhood. *Arch Dermatol* 1997;133:1122—6.
- [450] **Edwards S, Wakelin SH, Wojnarowska F, Marsden RA, Kirtschig G, Bhogal B, et al.** Bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: presentation, prognosis, and immunopathology in 11 children. *Pediatr Dermatol* 1998;15:184—90.
- [451] **Park SB, Cho KH, Youn JL, Hwang DH, Kim SC, Chung JH.** Epidermolysis bullosa acquisita in childhood — a case mimicking chronic bullous dermatosis of childhood. *Clin Exp Dermatol* 1997;22:220—2.
- [452] **Tran MM, Anhalt GJ, Barrett T, Cohen BA.** Childhood IgA-mediated epidermolysis bullosa acquisita responding to mycophenolate mofetil as a corticosteroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:734—6
- [453] **Roger H, Machado P, Nicolas JF, D’Incan M, Prost C, Chevenet C, et al.** Epidermolysis bullosa acquisita in a 3½-year-old girl. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:858—62.
- [454] **Arpey CJ, Elewski BE, Moritz DK, Gammon WR.** Childhood epidermolysis bullosa acquisita. Report of three cases and review of literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:706—14.
- [455] **Zhu YI, Stiller MJ.** Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:420—34.
- [456] **Sanders SW, Zone JJ.** The relationship between dapsone dose, serum concentration and disease severity in dermatitis herpetiformis. *Arzneimittelforschung* 1986;36:146—9.
- [457] **Hörnsten 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.
- [458] **Willsteed E, Lee M, Wong LC, Cooper A.** Sulfasalazine and dermatitis herpetiformis. *Australas J Dermatol* 2005;46: 101—3.
- [459] **Reunala T, Kosnai I, Karpatti S, Kuitunen P, Torok E, Savilahti E.** Dermatitis herpetiformis: jejunal findings and skin response to gluten free diet. *Arch Dis Child* 1984;59:517—22.
- [460] **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.
- [461] **Levy, A., & Le Cleach, L. (2005).** *Lichen plan et dermatoses lichénoïdes. EMC - Dermatologie-Cosmétologie, 2(3), 132–146.*

- [462] **Al-Hashimi I, Schiffer M, Lockhart PB, et al.** Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103 (Suppl S25):e1-12.
- [463] **Carrozzo M, Thorpe R.** Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatol* 2009;58:519-37.
- [464] **The Canadian Hydroxychloroquine Study Group.** A randomized study of the effect of withdrawing hydrochloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150–5.
- [465] **Wang C, Fortin PR, Li Y, Panaritis T, Gans M, Esdaile JM, et al.** Discontinuation of antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:808–15.
- [466] **Gloor JM.** Lupus nephritis in children. *Lupus* 1998;7:639–43.
- [467] **Niaudet P.** Traitement de la néphropathie du lupus érythémateux disséminé de l'enfant. *Arch Pediatr* 1999;6:1312–21.
- [468] **Abud-Mendoza C, Sturbaum AK, Vazquez-Compean R, GonzalezAmaro R.** Methotrexate therapy in childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993;20:731–3.
- [469] **Ravelli A, Ballardini G, Viola S, Villa I, Ruperto N, Martini A.** Methotrexate therapy in refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998;25:572–5.
- [470] **Feutren G, Querin S, Noël LH, Chatenoud L, Beaurain G, Tron F, et al.** Effects of cyclosporine in severe systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 1987;111:1063–8.
- [471] **Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Castellino G, Hughes GRV.** Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2001;357:1027–32.
- [472] **Buratti S, Szer IS, Spencer CH, Bartosh S, Reiff A.** Mycophenolate Mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 2001;28:2103–8.
- [473] **Wulffraat NM, Sanders EAM, Kamphuis SSM, Rijkers GT, Kuis W, Lilien M.** Prolonged remission without treatment after autologous stem cell transplantation for refractory childhood systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:728–34.
- [474] **Perrota S, Locatelli F, La Manna A, Cennamo L, De Stefano P, Nobili B.** Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for life threatening autoimmune haemolytic anaemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 2002;116:465–7.
- [475] **Aron-Maor, Shoenfeld Y.** Vaccination and systemic lupus erythematosus: the bidirectional dilemmas. *Lupus* 2001;10:237–40.

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 بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في 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 بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 383

سنة : 2020

الآفات الفقاعية في التجويف الفموي عند الأطفال

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرفه

السيد أحمد معاد عزيزي

المزاد في 17 غشت 1994 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : فقاعات فموية؛ طفل؛ الأعراض السريرية؛ أسباب المرض؛ العلاج

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد عبد العالي بنتهييلة
مشرف	أستاذ في طب الأطفال
عضو	السيدة: فاطمة جابويريك
عضو	أستاذة في طب الأطفال
	السيدة سعيدة طلال
	أستاذة في الكيمياء الحيوية
	السيد ياسين سخسوخ
	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة