

**UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI**

**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNEE: 2013

THESE N°: 97

# **LES DERMATOSES BULUSEUSES**

## **CHEZ LE NOUVEAU-NE**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mme. Narjis MAAROUFI**

*Née le 01 Septembre 1984 à Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Dermatoses – Bulles – Nouveau-né.

**JURY**

**Mr. A. BENTAHILA**

**PRESIDENT**

Professeur de Pédiatrie

**Mme. F. JABOURIK**

**RAPPORTEUR**

Professeur de Pédiatrie

**Mme. F. MANSOURI**

Professeur d'Anatomie Pathologique

**JUGES**

**Mme. S. EL HAMZAoui**

Professeur de Microbiologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا  
ما علمتنا إنك أنت  
العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 32



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI**  
**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 par intérim : Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

***PROFESSEURS :***

**Mars, Avril et Septembre 1980**

1.

**Mai et Octobre 1981**

|    |                          |                             |
|----|--------------------------|-----------------------------|
| 2. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 3. | Pr. TAOBANE Hamid*       | Chirurgie Thoracique        |

**Mai et Novembre 1982**

|    |                              |                        |
|----|------------------------------|------------------------|
| 4. | Pr. ABROUQ Ali*              | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 5. | Pr. BENSOUHA Mohamed         | Anatomie               |
| 6. | Pr. BENOSMAN Abdellatif      | Chirurgie Thoracique   |
| 7. | Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI | Physiologie            |

**Novembre 1983**

|    |                               |                |
|----|-------------------------------|----------------|
| 8. | Pr. BELLAKHDAR Fouad          | Neurochirurgie |
| 9. | Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie   |

**Décembre 1984**

|     |                                  |                |
|-----|----------------------------------|----------------|
| 10. | Pr. BOUCETTA Mohamed*            | Neurochirurgie |
| 11. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie  |

12. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
13. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
14. Pr. SETTAF Abdellatif

#### Novembre et Décembre 1985

15. Pr. BENJELLOUN Halima
16. Pr. BENS Aid Younes
17. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
18. Pr. IRAQI Ghali
- 19.

#### Janvier, Février et Décembre 1987

20. Pr. AJANA Ali
21. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
22. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
23. Pr. EL HAITEM Naïma
24. Pr. EL YAACOUBI Moradh
25. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
26. Pr. LACHKAR Hassan
27. Pr. YAHYA OUI Mohamed

#### Décembre 1988

28. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
29. Pr. DAFIRI Rachida
30. Pr. HERMAS Mohamed
31. Pr. TOLOUNE Farida\*

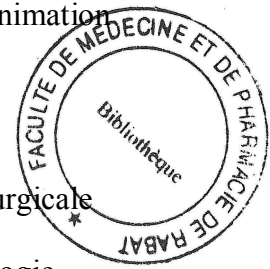
#### Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

32. Pr. ADNAOUI Mohamed
33. Pr. AOUNI Mohamed
34. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
35. Pr. CHAD Bouziane
36. Pr. CHKOFF Rachid
37. Pr. HACHIM Mohammed\*
38. Pr. KHARBACH Aïcha
39. Pr. MANSOURI Fatima
40. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
41. Pr. TAZI Saoud Anas

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

42. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
43. Pr. AZZOUZI Abderrahim
44. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
45. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
46. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Chirurgie



Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Pneumo-phtisiologie

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

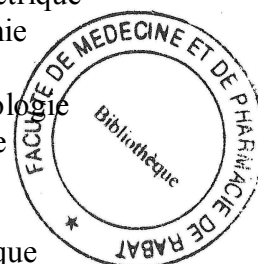
Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

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

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie

47. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
48. Pr. BENSOUDA Yahia
49. Pr. BERRAHO Amina
50. Pr. BEZZAD Rachid
51. Pr. CHABRAOUI Layachi
52. Pr. CHERRAH Yahia
53. Pr. CHOKAIRI Omar
54. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*
55. Pr. KHATTAB Mohamed
56. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
57. Pr. TAOUFIK Jamal

Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique



#### Décembre 1992

58. Pr. AHALLAT Mohamed
59. Pr. BENSOUDA Adil
60. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
61. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
62. Pr. CHRAIBI Chafiq
63. Pr. DAOUDI Rajae
64. Pr. DEHAYNI Mohamed\*
65. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
66. Pr. FELLAT Rokaya
67. Pr. GHAFIR Driss\*
68. Pr. JIDDANE Mohamed
69. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
70. Pr. TAGHY Ahmed
71. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

#### Mars 1994

72. Pr. AGNAOU Lahcen
73. Pr. BENCHERIFA Fatiha
74. Pr. BENJAAFAR Noureddine
75. Pr. BENJELLOUN Samir
76. Pr. BEN RAIS Nozha
77. Pr. CAOUI Malika
78. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
79. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
80. Pr. EL AOUAD Rajae
81. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
82. Pr. EL HASSANI My Rachid
83. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
84. Pr. ERROUGANI Abdelkader
85. Pr. ESSAKALI Malika
86. Pr. ETTAYEBI Fouad

Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique

87. Pr. HADRI Larbi\*
88. Pr. HASSAM Badredine
89. Pr. IFRINE Lahssan
90. Pr. JELTHI Ahmed
91. Pr. MAHFOUD Mustapha
92. Pr. MOUDENE Ahmed\*
93. Pr. OULBACHA Said
94. Pr. RHRAB Brahim
95. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
- 96.

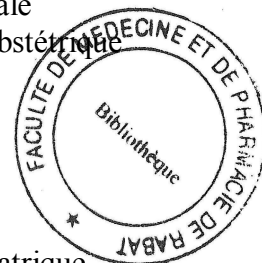
#### Mars 1994

97. Pr. ABBAR Mohamed\*
98. Pr. ABDELHAK M'barek
99. Pr. BELAIDI Halima
100. Pr. BRAHMI Rida Slimane
101. Pr. BENTAHILA Abdelali
102. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
103. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
104. Pr. CHAMI Ilham
105. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
106. Pr. EL ABBADI Najia
107. Pr. HANINE Ahmed\*
108. Pr. JALIL Abdelouahed
109. Pr. LAKHDAR Amina
110. Pr. MOUANE Nezha

#### Mars 1995

111. Pr. ABOUQUAL Redouane
112. Pr. AMRAOUI Mohamed
113. Pr. BAIDADA Abdelaziz
114. Pr. BARGACH Samir
115. Pr. BEDDOUCHE Amocrane\*
116. Pr. CHAARI Jilali\*
117. Pr. DIMOU M'barek\*
118. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*
119. Pr. EL MESNAOUI Abbas
120. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
121. Pr. FERHATI Driss
122. Pr. HASSOUNI Fadil
123. Pr. HDA Abdelhamid\*
124. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
125. Pr. IBRAHIMY Wafaa
126. Pr. MANSOURI Aziz

Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie



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

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie

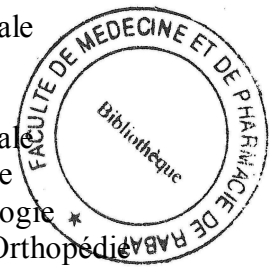
127. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
128. Pr. SEFIANI Abdelaziz
129. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

#### Décembre 1996

130. Pr. AMIL Touriya\*
131. Pr. BELKACEM Rachid
132. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
133. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
134. Pr. GAOUZI Ahmed
135. Pr. MAHFOUDI M'barek\*
136. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
137. Pr. MOHAMMADI Mohamed
138. Pr. MOULINE Soumaya
139. Pr. OUADGHIRI Mohamed
140. Pr. OUZEDDOUN Naima
141. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

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



#### Novembre 1997

142. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
143. Pr. BEN AMAR Abdesselem
144. Pr. BEN SLIMANE Lounis
145. Pr. BIROUK Nazha
146. Pr. CHAOUIR Souad\*
147. Pr. DERRAZ Said
148. Pr. ERREIMI Naima
149. Pr. FELLAT Nadia
150. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
151. Pr. HAIMEUR Charki\*
152. Pr. KADDOURI Noureddine
153. Pr. KOUTANI Abdellatif
154. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
155. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
156. Pr. NAZI M'barek\*
157. Pr. OUAHABI Hamid\*
158. Pr. TAOUFIQ Jallal
159. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

160. Pr. AFIFI RAJAA
161. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*
162. Pr. ALOUANE Mohammed\*
163. Pr. BENOMAR ALI
164. Pr. BOUGTAB Abdesslam
165. Pr. ER RIHANI Hassan

Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale

166. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
167. Pr. LAZRAK Khalid \*

Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie

#### Novembre 1998

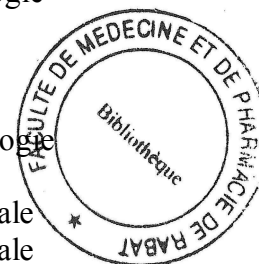
168. Pr. BENKIRANE Majid\*  
169. Pr. KHATOURI ALI\*  
170. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

#### Janvier 2000

171. Pr. ABID Ahmed\*  
172. Pr. AIT OUMAR Hassan  
173. Pr. BENCHERIF My Zahid  
174. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
175. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
176. Pr. CHAOUI Zineb  
177. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
178. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
179. Pr. EL FTOUH Mustapha  
180. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
181. Pr. EL OTMANY Azzedine  
182. Pr. HAMMANI Lahcen  
183. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
184. Pr. ISMAILI Hassane\*  
185. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
186. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
187. Pr. TACHINANTE Rajae  
188. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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



#### Novembre 2000

189. Pr. AIDI Saadia  
190. Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
191. Pr. AJANA Fatima Zohra  
192. Pr. BENAMR Said  
193. Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
194. Pr. CHERTI Mohammed  
195. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
196. Pr. EL HASSANI Amine  
197. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
198. Pr. EL KHADER Khalid  
199. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
200. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
201. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
202. Pr. LAHLOU Abdou  
203. Pr. MAFTAH Mohamed\*

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

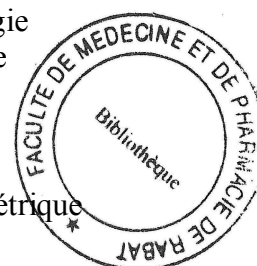
- 204. Pr. MAHASSINI Najat
- 205. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 206. Pr. NASSIH Mohamed\*
- 207. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Anatomie Pathologique  
 Pédiatrie  
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
 Neurologie

# Décembre 2001

- 208. Pr. ABABOU Adil
- 209. Pr. BALKHI Hicham\*
- 210. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 211. Pr. BENABDELJIL Maria
- 212. Pr. BENAMAR Loubna
- 213. Pr. BENAMOR Jouda
- 214. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 215. Pr. BENNANI Rajae
- 216. Pr. BENOUACHANE Thami
- 217. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 218. Pr. BERRADA Rachid
- 219. Pr. BEZZA Ahmed\*
- 220. Pr. BOUCHIKHI IDRIS Med Larbi
- 221. Pr. BOUHOUC Rachida
- 222. Pr. BOUMDIN El Hassane\*
- 223. Pr. CHAT Latifa
- 224. Pr. CHELLAOUI Mounia
- 225. Pr. DAALI Mustapha\*
- 226. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*
- 227. Pr. EL HAJOUJI Ghziel Samira
- 228. Pr. EL HIJRI Ahmed
- 229. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
- 230. Pr. EL MADHI Tarik
- 231. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
- 232. Pr. EL OUNANI Mohamed
- 233. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
- 234. Pr. ETTAIR Said
- 235. Pr. GAZZAZ Miloudi\*
- 236. Pr. GOURINDA Hassan
- 237. Pr. HRORA Abdelmalek
- 238. Pr. KABBAJ Saad
- 239. Pr. KABIRI EL Hassane\*
- 240. Pr. LAMRANI Moulay Omar
- 241. Pr. LEKEHAL Brahim
- 242. Pr. MAHASSIN Fattouma\*
- 243. Pr. MEDARHRI Jalil
- 244. Pr. MIKDAME Mohammed\*
- 245. Pr. MOHSINE Raouf

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



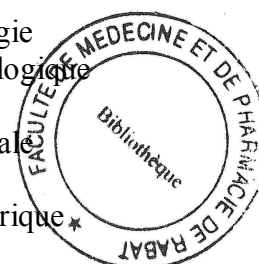
- 246. Pr. NOUINI Yassine
- 247. Pr. SABBAH Farid
- 248. Pr. SEFIANI Yasser
- 249. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

# Décembre 2002

- 250. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*
- 251. Pr. AMEUR Ahmed \*
- 252. Pr. AMRI Rachida
- 253. Pr. AOURARH Aziz\*
- 254. Pr. BAMOU Youssef \*
- 255. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*
- 256. Pr. BENBOUAZZA Karima
- 257. Pr. BENZEKRI Laila
- 258. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*
- 259. Pr. BERNOUSSI Zakiya
- 260. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
- 261. Pr. CHOHO Abdelkrim \*
- 262. Pr. CHKIRATE Bouchra
- 263. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
- 264. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
- 265. Pr. EL BARNOUSSI Leila
- 266. Pr. EL HAOURI Mohamed \*
- 267. Pr. EL MANSARI Omar\*
- 268. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
- 269. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
- 270. Pr. HADDOUR Leila
- 271. Pr. HAJJI Zakia
- 272. Pr. IKEN Ali
- 273. Pr. ISMAEL Farid
- 274. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*
- 275. Pr. KRIOUILE Yamina
- 276. Pr. LAGHMARI Mina
- 277. Pr. MABROUK Hfid\*
- 278. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*
- 279. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*
- 280. Pr. MOUSTAINE My Rachid
- 281. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*
- 282. Pr. OUJILAL Abdelilah
- 283. Pr. RACHID Khalid \*
- 284. Pr. RAISS Mohamed
- 285. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*
- 286. Pr. RHOU Hakima
- 287. Pr. SIAH Samir \*

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



288. Pr. THIMOU Amal  
289. Pr. ZENTAR Aziz\*

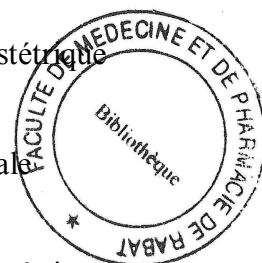
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Janvier 2004**

290. Pr. ABDELLAH El Hassan  
291. Pr. AMRANI Mariam  
292. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
293. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
294. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
295. Pr. BOULAADAS Malik  
296. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
297. Pr. CHAGAR Belkacem\*  
298. Pr. CHERRADI Nadia  
299. Pr. EL FENNI Jamal\*  
300. Pr. EL HANCHI ZAKI  
301. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
302. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
303. Pr. HACHI Hafid  
304. Pr. JABOUIRIK Fatima  
305. Pr. KARMANE Abdelouahed  
306. Pr. KHABOUZE Samira  
307. Pr. KHARMAZ Mohamed  
308. Pr. LEZREK Mohammed\*  
309. Pr. MOUGHIL Said  
310. Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
311. Pr. TARIB Abdelilah\*  
312. Pr. TIJAMI Fouad  
313. Pr. ZARZUR Jamila

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



#### **Janvier 2005**

314. Pr. ABBASSI Abdellah  
315. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
316. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
317. Pr. ALLALI Fadoua  
318. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
319. Pr. AZIZ Noureddine\*  
320. Pr. BAHIRI Rachid  
321. Pr. BARKAT Amina  
322. Pr. BENHALIMA Hanane  
323. Pr. BENHARBIT Mohamed  
324. Pr. BENYASS Aatif  
325. Pr. BERNOUSSI Abdelghani

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie

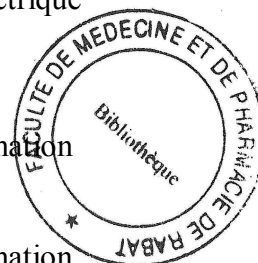
326. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
327. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*
328. Pr. EL HAMZA OUI Sakina
329. Pr. HAJJI Leila
330. Pr. HESSISSEN Leila
331. Pr. JIDAL Mohamed\*
332. Pr. KARIM Abdelouahed
333. Pr. KENDOUCI Mohamed\*
334. Pr. LAAROUSSI Mohamed
335. Pr. LYAGOUBI Mohammed
336. Pr. NIAMANE Radouane\*
337. Pr. RAGALA Abdelhak
338. Pr. SBIHI Souad
339. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
340. Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Rhumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

#### **AVRIL 2006**

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*
425. Pr. AKJOUJ Said\*
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*
428. Pr. BENCHEIKH Razika
429. Pr. BIYI Abdelhamid\*
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*
432. Pr. CHEIKHA OUI Younes
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
434. Pr. DOGHMI Nawal
435. Pr. ESSAMRI Wafaa
436. Pr. FELLAT Ibtiham
437. Pr. FAROUDY Mamoun
438. Pr. GHADOUANE Mohammed\*
439. Pr. HARMOUCHE Hicham
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
442. Pr. JROUNDI Laila
443. Pr. KARMOUNI Tariq
444. Pr. KILI Amina
445. Pr. KISRA Hassan
446. Pr. KISRA Mounir
447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*
450. Pr. MANSOURI Hamid\*
451. Pr. NAZIH Naoual

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



452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna  
 457. Pr. TELLAL Saida\*  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

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

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



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

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

### **Décembre 2008**

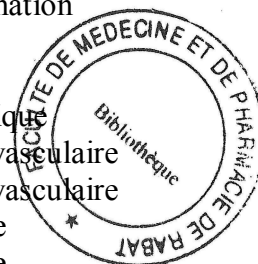
Pr TAHIRI My El Hassan\*  
 Pr ZOUBIR Mohamed\*

Chirurgie Générale  
 Anesthésie Réanimation

### **Mars 2009**

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

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



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

### **Octobre 2010**

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

### **Mai 2012**

Pr. Abdelouahed AMRANI  
 Pr. Mounir ER-RAJI  
 Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI

Neuro-chirurgie  
 Neurologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Rhumatologie  
 Traumatologie orthopédique  
 Traumatologie orthopédique

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



Chirurgie Pédiatrique  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Chirurgie Générale

Pr. Ahmed JAHID  
 Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
 Pr. DRISSI Mohamed\*  
 Pr. RAISSOUNI Maha\*  
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
 Pr. MEHSSANI Jamal\*  
 Pr. BELAIZI Mohamed\*  
 Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
 Pr. BENCHEBBA Drissi\*

Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Psychiatrie  
 Psychiatrie  
 Pneumophtisiologie  
 Traumatologie Orthopédique

## **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

### *PROFESSEURS*

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M<sup>ed</sup>
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
 Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie-Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Génétique Humaine  
 Microbiologie  
 Biochimie  
 Physiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Biotechnologie  
 Biochimie  
 Biologie  
 Biochimie  
 Chimie Organique  
 Pharmacognosie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique



*\* Enseignants Militaires*



# *Dédicaces*



*À ceux qui me sont les plus chers*

*À ceux qui ont toujours cru en moi*

*À ceux qui m'ont toujours encouragé*

*Je dédie cette thèse...*

*À mes très chers parents :*

*Les mots semblent parfois si dénués de sens qu'il est difficile de trouver l'expression qui traduise mon amour, mon attachement, et ma reconnaissance pour tous les efforts que vous consentez à mon égard.*

*Ce travail n'aurait pu prendre de forme sans votre soutien inconditionnel conjugué à l'affection dont vous n'avez cessé de m'entourer.*

*J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fières de moi.*

*Puisse Dieu vous accorder sa sainte pour miséricorde, santé et longue vie, afin que je puisse vous combler à mon tour.*

*A Mon adorable Bébé ZIAD*

*Tu es la fleur de ma vie.*

*A Yassir mon Mari*

*et l'amour de ma vie*

*Pour ta tendresse, tes conseils judicieux et tes encouragements,  
je te dédie ce travail en témoignage de mes sentiments  
les plus profonds.*

*A la mémoire de mon  
très cher oncle JOHRI Mohamed*

*Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton  
absence...*

*Ton visage gai et souriant...*

*Ta tendresse infinie...*

*Et ton soutien incomparable...*

*Resteront à jamais gravés dans mon cœur...*

*Je te remercie pour tous...*

*Que ton âme repose en paix...*

*À mon frère Abdelilah*

*Ton grand cœur, tes qualités humaines*

*m'ont toujours impressionnée*

*Tu m'as soutenue dans les différentes étapes*

*de ma vie et de mes études.*

*Mon amour pour toi est si profond*

*À ma sœur Laila*

*Ta préoccupation était toujours celle d'une grande sœur.*

*Merci ma très chère sœur pour ton affection! Merci pour  
ta présence physique et morale à chaque fois que j'en avais besoin!*

*Je te souhaite un grand bonheur dans ta vie conjugale ainsi  
que dans ton lien maternel.*

*A ma sœur Loubna, à son mari Jamal,  
et leur adorable bébé Mohammed Reda  
Pour le soutien et le dévouement dont tu m'as fait  
preuve le long de mes études et au cours  
de la réalisation de ce travail.  
Qu'il soit le témoignage de mon affection  
et la récompense de tes sacrifices.  
Tu as toujours été pour moi l'amie, la sœur  
et la confidente sur qui je peux compter.  
Je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites.*

*A ma sœur Ilham  
Pour tes encouragements et tes soutiens.  
Je suis très heureuse de pouvoir te présenter par  
ce travail le témoignage de mon profond amour.  
Que Dieu vous garde en bonne santé  
avec une vie pleine de bonheur.*

*A ma sœur Bouchra  
En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments  
fraternels que je te porte et de l'attachement qui nous unit.  
Je vous souhaite du bonheur dans toute ta vie*

*A mes beaux frères El Bakkioui Abdesslam,  
Saidi Hassan, Maroufi Abdelali, Et Slimani Jamal.*

*A travers ce travail je vous exprime tout mon respect et mon affection.  
je vous souhaite beaucoup de bonheur.*

*A mes nièces Inass, Lina, et Imane*

*je vous adore...*

*Inass! Que dieu te réalise ton rêve d'être  
notre future médecin inchallah.*

*A mes neveux Anouar, Taoufik, Youssef, Saad, Akram,  
Amine, et L'adorable Mohammed Reda.*

*Je vous aime...*

*A toutes la famille Maaroufi et la famille el Hachemi*

*A mon beau Père El Mounir Abderrahman,  
à ma belle Mère Fatiha Ben Malek et à mes Beaux frères  
Rachid, Oussama et Samih*

*Vous êtes pour moi ma deuxième famille, je ne peux exprimer avec  
des mots tout l'amour et l'affection que j'ai pour vous.*

*Je vous souhaite beaucoup de bonheur*

*A La Famille JOHRI*

*A travers ce travail je vous exprime tout mon  
amour et mon affection.*

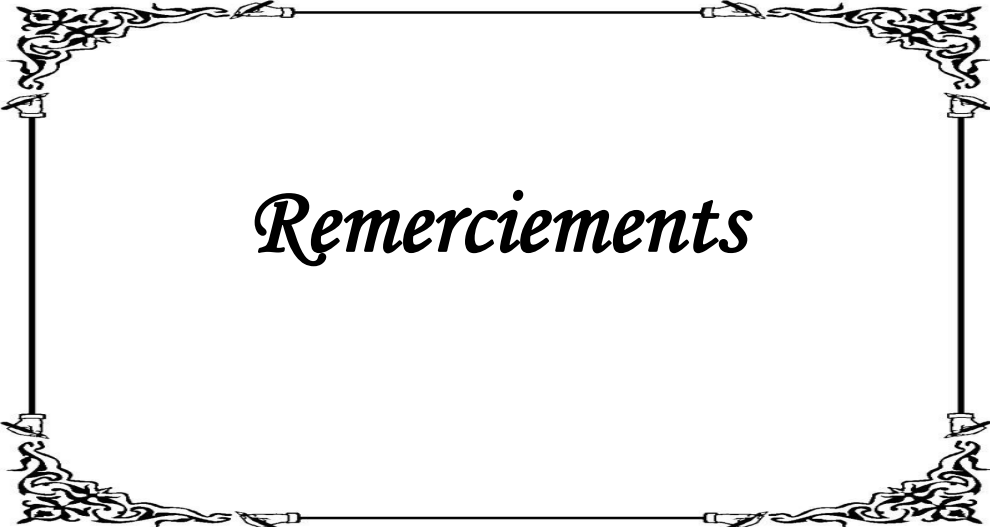
*Je vous souhaite tous beaucoup de bonheur.*

*A mes Amies Asmae Lakhdissi, Basma KHALIL, Kawtar JOHRI,  
Mounia Lamhamdi et ma chère Naoual.*

*A mon ami Omar*

*Vous êtes plus que des amis. Vous étiez toujours présents pour me  
soutenir, m'écouter et me gâter, vous m'avez beaucoup aidée,  
je vous aime et je vous dédie ce modeste travail.*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou  
de loin à la réalisation de ce travail.*



# *Remerciements*

*A Notre Maître et Président de jury*  
*Monsieur le Professeur A. BENTAHIL A*  
*Professeur de Pédiatrie*

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

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

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

*A Notre Maître et Rapporteur de Thèse  
Madame le Professeur F.JABBOURIK  
Professeur de Pédiatrie*

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

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

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

*A notre maître et juge de thèse  
Madame le Professeur F.MANSOURI  
Professeur d'Anatomie-Pathologique*

*Nous sommes profondément touché par la gentillesse et la spontanéité de votre accueil. Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.*

*Votre compétence et votre gentillesse ont toujours suscité grande estime.*

*Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.*

*A notre maître et juge de thèse  
Madame le professeur S.E.L HAMZAOUI  
Professeur de Microbiologie*

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

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

*Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect*

## Sommaire

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| <b>I-INTRODUCTION</b> .....                                 | 2  |
| <b>II-HISTOLOGIE</b> .....                                  | 4  |
| A-Rappel embryologique .....                                | 4  |
| B- Aspects histologiques .....                              | 7  |
| <b>III-NOTION DE PHYSIOLOGIE DE LA PEAU DU NOUVEAU-NE</b> . | 41 |
| A-Fonction barrière de l'épiderme .....                     | 41 |
| C-Fonction sébacée .....                                    | 45 |
| D-Vascularisation cutanée.....                              | 45 |
| E-Propriétés mécaniques et cicatrisation .....              | 45 |
| <b>IV-ETIOPATOGENIE</b> .....                               | 46 |
| <b>V-DIAGNOSTIC POSITIF D'UNE DERMATOSE BULLEUSE</b> .....  | 48 |
| A-La clinique .....                                         | 48 |
| B- Les examens complémentaires .....                        | 50 |
| 1-Prélèvement bactériologique .....                         | 50 |
| 2-Cytodiagnostic .....                                      | 50 |
| 3-Biopsie cutanée.....                                      | 51 |
| 4-Recherche d'anticorps anti-peau circulants.....           | 53 |
| <b>DB IFECTIONNEUSE</b> .....                               | 54 |
| A-DB d'origine bactérienne .....                            | 54 |
| 1-Impétigo néonatal .....                                   | 54 |
| 2-Épidermolyse staphylococcique aigue.....                  | 56 |
| 3-Syphilis congénitale :.....                               | 59 |
| B-Dermatoses d'origine viral .....                          | 67 |
| <b>Herpès Néonatal</b> .....                                | 67 |

|                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>DB NON INFECTIEUSE.....</b>                                                             | <b>69</b> |
| A-Dermatoses bulleuses auto-immunes.....                                                   | 69        |
| A -1-DB constitutionnelles.....                                                            | 69        |
| 1-Pemphigoïde gestationis néonatale [ .....                                                | 69        |
| 2-Erythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse (EICB) .....                            | 71        |
| 3-L'incontinentia pigmenti.....                                                            | 73        |
| 4-Poïkilodermie de Kindler .....                                                           | 74        |
| 5-Acrodermatite entéropathique .....                                                       | 74        |
| 6-Porphyrémie érythropoïétique congénitale.....                                            | 76        |
| A-2-Epidermolyses bulleuses héréditaires.....                                              | 77        |
| 1-Épidermolyses bulleuses simples .....                                                    | 83        |
| a-Épidermolyse bulleuse simple Weber-Cockayne.....                                         | 83        |
| b-Épidermolyse bulleuse simple Koebner .....                                               | 85        |
| c-Épidermolyse bulleuse simple Dowling-Meara ou épidermolyse<br>bulleuse herpétiforme..... | 86        |
| d-Épidermolyse bulleuse simple avec pigmentation mouchetée .....                           | 87        |
| e-Épidermolyse bulleuse simple avec dystrophie musculaire .....                            | 88        |
| f-Épidermolyse bulleuse simple superficielle .....                                         | 89        |
| g-Syndrome de Kallin .....                                                                 | 89        |
| h-EBS Ogna .....                                                                           | 90        |
| i-EBS Mendes Da Costa .....                                                                | 90        |
| j-Pronostic.....                                                                           | 90        |
| 2-Épidermolyses bulleuses jonctionnelles .....                                             | 91        |
| a-Forme Herlitz.....                                                                       | 91        |

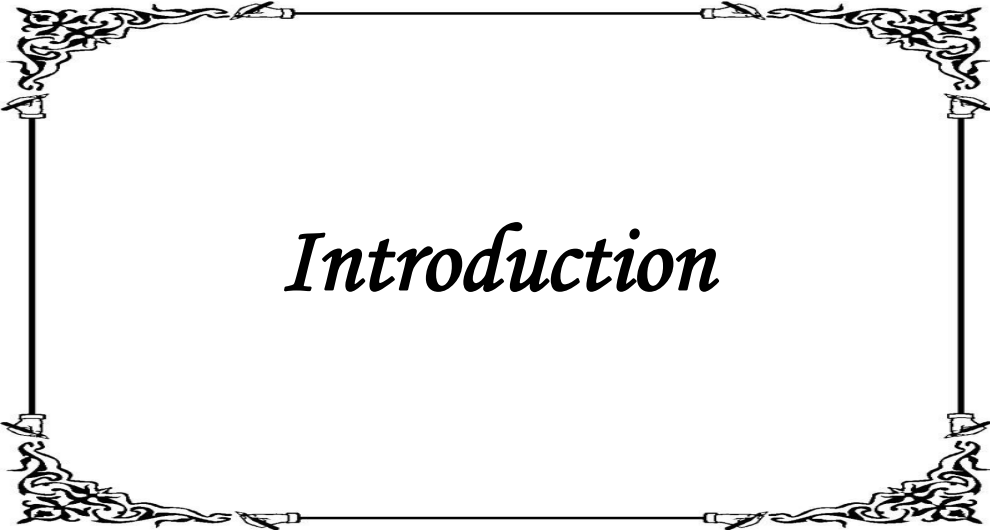
|                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| b-Épidermolyse bulleuse jonctionnelle généralisée non-Herlitz ou épidermolyse bulleuse généralisée bénigne atrophique (GABEB)..... | 92  |
| c-Épidermolyse bulleuse jonctionnelle avec atrésie pylorique.....                                                                  | 93  |
| d-Épidermolyse bulleuse jonctionnelle inversée.....                                                                                | 94  |
| e-Épidermolyse bulleuse jonctionnelle acrale.....                                                                                  | 94  |
| f-Épidermolyse bulleuse jonctionnelle à début tardif.....                                                                          | 95  |
| g-Pronostic.....                                                                                                                   | 95  |
| 3-Épidermolyses bulleuses dystrophiques [.....                                                                                     | 95  |
| a-Épidermolyse bulleuse dystrophique récessive.....                                                                                | 95  |
| a-1-Épidermolyse bulleuse dystrophique récessive Hallopeau-Siemens .....                                                           | 95  |
| a-2-Épidermolyse bulleuse dystrophique récessive non-Hallopeau-Siemens (anciennement MITIS).....                                   | 97  |
| b-Épidermolyse bulleuse dystrophique dominante .....                                                                               | 98  |
| 4-Épidermolyse bulleuse transitoire du nouveau-né .....                                                                            | 98  |
| a-Épidermolyse bulleuse dystrophique localisée .....                                                                               | 99  |
| a-1-Forme acrale (transmission dominante) .....                                                                                    | 99  |
| a-2-Forme pré tibiale (transmission dominante).....                                                                                | 99  |
| a-3-Forme inversée (transmission récessive).....                                                                                   | 99  |
| a-4-Forme centripète (transmission récessive) .....                                                                                | 99  |
| 5-Syndrome de Bart .....                                                                                                           | 100 |
| 6-Diagnostic différentiel .....                                                                                                    | 101 |
| 7-Diagnostic anténatal.....                                                                                                        | 103 |

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| B- Contexte iatrogène .....                                         | 106 |
| 1-Prise médicamenteuse par la mère ou un traitement néonatale. .... | 106 |
| 2-Brûlure.....                                                      | 107 |
| 3-Photothérapie.....                                                | 107 |
| 4-Les bulles de succion néonatales.....                             | 108 |
| C-Autres formes .....                                               | 109 |
| 1-Dermatoses inflammatoires.....                                    | 109 |
| 2-Dermatose congénitale érosive.....                                | 110 |
| VII. TRAITEMENTS.....                                               | 111 |
| A-Traitement symptomatique.....                                     | 111 |
| 1-Soins locaux.....                                                 | 111 |
| 2-PEC de la douleur .....                                           | 113 |
| 3-PEC nutritionnelle .....                                          | 114 |
| B-traitements spécifiques .....                                     | 114 |
| DB INFECTIEUSE.....                                                 | 114 |
| 1-DB d`origine bactérienne .....                                    | 114 |
| a-Traitement d`impétigo néonatal .....                              | 114 |
| b-Traitement d`ESA.....                                             | 115 |
| c-Traitement De La S.C .....                                        | 115 |
| 2-DB d`origine viral.....                                           | 118 |
| Traitement d`herpes .....                                           | 118 |
| DB NON INFECTIEUSES .....                                           | 118 |
| 1-DB auto immune.....                                               | 118 |
| a-Traitement de fond.....                                           | 118 |
| b-PEC des complications .....                                       | 120 |

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| b-1-Prise en charge sociale et psychologique .....                  | 120 |
| b-2-Physiothérapie et traitement chirurgical des syndactylies ..... | 120 |
| b-3-Dépistage précoce des cancers cutanés .....                     | 121 |
| b-4-Dilatation œsophagienne et prise en charge nutritionnelle ..... | 121 |
| b-5-Soins dentaires .....                                           | 122 |
| b-6-Soins ophtalmologiques.....                                     | 123 |
| b-7-Précautions anesthésiques.....                                  | 123 |
| b-8-Perspectives de thérapie génique .....                          | 123 |
| <b>CONCLUSION</b> .....                                             | 125 |
| <b>RESUMES</b> .....                                                | 127 |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....                                          | 131 |

## *Abréviation*

- DB** : Dermatose bulleuse
- N ne** : Nouveau né
- ESA** :Epidermolyse staphylococcique aigue
- SSSS** :Staphiloccal scaled skin syndrome
- SC** : Syphilis congénitale
- TPIHA**: treponema pallidum haemaglutinalium treponemal antibody
- VDRL**: Venereal disease research laboratory
- HSV**: Herpes simplex virus
- IP**: Incontinentia pigmenti
- EBS**: Epidermolyse bulleuse simple
- EBJ**: Epidermolyse bulleuse jonctionnelle
- EBD**: Epidermolyse bulleuse dystrophique
- **KPP** :Keratodermie palmo-plantaire
- GABEB** : Epidermolyse bulleuse jonctionnelle généralisée non hertitz
- EBDR** : Epidermolyse bulleuse dystrophique récessive
- N K** : Natural killer
- SA** : semaines d`aménorrhées
- NET** : necrolyse épidermique toxique



# *Introduction*

## **I-INTRODUCTION**

Les dermatoses bulleuses du nouveau né sont constituées d'affections très variées soit d'origine infectieuse, auto immune, génodermatose ou iatrogène. Certaines sont fréquentes, tel l'impétigo, d'autres sont exceptionnelles, tel le pemphigus. Certaines sont aiguës et transitoires, d'autres sont chroniques. Elles sont toutes définies par la présence d'une même lésion cutanée élémentaire, la bulle, qui est un décollement épidermique liquidien primitivement clair, de diamètre supérieur à 5 mm.

Les dermatoses bulleuses peuvent intéresser l'épiderme, la jonction dermo épidermique ou le derme superficiel. Le diagnostic repose habituellement sur l'examen clinique et sur l'histologie, souvent complétés par des examens immunologiques. Les formes étendues de pronostic spontané péjoratif nécessitent la mise en route d'un traitement symptomatique rigoureux associé à un traitement spécifique. [1]



## **II-HISTOLOGIE**

### **A-Rappel embryologique : [2]**

La peau a une origine double, ectoblastique et mésoblastique. A la fin de la gastrulation, à la troisième semaine du développement, on distingue trois feuillets, le neur ectoblaste superficiel, le mésoblaste intermédiaire et l'endoblaste ou feuillet profond.

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

Des crêtes neurales dérivent, entre autres, les neurones des ganglions rachidiens et du système nerveux orthosympathique, les cellules paranganglionnaires, les cellules de Schwann des nerfs périphériques, les mélanocytes et les cellules du système neuroendocrine, les cellules mésenchymateuses du derme céphalique ont également une origine neuroblastique contrairement à celle du derme du reste du corps. À la fin de la neurulation, l'ectoblaste ou ectoderme, séparé du tube et des crêtes neurales, donne naissance à l'épiderme. Le derme et l'hypoderme sont issus des plaques cutanées ou dermatomes qui se forment à la quatrième semaine à partir de la paroi externe des somites.

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

✓ **Epiderme :**

L'ectoblaste primitif est une couche monostratifiée de cellules cubiques, au début du deuxième mois, il se bistratifie par formation d'une seconde couche de cellules épithéliales polyédriques aplaties constituant le périderme. Celui-ci exfolie, puis remplacé dès le quatrième mois par un épithélium malpighien kératinisant, à la fin du cinquième mois, la stratification définitive de l'épiderme est acquise. Le diagnostic anténatal des troubles de la kératinisation par biopsie de peau fœtale est donc possible dans les délais légaux.

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

✓ **Mélanocytes :**

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

Les cellules de Merkel apparaissent au quatrième mois, les cellules de Langerhans sont beaucoup plus précoces et sont présentes avant la migration des mélanoblastes de la crête neurale.

✓ **Derme :**

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

✓ **Annexes :**

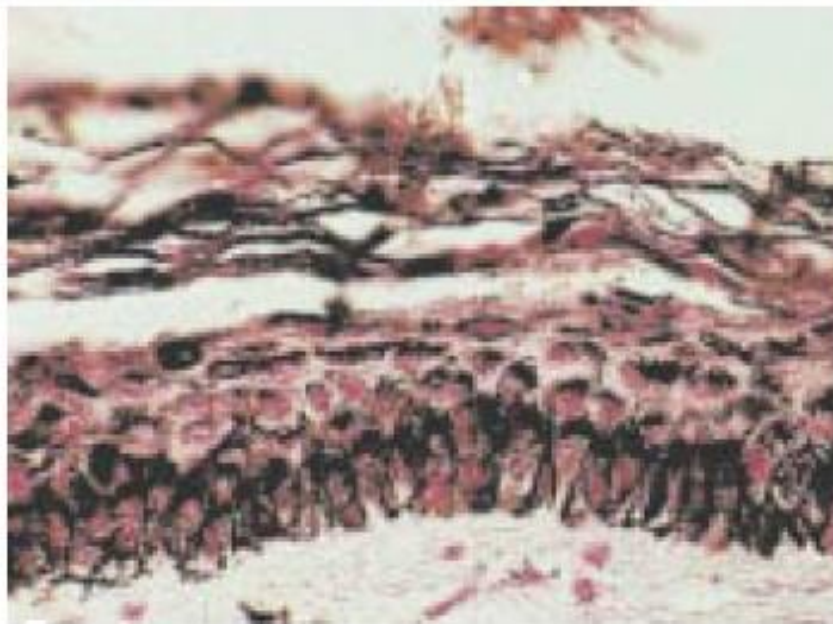
Les poils apparaissent au cours du troisième mois et se forment à partir des bourgeons épithéliaux primaires qui donnent naissance aux glandes sébacées (quatrième mois) et apocrines (sixième mois). Les premiers poils sont lanugineux et les tiges pilaires n'auront leur morphologie définitive qu'après le defluvium postnatal du lanugo fœtal.

Les ongles suivent à peu près la même évolution que les poils et leurs malformations sont souvent concomitantes et associés à d'autres anomalies congénitales ectoblastiques. Les glandes sudorales apparaissent au quatrième mois à partir des bourgeons épidermiques différents des bourgeons pilosébacés et apocrines, d'abord dans les régions palmoplantaires, plus tardivement ailleurs.

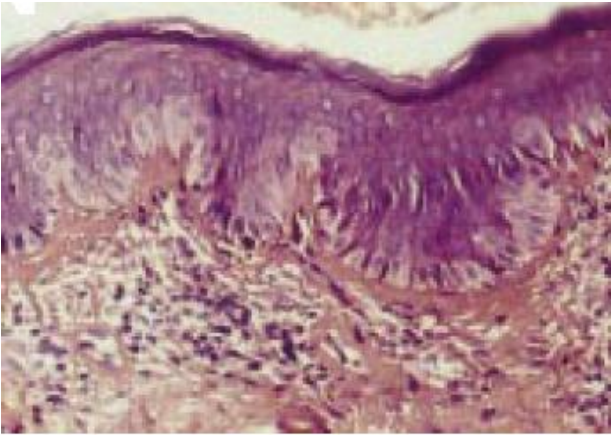
## **B Aspects histologiques [3,10,13,24]**

### **1- Épiderme inter folliculaire**

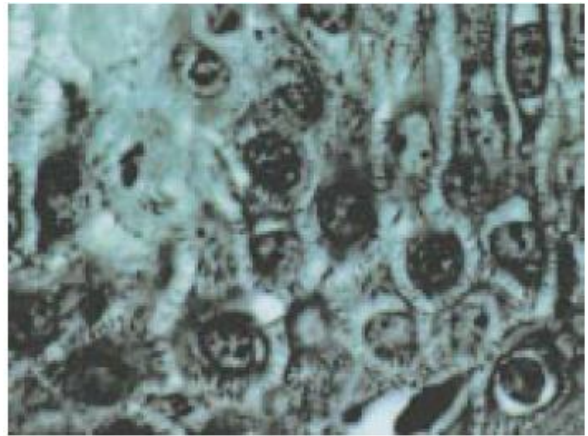
L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau et est décrit comme un épithélium malpighien pluristratifié kératinisant. Mais la population de l'épiderme est hétérogène : la grande majorité des cellules est constituée par les kératinocytes à divers stades de leur maturation, associés à des cellules dendritiques résidentes de l'épiderme, et de façon plus occasionnelle, des cellules d'origine sanguine.



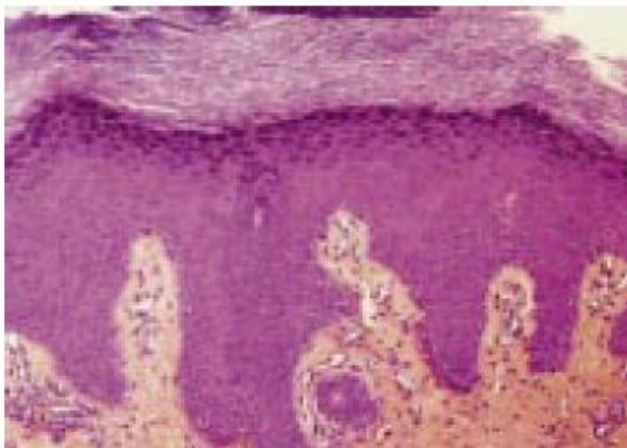
**Fig. 1:** peau normale et pigmentation solaire(coloration de Fontana,x64)



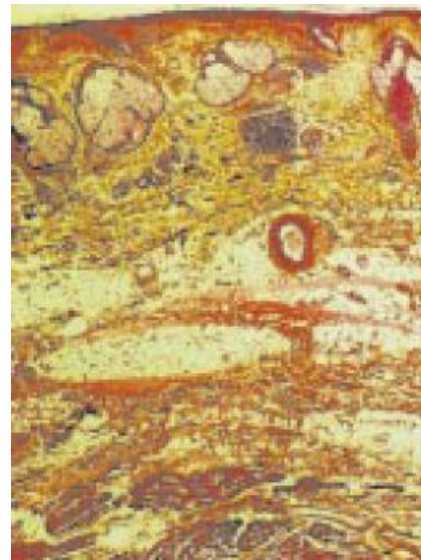
**Fig.2** :cellules basales claires(HES,x64)



**Fig.3** : « filaments intercellulaire »du stratum spinosum(hématoxyline de Heidenhain,x400)



**Fig.4**: vue d'ensemble de l'epiderme, visualisant bien la couche granuleuse(HECx25)



**Fig.5**: vue d'ensemble de la peau du front, visualisant l'epiderme, le derme et l'

➤ **Organisation en couches**

On peut séparer l'épiderme en couches successives qui se différencient par leur aspect morphologique : le stratum basal (ou couche basale), qui repose sur la membrane basale à la jonction dermoépidermique, le stratum spinosum (ancien corps muqueux de Malpighi), le stratum granulosum (ou couche granuleuse), le stratum lucidum, et enfin, tout à fait en surface, le stratum corneum (ou couche cornée). La première description de l'épiderme est due à Malpighi, qui l'avait divisé en deux couches, la partie externe faite de cellules sans noyau, et la partie profonde faite de cellules vivantes ; le stratum spinosum a ainsi d'abord été baptisé « corps muqueux de Malpighi », en hommage à cette description princeps.

➤ **Relief**

À sa face profonde, l'épiderme n'a pas un aspect rectiligne, mais est au contraire constitué d'une alternance de crêtes épidermiques qui semblent plonger dans le derme sous-jacent, et séparées les unes des autres par les papilles dermiques. L'épiderme est en réalité déprimé à sa partie inférieure par les papilles dermiques, sortes de cônes arrondis recouverts par l'épiderme supra papillaire. L'utilisation de bromure de sodium et l'examen en microscopie électronique à balayage ont permis de montrer que toute la partie inférieure de l'épiderme est parcourue de dépressions qui donnent une image en « miroir » des papilles dermiques. Toute cette face inférieure est aussi tapissée de petits prolongements cytoplasmiques qui forment de petites « racines » ou pédicelles d'insertion, permettant ainsi d'augmenter la cohésion dermoépidermique <sup>[20]</sup>. Ces

prolongements cytoplasmiques sont particulièrement visibles, même en microscopie optique, dans les parties latérales des crêtes épidermiques, alors qu'au sommet de ces crêtes ils sont beaucoup plus rares. Les kératinocytes basaux peuvent ainsi être considérés comme des cellules « d'ancrage » dans les zones latérales des crêtes.

À la partie superficielle de l'épiderme, on trouve de multiples orifices correspondant aux ostiums des follicules pileux et des glandes sudorales eccrines. De plus, il existe dans les zones palmoplantaires des sillons qui constituent les dermatoglyphes.

Les couches successives de l'épiderme sont aussi traversées par la partie acroannexielle des follicules pilosébacés et des canaux excréteurs eccrines.

### ➤ **Épaisseur**

L'épiderme inter papillaire a une épaisseur moyenne de 100 µm, mais il peut varier de 50 µm aux paupières et aux organes génitaux à près de 1 mm dans les zones palmoplantaires.

#### *a-Kératinocytes du stratum basal*

Les kératinocytes de la couche profonde de l'épiderme ont une forme cubique ou cylindrocubique, et ils sont implantés perpendiculairement sur la membrane basale ; ils y sont étroitement engrenés par les pédicelles d'insertion. Leur largeur moyenne est d'environ 6 µm. Ces cellules sont plus basophiles que les kératinocytes des couches supérieures et ont une disposition en « palissade », du fait de leur alignement régulier. Le noyau est dense, ovalaire ou allongé, et le cytoplasme peu abondant ; outre sa coloration basophile, on peut y trouver des

grains de mélanine, ainsi que des faisceaux de filaments péri nucléaires, parallèles à l'axe de la cellule (filaments spiralés de Herxheimer) qui sont en fait des éléments du cytosquelette. Les grains de mélanine se disposent souvent au sommet du cytoplasme, formant une structure en chapeau supra nucléaire.

Ce sont les cellules basales qui assurent le renouvellement de l'épiderme : on y trouve ainsi fréquemment des mitoses, principalement au sommet des crêtes épidermiques. Les mitoses ne sont toutefois pas exclusivement observées dans la couche basale. Après division, l'une des cellules filles va entamer son processus de différenciation et migrer vers les couches supra basales : elle desquamera dans un délai moyen de 4 semaines.

Les cellules basales expriment une combinaison caractéristique de CK, le couple 5, 14.

#### *b-Kératinocytes du stratum spinosum*

Les cellules sont plus volumineuses (10 à 15  $\mu\text{m}$ ) dans cette couche et ont un aspect polyédrique. Le cytoplasme est moins dense que celui des couches basales ; le noyau est vésiculeux et renferme habituellement deux nucléoles bien visibles. Au sein du cytoplasme, on peut observer, même en microscopie optique, le réseau des tonofibrilles qui se fixent à proximité de la membrane, dans les zones où l'on trouve les desmosomes ; ces tonofibrilles sont constituées de tonofilaments visibles en microscopie électronique.

On trouve habituellement cinq ou six couches de kératinocytes polyédriques dans le stratum spinosum. Cette couche cellulaire est appelée ainsi en raison de l'aspect particulier des espaces intercellulaires, souvent particulièrement bien visibles même en microscopie optique : on y observe des ponts intercellulaires qui semblent hérissier les cellules d'« épines ». Cet aspect morphologique particulier donne l'impression que des filaments unissent les cellules les unes aux autres en traversant leurs membranes respectives. Les kératinocytes en ont fait de multiples prolongements cytoplasmiques papillaires ou digitiformes qui entrent en contact avec des structures similaires d'une cellule voisine. Les zones de contact étroit sont les desmosomes ; on trouve en moyenne trois desmosomes pour 2  $\mu\text{m}$  de membrane. Les espaces intercellulaires sont légèrement colorés par le PAS (*periodic acid Schiff*) ou le bleu alcian, témoignant de leur contenu en mucopolysaccharides acides (glycosaminoglycanes) ou neutres.

Sur le plan des CK, plus on monte dans le stratum spinosum, plus l'expression des kératines 5, 14 diminue, alors que celle des kératines 1, 10, 11 augmente.

#### *c-Kératinocytes du stratum granulosum*

Les cellules changent de forme et deviennent ici plus aplaties, avec un diamètre horizontal de 25  $\mu\text{m}$ . Cette couche cellulaire tire son nom des grains de kératohyaline très caractéristiques présents dans les kératinocytes : ce sont des granulations très denses, basophiles, de 1 à 2  $\mu\text{m}$  de diamètre, dispersées dans tout le cytoplasme. Les desmosomes sont beaucoup moins visibles, ainsi que l'appareil tonofilamentaire. Ces changements de morphologie traduisent les

modifications structurelles et biochimiques qui caractérisent la kératinisation ; les grains de kératohyaline contiennent un précurseur de la filagrine. La transformation en filagrine a lieu lors de la transition morphologique de la cellule granuleuse vers la cellule cornée.

Il existe en plus dans ces cellules des grains dits lamellaires ou corps d'Odland, encore appelés kératinosomes, qui vont fusionner avec la membrane et déverser leur contenu dans l'espace intercellulaire. Ils contiennent des hydrolases, des sucres liés à des lipides ou à des protéines, et des stéroïls libres. On trouve dans l'espace intercellulaire du stratum granulosum ces stéroïls et ces sucres. Les corps d'Odland apparaissent dans le haut du stratum spinosum, dans la région périnucléaire, et ils n'existent plus dans la couche cornée.

La couche granuleuse est faite de une à cinq couches de cellules, et son épaisseur est proportionnelle à l'épaisseur totale de l'épiderme. Les CK 1, 10 et 11 sont exprimées dans cette couche.

#### *d-Kératinocytes du stratum lucidum*

Cette couche n'est pas toujours bien visible sur les coupes, mais elle apparaît nettement dans les zones palmoplantaires. Il s'agit d'une couche de transition entre les cellules granuleuses et les cornéocytes. Les cellules y sont brillantes, très claires et aplaties. Cette couche est éosinophile et homogène, contrairement au stratum corneum qui est plus aéré.

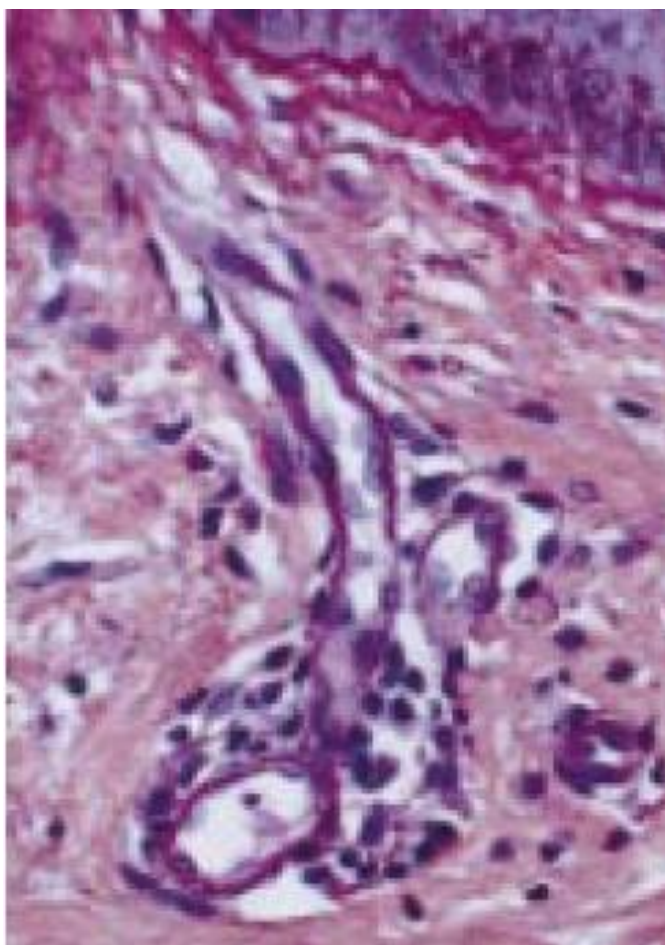
Les cellules peuvent encore contenir un noyau ou un reste nucléaire pycnotique. Pendant cette transformation morphologique et biochimique, la cellule perd une grande partie de son contenu en eau, son noyau et une grande partie de ses organelles cytoplasmiques. Les filaments de kératine, partie intégrante du cytosquelette, vont persister et constituent près de 80 % du contenu de la cellule cornée.

Les cellules du stratum lucidum contiennent des granulations lipidiques, correspondant aux lipides contenus dans les corps d'Odland. On trouve une à quelques couches de cellules dans le stratum lucidum.

*e-Kératinocytes du stratum corneum : cornéocytes*

Cette couche comprend quatre à huit couches de cellules lamelleuses anucléées et aux limites cytoplasmiques indistinctes. La taille d'un cornéocyte est de 30 à 35  $\mu\text{m}$  et sa forme est grossièrement hexagonale. Les cornéocytes les plus superficiels se détachent du stratum corneum et desquament ; on parle parfois de stratum disjunctum pour désigner la partie la plus superficielle de l'épiderme. La couche entière apparaît éosinophile, très contrastée par rapport au stratum granulosum très basophile.

La couche cornée est très épaisse dans les zones palmoplantaires et on y distingue bien les membranes cytoplasmiques des cornéocytes. Dans les autres zones du tégument, l'aspect est celui d'une structure plus aérée ou tressée, et on distingue mal les contours de chaque cellule. Il s'agit en fait d'artefacts de fixation : les divers composants des cornéocytes disparaissent avec le formol ou l'éthanoléthanol lors des divers bains nécessaires à la préparation technique de la coloration. Les cornéocytes peuvent contenir des grains de mélanine, surtout chez les sujets à peau noire.



**Fig.6** : membrane basale dermoepidermique  
et capillaire du derme papillaire (PAS, x 160)

## **2-Membrane basale**

Les connaissances en matière de structure de la membrane basale ont énormément progressé depuis les 20 dernières années et dépassent de loin la simple observation morphologique. L'étude des maladies bulleuses en particulier a fait apparaître de nombreuses protéines qui en sont des constituants majeurs. Nous renvoyons le lecteur intéressé à des revues générales spécialisées.

En microscopie optique, la membrane basale est une lame continue intercalée entre les cellules de la couche basale et le derme. Elle est particulièrement bien visible à la coloration au PAS, en raison de sa richesse en mucopolysaccharides neutres. L'épaisseur normale en est de 1 à 2  $\mu\text{m}$ , ce qui représente environ 20 fois l'épaisseur de la membrane basale réelle. En effet, la coloration au PAS révèle en plus de la membrane elle-même la zone fibreuse sous-jacente. On y trouve aussi des fibres de réticuline qui peuvent être mises en évidence par des techniques d'argentation : elles apparaissent comme une rangée discontinue de virgules situées sous le pôle basal des kératinocytes basaux . Ces fibres semblent être formées de collagène de types I et III, nouvellement synthétisé. Cette membrane a une fonction très importante dans l'intégrité de l'épiderme. Quand elle est lésée, on voit apparaître des phénomènes de souffrance des cellules basales ainsi qu'une incontinence pigmentaire.

### **3-Cellules de Langerhans**

Il s'agit de cellules dendritiques présentes dans l'épiderme mais aussi dans le derme. Seuls la microscopie électronique et les immunomarquages permettent de les identifier formellement. On peut toutefois les reconnaître en microscopie optique : elles ont un cytoplasme pâle, moins coloré que celui des kératinocytes adjacents, leur contour nucléaire est découpé et moins régulier et leur noyau est plus dense. Elles n'ont ni tonofilaments, ni desmosomes qui les unissent aux cellules voisines. Ces cellules expriment la protéine S100, les molécules CD1a, CD1c et CD4 ainsi que les molécules de classes I et II du système majeur d'histocompatibilité. En microscopie électronique, les granules de Birbeck permettent de les reconnaître avec certitude : il s'agit de bâtonnets terminés par une vésicule, réalisant une image en « raquette ». Ces cellules ont une origine médullaire et sont libres et mobiles.

En pratique courante, l'immunomarquage de la protéine S100 permet de les révéler très facilement. Leur densité varie de 100 à 1 000/mm<sup>2</sup> suivant les zones de l'organisme ; la densité maximale est observée dans les muqueuses orales et génitales. Elles représentent environ 2 à 4 % de la totalité des cellules de l'épiderme. Leur fonction principale est la présentation antigénique aux lymphocytes.

On trouve aussi dans l'épiderme des cellules dites indéterminées, qui ont les mêmes caractéristiques ultra structurales que les cellules de Langerhans mais n'ont pas encore acquis de granules de Birbeck.

#### **4-Mélanocytes**

Les mélanocytes sont aussi des cellules dendritiques de l'épiderme qui n'appartiennent pas au contingent épithélial : ils dérivent de la crête neurale. Ils sont facilement identifiables en microscopie optique par leur cytoplasme très clair et leur petit noyau dense, assez fortement coloré par l'hématoxyline. Ils sont disposés dans la couche basale, entre deux kératinocytes basaux. Leur nombre moyen observé sur une coupe histologique est d'environ un mélanocyte tous les dix kératinocytes. Ceci n'est pas toujours vérifiés car, suivant la fixation et les techniques de coloration, les mélanocytes apparaissent plus ou moins clairs et sont parfois difficiles à reconnaître. La coloration de Fontana permet de les identifier aisément : ils sont fortement chargés en mélanine et ont des dendrites bien visibles ; la mélanine est en effet argentaffine. Les grains de mélanine sont aussi visibles en coloration conventionnelle, soit dans les mélanocytes, soit dans les kératinocytes voisins, et ceci d'autant plus facilement que le sujet a une peau foncée. La DOPA-réaction permet aussi une révélation des mélanocytes, mais doit être réalisée sans fixation préalable de la pièce. Il s'agit d'une réaction enzymatique calquée sur la formation physiologique de mélanine : la DOPA est transformée en DOPA-mélanine colorée en noir aux endroits où la tyrosinase est présente. Cette réaction permet de distinguer les formes tyrosinase positive et tyrosinase négative de l'albinisme. En raison de la distribution spatiale relativement régulière de ces mélanocytes, chacune de ces cellules prend en charge une « unité de mélanisation » composée de 36 kératinocytes voisins auxquels le mélanocyte transfère sa mélanine sous forme d'organites cytoplasmiques appelés mélanosomes. Le transfert se fait principalement vers les kératinocytes basaux, mais aussi vers ceux du stratum spinosum. Plus la peau est foncée, plus on trouve de mélanosomes haut situés dans l'épiderme.

Le mélanocyte subit de nombreuses transformations morphologiques et biochimiques lors de l'exposition solaire : la taille de la cellule et son activité métabolique augmentent.

La densité de mélanocytes varie de 2 000/mm<sup>2</sup> sur la face à 800/mm<sup>2</sup> sur le tronc. Les mélanocytes expriment la protéine S100 et la vimentine, mais pas les CK.

### **5-Cellules de Merkel.**

Elles sont présentes le plus souvent dans la couche basale et sont impossibles à distinguer des mélanocytes, puisqu'elles apparaissent aussi avec un cytoplasme clair en coloration conventionnelle. Elles sont irrégulièrement distribuées dans l'épiderme et la muqueuse orale, et sont parfois groupées dans les zones sus-jacentes au disque pileux ou « Haarscheibe ». On peut les reconnaître en microscopie électronique par la présence de granules ronds très denses aux électrons. Elles ont des filaments cytoplasmiques et quelques desmosomes qui les unissent aux kératinocytes voisins. Elles entretiennent des rapports étroits avec des terminaisons nerveuses intraépidermiques et constituent ainsi de probables mécanorécepteurs. Leur pôle basal peut être révélé par une coloration argentique et a été appelé « disque merkélien » .

Ces cellules sont de nature épithéliale, ainsi qu'en témoigne l'expression très spécifique de la CK 20, récemment mise en évidence, et qui permet de révéler ces cellules en immunomarquage. Elles expriment aussi l'énolase neuronale spécifique et ont une fonction neurosécrétoire.

### **6-Cellules claires du mamelon**

En 1970, Toker a observé la présence de grandes cellules claires dans près de 10 % des mamelons, sans qu'aucun lien puisse être établi avec une maladie cancéreuse associée. Ces cellules forment parfois des ébauches de structures canalaire au sein de l'épiderme mais ne sont pas en continuité avec les canaux galactophores ou les structures sudorales. Leur nature précise est inconnue. La découverte de ces cellules ne doit pas faire poser par excès le diagnostic de maladie de Paget.

### **7-Annexes épithéliales de la peau**

On en distingue trois types : les follicules pilosébacés auxquels sont annexés les muscles lisses pilomoteurs, les glandes sudorales eccrines et apocrines, et enfin les ongles.

#### *a-Follicules pilosébacés*

Il existe différents types de poils. Les poils terminaux longs et solides, qui sont pigmentés et pourvus d'une médulla : ce sont les poils de la barbe, les cheveux et les poils génitaux et axillaires. On y oppose les duvets, plus fins, moins durs, moins pigmentés et dépourvus de médulla. Il existe aussi des poils intermédiaires. Sur le tronc et les membres, les follicules sont groupés en triades.

Les poils sont implantés obliquement et on appelle la face qui forme un angle obtus avec l'épiderme le versant postérieur. À sa phase de croissance (phase anagène), le follicule est implanté dans la graisse sous-cutanée ou à la jonction dermohypodermique. La partie visible du follicule est en fait la tige pileuse ; plus en profondeur, celle-ci est entourée de ses gaines auxquelles est annexée la glande sébacée.

À sa partie profonde, le follicule comporte une partie renflée, le bulbe, qui est surmonté d'un léger rétrécissement appelé collet inférieur. Le muscle pilomoteur s'insère immédiatement au-dessus, sur le versant postérieur du follicule et sur un renflement épithélial appelé bulge. Entre le bulge et la confluence du follicule avec le canal sébacé, s'étend l'isthme, partie cylindrique centrale du follicule. Le confluent avec la glande sébacée est marqué par un second rétrécissement ou collet supérieur. Le segment supérieur du follicule est l'infundibulum, terminé par l'ostium folliculaire qui en constitue l'embouchure à la surface épidermique. Le follicule traverse l'épiderme et est constitué dans cette zone (canal pileux) de ses propres cellules annexielles.

Dans le follicule pileux, on trouve deux types de kératinisation : dans l'infundibulum, la gaine folliculaire externe kératinise sur un mode épidermique, alors que dans l'isthme, la kératinisation est de type trichilemmal. Elle se fait sans passage par une couche granuleuse, mais au contraire elle se traduit par l'apparition de grandes cellules homogènes qui ne contiennent pas de grains de kératohyaline. En effet, dans l'isthme, la gaine folliculaire interne a pratiquement disparu. On retrouve ce type de kératinisation dans les kystes trichilemmaux.

### a-1-Bulbe

Il est constitué de la matrice pilaire, creusée à sa partie inférieure par la papille pilaire ; celle-ci contient du tissu conjonctif, des vaisseaux et des fibroblastes particuliers dits « fibroblastes papillaires ». L'interaction entre ces deux zones est d'une importance majeure pour la croissance du poil <sup>[11]</sup>. La matrice est constituée de trois zones superposées : la zone féconde profonde, la zone des mélanocytes et la zone kératogène.

### a-2-Gaines folliculaires

Le follicule est un cylindre formé de l'emboîtement de multiples couches cellulaires concentriques.

#### *a-2-1-Gaine folliculaire externe ou trichilemme*

Elle est entourée à sa partie externe d'une épaisse gaine conjonctive, richement vascularisée et innervée, et est séparée de celle-ci par une membrane basale colorable au PAS. Les cellules de la gaine externe sont claires, de grande taille et riches en glycogène. Cette gaine est en continuité avec l'épiderme et s'amenuise du haut vers le bas, pour disparaître dans la région suprabulbaire.

#### *a-2-2-Gaine folliculaire interne*

Elle est composée de trois couches concentriques :

- la couche de Henle, faite d'une couche de cellules cuboïdales riches en granules de trichohyaline, bien visibles en coloration à la rhodamine B, kératinisant précocement dès le collet inférieur ;

- la couche de Huxley, faite d'une ou deux couches de cellules plus volumineuses et se kératinisant plus haut ;
- la cuticule de gaine, faite d'une couche de cellules aplaties. Elle est hyalinisée dès le début de l'isthme.

La gaine interne s'amenuise de bas en haut, contrairement à la gaine folliculaire externe. Dès le milieu de l'isthme, les diverses couches sont confondues en une seule couche hyaline, fuchsinophile, qui disparaît à la hauteur de l'isthme.

La gaine folliculaire externe exprime les CK 5, 6, 14 et 15, ainsi que les kératines 16 et 1

7 dans toute la partie située sous l'infundibulum. À partir de celui-ci, le profil d'expression est comparable à celui de l'épiderme (kératines 1, 5, 10 et 11). Pour la gaine interne, les données sont plus fragmentaires ; dans la partie tout à fait inférieure, elle exprime les kératines 8, 18 et 19, en particulier dans les zones de grande prolifération cellulaire de la matrice.

### a-3-Tige pileaire

Elle a trois couches : une cuticule superficielle faite de lamelles cornées qui se recouvrent comme des tuiles plates, un cortex ou écorce composé de cellules nucléées, et une moelle ou médulla centrale constituée de grandes cellules plus lâches souvent disjointes par de petites bulles d'air. La tige est étroitement liée à la gaine folliculaire interne dans la partie inférieure du follicule et ne s'en détache qu'à la hauteur de l'isthme. La tige pileaire exprime des CK dites « dures » (numérotées Ha 1 à 4 et Ha x, Hb 1 à 4 et Hb x), par opposition aux CK épithéliales ou « molles » rencontrées dans l'épiderme et les annexes.

#### a-4-Glande sébacée

C'est une glande multilobée à sécrétion holocrine. Tous les poils sont pourvus d'une glande sébacée à leur partie postérieure. On peut trouver des glandes sébacées isolées sous forme de grains de Fordyce sur la lèvre vermillon, sur le gland, la partie interne du prépuce, les petites lèvres et la marge anale. Les glandes de Meibomius des paupières en sont un équivalent. Le plus souvent, la glande est constituée de plusieurs lobules qui convergent vers un canal excréteur unique, lequel rejoint les gaines folliculaires à la hauteur du collet supérieur, entre l'isthme et l'infundibulum. Chaque lobule sébacé a une couche externe de cellules cuboïdales très basophiles dans lesquelles on ne trouve pas de vacuoles lipidiques. Plus au centre, les cellules sont très volumineuses, claires, et ont un noyau central entouré de vacuoles claires. Cet aspect en microscopie optique est dû à la disparition des lipides. Les cellules se désintègrent progressivement au voisinage du canal excréteur et y libèrent leur contenu, ce qui définit la sécrétion holocrine. On peut parfois observer des amas de gouttelettes lipidiques dans le canal excréteur. Les glandes sébacées ont un patron d'expression de kératines particulier : on y trouve les kératines 4, 5, 6, 14, 15, 16 et 17 pour la partie sécrétrice, et un patron d'expression « épidermique » pour le canal excréteur (kératines 1, 5, 10, 11).

La taille de la glande sébacée est tout à fait indépendante de celle du follicule pileux.

On distingue trois types de follicules :

- les follicules terminaux à poils épais et ronds, pourvus d'une glande sébacée rudimentaire ;
- les follicules lanugineux qui produisent le duvet ; ils sont les principaux producteurs de sébum de la peau. Certains follicules lanugineux du visage sont appelés « poils à manteau », car ils ont des glandes sébacées rudimentaires disposées tout autour du collet ;
- les follicules sébacés, caractérisés par un infundibulum profond traversé par un poil rudimentaire ; leurs glandes sébacées sont très larges et débouchent par plusieurs canaux dans la partie basse de l'infundibulum. On les trouve sur le visage et sur le haut du tronc.

a-5-Muscle pilomoteur ou piloarrecteur ou horripilateur

C'est un muscle lisse qui s'insère sur le follicule à la hauteur du bulge par un petit tendon élastique, et d'autre part dans le derme papillaire en arrière de l'ostium folliculaire. Il semble souvent isolé dans le derme en raison des artefacts de la coupe. Il est coloré en rouge vif en HES.

a-6-Disque pileux ou « Haarscheibe »

Il est situé en arrière du poil et constitue un organe tactile particulièrement riche en cellules de Merkel. Il est habituellement situé dans l'épiderme entre l'acrotrichium et l'insertion dermique du muscle pilomoteur. On vient de montrer récemment une expression de kératine absolument unique dans l'épiderme, celle de la kératine 17 dans toute la zone du disque pileux.

La morphologie du follicule pileux change en fonction des étapes du cycle pileux (phase anagène ou phase de croissance, phase catagène ou phase d'involution et phase télogène ou phase terminale). Un nouveau follicule se formera lors du cycle suivant à partir des cellules souches situées dans le bulge, qui permettent de reconstituer une nouvelle matrice. Il ne faut pas confondre ces cellules souches avec les cellules germinatives du bulbe, qui permettent la croissance du follicule reconstitué.

### *b-Appareils sudoraux*

On distingue les glandes sudorales eccrines, présentes sur tout le revêtement cutané, et les glandes sudorales apocrines, qu'on trouve uniquement dans certains territoires et dont la sécrétion est sous contrôle hormonal.

#### *b-1-Glandes sudorales eccrines*

Leur densité est de 100 à 200 glandes par  $\text{cm}^2$ , et est maximale sur les paumes et les plantes ( $300/\text{cm}^2$ ). Leur partie sécrétrice, ou glomérule sudoripare, se trouve profondément située dans la partie haute de l'hypoderme ou à la jonction dermohypodermique comme le follicule pileux. Le glomérule sudoral est un acinus pelotonné : la partie sécrétrice proprement dite est une glande tubuleuse à extrémité borgne, constituée de deux types cellulaires. Les cellules périphériques sont claires, riches en glycogène et implantées sur une membrane basale épaisse, doublée à l'extérieur de quelques cellules myoépithéliales. On trouve ensuite des cellules sombres orientées vers la lumière de la glande et riches en mucopolysaccharides acides. La sueur s'élimine par de petits canalicules intercellulaires vers la lumière. Le tiers terminal du peloton sudoral

fait partie du canal excréteur, connecté à la partie sécrétante par une petite dilatation, l'ampoule sudorale de Loewenthal. La partie excrétrice est composée d'une double rangée de cellules sombres, bordées à leur partie interne par une cuticule PAS positive. Il n'y a pas de membrane basale en périphérie du conduit sudorifère. La partie sécrétrice exprime les kératines 7, 8, 18 et 19, comme toutes les structures glandulaires, alors que le canal excréteur dermique exprime les kératines 1, 10, 11 et 19, profil intermédiaire entre celui de l'épiderme et le profil glandulaire.

La partie haute de ce conduit traverse le derme verticalement ; sa structure histologique reste identique jusqu'à l'épiderme. Lors de sa traversée épidermique, le canal prend le nom d'acrosyringium et forme alors une hélice dont les spires augmentent progressivement de diamètre. Ce tube se termine dans les dernières lamelles cornées. Il garde son individualité au sein de l'épiderme, ainsi qu'en témoigne l'expression des CK 1, 10, 11 et 9. Dans cette portion intradermique, on a récemment individualisé une couche de cellules intermédiaires entre les cellules luminales et celles de la périphérie et qui expriment la kératine 1.

Le conduit se termine par le pore sudoral, habituellement situé à l'aplomb d'une crête épidermique.

Enfin, tout autour des glomérules sudoraux, on trouve des filets nerveux amyéliniques qui assurent la régulation de la sécrétion. Les colorations à l'orcéine permettent aussi de distinguer des fibres élastiques en périphérie des glomérules et de la partie initiale du canal excréteur.

### b-2-Glandes apocrines

Elles sont situées dans les zones périnéales et génitales, dans les creux axillaires, sur les aréoles mammaires et autour de l'ombilic. On en trouve parfois sur la face ou le tronc mais de façon isolée. Les glandes cérumineuses et les glandes de Moll sont des formes particulières de glandes apocrines.

Elles ont une partie sécrétrice profonde, le glomérule, constitué de grandes cavités à lumière très bien visible (beaucoup plus importante que celle des glomérules eccrines) et bordées par une seule couche de grandes cellules cylindriques. Leur sécrétion se fait par décapitation de la partie centrale du cytoplasme, ce qui définit la sécrétion apocrine ; le produit ainsi libéré est visible en coloration standard sous forme d'un matériel éosinophile. On y observe aussi parfois du pigment ferrique. La sueur est éliminée par un conduit sudorifère à double couche cellulaire qui va s'aboucher à la partie infundibulaire d'un follicule pileux axillaire ou génital. La partie sécrétrice de la glande exprime les kératines de bas poids moléculaire 7, 8, 18 et 19 et la kératine 5. On y trouve aussi les kératines 4, 13 et 17.

### c-Ongles

La tablette unguéale est composée de cellules kératinisées originaires de la matrice unguéale. Celle-ci est en fait un repli épidermique de la peau qui déborde sur la partie proximale de la tablette où elle forme la cuticule. La matrice a une structure histologique en partie identique à celle de l'épiderme : on y trouve une couche basale, puis l'équivalent du stratum spinosum. Plus en superficie, il n'y a pas de couche granuleuse, mais de grandes cellules

polygonales. Les mélanocytes y sont moins nombreux que dans l'épiderme et sont situés dans la couche basale, mais aussi au sein du stratum spinosum. La région matricielle est entourée d'une gaine conjonctive dense qui adhère au périoste des bords de la phalange.

Le lit de l'ongle est aussi dépourvu de couche granuleuse. On trouve dans le derme sous-jacent des papilles dermiques très accentuées et une vascularisation très abondante, avec de nombreux shunts anastomotiques. Il n'y a quasiment pas d'hypoderme et le derme du lit de l'ongle est rattaché au périoste sous-jacent par des travées conjonctives. L'épiderme du lit adhère beaucoup plus à la tablette unguéale que celui de la matrice.

Quand on examine la tablette en coupe perpendiculaire, on y distingue trois zones :

- la table externe (ou couche dorsale), faite de cellules polyédriques très aplaties issues du fond de la matrice (partie proximale). La kératinisation se fait sans formation de grains de kératohyaline. Cette partie est colorée par le bleu de toluidine et le PAS ;
- la table interne, qui est la souche intermédiaire, constituée de cellules cornées moins denses et plus volumineuses ; elle naît de la partie distale de la matrice et n'est pas colorée par le PAS et le bleu de toluidine ;
- la kératine hyponychiale, qui est la partie ventrale ; la corne en est de type épidermique et elle naît de l'épithélium du lit unguéal. Elle est aussi colorée par le bleu de toluidine et le PAS.

La matrice proximale fournit le tiers supérieur ou dorsal de la tablette, alors que les deux tiers inférieurs de celle-ci naissent de la partie distale de la matrice.

Le repli sus-unguéal ne se distingue de la peau normale que par l'absence de poils et de papilles dermiques. Sa partie postéro-inférieure correspond à la matrice (partie proximale).

## **8-Derme**

Le derme est un tissu conjonctif fait de collagène et de fibres élastiques entourés d'une substance fondamentale dite « amorphe ».

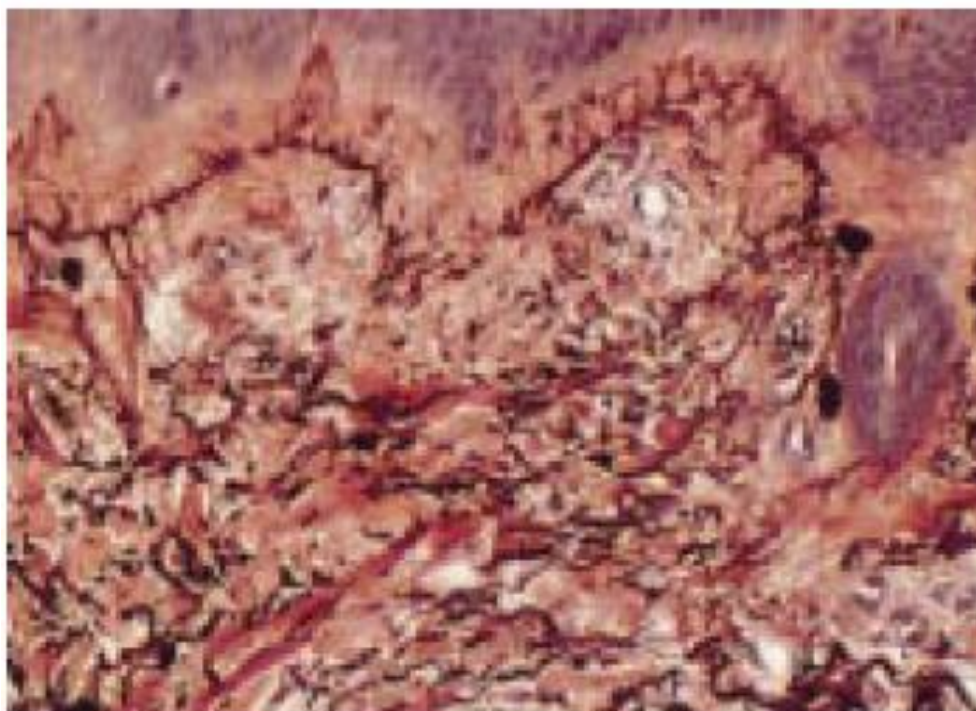
### *a-Collagène*

Les fibres de collagène représentent près de 98 % de la masse totale du derme. Elles apparaissent comme de gros faisceaux éosinophiles en coloration HE, mais jaune orangé en HES. Elles sont nettement biréfringentes en lumière polarisée. Ces faisceaux sont entrecroisés dans les plans horizontaux à tous les étages du derme. Leur diamètre est variable, de 2 à 15  $\mu\text{m}$ .

Dans la partie superficielle du derme ou derme papillaire, les fibres de collagène sont fines. Cette partie du derme comprend les espaces situés entre les crêtes épidermiques mais aussi la portion horizontale sous-jacente qui va jusqu'aux plexus vasculaires sous-papillaires. Ce type de fines fibres de collagène est aussi observé autour des annexes pilaires et sudorales. On parle de derme « adventiciel ».

Dans le derme réticulaire, les fibres de collagène sont groupées en faisceaux épais, qui apparaissent plus ou moins compacts selon les techniques de fixation. L'épaisseur de cette partie du derme est très variable selon la localisation anatomique (très importante dans le dos, et très faible sur les paupières par exemple). Le collagène semble un peu ondulé et on y trouve quelques fibrocytes très allongés et aux limites cytoplasmiques mal définies en microscopie optique.

Les fibres de réticuline ne sont pas visibles en coloration de routine, mais peuvent être visualisées par argentation. Il s'agit d'une variété particulière de collagène, fait de fibres très fines (de 0,2 à 1  $\mu\text{m}$  de diamètre). Leur argyrophilie les distingue des autres fibres de collagène ; elles sont composées de collagène de type III, alors que le reste du derme contient principalement du collagène de type I. Ces fibres de réticuline ne sont présentes qu'en faible quantité dans la peau normale, mais sont très nombreuses dans certains processus pathologiques comme les granulomes. Elles constituent principalement l'armature des membranes basales.



**Fig.7** : réseau élastique de derme superficiel

*b-Fibres élastiques*

Elles ne sont pratiquement pas visibles en coloration de routine, mais apparaissent en noir après coloration à l'orcéine. Elles s'intercalent entre les fibres de collagène, mais sont beaucoup plus fines. On en distingue plusieurs types : les plus épaisses sont les fibres d'élastine situées dans la partie profonde du derme où elles ont une disposition parallèle à la surface cutanée comme les fibres de collagène. Plus on monte vers l'épiderme, plus les fibres élastiques deviennent fines. Elles forment un plexus de fibres de taille intermédiaire, les fibres d'élaunine, sous la jonction dermoépidermique. De ce plexus naissent de très petites fibres verticales arborisées, qui vont occuper les papilles dermiques : ce sont les fibres oxytalanes.

*c-Substance fondamentale amorphe*

Elle est constituée de mucopolysaccharides (MPS) acides, en particulier d'acide hyaluronique (MPS non sulfaté). Les MPS sulfatés sont principalement représentés par la chondroïtine sulfates. Ces glycosaminoglycanes du derme sont liés de façon covalente à des protéines et forment ainsi des protéoglycanes. En coloration de routine, cette substance n'est pas colorée et apparaît comme un vide entre les faisceaux de collagène. En quadrichromie (HESA) ou avec des colorations des mucines comme le bleu alcian, on peut visualiser cette substance fondamentale colorée en bleu. Pour faire la distinction entre les MPS, on peut utiliser le bleu de toluidine : il existe une métachromasie pour l'acide hyaluronique à pH 3, mais pas à pH 0,5, et à pH 0,5 et 3 pour la chondroïtine sulfates. La substance fondamentale est plus abondante dans le derme papillaire et dans la papille pilaire ; elle est aussi plus abondante dans les processus de cicatrisation.

*d-Cellules dermiques*

On y trouve surtout des fibroblastes. Ce sont eux qui donnent naissance aux fibres de collagène et d'élastine, ainsi qu'à la substance fondamentale. Ils sont plus volumineux dans le derme papillaire, souvent polyédrique ou triangulaire avec un noyau dense ; dans le derme réticulaire ils sont plus allongés, mêlés aux faisceaux de collagène, et on voit surtout leur noyau allongé. Le cytoplasme est très riche en organites, témoignant de leur activité de synthèse importante.

On appelle fibrocyte un fibroblaste ancien situé au sein du tissu conjonctif mature. Son activité est réduite et il a une forme moins ramifiée que le fibroblaste. Il est bien séparé de l'interstitium du collagène. Le fibroclaste est un fibrocyte qui contient des fibres ou des fibrilles de collagène dans une vacuole cytoplasmique ; on ne peut le reconnaître qu'en microscopie électronique.

Il existe aussi des cellules intermédiaires entre les fibrocytes et les cellules musculaires lisses qui sont des myofibroblastes, riches en myofilaments disposés en faisceaux parallèles à l'axe de la cellule. Ils ont un noyau indenté et des desmosomes. Ces cellules sont trouvées en plus grand nombre dans les cicatrices et certaines proliférations fibreuses.

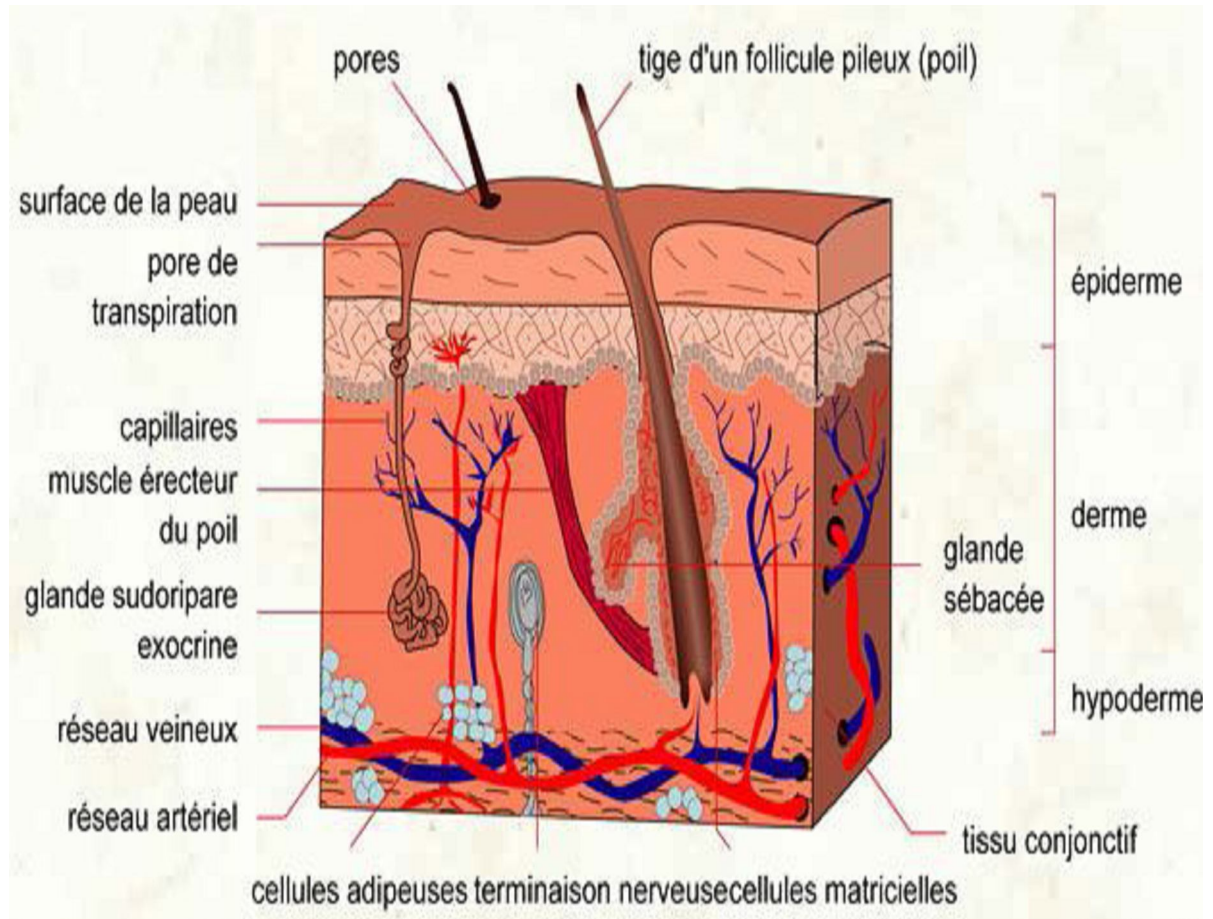
Le fibroblaste de la papille du poil est particulier par ses larges expansions cytoplasmiques qui peuvent toucher les cellules matricielles. Il possède de nombreux organites cytoplasmiques, ainsi que des structures d'ancrage ressemblant à des jonctions gap et à des desmosomes. Son rôle dans l'induction de la trichogenèse est fondamental.

On trouve enfin des macrophages dans le derme. Il s'agit de cellules volumineuses à cytoplasme abondant et pourvues d'un grand noyau central. Les macrophages peuvent être identifiés en immunohistochimie par certains marqueurs comme le MAC 387 ou l'anticorps anti-CD 68. Certaines de ces cellules à activité macrophagique sont dendritiques : il s'agit des cellules de Langerhans dermiques. Enfin, il existe une population de cellules dendritiques exprimant le facteur XIIIa qui sont les dendrocytes dermiques. Ces cellules, récemment découvertes, sont d'origine médullaire et peuvent avoir une fonction de présentation d'antigènes. On les trouve surtout dans le derme papillaire, mais aussi plus en profondeur dans le derme réticulaire et autour des vaisseaux.

Les mastocytes font partie des cellules normales du derme. Ils sont principalement situés autour des capillaires du derme papillaire. Ce sont de grandes cellules polyédriques remplies de granulations bien visibles au bleu de toluidine (métachromasie) ou à la coloration de Giemsa qui leur donne une teinte fuchsia.

e-Vaisseaux du derme

e-1-Artères



**Fig.8** : coupe de la peau

Elles sont formées de trois couches :

- l'intima, composée de cellules endothéliales et d'une limitante élastique interne ondulée facilement reconnaissable en coloration à l'orcéine ;
- le média, fait d'une ou plusieurs couches musculaires ;
- l'adventice qui en constitue la partie la plus externe, faite de tissu conjonctif.

Plus on monte dans le derme, moins la couche musculaire est épaisse : dans le derme superficiel, les artérioles n'ont qu'une couche discontinue de cellules musculaires lisses.

#### e-2-Capillaires

On les trouve dans tout le derme, mais ils sont particulièrement bien visibles dans les papilles dermiques. Ils ont une membrane basale visible en coloration au PAS, une couche de cellules endothéliales et, en périphérie, une couche de péricytes.

#### e-3-Veines

Les parois veineuses sont en général plus minces que celles des artères qui les accompagnent, mais elles ont une lumière plus aplatie et sont souvent coupées longitudinalement. La distinction entre artère et veine n'est pas toujours facile à faire : la lumière de l'artère est plus ronde, et c'est la limitante élastique interne ondulée qui permet en général de la reconnaître. Les veinules postcapillaires ressemblent à des capillaires. Quand elles deviennent plus volumineuses, leur paroi devient musculaire. Les grosses veines sont pourvues de valves.

#### e-4-Vaisseaux lymphatiques

Ils débutent par des sinus borgnes dans le derme papillaire. On ne les distingue que difficilement en situation normale, mais ils sont bien visibles quand ils sont dilatés : ce sont des cavités optiquement vides, limitées par une simple couche de cellules endothéliales, et ils n'ont ni membrane basale, ni péricytes à leur périphérie. Les lymphatiques du derme profond sont plus volumineux et leur paroi est faite de tissu conjonctif et de quelques cellules musculaires lisses.

Les cellules endothéliales peuvent être mises en évidence par certains immunomarquages : elles expriment le facteur VIII, ainsi que la lectine *Ulex europaeus*, qui peuvent tous deux être révélés sur coupes paraffinées. En coupes à congélation, on peut utiliser les anticorps PAL-E et EN3 ou EN4.

#### e-5-Nerfs cutanés

On ne les voit habituellement pas sur les colorations de routine jusqu'à leurs terminaisons motrices et sensibles ; on reconnaît toutefois facilement les gros troncs nerveux. Pour mettre en évidence l'innervation cutanée, il faut user de techniques d'imprégnation argentique. Les cellules nerveuses apparaissent bien en immunomarquage avec des anticorps anti protéine S100 par exemple.

L'innervation centrifuge de la peau assure la vasomotricité, le contrôle des sécrétions sudorales et la piloarrection. L'innervation centripète est sensitive. Les nerfs sensitifs ont des terminaisons libres isolées ou au contact des cellules de Merkel ; elles peuvent aussi être annexées aux poils ou aux corpuscules tactiles de Wagner-Meissner ou de Vater-Pacini.

- Les corpuscules de Wagner-Meissner occupent la hauteur d'une papille. Ils sont ovalaires, constitués de l'empilement horizontal de cellules de Schwann entre lesquelles un axone passe en spirale.

- Les corpuscules de Vater-Pacini Ils siègent dans l'hypoderme des régions palmoplantaires et génitales. Ils sont facilement reconnaissables grâce à leur structure en lamelles concentriques en bulbe d'oignon.

- Les corpuscules génitaux ou organes terminaux cutanéomuqueux sont observés dans les zones de transition cutanéomuqueuses (lèvres, gland, petites lèvres, clitoris, région périanale). On les trouve dans le derme papillaire. Contrairement aux corpuscules de Meissner, on les voit mal en coloration de routine. Avec une imprégnation argentique, on observe quelques fibres nerveuses qui forment des boucles enchevêtrées.

- Les nerfs cutanés sont constitués d'un axone entouré de cellules de Schwann, avec ou sans gaine de myéline. On a longtemps douté de l'existence de terminaisons nerveuses dans l'épiderme. Elles existent bien, ainsi qu'en témoignent les marquages avec des anticorps monoclonaux. Les nerfs intraépidermiques sont particulièrement nombreux dans la peau foetale. Les nerfs sont visibles dans le derme au voisinage des artères et des veines, sous forme de petits amas de cellules ondulées colorées en jaune en HES, ce qui les distingue des fibres de collagène.

## **9-Hypoderme**

On y distingue trois composants : le tissu graisseux formé d'adipocytes groupés en lobules, les septums interlobulaires qui sont des tractus conjonctifs qui séparent les lobules graisseux, et enfin, les vaisseaux et les nerfs.

### *a-Lobules graisseux*

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

Les adipocytes sont groupés en lobules primaires, dont la vascularisation artérielle est de type terminal. Ces lobules primaires sont à leur tour organisés en superstructures qui sont les lobules secondaires, visibles à l'œil nu, et d'une taille d'environ 1 cm. Ces lobules sont séparés les uns des autres par les septums. La distribution architecturale de ces éléments est différente chez l'homme et chez la femme : les lobules graisseux sont plus allongés dans le sexe féminin, séparés par des septums très verticaux, alors que la graisse masculine est organisée en lobules plus arrondis, avec des septums plus irréguliers.

### *b-Septums interlobulaires*

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

### **III-NOTION DE PHYSIOLOGIE DE LA PEAU DU NOUVEAU-NE**

Le degré de maturité de la peau du nouveau-né est directement lié à son âge gestationnel. Ainsi, l'aspect histologique et les caractéristiques physiologiques de la peau d'un nouveau-né à terme sont quasiment identiques à ceux d'un enfant ou même d'un adulte. À l'inverse, les qualités fonctionnelles de la peau d'un nouveau-né prématuré, notamment la fonction barrière de l'épiderme sont peu développées et l'exposent à des complications hydroélectrolytiques, hypothermiques, infectieuses et toxiques potentiellement graves.

#### **A-Fonction barrière de l'épiderme**

Un épiderme mature possède une fonction barrière contre la perte transépidermique en eau, le passage percutané de produits potentiellement toxiques et les traumatismes mécaniques externes. La naissance et l'exposition de la peau fœtale à l'air ambiant sont des stimuli de maturation essentiels pour la fonction barrière de l'épiderme d'un nouveau-né prématuré.

##### **a- Perte transépidermique en eau**

L'augmentation de la perte transépidermique en eau (PTEE) observée chez le nouveau-né prématuré a deux conséquences pathologiques majeures : d'une part l'hypothermie et d'autre part la déshydratation intracellulaire hypernatrémique. La PTEE peut être mesurée directement en utilisant un évaporimètre cutané. Plusieurs facteurs influencent le degré de la PTEE.

### **b-Âge gestationnel**

LA PTEE d'un nouveau-né à terme est faible (6 à 8 g/m<sup>2</sup>/h), proche de celle d'un adulte non exposé à des conditions de sudation excessives. En revanche, la PTEE augmente de façon exponentielle chez le nouveau-né prématuré pour atteindre 100 g/m<sup>2</sup>/h entre 24 et 26 semaines, correspondant à une perte en eau quotidienne de 100 mL/kg de masse corporelle. Chez le nouveau-né prématuré né après 25 semaines, la PTEE se normalise en 15 jours.

### **c-Topographie**

Chez un même nouveau-né, la PTEE est plus faible au niveau de la région cervicofaciale et palmoplantaire qu'au niveau de l'abdomen.

### **d-Degré d'hygrométrie**

La PTEE est un processus passif qui dépend de manière linéaire du degré d'humidité de l'atmosphère ambiante ; l'utilisation d'incubateurs contenant une atmosphère saturée en eau permet donc logiquement de réduire la PTEE chez le prématuré.

L'application de topiques gras sur la peau du nouveau-né prématuré diminue la PTEE d'environ 30 % et réduit significativement le risque d'infections à point de départ cutané. Récemment, on a montré que la photothérapie augmentait de 25 % la PTEE chez le nouveau-né prématuré.

### **e-Absorption percutanée**

Le risque d'intoxication du nouveau-né par absorption percutanée d'un produit topique est rapporté dans la littérature depuis plus de 100 ans. Les intoxications systémiques à l'hexachlorophène dues à l'utilisation de talc contaminé observées en France dans les années 1980 et les nombreux cas

d'intoxication éthylique dus à l'utilisation de pansements alcoolisés, de préparations à base d'acide borique, de vaseline salicylée ou d'urée illustrent la particulière vulnérabilité des nouveau-nés prématurés aux accidents d'absorption percutanée de toxiques.

L'absorption percutanée peut être évaluée in vivo par la mesure du pouvoir de vasoconstriction locale de la phényléphrine appliquée sur la peau. Ces données in vivo et les résultats de travaux réalisés in vitro montrent que l'absorption percutanée est multipliée par 100 à 1 000 chez le nouveau-né prématuré de 25 semaines. L'absorption percutanée décroît régulièrement avec l'âge gestationnel pour être quasiment celle de l'adulte à terme. Cependant, les risques d'intoxication par absorption percutanée de drogues persistent chez le nouveau-né à terme en raison du rapport surface/volume trois fois plus important que celui de l'adulte et de l'occlusion des couches qui augmente la pénétration des topiques dans la peau.

#### **f-Traumatismes externes**

L'épiderme mature du nouveau-né à terme constitue une barrière efficace contre les traumatismes mineurs de la vie néonatale (frottements, utilisations d'adhésifs sur la peau). La peau du nouveau-né prématuré ne remplit pas cette fonction. L'utilisation répétée d'adhésifs et d'électrodes de monitoring sur une peau immature semble augmenter la PTEE et le risque d'infection bactérienne.

#### **g-Derme**

Contrairement à l'épiderme, le derme est anatomiquement bien développé même chez le nouveau-né prématuré. Cependant, ses capacités fonctionnelles, en particulier la fonction sudorale, sont encore immatures.

## **B-Fonction sudorale**

Les glandes sudorales du nouveau-né à terme sont morphologiquement normales dès 28 semaines de gestation et sont fonctionnelles dès la naissance, mais elles nécessitent un stimulus thermique externe ou interne (élévation de la température corporelle) plus important que chez l'adulte. La sudation apparaît d'abord dans la région cervico-faciale puis au tronc et aux membres.

Les glandes sudorales des nouveau-nés prématurés (avant 36 semaines) sont immatures. Cela est probablement lié à une immaturité de leur innervation car elles sont capables de répondre à une stimulation chimique (acétylcholine) dès 32 semaines. Après la naissance, la maturation de la fonction sudorale va s'accélérer pour permettre une sudation en 2 semaines, même chez des nouveau-nés de 28 semaines. La mise en évidence de cette sudation nécessite néanmoins des stimuli thermiques importants. Les implications pathogéniques de cette immaturité sudorale sont faibles chez les nouveau-nés prématurés. Il est en effet peu utile de lutter contre l'hyperthermie pendant cette période.

La réponse sudorale au stress (faim, douleur) se traduit chez le nouveau-né par une hypersudation palmoplantaire. Ce phénomène peut être mesuré par évaporimétrie ou par mesure de l'impédancemétrie cutanée afin d'évaluer le caractère douloureux de certaines procédures invasives. La réponse sudorale au stress est absente avant 36-37 semaines et n'est pas influencée par la naissance.

## **C-Fonction sébacée**

La fonction sébacée a été peu étudiée chez le nouveau-né prématuré. En revanche, elle est équivalente à celle de l'adulte chez le nouveau-né à terme et diminue pendant les premières semaines de vie. L'intensité de la sécrétion sébacée chez un nouveau-né semble dépendre en partie du taux de séborrhée de la mère avant la naissance. L'hyperplasie sébacée céphalique observée dans les premières semaines de vie se traduit par l'aspect de grains de milium.

## **D-Vascularisation cutanée**

Les vaisseaux du derme réagissent par une vasodilatation au chaud et par une vasoconstriction au froid chez le nouveau-né à terme et, à un moindre degré, chez le nouveau-né prématuré. La vasoconstriction induite par la phényléphrine est intense, surtout chez le prématuré.

## **E-Propriétés mécaniques et cicatrisation**

Le contenu en collagène et en fibres élastiques du derme du nouveau-né à terme, et a fortiori du nouveau-né prématuré, est plus faible que chez l'adulte. La peau du nouveau-né se déforme pour une contrainte plus faible que celle d'un adulte. En revanche, la viscosité cutanée est plus grande chez le nouveau-né du fait de la richesse en protéoglycans. Ces propriétés expliquent l'impression d'excès de peau observée chez le nouveau-né qui peut être utilisée pour les exérèses chirurgicales. La cicatrisation des plaies néonatales est rapide et de bonne qualité chez le nouveau-né, comme chez le nourrisson et le jeune enfant.

## **IV-ETIOPATOGENIE [1]**

LA bulle se produit lors de la fragilisation d'une des structures de cohésion de la peau ne lui permettant plus de résister à la pression hydrostatique interstitielle normale. Les mécanismes physio pathogéniques sont très variés, le clivage pouvant être secondaire à un frottement mécanique répété, à l'intensité des mécanismes inflammatoires, ou à une fragilité anormale acquise ou constitutionnelle de certaines structures de la peau. La bulle peut ainsi être plus ou moins superficielle et se fera, pour une pathologie donnée, toujours au même niveau. Très superficielle, son toit sera flasque, fripé, rapidement rompu, et la bulle sera vite remplacée par des croûtes plus ou moins mélicériques ; l'évolution se fera sans cicatrice. Profonde, elle sera plus volumineuse et tendue, aura parfois un caractère hémorragique, persistera plus longtemps et pourra laisser une cicatrice atrophique ou des grains de milium. Les bulles ont habituellement un aspect arrondi ou ovalaire ; dans le cas contraire elles doivent faire rechercher une cause externe, la bulle reproduisant le dessin de l'agent étiologique (lors d'une brûlure par exemple). Lorsqu'il existe une nécrose épidermique, comme c'est le cas au cours d'un érythème polymorphe, la bulle perd sa transparence et a souvent une coloration violacée. Lorsqu'une bulle est due à la coalescence de plusieurs vésicules voisines, son toit a un aspect alvéolaire (herpès, dysidrose).

Les dermatoses bulleuses évoluent souvent par poussées successives et ont habituellement un aspect polymorphe associant des lésions inflammatoires, des lésions érosives et croûteuses, au sein desquelles les bulles ne sont pas toujours évidentes. Ainsi sur les muqueuses, les bulles sont très rapidement remplacées par des érosions plus ou moins douloureuses. De plus, du fait des plaies réalisées, des surinfections peuvent survenir, candidosique sur les muqueuses, ou bactérienne sur les lésions cutanées. Les lésions peuvent également s'eczématiser, modifiant l'aspect clinique initial. Par ailleurs une dermatose bulleuse peut être secondaire à une dermatose initialement non bulleuse : c'est ainsi qu'un impétigo peut en fait masquer une gale sous-jacente.

## V-DIAGNOSTIC POSITIF D'UNE DERMATOSE BULLEUSE

[27, 28, 58, 60,61]

### A-La clinique

- L'interrogatoire doit préciser la date de début de l'affection. S'agit-il d'une dermatose aiguë, récente, et dans ce cas existe-t-il d'autres cas dans l'entourage ? On recherchera la notion d'un traumatisme, d'une prise médicamenteuse, d'un séjour récent à la campagne, et d'infection maternel. S'agit-il d'une dermatose chronique voire congénitale ? Il faut alors rechercher d'autres cas dans la famille et établir un éventuel arbre généalogique.

- L'examen clinique est fondamental. Il va préciser la topographie de l'atteinte (zones découvertes, ou au contraire zone sous la couche, zone d'exposition solaire, zones de frottement...) et l'intensité de l'atteinte. Les bulles sont-elles superficielles ou profondes, claires ou hémorragiques, limitées ou confluentes ? Existe-t-il une atteinte des muqueuses ?

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

Souvent au terme de ce simple examen clinique, aucun bilan complémentaire ne sera demandé. Le diagnostic s'impose et sera confirmé par la réponse thérapeutique. Parfois des examens complémentaires sont nécessaires



**Fig.9 : lésion bulleuse**

## **B- Les examens complémentaires**

### **1-Prélèvement bactériologique**

Il est rarement nécessaire. Le diagnostic d'une dermatose bulleuse est essentiellement clinique. Les germes retrouvés sont toujours les mêmes : staphylocoque doré ou streptocoque bêta hémolytique. Ce sont en général des germes très sensibles aux différents antiseptiques ou antibiotiques, et l'antibiogramme n'a pas d'utilité en pratique. Lorsqu'il est fait, le prélèvement doit être effectué correctement, après ouverture d'une bulle fermée en raison de la présence de nombreux germes (staphylocoques dorés en particulier) sur une peau normale, ceux-ci étant encore plus nombreux sur une peau excoriée ou sèche (lors d'une dermatite atopique par exemple). Si des hémocultures sont réalisées lors d'une hyperthermie, une désinfection cutanée soigneuse du point de piqûre évitera d'isoler un staphylocoque d'origine cutanée.

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

### **2-Cytodiagnostic**

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

cellules. Il doit être fait délicatement pour ne pas écraser les cellules prélevées. La lame est ensuite séchée et colorée en général au May-Grünwald-Giemsa. Son examen au microscope peut mettre en évidence des modifications spécifiques des kératinocytes : cellules géantes à noyaux ballonnés au cours d'infections virales, cellules dystrophiques de grande taille à grand noyau avec de volumineux nucléoles au cours d'un pemphigus. D'autres cellules sont parfois évocatrices : mastocytes au cours des mastocytoses bulleuses, polynucléaires éosinophiles au cours d'une *incontinentia pigmenti*.

### **3-Biopsie cutanée**

Elle doit être réalisée sur une lésion récente non ouverte, comportant si possible entièrement une bulle de petite taille.

- Fixée dans un milieu standard (Bouin, Baker), elle permet de confirmer le diagnostic de certaines dermatoses bulleuses rares, montrant la bulle, son siège, son contenu, les modifications épidermiques et dermiques associées, l'intensité et le type de l'infiltrat inflammatoire. La coloration standard est l'hématéine-éosine- safran. Certaines colorations spécifiques pourront être demandées en fonction du diagnostic suspecté.

- Fixée dans de l'azote liquide, elle va permettre deux choses :

- L'emploi d'anticorps spécifiques révèle l'existence et le siège de certains antigènes en particulier de la jonction dermoépidermique. Ainsi lorsqu'une bulle est située entre le derme et l'épiderme, la mise en évidence du collagène de type IV permet de situer de façon précise le siège du décollement : le décollement siège dans la lamina lucida lorsque le marquage du collagène de type IV est sur le plancher de la bulle ; il siège sous la lamina densa lorsque le marquage du collagène de type IV est sur le plafond de la bulle. De même au cours de

dermatoses bulleuses constitutionnelles, certains antigènes de la jonction ne peuvent être mis en évidence : c'est le cas de l'antigène BM600 mis en évidence par l'anticorps monoclonal GB3 dans la lamina lucida de peau humaine normale, et qui n'est pas retrouvé au cours de certaines épidermolyses bulleuses congénitales jonctionnelles.

- La biopsie en congélation permet également de rechercher des dépôts immunoglobulines dans la peau (auto anticorps anti-peau déposés in vivo). Une telle biopsie doit être réalisée en peau péri bulleuse et non pas sur une bulle où l'intensité de la réaction inflammatoire ne permettrait pas de retrouver les immunoglobulines. Celles-ci peuvent être situées entre les cellules épidermiques de la couche de Malpighi, au niveau des ponts d'union (au cours du pemphigus). Elles peuvent être situées le long de la jonction dermo épidermique au cours de la pemphigoïde bulleuse ou de la dermatose à IgA linéaires. Elles peuvent être situées au sommet des papilles dermiques lors de la dermatite herpétiforme.

- L'étude d'une biopsie en microscopie électronique est parfois importante au cours des dermatoses bulleuses de l'enfant. Elle précise le siège du décollement par rapport à des structures non visibles en microscopie optique : décollement dans la lamina lucida, ou sous la lamina densa. Elle montre également des anomalies de certaines structures de cohésion : absence ou altération des héli desmosomes de la couche basale de l'épiderme lors d'épidermolyses bulleuses jonctionnelles, altération des fibrilles d'ancrage lors d'épidermolyses bulleuses dermolytiques. L'étude immunoélectronique permet également de localiser précisément dans la peau le siège des dépôts immunoglobulines comme par exemple la situation des dépôts d'IgA par rapport à la lamina densa au cours des dermatoses à IgA linéaires.

#### **4-Recherche d'anticorps anti-peau circulants**

Elle est indispensable lors des dermatoses bulleuses auto-immunes. Elle se fait par technique d'immunofluorescence indirecte en mettant en contact le sérum du patient, pur ou à des dilutions successives, sur une biopsie de peau normale congelée puis en révélant les anticorps déposés par des anti-immunoglobulines spécifiques. On peut également préciser le site d'action de ces auto anticorps en faisant agir le sérum du patient sur une peau dissociée au niveau de la lamina lucida par du sérum salé à concentration molaire. Lorsque le marquage se fait sur le versant épidermique, il s'agit d'une dermatose de type pemphigoïde. Lorsque le marquage se fait sur le versant dermique, il s'agit d'une dermatose de type épidermolyse bulleuse acquise. L'immuno électronique indirecte permet également de mettre en évidence des anticorps circulants dirigés contre des structures cutanées bien définies.

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

## **VI -LES FORMES CLINIQUES**

### **DERMATOSES BULLEUSES INFECTIEUSES**

Ce sont les plus fréquentes des dermatoses bulleuses de n né

#### **A-DB d'origine bactérienne**

##### **1-Impétigo néonatal [15, 30, 32]**



**Fig.10** : impétigo bulleuse

### *a-Définition*

L'impétigo néonatal est une dermoépidermite aiguë bactérienne non immunisante et très contagieuse due à *Staphylococcus aureus*. La coïnfection par le streptocoque A b-hémolytique semble moins fréquente que chez le nourrisson et l'enfant. Les infections staphylococciques sont souvent nosocomiales.

### *b-Physiopathologie*

Certains groupes phagiques de *Staphylococcus aureus* (essentiellement groupe II, isotypes 55 et 71) produisent des toxines exfoliantes appelées ET-A et ET-B capables d'induire un clivage intraépidermique aboutissant à la formation d'une bulle. La diffusion de ces toxines à distance du foyer infectieux initial, par voie hématogène, explique l'extension rapide des bulles au cours de l'impétigo néonatal, réalisant au maximum le tableau d'épidermolyse.

### *c-Clinique*

Le diagnostic doit être évoqué devant une éruption pustuleuse ou bulleuse néonatale. Les pustules siègent sur une base érythémateuse et peuvent se regrouper. Elles évoluent vers des croûtes mélériciques avant la guérison sous traitement, sans séquelles. Les bulles peuvent s'associer aux pustules ou être isolées. Elles sont fragiles (clivage intra épidermique), facilement rompues par le moindre traumatisme et évoluent rapidement vers une érosion post bulleuse recouverte d'une croûte. Les localisations préférentielles de l'impétigo néonatal sont les plis, la région du siège, la région péribuccale et péri ombilicale. L'état général est conservé. On doit systématiquement rechercher un foyer infectieux local (omphalite, conjonctivite) ou général (oto-rhinolaryngologique, pulmonaire, osseux).

*d-Diagnostic positif*

L'examen direct et la mise en culture du contenu d'une pustule ou d'une bulle permettent de confirmer le diagnostic par la mise en évidence de *Staphylococcus aureus*.

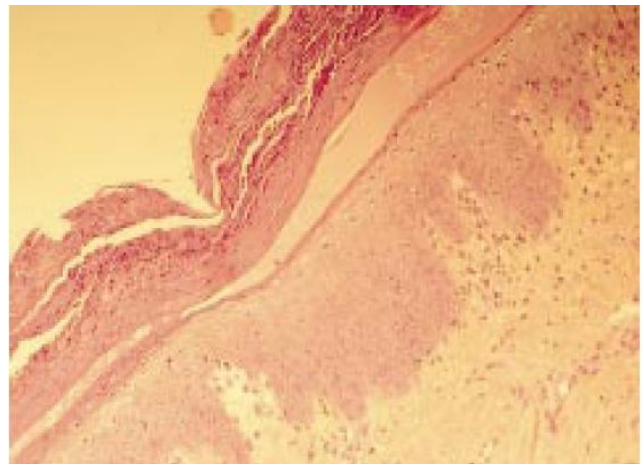
*e-Diagnostic différentiel*

Les autres causes de pustules ou de bulles doivent être recherchées en cas de doute diagnostique, en particulier les causes virales (herpès simplex) et fongiques (*Candida albicans*).

## **2-Épidermolyse staphylococcique aigue [46,48,56]**



**Fig.11** : Épidermolyse staphylococcique aigue.



**Fig.12** : Épidermolyse staphylococcique aigue, au niveau de clivage

Il existe un spectre continu de manifestations cliniques entre l'impétigo bulleux néonatal et celui de l'épidermolyse staphylococcique aigue (ESA) ou SSSS (staphylococcal scaled skin syndrom des Anglo-Saxons).

#### *a-Définition*

Il s'agit d'une affection rare mais parfois grave, en particulier chez le nouveau-né. Elle survient lors d'une infection par un staphylocoque de type phagique II le plus souvent, au niveau d'un foyer habituellement périorificiel (ORL, ophtalmo, prépuce après circoncision, ombilic) mais parfois viscéral. Ce staphylocoque va sécréter une toxine exfoliante responsable d'un décollement de l'ensemble du revêtement cutané donnant à l'enfant l'aspect classique du « bébé ébouillanté ».

#### *b-Physiopathologie*

Les nouveau-nés sont particulièrement exposés aux complications toxiques des infections staphylococciques du fait de l'immatunité de leur fonction rénale (faible clairance des toxines circulantes) et de l'absence d'anticorps antitoxines circulants.

#### *c-Clinique*

Le début est brutal associant une altération de l'état général, une fièvre et un érythème scarlatiniforme débutant aux plis et aux régions périorificielles. En 24 à 48 heures apparaissent les bulles fragiles aux zones de frottements avec signe de Nikolski en peau saine, Un érythème, des croûtes et des fissures péribuccales sont souvent observées. Il n'y a pas de trouble hémodynamique à la différence du tableau de choc toxique staphylococcique (due à TSST-1, toxine à propriétés superantigéniques). Le foyer infectieux initial est cutané ou extracutané. Quelques observations d'ESA néonatales dues à des infections

staphylococciques maternofoetales ont été rapportées Une forme clinique mineure d'ESA, sans décollement cutané mais avec présence de signes muqueux, est décrite sous l'appellation de scarlatine staphylococcique.

*d-Diagnostic(+)*

Le diagnostic est souvent clinique. En cas de doute, l'étude du niveau de clivage de l'épiderme sur coupes histologique congelées après une biopsie retrouve un décollement intraépidermique. Il est logique de ne pas retrouver de staphylocoque dans les bulles récentes à distance du foyer infectieux initial compte tenu du mécanisme physiopathogénique de cette affection.

*f-diagnostiques différentielles*

Le diagnostic différentiel se pose avec une épidermolyse bulleuse congénitale de début plus précoce et plus progressif.

*g-Evolution.*

L'évolution est alors rapidement régressive en raison du caractère relativement superficiel du clivage, mais des décès ont été rapportés en cas de retard au traitement, en particulier chez le nouveau-né.

### **3-Syphilis congénitale :[4,5,6]**



**Fig.13** : L'aspect dermatologique de la syphilis congénitale

La syphilis congénitale est actuellement rare dans les pays développés et se voit surtout dans les milieux socio-économiques défavorisés.

Le fœtus se contamine à travers le placenta après le 5<sup>o</sup> mois de grossesse. Il semble qu'avant le 5<sup>o</sup> mois de grossesse, les conditions anatomiques ne permettent pas le passage du tréponème. C'est pour découvrir et traiter la syphilis maternelle avant ce terme fatidique qu'il est légalement obligatoire de pratiquer les réactions sérologiques de la syphilis dans le premier trimestre de la grossesse, période pendant laquelle le fœtus ne risque rien (VDRL, Kline, immunofluorescence FTA). Le nombre de grossesses non déclarées et non surveillées, les certificats de complaisance et les contaminations syphilitiques tardives dans le cours de la grossesse expliquent la non disparition de la syphilis congénitale.

#### *a- La clinique*

La syphilis congénitale peut s'exprimer précocement à la naissance ou tardivement lors de la seconde et grande enfance.

L'infection syphilitique au 5<sup>o</sup> mois de grossesse peut provoquer un avortement.

A partir du 6<sup>o</sup> mois, il y a risque d'accouchement prématuré.

Les premières manifestations visibles chez le nouveau-né ne sont en réalité que celles de la phase secondaire, la phase primaire étant passée inaperçue in utero. C'est à ce moment une maladie diffuse, septicémique, contagieuse et souvent mortelle.

a-1-Le "pemphigus palmo-plantaire" correspond à une syphilis bulleuse du nouveau-né qui se développe in utero on le constate donc dès la naissance sur les paumes et les plantes. Ces bulles contiennent un liquide trouble, verdâtre puis hémorragique. Lorsque la bulle sèche, il persiste une croûte qui tombe en laissant une cicatrice arrondie. Au moment de l'accouchement, les bulles sont souvent déjà rompues et laissent à nu une zone polycyclique exulcérée et rouge violacée. Fournier comparait ces lésions à celles qu'on constaterait si les extrémités du nouveau-né avaient été trempées dans l'eau bouillante et que l'épiderme soulevé s'enlevait par lambeaux.

a-2-Les "syphilides érythémato-papuleuses" sont des éléments de couleur rose-jambon, arrondis, se trouvant autour des orifices naturels, sur les fesses et les membres inférieurs. Cette éruption évolue par poussées successives sur plusieurs semaines. Il s'y associe des lésions fissuraires des lèvres qui se recouvrent de croûtes et laissent des cicatrices blanchâtres.

a-3-L'"ostéochondrite syphilitique" se constitue en fin de grossesse ou lors des trois premiers mois de la vie. Elle siège le plus souvent au niveau du coude de façon bilatérale et symétrique. Au début, l'enfant pleure lorsqu'on le déplace puis apparaît le stade d'impotence douloureuse, bras collé au corps, avant-bras fléchi et main tombante. Il s'agit en réalité d'une pseudo-paralysie puisque si l'on écarte le bras de l'enfant, celui-ci pleure et reprend spontanément sa position initiale.

La radiographie permet le diagnostic. Parfois, elle met en évidence également une périostite ou une ostéomyélite.

a-4-Le "coryza précoce" du nouveau-né est le symptôme le plus fréquent de la syphilis du nouveau-né. Il apparaît entre le 15<sup>e</sup> jour et le 3<sup>e</sup> mois. C'est un écoulement nasal bilatéral, séro-purulent, parfois hémorragique qui obstrue les narines et parfois se dessèche, formant des croûtes brunâtres adhérentes. Cet encombrement nasal gêne la tétée. La peau du pourtour des narines est rouge, tuméfiée et abrasée. Ce coryza résiste aux traitements habituels et ne cède qu'au traitement anti-syphilitique.

a-5-Autres symptômes. Un ictère néonatal précoce, un syndrome hémorragique, un gros foie et une grosse rate, des oedèmes voire une ascite signent l'atteinte hépatique. D'autres viscères peuvent être atteints adénopathies diffuses, orchite ou ovarite, méningite latente, anémie, protéinurie, syndrome néphrotique etc.

#### b-Diagnostic

Le diagnostic repose sur la biologie.

##### b-1-Biologie de la syphilis congénitale précoce

##### ➤ Les tests sérologiques:

- Les tests sont simplifiés et codifiés, ils sont constitués de deux types:
  - Les tests utilisant les antigènes (Ag) non tréponémiques (trep) :  
C'est le V.D.R.L. (Venereal Disease Research Laboratory)
  - Les tests utilisant les Ag tréponémique, il s'agit du TPHA (Treponema Pallidum Haemagglutination treponemal antibody absorptio test)

- La recherche des Ig M spécifiques utilise 2 tests : Le FTA ABS 19s IgM et IgM SPHA (Solid PhaseHaemagglutination Assay)
- Ainsi, 4 tests : VDRL, TPHA, FTA ABS, et IgM SPHA sont suffisants pour faire face à toutes les situations cliniques.
- Les tests serologiques du nouveau né **doivent** être réalisés parallèlement à **ceux de la mère**, et les résultats interprétés par rapport aux taux maternel.
- Interprétations des tests: différentes situations peuvent être observées
  - \* ***Le nouveau-né est indemne de SC***, il y a un passage des Ac maternels:
    - le VDRL est positif, et devient négatif en 3 à 7 mois
    - le FTA Abs est positif et devient négatif en 6 mois
    - la recherche des IgM est négative

\* ***Le nouveau-né est atteint de SC :***

Le VDRL est positif et le titre est supérieur à 4 fois le titre de la mère.

Dans le cas où le VDRL est négatif, c'est un taux faussement négatif car la contamination du fœtus est tardive, il faut refaire le test. Les IgM sont positives,

\* ***On peut avoir des réactions faussement négatives et positives avec les IgM :***

- pour les réactions faussement négatives : le taux des IgG inhibe les IgM du fœtus
- Pour les réactions faussement positives : le fœtus est atteint mais guéri in utéro par le traitement maternel reçu.

- Les réactions sérologiques dans le LCR:
  - La recherche des IgM dans le LCR est la seule méthode valable.
  - Si le VDRL est positif dans le LCR, il s'agit, soit d'une Neurosyphilis soit d'un transfert passif d'AC à travers les plexus choroïdes.

➤ La recherche du tréponème pâle

Elle constitue le ***diagnostic de certitude*** ; la recherche se fait au niveau :

- du liquide des lésions cutanées (bulles palmo plantaires )
- du liquide de l'écoulement nasal, et du LCR

➤ L'hémogramme

Peut mettre en évidence : une anémie, une hyperleucocytose, et/ ou une thrombopénie

- Les taux de bilirubine et de transaminase qui sont augmentées
- Examen du LCR :

On peut trouver une hypercellularité en cas d'atteinte neurologique, mais si le LCR est normal cela n'élimine pas une neurosyphilis.

➤ Autres tests du diagnostic de la S.C

- Recherche des IgM dans le sang du cordon, mais il existe des faux (+) et des faux (-)
- Etude de la PCR dans le sérum et le LCR.
- Etude de la réaction de Western Blott dans le sérum, et le LCR.

*b-2-Diagnostic de la syphilis congénitale précoce*

La syphilis congénitale a été classée en trois catégories (CDC d'Atlanta)

➤ La S.C confirmée

Par l'identification du tréponème pâle.

➤ Une compatibilité certaine quand une des anomalies suivantes existe :

- Une sérologie de la syphilis positive (tests tréponémiques et non tréponémiques )
- Le nouveau-né de mère ayant une syphilis insuffisamment traitée pendant la grossesse, et le nouveau-né ayant des tests tréponémiques et non tréponémiques positifs.
- Le VDRL positif dans le LCR du nouveau-né.
- Une sérologie de la syphilis positive en présence d'un signe suivant chez l'enfant : une rhinite, une ostéite, une périostite, une ostéochondrite, une ascite, des lésions cutanéomuqueuses, une hépatite, une hépatosplénomégalie, une splénomégalie, une néphrite, un syndrome néphrotique, une anémie hémolytique
- L'ascension de 4 fois le VDRL à trois mois d'intervalle avec un TPHA positif ou un FTA ABS positif.
- L'absence de négativation des tests tréponémiques et non tréponémiques au 6ème mois

➤ Diagnostic de SC improbable

- La négativité de la sérologie syphilitique.
- La négativité des tests tréponémiques en 6 mois.

- L'absence des signes chez le nouveau-né de mère traitée pendant la grossesse.
- Chez la mère, un titre de VDRL diminué 4 fois.
- Chez le nouveau-né, le titre du VDRL est inférieur à 4 fois le VDRL de la mère.

*c-Evolution sous traitement*

➤ Evolution clinique et radiologique :

Sous traitement, les lésions cutanées desquament ou se dessèchent pour disparaître en 8 à 10 jours. Quant aux lésions osseuses, elles mettent plusieurs semaines pour guérir sans séquelles.

Dans les formes polyviscérales, la mortalité est lourde et dépasse 50%.

➤ Evolution sérologique

- Chez le nouveau-né

Le suivi sérologique est difficilement assuré (26% aux USA)

Le VDRL quantitatif est fiable: Le titre doit diminuer de 4fois 3 mois après le traitement et de 8 fois 6 mois après le traitement. Le Suivi sérologique se fera à 3, 6 et 12 mois. Un nouveau traitement sera instauré s'il n'y a pas de diminution de 4 fois le taux du VDRL ou si le VDRL augmente plus de 4 fois.

La sérologie d'un enfant traité après 5 mois de vie restera positive.

- Chez la mère

Suivi de la sérologie tous les 3 mois, puis 6 et 9 mois durant 2 ans.

## **B-Dermatoses d'origine viral**

### **Herpès néonatal [12,23,26,29]**



**Fig.14** : herpès néonatale.

#### *a-Définition*

L'herpès néonatal est rare (environ 20 cas par an en France) mais grave du fait des complications neurologiques et viscérales possibles. La contamination, due à herpès simplex virus 2 (HSV 2) dans deux tiers des cas, est le plus souvent liée à un contact direct avec les muqueuses maternelles lors de l'accouchement. Le risque est plus élevé en cas de primo-infection maternelle, symptomatique ou non, dans le mois qui précède l'accouchement. La contamination foetale peut plus rarement être due à une transmission transplacentaire du virus au cours d'une primo-infection maternelle avec virémie, ou à une transmission postnatale, parfois nosocomiale.

Dans deux tiers des cas d'herpès néonatal, aucune notion d'infection herpétique génitale maternelle n'est retrouvée : cela est probablement lié à la fréquence des récurrences virales asymptomatiques.

*b-Clinique*

Les signes cutanés apparaissent à partir du 5<sup>e</sup> jour de vie, il s'agit de vésicules ou de pustules regroupées en bouquet ou des bulles. Les signes extracutanés doivent être recherchés activement car ils conditionnent le pronostic : signes neurologiques (méningo-encéphalite), ophtalmologiques (kératoconjonctivite) et hépatiques. Les formes cutanéomuqueuses pures ont un pronostic favorable.

*c-Diagnostic*

Le diagnostic est confirmé par la recherche d'antigènes d'HSV par immunofluorescence sur les prélèvements cutanés (réponse en quelques heures) et par culture virale. Les sérologies n'ont pas d'intérêt. Des prélèvements viraux ophtalmologiques et pharyngés sont réalisés systématiquement à 48 et 72 heures.

## DB NON INFECTIEUSE

### A-Dermatoses bulleuses auto-immunes

#### A -1-DB constitutionnelles

##### *1-Pemphigoïde gestationis néonatale* [22,24,34,44]



**Fig.15** : Pemphigoïde gestationis néonatale

#### a-définition

Pemphigoïde gestationis néonatale est due au passage transplacentaire des anticorps maternels. Affection peut être évidente à la naissance ou survenir dans les heures suivantes.

### b-La clinique

Elle se manifeste par des papules érythémateuses des vésicules et des bulles pouvant atteindre plusieurs centimètres de diamètre parfois groupées de manière herpétiforme .le tronc la tête les membres peuvent être atteints.

### c- Le diagnostic (+)

Le diagnostic est suggère par la notion de Pemphigoïde gestationis maternelle et repose sur l histologie en bordure de bulle celle-ci montre que la bulle siège de nombreux polynucléaires éosinophiles est située au niveau de la jonction démo épidermique et qu'Un infiltrat perivascularaire comprenant également nombreux polynucléaire éosinophiles accompagne immunofluorescence directe décentre la présence dépôt de c3 en bande et parfois d IgG le long de la jonction démo épidermiques. Le Pemphigoïde factor peut être identifie dans le sérum du nouveau né par immunofluorescence indirecte.

On peut en rapprocher le pemphigus néonatal chez des nourrissons dont la mère a un pemphigus connu mais parfois en rémission pendant la grossesse ;le diagnostic est aisément évoqué dans le contexte et affirme sur immunofluorescence directe et la présence en immunofluorescence indirecte d IgG maternels transfères passivement dont la disparition accompagne la guérison spontanée en quelques semaines. Une régression spontanée est en général observée au cours du premier mois de vie .

2-Erythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse (EICB)[7,54,76]



**Fig.16** : Erythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse

a-Définition

C'est une affection de transmission autosomique dominante.

b-La clinique

Elle se manifestant souvent dans la période néonatale par un érythème suintant, les couches superficielles de l'épiderme étant décollées par le traumatisme de l'accouchement. Les bulles de 0,5 à 1 cm ou 2 cm de diamètre, superficielles, parfois inflammatoires sur un fond d'érythème généralisé, apparaissent ultérieurement au niveau des zones de frottement. L'évolution se fait vers l'apparition d'une hyperkératose devenant souvent importante, épaisse et striée, malodorante, accentuée au niveau des plis de flexion, des mains et des pieds.

c-Diagnostic (+)

Repose *sur* l'histologie qui montre une hyperkératose importante, une couche granuleuse épaissie, une vacuolisation des cellules de la couche basale de l'épiderme (hyperkératose acantholytique) du naevus épidermique linéaire qui pourrait représenter une forme localisée d'EICB, et dont les sujets atteints risquent d'avoir des enfants ayant une EICB

d- Evolution

Une amélioration est parfois nette sur l'hyperkératose, mais avec souvent parallèlement une aggravation de la fragilité cutanée, habituellement mal supportée.

Un dépistage anténatal avec fœtoscopie, biopsie in utero et analyse histologique et ultra structurale est également possible lorsqu'un enfant est déjà atteint dans la famille.

### 3-L'incontinentia pigmenti [9]

Transmission dominante liée à l'X

Le stade bulleux de l'incontinentia pigmenti (IP) est souvent présent dès la naissance ou dans la première semaine de vie. Les bulles sont disposées linéairement au niveau des membres, ou généralisées. Elles sont concomitantes ou précèdent des nodules ou des plaques érythémateuses au niveau des membres et du tronc. Elles précèdent les lésions verruqueuses et les lésions pigmentaires séquellaires. Elles peuvent continuer à se développer pendant quelques jours, voire jusqu'à l'âge de 2 mois. Elles sont associées à des altérations des phanères, des atteintes oculaires et nerveuse, et un retard staturo-pondéral.



**Fig.17** : L'incontinentia pigmenti stade bulleux

Une éosinophilie sanguine, parfois supérieure à 50 p. 100, est un bon élément diagnostique. La biopsie d'une lésion bulleuse démontre son siège sous-corné et son contenu fait de très nombreux polynucléaires éosinophiles. Il s'agit

classiquement d'un enfant de sexe féminin, présentant des antécédents maternels (IP2/Xq 28) ou non (forme sporadique, IP1/Xp 11.21). Parmi les observations rapportées chez des sujets de sexe masculin souvent létales, beaucoup sont discutables, mais dans les cas authentiques d'incontinentia pigmenti de type II, le caryotype est parfois anormal (47, XXY) et doit donc être systématique chez tout enfant de sexe masculin supposé atteint d'IP.

#### 4-Poikilodermie de Kindler

C'est une atteinte rare, de transmission autosomale dominante ou autosomale récessive, selon les observations.

Elle se caractérise par l'apparition de bulles aux extrémités, parfois dès la naissance, une photosensibilité et une évolution progressive vers une poikilodermie généralisée, avec atrophie cutanée, associée ou non à des syndactylies. Histologiquement, la jonction dermo-épidermique est le siège de bulles et de fentes. L'ultrastructure est caractéristique : elle montre une reduplication de la lamina densa et sa destruction dans les zones des fentes. L'absence de mutation du gène codant pour le collagène de type VII (COL7A1) en fait une entité autonome par rapport aux EBD.

#### 5-Acrodermatite entéropathique [33,64]

L'association à une diarrhée intermittente doit faire évoquer une acrodermatite entéropathique, de transmission autosomique récessive, elle peut débuter peu de jours après la naissance, en l'absence d'allaitement maternel. Les lésions vésiculo-bulleuses sont disposées symétriquement sur les extrémités et les régions péri-orificielles, et évoluent vers la formation de plaques érythémato-

squameuses, psoriasiformes, vernissées, chroniques , une alopecie est fréquente, partielle ou totale. Le diagnostic, évoqué sur l'association à une diarrhée intermittente et un retard de développement, est affirmé sur l'hypozincémie et conduit à une amélioration rapide par supplémentation en zinc.

Ce tableau clinique a été rapporté au cours d'autres anomalies nutritionnelles ou métaboliques : carence en vitamines du groupe B (B1, B2, B6, biotinebiotine) acidémies méthylmalonique et propionique Au cours de telles affections, la symptomatologie cutanée peut être primitive, en rapport direct avec le déficit enzymatique, ou secondaire, iatrogène comme l'évoquent des observations semblables attribuées à un déficit en isoleucine au cours de régimes institués chez des nouveau-nés atteints de la maladie « du sirop d'érable »



**Fig .18** : Acrodermatite entéropathique

### 6-Porphyririe érythropoïétique congénitale

L'association de bulles néonatales à une photosensibilité, parfois révélée par une photothérapie, et à une coloration rouge des langes doit faire évoquer une porphyrie. La porphyrie érythropoïétique congénitale (maladie de Günther), de transmission autosomique récessive par défaut de l'uroporphyrinogène III-synthétase, peut se révéler dès la naissance. Alors qu'il existe une anémie hémolytique, le diagnostic est affirmé sur la présence de quantités anormalement élevées d'uroporphyrines I dans les urines et sur la fluorescence, en lumière de Wood, des hématies et des érythroblastes médullaires.

On peut en rapprocher les éruptions bulleuses survenues chez des nouveau-nés traités par photothérapie alors qu'ils avaient une porphyrinémie transitoire au cours d'une anémie hémolytique, sans déficit enzymatique du métabolisme des porphyrines.



**Fig.19** : maladie de Gunther

## **A-2-Épidermolyses bulleuses héréditaires**

### ➤ Définition [76]

Les épidermolyses bulleuses (EB) héréditaires sont des génodermatoses transmises sur le mode autosomique dominant ou récessif, affectant la cohésion dermoépidermique, aboutissant ainsi à la formation des bulles et érosions cutanées et muqueuses.

On distingue trois types d'EB selon le niveau de clivage dermoépidermique :

- les EB épidermolytiques ou simples (EBS), où le clivage est intraépidermique au niveau de la couche basale épidermique.
- les EB jonctionnelles (EBJ) où le clivage se situe au niveau de la membrane basale (MB) elle-même.
- les EB dermolytiques ou dystrophiques (EBD) où le clivage se situe sous la MB (au niveau des fibrilles d'ancrage du derme superficiel).
- Comme nous le verrons précisément plus loin, chacun de ces trois groupes d'EB comprend plusieurs formes de la maladie qui se distinguent par des critères cliniques et génétiques (mode de transmission, gène muté).

### ➤ Épidémiologie

La prévalence et l'incidence de ces maladies rares sont mal déterminées. Quelques chiffres sont cependant disponibles : en Irlande du Nord, <sup>[46]</sup> l'incidence serait de 1,4/10<sup>6</sup>/an et la prévalence de 32/10<sup>6</sup>. En Écosse, la prévalence serait plus importante, de 49/10<sup>6</sup>. 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 ne sait pas si ces chiffres diffèrent selon l'ethnie.

➤ Classification des épidermolyses bulleuses (Tableau 1)[45,38]

| Tableau 1 Classification des épidermolyses bulleuses (EB) <sup>23</sup> . |              |                                              |                        |                         |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Type d'EB                                                                 | Transmission | Protéine                                     | Gène                   | Chromosome              |
| <b>EBS</b>                                                                |              |                                              |                        |                         |
| * Formes localisées                                                       |              |                                              |                        |                         |
| -EBS localisée mains et pieds                                             | AD           | K5, K14                                      | KRT5, KRT14            | 12q11-q13, 17q12-q21    |
| <b>Weber-Cockayne</b>                                                     |              |                                              |                        |                         |
| * Formes généralisées                                                     |              |                                              |                        |                         |
| -EBS généralisée <b>Koebner</b>                                           | AD           | K5, K14                                      |                        |                         |
| -EBS herpétiforme <b>Dowling-Meara</b>                                    | AD           | idem                                         |                        |                         |
| -EBS avec pigmentation mouchetée                                          | AD           |                                              |                        |                         |
| -EBS avec <b>dystrophie musculaire</b>                                    | AD<br>AR     | K5<br>Plectine                               | PLEC1                  | 8q24                    |
| -EBS superficielle                                                        | AD           | ?                                            |                        |                         |
| <b>EBJ</b>                                                                |              |                                              |                        |                         |
| * Formes généralisées                                                     |              |                                              |                        |                         |
| - <b>Herlitz</b>                                                          | AR           | Laminine 5                                   | LAMA3, LAMB3,<br>LAMC2 | 18q11.2, 1q32, 1q25-q31 |
| - <b>Non-Herlitz (GABEB)</b>                                              | AR           | BP180,<br>Laminine 5                         | BPAG2, LAMB3           | 10q24.3, 1q32           |
| - <b>Avec atrophie pylorique</b>                                          | AR           | Intégrine<br>α6β4                            | ITGA6, ITGB4           | 17q25, 2q24-q31         |
| * Formes localisées                                                       |              |                                              |                        |                         |
| -Inversée                                                                 | AR           |                                              |                        |                         |
| -Acrale                                                                   | AR           | Laminine 5                                   |                        |                         |
| -Début tardif                                                             | AR           |                                              |                        |                         |
| <b>EBD</b>                                                                |              |                                              |                        |                         |
| * Formes généralisées                                                     |              |                                              |                        |                         |
| ** Récessives                                                             | AR           | Collagène VII<br>pour tous les<br>sous-types | COL7A1                 | 3p21.1                  |
| - <b>Hallopeau-Siemens</b>                                                |              |                                              |                        |                         |
| - <b>Non-Hallopeau-Siemens</b>                                            |              |                                              |                        |                         |
| ** Dominantes                                                             | AD           |                                              |                        |                         |
| - <b>EBD dominantes</b>                                                   |              |                                              |                        |                         |
| -EB transitoire du nouveau-né                                             |              |                                              |                        |                         |
| * Formes localisées                                                       |              |                                              |                        |                         |
| -Inversée                                                                 | AR           |                                              |                        |                         |
| -Acrale                                                                   | AR           |                                              |                        |                         |
| -Prétibiale                                                               | AD           |                                              |                        |                         |
| -Centripète                                                               | AD           |                                              |                        |                         |

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; XR : récessif lié à l'X. EBS : épidermolyse bulleuse simple ; EBJ : épidermolyse bulleuse jonctionnelle ; EBD : épidermolyse bulleuse dystrophique ; EBDR : épidermolyse bulleuse dystrophique récessive ; Ac : anticorps ; MB : membrane basale ; GABEB : EB généralisée bénigne atrophique.  
Les sous-types les plus fréquents sont en gras.

**Tableau 1** : classification des épidermolyse bulleuse

Nous prendrons comme référence la classification proposée par le National Epidermolysis Bullosa Registry en 1991, révisée en 2000, essentiellement basée sur des critères cliniques (morphologie et distribution des lésions). Dans un esprit de synthèse, nous avons indiqué pour chaque type et sous-type d'EB le mode de transmission génétique, la protéine déficiente, le gène atteint et sa localisation chromosomique. Cette classification distingue, comme nous l'avons déjà vu, trois types d'EB selon le niveau du décollement dermoépidermique : les EBS (décollement intraépidermique au niveau de la couche basale de l'épiderme), les EBJ (décollement au sein même de la MB) et les EBD (décollement juste en dessous de la MB, au niveau des fibrilles d'ancrage du derme papillaire). Certains sous-types sont fréquents, d'autres sont exceptionnels.

Pour certains, il existe quatre types d'EB, un sous-type appelé EB «hémidesmosomale » comprenant l'EB avec dystrophie musculaire (plectine), la GABEB (BP180) et l'EB avec atrésie pylorique (intégrine  $\alpha 6\beta 4$ ) étant individualisées.

➤ *Les caractéristiques ultra structurales*

Le tableau 2 résume les caractéristiques ultra structurales des principaux types d'EB et leurs principaux sous-types.

| Tableau 2 Caractéristiques ultrastructurales des principaux types d'épidermolyse bulleuse. |                                                               |                                                                                                                                       |                      |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Type d'EB                                                                                  | Niveau du décollement en microscopie optique                  | Niveau du décollement en microscopie électronique, anomalies associées                                                                | Ac anti-BP230        | Ac anticollagène IV  |
| EBS                                                                                        | Suprabasal                                                    | Couche basale des kératinocytes, entre la MB et le noyau                                                                              | Plancher de la bulle | Plancher de la bulle |
| 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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>Fibrilles d'ancrage absentes                                                                                  | Toit de la bulle     | Toit de la bulle     |
| EBDR mitis                                                                                 | Sous-épidermique + /- aspect cicatriciel du derme             | Sous la lamina densa<br>Fibrilles d'ancrage absentes ou réduites                                                                      | Toit de la bulle     | Toit de la bulle     |

EBS : épidermolyse bulleuse simple ; EBJ : épidermolyse bulleuse jonctionnelle ; EBD : épidermolyse bulleuse dystrophique ; EBDR : épidermolyse bulleuse dystrophique récessive ; Ac : anticorps ; MB : membrane basale.

**Tableau2** : les caractéristiques ultra structurales des principaux types d'EB et leurs principaux sous-types.

Des analyses immunohistochimiques plus complètes sur biopsies congelées permettent de donner plus de renseignements sur le défaut moléculaire, notamment dans le cas des EBJ et des EBD.

- Dans le groupe des EBJ, l'emploi d'un anticorps antilaminine 5 comme le GB3 permet d'avancer dans la recherche du sous-type. Le GB3 reconnaît la chaîne  $\gamma 2$  de la laminine 5. Un déficit en chaîne  $\alpha 3$  ou  $\beta 3$ , comme cela est le cas dans la plupart des formes Herlitz, déstabilise les hétérodimères de laminine 5 et cache ainsi l'épitope reconnu par le GB3, rendant le marquage très faible ou nul dans cette forme. Le développement d'anticorps plus spécifiques de chacune des trois chaînes de laminine (SE85 pour la chaîne  $\alpha 3$ , K140 pour la chaîne  $\beta 3$  et SE144 pour la chaîne  $\gamma 2$ ) permet de s'orienter sur celle qui porte la mutation. Dans le sous-type EBJ avec atrésie pylorique, le marquage par le GB3 est normal ; en revanche, l'utilisation d'un anticorps dirigé contre l'une des deux sous-unités de l'intégrine  $\alpha 6\beta 4$  montre un marquage faible, voire nul, selon le type de mutation. Dans la forme GABEB, le gène muté étant le plus souvent celui codant pour la BP180, le marquage avec un anticorps anti-BP180 sera faible ou nul, alors qu'il sera normal avec le GB3. Cependant, quelques patients atteints de GABEB ont un déficit en laminine 5 et non en BP180, expliquant un marquage antilaminine 5 réduit et un marquage anti-BP180 normal dans ce cas. Notons que d'autres anticorps antilaminine 5 existent, comme par exemple le 19-DEJ-1, dont la sensibilité est plus grande que le GB3, mais dont la spécificité est en revanche plus faible. L'emploi des deux anticorps est donc souhaitable dans les cas diagnostiques difficiles.

• 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, comme nous l'avons vu, entre les formes dominantes et les formes récessives. Un des anticorps anticollagène VII les plus utilisés est le LH7.2, reconnaissant la portion N-terminale du collagène VII. 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'EB transitoire du nouveau-né, l'immunohistochimie avec l'anticorps LH7.2 révèle un marquage granuleux intraépidermique particulier, correspondant aux constatations de la ME. Après résolution de la maladie, le marquage redevient linéaire le long de la MB, comme sur une peau normale.

*1- Épidermolyses bulleuses simples[40]*

*a-Épidermolyse bulleuse simple Weber-Cockayne*



**Fig. 20** : atteinte de paume+plante EBS weber cockayne

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

La maladie est relativement peu invalidante bénigne mais gênante par son caractère récidivante handicapante par la gêne à la marche qu'elle entraîne, on note parfois une disparition complète des lésions à l'âge adulte.

b-Épidermolyse bulleuse simple Koebner



**Fig.21** : bulles extrémités tronc membres EBS Koebner

Elle commence à la naissance ou dans la première année. Les bulles touchent les extrémités mais aussi le reste du tégument (cou, dos, jambes...). Elle sont tendues, à liquide clair ou hémorragique et de taille variable. La chaleur, l'humidité, la transpiration, les bains chauds et les boissons chaudes favorisent leur apparition. La cicatrisation se fait ad integrum comme dans la forme de Weber-Cockayne. L'atteinte des ongles est exceptionnelle. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse, dentaire ou du scalp. Une keratodermie palmoplantaire modérée est commune, probablement réactionnelle et constituant un moyen de protection de l'épiderme contre sa fragilité sous-jacente. des anomalies des yeux, en particulier une grande myopie, ont été décrites. Les atteintes oculaires spécifique de cette dermatose bulleuse, comme pour les autres sous-types d'EBS, sont assez rarement constatées. Il a été rapporté un cas d'érosions cornéennes récidivantes.

c-Épidermolyse bulleuse simple Dowling-Meara ou épidermolyse bulleuse herpétiforme



**Fig.22** : Épidermolyse bulleuse simple Dowling-Meara

C'est le sous-type d'EBS le plus grave et le plus douloureux. Son mode de transmission est autosomique dominant mais d'après les données de la littérature, la moitié des cas sporadiques. 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. Les lésions cutanées se groupent parfois selon un aspect rappelant la dermatite herpétiforme et ont souvent une aréole inflammatoire circonscrite. Les plis et le menton sont des sites topographiques de prédilection. La présence de grains de milium est possible, mais il n'y a pas d'atrophie cutanée ni de tissu de granulation. La pigmentation post inflammatoire est fréquente. Les dents sont normales. En revanche, il existe une atteinte unguéale, spécifique (perte de l'ongle par décollement bulleux puis repousse normale) ou non (onychodystrophie par traumatismes répétés ou inflammation chronique). Une KPP douloureuse avec parfois cals plantaires se développe plus tard. L'atteinte oculaire est le plus souvent n'est retrouvée que pour les autres sous-types d'EBS, avec possibilité de blépharite, de bulles palpébrale, mais encore une fois, l'évolution ne se fait ni vers la baisse d'acuité visuelle, ni vers des cicatrises séquellaires. La maladie a tendance de s'atténuer avec l'âge.

#### d-Épidermolyse bulleuse simple avec pigmentation mouchetée

Décrite en 1979, cette entité n'a été rapportée que dans quelques familles. Elle associe les caractéristiques cliniques suivantes : fragilité cutanée, hyperpigmentation maculeuse diffuse, KPP et dystrophie unguéale. 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. La cicatrisation se fait en général sans atrophie ni séquelle dystrophique et les grains de milium sont rares. La fragilité cutanée s'améliore avec l'âge et peut même disparaître chez l'adulte. L'atteinte de la muqueuse orale est présente dans la période périnatale et des caries dentaires sont possibles. L'hyperpigmentation diffuse résulte de la coalescence de petites macules pigmentées mesurant 2 à 5 mm, prédomine sur le tronc, l'abdomen et la portion proximale des membres et donne à la peau un aspect sale. Elle apparaît progressivement dès les premiers mois de vie et peut régresser chez l'adulte. Elle peut également s'associer à des macules hypopigmentées, donnant alors un aspect poïkilodermique. Histologiquement, elle correspond à une accumulation de mélanine dans les kératinocytes basaux associée à des dépôts dans les macrophages du derme superficiel. Dans un cas, a même été décrit une phagocytose des mélanosomes par les cellules de Schwann. La dystrophie unguéale n'est pas constante et se présente comme des remaniements non spécifiques à type d'onycholyse et d'épaississement unguéal. Le principal diagnostic différentiel de cette forme d'EBS est la poïkilodermie de Theresa Kindler.

#### e-Épidermolyse bulleuse simple avec dystrophie musculaire

Elle est liée à un déficit en plectine, protéine de la plaque hémidesmosomale 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 buccales avec caries dentaires et des déformations unguéales sont fréquentes. Il peut

exister une alopécie cicatricielle. Une KPP est possible. 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. D'autres anomalies, inconstantes, sont décrites : sténose urétrale, anémie, complications respiratoires, palmure laryngée.

f-Épidermolyse bulleuse simple superficielle

Cette variété d'EBS, de transmission autosomique dominant.

Ayant pour principal diagnostic différentiel le *peeling skin syndrome*, 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.

Formes exceptionnelles Décrites dans quelques familles uniquement, leur existence au sein des EB, initialement proposée dans la classification de 1991, a été secondairement récusée **en 2000**

g-Syndrome de Kallin.[85]

Rapporté chez deux sœurs en Suède, il débute dans la première année de vie. Les lésions touchent les mains et les pieds et s'accompagnent de dystrophie unguéale, d'alopécie avec cheveux fragiles et d'hypodontie ou anodontie.

h-EBS Ognja [82,86]

Elle a été décrite au début des années 1970 en Norvège. Elle est génétiquement liée au locus de la transaminase glutamate-pyruvate érythrocytaire sur le chromosome 8, proche du locus du gène de la plectine. Cliniquement, cette forme d'EBS se manifeste à la naissance par des bulles palmoplantaires essentiellement saisonnières et une tendance aux contusions et une onychogryphose des gros orteils.

i-EBS Mendes Da Costa

De transmission récessive liée à l'X, elle se manifeste dès la naissance par des bulles prédominant aux extrémités, évoluant vers des cicatrices atrophiques et une hyperpigmentation réticulée. Il n'y a pas d'atteinte unguéale mais une alopécie. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse. Une microcéphalie est possible.

j-Pronostic

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

2- Épidermolyses bulleuses jonctionnelles



**Fig.23 : EBJ**

a- Forme Herlitz



**Fig.24 EBJ 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 qui survivent (environ 10 %), les lésions cutanées évoluent vers des cicatrices atrophiques et un aspect végétant et granulomateux caractéristique, prédominant autour du nez et de la bouche mais pouvant aussi toucher la muqueuse oculaire et le larynx. Il n'y a, en revanche, pas de trouble pigmentaire ni de grain de milium. 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. L'émail dentaire est hypoplasique avec des ponctuations et les caries sont fréquentes. Il peut exister une alopécie cicatricielle. Il n'y a pas de KPP.

b-Épidermolyse bulleuse jonctionnelle généralisée non-Herlitz ou épidermolyse bulleuse généralisée bénigne atrophique (GABEB)

En rapport avec une mutation du gène de la BP180 (les formes secondaires à une anomalie de la laminine 5 sont exceptionnelles), elle se manifeste dès la naissance par des bulles généralisées qui s'améliorent avec l'âge en évoluant vers des cicatrices atrophiques et des troubles pigmentaires. De véritables naevus mélanocytaires peuvent se développer sur des cicatrices de bulles. Il n'y a pas de

grains de milium ni de lésions granulomateuses exubérantes. 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. Une alopecie apparaissant à la deuxième décennie est fréquente, les ongles sont anonychiques et les dents présentent des anomalies de l'émail et des caries.

#### c-Épidermolyse bulleuse jonctionnelle avec atrésie pylorique

Elle se présente par des lésions aussi graves que la forme Herlitz, auxquelles s'associe une atrésie du pylore qui en fait 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. C'est pourquoi certains en font une EB hémidesmosomale et non une véritable EBJ, comme nous l'avons vu plus haut dans la classification. Un hydramnios, une malposition du gros orteil, une aplasie cutanée et une dilatation gastrique sont des signes évocateurs détectables en échographie anténatale. 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 par ailleurs, la majorité des enfants décédant avant l'âge de 1 an des surinfections cutanées et des complications viscérales de la maladie.



**Fig.25** Épidermolyse bulleuse héréditaire  
(de type jonctionnelle non Herlitz).

d- Épidermolyse bulleuse jonctionnelle inversée

Elle est caractérisée par la présence de bulles et érosions dans les plis (axillaires, inguinaux), apparaissant à la naissance ou un peu plus tard. Elles évoluent vers des cicatrices atrophiques sans grains de milium, trouble pigmentaire ou tissu de granulation. Le cuir chevelu est normal. Les ongles sont dystrophiques ou absents et les dents dysplasiques. L'atteinte de la muqueuse buccale est fréquente, celle du tractus digestif beaucoup plus rare. Il n'y a pas de retard staturo-pondéral.

e- Épidermolyse bulleuse jonctionnelle acrale

Les lésions bulloérosives prédominent aux extrémités et dans la région pré tibiale. Elles évoluent vers des cicatrices atrophiques sans grains de milium ni trouble pigmentaire ni tissu de granulation. Les ongles sont absents et l'émail dentaire hypoplasique. Les cheveux sont normaux. L'atteinte des muqueuses buccale et nasale est habituelle.

f-Épidermolyse bulleuse jonctionnelle 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 et des contractures digitales peuvent apparaître. Les ongles sont dystrophiques ou absents et l'émail dentaire est hypoplasique. Les cheveux sont normaux. L'atteinte de la muqueuse buccale est fréquente. Une hypoacousie est souvent notée.

g-Pronostic

Il est généralement catastrophique pour la forme Herlitz et la forme avec atrésie pylorique, le décès survenant en quelques mois généralement. Cependant, certaines formes avec atrésie pylorique, particulière sur le plan génétique, s'améliorent avec l'âge. Dans la GABEB et les formes localisées, il est nettement meilleur mais nécessite comme nous le reverrons des soins cutanés lourds et une prise en charge multidisciplinaire.

3-Épidermolyses bulleuses dystrophiques [17,43,84,88]

a-Épidermolyse bulleuse dystrophique récessive

a-1-Épidermolyse bulleuse dystrophique récessive Hallopeau-Siemens

C'est la forme d'EBD la plus grave. La fragilité cutanée est extrême. Elle se manifeste dès la naissance par des bulles et érosions diffuses, souvent hémorragiques, touchant tout le tégument, évoluant vers des cicatrices dystrophiques et des grains de milium, mais sans trouble pigmentaire ni lésion granulomateuse. Il existe une alopécie cicatricielle et les ongles sont absents.

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, la cicatrisation des érosions conduisant à une microstomie et une ankyloglossie. Il existe fréquemment une atteinte œsophagienne haute caractérisée par des sténoses étagées de l'œsophage cervical (signaler au radiologue que l'on recherche une atteinte très proximale), ainsi qu'une atteinte anale. L'atteinte de la muqueuse oculaire se complique de panus conjonctivaux, de kératites et d'ulcérations cornéennes. Les érosions cutanées chroniques se compliquent de surinfections, et, à long terme, des carcinomes épidermoïdes cutanés peuvent apparaître. Ces carcinomes épidermoïdes surviennent souvent chez l'adulte jeune et siègent préférentiellement aux extrémités, sur des hyperkératoses chroniques du dos des mains et des pieds. Ils sont histologiquement souvent très bien différenciés. On estime que la survenue d'un carcinome épidermoïde menace un patient atteint d'EBD récessive (EBDR) sur deux à l'âge de 40 ans. Le pronostic vital est engagé à 5 ans dans la plupart des cas car, malgré leur bonne différenciation histologique, ces carcinomes épidermoïdes métastasent facilement. Il est possible que, dans ce contexte très particulier d'EB, l'extrême fragilité de la MB facilite l'agressivité et le potentiel métastatique de la tumeur.

Ces complications peuvent être favorisées par des anomalies immunitaires telles qu'une diminution des lymphocytes T helper CD4<sup>+</sup>, des cellules *natural killer* (NK) et des récepteurs à l'interleukine 2, démontrées chez ces patients, comme dans d'autres sous-types sévères d'EB.

Les restrictions alimentaires dues à l'atteinte 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, rendant souvent nécessaire la pose d'une gastrostomie dans l'enfance, avant que ne s'installe un retard de croissance trop difficile à corriger.

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. Elle doit être régulièrement recherchée par une échographie hépatorénale (hépatomégalie, gros reins) et un dosage de la protéinurie des 24 heures. Nous avons également pu observer le développement de maladies de Berger sévères nécessitant des dialyses chez quelques-uns de nos patients (données non publiées).

a-2-Épidermolyse bulleuse dystrophique récessive non-Hallopeau-Siemens (anciennement MITIS)

Sur le plan cutané, elle se manifeste par des lésions bullo -érosives diffuses dès la naissance, évoluant vers des cicatrices dystrophiques mais il n'y a pas de contractures ni de syndactylies. Il n'y a pas ou peu d'atteinte buccale et l'œsophage est intact. Il n'y a donc pas de retard staturo-pondéral et pas d'anémie.

En pratique, tous les stades de gravité existent entre la forme d'Hallopeau-Siemens et les formes les plus mineures, marquées par des atteintes cutanées et œsophagiennes plus ou moins prononcées, retentissant plus ou moins sur la croissance staturo-pondérale.

#### b-Épidermolyse bulleuse dystrophique dominante

Elle ressemble phénotypiquement à la forme précédente. Les cicatrices dystrophiques sont d'aspect typiquement quadrangulaire et limitées aux zones de traumatismes (mains, coudes, genoux, pieds), sans syndactylies. Elles sont très érythémateuses dans l'enfance, puis pâlisent avec l'âge. La fragilité cutanée diminue également avec l'âge. Il n'y a en général pas d'atteinte buccale mais une atteinte œsophagienne est possible. 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.

#### 4-Épidermolyse bulleuse transitoire du nouveau-né [68]

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 ultra structurale des fibrilles d'ancrage et à une rétention intrakératinocytaire transitoire de collagène.

a-Épidermolyse bulleuse dystrophique localisée

a-1-Forme acrale (transmission dominante)

Les bulles apparaissent dans la petite enfance, siègent aux extrémités et disparaissent avant l'âge adulte. Elles sont associées à une dystrophie unguéale touchant surtout les gros orteils. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse.

a-2-Forme pré tibiale (transmission dominante)

Les lésions siègent à la face antérieure des jambes et sur le dos des pieds. Les ongles sont normaux. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse.

a-3-Forme inversée (transmission récessive)

Les lésions érosives siègent dans le cou et les plis. Contrairement aux deux formes précédentes, il y a des grains de milium et une possibilité d'atteinte du scalp. Quelques patients peuvent développer des déformations musculo squelettiques acrales. Une atteinte buccale sévère est habituelle, compliquée d'ankyloglossie. L'émail dentaire peut être anormal et il peut y avoir des caries. L'œsophage peut être sténosé.

a-4-Forme centripète (transmission récessive)

Apparaissent dès la naissance des lésions acrales qui évoluent d'une façon centripète caractéristique. Les ongles sont dystrophiques ou absents. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse et pas de sténose œsophagienne.

### b-Pronostic

Il dépend du sous-type. La forme de Hallopeau-Siemens a le plus mauvais pronostic. Le retard staturo-pondéral, les carences vitaminiques, les complications infectieuses, l'amyloseamylose 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 (trois accouchements dans notre expérience personnelle).

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.

### 5-Syndrome de Bart [77]

La description initiale par Bart en 1966 est celle d'une aplasie cutanée congénitale localisée (ACCL) intéressait les extrémités inférieures, parfois bilatérale associée à des bulles cutanéomuqueuses et à des déformations unguéales variait entre une absence congénitale, une anonychie secondaire et une dystrophie. toutes les bulles étaient induites par friction ou petits traumatismes et guérissaient sans cicatrices En fait, au cours des EB, l'aplasie cutanée congénitale localisée ne semble être qu'une manifestation particulière d'érosions constituées pendant la vie intra-utérine. Elle peut donc se voir dans tous les sous-types d'EB. L'association à une malposition du gros orteil in utero est évocatrice d'EBJ avec atrésie pylorique.

### 6-Diagnostic différentiel [89]

Il se pose avec toutes les autres causes d'éruption bulleuse du nouveau-né.

L'enquête étiologique débute par un interrogatoire minutieux des parents sur d'éventuels antécédents familiaux similaires, une prise médicamenteuse par la mère ou l'enfant, un contexte infectieux maternel ou dans l'entourage proche, des symptômes associés.

L'examen clinique évalue d'abord la gravité (extension des lésions, localisation muqueuse, contexte infectieux), puis précise l'aspect et la topographie des lésions bulleuses, leur mode évolutif, la présence éventuelle d'un signe de Nikolsky, d'un signe de Darier. Il recherche également des signes généraux associés.

Les examens complémentaires reposent sur les prélèvements bactériologiques et virologiques, le cytodagnostic de Tzanck, les biopsies cutanées pour étude histologique, en immunofluorescence, en ME, et enfin les études moléculaires à visée génétique.

Après avoir éliminé des causes bénignes comme les bulles de succion, on élimine les rares contextes iatrogènes comme une toxidermie bulleuse (pouvant résulter d'une prise médicamenteuse par la mère ou l'enfant, mais qui en fait ne se rencontre pas chez le nouveau-né et est exceptionnelle avant l'âge de 6 mois), une brûlure par des appareils de mesure de PO<sub>2</sub> et PCO<sub>2</sub> transcutanées ou certains produits chimiques utilisés pour nettoyer des adhésifs laissés par des électrodes autocollantes, ou une photothérapie d'un ictère néonatal sur un contexte de photosensibilisation comme une porphyrie.

Au moindre doute, il est urgent d'éliminer, par les prélèvements bactériologiques multiples et éventuellement l'histologie, un impétigo bulleux ou une épidermolyse staphylococcique aiguë (ou *staphylococcal scalded skin syndrome* [SSSS]), nécessitant une antibiothérapie rapide et adaptée.

La syphilis congénitale peut se présenter sous forme bulleuse. Il s'agit alors de vésiculo -bulles hémorragiques palmo -plantaires très évocatrices.

L'herpès néonatal se présente plutôt par des vésicules groupées en bouquet, mais des formes bulleuses généralisées avec atteinte muqueuse voire neurologique sont possibles. Le diagnostic repose sur le cytodiagnostics de Tzanck et les prélèvements viraux.

Les dermatoses auto-immunes néonatales sont rares. Elles peuvent être dues au passage transplacentaire d'anticorps maternels comme dans la pemphigoïde de la grossesse ou à la synthèse de novo d'anticorps par l'enfant comme dans la pemphigoïde bulleuse du nourrisson.

Les mastocytoses de l'enfant, quelle que soit leur forme clinique (urticaire pigmentaire, mastocytome solitaire, mastocytose cutanée diffuse), peuvent se présenter par des bulles en période néonatale.

Une éruption néonatale vésiculo -bulleuse parfois hémorragique peut également révéler une histiocytose langerhansienne d'Hashimoto-Pritzker.

Viennent enfin le grand groupe des génodermatoses, pour lesquelles il n'existe pas toujours de contexte familial. En dehors des EB, l'incontinentia pigmenti, l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse, la poïkilodermie de Kindler, l'acrodermatite entéropathique et la porphyrie érythropoïétique congénitale peuvent se manifester initialement par des lésions bulleuses ou érosives, associées à d'autres lésions aidant au diagnostic.

### 7-Diagnostic anténatal [87]

Il est proposé aux familles pour les formes graves d'EB, menaçant le pronostic vital ou altérant considérablement la qualité de vie. Nous verrons d'abord les méthodes utilisées depuis les premiers essais de diagnostic prénatal au début des années 1980, puis plus précisément les sous-types d'EB dans lesquels on peut le proposer.

#### a-Méthodes

##### a-1-Biopsie de peau fœtale

C'est une des premières techniques utilisées, dès 1982. Elle n'est actuellement presque plus pratiquée, sauf dans quelques cas vus à un stade gestationnel tardif. Elle nécessite la connaissance parfaite des aspects ultra structuraux de la peau fœtale normale aux différents stades de la gestation.

La biopsie est effectuée à 18 ou 19 semaines d'aménorrhée (SA). Les prélèvements sont analysés en ME et en immuno -histochimie 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.

Le principal inconvénient de cette méthode est sa réalisation tardive pendant la grossesse, très anxiogène pour la famille.

a- 2-Biologie moléculaire sur biopsie de villosités choriales

La connaissance des gènes impliqués dans ces maladies ainsi que de leurs mutations a permis au début des années 1990 de recourir à des méthodes de biologie moléculaire sur prélèvement de villosités choriales, à un stade de grossesse beaucoup plus précoce, puisqu'il peut être pratiqué à 8-10 SA. On peut également analyser les cellules du liquide amniotique recueillies par amniocentèse à 13 SA. Enfin, on peut effectuer les analyses moléculaires sur prélèvement de sang veineux fœtal obtenu par ponction de la veine ombilicale. Pour déterminer le statut génétique des parents 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.

a-3-Diagnostic préimplantatoire

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

#### a-4-Diagnostic sur 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. Cette technique a été appliquée pour le diagnostic anténatal de certaines maladies génétiques comme la myopathie de Duchenne. On peut penser que cette technique non invasive se développera dans le futur pour le diagnostic anténatal des génodermatoses.

#### a-5-Autres méthodes

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

L'élévation anormale du taux d'alpha fœto- protéine 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 une biopsie de peau fœtale.

### b-Indications de DC anténatales

Les connaissances actuelles dans la génétique des EB rendent le diagnostic prénatal techniquement possible dans toutes les formes d'EB. Il est évidemment proposé pour les formes les plus graves d'EB de transmission récessive autosomique, à savoir l'EBJ létale d'Herlitz, l'EBJ avec atrésie pylorique et l'EB dystrophique récessive d'Hallo peau-Siemens. Pour les formes moins graves, la décision sera discutée avec la famille, lors d'un conseil génétique avec des dermatologues spécialisés.

### **B- Contexte iatrogène** .[37,59,73,79]

Il peut exister un contexte iatrogène.

#### **1-Prise médicamenteuse par la mère ou un traitement néonatale.**

Les résultats de l'interrogation du Medline des 30 dernières années confirment l'impression pratique :

- très peu de cas de toxidermie bulleuse et, en particulier, de nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été rapportés dans cette tranche d'âge les quelques observations ponctuelles publiées, attribuées dans 1 cas à un traitement maternel par l'héparine dans 2 cas à un traitement néonatal par une ampicilline pour une infection à *Klebsiella pneumoniae* et à *Escherichia coli* sont discutables en raison de l'absence de donnée histologique précise de la multiplicité des médicaments administrés et du rôle possible d'une infection à *Klebsiella pneumoniae* dans l'apparition des lésions Il serait souhaitable, si elles existent, que de telles observations soient publiées afin d'en évaluer la fréquence réelle.

## **2-Brûlure**

Des bulles peuvent suivre l'utilisation de moins en moins fréquente de la transillumination pour localiser un vaisseau, une hydrocéphalie, un pneumomédiastin, etc., chez des nouveau-nés. Elles mesurent quelques millimètres de diamètre sur une base nécrotique, et siègent sur les extrémités, en regard des abords veineux les plus utilisés. La prophylaxie de tels accidents repose sur la limitation de la durée de transillumination à 30 secondes et l'utilisation de filtres. Plus fréquentes sont les brûlures des appareils de mesure de la PO et PCO transcutanées. Elles sont prévenues par le déplacement régulier des sondes. On peut rapprocher de ces accidents les brûlures chimiques occasionnées par l'utilisation de produits contenant des distillats de pétrole pour nettoyer les adhésifs laissés par des électrodes autocollantes.

## **3-Photothérapie**

Photothérapie d'un ictère néonatal pouvant révéler une photo-sensibilisation en rapport avec une porphyrie

#### **4-Les bulles de succion néonatales**



**Fig.26 :** Les bulles de succion néonatales

Résultent d'une succion vigoureuse durant la vie fœtale. Elles apparaissent à la naissance, sous forme de bulles flaccides ou d'érosions atteignant le bord radial du poignet et/ou la main, de manière bilatérale et symétrique, chez un enfant en bon état général chez lequel toutes les autres étiologies, en particulier infectieuses, ont été éliminées. Leur évolution est spontanément favorable et leur fréquence est inconnue.

## **C-Autres formes**

### **1-Dermatoses inflammatoires [8,57,73]**

Les mastocytoses bulleuses néonatales sont rares, qu'il s'agisse d'une urticaire pigmentaire bulleuse d'une bulle solitaire après friction d'un mastocytome ou d'une mastocytose cutanée diffuse pouvant simuler une ESA

L'existence d'un signe de Darier, la présence de mastocytes sur le cytodagnostic de Tzanck orientent le diagnostic. La biopsie cutanée en zone non traumatisée et avec coloration de Giemsa permet l'affirmation du diagnostic en démontrant une accumulation de mastocytes dans le derme. L'apparition précoce de lésions bulleuses serait de mauvais pronostic.

Une éruption néonatale vésiculo-bulleuse, quelquefois hémorragique, peut révéler une histiocytose langerhansienne congénitale de type Hashimoto-Pritzker dont le diagnostic, qui se fait sur les données histologiques, peut être rapidement orienté par le cytodagnostic de Tzanck]. Un suivi est nécessaire : l'évolution classiquement favorable vers l'auto-involution de telles histiocytoses est inconstante.

## **2-Dermatose congénitale érosive**



**Fig.27 :** Dermatose congénitale érosive avec cicatrisation réticulée

Elle peut être présente dès la naissance par des bulles de 3 cm environ, à bords érythémateux, siègent ou apparaissent dans les premiers jours de vie sur la face, le tronc, les plantes ; elles évoluent vers des érosions à bords érythémateux et des lésions cribriformes à la surface atrophique. Elles sont souvent disposées de manière linéaire. Les recherches virologiques sont toutes négatives. Aucune nouvelle lésion n'apparaît après la période néonatale. Elles laissent, vers l'âge de 2 mois, des cicatrices déprimées, réticulées. La biopsie d'une lésion récente montre un infiltrat interstitiel, composé essentiellement de polynucléaires neutrophiles. Les zones atrophiques peuvent être le siège d'une disparition des glandes sudorales eccrines. Les anomalies associées, rapportées à ce jour, sont une prématurité, une fièvre, une atrophie linguale, des anomalies unguéales, une alopécie cicatricielle, des anomalies neurologiques, un retard moteur, un retard mental. La pathogénie de cette affection reste mystérieuse (infection intra-utérine ?) ; il n'existe pas d'argument pour une transmission génétique.

## **VII. TRAITEMENTS**

### **A-Traitement symptomatique[16,46]**

Pour toutes les formes cliniques de dermatose bulleuse on commence par un traitement symptomatique.

#### **1- Soins locaux**

Les soins locaux, longs et fastidieux, sont d'une importance majeure et ont trois buts principaux : protéger la peau contre les traumatismes, éviter les surinfections cutanées et leurs complications, optimiser la cicatrisation des plaies afin de prévenir l'apparition 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. Priorité doit être donnée aux pansements et produits locaux remboursés par la Sécurité sociale. L'utilisation d'analgésiques avant les pansements est souvent nécessaire, notamment chez le nouveau né et l'enfant.

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. Laver avec douceur dans la baignoire, ce bain doit permettre d'éliminer les débris crouteux, fibrineux. Rincer à l'eau claire, sécher avec un linge très doux tamponnements sans frottements, les manipulations doivent être toujours douces. 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. Des plaques de mousse 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. Les tulles ou pommades sont ensuite recouverts de compresses non tissées, non stériles, puis de bandes et de filets tubulaires. 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 réépithélialisation plus ou moins durable. Ces greffes d'épiderme cultivé peuvent également permettre de diminuer la douleur et le risque de surinfection cutanée. 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.

## **2-PEC de la douleur**

Est très difficile chez les nouveaux ne, mais extrêmement important vu l'état d'excitation avec des cris déchirants, qui ne sauraient être traités uniquement par les antalgiques. On peut utiliser :

- paracétamol donne en dose fractionnées sur 24h, 15mg/kg/6h
- codéine a une dose moyenne de 3 mg/kg/j réparties en 4 ou 6 prises, sans dépasser 1 mg/kg par prise
- les morphiniques peuvent être nécessaires, lorsque le paracétamol et la codéine sont insuffisantes, en sachant qu'il s'agit d'antalgiques majeurs (palier 3), la morphine orale peut être prescrite à partir de l'âge de 6 mois, voire plus tôt entre les mains des spécialistes, chaque fois que les douleurs ne sont pas calmées ou durables, 2 formes de morphine utilisables par voie orale : le chlorhydrate de morphine et le sulfate de morphine. Les effets secondaires doivent être systématiquement prévus, les plus constants étant la constipation, cède au laxatif, les nausées et les vomissements, mais ils cèdent aux antiémétiques. La rétention urinaire est très rare chez le nouveau né. Lorsque ce type de traitement reste insuffisant, il est indispensable qu'un avis soit pris auprès d'un centre antidouleur de manière à pouvoir réévaluer les modalités et la possibilité d'association thérapeutique.

### **3-PEC nutritionnelle**

Des problèmes de nutrition importants peuvent s'observer, lorsque l'atteinte muqueuse est importante. Dans ces formes devant être évaluées très précisément les apports calorique, protéiques et vitaminiques de N né au mieux par une diététicienne, avec une surveillance stricte de courbe de croissance. Rappelons que, en période néonatal, le biberon devra toujours être tiède, froid, en rations fractionnées, car l'atteinte de la muqueuse entraîne une gêne à la succion et à la déglutition.

### **B-traitements spécifiques**

#### **DB INFECTIEUSE**

##### **1-DB d'origine bactérienne**

###### ***a-Traitement d'impétigo néonatal[32]***

Une antibiothérapie locale (mupirocine ou acide fucidique, deux fois par jour pendant 8 jours) n'est indiquée qu'en cas de lésions localisées et sous surveillance stricte des critères de guérison.

Dans tout les autres cas et chez le prématuré, une antibiothérapie générale probabiliste active sur les cocci à Gram positif (b lactamines de type oxacilline, macrolides ou vancomycine en fonction de l'antibiogramme) est conseillée pour une durée de 7 jours

b-Traitement d'ESA[56]

Une antibiothérapie par voie intraveineuse (anti staphylococcique) secondairement adaptée à l'antibiogramme doit être débutée rapidement. Un contexte épidémique en milieu Hospitalier doit faire rechercher un portage chronique asymptomatique des sujets contacts (personnel soignant).

c-Traitement De La S.C[4]

c-1-Traitement de N né

Les modalités du traitement sont passées par plusieurs étapes:

-au départ, la pénicilline G a été utilisée à doses progressives:

5 U / kg / j, 10, 100,1000, jusqu'à atteindre la dose de 30.000 U / kg / j en 2 injection IM pendant 15 j pour arriver à une dose totale de 600.000 U / kg .

-Puis la Benzathine pénicilline à la dose de 50.000 U / kg en une injection IM, ensuite la Péni G procaine: 50.000 U / kg / j par voie IM pendant 15 j, enfin le dernier traitement préconisé par l'OMS:

Péni G 50.000 U / kg / j en 2 injection IM pendant 10 à 15 j.

Tous ces traitements sont *insuffisants en cas de neurosyphilis du nouveau-né* ou du nourrisson, c'est ainsi que le **CDC d'Atlanta** a donné de nouvelles directives en matière de traitement de la syphilis congénitale:

***La Pénicilline G à la dose de 100.000 à 150.000 U / kg / j, soit: 2 à 3 perfusions par jour de 50.000 U / kg pendant une durée de 10 à 14 j***

La Benzathine Pénicilline à la dose de 50.000 U / kg en une injection IM, elle est réservée aux nouveaux nés à risque de S.C mais n'ayant aucun signe clinique, radiologique, ou biologique imposant le traitement.

***En cas d'allergie à la pénicilline, il faut faire une désensibilisation.***

c-2-Traitement de la mère

Varie selon le stade de la syphilis, précoce ou tardive

On utilise la pénicilline retard ou la pénicilline G selon le protocole

C-3Indications thérapeutiques

***\*Nouveau-né dont la sérologie de la syphilis est positive*** (tests tréponémiques et non tréponémiques) et dont mère est dans une des situations suivantes:

- Absence de traitement.
- Traitement reçu un mois avant l'accouchement.
- Traitement ne comportant pas de pénicilline.
- Absence de diminution du taux de VDRL après traitement
- Traitement inconnu aussi bien pour sa nature que pour ses modalités
- Suivi sérologique insuffisant

***\*Nouveau-né présentant une des anomalies suivantes:***

- n'importe quel signe clinique ou radiologique de S.C VDRL positif dans le LCR
- -Hypercellularité ( $>5$  cell /  $\text{mm}^3$ ) dans le LCR ou Hyperprotéinorachie ( $>5\text{g} / \text{l}$ )
- -Titre du VDRL supérieur ou égal à 4fois le VDRL de la mère;
- -FTA ABS 19-S-IgM positif

***\*nouveau ne dont la mère est non traitée ou non suivie par*** des sérologies successives doivent être traités même si l'examen clinique est normal.

**c-4-Traitement préventif de la S.C**

➤ Dépistage de syphilis chez femme enceinte

***En début de grossesse*** il faut pratiquer le dépistage à toutes les femmes.

***Le deuxième dépistage sera réalisé au 3ème trimestre***

***A l'accouchement***, la sérologie sera faite s'il existe un contexte à risque

Les tests demandés sont: le ***VDRL*** et le ***TPHA***

➤ Traitement de la femme enceinte

Consiste en l'administration de:

1,2 M de pénicilline G pendant 12 j

1,5 M de pénicilline semi- retard pendant 15 j avec 2ème cure

2,4 M de pénicilline retard / semaine pendant 3 semaines

***En cas d'allergie à la pénicilline: il faut utiliser l' Erythromycine en sachant qu'elle a une mauvaise diffusion transplacentaire et qu'il faut faire une cure de pénicilline systématique chez le nouveau-né.***

## **2-DB d'origine viral**

### ***a-Traitement d'herpes[44]***

Le traitement antiviral doit être précoce, débuté au moindre doute, sans attendre les résultats des prélèvements. L'aciclovir est administré par voie intraveineuse à la dose de 60 mg/kg/j pendant 14 jours pour une forme cutanéomuqueuse localisée, en association aux mesures d'isolement et d'asepsie (l'utilisation de la polyvidone iodée n'est pas recommandée chez le nouveau-né). Si l'évolution et les résultats du bilan virologique infirment le diagnostic, le traitement est interrompu. Les nouveau-nés doivent être surveillés étroitement dans les mois qui suivent l'infection, à la recherche de signe de rechute.

## **DB NON INFECTIEUSES**

### **1-DB auto immune[90]**

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.

### ***a-Traitement de fond***

- Traitement habituelle

-La corticothérapie générale .mais actuellement, elle n'a pas d'indication en raison de la majoration des infections et des complications qu'elle provoque.

-La vitamine E a forte dose, 1200UI/j préconisée par certains auteurs car elle diminuerait la fragilité cutanée, aucun effet secondaire n'étant connu.

- Traitement perspectif

- La phenytoïne, inhibiteur de la collagenase, a été proposée avec quelques succès dans les EBDR et les EBJ. cependant il faut obtenir (8mg) en débutant progressivement par une dose de 3mg/kg/j. a ce dosage, s'associent malheureusement des effets secondaires non négligeables.
- Les rétinoïdes possédant une activité inhibitrice de la collagénase in vitro, ont été tentés, mais ont été abandonnés devant l'absence d'efficacité clinique.
- Les inhibiteurs de protéases ont été récemment essayés avec succès. Ce traitement anti-enzymatique mérite une attention particulière car il n'en existe pas d'autre efficace. La tolérance est bonne et il n'existe pas de contre-indication.

Actuellement, aucun traitement de fond n'a permis une amélioration spectaculaire des lésions dermatologiques. de plus il n'existe aucun traitement spécifique pour chaque forme d'epidermolyse.

*b-PEC des complications*

b-1-Prise en charge sociale et psychologique

Les patients porteurs d'EB peuvent bénéficier d'une prise en charge à 100 % (maladie génétique avec défaut moléculaire connu) et d'allocations diverses telle l'allocation spéciale d'éducation pour les enfants et l'allocation adulte handicapé pour les patients majeurs atteints d'une forme grave de la maladie. Un intérêt particulier doit être porté à l'environnement social et familial des enfants et à leur intégration scolaire. Un soutien psychologique et l'aide des associations spécialisées doivent être proposés aux patients et à leurs parents.

b-2-Physiothérapie et traitement chirurgical des syndactylies

Dans les sous-types où il existe un risque de syndactylie, les soins locaux que nous avons vus précédemment (bandages interdigitaux) doivent être complétés par une physiothérapie passive destinée à minimiser les contractures et prévenir aussi longtemps que possible l'apparition des synéchies. 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.

### b-3-Dépistage précoce des cancers cutanés

À partir de l'âge de 20 ans, l'examen clinique cutané régulier (inspection et surtout palpation douce) s'efforce de rechercher des dégénérescences carcinomateuses débutantes, qui se manifestent par des zones hyperbourgeonnantes ou infiltrées au sein d'érosions chroniques ou d'hyperkératoses et de croûtes qui ne cicatrisent pas, notamment aux extrémités. L'auto surveillance doit être enseignée au patient. Une biopsie cutanée doit être réalisée au moindre doute, sachant que l'interprétation histologique peut ne pas être facile s'il n'existe qu'une hyperplasie pseudo épithéliomateuse. En cas de diagnostic certain ou si celui-ci reste douteux, la lésion sera retirée en totalité.

Sur le plan thérapeutique, l'exérèse chirurgicale de la lésion initiale est bien sûr largement recommandée, éventuellement suivie d'une radiothérapie. Au stade métastatique, les traitements classiques sont peu efficaces.

### b-4-Dilatation œsophagienne et prise en charge nutritionnelle

La recherche d'une sténose œsophagienne, compliquant essentiellement les EBDR, repose sur l'interrogatoire (dysphagie, prises alimentaires) et sur la réalisation d'un transit oeso-gastroduodéal (TOGD) avec coupes cervicales, qui précise le nombre, le site et la longueur de la (ou des) sténos (s). La fibroscopie œsophagienne, trop traumatisante pour la muqueuse oro -pharyngée 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 hyperprotidiques et ferriques sont souvent nécessaires, ainsi que des compléments vitaminiques qui doivent être adaptés au bilan biologique régulièrement pratiqué à la recherche de carences. 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.

#### b-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 EBDR 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. Les soins dentaires doivent être aussi conservateurs que possible. Les appareillages et implants sont possibles (communication personnelle du docteur Blanchet-Bardon). La kinésithérapie de la bouche s'efforce de maintenir une ouverture buccale correcte pour améliorer l'alimentation et permettre les soins dentaires.

#### b-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 B<sub>12</sub> ou la vitamine A doit être préconisée. La cure chirurgicale d'un ectropion cicatriciel peut être nécessaire.

#### b-7-Précautions anesthésiques

Une mention particulière doit être faite sur les précautions anesthésiques à prendre chez ces patients, du fait de leur fragilité cutanée et muqueuse. L'intubation, si elle s'avère absolument nécessaire, doit être faite prudemment avec si possible une sonde trachéale de petit calibre recouverte de corticoïdes. En cas d'utilisation de masque facial, un émollient est recommandé pour minimiser le frottement sur la peau du visage. Le recours à des blocs nerveux peut être très utile pour la chirurgie des membres, évitant ainsi l'anesthésie générale. L'utilisation des sparadraps est bien sûr déconseillée et il faut faire attention aux collants des électrodes à l'électrocardiogramme.

#### b-8-Perspectives de thérapie génique

La connaissance des gènes impliqués dans la physiopathologie des différents sous-types d'EB permet d'envisager dans l'avenir la mise au point de stratégies de thérapie génique. Le principe repose sur la transfection, ex vivo, des kératinocytes malades par le gène normal (transgène). Cette transfection est réalisée 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. Une étape intermédiaire serait l'essai sur l'animal car il existe des modèles animaux pour les EB. Cependant, la thérapie génique des EB n'en est pas encore arrivée au stade des essais sur l'homme, plusieurs aspects techniques et éthiques devant être mis au point (modalités de transfert de gènes, contrôles d'expression de la protéine normale, modèles animaux, considérations éthiques...).



## *Conclusion*

Les dermatoses bulleuses néonatales sont fréquentes et variées ,congénitale ou acquise, mais devant toute éruption bulleuse ou pustuleuse néonatale on doit systématiquement faire évoquer les étiologies infectieuses(bactériennes ou virales)en raison de leur potentielle gravité a court terme ,une genodermatose rarement se révèle en période néonatale par des lésion bulleuses(epidermolyse bulleuse héréditaire).une antibiothérapie locale ou générale associée a un antiseptique locale reste toujours le traitement de choix

Les perspectives de thérapie génétique et le diagnostic anténatale pourraient améliorer le pronostic.



## *Résumés*

## **Résumé**

**Titre : Les dermatoses bulleuses chez le nouveau né**

**Auteur : Maaroufi Narjis**

**Mots clés dermatoses ,bulles , nouveau né**

Les dermatoses bulleuses de nouveau né, sont toutes définies par la présence d'une même lésion cutanée élémentaire, la bulle, qui est un décollement épidermique liquidien primitivement claire de diamètre supérieur a 5mm.

Il s'agit d'affections d'étiologies diverses, soit d'origine infectieuse (bactérienne ou virale), auto immune ou iatrogène. Certaines sont fréquentes tel (l'impétigo), d'autres sont exceptionnelles (pemphigus), et sont aiguës et transitoires ou chroniques.

Les mécanismes physio pathogéniques sont très variés, le clivage pouvant être secondaire a un frottement mécanique répété, a l'intensité des mécanismes inflammatoires, ou a une fragilité anormale acquise ou constitutionnelle de certaines structures de la peau.

Sur le plan épidémiologique aucune étude précise n'a pu être menée vu le nombre réduit des cas dans la littérature. les dermatoses bulleuses infectieuses sont plus fréquentes que les auto-immunes

Le diagnostic est souvent clinique mais parfois l'aspect polymorphe des différentes dermatoses bulleuses et les atteintes associées ( la muqueuse buccal et larynx) rendent le diagnostic clinique difficile, et nécessitent des examens complémentaires associés, l'histologie avec immunofluorescence et étude en microscopie électronique qui permettent de retenir le diagnostic.

Du point de vue thérapeutique le traitement de base est l'antibiothérapie locale ou générale associée a un antiseptique locale.

Le pronostic est différent d'une dermatose a l'autre, s'il est favorable sous traitement pour certaines il est sévère a mortel dans d'autres. Ainsi une évaluation de la gravité se base sur :

Extension des lésions

Le niveau de clivage

Difficultés respiratoire et d'alimentation en cas d'atteinte muqueuse.

Le retentissement hydro électrolytique en cas des lésions étendues.

Au moindre doute on doit transférer le malade en milieu spécialisé pour le diagnostic étiologique et prise en charge.

## **Summary**

**Title : Bullous dermatoses of newborn**

**Author :Maaroufi Narjis**

**Key words: dermatoses , bubble , newborn**

bullous dermatoses of newborn are all defined by the presence of the same skin injury Basic, the bubble, which is a clear epidermal detachment fluid originally a diameter greater than 5mm.

these ailments of various etiologies, or infectious (bacterial or viral), autoimmune or iatrogenic. Some are common (impetigo), others are exceptional (pemphigus), while others are acute and transient or chronic.

Physio pathogenic mechanisms are varied, cleavage may be secondary to repeated mechanical friction, intensity of inflammatory mechanisms or an abnormal fragility of certain acquired or constitutional structures of the skin.

Epidemiologically no specific study has been conducted given the limited number of cases in the literature. Infectious bullous dermatoses are more common than autoimmune.

The clinical diagnosis is often but sometimes different polymorphic bullous dermatosis associated with and (buccal mucosa and larynx) makes clinical diagnosis difficult and require additional tests associated with histology and immunofluorescence microscopy study electronic allow to the diagnosis.

The therapeutic point of view basic salary is local or general antibiotic associated with a local antiseptic.

The prognosis is different from dermatitis to others it's favorable treatment for certain severe it's fatal in others. And an assessment of severity is based on:

- Extension of the lesions
- the level of cleavage.
- Difficulty breathing and power in case mucosal.
- The impact hydro-electrolytic case of large lesions.

In doubt you should transfer the patient to a specialist for etiologic diagnosis and management

## ملخص

العنوان : الجلادات الفقاعية عند حديث الولادة

من طرف: المعروف نرجس

الكلمات الأساسية : جلادات - فقاعات - حديث الولادة

يمكن تعريف كافة الجلادات الفقاعية للأطفال حديثي الولادة من خلال وجود إصابة الجلد بالانحلال البشرة الفقاعي، الذي يظهر على شكل فقاعات رخوة وغالباً نزفية يفوق قطرها 5 ملم .

تنتج هذه الأمراض عن مسببات مختلفة، منها المعدية) بكتيرية أو فيروسية(، المناعية الذاتية أو علاجية المنشأ. فبعضها شائع( القوباء)، أو استثنائي( الفقاع)، والبعض الآخر حاد ومزمن أو عابر.

وتتنوع الآليات المسببة للأمراض، فقد تكون الندبات ناتجة عن تكرار الاحتكاك الميكانيكي، عن شدة التهابات، أو هشاشة غير طبيعية أو مكتسبة لبعض الطبقات الجلدية.

على مستوى وبائية المرض، لم يكن من الممكن إنجاز دراسة مفصلة نظراً لمحدودية الحالات المدروسة. فالجلادات الفقاعية المعدية هي أكثر شيوعاً من المناعية الذاتية.

فتشخيص المرض يكون في كثير من الأحيان سريرياً ولكن في بعض الأحيان يجعل الجانب المتعلق بتعدد الأشكال لمختلف الجلادات الفقاعية) مخاطية الشدق والحنجرة (من الصعب التشخيص السريري مما يتطلب القيام باختبارات إضافية عن طريق الفحص النسيجي بالومضان المناعي والمجهر الإلكتروني.

و تتم المعالجة عن طريق المضادات الحيوية الموضعية أو العامة بالإضافة لاستعمال المطهرات الموضعية.

وتختلف عملية التكهن من حالة لأخرى تكهن، فإذا كانت بعض الحالات تتعافى تحت العلاج فهناك حالات أخرى قاتلة. ولهذا وجب تقييم شدة الخطر بالاستناد على:

-تمدد الآفات؛

-مستوى الانقسام؛

-صعوبة التنفس والتغذية في حالة الإصابة المخاطية؛

-أثر التحلل بالكهرباء في حالة الآفات الكبيرة.

في حالة الشك يجب نقل المريض إلى أخصائي للقيام بتشخيص دقيق لمعرفة أسباب المرض و مراقبته حالته.



## *Bibliographie*

- [1] **Frédéric Cambazard, Jean-François Nicolas :** Clinique dermatologique, vénéréologique et allergologique, Dermatoses bulleuses de l'enfant
- [2] **F.Encha.Razvi\,E.Escudier\,Embryologie** Encyclopédie médico-chirurgicale [3]**B.Cribier,E.Grosshans**Histologie de la peau normale Encyclopédie médico-chirurgicale
- [3] **Gaston Louis Dagnet, Jean-Michel Alonso :**Données actuelles sur la biologie de la syphilis  
*Annales de l'Institut Pasteur / Actualités (1993 ) 4,4.*
- [4] **M. Ghadouane, b.s. Benjelloun, I. El Harim-Roudies, M. Joriobenkhraba, A. EL Malki-Tazi :**Skeletal lesions in early congenital syphilis (A review of 86 cases)  
*Rev. Rhum. .(Engl. Ed.), 1995, 62 (6), 433-437.*
- [5] **Y.Giovagranti, J.M. Costa, D. Malka, V. Belein :**Maladies Infectieuses au cours de la grossesse  
*La Revue du Praticien (paris 1995, 45 )*
- [6] **Blanchet-bardon C, Anton-lamprecht I, schnyder UW** Erythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse. Contrôle ultrastructural du traitement par l'éther éthylique d'un dérivé aromatique de l'acide rétinoïque. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 1977 ; 104 : 648-653
- [7] **Cambazard F, Souteyrand P, Pierini Am** Les mastocytoses de l'enfant. *Ann. Pediatr.* 1982 ; 29 : 17-25

- [8] **Carney RG** Incontinentia pigmenti. A world statistical analysis. *Arch. Dermatol.* 1976 ; 112 : 535-542
- [9] **Claudy AL** La jonction dermo-épidermique. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 1986 ; 113 : 1161-1166
- [10] **Castanet J, Lacour JP, Ortonne JP** Formes cliniques atypiques des pemphigoïdes bulleuses. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 1990 ; 117 : 73-82
- [11] **Chorzelski TY, Jablonska S, Beutner EH, Macie-Jowska E, Jarzabek-Chorzelska M** Herpes gestationis with identical lesions in the new born. *Arch. Dermatol.* 1976 ; 112 : 1129-1131
- [12] **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.
- [13] **Combemale P., Prost C.** - Disulone. In : Thérapeutique dermatologique, Louis Dubertret, éd. - *Flammarion Médecine-Sciences*, éd., Paris, 1991, pp. 756-767.
- [14] **Coskey RJ, Coskey LA** Diagnosis and treatment of impetigo. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987 ; 17 : 62-63 [[crossref](#)]
- [15] **Dunnill MG, Eady RA.** The management of dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol* 1995;**20**:179–188

- [16] **Christiano AM, Crollick J, Pincus S, Uitto J.** Squamous cell carcinoma in a family with dominant dystrophic epidermolysis bullosa: a molecular genetic study. *Exp Dermatol* 1999;**8**:146–1517. De Raeve L, Ramet J, Danschutter D, Roseeuw D. Prise en charge des épidermolyses bulleuses congénitales. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998;**125**:743–747.
- [17] **Elbaze P, Ortonne JP** Utilisation pratique des antiseptiques en dermatologie. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 1989 ; 116 : 63-71
- [18] **Ermacora E, Prampolini L, Tribbia G, et al.** Long-term follow-up of dermatitis herpetiformis in children. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986 ; 15 : 24-30 [[crossref](#)]
- [19] **Escallier F, Gaudard S, Boulitrop-Morvan C** et coll. Pemphigus superficiel de l'enfant. Rôle déclenchant de l'amoxicilline ? *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 1991 ; 118 : 381-384
- [20] **Esterly NB, Furey NL, Kirschner BS** A study of benign chronic bullous dermatosis of childhood and comparison with dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid occurring in childhood. *Clin. Exp. Dermatol.* 1980 ; 5 : 159-172
- [21] **Eyre RW, Stanley JR** Identification of pemphigus vulgaris antigen extracted from normal human epidermis and comparison with pemphigus foliaceus antigen. *J. Clin. Invest.* 1988 ; 81 : 807-812 [[crossref](#)]
- [22] **FAURE M** Dermatitis herpetiformis. *Semin. Dermatol.* 1988 ; 7 : 123-129

- [23] **Fine JD** Antigenic features and structural correlates of basement membranes : relationship to epidermolysis bullosa. *Arch. Dermatol.* 1988 ; 124 : 713-717
- [24] **Fine JD, Bauer EA, Briggaman RA, et al.** Revised clinical and laboratory criteria for subtypes of inherited epidermolysis bullosa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991 ; 24 : 119-135 [[crossref](#)]
- [25] **Fry L** Fine points in the management of dermatitis herpetiformis. *Semin. Dermatol.* 1988 ; 7 : 206-211
- [26] **Gammon WR, Briggaman RA, Inman AO, Quenn L, 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 : 139-144 [[crossref](#)]
- [27] **Gammon WR, Kowalewski C, Chorzelski TP, Kumar V, Briggaman RA, Beutner EH** Direct immunofluorescence studies of sodium chloride-separated skin in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisata. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990 ; 22 : 664-670 [[crossref](#)]
- [28] **Hall RP** The pathogenesis of dermatitis herpetiformis. Recent advances. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987 ; 16 : 1129-1144 [[crossref](#)]
- [29] **Hall WD, Blumberg RW, Moody MD** Studies in children with impetigo. Bacteriology, serology and incidence of glomerulonephritis. *Am. J. Dis. Child.* 1973 ; 125 : 800-806

- [30] **Hällström O** Comparison of IgA-class reticulin and endomysium antibodies in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Gut* 1989 ; 30 : 1225-1232
- [31] **Hirschmann JV** Topical antibiotics in dermatology. *Arch. Dermatol.* 1988 ; 124 : 1691-1700
- [32] **Hirsh FS, MICHEL B, STRAIN WH** Gluconate zinc in acrodermatitis enteropathica. *Arch Dermatol.* 1976 ; 112 : 475-478
- [33] **Holmes RC, Black MM** The foetal prognosis in pemphigoid gestationis. *J. Dermatol.* 1984 ; 110 : 67-72 [\[crossref\]](#)
- [34] **Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG** Erythema multiforme : a critical review of characteristics, diagnostic criteria and causes. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1983 ; 8 : 763-775
- [35] **Hup JM, Bruinsma RA, Boersma ER, DE JONG MC** Neonatal pemphigus vulgaris : transplacental transmission of antibodies. *Pediatr. Dermatol.* 1986 ; 3 : 468-472 [\[crossref\]](#)
- [36] **JEANMOUGIN M.** - Photodermatoses et photoprotection. - *Roche*, Ed., 1983.
- [37] **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.
- [38] **Joubert B, Devant O, Amblard P** La disulone : mise au point sur ses indications en dermatologie. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 1990 ; 117 : 63-71

- [39] **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
- [40] **Korman N Pemphigus. J.** *Am. Acad. Dermatol.* 1988 ; 18 : 1219-1238 [[crossref](#)]
- [41] **KRUSINSKI PA, SAURAT JH** Transplacentally transferred dermatoses. *Pediatr. Dermatol.* 1989 ; 3 : 166-177 [[crossref](#)]
- [42] **Chopra V, Tying SK, Johnson L, Fine JD.** Peripheral blood mononuclear cell subsets in patients with severe inherited forms of epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1992;**128**: 201–209.
- [43] **MACKEL SE, JORDON RE** Leukocytoclastic vasculitis : a cutaneous expression of immune complex disease. *Arch. Dermatol.* 1982 ; 118 : 296-301
- [44] **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.
- [45] **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

- [46] **Marsden RA** The treatment of benign chronic bullous dermatosis of childhood and dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid beginning in childhood. *Clin. Exp. Dermatol.* 1982 ; 7 : 653-663 [[crossref](#)]
- [47] **Lakhdari Y, Lanotte P, Ducroq S, et al.** Staphylococcie pulmonaire chez un prématuré : infection nosocomiale de transmission inhabituelle. *Arch Pediatr* 2003;10:622
- [48] **Merlob P, Metzker A, Hazaz BA, Rogovin H, REISNER SH** Neonatal pemphigus vulgaris. *Pediatrics* 1986 ; 78 : 1102-1105
- [49] **Kawada M, Okuzumi K, Hitomi S, et al.** Transmission of *Staphylococcus aureus* between healthy, lactating mothers and their infants by breastfeeding. *J Hum Lact* 2003;19:411–7.
- [50] **Mitsuda T, Arai K, Fujita S, et al.** Demonstration of mother to infant transmission of *Staphylococcus aureus* by pulsed-field gel electrophoresis. *Eur J Pediatr* 1996;155:194–9.
- [51] **Mutasim DF, Takahashi Y, Labib RS, Anhalt GJ, Patel HP, Diaz LA** A pool of bullous pemphigoid antigen(s) is intracellular and associated with the basal cell cytoskeleton-hemidesmosome complex. *J. Invest. Dermatol.* 1985 ; 84 : 47-53
- [52] **Nazzaro V, Blanchet-Bardon C** Les épidermolyses bulleuses héréditaires. *Rev. Eur. Dermatol. MST* 1989 ; 1 : 333-345

- [53] **Nazzaro V, Ermacora E, Santucci B, Caputo R** Epidermolytic hyperkeratosis : generalized form in children from parents with systematized linear form. *Br. J. Dermatol.* 1990 ; 122 : 417-422 [[crossref](#)]
- [54] **Nemeth A, Klein A, Gould EW, Schachner LA** Childhood bullous pemphigoid : clinical and immunological features, treatment and pronosis. *Arch. Dermatol.* 1991 ; 127 : 378-386
- [55] **Nethercott JR, Choi BC** Erythema multiforme (Stevens-Johnson syndrome). Chart review of 123 hospitalized patients. *Dermatologica* 1985 ; 171 : 383-396 [[crossref](#)]
- [56] **Poterack CD, Sheth KJ, Henry DP, Eisenberg C** Shock in an infant with bullous mastocytosis. *Pediatr. Dermatol.* 1989 ; 6 : 122-125 [[crossref](#)]
- [57] **Prost C** Immunomicroscopie électronique. Intérêt diagnostique en dermatologie. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 1987 ; 114 : 431-439
- [58] **Rasmussen JE** Toxic epidermal necrolysis : a review of 75 cases in children. *Arch. Dermatol.* 1975 ; 111 : 1135-1139
- [59] **Reano A, Thivolet J, Staquet MJ, FARGIER MC** Utilisation de la technique d'immunotransfert pour l'étude des anticorps présents dans le sérum des malades atteints de pemphigoïde bulleuse. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 1988 ; 115 : 11-18
- [60] **Regnier M, Ortonne JP, DARMON M** Histological defects of chronic benign familial pemphigus expressed in tissue culture. *Arch. Dermatol. Res.* 1990 ; 281 : 538-540 [[crossref](#)]

- [61] **Reunala T, Hakala T, HELIN H** Dermatitis herpetiformis, lymphoma and gluten-free diet. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1984 ; 10 : 526-527 [[crossref](#)]
- [62] **Reunala T, Kosnai I, Karpati S, Kuitunen P, Török E, Savilahti E** Dermatitis herpetiformis : jejunal findings and skin response to gluten free diet. *Arch. Dis. Child.* 1984 ; 59 : 517-522 [[crossref](#)]
- [63] **Rigou-Pouclet.** - Acrodermatitis enteropathica. - *Thèse, Méd., Nantes*, 1984.
- [64] **Chavanas S, Gache Y, Vailly J, Kanitakis J, Pulkkinen L, Uitto J, et al.** Splicing modulation of integrin beta4 premRNA carrying a branch point mutation underlies epidermolysis bullosa with pyloric atresia undergoing spontaneous amelioration with ageing. *Hum Mol Genet* 1999;8:2097–2105
- [65] **Rosenbaum MM, Esterly NB, Greenwald MJ, Gerson CR** Cicatricial pemphigoid in a 6-year-old child. Report of a case and review of the literature. *Pediatr. Dermatol.* 1984 ; 2 : 13-22 [[crossref](#)]
- [66] **Rubenstein R, Esterly Nb, Fine JD** Childhood epidermolysis bullosa acquisita. *Arch. Dermatol.* 1987 ; 123 : 772-776
- [67] **Bruckner-Tuderman L.** Hereditary skin diseases of anchoring fibrils. *J Dermatol Sci* 1999;20:122
- [68] **Sarret Y** L'épidermolyse bulleuse acquise. Etat actuel des connaissances. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 1990 ; 117 : 623-629

- [69] **Saurat JH** Pemphigoïde bulleuse de l'enfant. *Ann. Pediatr.* 1982 ; 29 : 40-44
- [70] **Sillevis-Smitt JH** Pemphigus vulgaris in childhood : clinical features, treatment and prognosis. *Pediatr. Dermatol.* 1985 ; 2 : 185-190
- [71] **Shornick JK** Herpes gestationis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987 ; 17 : 539-556 [[crossref](#)]
- [72] **Smith ML, Orton PW, Chu H, Weston WL** Photochemotherapy of dominant diffuse cutaneous mastocytosis. *Pediatr. Dermatol.* 1990 ; 7 : 251-255 [[crossref](#)]
- [73] **Teillac D** Dermatite herpétiforme. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 1989 ; 116 : 571-574
- [74] **Teillac D, Marsol P, Richard P, Hubert P, Roujeau Jc, Cloup M, DE PROST Y** Nécrolyse épidermique toxique de l'enfant (syndrome de Lyell). *Arch. Fr. Pediatr.* 1987 ; 44 : 583-587
- [75] **THOMAS L.** - L'hyperkératose épidermolytique. - *Thèse, Médecine, Lyon*, 1990.
- [76] **S.Ingen Housz oro ,c.bardon**:Epidermolyse bulleuse héréditaire
- [77] **Bart BJ, Gorlin RJ, Anderson VE, Lynch FW.** Congenital localized absence o skin and associated abnormalities resembling epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1966;**93**: 296–304.
- [78] **Vaillant L** Le pemphigus, maladie auto-immune, mécanisme d'expression. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 1991 ; 118 : 443-446

- [79] **Villada G, Roujeau Jc, Cordonnier C, et al.** Toxic epidermal necrolysis after bone marrow transplantation : study of 9 cases. *J. am. Acad. Dermatol.* 1990 ; 23 : 870-875 [[crossref](#)]
- [80] **Wojnarowska F, Marsden RA, Bhogal B, Black MM** Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid, and linear IgA disease of adults. A comparative study demonstrating clinical and immunopathologic overlap. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988 ; 19 : 792-805 [[crossref](#)]
- [81] **Wojnarowska F., Briggaman R.A.** (eds.). - Management of blistering diseases. - *Chapman and Hall Medical*, ed. London, 1990, 308.
- [82] **Koss-Harnes D, Jahnsen FL, Wiche G, Soyland E, Brandtzaeg P, Gedde-Dahl T Jr.** Plectin abnormality in epidermolysis bullosa simplex Ogna: non-responsiveness of basal keratinocytes to some anti-rat plectin antibodies.  
*Exp Dermatol* 1997;6:41–
- [83] **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
- [84] **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.

- [85] **Nielsen PG, Sjölund E.** Epidermolysis bullosa simplex localisata associated with anodontia, hair and nail disorders: a new syndrome. *Acta Derm Venereol* 1985;**65**: 526–530
- [86] **Olaisen B, Gedde-Dahl T Jr.** GPT: epidermolysis bullosa simplex (EBS Ogna) linkage in man. *Hum Hered* 1973;**23**:189–196.
- [87] **Shimizu H, Suzumori K.** Prenatal diagnosis as a test for genodermatoses: its past, present and future. *J Dermatol Sci* 1999; 19:1–8.
- [88] **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.
- [89] **Venencie PY, Devictor D.** Bulles du nouveau-né. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999;**126**:957–964
- [90] **Vogel JC.** Keratinocyte gene therapy. *Arch Dermatol* 1993; **129**:1478–1483.

## *Serment d'Hippocrate*

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

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

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرعي 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 بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

أطروحة رقم: 97

سنة: 2013

# الجلادات الفقاعية عند حديث الولادة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**السيدة: نرجيس المعروف**

المزودة في: 01 شتنبر 1984 بالرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية: جلادات – فقاعات – حديث الولادة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلا

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابوريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: فاطمة منصوري

أعضاء

أستاذة في علم التشريح الدقيق

السيدة: سكينه الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة