

ANNEE: 2013

THESE N°: 152

LES DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES CHEZ L'ENFANT

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Yousra EL KHADDARI

Née le 10 Novembre 1987 à Ouazzane

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Dermatoses bulleuses auto immunes – Enfant – Etiopathogénie –
Formes cliniques – Traitement.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Mme. F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Mme. F. MANSOURI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



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 ALAOU
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 | Médecine Interne |
| 13. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Anesthésie -Réanimation |

14. Pr. SETTAF Abdellatif

Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

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

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-ptisiologie



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. YAHYAOUY Mohamed

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

Décembre 1988

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

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

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

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

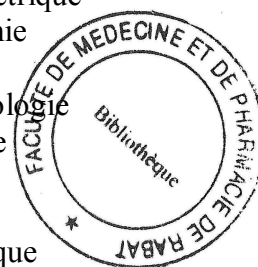
Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 42. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 43. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 44. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
- 45. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 46. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 47. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
- 48. Pr. BENSOUDA Yahia

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique

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

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



Décembre 1992

58. Pr. AHALLAT Mohamed
59. Pr. BENSOUADA 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 AOUDAD 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
87. Pr. HADRI Larbi*
88. Pr. HASSAM Badredine

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

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

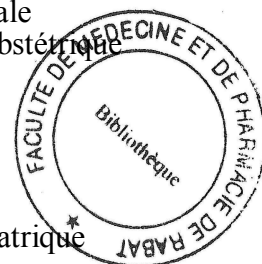
Mars 1995

111. Pr. ABOUQUAL Redouane
112. Pr. AMRAoui Mohamed
113. Pr. BAIDADA Abdelaziz
114. Pr. BARGACH Samir
115. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
116. Pr. CHAARI Jilali*
117. Pr. DIMOU M'barek*
118. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
119. Pr. EL MESNAoui Abbes
120. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI 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
127. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
128. Pr. SEFIANI Abdelaziz
129. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

130. Pr. AMIL Touriya*
131. Pr. BELKACEM Rachid
132. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

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
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie

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*

Novembre 1997

142. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
143. Pr. BEN AMAR Abdesslem
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

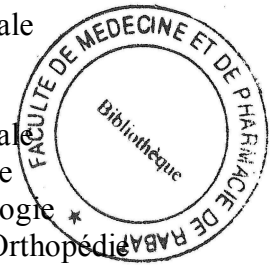
Novembre 1998

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

Novembre 1998

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

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



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

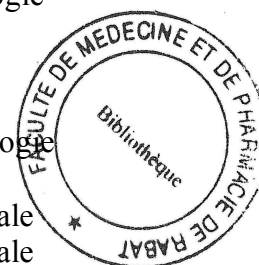
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie

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

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

Décembre 2001

- 208. Pr. ABABOU Adil
- 209. Pr. BALKHI Hicham*

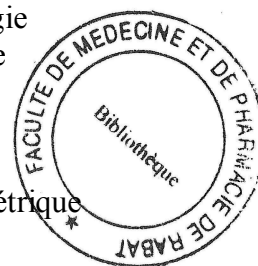
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation

210. Pr. BELMEKKI Mohammed
211. Pr. BENABDELJLIL Maria
212. Pr. BENAMAR Loubna
213. Pr. BENAMOR Jouda
214. Pr. BENELBARHDADI Imane
215. Pr. BENNANI Rajae
216. Pr. BENOUCACHANE Thami
217. Pr. BENYOUSSEF Khalil
218. Pr. BERRADA Rachid
219. Pr. BEZZA Ahmed*
220. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
221. Pr. BOUHOUCHE Rachida
222. Pr. BOUMDIN El Hassane*
223. Pr. CHAT Latifa
224. Pr. CHELLAOUI Mounia
225. Pr. DAALI Mustapha*
226. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
227. Pr. EL HAJOUJI Ghziel Samira
228. Pr. EL HJRI 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
246. Pr. NOUINI Yassine
247. Pr. SABBAAH Farid
248. Pr. SEFIANI Yasser
249. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

250. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
251. Pr. AMEUR Ahmed *

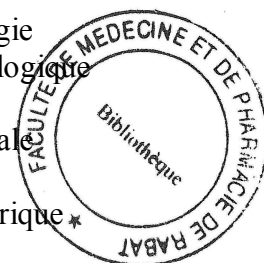
- Ophtalmologie
- Neurologie
- Néphrologie
- Pneumo-phtisiologie
- Gastro-Entérologie
- Cardiologie
- Pédiatrie
- Dermatologie
- Gynécologie Obstétrique
- Rhumatologie
- Anatomie
- Cardiologie
- Radiologie
- Radiologie
- Radiologie
- Chirurgie Générale
- Radiologie
- Gynécologie Obstétrique
- Anesthésie-Réanimation
- 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
- Urologie
- Chirurgie Générale
- Chirurgie Vasculaire Périphérique
- Pédiatrie



- Anatomie Pathologique
- Urologie

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

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

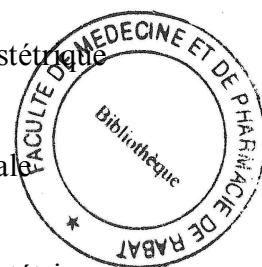


PROFESSEURS AGREGES :

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 Nouredine*
- 320. Pr. BAHIRI Rachid
- 321. Pr. BARKAT Amina
- 322. Pr. BENHALIMA Hanane
- 323. Pr. BENHARBIT Mohamed
- 324. Pr. BENYASS Aatif
- 325. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
- 326. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
- 327. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
- 328. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
- 329. Pr. HAJJI Leila

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

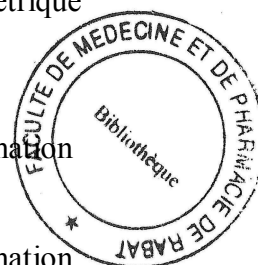
330. Pr. HESSISSEN Leila
331. Pr. JIDAL Mohamed*
332. Pr. KARIM Abdelouahed
333. Pr. KENDOSSI Mohamed*
334. Pr. LAAROUSSI Mohamed
335. Pr. LYAGOUBI Mohammed
336. Pr. NIAMANE Radouane*
337. Pr. RAGALA Abdelhak
338. Pr. SBIHI Souad
339. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
340. Pr. ZERAIDI Najia

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. CHEIKHAOUI Younes
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
434. Pr. DOGHMI Nawal
435. Pr. ESSAMRI Wafaa
436. Pr. FELLAT Itissam
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
452. Pr. OUANASS Abderrazzak
453. Pr. SAFI Soumaya*
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
455. Pr. SEFIANI Sana

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

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
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Anatomie Pathologique



456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

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
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima

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
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie



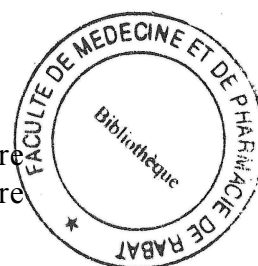
497. Pr. MAHI Mohamed *	
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiologie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiologie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Radiothérapie
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Réanimation médicale
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie
	Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale
Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie



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

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

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*

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

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
 Pr. Mounir ER-RAJI
 Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
 Pr. Ahmed JAHID
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Chirurgie Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Cardiologie



Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. BENCHEBBA Drissi*

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^{ed}
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*

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك

أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة الآية 31



Dédicaces





A ma très chère mère Rahim najat

Merci maman pour m'avoir transmis très tôt la passion pour la médecine.

Aucune expression ne saurait exprimer l'amour et l'affection que j'ai toujours eus pour toi.

Tes conseils, ta bienveillance et tes encouragements m'ont permis de dépasser toutes les difficultés.

Ce travail est le fruit de des efforts et sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation

Que dieu te prête longue vie et bonne santé

Avec beaucoup de patience et de volonté, tu t'es sacrifiée pour nous, tu as tout fait pour que j'arrive à mon but.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études

Tu sais que j'ai pris ce chemin rien que pour toi. Je te dédie ce travail en gage de mon amour et de mon estime les plus profonds.





A mon très cher père El khaddari abdelmajid

A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et la reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices que tu as endurés pour nous éduquer.

Pour tes immenses sacrifices, ton courage et ton dévouement pour le bonheur et le succès de notre foyer et de notre famille.

Je n'ai été guidée que par le désir de t'honorer.

J'espère que tu es fier de moi

Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et de toute mon affection.

Que dieu vous garde et vous procure, maman et toi, longue vie, santé et bonheur, afin que vous demeuriez le soleil qui illumine notre vie.

A vous, je dois ce que je suis.

Je suis fier et content de réaliser une partie de ce vous avez tant espéré et attendu de moi, et je prie le bon dieu de m'aider en ce qui reste.





A mon cher frère Mohammed

Taha et mes très chers sœurs Amal et Intissar

Je ne saurais exprimer tout ce que je ressens pour vous.

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'affection et des
sentiments de fraternité qui nous unissent*

Vous m'avez toujours soutenu tout au long de mes études.

Je te souhaite santé, réussite et l'envie de réaliser tes rêves.

A ma grande mère Khadija Kaissi

Que le bon dieu te bénisse et te procure la santé et la longue vie

A la mémoire de mes grands parents paternels et maternels

Que leurs âmes reposent en paix

A mes familles maternelles et paternelles

*Mes oncles, mes tantes, cousins, cousines. Il me serait difficile de
tous vous citer. Puisse ce travail être la preuve de mon estime.*





A tous mes amis

*Badiaa, Basma, hajar, Latifa, Meriame, Myriem, Najlaa,
Nawal, Rajaa, Sabrine, Sara, wifak, Zineb*

Et à tous ceux que je n'ai pas cités.

Votre réel sens de l'amitié a fait de moi ce que je suis .

*A mon très cher Ismail Bensassi c'est grace à ton soutien que j'ai pu
Achever ce travail. la compréhension, la patience la bonne entente et
la sincerité dont tu as toujours fait preuve m'ont tonifié moralement
et physiquement tout au long de l'élaboration de ce travail*

A tous les médecins de la promotion 2005/2006

*A tous les enseignants qui ont participé à ma formation
depuis que j'ai commencé mes études.*

*A tous ceux qui, de près ou loin, ont participé
à l'élaboration de ce travail*





Remerciements





A Notre Maître et Président de jury
Monsieur le Professeur A.BENTAHILA
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.JABOUIRIK
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.EL 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



INTRODUCTION	1
1. DEFINITION	2
2. GENERALITES	3
2.1 Données épidémiologiques	3
2.1.1 DIGAL	3
2.1.2 Pemphigoïde bulleuse	5
2.1.3 La dermatite herpétique	6
2.1.4 Epidermolyse bulleuse acquise	8
2.1.5 Pemphigus	8
2.2 Outils diagnostiques	10
2.2.1 Histologie standard / microscopie optique	10
2.2.2 Immunofluorescence directe (IFD)	11
2.2.3 Microscopie électronique /Immunomicroscopie électronique (IME) :	13
2.2.4 Immunofluorescence indirecte (IFI)	13
2.2.5 Immun empreinte ou blot ou western blot	13
2.2.6 Enzyme-linked Immunosorbent assay (ELISA)	14
HISTORIQUE	15
HISTOLOGIE	18
1. Rappel embryologique de la peau :	19
1.1 Epiderme	19
1.2 Colonisation de l'épiderme	20
1.3 Derme et hypoderme	20
2. HISTOLOGIE DE LA PEAU NORMALE	21
2.1 L'épiderme	21

2.1.1 Kératinocytes	22
2.1.2 Mélanocytes	24
2.1.3 Cellules de Langerhans	25
2.1.4 Cellules de Merkel :	26
3. LA JONCTION DERMO –EPIDERMIQUE (JDE)	29
3.1 Rôle de la jonction dermo-épidermique	29
3.2 Structure de la jonction dermo-épidermique :	30
3.3 Les hémidesmosomes :	33
ETIOPATHOGÉNIE	35
1. LA BULLE	36
1.1 Définition d'une bulle	36
1.2 Mécanisme de formation des bulles	38
2_ LES AUTO-ANTIGENES	39
2.1 / Dans les dermatoses bulleuses auto-immunes intra-épidermique	39
2.2/ Dans les dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques	40
3. LES AUTO-ANTICORPS	40
3.1/ Dans les DBAI intra-épidermique.....	42
3.2/Dans les DBAI sous- épidermiques	42
FORMES CLINIQUES	44
I. LES DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES A IGA	
LINEAIRES	45
1 / clinique	45
1.1 Atteintes cutanée	45
1.1.1 Topographie des lésions	45
1.1.2. Aspect des lésions	48

1.1.3 Prurit	50
1.2 L'atteinte des muqueuses	50
1.2.1 Atteinte buccale	50
1.2.2 Atteinte oculaire	52
1.2.3 Atteinte génitale	52
1.2.4. Atteinte nasale.....	53
1.2.5Atteinte laryngée.....	53
1.3 Atteinte des phanères	53
2. PARACLINIQUE	53
2.1 : biologie	53
2.2 Histologie	53
2.3 Immunofluorescence	56
2.3.1 Immunofluorescence directe (IFD)	56
2.3.2 L'immunofluorescence indirecte (IFI)	59
2.3.3 Immunomicroscopie électronique	60
2.3.4. Immunotransfert	61
II- DERMATITE HERPETIFORME	63
1. Clinique.....	63
2. Associations	65
2.1 Entéropathie sensible au gluten.....	65
2.2 Associations de certains anticorps	66
2.3 Autres associations	67
3. Biologie.....	67
4. Histologie	69
5. Immunofluorescence	72

5.1 Immunofluorescence directe	72
5.2 Immunofluorescence indirecte	73
5.3 Immunomicroscopie électronique	73
5.4 Immunotransfert	73
III PEMPHIGOIDE BULLEUSE JUVENILE	74
1 Clinique	74
2. Associations	75
3. Biologie	75
4. Histologie	75
5. immunofluorescence.....	78
5.1 Immunofluorescence directe	78
5.2 Immunofluorescence indirecte	80
5.3 Immunomicroscopie électronique	80
5.4 Immunotransfert	80
IV .PEMPHIGOIDE CICATRICIELLE	81
1. Clinique	81
2. Histologie	82
3. Immunofluorescence	82
3.1 Immunofluorescence directe	82
3.2 Immunofluorescence indirecte	82
3.3 Immunomicroscopie électronique	82
3.4 Immunotransfert	82

V. EPIDERMOLYSE BULLEUSE ACQUISE	83
1. Clinique	83
2. associations	87
3. histologie	87
4. Immunofluorescence	89
3.1 Immunofluorescence directe	89
3.2 Immunofluorescence indirecte	91
3.3 Immunomicroscopie électronique	92
3.4 Immunotransfert	92
VI PEMPHIGUS	93
1. Pemphigus profond.....	93
1.1 Pemphigus vulgaire	93
1.1.1 Clinique	93
1.1.2 Histologie	97
1.1.3 Immunofluorescence.....	98
1.1.3.1 Immunofluorescence directe	98
1.1.3.2 Immunofluorescence indirecte	100
1.1.4. Immunomicroscopie électronique	100
1.1.5. Immunotransfert	100
2. pemphigus superficiel : pemphigus foliacé	104
2.1 Clinique.....	104
2.2histologie	106
2.3 Immunofluorescence	107
2.4 Immunotransfert	107
3. pemphigus paranéoplasique.....	107

3.1 Clinique	107
3.2 Histologie	108
3.3 Immunofluorescence	109
3.3.1 Immunofluorescence directe	109
3.3.2. Immunofluorescence indirecte	109
3.3.3. Immunomicroscopie électronique	109
3.3.4 Immunotransfert	109
VI. DERMATOSES BULLEUSES DU NOUVEAU- NE TRANSMISES DE LA MERE A L'ENFANT	110
1.Pemphigus gestationis	110
2.pemphigoïde gestationis	113
Diagnostic différentielle	116
I_ DERMATOSES BULLEUSES HEREDITAIRES ET CONGENITALES :	117
1.Dermatose acantholytique :	117
Description clinique	117
2. Épidermolyse bulleuse héréditaire	119
3. Incontinentia pigmenti.....	121
4. porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC).....	122
II_ DERMATOSES BULLEUSES D'ORIGINE INFECTIEUSES.	124
1. Impétigo bulleux	124
2. Epidermolyse staphylococcique aigue	126
3.Erythème polymorphe	127
4. Dermatose virale	128
5.Erysipèle bulleux	129

III_ DERMATOSES BULLEUSES D'ORIGINE EXTERNE	130
1.Brulures	130
2.Photodermatose	132
SIGNES ET TRAITEMENT	133
3. Eczéma de contact	133
IV_ DERMATOSES BULLEUSES METABOLIQUE.....	135
1.Porphyrrie cutanée tardive	135
2.Erythème nécrolytique migrateur	137
V _ TOXIDERMIES BULLEUSES	139
TRAITEMENT	141
I OBJECTIFS THERAPEUTIQUES.....	142
II MOYENS THERAPEUTIQUES.....	142
1Dapsone	142
1.1 Historique	142
1.2 Présentations	144
1.3 Pharmacocinétique	144
1.4 Pharmacodynamique	145
1.5 Contre-indications	146
1.6 Effets secondaires	146
1.6.1 Effets secondaires pharmacologiques	147
1.6.2 Effets secondaires idiosyncrasiques	149
2. Sulfasalazine	152
2.1 contre-indications	153
2.2 Effets indésirables.....	153
3. Corticoïdes oraux : prednisone ou prédnisolone	154

4. Antibiotiques	157
4.1_ Triméthoprine sulfaméthoxazole ((TMP6SX) (BACTRIM)	157
4.2 Erythromycine (PROPIOCINE).....	158
4.3 Oxacilline (BRISTOPEN), dicloxacilline	158
5. Colchicine (COLCHICINE HOUDé)	159
6. traitements locaux	159
III. LES MODALITES THERAPEUTIQUES	160
1. Les dermatoses bulleuses à IgA linéaires	160
1.1 Forme induite par un médicament.....	160
1.2Forme idiopathique	160
1.2.1Traitement systémique	160
1.2.2 Traitement local	161
2. Dermatite herpétiforme	161
2.1Régime sans gluten	161
2.2 Dapsone.....	164
2.3 Corticothérapie orale	164
3. Pemphigoïde bulleuse juvénile	165
4. Pemphigoïde cicatricielle	165
5. L'épidermolyse bulleuse acquise	166
6. Pemphigus.....	167
6.1 Le pemphigus vulgaire	167
6.1.1 Corticothérapie	167
6.1.2Traitements adjuvants	168
6.2 Pemphigus foliacé	170
6.3 Pemphigus paranéoplasique	170

IV. INFORMATION ET EDUCATION DES PARENTS DE L'ENFANT ..	171
Conclusion	174
Résumés	177
Bibliographie	181



Introduction



1. DEFINITION :

Les maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) constituent un groupe hétérogène de maladies à la fois très diverses, peu fréquentes et de pronostic variable, parfois péjoratif(1). Ils sont secondaire à des altérations de différents constituants de la peau : l'épiderme et la jonction dermo-épidermique(JDE) ou le derme superficiel. Ces altérations résultent d'une réaction auto-immune et ont pour conséquence clinique la formation de bulle cutanées ou des muqueuses externes.

Selon le site de clivage, on distingue 2 groupes à savoir les DBAI sous-épidermique avec une perte d'adhésion dermo-épidermique par altération des composants de la jonction dermo-épidermique (JDE) par les auto-anticorps et les DBAI intra-épidermique (groupe de pemphigus) dans lesquelles la perte de cohésion des kératinocytes (acantholyse) est due à l'altération des desmosomes par les auto-anticorps.

La diversité des dermatoses bulleuses auto-immunes imposent une enquête clinique anatomopathologique et immunopathologique.

La prise en charge est souvent difficile, impliquant un traitement long, faisant intervenir les corticoïdes et des immunosuppresseurs à visée d'épargne cortisonique avec un risque d'effet secondaires sévères non négligeable. La compliance de ces jeunes individus n'est pas aisée et oblige une participation parentale éclairée.

2. GENERALITES :

2.1 Données épidémiologiques :

2.1.1 DIGAL :

Son incidence chez l'enfant est inconnue en France étant donné la rareté des études démographiques. Elle est de 0.48 nouveaux cas/million d'habitants/an tous âges confondus (2). Au Koweït elle est de 0,69 nouveau cas/million d'habitants /an(3). Au Royaume uni de 2 nouveaux cas /million d'habitants/an(4), en Tunisie de 1.25 nouveaux cas/million d'habitants/an(5). Les principales séries de la littérature (3,5-10) sont représentées dans ce **tableau 1**. la DIGAL semble plus volontiers associée aux HLA B8, DR3, DQ2 et Cw7, composants de l'haplotype caucasien (11) souvent facteur de bon pronostic : 80 % in kenani (5), 64% in wojnarowska (12), mais il n'ya pas de prédominance ethnique.

L'âge moyen de début se situe entre 3.4 et 8 ans selon les séries (3.5-10) mais il existe d'exceptionnels cas néonataux. (13)

Le sexe ratio est plutôt en faveur des garçons dans les études 1.3-5.(3,5,6,7,10)

Dans 2 séries africaines (8,9), il est en faveur des filles.

Nom Période lieu	Nombre de cas pays	Age moyen Sexe ratio h/f	Clinique Type lésions Localisation	Histologie	immuno	Traitement Mg/j	évolution
Nanda 1991_2003 koweit (3)	8 cas 87% Koweit	6.8ans (0.9- 13) 1.7	MS : 7/8 visage : 7/8(1 péri-buccal) cou : 3/8 scalp : 3/8 MI : 5/8 périnée : 4/8 Muqueuse : 0 prurit modéré : 8/8	Bulle sous Epidermique Derme : PNN	IFD : IgA linéaire 8/8 IFI (NaCl) : 5/8 IgA versant dermique	D 6 /8 (1- 2.5/kg) +P3/8(0.5- 1) DC 1/8 NR1/8	Suivi 5.7 ans (/7) RC 5/7 (1 an ttt) Récurrences/ ttt>3 ANS 2 /7
Kenani 1987-2006 Tunisie (5)	25 cas <16a tunisiens	7.5ans (0.5- 15) 1.8	Vésicules/bulles rosettes : 20 périnée/MI : 10 trons : 7 plis flexion/tronc : 12	bulle sous épidermique +PNN 15 +PNE 4 Derme : abcès papillaires 6	IFD : IgA linéaire 25 +IgG : 5 +IgM : 1 +C3:3 IFI: IgA9 IgG3	D19/25(1.5- 2/kg) +P 8/19 oxa3/25(50) Erythro 2/25(50) Arrêt banco 1/25	Suivi 2 ans post ttt RC : 16/25 (15 mois ttt) Récurrences/ttt>3ans :8/25
Kanwar (6) 1988-2003 nord Inde	12 cas	3.5 ans (2.5- 12) 5	Extrémités>visage> tronc Muqueuse : 1 (orale +génitale)	compatible 10/12	IFD : IgA linéaires 8/8	D (25-50) 12/12 +P (10-20) 3/12	Efficacité 12/12 suivi 5-6 ans (3/12)
Ratnam (7) 1979-83 singapour	5 cas 3 chinois 2 malais	8 ans (3_12) 1.5	Prurit 5/5 vésicule/bulles 2/5 généralisé 1/5 jambes 1/5 mb, paumes 1/5 fesses, abdo	Bulle sous- épi+PNN, PNE, L 4/5 Bulle sou épi+PNE, PNN, H dermique 1/5	IFD : IgA linéaires 4/5 IFI : IgA 5/5	D(50) 4/5 P(20) 1/5 réponse 5j- S4	Suivi 3 ans post ttt RC 5/5 (9.5m ttt)
Aboobaker 1979_83 singapour (8)	25 cas 24 africains 1 indien	5 ans (1-12) 0.7	bulles/vés bouquets Généralisé tronc, mb, pelvis, face (périforifical)/scalp Muqueuse : 1/25 prurit modéré	bulles sous épi avec PNN+/-PNE Derme : abcès P NN papillaire 8/25 PNE 5/25	IFD : IgA linéaires 21/25 +IgM, C3 6 /21 +IgG2/21 IFI : IgA 8/12	D(50)25/25 eff 8 cas seule 3//S 9//P (5-10) 5//P+Sp	RC5/25 (M9-M24ttt) éccurences14/25 PDV6/25
Mahé 1991-4 Mali (9)	10 cas maliens	5.7ans (1.3- 10) 0.4	prurit 10/10 bulles rosettes 9 OGE10 Mb 10 (ext MS 6) Tronc/visage 7 Muqueuse : 2 (buccale)	Bulle sous épi 10 +abcès PNN papillaires 9+PNE dermiques 4	IFD /IgA linéaires 10 IFI/NaCl(5) : IgA seuls 3 IgA +G 2	Erythro- D(1- 2.5/kg)10 : seule :7 +DC 2 +CT (0.25/kg)1	Durée? Suivi ?
Jin (10) chine	14 cas	1-7 ans 1.3	NR	NR	NR	NR	NR

Tableau 1 : principales séries de DIGAL pédiatriques de la littérature.

L'interrogatoire révèle parfois un contexte infectieux : S enteritis(14), EBV(15) ou une prise médicamenteuse récente, anti inflammatoire ou antibiotique (5,12,16,) , même si ceci est beaucoup moins classique chez l'adulte(12) .il n'existe aucun cas publié de néoplasie associé mais on retrouve des cas isolés de colite ulcéreuse(17-19), syndrome lymphoprolifératif auto-immun(20) ou de néphropathie à IgA concomitantes(21).

2.1.2 Pemphigoïde bulleuse :

Chez l'enfant elle demeure exceptionnelle avec 103 cas dans la littérature. (24, 25, 26)

Elle touche plus volontiers le sexe féminin 59/44 : sexe ratio d'1.3), à la différence de la PB du sujet âgé, et est plus fréquente chez les caucasiens (avant les africains et les asiatiques).

Il existe 2 pics de survenue : avant 1 an (âge moyen 4.5 mois, 51 cas) et à l'âge de 7.75 ans (52 cas).

L'hypothèse d'une transmission maternofoetale de l'anticorps contre l'antigène BP180 de la PB a été récemment infirmée. (27)

Des cas ont été rapportés post vaccination par le tétracoq et le vaccin de l'hépatite B (28, 29, 30), ou associé à une glomérulonéphrite membranoproliférative(31), à une colite ulcéreuse sans que l'on puisse éliminer une simple coïncidence (24).

2.1.3 La dermatite herpétique :

Elle est presque constamment associée à une maladie cœliaque (MCA) ou entéropathie sensible au gluten (32) dont elle est la manifestation cutanée. La réciproque n'est pas vraie : 33% des patients de moins de 14 ans atteints de MCA DE bardella présentent une DH (33).

Elle a probablement été surévaluée car souvent confondue avec la DIGAL avant l'avènement de l'IFD (34).

Plus fréquente chez l'adulte, elle touche les enfants de plus de 14ans et plus rarement entre 2 et 7ans (35) : âge moyen 5.2 ans in kosnai(36). Le cas le plus jeune ,8 mois, a été décrit par lemmers (37).

Elle suit la découverte de la MCA dans la plupart des cas dans un délai très variable, parfois plusieurs années(38). La MCA est diagnostiquée devant la triade : atrophie villositaire subtotale, régression sous gluten (RSG°, présence d'auto anticorps anti gliadine ou antiTG, réticuline et endomysium (EMA). elle est moins sévère que la forme isolée avec un syndrome de malabsorption inconstant : diarrhées dans 16% des cas in reunala and al(39), 38% in ermacora and al(35) et 50% des cas in marsden and al(40), des lésions plus localisées et moins inflammatoires et l'existence de formes latentes.

Les séries de patients de moins de 18 ans sont rares dans la littérature (35, 36,38 ,40)

L'hypothèse étiopathogénique privilégiée est celle d'une accumulation d'anticorps de type IgA anti complexe transglutaminase-gluten dans la peau après sensibilisation par le gluten et cross réaction contre la TG épidermique. (41)

Les pathologies cutanées et digestives semblent être associées aux HLA B8, DR3 et 7(42), DQw2 et DQ8. Il existe des cas familiaux de DH : 10.5% des cas de Reunala (43) .pour certains, l'endoscopie n'est plus obligatoire chez les patients atteints de DH dans la mesure où le régime sans gluten sera institué et où le diagnostic sera fortement suspecté devant les signes cliniques sus cités(44). La recherche de signe de malabsorption (dosage de la ferritine, des vitamines) sera faite systématiquement.

Les sujets caucasiens d'Europe du nord sont plus volontiers atteints ; son incidence (tout âge confondus) est de 11.5/100000 habitants /an en Ecosse(45). Il existe une prédominance féminine à l'inverse des cas adultes avec un sexe ratio (F/H) :d'1.7 sur 47 patients in Karapati and al, (46) de 2sur 26 patients in Ermacora and al(35), 2.5 sur 21 patients in Kosnai and al (36), d'1.4 sur 12 patients in Wamar and al (47).

L'association à d'autres maladies auto-immunes notamment thyroïdite et diabète (48), lupus érythémateux disséminé, chronique ou subaigu (49) , syndrome de Sjogren, maladie de Biermer est moins retrouvée que chez l'adulte. Le risque de lymphome de grêle est lié à la compliance au régime sans gluten.

2.1.4 Epidermolyse bulleuse acquise :

C'est une MBAI rare touchant exceptionnellement l'enfant avec 33 cas décrits depuis 1986(50, 51). Elle est 10 fois moins fréquente que la PB chez l'adulte (52). Son incidence tous âges confondus, en Europe de l'ouest a été évaluée entre 0.17 à 0.26/million d'habitants/an (2, 53) .l'âge de début se situe entre 3 mois et 12 ans avec un âge moyen 6ans. Il existe 18 cas chez la fille et 15 chez le garçon. L'association avec les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), l'amylose, le diabète, les hémopathies malignes rapportée chez l'adulte, n'a jamais été décrite chez l'enfant.

2.1.5 Pemphigus :

L'incidence du pemphigus, tous âges confondus est d'1.3 cas /million d'habitants /an en France(54) contre 6.7 cas /million d'habitant /an en Iran(55) et 9.3 cas/million d'habitants/an en Grèce (56); il semble affecter plus souvent les juifs ashkénazes(57).

Dans tous les types de pemphigus, le clivage étant intra épidermique, les bulles sont flasques, et ce sont souvent les lésions post bulleuses qui sont observées par le clinicien. Il existe un signe de Nikolsky

Le PV constitue la forme sporadique la plus fréquente de pemphigus juvénile même s'il est extrêmement rare chez l'enfant avec environ 90 vas décrits dans la littérature chez les moins de 18 ans : revue de 1969 à 2010 (58,59) avec une prédominance dans la deuxième décade (10 cas avant 10 ans) et un sexe ratio (M/F) =0.91.

Il existe des cas de pemphigus néonataux, probablement par transmission transplacentaire d'anticorps maternels : 12 cas dans le livre de Bjarnason(62).

_ Le PF endémique ou Fogo Selvagem, en Afrique du nord(63), Colombie(64), Venezuela(65), Brésil(96), constitue le PF le plus fréquent. Il touche les enfants, avec un sexe ratio de 1 dans les zones rurales(96), entre 500 et 800 m d'altitude. Des cas familiaux sont possibles. L'allèle DRB1 y est fréquemment associé(97). Une simule serait le vecteur de la maladie(98).

Le PF sporadique, beaucoup plus rare, est rencontré en Europe et aux Etats-Unis .On en dénombre une trentaine de cas dans la littérature chez l'enfant : 36 cas dans une revue de 1961-2010(69, 70, 71, 72, 73, 74, 75). L'âge moyen au diagnostic est de 8 ans et le sexe ratio en faveur des garçons. Il semble être favorisé ou aggravé par les UV, les médicaments, les infections notamment à CMV(76). L'association à une maladie de Basedow(77), à une dermatomyosite(78) a été également décrite.

Le pemphigus érythémateux est une forme plus localisée de PF (tronc, face cuir chevelu) vers laquelle il peut évoluer

_ Les autres pemphigus sont exceptionnelles chez l'enfant : pemphigus paranéoplasique végétant, à IgA et ne seront pas décrits.

2.2 Outils diagnostiques :

2.2.1 Histologie standard / microscopie optique :

L'analyse des prélèvements biopsiques après anesthésie locale (injection de xylocaïne) sans crème anesthésiante EMLA* est la première étape. la crème EMLA* est proscrite car il a été clairement démontré qu'elle altérerait les structures d'adhésion interkératinocytaires ou dermoépidermiques. Elle permet après fixation et coloration HES (Hémosine Eosine Safran) (figure 1), la visualisation de niveau du clivage intraépidermique (IE) ou à la jonction dermoépidermiques (JDE).

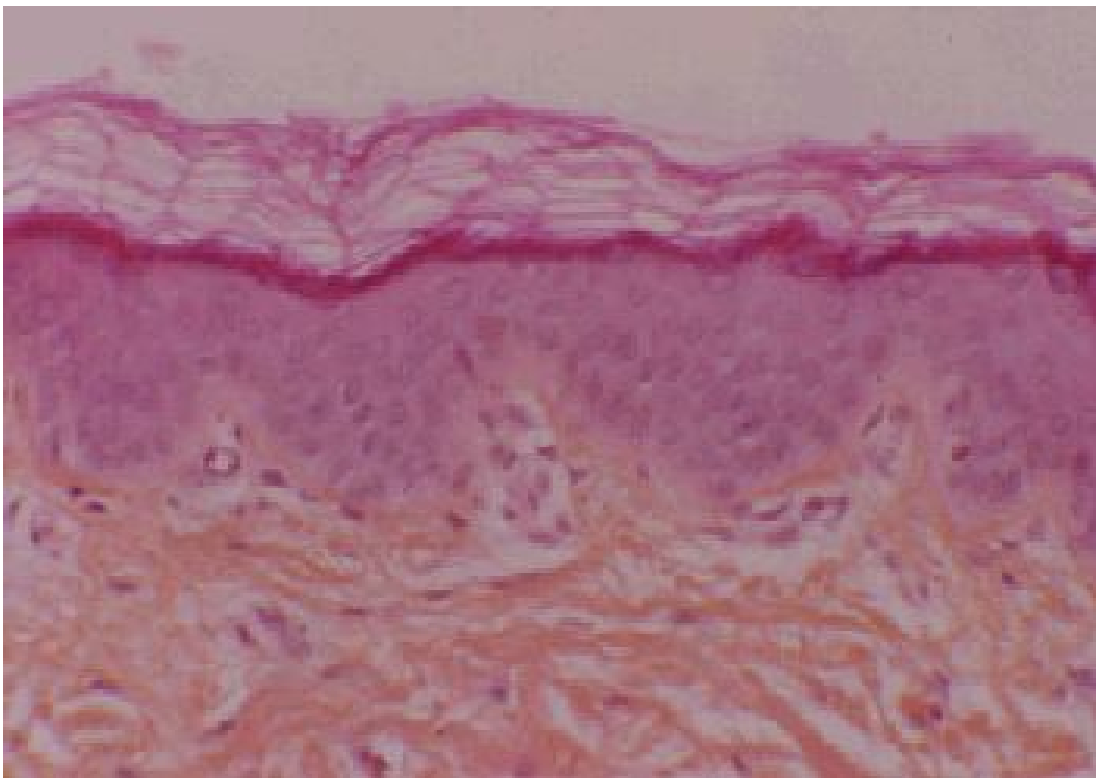


Figure 1 : Histologie cutanée standard en HES

2.2.2 Immunofluorescence directe (IFD) : (figure2)

Elle doit être réalisée sur biopsie en peau saine érythémateuse péri bulleuse à distance de tout traitement par corticoïdes. Elle consiste en l'application d'anti-auto-anticorps (anti-IgG, anti-IgA, anti-IgG et anti C3) couplés à la fluorescéine dure les fragments de peau congelée. Quand une dermatite herpétiforme (DH) est soupçonnée une biopsie à distance de la zone érythémateuse est préférable (zone péri-péri bulleuse).

L'IFD après clivage dermoépidermique par le NACL au niveau de la lamina lucide (LL) est utile pour différencier la pemphigoïde bulleuse (PB), fixation des anticorps au toit (versant épidermique de la bulle), de l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA), fixation au plancher (versant dermique) de la bulle.

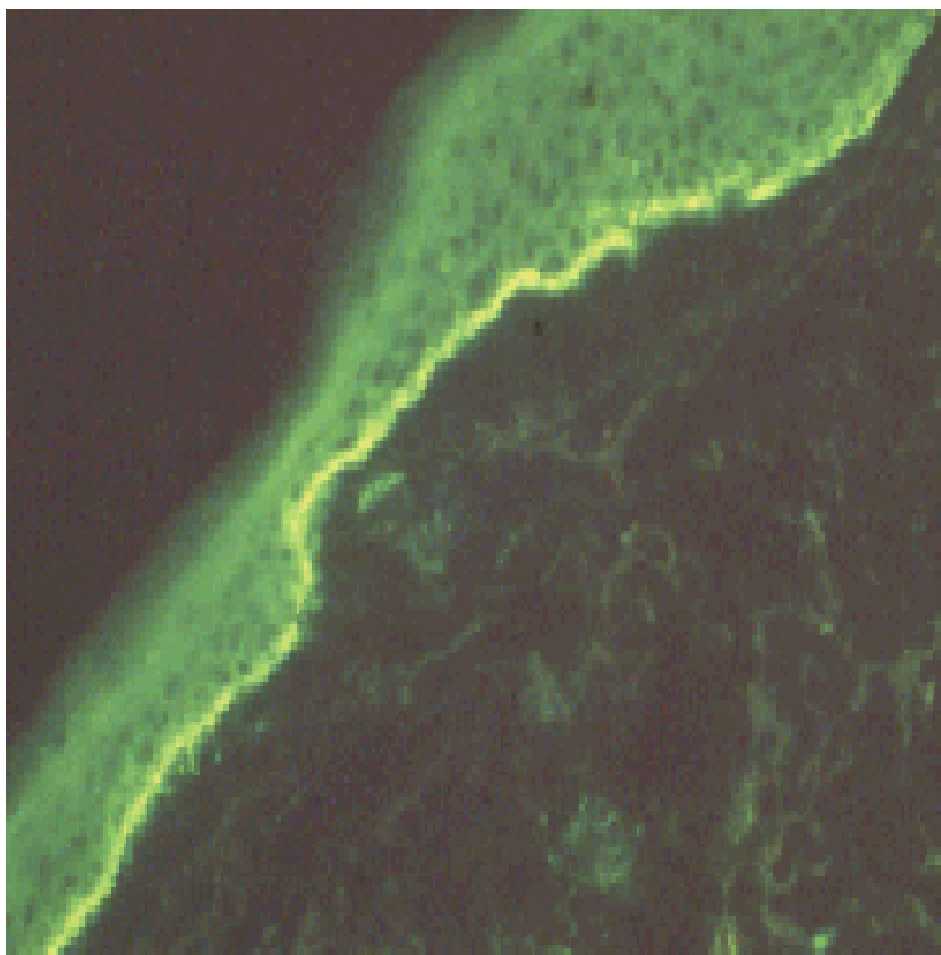


Figure 2 : IFD marquage de la JDE

2.2.3 Microscopie électronique /Immunomicroscopie électronique (IME) :

La microscopie électronique permet en premier lieu de localiser le plan de clivage.

La localisation des dépôts en regard des systèmes de jonction est, elle, rendue possible par Immunomicroscopie électronique, sur les hémidesmosomes (HD) au versant épidermique de la JDE, ou plus profonds sur les fibrilles d'ancrage et la lamina densa (LD).

2.2.4 Immunofluorescence indirecte (IFI) :

Elle permet d'identifier des anticorps sériques dirigés contre des protéines de la peau.

Elle consiste à mettre en présence le sérum à tester et un épithélium malpighien : peau humaine œsophage de singe, de lapin, vessie de rat. Les anticorps éventuellement contenus dans le prélèvement vont se fixer sur le substrat et être révélés par des anticorps anti anticorps humains couplés à la fluorescéine. Cette technique présente l'avantage d'être semi-quantitative, le titre des anticorps pouvant être estimés après dilutions successives. Elle peut être réalisée sur peau clivée par le NaCl présentant alors le même avantage que l'IFD

2.2.5 Immun empreinte ou blot ou western blot :

La première étape de la technique consiste à créer un extrait de protéines à partir d'épiderme, de derme, de kératinocytes ou de protéines recombinantes.

La 2^{ème} étape permettent, grâce à une électrophorèse sur gel de polyacrylamide, la séparation des protéines selon leur poids moléculaire.

Les protéines sont ensuite fixées sur un filtre de nitrocellulose.

La dernière étape est l'incubation avec le sérum à tester puis la révélation par anticorps anti anticorps humains couplés à une enzyme.

Cette technique est spécifique.

2.2.6 Enzyme-linked Immunosorbent assay (ELISA) :

On utilise cette fois des protéines recombinantes prêtes à l'emploi dans des puits de microplaque que l'on incube avec le sérum à tester. La révélation utilise des anticorps anti anticorps humains couplés à une enzyme auxquels on ajoute le substrat de l'enzyme. C'est la réaction colorée qui est mesurée par spectrophotométrie. Cette technique très spécifique et sensible est semi quantitative.



Historique



Les affections bulleuses de la peau étaient réunies sous le terme de ‘‘ pemphigus ‘’ venant du mot grec qui veut dire ampoule.

en 1820, BATEMAN identifia l'érythème polymorphe vésiculo-bulleux.

en 1868, BAZIN combat la conception uniciste : il décrit à part son hydro-bulleux.

- en 1888, BROcq ajoute à cette description une forme éruptive à grosse bulles. L'ensemble prend désormais le nom de maladie de DUHRING-BROcq.
- En 1884 la DH a été décrite initialement par Dühring puis par MARKS en 1966, et a acquis son autonomie grâce à la découverte par VAN DER MEER en 1996, d'un marqueur sensible et spécifique.
- En 1896 le premier cas d'EBA a été décrit par Elliot mais les critères diagnostiques n'ont été définis qu'en 1970 par ROENIGK.
- en 1901, BOWEN décrit une série de 15 enfants présentant une éruption non prurigineuse, faite de grandes bulles, prédominantes au niveau de la face et de la région génitale.

La topographie et l'aspect des lésions, ainsi que l'absence de prurit pour les 15 enfants, permettent à BOWEN d'individualiser une entité distincte de la maladie de DHURING-BROcq.

Suite à BOWEN , plusieurs auteurs décrivent des cas similaires chez l'enfant , en insistant sur le fait que le prurit est absent ou modéré , l'éruption monomorphe vésiculo-bulleuse et l'évolution entrecoupée de poussées et de rémissions.

Le terme de dermatose bulleuse de l'enfant est donné à cette nouvelle maladie.

- En 1953 la PB a été décrite par LEVER qui la différencia du pemphigus mai le premier cas infantile a été rapporté en 1970.
- en 1961, KIM et WINKELMAN analysent rétrospectivement 22 cas initialement considérés comme “ dermatite herpétiforme ” de l'enfant.
- Ils en concluent à l'existence de deux formes distinctes fondées sur l'aspect des lésions, leurs distributions, le degré du prurit et leur évolution clinique.
- Une forme papulo-vésiculeuse, débutant après 10 ans, dont la description correspond à la dermatite herpétiforme
- Une forme bulleuse, débutant vers 5 ans avec une évolution chronique.

Ils évoquent la difficulté de classification de la forme bulleuse qui présente beaucoup de ressemblance avec pemphigoïde bulleuse. Ils proposent le terme de “pemphigoïde bulleuse juvénile ”

- JORDON, BEAN, TRIFHAUSSER et WINKELMAN en 1970 étudient le cas de 6 enfants.
Devant la négativité de l'immunofluorescence directe, le caractère évolutif autolimité de la maladie, ils proposent le terme de “dermatose bulleuse chronique de l'enfant ” afin de se distinguer de la dermatite herpétiforme et de la pemphigoïde bulleuse.
- en 1973, deux cas de dermatose bulleuse chronique de l'enfant avec dépôt linéaire isolés d'immunoglobulines A le long de la membrane basale sont décrits.

En 1979 la DIGAL a été décrite par CHORZELSKI et différenciée de la DH par Kim et Winckelmann en 1961.



Histologie



1. Rappel embryologique de la peau :

Se met en place très tôt dès la gastrulation à partir de l'ectoblaste.

1.1 Epiderme :

Se fait en 3 temps :

➤ 2ème mois

Après la neurulation il y a mise en place d'une couche de cellules superficielles pavimenteuses qui recouvrent l'ectoblaste (couche basale), le **Périderme**.

➤ 3ème mois

- Deuxième vague de prolifération de la couche basale donnant une couche intermédiaire avec mise en place des ébauches des annexes cutanées
- Mise en place de l'appareil Pilo-sébacé : poils très fins, peu pigmentés et mal implantés, on l'appelle le **Lanugo**, au niveau des cils, des sourcils, de la lèvre supérieure, du menton, du scalpe et du reste du corps avec un recouvrement complet au 4ème mois.
- Mise en place des glandes sudoripares : recouvrant toute la surface corporelle.
- Mise en place des ongles.

➤ 5ème mois

- A la 21ème semaine la couche intermédiaire est différenciée en **couche épineuse**, **granuleuse** et **cornéenne** à l'origine de la différenciation de l'épiderme par kératinisation.
- Il y a disparition progressive du périderme (bébé collodion en cas de persistance = peau souple et inélastique).
- Le sébum et les produits de desquamation de l'épiderme forment une couche blanchâtre hydrophobe, le **vermix caséosa** qui protège l'épiderme néoformé dans le liquide amniotique (ce qui est enlevé lors de la première toilette du bébé).

1.2 Colonisation de l'épiderme

1.3 Derme et hypoderme

Dérivent du mésoblaste embryonnaire para axiale

2. HISTOLOGIE DE LA PEAU NORMALE : (79)

La peau est constituée, de la superficie vers la profondeur, par :

- L'épiderme, non vascularisé
- La jonction dermo-épidermique
- Le derme qui se poursuit par l'hypoderme sans limite franche (80,81)

Sa cohésion et sa solidité sont assurés par des systèmes d'adhésion situés d'une part entre les kératinocytes et d'autre part entre l'épiderme et le derme.

Les kératinocytes assurent la cohésion de l'épiderme par leur cytosquelette et les systèmes de jonction d'adhésion qu'ils établissent entre eux (desmosomes) et avec la matrice extracellulaire (hémidesmosomes).

La jonction dermo-épidermique (JDE) assure l'adhérence dermo-épidermique.

Les dermatoses bulleuses peuvent intéresser l'épiderme, la jonction dermo-épidermique ou le derme superficiel.

Le derme profond et l'hypoderme ne sont pas habituellement impliqués dans ces pathologies.

2.1 L'épiderme :

L'épiderme est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux, orthokératosique, non vascularisé mais innervé. Il est constitué de quatre types cellulaires : les kératinocytes, d'origine ectoblastique, les mélanocytes, provenant des crêtes neurales, les cellules de Langerhans, issues de la moelle hématopoïétique, et les cellules de Merkel, dérivant des cellules souches de l'épiderme embryonnaire. Les kératinocytes représentent 80 % des cellules de l'épiderme ; en migrant et se différenciant de sa profondeur vers sa superficie,

ils lui donnent ses caractéristiques morphologiques (stratification, cellules superficielles pavimenteuses et anucléées). Les 20 % de cellules des autres types sont dispersés entre les kératinocytes.

2.1.1 Kératinocytes : (figure 5)

Les kératinocytes assurent trois grandes fonctions liées à des structures histologiquement individualisables : la cohésion de l'épiderme, grâce à leur cytosquelette et à leurs systèmes de jonction, la fonction de barrière entre les milieux intérieur et extérieur, en rapport avec leur différenciation terminale et, enfin, la protection contre les radiations lumineuses grâce aux mélanosomes de stade IV qu'ils ont phagocytés.

La microscopie optique (Figure 3) montre que les kératinocytes de l'épiderme se répartissent en quatre couches : basale (CB), spinieuse (CS), granuleuse (CG) et cornée (CC).

La microscopie électronique (Figures 4 et 5) met quant à elle en évidence des structures qui sont caractéristiques de la différenciation des kératinocytes de la peau et dont la composition biochimique est maintenant connue, des mélanosomes de stade IV sont présents dans les kératinocytes de la CB, puis disparaissent.

Les tonofilaments (TF) sont des filaments intermédiaires de 10 nm diamètre, constitués des kératines K5- K14 et K15 dans la CB, et des paires K1-K10 et K2e-K 11 dans les couches suprabasales (82), les **desmosomes** sont les systèmes de jonction qui accrochent les kératinocytes entre eux, et sur lesquels s'insèrent les TF(83), leur abondance dans la CS rend compte des « épines » observées en optique.

Ils se transforment en cornéodesmosomes dans la CC. Ils contiennent des cadhérines transmembranaires (desmogléines Dsg1 et Dsg3 en particulier), des molécules strictement intracellulaires au niveau des plaques d'ancrage des TF (desmoplakines DP1 et DP2, envoplakine, plakoglobine et plakophilines PP1 et PP2).

La cornéodesmosine est située au niveau de leur ligne dense extracellulaire dans les CG et CC. Les grains de kératohyaline correspondent aux grains vus en microscopie optique dans la CG : ils sont constitués de profilagrine, qui se transforme en filagrine dans la CC et forme la matrice cytoplasmique des cornéocytes. Les kératinosomes, invisibles en microscopie optique, apparaissent à la partie supérieure de la CS, près de l'appareil de Golgi, puis migrent vers la membrane cytoplasmique avec laquelle ils fusionnent à l'interface CG/CC, libérant leur contenu dans l'espace extracellulaire. Celui-ci est composé de lipides polaires (phospholipides, cholestérol et glucosylcéramides) et de protéines, en particulier de cornéodesmosine, d'enzymes impliquées dans le métabolisme des lipides, comme la stéroïde sulfatase et la glucocérébrosidase, de protéases et d'anti protéases, comme la protéine LEKTI(84).

L'enveloppe cornée, caractéristique des cornéocytes, brutalement quand disparaissent, par apoptose, le noyau des kératinocytes et tous les organites cytoplasmiques. Elle contient notamment la loricrine (70 %) et l'involucrine (2 %). Présentes dans le cytoplasme des kératinocytes de la CG, ces molécules forment l'enveloppe cornée en s'associant par des ponts disulfures et des liaisons N (glutamine) lysine, grâce à des transglutaminases TG k/e dont l'activité ne se manifeste que dans la CG(85).

2.1.2 Mélanocytes :

Les mélanocytes constituent, par leur nombre, la deuxième population cellulaire de l'épiderme. Leur fonction est la synthèse des mélanines, eumélanines et phéomélanines, qui donnent à la peau sa couleur constitutive. Les premières ont également un rôle photoprotecteur(86). En microscopie optique (Figure 2), après fixation et coloration standard ou coupes semi-fines (SF), les mélanocytes se présentent comme des cellules arrondies, claires, à noyau rond et dense, situées exclusivement entre les kératinocytes de la CB (contrairement aux mélanocytes embryonnaires, fœtaux et tumoraux). Les dendrites ne sont pas observables, tandis que le pigment mélanique n'est visible que dans les peaux foncées. Après congélation et DOPA (dihydroxyphénylalanine) réaction, les mélanocytes apparaissent dendritiques, avec un corps cellulaire situé entre les kératinocytes de la CB et des prolongements entre les kératinocytes suprabasaux. L'ensemble forme une unité de mélanisation, avec en moyenne 1 mélanocyte pour 10 kératinocytes basaux et 36 kératinocytes basaux et suprabasaux. Le phototype cutané ne dépend pas de la densité en mélanocytes : celle-ci est identique chez tous les individus pour une zone cutanée donnée, mais plus forte qu'ailleurs au niveau du visage (2 000/mm²), du cuir chevelu et des zones génitales (1 000/mm²). Le diagnostic immunohistochimique des tumeurs mélaniques est facilité par l'utilisation d'anticorps (AC) marquant le cytoplasme du corps cellulaire et des dendrites, sur coupes en paraffine. L'AC antiprotéine S100 est très sensible, mais peu spécifique ; l'AC HMB 45, dirigé contre les protéines Pmel 17/gp 100, produits du locus Silver, est spécifique, mais peu sensible. Les AC A103 (anti-mélan A, produit du gène MART 1) et T311 (anti-tyrosinase) sont très spécifiques, et plus sensibles que l'AC HMB 45.

La microscopie électronique (Figure 4) met en évidence les organites pathognomoniques

où s'effectue la synthèse des mélanines, les mélanosomes à différents stades de maturation. Les mélanosomes à eumélanine sont ovoïdes et contiennent des lamelles, tandis que les mélanosomes à phéomélanine sont ronds et contiennent des vésicules. Leur taille et leur mode

de capture par les kératinocytes varient avec le phototype : petits et captés sous forme de complexes dans les peaux blanches, gros et captés isolément les uns des autres dans les peaux noires. Les mélanocytes n'établissent ni desmosomes avec les kératinocytes avoisinants, ni hémidesmosomes avec la matrice extracellulaire. En revanche, ils possèdent des contacts focaux.

2.1.3 Cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans(87) représentent 3 % à 8 % des cellules épidermiques. Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigène aux lymphocytes T, et sont transépithéliales.

Dans l'épiderme, leur fonction est de capturer les exo-antigènes par la voie des endosomes, de les apprêter et de les réexprimer en surface avec les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Elles migrent ensuite dans les ganglions lymphatiques.

En microscopie optique (Figure 2), après fixation et coloration standard ou coupes SF, elles apparaissent comme des cellules claires, à noyau encoché, situées le plus souvent au niveau de la CG. Après congélation et immunohistochimie, elles prennent un aspect dendritique, avec un corps cellulaire entouré de prolongements s'insinuant entre les kératinocytes suprabasaux.

En microscopie électronique, elles se caractérisent par un cytoplasme clair aux électrons, contenant des filaments intermédiaires différents des TF (constitués de vimentine), un appareil de Golgi très développé et, surtout, les granules de Birbeck en raquettes, qui leur sont spécifiques. Elles n'établissent pas de desmosomes avec les kératinocytes avoisinants.

Les cellules de Langerhans de l'épiderme possèdent des marqueurs spécifiques que n'ont pas les autres cellules dendritiques : le skin homing antigen CLA (lymphocyte-associated antigen), la E-cadhérine et la langerine (associée aux granules de Birbeck). Elles expriment également beaucoup d'autres marqueurs, en particulier les molécules de classe II (et I) du CMH, le CD1a et la protéine S100.

2.1.4 Cellules de Merkel :

Les cellules de Merkel (88) constituent la population cellulaire minoritaire de l'épiderme. Elles sont relativement abondantes au niveau des lèvres, des paumes et du dos des pieds.

Ce sont des mécanorécepteurs, mais elles ont aussi des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées. Impossible à identifier avec certitude en microscopie optique standard, elles sont repérées, en microscopie électronique à faible grossissement, comme des cellules à noyau dense et contourné, situées entre les kératinocytes de la CB, au contact d'une terminaison nerveuse. À fort grossissement, leur cytoplasme contient de très nombreuses « vésicules à cœur dense », de 80 à 100 nm

De diamètre, caractéristiques. Elles établissent des desmosomes avec les kératinocytes avoisinants, et présentent à leur surface des « cornes » qui s'enfoncent dans le cytoplasme des cellules avoisinantes. Les cellules de Merkel expriment des marqueurs de cellules nerveuses et de cellules épithéliales, notamment la kératine K20.

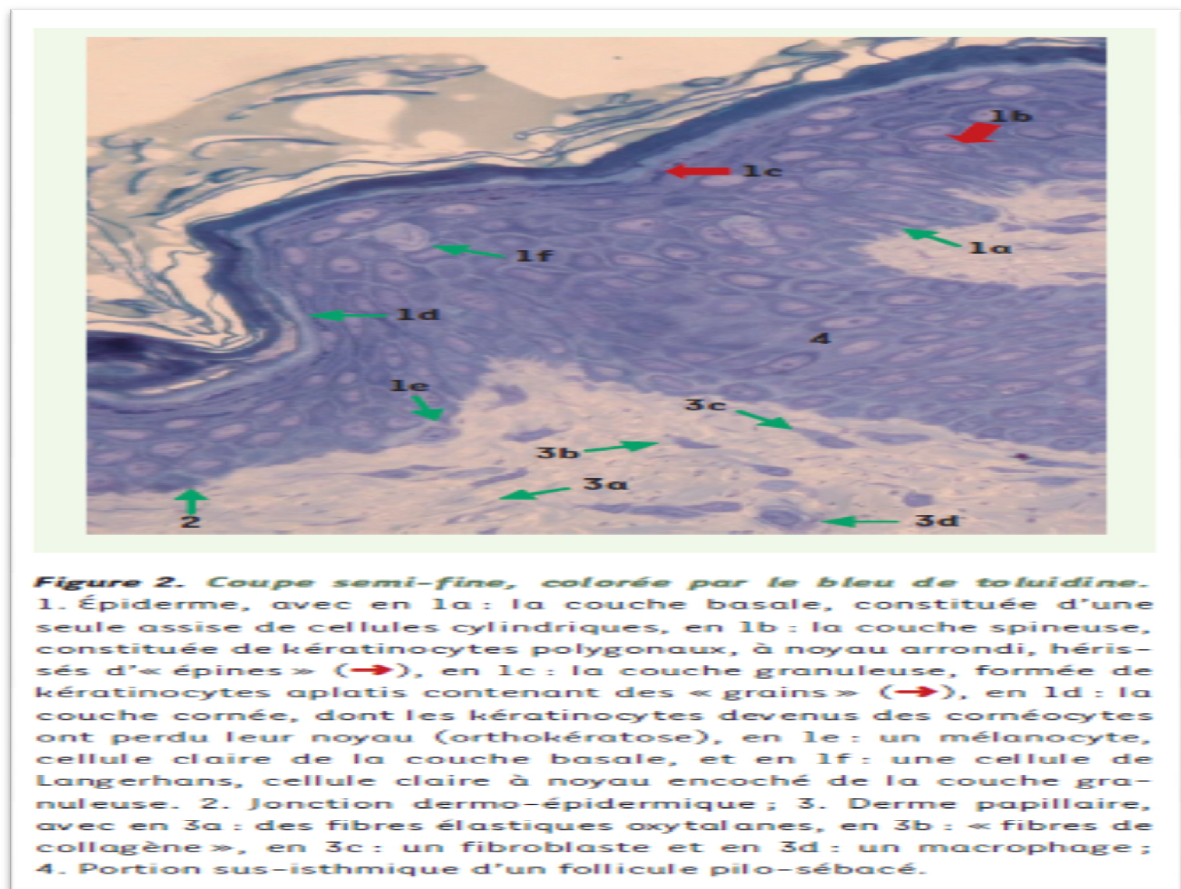


Figure3 : coupe semi fine de la peau colorée par le bleu de toluidine



Figure 4 : microscopie électronique à faible (A) et à fort grossissement de l'épiderme

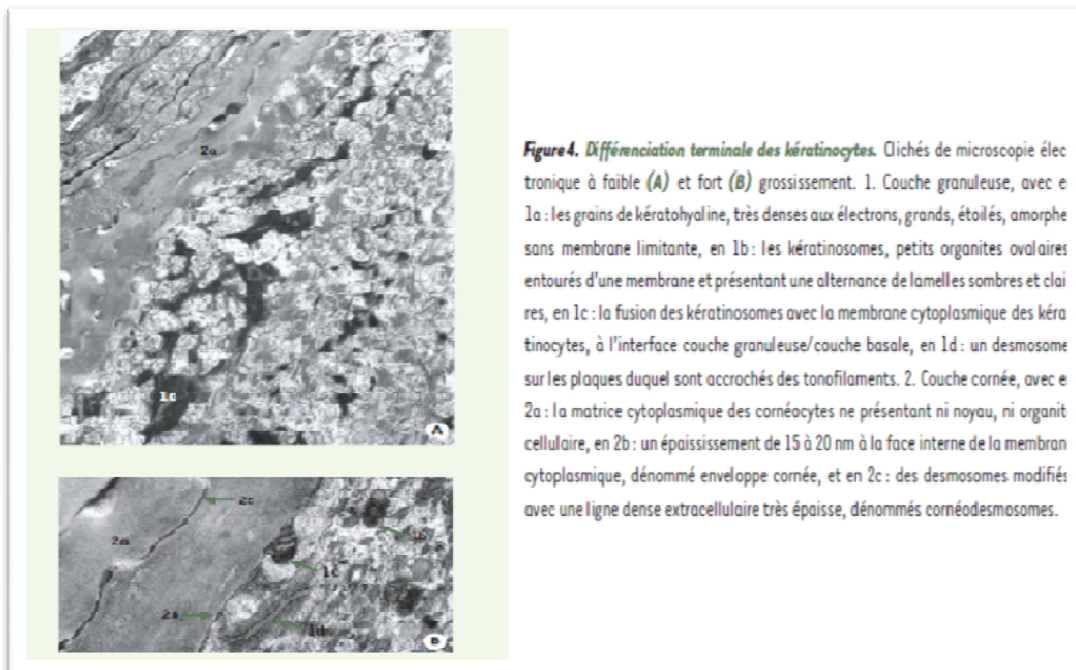


Figure 5 : clichés de microscopie électronique à faible (A) et à fort grossissement montrant la différenciation des kératinocytes

3. LA JONCTION DERMO –EPIDERMIQUE (JDE) :

3.1 Rôle de la jonction dermo-épidermique :

Elle assure dans la peau plusieurs fonctions fondamentales (89):

- Celles de support mécanique pour l'adhésion de l'épiderme au derme.
- Celles de déterminer la polarité des Kératinocytes basaux, l'organisation spatiale des kératinocytes et donc la structure de l'épiderme. lors de la stratification de l'épiderme les kératinocytes qui prolifèrent restent attachés à la membrane basale et les cellules-filles générées migrent dans les couches supérieures de l'épiderme vers l'extérieur.
- Celle de barrière sélective permettant le contrôle des échanges moléculaires et cellulaires entre les deux compartiments.
- Et également un rôle fondamental lors de la réépidermisation lors de la cicatrisation cutanée en servant, au travers des glycoprotéines qui la constituent (principalement les laminines) de support pour l'adhésion et la migration des kératinocytes.

3.2 Structure de la jonction dermo-épidermique :

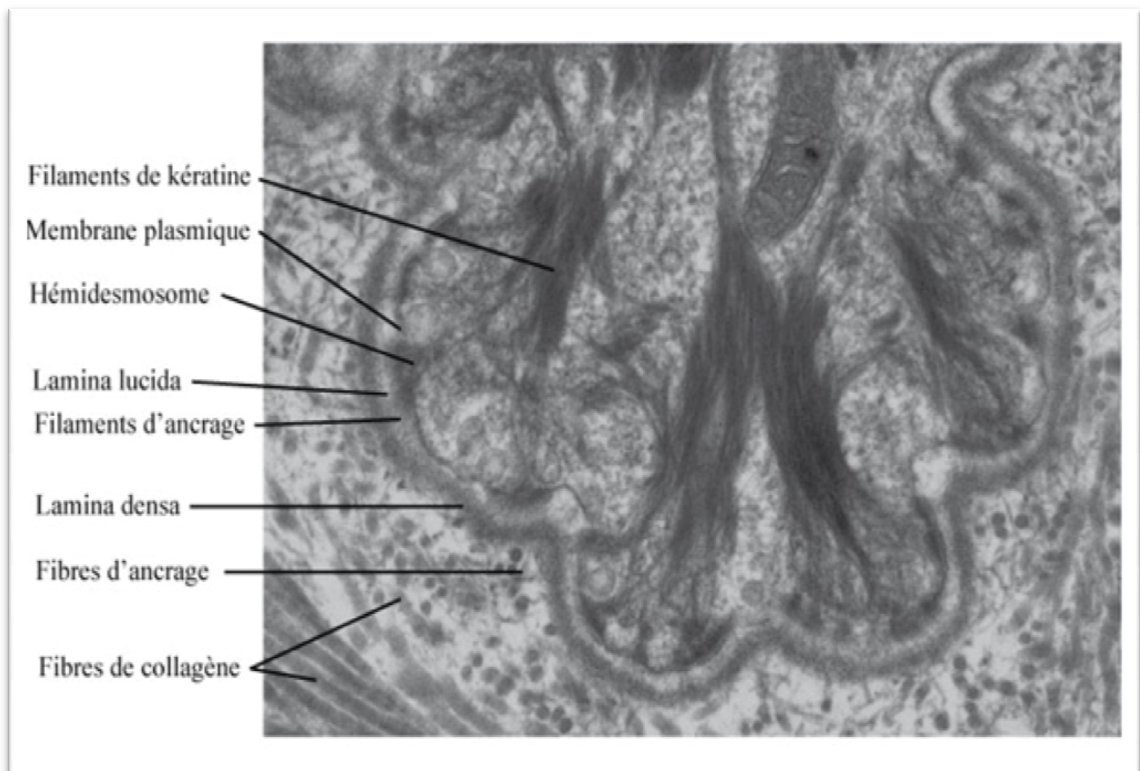


Figure 6: vue au microscope électronique à transmission de la jonction dermo-épidermique de la peau humaine.

Quatre zones sont classiquement distinguées, de l'épiderme vers le derme (89): (figure 6)

- **la lamina lucida (LL)** : (claire aux électrons) d'une épaisseur de 20 à 40 nm, elle est traversée par des filaments d'ancrage de diamètre 5 à 7 nm qui sont riches en Laminine 332 (anciennement Laminine 5) et 311 (anciennement Laminine 6), et qui se lient à la portion extracellulaire de l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ à la surface des kératinocytes pour former un complexe d'adhésion avec des hémidesmosomes.

Entre les hémidesmosomes, les filaments d'ancrage sont moins abondants et leur composition est différente, c'est l'intégrine $\alpha 3 \beta 1$ qui est alors associée au complexe Laminine 332_laminine311 ou 321.

- **La lamina densa (LD) :** (dense aux électrons) d'une épaisseur variable avec l'âge (30 à 60 nm) qui est majoritairement constituée de collagène de type IV mais également de laminines 511 (anciennement Laminine 10) et 321 (anciennement Laminine 7), de nidogène et de protéoglycannes, en particulier, le perlecan. elle constitue une zone d'ancrage intermédiaire pour les filaments d'ancrage issus de l'épiderme et les fibres d'ancrage issues de la zone fibrillaire du derme papillaire. Au niveau des cellules de Merkel, la lamina densa fusionne avec celle qui entoure la terminaison nerveuse. la lamina densa serait plus épaisse chez l'homme que chez la femme alors que la lamina lucida a la même épaisseur dans les deux sexes. Lamina densa et lamina lucida sont plus fines en regard des mélanocytes.

- **la zone fibrillaire ou sublamina densa (SLD) :** comprends des fibres d'ancrage d'une épaisseur de 20 à 60 nm, qui s'élargissent à leur extrémité et présentent sur leur partie médiane des bandes de périodicité irrégulière, soit denses et épaisses, soit fines et claires. Les fibres d'ancrage sont constituées de collagène de type VII. Elles font le lien entre la lamina densa et les plaques d'ancrage dans le derme papillaire ou forment des boucles enchevêtrées joignant deux parties de la lamina densa.

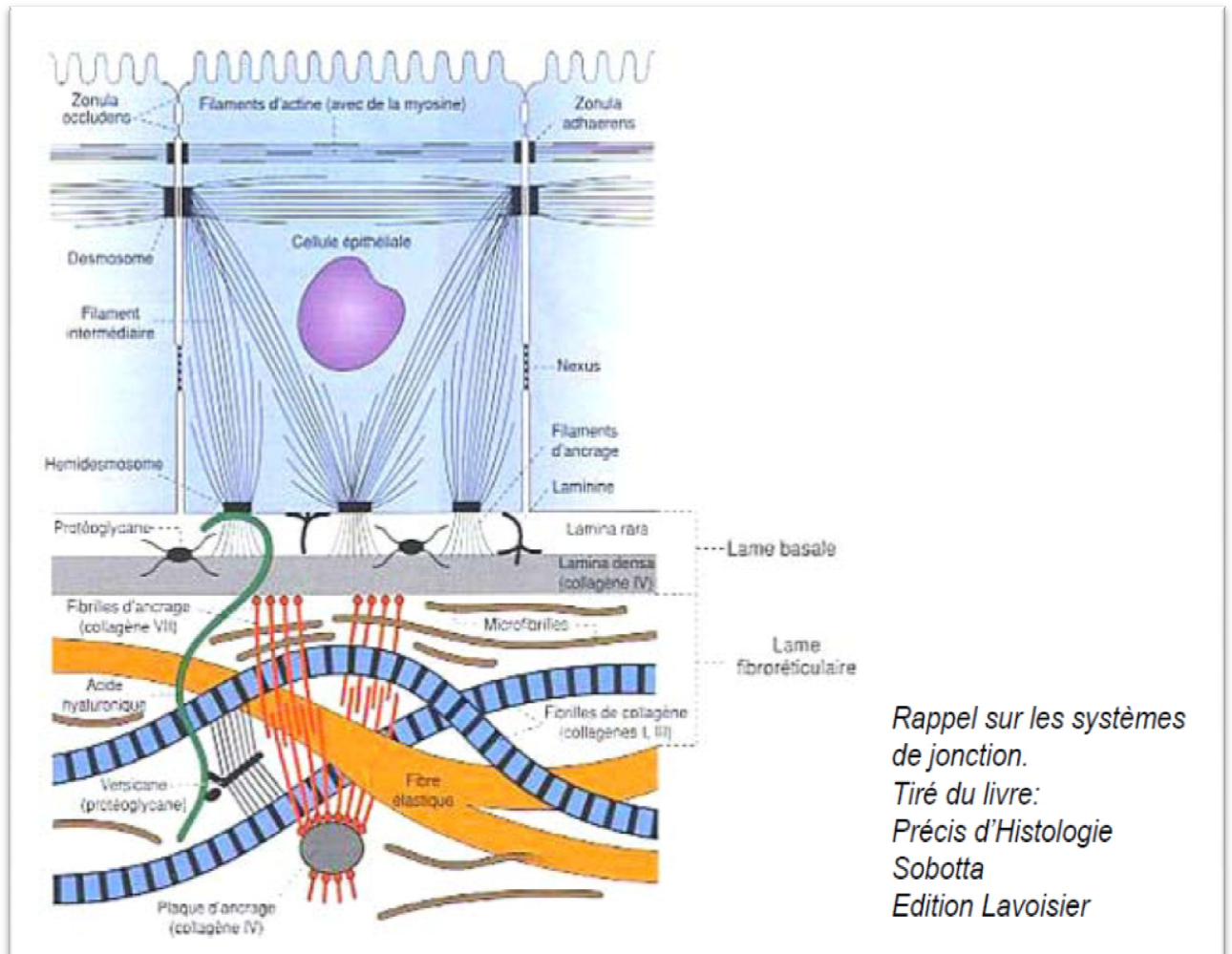


Figure7 : rappels sur les systèmes de jonction

Des études récentes montrent que l'organisation de la jonction dermo-épidermique (figure 7) pourrait impliquer des contacts entre les différents constituants beaucoup plus étroits que ce que l'on avait imaginé. Ainsi, le collagène de type VII des fibres d'ancrage pourrait être en contact avec la Laminine-5 des fibrilles d'ancrage. Les laminines font donc le lien entre les différents types de collagène formant la lame basale ou la matrice extracellulaire, et les hémidesmosomes (90).

3.3 Les hémidesmosomes :

Les hémidesmosomes relient les cellules de la membrane basale en ancrant le cytosquelette de kératines de cellule à la lame basale. Ils sont composés de trois plaques denses :

- Une plaque interne à laquelle sont reliées des filaments intermédiaires de type cytokératines (K5 et 514) par l'intermédiaire de la plectine et de l'antigène de la pemphigoïde bulleuse de 230kDa ou BP230 (également dénommé BPAG1).
- Une plaque externe accolée à la membrane cytoplasmique qui contient les parties cytoplasmiques de BP180 et de la sous-unité $\beta 4$ de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$, deux protéines transmembranaires de l'hémidesmosome, la tetraspine CD151 et également deux portions carboxy-terminales de BP230 et de la plectine interagissent avec les filaments de kératines (K5 et 514) et leurs portions amino-terminales avec des domaines cytoplasmiques de BP180 et la sous-unité $\beta 4$ de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$.

- Et une plaque sous basale dans la lamina lucida, formée par la jonction entre les deux protéines transmembranaires, l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ et l'antigène de la pemphigoïde bulleuse de 180 KDa ou Bp180 (également dénommé BPAG2 ou collagène XVII) et la Laminine-332. les filaments d'ancrage constitués de la Laminine-332 et de partie extracellulaire de BP180 partent de la plaque sous-basale, traversent la lamina lucida pour se connecter aux fibrilles d'ancrage au sein de la lamina densa.

Il est à noter que les filaments intermédiaires de kératine ne se fixent de la même façon au niveau d'un desmosome ou d'un hémidesmosome.

La fonction d'adhésion des hémidesmosomes est donc assurée par des interactions entre les filaments intermédiaire de kératine (K5 et K14), la plaque dense (BPAG1 et plactine) , les fins filaments d'ancrage (intégrine et BPAG2) , la lamina densa (laminines 332 et 331) , les fibrilles d'ancrage (collagène VII) et les fibrilles de collagène (collagènes de type I et III) du derme papillaire .

1. Le derme : (79)

Origine mésoblastique : c'est le tissu conjonctif qui soutient l'épiderme et le rattache au tissu cellulaire sous cutané, l'hypoderme, son épaisseur varie en fonction de sa localisation, atteint un maximum de 4 mm au niveau du dos.

2. L'hypoderme : (tissu cellulaire sous cutané) (79)

Il s'agit d'un tissu conjonctif lâche reliant la peau aux organes sous-jacents et rendant possible le glissement de la peau par rapport à eux.

Il contient des adipocytes plus ou moins nombreux (pannicule adipeux). Des gros vaisseaux, des nerfs, des fibres de collagène parallèles à la surface.



Etiopathogénie



Comprendre l'étiopathogénie des maladies bulleuses auto-immune revient à cerner les mécanismes de formation de la lésion élémentaire de cette dermatose : la bulle.

1. LA BULLE :

1.1 Définition d'une bulle :

La bulle est définie comme une collection liquidienne superficielle à contenu clair ou séro-hématique de diamètre supérieur à 5 mm (photo 1).

Plus petite, il s'agit d'une vésicule (en général inférieure à 2 mm), et lorsque le contenu est purulent on parle de pustule.(91)

Elle peut siéger sur la peau ou les muqueuses.

Les bulles sont fragiles et le diagnostic de bulles doit être évoqué également devant des érosions bien limitées, parfois crouteuses à contours arrondis, et des anomalies de la pigmentation bien limitées.(92)

Sur les muqueuses, elles sont responsables de larges érosions ou ulcérations

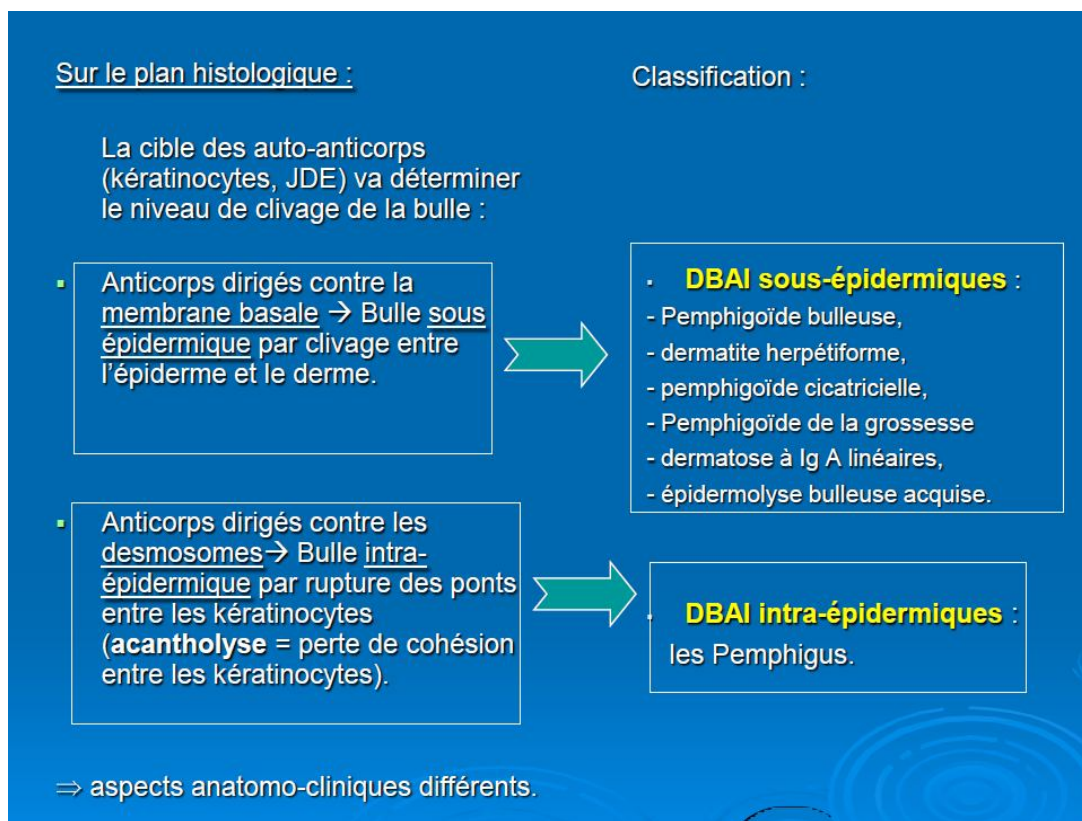


Photo 1 : photo d'une bulle à liquide clair

1.2 Mécanisme de formation des bulles : (91, 93)

C'est l'altération de différents systèmes d'adhésion par divers processus qui est à l'origine de la formation des bulles.

La perte d'adhésion interkératinocytaire ou acantholyse entraîne la formation de bulles intra-épidermiques : pemphigus , (diagnostic clinique par le signe de nikolsky ou décollement cutané à la pression digitale) , tandis que l'atteinte de la jonction dermo-épidermique est à l'origine de la formation de bulles sous -épidermiques .c'est le cas de la dermatose a IgA linéaire (DIgAL) , pemphigoïde bulleuse (PB), pemphigoïde cicatricielle (PC) ,dermatite herpétiforme (DH) et épidermolyse bulleuse acquise (EBA) .



2_ LES AUTO-ANTIGENES :

L'identification de différentes protéines (desmosomes et protéines de la JDE) a permis une meilleure compréhension de la pathogénie des DBAI.

En effet celles-ci sont reconnues pour être des maladies liées à des altérations de la jonction d'adhésion des protéines secondaire à la fixation d'auto-anticorps sur leurs cibles antigéniques

Ces antigènes cibles sont maintenant identifiés dans les principales DBAI.

2.1 / Dans les dermatoses bulleuses auto-immunes intra-épidermique : (94, 95, 96)

On distingue deux grandes formes de pemphigus auto-immun selon le siège préférentiel de clivage intra-épidermique :

- D'une part les pemphigus profonds : le clivage se situe au niveau de la couche supra basale de l'épiderme et dans ce cas les anticorps reconnaissent des protéines exprimées préférentiellement dans les couches basales de l'épiderme.
- D'autre part les pemphigus superficiels : la séparation est localisée plus haut dans l'épiderme sous la couche granuleuse ainsi les antigènes cibles sont exprimés de façon prédominante dans les couches superficiels.

Ces antigènes sont localisés par des techniques d'immunofluorescence et d'immunomarquage, les techniques d'immunoblot et d'immuno-précipitation ont permis de déterminer leur poids moléculaires.

Les différentes formes cliniques du pemphigus correspondent à plusieurs

antigènes qui ont en commun d'être des constituants du desmosome. Il existe en outre un chevauchement de la réponse immune entre les différentes formes, ne permettant pas d'associer de façon stricte un type de pemphigus à un antigène donné mais plutôt à un profil de reconnaissance antigénique. Les principaux auto-antigènes cibles sont :

- Pemphigus superficiel ou foliacé (PF) : Dsg 1 (160kd)
- Pemphigus vulgaire : Dsg 3 (130kd) / Dsg 1
- Pemphigus herpétiforme : Dsg1/ Dsg 3 (occasionnel)
- Pemphigus paranéoplasique : complexe paranéoplasique : HD-1-plectine (500kd)/DP1 (250kd) BP230/DPII (210kd)/ENV (210kd)/
- PPL (190kd)/inconnu (170kd)/ Dsg1/Dsg3.

2.2/ Dans les dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques : (95)

Il s'agit de protéines impliquées dans l'adhésion dermo-épidermique.

- Pemphigoïde bulleuse : BP230 ou BPAG1 (230 kd)/ BP18. Ou BPAG2 (180kd).
- Pemphigoïde gestationnelles : BPAG2
- Pemphigoïde cicatricielle : BPAG2 / BPAG1 / Laminine 5 et 6 / collagène VII (chaîne $\alpha 1$ de 290 kd) / sous-unité $\beta 4$ (200kd) intégrine $\alpha 6\beta 4$.
- DBAI à IgA linéaire : fragment protéolytique de la portion extracellulaire de la BP180 (97 ou 120 kd).

Épidermolyse bulleuse acquise : collagène VII.

_ Dermate herpétiforme : transglutaminase épidermique (TGase 3).

3. LES AUTO-ANTICORPS : (97, 98, 99)

Le rôle pathogène de ces auto-anticorps a pu être bien démontré sur 3 arguments :

- existence d'un parallélisme entre le taux d'anticorps circulants et l'activité de la maladie ; plusieurs études ont permis de montrer une corrélation entre le titre des anticorps anti-substance intercellulaires et l'activité de la maladie après rémission , le risque de récurrence est plus élevé chez les patients chez lesquels persistent des anticorps circulants détectables et la présence d'anticorps fixés in vivo constituerait également un facteur prédictif de rechute .
- Le titre de ces anticorps, reflétant l'activité de la maladie constitue donc un élément de surveillance intéressant chez les patients traités ou en rémission
- Existence de cas, néonataux chez les enfants nés de mère ayant une maladie bulleuse auto-immune active au moment de l'accouchement, la plupart des nouveau nés présentaient également des anticorps circulants qui disparaissaient parallèlement aux signes cliniques en deux semaines à deux mois correspond à la disparition des anticorps maternels.
- Existence de modèles d'acantholyse in vitro et surtout in vivo.

3.1/ Dans les DBAI intra-épidermique :

Les anticorps circulants et les anticorps déposés à la surface des kératinocytes sont essentiellement d'isotype immunoglobulaire IgG en particulier de sous-classe IgG1 et IgG4 (80à100%). Plus rarement de sous-classe IgG2 et IgG3, les dépôts d'IgM sont associés 30 à 40% des cas, les dépôts d'IgA individualisent le pemphigus à IgA.

Des dépôts de C3 sont mis en évidence dans 50% des cas.

3.2/Dans les DBAI sous- épidermiques :

_ DBAI à IgAL : les anticorps circulants sont essentiellement des IgA1 mais la présence concomitante d'IgG ayant la même cible antigénique est parfois observée.

La physiopathologie de la maladie fait intervenir plusieurs voies inflammatoires, comme l'activation de la voie alterne du complément, une activation lymphocytaire CD4+ HLA-DR+ et CD30+, la synthèse par les kératinocytes de cytokines comme l'IL8 et le GM-CSF et le recrutement de polynucléaire neutrophiles et éosinophiles. C'est la fixation des IgA sur ces polynucléaires, via un récepteur Fc, et non leur fixation directe sur leur antigène, qui induirait in situ le relargage d'enzymes protéolytiques comme la collagénase et l'élastase provoquant ainsi le décollement dermo-épidermique.

_ Pemphigoïde bulleuse : en immunofluorescence directe sur peau clivé, le dépôt d'IgG et / ou de C3 intéressent le versant épidermique.

Les auto-anticorps sont des anti-BPAg1 (80%) et anti BPAg2 (40%). des taux élevés d'IgE peuvent être retrouvés chez ces patients. il n'y a pas une corrélation entre les taux des auto- Ac et l'évolution de la maladie.

Épidermolyse bulleuse acquise :

Dépôt d'IgG et /ou C3 siégeant sur le versant dermique du décollement, les auto-anticorps sont des anti-collagène VII.



Formes Cliniques



I. LES DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES A IGA LINEAIRES :

1 / clinique :

1.1 Atteintes cutanée :

1.1.1 Topographie des lésions :

La topographie de l'éruption est particulière. elle touche plutôt la région cervico-faciale (région péribuccale), paupières , oreilles , le bas abdomen et la région périnéale (pubis organes génitaux externes, fesses, région lombo-sacrée , racine des cuisses) et les membres (surtout inférieurs) (photo 2) .

L'éruption peut se généraliser (100)

Les lésions sont très rarement symétriques (101)

La localisation palmo-plantaire est rare, quelques cas ont été décrits.(102)



Photo 2: lésions bulleuses et vésiculeuses diffuses des 2 membres inférieurs



Photo 3 : aspect typique de disposition des bulles en rosettes.

1.1.2. Aspect des lésions :

L'éruption apparaît souvent brutalement

Elle peut de présenter de différentes façons, mais en général l'aspect est plus monomorphe que chez l'adulte.

L'aspect typique est fait de bulles (photo 3), plus ou moins associés à des vésicules, groupées de façon annulaire ou polycyclique autour d'un centre de peau saine ou légèrement érythémateuse, reproduisant l'image caractéristique « en rosette » (photo 4). (103, 104,105)



Photo 4 : Dermatose bulleuse à IgA linéaire : éléments disposés en rosettes chez un enfant.

La progression est centrifuge avec l'apparition de nouvelles bulles en périphérie à partir de la lésion primaire. (100)

Dans d'autres cas, il s'agit de grosses bulles ou de vésicules disposées sur une peau normale ou sur des plaques érythémateuses(photo 5). (105)



Photo 5 : lésions érythématovésiculeuses à regroupement annulaire très évocatrices

Les bulles sont tendues, fermes, le plus souvent de taille inférieure à 1 cm, parfois de grande taille, à contenu clair au début ou hémorragique. Elles peuvent

se rompre, s'impétiginiser et laisser place à la formation de croûtes. (103 , 104 , 106)

Des lésions de type d'hyperpigmentation ou de dépigmentation cutanées sont visibles lors de la guérison, surtout chez les enfants à peau noire. En général, avec le temps, elle ne laissent aucune cicatrice séquellaire. (107, 108)

1.1.3 Prurit :

Le prurit est inconstant, d'intensité souvent modérée .il est rare de constater des lésions de grattage. (109,110)

1.2 L'atteinte des muqueuses :

Elle n'est pas révélatrice de la maladie chez l'enfant. (100 ; 109)

Elle est rare chez les enfants africains et asiatiques, et relativement plus fréquente chez les enfants européens.

1.2.1 Atteinte buccale :

L'atteinte buccale est la plus fréquente des atteintes muqueuses. Elle n'est jamais isolée ; elle s'associe à une éruption du visage.

L'ensemble des muqueuses de la bouche (linguale, labiale, palatine, gingivale) peut être atteint.

Les lésions se présentent sous forme de bulles linguales ou labiales évoluant souvent en ulcères ou en érosions (photo 6), exceptionnellement en plaques atrophiques. (111, 112)



Photo 6 : Lésions érosives buccales

1.2.2 Atteinte oculaire :

L'atteinte oculaire est fréquente. Elle apparait d'autant plus fréquemment que la maladie est ancienne et persiste à l'âge adulte. (112, 113)

Elle est souvent accompagnée de lésions sur les paupières, surtout inférieures.

Cette atteinte peut se présenter sous la forme d'œil rouge douloureux uni ou bilatéral, l'hyperhémie conjonctivale uni ou bilatérale, xérophtalmie et écoulement oculaire clair ou purulent. (114)

Il a été constaté des synéchies irido-cornéennes ou irido-cristalliennes (adhérences de l'iris vers l'avant avec la face postérieure de la cornée ou vers l'arrière avec la capsule du cristallin) , des entropions (enroulement vers le globe oculaire d'une paupière , dont les cils viennent irriter la cornée) des symblépharons ' adhérences entre la conjonctive palpébrale et la conjonctive bulbaire) , des trichiasis (orientation des cils en arrière vers le globe oculaire entraînant une irritation permanente de la conjonctive bulbaire et de la cornée , cause de kératite et d'entropions .(112,115)

Les lésions oculaires évoluent plus longtemps que les manifestations cutanées et répondent moins bien au traitement par dapsons, avec nécessité de recours à la chirurgie dans certains cas.

1.2.3 Atteinte génitale :

Elle est moins fréquente que l'atteinte oculaire.

Chez le garçon, il s'agit surtout de lésions des organes externes plutôt que l'atteinte des muqueuses.

Par contre chez la fille, on constate assez fréquemment une atteinte vulvaire avec des bulles ou des vésicules laissant rapidement place à des excoriations voire à des ulcérations douloureuse. (116)

1.2.4. Atteinte nasale :

L'atteinte nasale est exceptionnelle. (On n'a retrouvé qu'un seul cas dans la littérature).(117)

Il s'agit de bulles et d'érosions de la muqueuse nasale.

1.2.5 Atteinte laryngée :

L'atteinte laryngée n'a été décrite que dans deux cas néonataux ou elle a été responsable de détresse respiratoire. (118, 119)

1.3 Atteinte des phanères :

Aucun cas n'a été décrit dans la littérature.

2. PARACLINIQUE :

2.1 : biologie :

Dans la plupart des cas la biologie est normale et n'est pas contributive au diagnostic de la DIGAL.

2.2 Histologie : (105)

Les bulles sont sous-épidermiques sans nécrose du toit au stade initial. Il existe un infiltrat dermique superficiel le plus souvent à polynucléaires neutrophiles, plus rarement à éosinophiles.(figure 8)

Il peut exceptionnellement y avoir des micro-abcès à polynucléaires neutrophiles (figure 9) dans le derme papillaire.

Il ya fréquemment une vacuolisation de la base

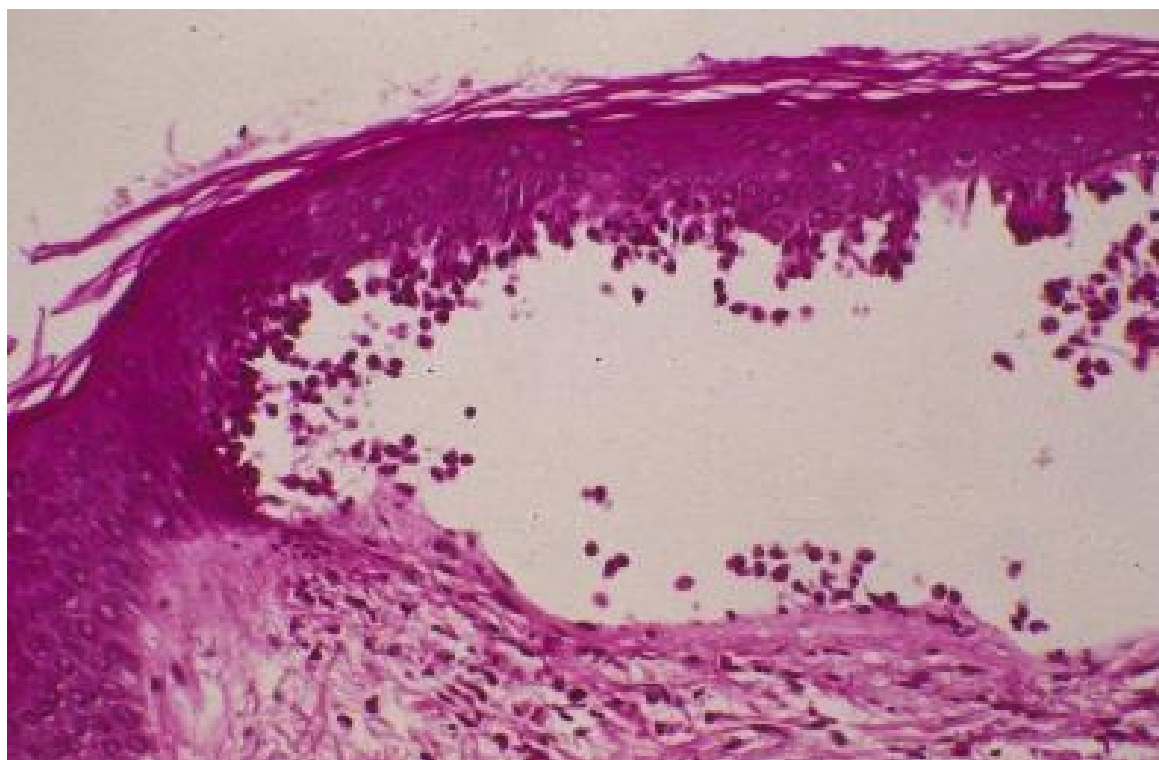


Figure 8 : bulle sous épidermique riche en PNE (HES)

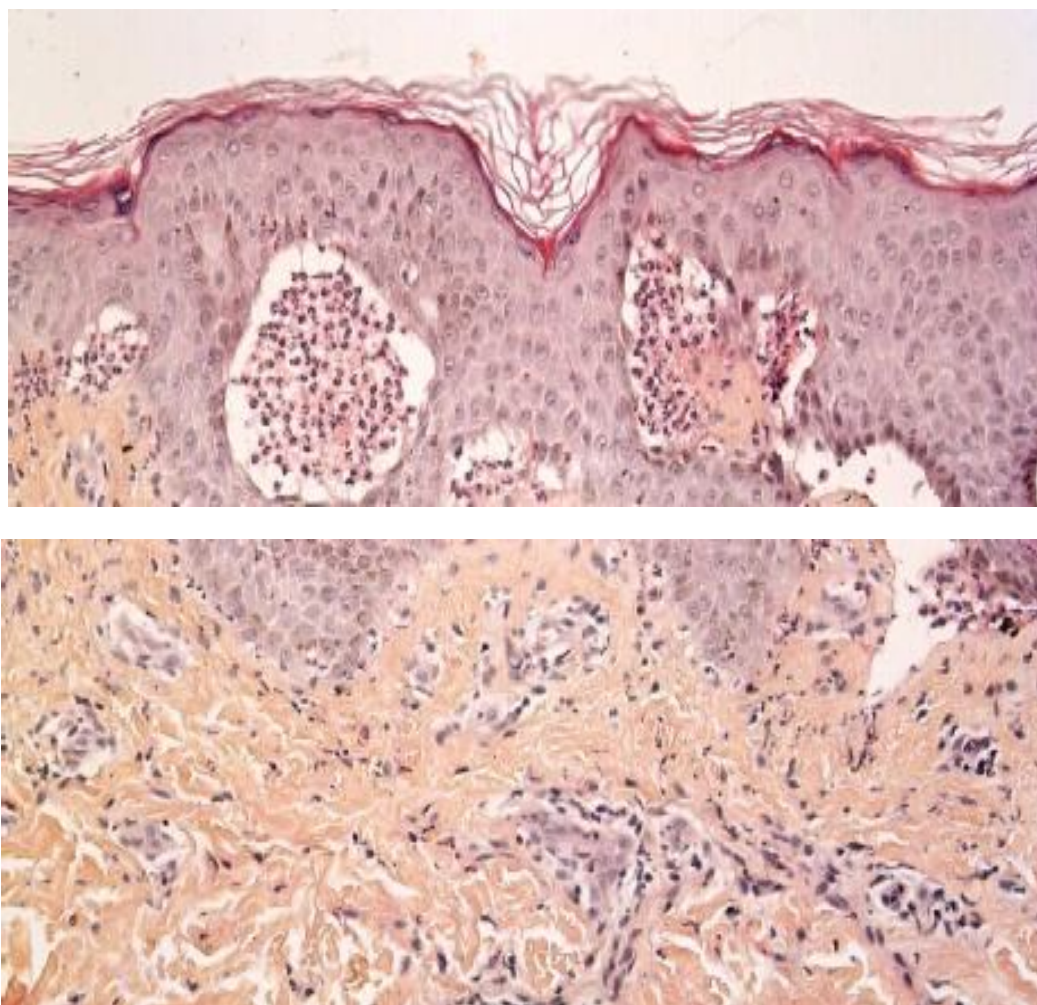


Figure 9 : Micro abcès riche en PNN papillaires : bulle sous épidermique

L'étude ultra structurale d'une bulle montre que le niveau de clivage est assez variable, il est le plus souvent sous la LD mais peut également se produire dans la LL.

Ces résultats sont relativement aspécifiques et s'apparentent à ceux obtenus dans la dermatite herpétiforme (DH) ou dans la pemphigoïde bulleuse (PB) (110) :

- Dans la majorité des cas, et quand les prélèvements sont effectués sur des lésions précoces, les résultats sont décrits comme DH-like avec effacement des papilles dermiques au niveau du plancher de la bulle et un infiltrat contenant une grande proportion de polynucléaires neutrophiles.

- Dans quelques cas, et quand les prélèvements sont effectués plus tardivement, ils sont décrits comme PB-like, avec un infiltrat contenant de nombreux éosinophiles.

Ce polymorphisme lésionnel rend l'examen histologique standard insuffisamment contributif au diagnostic de DlgAL.

2.3 Immunofluorescence :

L'apport de l'immunologie est décisif

2.3.1 Immunofluorescence directe (IFD) :

Elle recherche à mettre en évidence des dépôts d'immunoglobulines et/ou de complément in-vivo dans la peau et les muqueuses des patients.

Les prélèvements sont effectués sous anesthésie locale en zone péri lésionnelle et ils sont congelés extemporanément dans l'azote liquide. Les coupes en congélation sont mises en contact avec un immun sérum dirigé contre une immunoglobuline humaine (ou contre le complément) et conjugué à la fluorescéine (dilution 1/80)

On utilise des sérums poly spécifiques (anti Ig total) et mono spécifiques (anti IgG, IgA, IgM) et anti complément.

La détection d'une fluorescence en lumière ultraviolette indique la présence de l'immunoglobuline et/ou du complément dans la peau étudiée.

En pratique, pour que les meilleurs conditions soient réunis, il faut biopsier une bulle récente (moins de 12h), prendre la bulle pour l'examen optique et réserver la zone péri bulleuse à l'examen en immunofluorescence.

Comme son nom l'indique, la DIAL est caractérisée par la présence, en peau péri bulleuse, d'un dépôt linéaire et continu d'IgAL le long de la jonction dermo-épidermique, isolé dans 50% des cas, ou associé à d'autres immuno-réactants : IgG et/ou C3. (figure 10) . (120, 121)

Toutefois, un résultat négatif ne devrait pas faire rejeter le diagnostic si des éléments cliniques ou histologiques sont en faveur de la DIAL. Ceci pourrait être expliqué par une distribution segmentaire des dépôts immuns non détectables dans tous les spécimens, ce qui incite à répéter les prélèvements et à examiner plusieurs niveaux de section. (122)

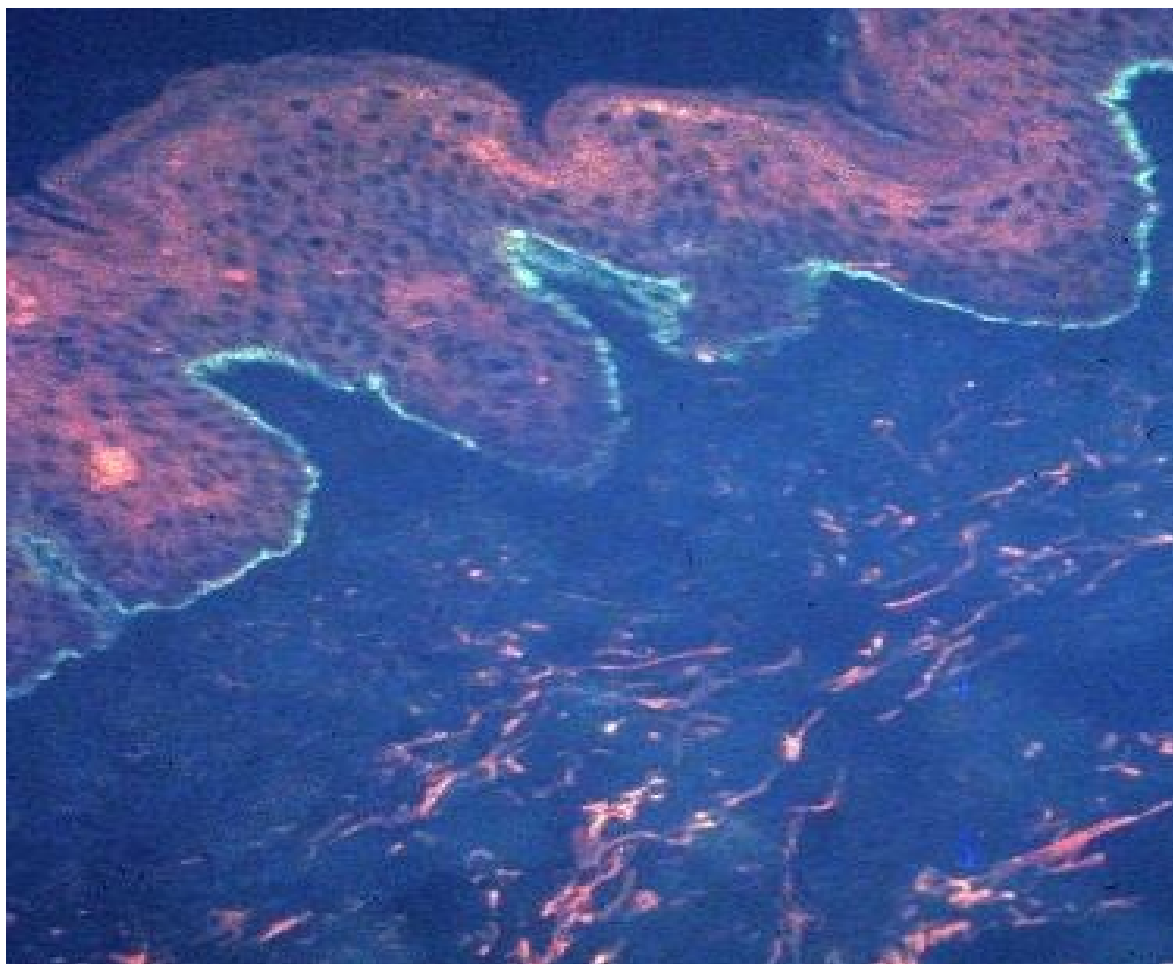


Figure 10 : Dépôt d'IgAL à la JDE en IFD

2.3.2 L'immunofluorescence indirecte (IFI) :

Cette technique permet de détecter et titrer des anticorps circulants dans le sérum des patients (anticorps dits anti- membrane basale).

Elle utilise une superposition de 3 couches moléculaires :

- Au plus profond, un substrat antigénique
- Au milieu, l'immunoglobuline spécifique de cet antigène
- Au dessus, l'anti gammaglobuline fluorescente qui révèle la présence de l'immunoglobuline spécifique.

Le sérum est testé sur différents substrats : épithélium malpighien animal (œsophage de rat ou de singe par exemple) ou peau humaine. Le substrat doit être approprié, c'est -à-dire qu'il doit bien contenir l'antigène que l'on veut tester. C'est dans ces conditions là seulement, que l'on peut être certains d'obtenir les meilleurs résultats liés à cette technique.

Ceci se fait sur des dilutions successives de sérum donnant ainsi un titre d'anticorps (de 1/10 ème à 1/10.000 éme).

Des artifices techniques sont utilisés pour cliver la peau dans la lamina lucida (par le NaCl molaire, par biopsie ou par bulle de succion) et pour voir si les dépôts d'immunoglobulines (in vitro dans l'IFI et in vivo en IFD) sont accrochés sur le versant dermique ou épidermique du clivage.

La présence d'anticorps circulants de type IgA ne fait pas l'unanimité des auteurs. Ces anticorps sont absents pour certains d'entre eux (123) ou retrouvés dans 80% des cas pour d'autres (MARSDEN). (124)

Les anticorps IgA sont généralement des IgA 1 mais il a été décrit des quelques cas d'IgA2.

L'IFI sur peau clivée par NaCl molaire augmente considérablement la sensibilité de la technique et retrouve un marquage le plus souvent situé au niveau du toit (125, 126) (versant épidermique) tandis que lors du clivage par bulle de succion la fixation se fait sur le plancher (versant dermique) et le toit de la bulle.

2.3.3 Immunomicroscopie électronique :

Le principe de l'IME est similaire à celui de l'immunofluorescence.

La différence entre les deux techniques réside dans le choix du marqueur qui doit être opaque aux électrons pour être visible en IME à transmission (métaux, ferritine, ou produits de réactions enzymatiques (peroxydase) car la fluorescéine est invisible).

Elle peut se faire directement sur la peau du patient (biopsie) mais aussi indirectement en testant le sérum du patient sur une peau normale.

L'IME permet de localiser de façon précise les antigènes au sein de la jonction dermo-épidermique.

La situation des dépôts de complexe immuns en IME directe est extrêmement variable.

L'aspect le plus caractéristique correspond à une double localisation des dépôts en miroirs de part et d'autre de la LD, dans ce cas, les dépôts sont situés dans la partie supérieure de la LL en regard des hémidesmosomes et séparés de la LD par un espace clair, et également dans le derme superficiel, sous forme

de petits amas linéaires associés aux fibrilles d'ancrage et séparés de la LD . Cet aspect en miroir n'est retrouvé qu'au cours de la DIAL. L'aspect le plus fréquent est constitué de dépôts situés sous la LD, dans la zone des fibrilles d'ancrage, leur caractère linéaire permet le plus souvent de les différencier des dépôts plus épais de l'EBA.

Parfois les dépôts d'IgA sont retrouvés seulement dans la partie haute de la LL en regard des hémidesmosomes, réalisant un aspect semblable aux dépôts observés dans la PB. (120, 126)

2.3.4. Immunotransfert

Cette méthode permet par l'examen du sérum d'un patient, de déterminer le poids moléculaire de la protéine reconnue par les auto-anticorps de ces mêmes patients.

C'est une méthode très sensible permettant de caractériser l'antigène contre lequel la réaction immune est dirigée en fonction de son poids moléculaire.

Succinctement, les différentes étapes sont :

- Une séparation des protéines par électrophorèse sur gel de polyacrylamide _SDS (Sodium-dodecyl-sulfate) uni ou bidimensionnelle, en fonction de leur charge électrique globale, de leur taille et de leur forme.
- Un transfert sur membrane de nitrocellulose par capillarité ou par électrophorèse

- Une détection des protéines transférées par action d'un antisérum spécifique de la protéine étudiée (technique immuno-péroxydasique ou auto-radiographique).

Les anticorps type IgA sont dirigés surtout contre une protéine de 9

KDa (LAD-97) ou 120KDa (LAD-1), selon la technique d'extraction, correspondant à un fragment protéolytique de la portion extracellulaire de la BP180.

Certains sérums reconnaissent d'autres antigènes comme la BP230 et le fragment NC16A de la BP180 reconnus par les sérums de pemphigoïde bulleuse et, tout comme dans l'EBA, le collagène VII.

D'autres antigènes ont été reconnus par les IgA circulants comme les protéines de 145 KDa, 200KDa, 255KDa et 285KDa entre autres.

Les IgG, quand elles sont présentes, sont dirigées contre BP180 et BP230 et contre le collagène VII.

Les résultats concernant la caractérisation biochimique de l'antigène cible de la DIAL ont montré que les antigènes reconnus par les auto- anticorps sont variés, reflétant peut être une hétérogénéité de la maladie. (125)

II- DERMATITE HERPETIFORME :

1. Clinique :

L'atteinte cutanée est comparable à celle de l'adulte, elle repose sur 3 éléments : (123)

- Le prurit, parfois isolé au début de la maladie, généralement d'intensité moyenne. souvent accompagné de lésions de grattage non spécifiques.
- Le polymorphisme lésionnel, car il peut s'agir de lésions bulleuses ou de grosses vésicules, reposant sur peau saine ou en zone érythémateuse ; il peut également exister des papules urticariennes parfois à contours circinés et des macules érythémateuses.

La DH peut aussi se présenter parfois sous la forme d'un érythème annulaire centrifuge. Les lésions qui sont prurigineuses ainsi que le grattage entraîne des excoriations puis un aspect lichénifié non spécifique.

-enfin, la localisation, évocatrice par sa symétrie : les lésions siègent sur les zones d'appui avant tout, fesses(photo 7), épaules, nuque, faces d'extension des membres ; et le visage.



Photo 7 : papule excoriées des fesses. Les lésions élémentaires sont non spécifiques, mais la localisation aux fesses est évocatrice d'une dermatite herpétiforme.

Une forme atypique a été décrite par WOOLLONS et COLL : avec des papules et des nodules non inflammatoires non prurigineux au niveau des fesses, des faces d'extension des membres et du dos des mains. (127)

Plusieurs auteurs ont rapporté des lésions purpuriques palmoplantaires, KARTAPATI et Coll., l'ont retrouvée chez 30 enfants sur 47 atteints de DH (128) .

PRENDIVILLE et ESTERLY ont déduit que ces lésions pourraient être un signe caractéristique de la DH chez l'enfant. Et dans une observation rapportée par McGOVERN et BENNION, l'atteinte purpurique palmoplantaire était inaugurale. (129)

L'atteinte des muqueuses, bien qu'atypique, est possible, surtout sous forme d'une stomatite érosive, mais d'autres zones peuvent être atteintes (pharynx). (130)

2. Associations :

en dehors de l'ingestion de gluten qui est associée à des poussée de DH , il existe un autre facteur déclenchant classiquement décrit : les produit iodés qui peuvent provoquer des rechutes de DH chez des patients dont la maladie est contrôlées par la dapsone (Disulone[®]) , associée ou non à un régime sans gluten .

2.1 Entéropathie sensible au gluten :

L'association à une entéropathie sensible au gluten a été rapportée en 1966 (131). Certains facteurs d'histocompatibilité sont communs à la DH et à la maladie cœliaque (123).

Cliniquement, le syndrome de malabsorption se manifeste par une diarrhée chronique, un retard de croissance, des douleurs osseuses, une tétanie, un syndrome œdémateux ou une anémie(131). Mais le plus souvent l'entéropathie est asymptomatique. (132)

Chez 80% des enfants atteints de DH, les biopsies jéjunales mettent en évidence l'atrophie villositaire avec infiltration lymphocytaire intra-épithéliale et sous la lamina propria comme dans la maladie cœliaque ; elle est proximale et à petites plaques dans la DH, alors que l'atrophie est plus diffuse dans la maladie cœliaque (123).

2.2 Associations de certains anticorps :

- les anticorps anti- réticuline sont présents chez 17 à 30% des patientes ayant une DH (133) ; ils semblent un bon reflet de l'entéropathie au gluten (134).
- les anticorps anti-gliadine_antigène essentiel de l'intolérance au gluten_ ont également été retrouvés, mais leur signification n'est pas univoque (123, 135).
- les anticorps anti-endomisium, également retrouvés lors de la DH semblent être un bon reflet de la sévérité de l'entéropathie au gluten.(123, 135)

2.3 Autres associations :

-les anticorps anti-thyroïde ont été retrouvés, ainsi que les dysthyroidies (60). La prévalence de ces dernières est de 52% chez les patients atteints de DH (137). La pathogénie de ces désordres thyroïdiens est toujours sujet de discussion.

- il a été également rapporté des associations avec des atteintes rénales (glomérulonéphrite) (123).
- il a été rapporté l'augmentation de l'incidence des cancers, en particulier des lymphomes, au cours de la DH. Cette complication semble être réelle au cours de la maladie cœliaque (138, 139). La fréquence des cas de lymphomes survenant sur DH est difficile à apprécier (140). Le rôle préventif du régime sans gluten dans la survenue du lymphome n'est pas prouvé (123).

Il est à noter qu'aucunes de ces associations n'a été rapportée chez l'enfant.

3. Biologie: (141)

Elle est rarement contributive, on peut trouver par exemple une hyperéosinophilie à la NFS. Parfois, ils peuvent orienter vers un retentissement de l'atteinte digestive : anémie, hypo-albuminémie, hypersidérémie, hypocalcémie, hypofolatémie.

La dermatite herpétiforme est associée à la MC. Outre les signes biologiques de malabsorption il est indiqué de doser les anticorps antigliadine (anti-GL) et anti-endomysium représenté par les anticorps antitransglutaminases de classe IgA et IgG par méthode *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa).

Les anti-GL ont une spécificité médiocre, notamment en cas d'inflammation intestinale. Leur utilisation n'est pas recommandée par la Haute Autorité de santé (HAS) du fait du pourcentage élevé de faux-positifs.

Les anticorps antitransglutaminases ont deux cibles la transglutaminase tissulaire (tTG) et épidermique (eTG) qui ont une homologie de séquence. L'eTG est l'antigène cible de la DH.

La sensibilité varie de 45 à 95 % selon les études, avec une sensibilité meilleure pour les anticorps anti-*tissue transglutaminase* (anti-tTG) mais une spécificité plus grande pour les anticorps anti-*epidermal transglutaminase* (anti-eTG). En cas d'absence de ces anticorps, il faut s'assurer que le patient n'a pas un déficit en IgA dont la prévalence est d'1/600 dans la population générale. Il existe un test rapide de dépistage par simple ponction au bout du doigt. Outre l'intérêt diagnostique, ces dosages peuvent être utilisés dans le suivi du traitement et du régime : il existe une corrélation entre le taux d'anticorps circulants et la gravité de l'atteinte intestinale, ainsi qu'une diminution du taux avec le régime sans gluten, permettant d'évaluer l'observance. Mais ces tests ne sont pas disponibles partout en routine.

4. Histologie : (141)

Il est préférable de prélever une lésion récente et de pratiquer la biopsie pour immunofluorescence en périphérie d'une vésicule. L'examen histologique objective typiquement un infiltrat dermique superficiel de polynucléaires neutrophiles, prédominant au sommet des papilles dermiques avec une ébauche de décollement épidermique formant des micro-abcès. (Figures)

Ces lésions initiales provoquent à un stade plus tardif une bulle sous épidermique.

Le derme superficiel est le siège d'un même type d'infiltrat à disposition périvasculaire.

D'autres aspects peu spécifiques sont observés : œdème dermique, dépôts de fibrine, polynucléaires éosinophiles au sein de l'infiltrat qui peut prendre une disposition périvasculaire avec parfois des images de leucocytoclasie. (figure 11, 12)

En microscopie électronique, la bulle est sous la LD.

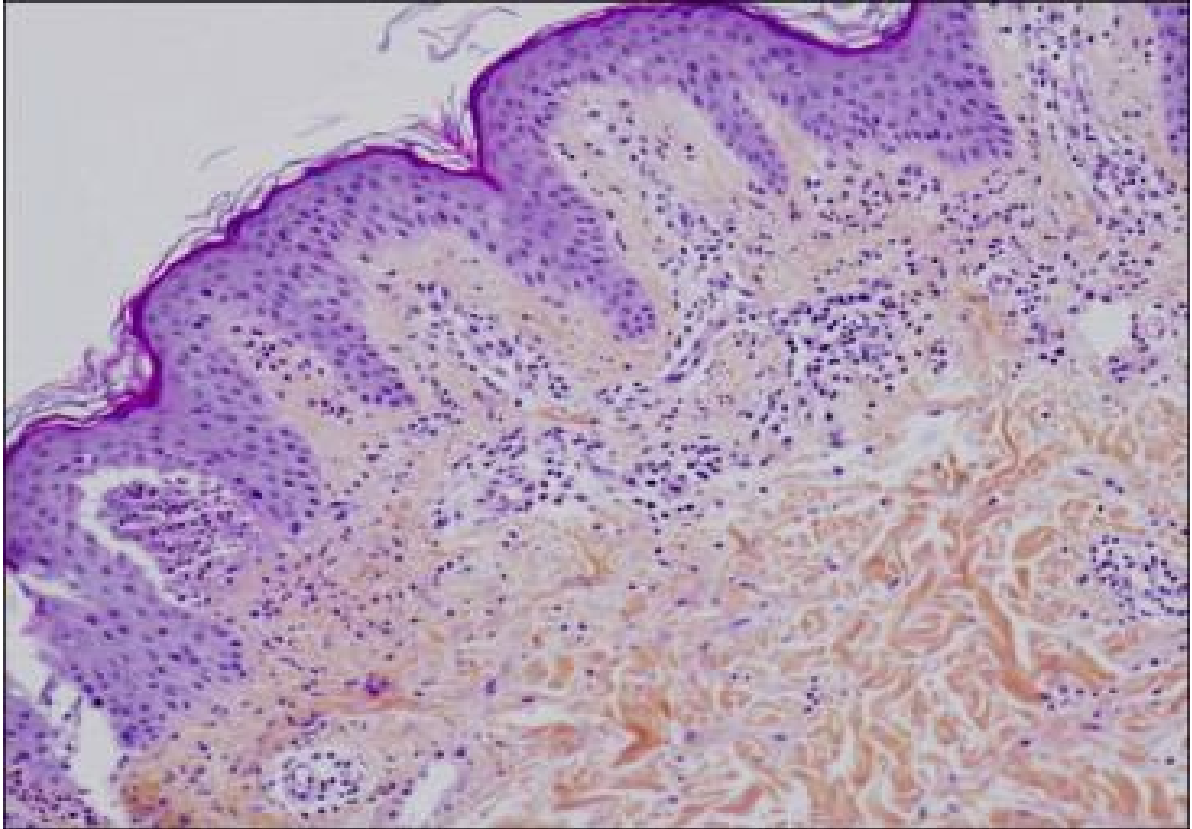


Figure 11: Histologie cutanée d'une dermatite herpétiforme à faible grossissement
Infiltrat dermique superficiel avec une prédominance de polynucléaires neutrophile, de topographie périvasculaire aspécifique mais aussi localisé au sommet des papilles dermiques ce qui est très évocateur d'une dermatite herpétiforme.

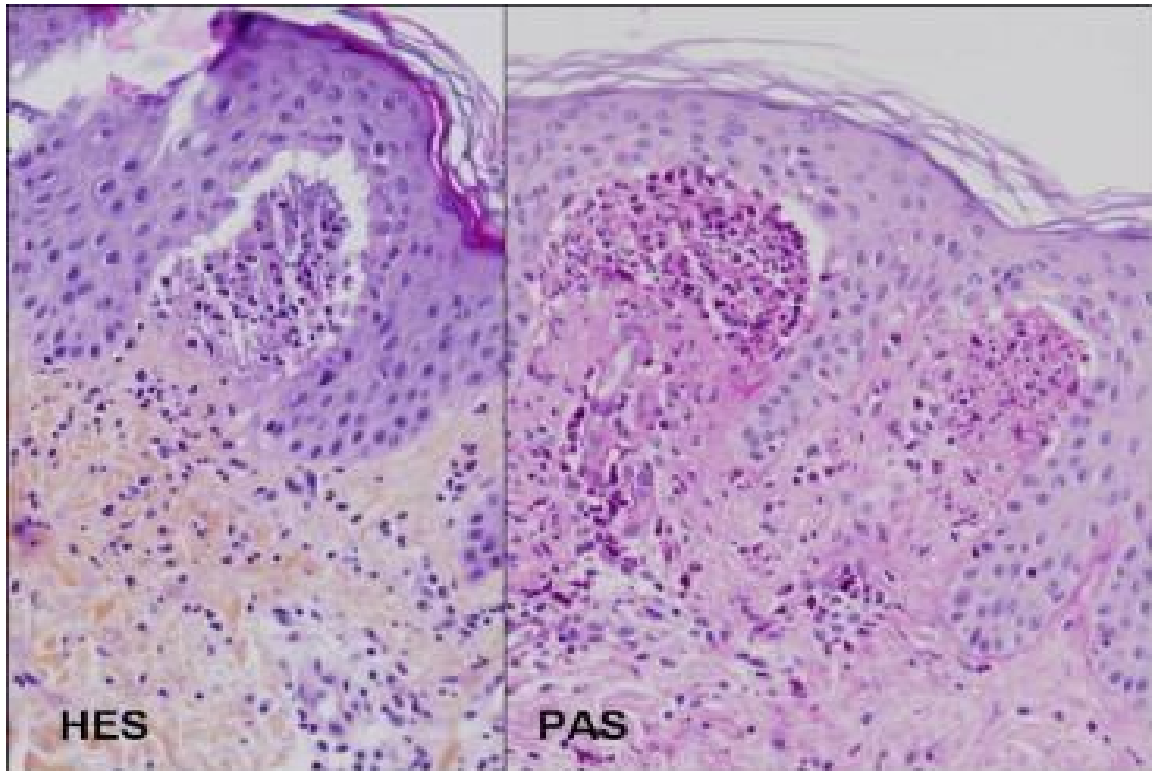


Figure 12 : Histologie cutanée à fort grossissement Présence de polynucléaires en grand nombre au sommet de deux papilles dermiques et d'un début de décollement dermo-épidermique.

5. Immunofluorescence :

5.1 Immunofluorescence directe :

L'IFD montre (figure 13) un dépôt spécifique, discontinu, micro granuleux ou fibrillaires d'IgA au sommet de quelque papilles dermiques ou sur la zone de jonction dermo-épidermique de façon précoce, même en peau saine. Elle met en évidence des dépôts de C3, éventuellement des IgM. La sensibilité est bonne (90%), des cas sont rapportés avec une immunofluorescence négative (142, 143)

Les dépôts d'IgA sont parfois continus posant un problème de diagnostic différentiel avec la dermatose à IgA linéaire.

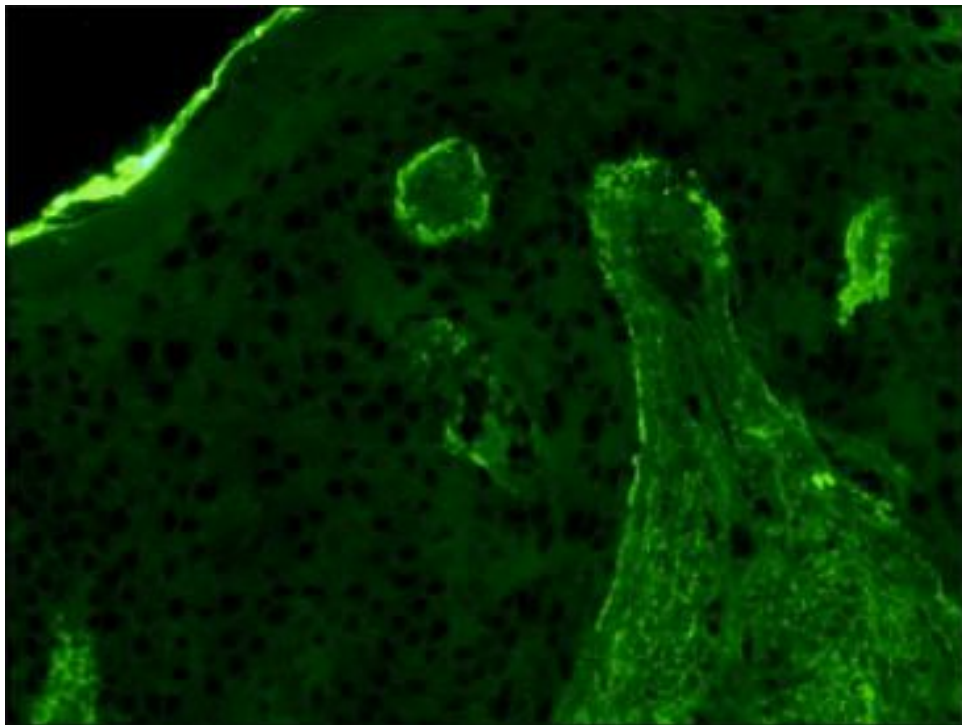


Figure 13 : immunofluorescence directe : dépôts discontinus et épais au sommet d'une papille dermique

5.2 Immunofluorescence indirecte :

La recherche d'anticorps anti- ZMB, de classe IgA ou IgG, par IFI est constamment négative. (125)

5.3 Immunomicroscopie électronique :

L'IME directe montre la présence de dépôts épais et mal limités dans le derme superficiel au sommet des papilles dermiques correspondant à l'aspect granuleux des dépôts d'IgA en IFD. (144)

5.4 Immunotransfert :

L'antigène-cible au cours de la DH est représenté par la transglutaminase tissulaire. (132)

III PEMPHIGOIDE BULLEUSE JUVENILE :

1 Clinique :

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

La lésion élémentaire est une bulle. L'éruption est caractérisée par des bulles tendues à toit conservé, à contenu clair, de grande taille (de 0.5 à plusieurs centimètres), survenant à la fois sur des plaques érythématopapuleuses mais aussi en peau saine. Il n'y a pas de fragilité cutanée à la pression en dehors des lésions bulleuses (absence de signe de Nikolsky). Les lésions sont symétriques avec une prédilection pour les faces de flexion des membres, la face antéro-interne des cuisses, la région ano-rectale et l'abdomen. L'atteinte est classiquement étendue (145). Le visage est le plus souvent épargné. Le prurit est quasi constant.

Les bulles guérissent après formation d'érosions et de croûtes le plus souvent sans cicatrice dystrophique, ni grains de milium. Les bulles s'associent à des placards pseudo-urticariens.

Une forme nodulaire a également été décrite. (146)

L'atteinte des muqueuses serait plus fréquente (75% contre 8 à 56 % chez l'adulte) (147, 148), la muqueuse buccale est atteinte dans 6 à 20% et quelques cas de pemphigoïde bulleuse localisée à la vulve ont été décrits (149).

En dehors de ce tableau typique, il existe des présentations très variées dans 1/3 des cas :

- atteinte palmoplantaire vésiculeuse isolée : pemphigoïde dyshidrosiforme
- atteinte figurée en bouquets ou rosettes, évoquant une dermatite herpétiforme;
- atteinte eczématiforme, ou urticarienne ou prurigo;
- Ou rarement, une atteinte érythrodermique.

D'où l'intérêt de proposer une biopsie cutanée avec étude en immunofluorescence dans ces éruptions prurigineuses non typiques.

2. Associations :

Trois cas d'associations à des maladies auto-immunes ont été décrits. Il s'agit d'une colite ulcéreuse (150), d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse (151) et d'une anémie hémolytique auto-immune (152).

Il est à noter qu'un cas de PB juvénile a été décrit chez un enfant après la première vaccination par Teramo (153).

3. Biologie : (154)

Biologiquement, l'hyper éosinophilie sanguine est présente dans 70% des cas est évocatrice.

4. Histologie :

Il existe une bulle sous-épidermique contenant des polynucléaires neutrophile et éosinophiles associés à un œdème (figure 14,15). Dans le derme l'infiltrat est modéré avec des polynucléaires éosinophiles, des lymphocytes et quelques histiocytes (123, 155).

L'étude ultrastructurale montre que le clivage se produit dans la LL de la JDE(156).

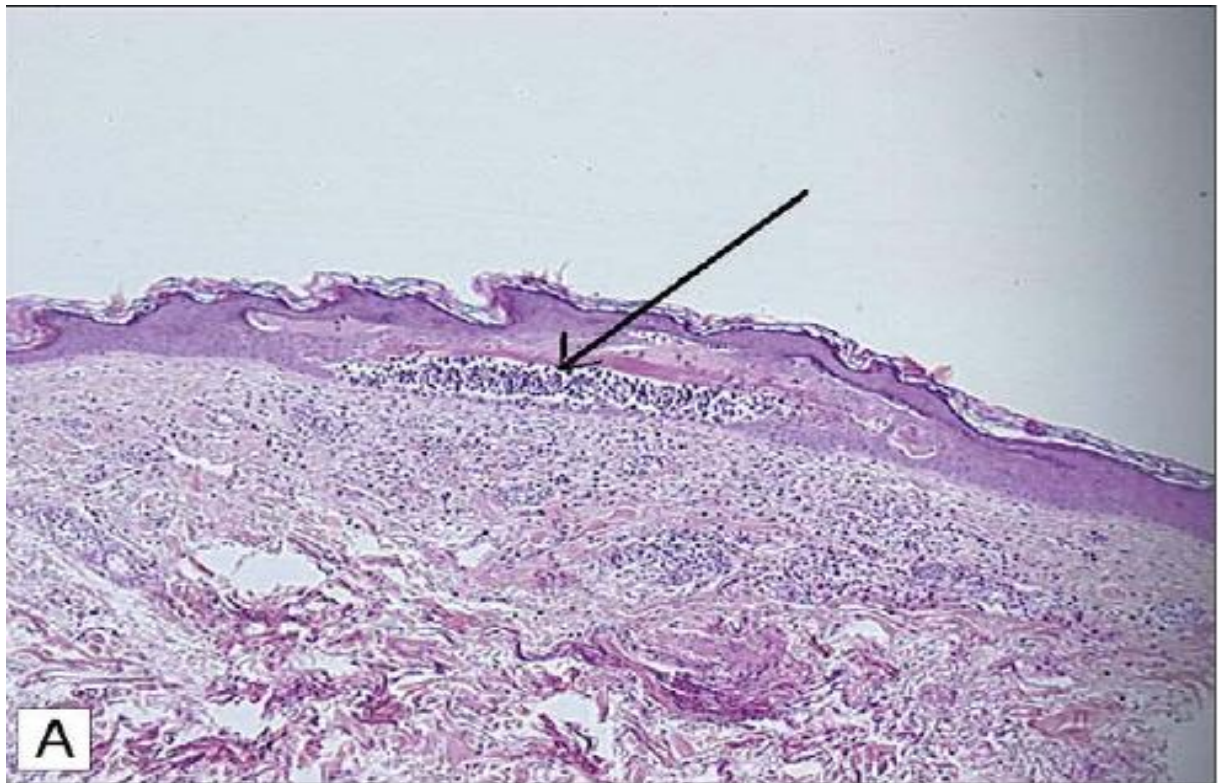


Figure 14 : image histologique en coloration HES : bulle sous –épidermique à toit conservé remplie de sérosité et de cellule.

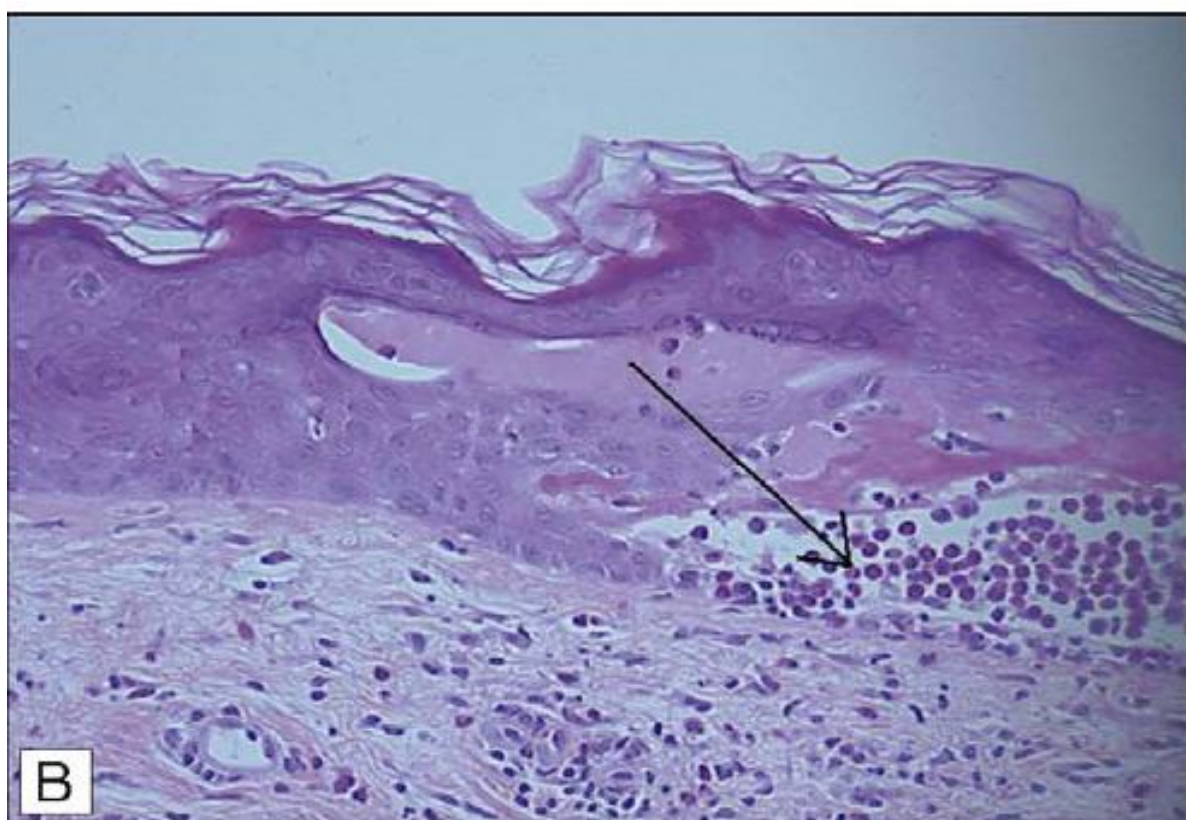


Figure 15 : image histologique en coloration HES montrant d'éosinophiles

5. immunofluorescence :

5.1 Immunofluorescence directe :

Elle met en évidence des dépôts linéaire, fin et continu, d'IgG4 et d'IgG1 associés à du complément (C3) au niveau de JDE .on a également décrit une association avec des dépôts d'IgA, d'IgM et/ou d'IgE (figure 16,17). (123).



Figure 16 : dépôts de C3 linéaire à la JDE en IFD.

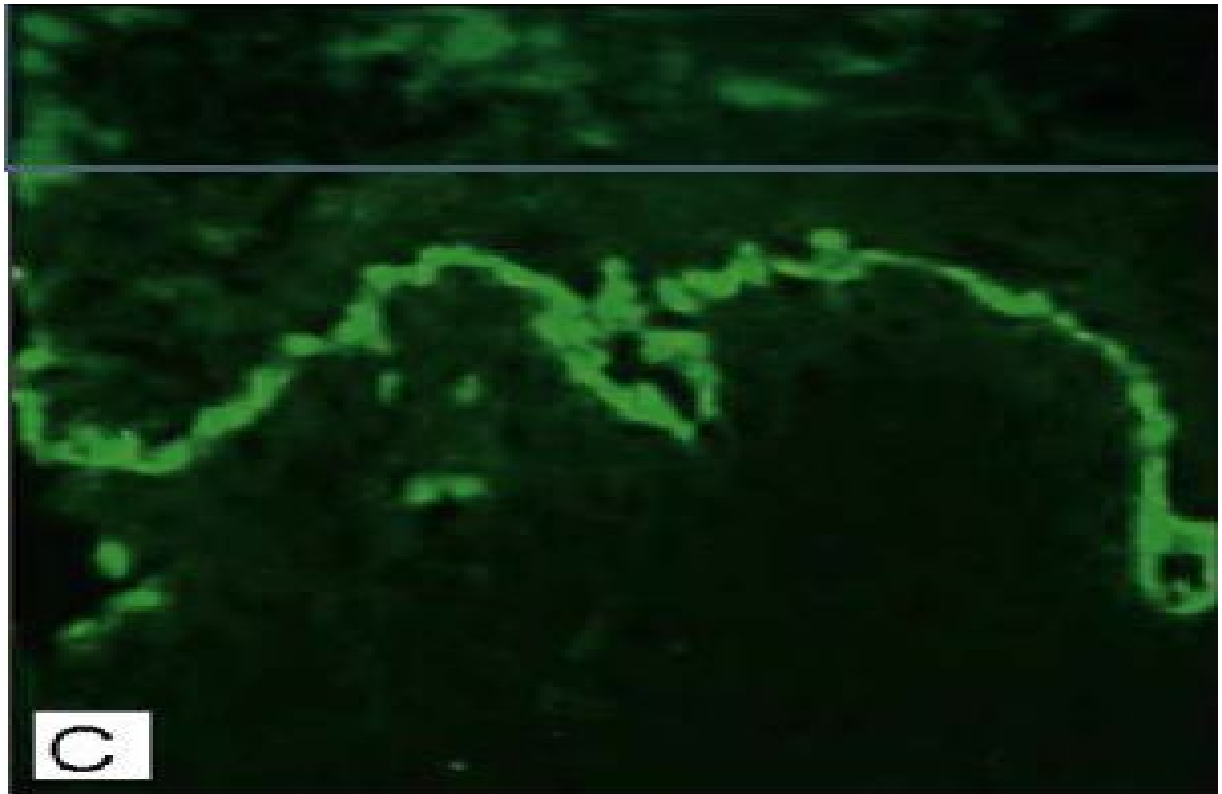


Figure 17 : immunofluorescence directe sur fragment de peau congelée :
marquage fluolinéaire avec un anticorps anti-IgG et anti-C3

5.2 Immunofluorescence indirecte :

Dans 70% des cas environ, on retrouve des anticorps circulants de type IgG dont le titre ne semble pas corrélé à l'évolutivité de la maladie(123, 155).

5.3 Immunomicroscopie électronique :

Les dépôts immuns (IgG, C3) apparaissent fins et continus à un faible grossissement, et siègent dans la partie haute de la LL avec un renforcement en regard des hémidesmosomes des kératinocytes(156).

5.4 Immunotransfert :

Le sérum de patients atteints de pemphigoïde bulleuse contient des auto-anticorps qui reconnaissent deux antigènes dont le poids moléculaire est de 180 KDa et 230 KDa .ces derniers sont des constituants majeurs de l'hémidesmosome, l'antigène de 230 KDa étant localisé au niveau de la plaque dense de celui-ci(157).

IV .PEMPHIGOIDE CICATRICIELLE :

La pemphigoïde cicatricielle (PC) également appelée pemphigoïde bénigne des muqueuses (EMC), est une DBAI sous –épidermique caractérisée par une éruption chronique vésiculo-bulleuse prédominant aux muqueuses, atteignant occasionnellement la peau (158, 159).

1. Clinique :

La PC est caractérisé par la survenue de bulles, fragiles, laissant rapidement place à des érosions superficielles avec une collerette périphérique, puis avec formation ultérieure de cicatrice.

Toutes les muqueuses peuvent être atteintes .la muqueuse buccale est presque toujours atteintes (dans 83 à 100% des cas), et parfois, cette atteinte est la seule manifestation clinique de la PC (159, 1610, 161), et l'évolution cicatricielle n'est pas toujours retrouvée.

Les muqueuses oculaire, nasale, pharyngée, laryngée, œsophagienne, génitale et anale peuvent également être atteintes.

L'atteinte cutanée n'est observée que dans le tiers des cas environs (162) .les lésions sont peu nombreuses, à type d'érosions chroniques, plus rarement de bulles, laissant place à des cicatrices déprimés, prédominant au paumes, aux plantes et au visage (163).

2. Histologie :

L'étude histologique d'une biopsie de bulle (cutanée ou muqueuse) montre qu'il s'agit d'un décollement bulleux sous –épidermique, associé à un infiltrat inflammatoire polymorphe dermique (163).

L'étude ultrastructurale montre que le clivage se fait le plus souvent dans la LL de la JDE.

3. Immunofluorescence :

3.1 Immunofluorescence directe :

L'examen en IFD d'une biopsie de peau ou de muqueuse péri-lésionnelle montre des dépôts linéaires, continus d'IgG et /ou de C3 le long de la ZMB, parfois associés à de l'IgA ou de l'IgM (162).

3.2 Immunofluorescence indirecte :

Des anticorps sériques anti- ZMB, de type IgG, parfois associée à des IgA, sont retrouvés chez environ 20% des patients(125).

3.3 Immunomicroscopie électronique :

Les dépôts immuns (IgG, C3, IgA) apparaissent épais et discontinu à un faible grossissement, recouvre toute la hauteur de la LL et débordent sur la LD(125).

3.4 Immunotransfert :

Le sérum de patients atteints de pemphigoïde cicatricielle contient des auto-anticorps qui reconnaissent les antigènes retrouvée au cours de la pemphigoïde bulleuse juvénile (aux poids moléculaire de 230KDa et 180 KDa). (163)

V. EPIDERMOLYSE BULLEUSE ACQUISE :

L'EBA est une DBAI sous –épidermique qui peut prendre le même aspect clinique des autres DBAI. Ces dernières années ont connu une grande évolution dans la connaissance de cette dermatose qui se caractérise par la présence d'auto-anticorps type IgG dirigés contre la ZMB et qui se fixent sur la collagène type VII(164).

1. Clinique :

— Dans la forme de l'enfant comme la forme de l'adulte, l'EBA se présente sous 2 formes :

— La forme classique : non inflammatoire, caractérisée par une fragilité de la peau. Les bulles sont situées en peau saine et sont provoquées par des traumatismes minimes. Elles laissent ensuite place à des excoriations et des cicatrices dystrophiques avec de nombreux grains de milium (photo10) (163, 165).

L'atteinte prédomine souvent sur les faces d'extension des membres (coudes, genoux, dos des mains, orteils, chevilles) (166).

— La forme inflammatoire : plus aigue ; proche d'un tableau de pemphigoïde bulleuse ou de DIAL. Cette forme est caractérisée par une peau moins fragile et une évolution qui peut se faire vers la guérison sans cicatrices(163).elle semble la plus fréquente chez l'enfant (164, 165, 167). Les bulles, les vésicules et les érosions sont situées sur les faces de flexions, les extrémités des membres (photo8) et le tronc.

Elles apparaissent sur peau saine ou urticarienne, le prurit est presque constant.

L'atteinte des muqueuses au cours de l'EBA de l'enfant est une caractéristique importante puisqu'elle est presque toujours retrouvée .les muqueuses atteintes sont surtout les muqueuses buccale et génitale. (photo9) (153)



Photo8 : lésions post bulleuses et bulleuses du membre inférieur gauche



Photo9 : lésions linguales érosives et crouteuses péribuccales et périnarinaires



Photo 10: lésions digitales : cicatrices atrophiques et grains de milium

2. associations :

Une question qui demeure toujours sans réponse est la possibilité d'association de maladies systémiques à l'EBA de l'enfant. Parmi les quelques cas d'enfant atteints d'EBA, il n'y avait aucune association à une maladie auto-immune. Un enfant avait une photosensibilité et des anticorps anti-nucléaires positifs sans aucun autre symptôme orientant vers le lupus (164).

3. histologie :

L'étude histopathologique montre une bulle sous-épidermique avec un clivage net, le toit de la bulle étant formé par un épiderme intact non nécrotique (figure 18).

L'infiltrat inflammatoire (PNE) est modéré dans la forme chronique, et abondante dans la forme inflammatoire (PNE et PNN) réalisant dans ce cas un aspect indifférenciable de celui observé dans la PB(163).

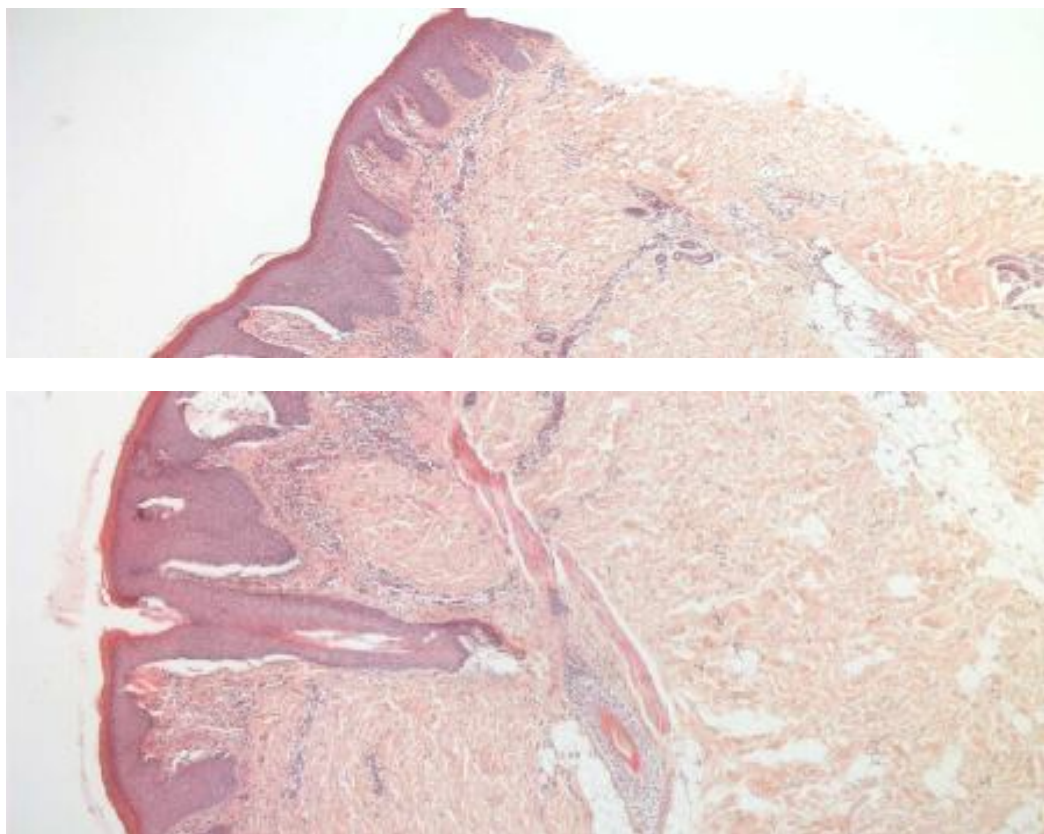


Figure 18 : clivage sous –épidermique et inflammatoire dermique franc

4. Immunofluorescence :

3.1 Immunofluorescence directe :

L'IFD permet d'affirmer le caractère auto-immun des lésions bulleuses en mettant en évidence des dépôts linéaires , fins et continus , d'IgG , souvent associés à du C3 et plus rarement de l'IgA ou de l'IgM , le long de la JDE (figure 19).cet aspect est pratiquement identique à celui de la PB . Cependant les dépôts de C3 seraient moins fréquents dans l'EBA que dans la PB.

L'IFD réalisée après séparation dermo-épidermique du prélèvement cutané par le NaCl (qui induit un clivage au niveau de la LL) peut permettre de différencier la PB de L'EBA, car après ce clivage, les anticorps sont retrouvés au plancher du décollement dans l'EBA et au plafond (ou à la fois au plafond et au plancher) dans la PB (125).

Une autre technique est utilisé pour différencier la PB de l'EBA est la définition du site de clivage à l'aide d'un anticorps anti-collagène IV reconnaissant la LD .dans la PB le collagène IV est retrouvé au plancher de la bulle, alors que dans l'EBA il est retrouvé au plafond de celle-ci(125).

Une autre technique de cartographie antigénique par fluorescence superposée (dépôts des immunoglobulines sur le collagène VII) alors que dans la PB, les fluorochromes sont distincts (dépôts des IgG au dessus du collagène VII).

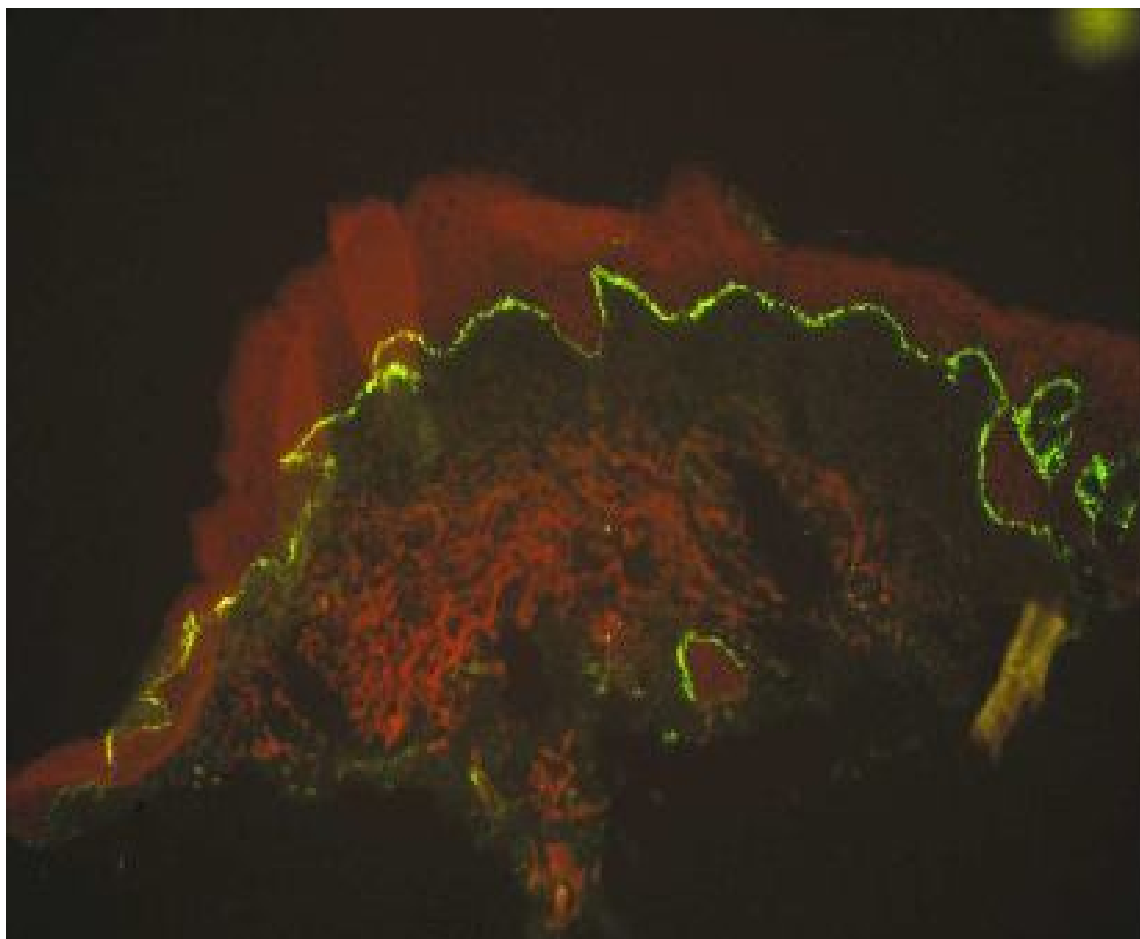


Figure 19: dépôt d'IgG à la JDE en IFD .

3.2 Immunofluorescence indirecte : (figure 20)

Les anticorps circulant anti- ZMB de type IgG , sont mis en évidence par IFI dans 60% des cas (125, 164, 165).

l'utilisation comme substrat d'un fragment de peau clivé par le NaCl permet de différencier les DBAI du groupe pemphigoïde de l'EBA .

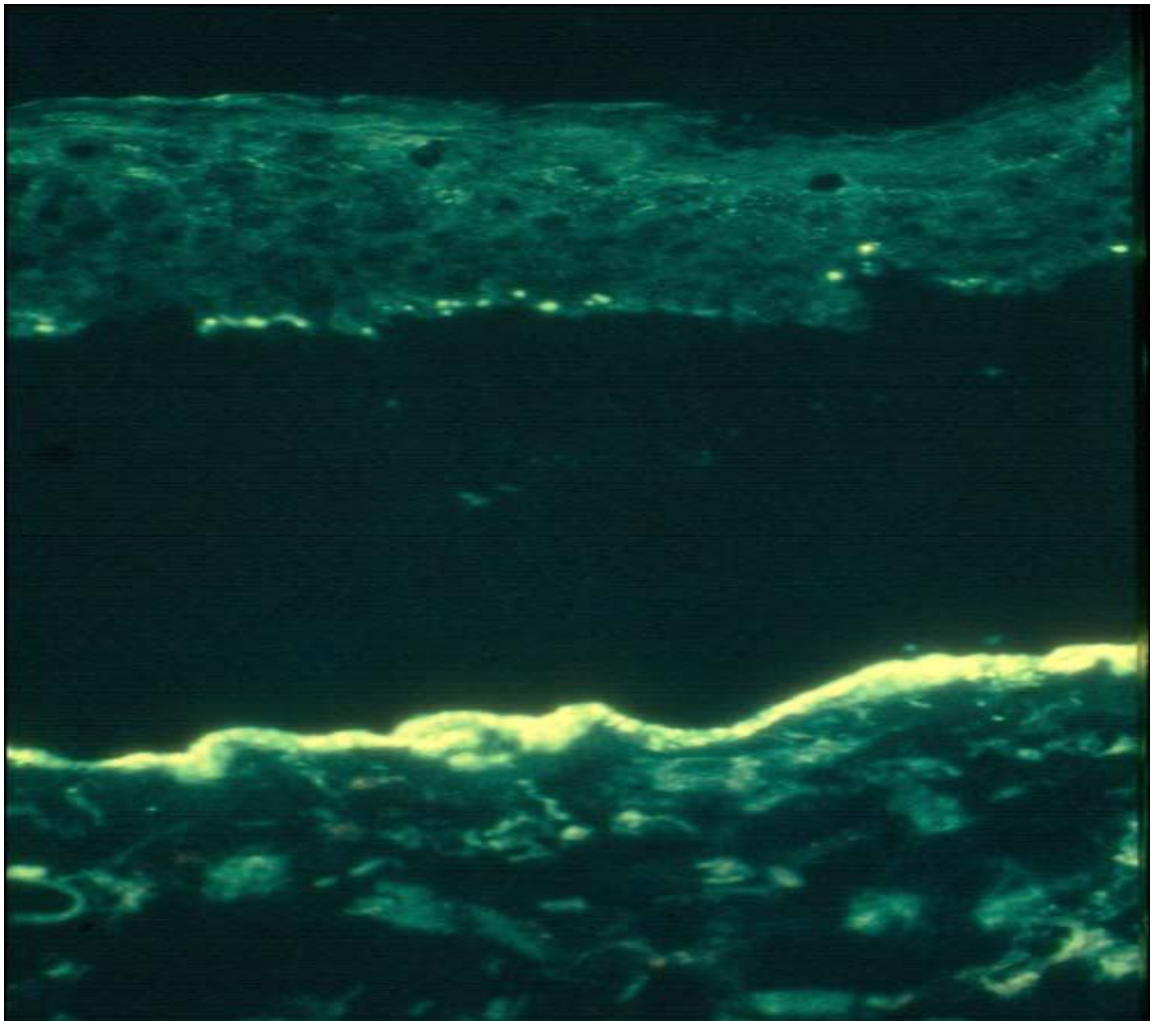


Figure 20 : IFI : dépôts d'IgG sur le versant dermique de la peau humaine clivée par le NaCl chez un malade atteint d'EBA.

3.3 Immunomicroscopie électronique :

_En IME directe, dans les formes chroniques d'EBA, les dépôts d'immunoglobulines et des compléments se situent dans la zone microfibrillaire du derme superficiel sous la LD, sous forme d'agrégats masquant les fibrilles d'ancrage. Dans les formes inflammatoires, les dépôts sont situés sur la LD, et s'étendent en partie inférieure de la LL .et/ou dans la zone du derme superficiel situé immédiatement sous la LD et en continuité avec elle.

_ En IME indirecte sur peau humaine normale, les dépôts immuns sont plus fins et décorent les fibrilles d'ancrage (156).

3.4 Immunotransfert :

Le sérum des patients atteints d'EBA contient des auto-anticorps qui reconnaissent un antigène de 299KDa, principal constituant des fibrilles d'ancrage dans la sublamina densa, c'est le collagène VII (164).

VI PEMPHIGUS :

Chez l'enfant le pemphigus peut être classé en fonction de la profondeur du clivage intraépidermique :

- Les pemphigus profonds, correspondant à un clivage supra basal, se sont les pemphigus vulgaire et végétant.
- Le pemphigus superficiel foliacé, comportant un clivage dans la couche granuleuse(168).

Depuis 1990, une nouvelle forme de pemphigus a été décrite chez l'enfant : le pemphigus paranéoplasique (169).

1. Pemphigus profond

1.1 Pemphigus vulgaire :

Dans la littérature seulement 53 cas ont été rapportés.

1.1.1 Clinique :

Débute, le plus souvent, par des **lésions muqueuses (168)** : atteinte buccale (photo12) (érosions douloureuse, trainantes, pouvant gêner l'alimentation et entraîner une dénutrition) plus fréquentes que les atteintes génitales et oculaires (142), des érosions œsophagiennes et rectales sont également possibles.

L'atteinte cutanée secondairement (plusieurs semaines ou plusieurs mois après les érosions muqueuses) :elle est caractérisée par l'apparition de vésiculo-bulles de 0.5 à 1 cm de diamètre (photo 13), flasque (photo11), souvent à contenu clair siégeant en peau non érythémateuse , laissant place rapidement à des érosions post bulleuses , qui se recouvrent de croûtes laissant place

rapidement à des érosions post bulleuses ,qui se recouvrent de croûtes laissant en cicatrisant des macules hyper pigmentées (142),cernées par une collerette épidermique .les lésions peuvent être localisées ou généralisées et prédominent aux points de pression, dans les grands plis sur le visage et le cuir chevelu ainsi qu'au niveau des extrémités .

Les lésions sont habituellement peu ou pas prurigineuses mais le plus souvent douloureuses.

Le signe de Nikolsky est positif en peau péri bulleuse et parfois même en peau saine.

Atteinte unguéale non rare.



Photo 11: bulle flasque du genou gauche.



Photo 12: lésions érosives labiales et gingivales .



Photo13 : Lésions vésiculo-bulleuses prenant par endroits une disposition en bouquet.

1.1.2 Histologie :

Le cytodiagnostics de Tzanck permet de rechercher des cellules acantholytiques, mais il a été abandonné car il ne permet en aucun cas de surseoir à la biopsie.

La biopsie d'une lésion bulleuse met en évidence (figure 21) un clivage intra-épidermique le plus souvent au niveau de la couche basale dont les kératinocytes sont séparés les uns des autres, prenant un aspect en « pierre tombale » (168) , on observe souvent un infiltrat fait de cellules mononucléées ou de polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles (163, 168).



Figure 21: histologie du PV : clivage intra-épidermique avec kératinocytes acantholytiques.

1.1.3 Immunofluorescence :

1.1.3.1 Immunofluorescence directe : (figure 22)

L'examen en IFD en peau péri bulleuse retrouve des dépôts d'IgG et de C3 à la surface des kératinocytes réalisant un aspect en "résille" ou en " maille de filet " (cet aspect est observé également dans les pemphigus superficiel). Bien que la desmogléine 3 prédomine au niveau des couches basales et supra basales de l'épiderme, le marquage est retrouvé plus souvent sur toute l'épaisseur de l'épiderme, plus rarement, il prédomine sur les couches profondes. (142, 168).

La positivité de l'IFD est indispensable pour porter le diagnostic de pemphigus.

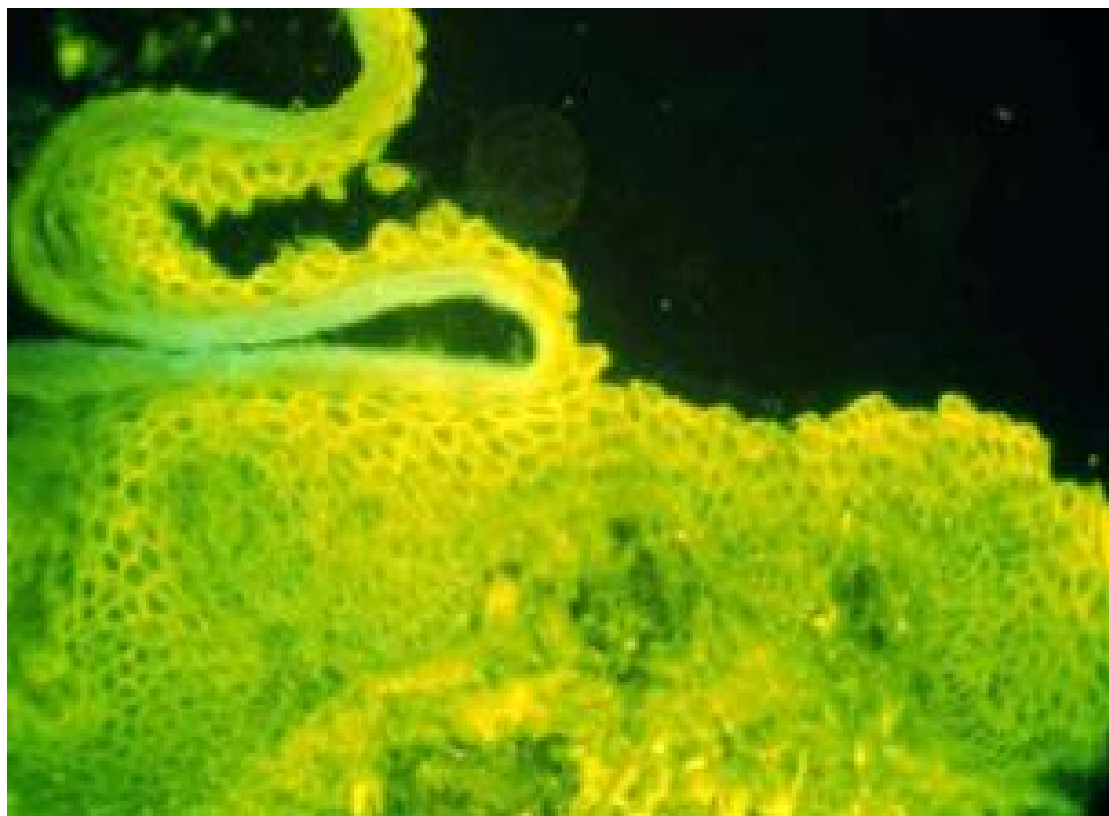


Figure 22 : IFD : AC anti –membrane kératinocytaire

1.1.3.2 *Immunofluorescence indirecte : (figure23)*

Elle permet de mettre en évidence des anticorps circulant anti-substance intercellulaire dans 90% des cas. Ce sont des IgG de sous classes IgG4 et IgG17 (168).

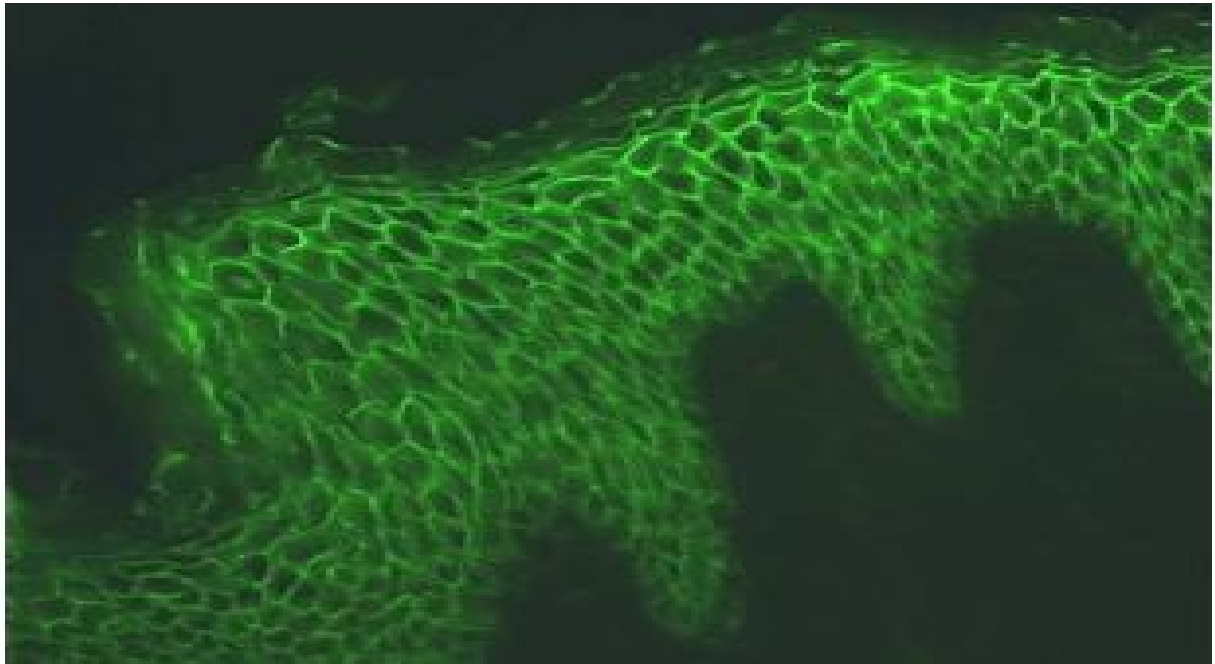


Figure 23: IFI de pemphigus vulgaire

1.1.4. Immunomicroscopie électronique :

L'IME directe avec marquage enzymatique permet d'objectiver des dépôts d'IgG et parfois de C3 situés sur la partie intercellulaire des desmosomes au niveau de la desmogléine (168).

1.1.5. Immunotransfert :

La plupart des sérums de pemphigus vulgaire reconnaissant un antigène de 130KDa correspondant à la desmogléine 3 et certains sérums reconnaissant un antigène de 165 KDa correspondant à la desmogléine 1(168).

. le pemphigus végétant :

Le pemphigus végétant est une forme clinique rare de PV caractérisée par l'évolution végétante des lésions et par leur disposition en regard des grands plis (168). Il peut se présenter sous 2 formes : le pemphigus végétant de type Neumann et le pemphigus végétant de type Hallopeau.

+ Pemphigus de Neumann : (170)

Le pemphigus végétant de Neumann débute par une éruption bulleuse comparable à celle du pemphigus vulgaire. Cependant, sur les érosions postbulleuses se développent secondairement des végétations mamelonnées, rouges, molles, suintantes et croûteuses, dont la confluence donne naissance à de vastes placards végétants cernés de lambeaux de décollement épidermique permettant d'évoquer l'origine bulleuse des lésions. Les lésions peuvent être d'emblée végétantes si la phase bulleuse manque.

Le signe de Nikolsky est souvent présent.

L'évolution se fait vers l'affaissement des lésions qui laissent une plage pigmentée.

Les lésions prédominent au niveau des plis, surtout au début de l'évolution, et doivent être recherchées au niveau des plis axillaires, inguinaux, inter fessier, sous-mammaire, rétro auriculaire, interdigitaux et ombilical.

Un péri onyxis est fréquemment retrouvé ainsi qu'un aspect d'hyperkératose des paumes et des plantes.

Une atteinte muqueuse est possible, surtout au niveau buccal.

Au niveau des lèvres, les végétations sont souvent limitées par de profondes fissures.

Au niveau de la langue, on retrouve un aspect scrotal ou cérébriforme du fait de la présence de gros plis séparés par de profonds sillons sur la face dorsale.

L'atteinte vulvaire a été décrite.

+ Pemphigus de Hallopeau :

Une forme bénigne et pustuleuse de pemphigus végétant dite initialement « pyodermite végétante » a été décrite par Hallopeau.

La maladie a également été considérée comme une manifestation infectieuse ou comme une manifestation associée aux entérocolites inflammatoires.

Cependant, les données d'IFD et IFI indiquent qu'au moins dans certains cas la pyodermite végétante de Hallopeau constitue bien une variante de pemphigus végétant.

Les lésions initiales sont constituées par des pustules reposant sur une base inflammatoire. Les lésions s'étendent de façon centrifuge et peuvent prendre un aspect polycyclique.

L'évolution se fait vers des érosions bourgeonnantes et des végétations cernées rapidement par de nouvelles pustules.

La régression des lésions laisse une pigmentation brunâtre séquellaire.

Les lésions siègent électivement aux plis génito-cruraux, au pubis, aux plis sous mammaires et autour de l'ombilic, mais aussi sur la nuque et dans le cuir chevelu.

Un périonyxis est fréquemment rencontré. Une atteinte buccale est possible sous forme de bourgeonnements mamelonnés cernés de sillons.

Des complications à type de surdité, d'otalgie, d'otorrhée et de paralysie faciale ont été décrites secondairement à des lésions végétantes développées au niveau du conduit auditif externe et de l'oreille moyenne.

Le seul cas de pemphigus végétant a été décrit dans la littérature chez un garçon de 12 ans .dans son observation, il s'agissait d'une présentation clinique ressemblant à celle du pemphigus vulgaire, mais avec les lésions périnéales évoluant vers des végétations (pemphigus végétant type Neumann° (2005).

L'examen histologique d'une lésion cutanée retrouve, d'une part, un clivage intra-épidermique supra basal comme dans le pemphigus vulgaire et d'autre part les lésions spécifiques : hypercanthose et papillomatose avec renflement en "massue" des bourgeons interpapillaires qui s'enfoncent dans le derme superficiel.

Les aspects observés en immunofluorescence sont identique à ceux du pemphigus vulgaire.

2. pemphigus superficiel : pemphigus foliacé :

2.1 Clinique :

Atteinte cutanée : bulles très fugaces remplacées par des lésions squamo-croûteuses sur les zones séborrhéiques (photo 14, 15), (thorax, visage, cuir chevelu, région interscapulaire) pour le pemphigus séborrhéique et de localisation plus diffuse dans le pemphigus foliacé sporadique ou endémique (« Fogo Selvagem » brésilien, pemphigus tunisien) ; dans ce dernier elle réalise une quasi érythrodermie (123).

L'atteinte muqueuse est très inhabituelle et, lorsqu'elle est présente, se traduit par des érosions buccales très superficielles moins sévères que dans le pemphigus vulgaire.

Une atteinte phanérienne est en revanche habituelle.

Signe de Nikolsky positif.



Photo 14 : lésions circinées des zones séborrhéiques du dos. (PF)



Photo 15: lésions circinées du visage. (PF)

2.2 histologie :

Histologiquement, on observe (figure 24) un clivage intra-épidermique par acantholyse, situé sous la couche cornée ou dans la granuleuse, associé à un infiltrat dermique superficiel fait de polynucléaire éosinophile (168).

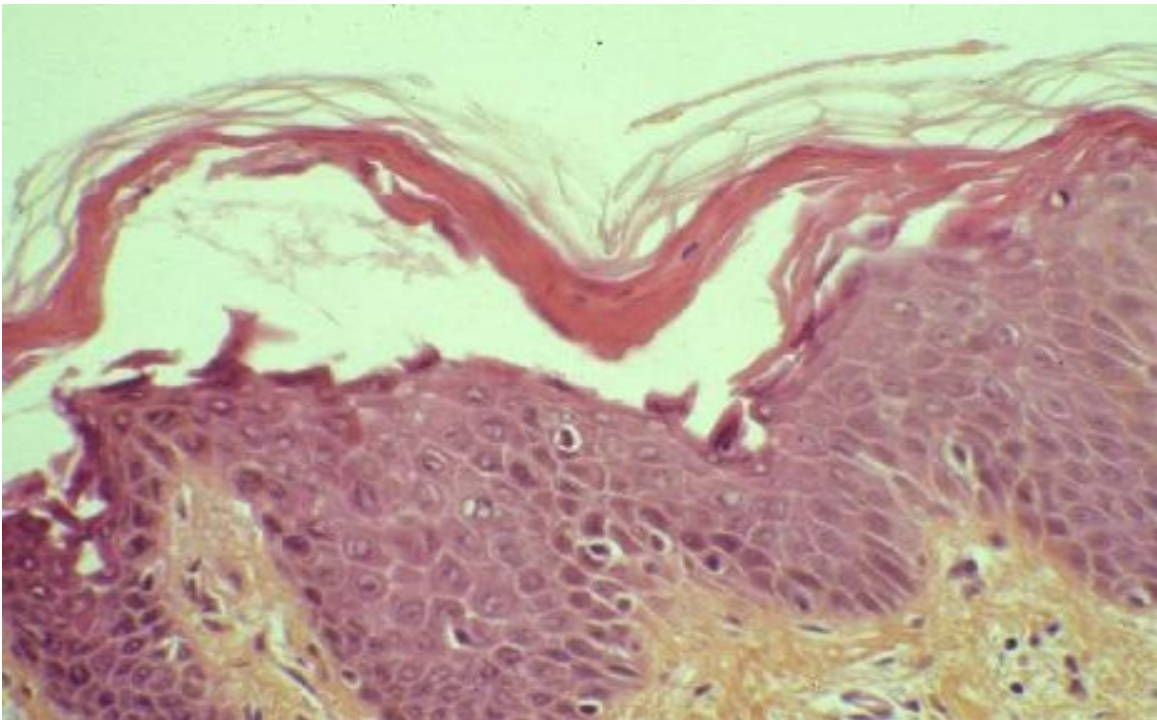


Figure 24: histologie : clivage sous-cornée et acantholyse.

2.3 Immunofluorescence :

L'aspect obtenu en IFD et en IFI est le plus souvent similaire à celui observé dans les pemphigus profonds (143).

2.4 Immunotransfert :

Les sérums de patients atteints de pemphigus foliacé contiennent des anticorps dirigés contre la desmogléine 1 dont le poids moléculaire est de 165 KDa (168).

3. pemphigus paranéoplasique :

Le pemphigus paranéoplasique, une maladie auto-immune touchant la peau et les muqueuses, est à évoquer dans un contexte de prolifération maligne, notamment d'hémopathie lymphoïde (lymphome non hodgkinien), thymome ou maladie de Castelman ;

3.1 Clinique :

L'atteinte muqueuse, initiale parfois isolée, il s'agit d'érosions traînantes et douloureuses à l'origine d'une dysphagie associées à des atteintes conjonctivale (conjonctivite pseudo membraneuse) et génitale fréquentes. Atteinte du pharynx, fosses nasales, muqueuses œsophagienne et intestinale.

L'atteinte cutanée, polymorphe, moins fréquente, est caractérisée par la présence de lésions lichénoides et l'absence d'éléments bulleux. Ces lésions prédominent aux extrémités (169).

***associations :**

Il est à noter que dans le pemphigus paranéoplasique de l'enfant il ya une association importante à la maladie de Castelman, correspondant à un désordre lymphoprolifératif caractérisé par une prolifération importante du tissu lymphoïde, le plus souvent localisé ai niveau médiastinal ou rétro péritonéal. Deux variétés cliniques ont été décrites : tumeur à localisation unique et tumeur à localisation multiples (169).

La tumeur de Castelman s'associe souvent à d'autres désordres auto-immuns tels que cytopénie, neuropathie périphérique, lupus érythémateux chronique et syndrome de Gougerot-Sjogren (171, 172).

Dans un cas de pemphigus paranéoplasique de l'enfant, l'association à un sarcome a été notée.

Le mécanisme de la survenue de ces désordres auto-immuns paranéoplasiques n'est pas encor élucidé.

3.2 Histologie :

Chez la majorité des patients, on retrouve un infiltrat lichénoïde avec un degré variable de nécrose kératinocytaire associée à l'acantholyse. Parfois on retrouve soit l'infiltrat lichénoïde soit l'acantholyse, et dans tous les cas, les signes ne sont pas spécifiques du pemphigus paranéoplasique (169).

3.3 Immunofluorescence :

3.3.1 Immunofluorescence directe :

Montre des dépôts d'IgG et de C3 en interkératinocytaires qui sont associés à des dépôts linéaires d'IgG et parfois de C3 le long de la jonction dermo-épidermique (169).

3.3.2. Immunofluorescence indirecte :

Dans la majorité des cas, elle met en évidence des anticorps circulant type IgG dirigés contre la substance intercellulaire. Mais contrairement au pemphigus vulgaire ou foliacé, il n'y a pas de corrélation entre le taux d'anticorps et l'activité de la maladie (173).

3.3.3. Immunomicroscopie électronique :

Elle permet d'objectiver des dépôts d'IgG et de C3 sur les desmosomes et les hémidesmosomes (168).

3.3.4 Immunotransfert :

Immunoblot sur extraits épidermiques : mise en évidence d'anticorps dirigés contre l'envoplakine (210 KDa), la périplakine (190 KDa), les desmoplakines 1 (250 KDa) et 2 (210 KDa) (21), la BPAG1 (230 KDa), la plectine (500 KDa) au cours des pemphigus paranéoplasiques.

VI. DERMATOSES BULLEUSES DU NOUVEAU- NE TRANSMISES DE LA MERE A L'ENFANT

Vu leur rareté seulement deux types ont été décrite dans la littérature : le pemphigus vulgaire et l'herpès gestationis.

1. Pemphigus gestationis :

Le pemphigus vulgaire néonatal est transitoire, induit par le transfert passif transplacentaire des anticorps anti-SIC d'une mère atteinte de PV.

La littérature rapporte 27 grossesses de mères ayant un PV (174), dont 15 observations (55 %) avec atteinte clinique du fœtus ou du nouveau-né (175). Une seule fois, la mère n'avait pas d'atteinte clinique pendant la grossesse et a donné naissance à un enfant atteint (176). À la naissance, le nouveau-né peut présenter des bulles et des lésions érosives cutanées ou muqueuses dont l'histologie et l'examen immuno-pathologique confirment le diagnostic de pemphigus.

Les bulles (photo 16) sont extensives en cas de traumatisme cutané et contre-indiquent toute agression locale (électrodes, poches adhésives, etc.). Il n'existe en revanche aucune indication préventive d'accouchement systématique par césarienne des femmes ayant un PV, et la voie basse est autorisée en dehors

Des contre-indications obstétricales habituelles. Les auto-anticorps passifs disparaissent de la circulation en quelques semaines, parallèlement à la cicatrisation des lésions cutanées qui est constamment favorable, sans rechutes, en deux à trois semaines avec un simple traitement local antiseptique et émollient. L'allaitement maternel ne semble pas contre-indiqué.

Parmi ces 15 dossiers, quatre cas de mort fœtale in utero (26 %) ont été observés (177,178), chaque fois lors d'atteintes cutanées maternelles sévères et évolutives, avec un taux d'anticorps anti-SIC élevé, ayant nécessité lors de ces grossesses de fortes doses de corticoïdes (parfois associées à des traitements adjuvants par dapsone et/ou azathioprine).

L'autopsie pratiquée chez uniquement 3 de ces fœtus est peu informative (rôle des anticorps ? de la corticothérapie ?). Ces chiffres inquiétants sont à interpréter avec précaution puisque la majeure partie des grossesses de mères ayant un PV se déroulent probablement sans problèmes et ne sont pas rapportées, tandis que la littérature nous livre les cas pathologiques.

Il semble malgré tout utile de considérer les grossesses chez les femmes atteintes de PV sévères comme des grossesses à risques et de pratiquer au cours du 3e trimestre une surveillance rapprochée de la viabilité fœtale. Au cours d'un PV lors de la grossesse, et comme pour les autres maladies maternelles avec IgG (myasthénie, purpura thrombopénique immunologique, maladie thyroïdienne), on ne connaît pas d'élément prédictif clinique ou biologique fiable d'atteinte fœtale et néonatale. Le titre des anticorps circulants chez la mère semble assez bien corrélé au degré d'activité de sa maladie mais pas à celui de l'atteinte fœtale, puisque des nouveau-nés sont atteints avec des taux maternels faibles

(179), tandis que certains ne sont pas atteints avec des taux maternels élevés (180).

Lors de la grossesse, il faudra traiter une atteinte clinique maternelle (intérêt de la corticothérapie locale dans les cas les moins sévères), mais ne pas tenter de supprimer l'activité biologique de la maladie par des traitements lourds et à potentialité toxique pour le fœtus (pas de corticothérapie générale systématique)

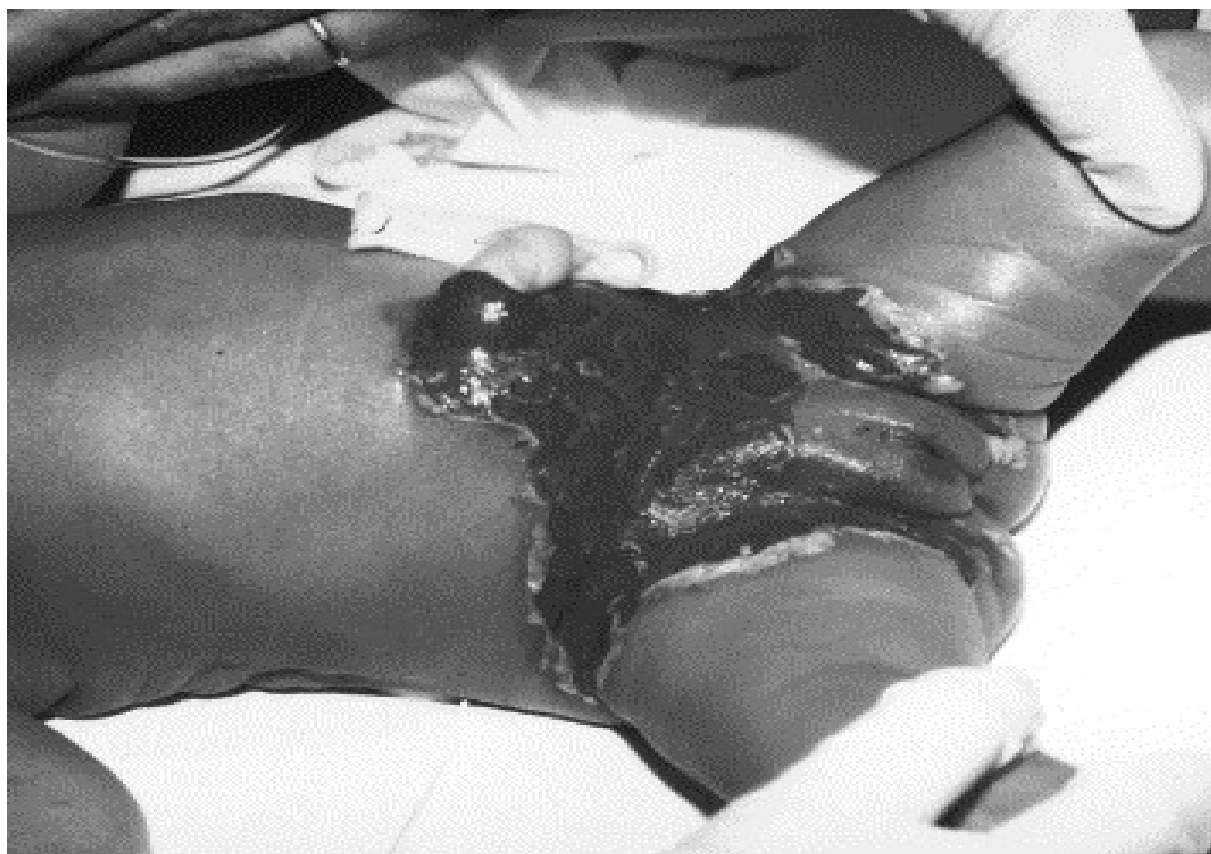


Photo 16: Atteinte en « culotte » avec décollement cutané en périphérie de la lésion

2. pemphigoïde gestationis :

Pemphigoïde gestationis est une dermatose bulleuse auto-immune rare de la grossesse.

La maladie a été initialement connu sous le terme d'herpes gestationis vu le caractère morphologique herpétiforme des bulles, mais l'absence d'une infection antérieure ou concomitante (active) par le virus herpes a rendu le terme l'ancien nom impropre. (181)

❖ Fréquence

➤ États-Unis

Aux États-Unis, la pemphigoïde gravidique a une prévalence estimée à 1 cas dans 50,000-60,000 grossesses.

➤ International

Les résultats des études européennes suggèrent que la pemphigoïde gravidique a une incidence globale de 0,5 cas par million de personnes par an. En 1999, Jenkins et al (182) Ont décrit la plus grande cohorte de 87 patients au Royaume-Uni avec un total de 278 grossesses, dont 142 ont été compliquées par pemphigoïde gravidique.

C'est une dermatose prurigineuse de la grossesse et du post-partum. Les manifestations cliniques initiales sont des plaques érythémateuses et des plaques urticariennes, qui sont généralement péri-ombilicale. Ces lésions progressent vers des vésicules tendues et des bulles. Certains patients peuvent présenter des plaques urticariennes et peuvent ne jamais développer des bulles. (183)

➤ Sur le plan histologique, il existe une bulle sous –épidermique, et l'IFD montre un dépôt linéaire de C3 et d'IgG au niveau de la jonction dermo-épidermique .un facteur sérique circulant a été retrouvé qui est IgG7S, qui réagit avec un antigène de 180 KDa localisé au niveau de la LL de la membrane basale de l'épiderme (184), qui réagit également avec la membrane épithéliale amniotique (185).

Avant la grossesse : l'importance de la mortalité fœtale dans le pemphigoïde gestationis est controversée : certaines études montrent une augmentation du risque d'enfant mort-nés (7.7% comparé à 1.3% dans la population générale) et de prématurité, tandis que d'autres ne rapportent pas d'augmentation d'incidence d'enfant mort-nés, de prématurité ou d'avortement spontanée.

Le nouveau-né : selon Holmes (186), il existe une augmentation significative de petits poids de naissance et d'enfant hypotrophique associés au pemphigoïde gestationis.

Le plus souvent, la transmission des anticorps maternels au fœtus reste sans traduction clinique ; ceci a été prouvé même chez des enfants portant l'anticorps maternel dans le sang du cordon (187) et des dépôts de C3 par IFD en peau saine.

➤ Moins de 10% des enfants nés de mère ayant un pemphigoïde gestationis développent des lésions cutanées.

Les lésions peuvent survenir après quelques heures ou jours de vie .elles peuvent aller de petites papules érythémateuses aux lésions typiques bulleuses.

La régression est spontanée vers l'âge de 3 semaines

➤ Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre la survenue de lésions chez le nourrisson et le titre d'anticorps maternels, ni d'antigènes d'histocompatibilité paternels ou maternels particuliers (système HLA). Le rôle pathogène des anticorps ayant traversé la barrière placentaire est certaine, mais d'autres facteurs existent, non encore élucidés, puisque les enfants ayant un certain taux d'anticorps peuvent n'avoir aucune lésion cutanée.

*Diagnostic
différentiel*

I_ DERMATOSES BULLEUSES HEREDITAIRES ET CONGENITALES :

1.Dermatose acantholytique :

➤ Maladie de Darier :

C'est une génodermatose rare (188) caractérisée par une hyperkératose parfois fissuraire du cuir chevelu, du tronc, des plis, d'évolution chronique par poussées, sans tendance à la guérison.

La maladie de Darier est une anomalie de la cohésion des cellules de l'épiderme. C'est une maladie autosomique dominante. Le gène responsable, *ATP2A2*, localisé dans la région chromosomique 12q, code pour une pompe à calcium ATP-dépendante de la membrane du réticulum endoplasmique. Les formes psychiatriques de la maladie (psychose maniaco-dépressive, schizophrénie, déficit intellectuel) pourraient être associées à des mutations faux-sens de la région amino-terminale de la molécule

Description clinique

La lésion élémentaire est une papule kératosique. Les nombreux éléments ont tendance à la confluence sur le cuir chevelu, les faces latérales du cou, la zone médio-thoracique, les régions inguinales et axillaires, aboutissant à la formation de placards kératosiques et fissuraire souvent malodorants. Le prurit est fréquent. Il existe une tendance particulière aux surinfections, bactérienne ou herpétique. Des papules verruciformes du dos des mains et une hyperkératose ponctuée des paumes et des plantes sont aussi visibles. Les ongles, dystrophiques, fissuraire, présentent des bandes rouges et blanches pathognomoniques. L'atteinte muqueuse est possible. Les formes en mosaïque

sont possibles : c'est la maladie de Darier linéaire (naevus dyskératosique). Une prévalence accrue de psychoses maniaco-dépressives ou d'autres manifestations psychiatriques ont été décrites au cours de la maladie de Darier. Le début se situe principalement après la puberté (2ème ou 3ème décennie), cependant elle peut se présenter aussi chez l'enfant ou chez l'adulte. L'évolution est chronique et récidivante, par poussées (déclenchées par la chaleur, l'exposition solaire). Le pronostic est variable, selon l'importance du handicap (gêne à la vie sociale et aux activités courantes, retentissement psychologique). Il n'existe pas de facteur prédictif de la gravité de l'affection. Aucun risque vital n'est à signaler.

➤ Pemphigus familial (hailey_hailey) :

La maladie de Hailey_hailey est une maladie de peau (très rarement des muqueuses). De petites vésicules et des lésions peuvent se créer sous les aisselles, aux creux de l'aîne, aux plis des bras et des jambes, sous les seins, dans le cou... surtout là où il y a transpiration et frottement. Ces lésions peuvent couler. Elles sont parfois très gênantes dans la vie quotidienne.

La maladie est récidivante. Elle peut disparaître quand il fait froid, puis réapparaître à d'autres périodes de la vie (grosse chaleur, choc moral, stress important, grosse contrariété...).

La maladie de Hailey_hailey, bien que souvent encore **appelée à tort "pemphigus bénin familial"**, n'est pas un pemphigus.

C'est une maladie génétique. Elle est due à la mutation d'un gène (*ATP2C1* (localisé en 3q21-q24), codant pour une pompe à calcium) qui peut être transmissible aux enfants. Les premiers symptômes n'apparaissent souvent qu'à l'âge adulte.

Plusieurs membres d'une même famille peuvent en être atteints suivant la transmission de ce gène, d'où le qualificatif de "familial".

Les malades de la maladie de Hailey_hailey ne créent pas d'auto-anticorps spécifiques. Les analyses en immunofluorescence directe est négative.

De ce fait, la façon de faire le diagnostic et les types de traitements pour la maladie de Hailey_hailey sont très différents de ceux des pemphigus. Cette maladie est à traiter par les dermato-généticiens dans le cadre de l'hôpital. Des recherches sont en cours pour définir les causes possibles du dérèglement génétique concerné par cette maladie. Le Professeur Alain Hovnanian (hôpital Necker à Paris, service de dermatologie) pense qu'une des causes probables de cette maladie pourrait être modifiable (189).

2. Épidermolyse bulleuse héréditaire : (190)

Les épidermolyses bulleuses héréditaires (EBH) constituent un groupe hétérogène de maladies génétiques caractérisées par une fragilité excessive de la peau et parfois des muqueuses (lèvres, intérieur de la bouche...). Cette fragilité conduit à des décollements cutanés ou muqueux (formation de bulles) et parfois à des plaies.

Elles sont classées en trois groupes, selon la couche de la peau concernée par le Décollement, des plus superficielles aux plus profondes :

- les épidermolyses bulleuses simples (EBS) ou épidermolytiques sont les formes les plus fréquentes et généralement les moins sévères. Elles peuvent être localisées à une partie du corps (EBS de Weber-Cockayne) ou généralisées (EBS de Koebner ou de Dowling-Meara) ;
- les épidermolyses bulleuses jonctionnelles (EBJ), divisées en EBJ de Herlitz et non Herlitz ;
- les épidermolyses bulleuses dystrophiques ou dermolytiques (EBD), réparties en formes récessives et formes dominantes (ces termes font référence au mode de transmission de la maladie,) Sont comprises dans ce groupe, l'EBD récessive de Hallopeau-Siemens, les EBD récessives dites non Hallopeau-Siemens, l'EBD dominante de Cockayne-Touraine.

Le syndrome de Kindler, aussi connu sous le nom de poïkilodermie de Kindler, est considéré comme une forme d'épidermolyse bulleuse différente des trois groupes présentés ci-dessus.

Bien que d'origines différentes ces maladies ont de nombreux points communs en ce qui concerne leurs signes visibles, leurs conséquences sur la vie quotidienne et les soins qui peuvent y être apportés.

Douze gènes dont la mutation est responsable d'une épidermolyse bulleuse héréditaire, ont été identifiés à ce jour : COL7A1, COL17A1, DSP, FERMT1, ITGA6, ITGB4, KRT5, KRT14, LAMA3, LAMB3, LAMC2 et PLEC.

3. Incontinentia pigmenti : (191)

L'incontinentia pigmenti, ou syndrome de Bloch-Sulzberger, est une génodermatose rare de transmission dominante liée à l'X qui affecte surtout les filles. Elle est souvent létale chez les sujets de sexe masculin. Elle associe des anomalies cutanéophanéariennes à des lésions extracutanées, notamment dentaires, neurologiques, et ophtalmologiques.

Les lésions cutanées, présentes dès la naissance, sont caractéristiques de par leur aspect et leur disposition suivant les lignes de Blaschko, permettant le diagnostic de l'incontinentia pigmenti ; mais leur absence n'exclue pas le diagnostic. Elles évoluent classiquement en quatre stades : vésiculo-bulleux, papulo-verruqueux, pigmenté et enfin atrophique. Une alopécie cicatricielle du vertex et une dystrophie unguéale sont souvent présentes.

L'histologie cutanée aide au diagnostic. Elle montre, au stade initial bulleux, des bulles spongiotiques intra-épidermiques sans acantholyse remplies de polynucléaires éosinophiles. Au stade papulo-verruqueux existent une hyperkératose, une hyperacanthose et des kératinocytes dyskératosiques. Le stade III pigmenté qui a donné son nom à la maladie est caractérisé par la présence de mélanine intra- et extra-macrophagique dans le derme superficiel (incontinence pigmentaire).

Sur le plan biologique, l'existence d'une éosinophilie sanguine est un bon élément diagnostique pendant la période néonatale.

Les manifestations extracutanées, surtout ophtalmologiques (anomalies vasculaires rétiniennes, décollement de rétine...) et neurologiques (retard mental, convulsions...), font le pronostic de la maladie.

Le diagnostic repose initialement sur les critères cliniques définis par Landy et Donnai. A la période néonatale l'existence, à l'histologie d'une spongieuse à polynucléaires éosinophiles avec apoptose kératinocytaire doit être considérée comme un critère majeur de diagnostic.

4. porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC) (192)

Le PEC ou maladie de Gunther est une forme de porphyrie érythropoïétique, à transmission autosomique récessive, due à un déficit en uroporphyrinogène-synthase (URO-S, quatrième enzyme de la chaîne de biosynthèse de l'hème) qui entraîne une accumulation massive dans la moelle osseuse de porphyrines de type isomérique I (uro et coproporphyrines.) ce déficit enzymatique est dû à des mutations du gène URO-S, codant pour l'URO-S.

Cette forme de porphyrie, la plus fréquente des porphyries néonatales, se manifeste par une photosensibilité cutanée extrêmement sévère et mutilante.

Les principaux signes incluent des lésions cutanées bulleuses plus rapidement érosives au niveau des surfaces photo-exposées (mains, visage, pieds).

Les urines sont souvent très rouges / brunes et colorent les couches de nourrisson atteint.

Dans les formes sévères, les nouveau-nés présentent une hémolyse plus ou moins importante, pouvant occasionner une anémie hémolytique sévère, une hyperbilirubinémie et une splénomégalie.

L'hyperbilirubinémie fait courir au nouveau né le risque d'être mis sous photothérapie et de contracter des brûlures sévères, pouvant être mortelle ou alors laissant des cicatrices étendues et des contractures.

Une atteinte osseuse et constante avec raréfaction de la trame et risque de fractures multiples.

Le diagnostic est facilement posé à partir de la mise en évidence d'accumulation massive de porphyrine de type isomérique I dans les urines et le sang. La mise en évidence d'un déficit en URO-S dans les globules rouges et l'identification de mutations causales du gène URO-S permettent de confirmer le diagnostic.

L'anémie hémolytique, la séquestration splénique et la thrombocytopénie font toute la gravité de la maladie nécessitant souvent des transfusions répétées avec comme conséquences une surcharge en fer dont la prise en charge est souvent difficile.

Le traitement fait appel à une photoprotection intense avec éviction des microtraumatismes cutanées et une splénectomie ou, au mieux, à une greffe de moelle ou de cellules souches.

II_ DERMATOSES BULLEUSES D'ORIGINE INFECTIEUSES.

1. Impétigo bulleux (106,193) :

C'est l'un des principaux diagnostics différentiels.

L'impétigo est l'infection cutanée bactérienne la plus fréquente de l'enfant (impétigo thèse) et résulte de contamination au contact d'enfants infectés ou d'auto-inoculation à partir de lésions de grattage.

Le terme « impétigo » doit être réservé à des lésions cutanées vésiculo pustuleuses ou ulcéro-croûteuses secondaires à une infection superficielle de la peau à *Staphylococcus aureus* et/ou à *Streptococcus pyogènes*. Les synonymes d'impétigo sont : impétigo commun, contagiosa ou contagieux (199)

La lésion élémentaire est une bulle (photo 17) mesurant environ 1 à 2 cm, parfois plus. Il n'y a généralement pas d'auréole inflammatoire (*fig.*). Ces bulles persistent 2 à 3 jours puis vont laisser place à de vastes érosions d'extension rapide. L'adénite régionale est rare et il n'existe habituellement pas de signes généraux. Cette forme est observée plus fréquemment chez le nouveau-né et le nourrisson, et sévit par petites épidémies sporadiques dans les maternités et les crèches où

La transmission du germe s'effectue par les mains du personnel soignant. Le germe responsable de cette forme clinique est le *Staphylococcus aureus*. Des cas anecdotiques ont été rapportés secondairement à une infection à *Streptococcus pyogenes* [13/impétigo]. Il existe des formes bulleuses extensives d'impétigo réalisant de vastes décollements avec signe de Nikolsky positif, nommé épidermolyse staphylococcique aiguë (staphylococcal scalded skin syndrome) en lien avec une toxine exfoliante.

La paume de la main et la plante du pied sont rarement atteints

Le traitement comporte une antibiothérapie générale, active à la fois sur les streptocoques et sur les staphylocoques, associée à une antiseptie locale.

Les lésions guérissent rapidement sous traitement et ne laissent aucune cicatrice.



Photo 17 : bulles cutanées dans le cadre d'un impétigo bulleux

2. Epidermolyse staphylococcique aigue (194, 195, 196)

(Ou maladie de Lyell staphylococcique)

Cette pathologie infectieuse est secondaire à l'action d'une toxine, l'exfoliatine, produite par certaines souches de staphylocoques. La peau est normale à la naissance, point de départ = foyer staphylococcique superficiel, ombilical ou péri-orificiel. Cliniquement suite à une infection latente nasopharyngée, conjonctivale ou oculaire chez des enfants en particulier des nourrissons. Début brutal avec altération de l'état général, fièvre et éruption scarlatiniforme ou des taches érythémateuses, débutant aux plis et aux régions périorificielles, suivis de décollements spontanés ou provoqués (bulles flasques, décollements recouvrant des érosions superficielles, desquamations en larges lambeaux) (signe de Nikolsky), absence de lésion muqueuse (sauf érythème, croûtes et fissures peribuccales). Absence de trouble hémodynamique à la différence du tableau de choc toxique staphylococcique. Le foyer infectieux initial est cutané ou extracutané.

Une forme clinique mineure, sans décollement cutané mais avec présence de signes muqueux, est décrite sous l'appellation de scarlatine staphylococcique. La guérison se fait en moins de 2 semaines. Syndrome isolé ou associé à d'autres manifestations d'infection staphylococcique, notamment pulmonaires et osseuses.

Histologie :

Clivage intra-épidermique haut situé (sous la granuleuse) avec des PNN et cellules acantholytiques et un derme normal ou très discrètement inflammatoire (superficiel et profond, périvasculaire et interstitiel de PNN + lymphocytes). Une discrète acantholyse est possible.

Il s'agit d'une urgence thérapeutique car le risque d'une septicémie à staphylocoque n'est pas nul ainsi que les complications liées aux décollements cutanés (déshydratation, surinfection).

Le **traitement** repose sur l'antibiothérapie anti-staphylococcique, des bains antiseptiques et des mesures de réanimation. Le **pronostic** est bon et les décollements cutanés, même étendus, sont superficiels et guérissent sans séquelle.

3.Erythème polymorphe (197)

L'érythème polymorphe est un syndrome cutanéomuqueux répondant à de multiples étiologies dont la principale correspond aux récurrences herpétiques.

L'altération de l'état général est variable, habituellement modérée.

L'érythème polymorphe se présente sous la forme d'une éruption de macules en cocarde rouge foncée et veloutée. Chaque partie de la lésion peut prendre des aspects différents (papule, vésicule, bulle).

L'éruption s'étend systématiquement sur les membres où elle prédomine sur les faces d'extension 0.

L'évolution est habituellement favorable en quelques jours. Dans 5 % des cas, il existe des formes récidivantes. Elles sont en général d'origine herpétique.

Le traitement repose sur le traitement de l'étiologie lorsqu'elle est retrouvée (50% des cas) associé à des soins antiseptiques locaux pluriquotidiens.

4. Dermatose virale (198)

_ L'herpès : est du à l'herpès simplex virus (HSV), virus à ADN.

L'éruption, précédée d'une sensation de cuisson, est faite de vésicules de 2 à 3 mm de diamètre, claires puis troubles, groupées ' ' en bouquet' et reposant sur une base œdémateuse. Les vésicules forment secondairement des érosions puis des croûtes arrondies dont la disposition groupée est caractéristique.

Le traitement repose sur l'aciclovir (per os ou local), mais en général la guérison est spontanée en 8 jours dans les atteintes isolées.

La varicelle : est due au virus varicelle-zona virus (VZV). Ainsi, le même virus provoque la varicelle lors de la primo-infection et le zona quand il est réactivé.

Il s'agit d'une affection bénigne, contagieuse de l'enfant, survenant après une incubation de 14 jours. Le contagion est toujours direct par voie respiratoire.

L'éruption est plus ou moins profuse , faite de quelques dizaines à plusieurs centaines d'éléments survenant en trois ou quatre poussées de petites vésicules isolées . Les poussées sont successives et on remarque alors simultanément des éléments d'âge différent .chaque vésicule repose sur une macule rosée, s'ombilique au centre avant de se dessécher pour former une croûte.

Les cicatrices sont rares mais peuvent survenir en présence de grattage

Le traitement est symptomatique.

5.Erysipèle bulleux : (106)

L'érysipèle bulleux est une cellulite streptococcique.

Il peut exister une évolution bulleuse de cette cellulite chez l'enfant. Il s'agit alors de petites bulles, parfois confluentes, au sein d'un placard inflammatoire.

Le traitement est celui de l'érysipèle par une antibiothérapie antistreptococcique.

III_ DERMATOSES BULLEUSES D'ORIGINE EXTERNE

1.Brûlures : (photo 18)

La **brûlure** est une destruction partielle ou totale pouvant concerner la peau, les parties molles des tissus, ou même les os.

La gravité de la brûlure dépend de plusieurs paramètres : sa localisation, sa topographie (une brûlure circulaire sera toujours grave), sa profondeur (le degré de brûlure), l'étendue de la surface endommagée (en pourcentage de la surface corporelle totale) et l'agent causal en question.

Une brûlure peut être causée :

- par le contact avec une source chaude (solide, liquide, ou gazeuse) ;
- par le contact avec une substance dite caustique ;
- par frottement ;
- par l'effet de la combustion (action d'une flamme) ;
- par l'effet d'un rayonnement (le coup de soleil - rayonnement ultraviolet B – rayonnement infrarouge) ;
- par l'effet d'un courant électrique (électrisation) ;
- Par le froid (gelure).

Les brûlures graves comportent un risque vital. Les brûlures moins graves peuvent comporter un risque fonctionnel (gène à certains mouvements) ou esthétique (cicatrisation avec chéloïdes ou problème de pigmentation de la peau).



Photo 18 : brûlure 2^{ème} degré par exposition de la main
à l'eau chaude d'un radiateur.

2. Photodermatose : (200)

Maladie cutanée déclenchée ou aggravée par l'exposition au rayonnement solaire.

Elles sont classées en deux grandes variétés.

- Les photosensibilisations sont dues à un agent chimique qui rend la peau plus sensible aux rayonnements. L'agent peut être exogène (ne provenant pas de l'organisme), qu'il soit externe (produit en contact avec la peau) ou interne (médicament absorbé par la bouche, comme l'amiodarone), ou encore endogène (substance anormale synthétisée par l'organisme au cours de certaines maladies génétiques, comme la porphyrie cutanée). D'autres anomalies génétiques entraînent une photosensibilisation par incapacité des cellules de la peau à assurer une protection suffisante contre les rayonnements solaires (xeroderma pigmentosum, albinisme, piébalisme). Il arrive que l'agent ne soit pas identifié ; on parle alors de photodermatose idiopathique.
- Les maladies de peau aggravées par le soleil comprennent le lupus érythémateux, le lichen, le pemphigus, le granulome annulaire. Une exposition excessive au soleil, particulièrement chez les sujets à peau claire et pendant les 15 premières années de la vie, constitue en outre un facteur essentiel dans l'apparition d'un mélanome malin.

SIGNES ET TRAITEMENT :

Les signes d'une photodermatose ne sont pas spécifiques : rougeur, gonflement des tissus cutanés, petits boutons, bulles. Le traitement est celui de chaque affection mentionnée ; la prévention passe par la protection de la peau contre le rayonnement solaire à l'aide de crèmes de type écran total.

3. Eczéma de contact :

L'eczéma de contact allergique (ou dermatite de contact ou encore dermatite allergique de contact) est consécutif à l'application par voie directe ou par voie aéroportée d'une substance exogène, se comportant comme un haptène (qui se transforme en allergène complet dans l'épiderme après couplage avec une protéine) et déclenchant une réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire retardée (type IV selon Gell et Coombs). Classiquement, la dermatite allergique de contact survient après 7 à 10 jours lors du premier contact avec l'allergène (phase d'induction) et après 24 à 72 heures lors d'un contact ultérieur (phase de révélation). Il est essentiel de rappeler que, dans l'immense majorité des cas, la dermatite allergique de contact ne survient pas nécessairement lors du premier contact. Cette réaction allergique peut survenir après plusieurs mois voire, plus rarement, plusieurs années de tolérance. "On ne naît pas allergique, on le devient". La prévalence de la dermatite de contact, au sein de la population générale, est de l'ordre de 2 à 10 % selon les études. Mais ceci serait sous-évalué car bon nombre de patients se connaissent sensibilisés à des allergènes (comme le nickel ou les parfums par exemple) et ne sont donc jamais testés ! (201)

L'aspect clinique de la dermatite allergique de contact varie considérablement suivant sa topographie et sa chronologie. Au départ, il s'agit d'un eczéma aigu associant érythème, papules et vésicules. Le prurit est souvent considérable. Les lésions sont classiquement mal délimitées et émiettées en bordure. Sur un fond érythémateux, parfois œdémateux, se développent de nombreuses vésicules (voire des bulles) plus ou moins translucides, laissant sourdre un suintement qui font rapidement place à des croûtelles. A ce stade, une surinfection est possible (impétiginisation).

Le diagnostic clinique d'une dermatite allergique de contact doit impérativement faire appel à deux critères : l'anamnèse et la réalisation de tests épicutanés et de leurs variantes additionnelles (202, 203)

IV_ DERMATOSES BULLEUSES METABOLIQUE

1.Porphyririe cutanée tardive :

La porphyrie cutanée tardive est la porphyrie la plus fréquemment rencontrée dans le monde. Trois types de porphyrie cutanée tardive sont individualisés, ayant tous en commun une diminution d'activité de l'uroporphyrinogène décarboxylase (UPD) s'exprimant dans le foie. Le type I est le plus fréquent (80 p. 100 des cas) et survient de façon sporadique, il est associé à une activité normale de l'UPD dans les hématies. Les types II et III ont un caractère familial avec, dans le type II (15 p. 100 des cas), une faible pénétrance clinique et une diminution de l'activité enzymatique retrouvée également dans les hématies, qui n'est pas présente, elle, dans le type III (5 p. 100 des cas).

Dans les porphyries cutanées tardives familiales, au moins onze mutations de l'UPD ont été décrites, résultant toutes en une activité enzymatique résiduelle de 50 p. 100. Dans la forme sporadique, l'activité enzymatique est réprimée par plusieurs facteurs extérieurs, au premier rang desquels la surcharge hépatique en fer, d'origine variée : apports alimentaires en fer, infections virales à tropisme hépatique (virus de l'hépatite B, virus de l'hépatite C, VIH), portage des gènes de l'hémochromatose. En effet, il a été récemment mis en évidence, chez les patients souffrant de porphyrie cutanée tardive sporadique, le portage dans 44 p. 100 des cas (avec 17 p. 100 d'homozygotie) de la mutation Cys 282 Tyr, qui est l'un des gènes majeurs de l'hémochromatose (204). Ainsi la transmission d'un ou plusieurs des gènes de l'hémochromatose pourrait-elle être un facteur de susceptibilité important pour le développement d'une porphyrie

cutanée tardive sporadique. Par ailleurs, les agents porphyrinogènes qui inhibent l'activité de l'UPD ou qui stimulent l'activité de l'ALA synthétase (fer, œstrogènes, alcool) jouent également un rôle important dans le déclenchement des manifestations cliniques de la porphyrie cutanée tardive.

Elle est rarement trouvée chez l'enfant et caractérisée d'une photodermatose bulleuse. (192)

Le tableau clinique incluse d'abord une fragilité cutanée extrême avec des lésions vésiculo-bulleuses limitées aux zones photo-exposées (mains, visage) et des urines rouges foncées. La cicatrisation cutanée est lente et souvent suivie d'hyper ou d'hypopigmentations. Avec l'âge, les signes peuvent s'accompagner d'une hypertrichose (surtout faciale) et de troubles sclérodermiques. Des lésions cutanées peuvent se développer (une sidérose, une stéatose, une nécrose et des troubles inflammatoires chroniques). (192)

Le diagnostic est posé à partir de la mise en évidence de concentrations élevées en isocoproporphyrines dans les selles. La mise en évidence d'un déficit en URO-D dans les globules rouges permet de confirmer le DC de PCT de type familial

La prise en charge thérapeutique de la porphyrie cutanée tardive va donc s'orienter autour de ces deux pôles : élimination de la surcharge ferrique hépatique et élimination des porphyrines présentes en excès dans l'organisme. Elle vise à court terme la restauration d'un état cutané normal et, à plus long terme, la prévention de l'évolution vers la cirrhose et l'hépatocarcinome

2.Erythème nécrolytique migrant : (205)

Clinique :

Le diagnostic repose sur l'aspect clinique et cytologique de l'éruption et sur l'augmentation de la glucagonémie. L'éruption est cliniquement évocatrice, douloureuse, à type de macules qui coalescent en plaques et nappes érythémato-squameuses à évolution centrifuge, limitées par une collerette desquamative. Evolution vésiculaire avec bulles flaccides et pustules ; puis le centre devient érosif, puis croûteux, et la guérison survient en quelques semaines laissant une cicatrice pigmentée et atrophique.

La topographie est surtout péri-orificielle : périnée, face et distale : extrémités des membres. Une atteinte des muqueuses orale et génitale est fréquente. Lésions étendues, accentuées en intertrigineux, abdomen <, membres proximaux. Signes généraux avec amaigrissement et anémie.

Le glucagonome est la principale étiologie de l'ENM. Il représente 37 % des tumeurs endocrines du pancréas. Il s'agit de la prolifération des cellules Alpha 2. (Les manifestations du syndrome du glucagonome sont : l'ENM dans 2/3 des cas. Viennent ensuite l'amaigrissement, la stomatite ou chéilite, le diabète, la diarrhée et l'anémie. Le risque thromboembolique est considéré comme élevé.) Le bilan biologique confirme une intolérance glucidique, avec un taux plasmatique élevé de glucagon. Le risque thromboembolique est considéré comme élevé.

Il existe des ENM sans glucagonome (24 cas décrits en 1998). Les étiologies sont dans ces cas des hépatopathies cirrhotiques, des pancréatites chroniques, des malabsorptions (essentiellement la maladie caeliaque), une manifestation paranéoplasique d'une tumeur autre qu'un glucagonome, une étiologie iatrogène (glucagon, somatostatine, octréotide, chimiothérapies), et de façon plus anecdotique, l'héroïnomanie.

Le bilan biologique confirme une intolérance glucidique, avec un taux plasmatique élevé de glucagon. Le test à l'arginine (doublement rapide du taux de glucagon après administration d'arginine) est positif.

Histologie :

L'épiderme est revêtu d'une couche continue et assez épaisse de parakératose. Le corps muqueux superficiel est le siège de ballonisations et surtout de nécroses kératinocytaires éosinophiles. La couche granuleuse a disparue. Les couches profondes et basales de l'épiderme sont peu modifiées en dehors de la présence de rares lymphocytes en exocytose. Le derme superficiel, discrètement œdémateux est le siège de quelques infiltrats lymphocytaires péri capillaires sans image de vascularite. L'IFD est négative. Aspect similaire à l'acrodermatite entéropathique

Traitement :

Comme la plupart des syndromes paranéoplasiques, régression si réponse du carcinome à la dacarbazine, la réponse à l'octréotide est rapide (1 semaine). Le traitement par somatostatine est symptomatique et transitoire.

V _ TOXIDERMIES BULLEUSES (206, 207, 208)

Le terme ; « réaction cutanée aux médicaments » ; désigne l'ensemble des effets secondaires cutanés, muqueux et phanériens des médicaments. En effet, les médicaments utilisés par voie interne (entérale, intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée) et par voie locale cutanée et/ou muqueuse peuvent être responsables de nombreux types de réactions cutanées chez l'enfant. Certains considèrent que seuls les effets secondaires des médicaments systémiques sont à inclure dans cette terminologie. Cependant, les effets secondaires des topiques ne se résument pas aux dermatites de contact, mais peuvent s'exprimer sous forme de réactions systémiques.

Les tableaux cliniques des réactions cutanées sont dominés par les exanthèmes maculo-papuleux, les urticaires et le prurit. Érythème pigmenté fixe, syndromes de Lyell et de Stevens Johnson, pseudo-lymphome et eczéma de contact.

*le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) : (126, 187)

Il s'agit d'un syndrome cutanéomuqueux grave, secondaire à une nécrose aigue de l'épiderme.

Son origine la plus fréquente est une intoxication médicamenteuse en particulier par les sulfamides.

Il existe une altération importante de l'état général avec fièvre.

Les lésions muqueuses (conjonctivite, kératite, atteinte trachéo-bronchique, œsophagienne et génitale) précèdent habituellement les lésions cutanées.

L'atteinte cutanée est constituée initialement par les lésions érythémateuses diffuses ou en macules confluentes évoluant en 1 à 3 jours vers un décollement cutané. La peau prend alors un aspect de « linge mouillé » avec signe de nikolsky positif. des bulles palmo-plantaires sont fréquemment associées.

Le traitement est symptomatique. Les médicaments incriminés doivent être interrompus.

L'évolution est favorable dans 60% des cas (mesure de réhydratation, de nutrition et d'antisepsie adaptées).

La cicatrisation survient en 10 à 30 jours en laissant des séquelles pigmentées et des synéchies muqueuses.



Traitement



I OBJECTIFS THERAPEUTIQUES :

- Obtenir la cicatrisation des lésions actives.
- Empêcher l'apparition de nouvelles lésions.
- Prévenir les récurrences.
- Eviter les effets indésirables des médicaments.

II MOYENS THERAPEUTIQUES :

1 Dapsone :

1.1 Historique

La dapsone a été synthétisée en 1908 par Fromm et Witmann, à partir du p-nitrothiophénol. Elle était initialement destinée à la teinture industrielle et ce n'est qu'à la fin des années 1930 que ses premières indications médicales ont été explorées in vivo, notamment dans le traitement des infections streptococciques. (209) toutefois, les doses utilisées alors (de l'ordre de 1 g) étaient hautement toxiques et la dapsone a été considérée comme un médicament dangereux pour l'homme.

Durant les années 1940, son activité sur le mycobactérium tuberculosis et leprae a été découverte. En 1949, son efficacité clinique dans la lèpre a été confirmée par plusieurs investigateurs, au Brésil, au Nigeria et en Guyane française. Depuis, la dapsone est un des piliers du traitement de la lèpre. Malheureusement, son utilisation en monothérapie pendant près de 30 ans a favorisé l'émergence de souches résistantes de mycobactérium leprae. En 1982, devant la prévalence croissante des résistances à la dapsone, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé une poly antibiothérapie.

Parallèlement, une moindre incidence du paludisme chez les patients atteints de lèpre a été constatée, faisant découvrir l'activité de la dapsonne a-t-elle été associée à la chloroquine ou à la primaquine pour la prévention pour la prévention du paludisme, chez les soldats américains, durant la guerre du Vietnam.

Durant la seconde moitié du XXe siècle, le développement de nombreux autres antibiotiques a considérablement diminué l'utilisation de la dapsonne en infectiologie, tandis que les indications à visée immunomodulatrice de la dapsonne ont émergé. En 1950, Esteves et Brando, supposant une pathogénie infectieuse à la dermatite herpétiforme, ont découvert l'efficacité spectaculaire de la dapsonne dans cette dermatose. En 1956, Sneddon et Wilkinson ont décrit la pustulose sous-cornée qui porte leur nom et ont rapporté l'efficacité des sulfones.

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

1.2 Présentations :

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

Elle est constituée d'un groupe sulfure (SO₂) lié à deux noyaux benzéniques aminés (C₆H₆N).

La dapsons est commercialisée sous le nom de Disulone qui est présenté sous forme de comprimés sécables de 100mg associée à 200mg d'oxalate de fer.

L'adjonction d'oxalate de fer est destinée à réduire le risque d'anémie lié à l'usage prolongé de la dapsons.

1.3 Pharmacocinétique :

Après ingestion d'un comprimé, l'absorption est quasi complète de 10% du produit seulement est retrouvée dans les selles.

Le pic sérique est obtenu au bout d'une à trois heures et correspond à une concentration sérique de 1 à 2µg/ml.

La demi-vie plasmatique moyenne est de 28h et la distribution tissulaire est variable avec une répartition préférentielle du médicament dans le foie, les reins, la peau et les muscles.

Une administration quotidienne aboutit à un taux plasmatique stable à compter du 10^e jour de traitement.

La DDS est métabolisée en dérivés N-hydroxylés et glycoconjugués.

Son élimination est rénale (90%) et biliaire (10%).

1.4 Pharmacodynamique :

Le mode d'action (210, 211) de la dapsonne semble selon qu'il s'agisse de son effet antimicrobien u de ses propriétés anti-inflammatoires.

- l'activité antimicrobienne à laquelle on fait appel dans le traitement de la lèpre est identique pour la dapsonne et les sulfamides (la dapsonne est bactériostatique et non bactéricide).
- l'activité anti-inflammatoire est plus complexe et résulte de plusieurs effets de la molécule à différents niveaux.

La dapsonne inhibe la libération de médiateurs de l'inflammation (PGE2 en particulier), inactive l' α -1-antitrypsine et diminue la libération d'enzymes lysosomales.

La dapsonne inhibe le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles.

L'efficacité de la dapsonne (211) dans les dermatoses inflammatoires est probablement sous-tendue par de multiples mécanismes. Les polynucléaires, surtout neutrophiles, mais également les éosinophiles, constituent la cible principale de l'effet immuno-modulateur de la dapsonne. Malgré cette propriété d'inhibition de neutrophiles, le risque de maladie opportuniste n'est pas augmenté sous dapsonne. La dapsonne provoque des modifications qualitatives (par altération de leur fonctions) et quantitatives (par altération du chimiotactisme) de l'hémostasie des polynucléaire. De nombreux mécanismes potentiels d'action de la dapsonne ont été étudiés. Leur importance relative est encor méconnue.

1.5 Contre-indications :

CI absolues :

- . Hypersensibilité à la dapsone ou à la sulfapyridine.
- . Méthémoglobinémie sévère.
- . Déficit en méthémoglobine réductase.
- . Insuffisance coronaire, cardiaque ou respiratoire (limitant la tolérance à l'anémie et à la méthémoglobinémie).
- . Accident vasculaire cérébral ischémique.
- . Anémie sévère.
- . Porphyrries.

CI relatives :

- Médicaments hématotoxiques.
- Insuffisance hépatique ou rénale (diminuer la dose initiale de dapsone).
- Déficit en glutathion réductase.
- Déficit en G6PD.
- Hémosidérose primitive ou secondaire (risque d'aggravation par l'hémolyse chronique et l'apport d'oxalate de fer).
- Affection psychiatrique sévère.

1.6 Effets secondaires : (211)

Les effets indésirables de la dapsone sont Habituellement classés en effets pharmacologiques, constants et dose-dépendants, et effets idiosyncrasiques, imprévisibles et de mécanisme mal connu.

1.6.1 Effets secondaires pharmacologiques :

Ils sont dose-dépendants et sont essentiellement secondaires à la formation d'hydroxylamines.

-Hémolyse : à partir de 100 mg/j de dapsons, l'hémolyse est quasi-constante. Ainsi, en l'absence de signes biologiques d'hémolyse (chute de l'haptoglobulinémie et élévation des lactodéshydrogénases (LDH) et de bilirubinémie) sous dapsons, une absence d'observance doit être suspectée. En moyenne une dose de 100 à 150 mg/j s'accompagne d'une baisse de 2g/dl d'hémoglobulinémie. Cette baisse apparaît dès la 2^e semaine de dapsons, est maximale après 4 à 6 semaines de traitement, puis s'atténue par augmentation réactionnelles de la production médullaire d'érythroblastes.

Elle est due à une fragilisation membranaire des globules rouges.

Elle est plus sévère chez les nourrissons.

-Méthémoglobinémie :

La méthémoglobuline est une forme non fonctionnelle d'hémoglobine, incapable de délivrer l'oxygène aux tissus. La méthémoglobine précipite dans l'érythrocyte, provoquant une hémolyse. La conséquence d'une augmentation de la méthémoglobinémie est l'hypoxie tissulaire. Son taux normal est de 1 à 2% de l'hémoglobine totale. Une augmentation de la méthémoglobinémie est constante sous dapsons.

Elle apparaît dans les 48 premières heures, atteint son maximum en 2 à 8 jours et se stabilise ensuite. Elle serait davantage corrélée au pic de concentration sérique qu'à la dose quotidienne. (212) les trois signes les plus évocateurs d'une méthémoglobinémie pathologique sont :

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

Le dosage de méthémoglobinémie est systématique, une fois par semaine le premier mois, à partir du 8^{ème} jour de traitement.

En cas d'augmentation de la méthémoglobinémie (au-dessus de 7%) et/ou d'apparition de manifestations cliniques (cyanose), il convient en premier lieu de diminuer les doses.

La cimétidine administrée concomitamment inhibe l'hydroxylation de la dapsoné ; le taux de dapsoné augmente et le taux de dapsoné hydroxylée diminue, ce qui réduit la toxicité.

Macrocytose :

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

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

1.6.2 Effets secondaires idiosyncrasiques :

Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) et selles noires :

_ Ces troubles sont liés à la dapsonne et/ou à l'oxalate de fer associé. Ils peuvent être améliorés par l'ingestion per prandiale de la dapsonne.

_ Polynévrite axonale sensitivomotrice :

_ Rare, elle est le plus souvent à prédominance motrice, parfois mixte, mais rarement sensitive pure. Elle survient généralement après plusieurs années (les plus souvent 1 à 5 ans) de traitement. (212) elle surviendrait davantage à des doses supérieures à 200 mg/j et chez les patients acétyleurs, lents.

Son mécanisme et son caractère dose-dépendant sont controversés. L'arrêt de la dapsonne est généralement suivi d'une régression du syndrome neurogène périphérique en quelques mois ou années, mais la neuropathie peut être définitive. Dans les cas où la dapsonne est indispensable chez un patient présentant une neuropathie, une diminution de la dose sous stricte surveillance a été proposée.

Syndrome d'hypersensibilité, « Dapsonne syndrome » ou DRESS « Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms » :

_ Rare (moins de 0,5% des patients traités), il survient généralement après 2 à 8 semaines de traitement. La sémiologie est identique à celle de DRESS secondaire aux autres médicaments. Son mécanisme n'est pas connu. Le DRESS associe une fièvre (95%) souvent élevée (40°C) et inaugurale, avec altération de l'état général, un érythème maculopapuleux, une hyper éosinophilie et des atteintes viscérales variables : ganglionnaire lymphatique (30-80%), hépatique (80%), rénale (tubulo-interstitielle, avec éosinophilurie), cardiaque (péricardique

plus souvent que myocardique), splénique, hématologique (70-80%), pulmonaire (15%), intestinale, articulaire, musculaire, méningoencéphalique, thyroïdienne et pancréatique. Des critères diagnostiques ont été proposés. Certains auteurs (213) insistent sur la possibilité de syndrome d'hypersensibilité sans atteinte cutanée et préfèrent employer le terme DRESS.

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

Un œdème facial, à prédominance périorbitaire, est présent dans la moitié des cas.

L'atteinte muqueuse est rare (<10%) et le plus souvent unipolaire, discrète (chéilite, conjonctivite, érosions buccales ou génitales).

L'hépatite (80%) peut être cholestatique, cytolytique ou mixte. Les signes hématologiques (70à80%) peuvent comporter : polynucléose, hyperéosinophilie (le plus souvent entre 1500 et 5000/mm³), syndrome mononucléosique (grands lymphocytes activés hyper basophiles circulants) (50à60% des cas), anémie hémolytique, hypogammaglobulinémie et syndrome inflammatoire biologique.

Dans environ 75% des cas, l'évolution est favorable 10à15 jours après l'arrêt de la dapsons. En cas d'atteinte viscérale menaçante, le traitement repose sur les corticoïdes systémiques (prednisone). (213,214) une corticodépendance, avec une rechute de DRESS à l'arrêt de la prednisone, est possible. La mortalité est de l'ordre de 10%, le plus souvent par hépatite sévère. Dans tous les cas, la survenue d'un syndrome d'hypersensibilité impose l'arrêt immédiat et définitif de la dapsons.

Autres réactions cutanées :

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

Neutropénie :

La survenue d'une neutropénie n'est pas rare dans les 3 premiers mois de traitement par dapsons. Cette neutropénie est probablement immunoallergique, mais son mécanisme réel n'est pas connu. Son installation est brutale, le plus souvent au cours des 3 premiers mois de traitement, avec une médiane de 7 semaines. Elle a été rapportée, au plus tôt, 3 semaines après l'introduction de la dapsons. La dose moyenne dans les cas rapportés de 100mg/j. Son incidence est remarquablement fréquente (20 à 40/10000) dans la dermatite herpétiforme (215).

Effets indésirables exceptionnels :

- Syndrome néphrotique et nécrose papillaire rénale.
- Hypo albuminémie
- Pancréatite
- Hypothyroïdie auto-immune
- Pneumopathie à éosinophiles
- Rétinopathie avec atrophie irréversible du nerf optique (apportés après surdosage)
- De rares cas d'aplasie médullaire ont été rapportés. Ils survenaient 10 jours à 3 mois après le début du traitement et conduisant le plus souvent au décès. Le mécanisme est inconnu.

_ Surdosage :

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

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

Le traitement, urgent, repose, e, milieu hospitalier, sur la vidange gastrique, le charbon actif, l'assistance respiratoire(O2) et le bleu de méthylène (méthylthioninium chloride) injectable (216), antidote majeure de la méthémoglobinémie supérieure à 20%.

Les modalités pratiques sont les suivantes : bleu de méthylène 1-2mg/kg, en intraveineux rapide sur 5 minutes. La méthémoglobinémie initiale était supérieure à 60

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

2. Sulfasalazine :

La Sulfasalazine est commercialisée sous le nom de Salazopyrine.

La Salazopyrine est présentée sous forme de comprimés de 500mg de Sulfasalazine.

Au niveau de l'intestin, la Sulfasalazine est transformée par les bactéries du colon en sulfapyridine et en acide aminosalicylique. Ces fractions diffusent dans tout l'organisme.

Le mécanisme d'action de ces molécules dans le traitement des dermatoses bulleuses auto-immunes n'est pas connu.

2.1 contre-indications :

- Hypersensibilité connue aux sulfamides ou salicylés.
- Hypersensibilité connue à l'un des composants.
- Déficit en G6PD
- Prématurité et nouveau-né.
- Porphyrisme intermittent aigu et porphyrie variegata.

2.2 Effets indésirables :

- Effets indésirables hématologiques :
- Ils sont à type Macrocytose pouvant être corrigée par l'administration de folates, d'anémie hémolytique ou encore de possibilité d'atteinte des 3 lignées avec exceptionnellement une atteinte médullaire.
- syndrome d'hypersensibilité :

Il survient rarement et s'agit parfois de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS syndrome)

Impose l'arrêt immédiat et définitif du médicament

D'autres effets secondaires à type neurologiques, cardiaques, respiratoires et digestifs peuvent être présents.

3. Corticoïdes oraux : prednisone ou prédnisolone :

Le prednisone se présente sous forme de comprimés dosés à 1mg, 5mg ou 20mg. Elle peut être associée çà la dapsons ou à la sulfapyridine dans les formes sévères d'emblée ou en cas de résistance à l'une des deux.

Les contre-indications des corticoïdes chez l'enfant ne sont pas nombreuses : infections non contrôlées par un traitement, certaines parasitoses, mais leur utilisation est limitée par la survenue d'effets secondaires (217, 218) :

_ Hypercorticisme iatrogène :

- ✓ Obésité facio-tronculaire, syndrome de cushing
- ✓ Troubles endocriniens : diabète cortico-induit, inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire et surtout retard de croissance.
- ✓ . Hypercatabolisme protidique
- ✓ Troubles hydro-électrolytiques : rétention hydrosodée (responsable d'hypertension artérielle), hypocalcémie.
- ✓ Effets cutanés : acné, folliculites bactériennes, vergetures, purpura, atrophie cutanée, troubles de la pigmentation
- ✓ Accident de sevrage et hypocorticisme endogène :
 - Insuffisance surrénale aiguë
 - Hypertension intracrânienne bénigne de l'enfant
- ✓ Accidents digestifs : ulcères gastroduodénaux, ulcère du tube digestif
- ✓ .immunosuppression avec un risque infectieux important (bactéries de type pyogène, tuberculose, herpès, anguillulose....)
- ✓ .autres : insomnie, troubles psychotiques, cataracte postérieure sous capsulaire, kératite herpétique, endophtalmie purulente, thromboses veineuses

La plupart de ces effets secondaires (tableau 2) sont prévisibles, car liés à l'effet pharmacologique, ils peuvent être combattus par des traitements adjuvants et des mesures hygiéno-diététique

Effets secondaires	Mesures préventives
Prise de poids Intolérance glucidique Hypertriglycéridémie	- Régime alimentaire hypocalorique hyper protidique, hyposodé, dénué de sucres d'absorption rapide
Ostéopénie	- supplémentation calcique (300mg/j<5ans, 500mg/j>5ans) - supplémentation vitaminique D (300UI/J) - activité physique
Ostéoporose constituée	- bisphosphonate
Infection	- bonne hygiène corporelle
Cataracte cortisonique	- Examens ophtalmologique réguliers tous les 6 mois
Troubles du sommeil	- Prise unique matinale

Tableau 2 : prévention des effets secondaires des corticoïdes (219)

Chez l'enfant l'examen clinique initial avant l'instauration d'une corticothérapie doit comporter l'établissement de la courbe staturo-pondérale, la détermination du développement pubertaire, la prise de tension artérielle et la recherche de foyers infectieux avec pratique d'un examen cyto bactériologique urinaire et d'un examen parasitologique des selles. Les autres examens biologiques à pratiquer sont une glycémie à jeun, une calcémie, une kaliémie, un dosage des phosphatases alcalines et de la vitamine D (219).

Pour suivre les malades, il est impératif de suivre régulièrement par un interrogatoire, un examen clinique et des examens biologiques (218).

- ✓ Interrogatoire :
 - Appétit-régime
 - Surveillance du traitement
 - Troubles du sommeil
 - Signes digestifs
 - Signes musculaires, ostéo-articulaires
- ✓ Clinique :
 - Prise de la pression artérielle
 - Courbe de croissance
 - Température
 - Signes de rechute
- ✓ Examens complémentaires :
 - Ionogramme sanguin
 - Glycémie à jeun

- Protidémie
- Cholestérolémie
- Triglycéridémie
- NFS
- Radiographie du rachis, du bassin, voire une ostéoporose

Une fois l'activité de la maladie contrôlée, l'arrêt du traitement est précédé d'une phase de décroissance progressive, visant à éviter l'effet rebond et à favoriser la relance surrénale. Le passage à la corticothérapie alternée diminue la risque d'insuffisance surrénale qui commence à apparaître pour des posologies inférieures à 0,5mg/kg/j. il est donc important de connaître les symptômes d'une insuffisance surrénale (fatigue, amaigrissement, hypotonie, myalgie, arthralgies, hyponatrémie, hyperkaliémie) qui sera traitée par une augmentation de la dose de corticoïdes (218).

4. Antibiotiques :

L'utilisation d'antibiotiques par voie générale seuls ou associés à d'autres traitements traitement semble donner de bons résultats (123).

Plusieurs molécules on été essayées :

4.1_ Triméthoprime sulfaméthoxazole ((TMP6SX) (BACTRIM) :

Il se présente sous forme de suspension buvable pédiatrique dosée à 40 mg de TMP et 200 mg de SX, ou sous forme de comprimés dosés à 20 mg de TMP et 100 mg de SX. Son efficacité serait due à son action immunosuppressive. Il a été utilisé avec succès à raison de 8mg/kg/j de triméthroprime et 40 mg/kg/j de sulfaméthoxazole, soit seul soit en association à la dapsone ou aux corticoïdes (220).

Ses effets indésirables sont nombreux :

- Allergiques (syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, choc anaphylactique).
- Hémorragique (agranulocytose, anémie, thrombopénie).
- Digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, anorexie, hépatite, pancréatite)
- Rénaux (insuffisance rénale, néphrite interstitielle).
- Neurologique (céphalée, méningite aseptique, convulsions, ataxie, neuropathie périphérique).
- Respiratoires (syndrome interstitiel).

4.2 Erythromycine (PROPIOCINE)

L'érythromycine, utilisée seule ou en association à la sulfapyridine, a entraîné des rémissions chez quelques patients (123)

Elle a également de nombreux effets indésirables : nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, hépatite, urticaire, choc anaphylactique, confusion, troubles du rythme cardiaque.

4.3 Oxacilline (BRISTOPEN), dicloxacilline

L'oxacilline, disponible au Maroc, se présente sous forme de suspension buvable dosée à 250 mg, de gélules à 500 mg et de poudre pour injection intramusculaire ou intraveineuse dosée à 500 mg.

Utilisées à la dose de 50mg/kg/j, elles ont donnés de bons résultats chez les patients n'ayant pas répondu à la dapsons ou à la sulfapyridine. Elles peuvent être administrées en première intention (222), comme dans l'étude de DENGUEZLI (221) où leur utilisation chez quelques patients a permis d'obtenir des rémissions complètes et persistantes.

Leurs effets indésirables sont représentés par :

- Les réactions allergiques (urticaires, exanthèmes maculopapuleux, œdème de Quincke, éosinophilie, fièvre, arthralgies, voire choc anaphylactique).
- Des troubles digestifs (nausées, vomissement, diarrhée)
- Rarement : neutropénie, anémie hémolytique, allongement du temps de saignement, augmentation modérée des transaminases, hépatite, néphrite interstitielle aigue, thrombopénie.

5. Colchicine (COLCHICINE HOUDÉ)

La colchicine se présente sous forme de comprimés dosés à 1 mg. Administrée à raison de 1mg/j en 2 prises, elle a permis d'obtenir des rémissions complètes après échec du traitement par dapsone et sulfapyrine, et ceci grâce à son action anti-inflammatoire (223)

Elle peut entraîner quelques effets indésirables : nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées.

6. traitements locaux :

Une antisepsie locale associée ou non à une antibiothérapie locale peut être un traitement adjuvant nécessaire (123)

III. LES MODALITES THERAPEUTIQUES :

1. Les dermatoses bulleuses à IgA linéaires : (224)

1.1 Forme induite par un médicament :

- Arrêt définitif et contre-indication à vie du médicament imputable
- Abstention ou corticothérapie locale courte
- En cas d'évolution défavorable et d'autonomisation : dapsone

1.2 Forme idiopathique :

1.2.1 Traitement systémique :

- Dapsone à raison de 2mg/kg/j sous surveillance clinique et biologique adaptée.
- Si échec : Sulfasalazine à raison de 1.5 à 3g/j sous surveillance biologique adaptée.
- La corticothérapie générale est réservée aux formes sévères ou résistantes.
- Pour certains, compte tenu des données de la littérature, un traitement de première intention par antibiothérapie générale (oxacilline ou macrolide) peut être proposé, pouvant éviter au moins temporairement le recours à la dapsone.

1.2.2 Traitement local :

- Comptage et perçage des bulles
- Tamponnement des zones suintantes avec une solution asséchante
- Utilisation de bains contenant des antiseptiques et/ou de l'amidon de blé
- En cas de lésions érosives étendue, celles-ci peuvent être couvertes par des pansements utilisant des compresses, de préférence non, pour réduire la surinfection, les douleurs et faciliter la cicatrisation
- Les lésions érosives peuvent être traitées par des applications de dermocorticoïdes type désonide
- En cas d'atteinte de la muqueuse buccale, utilisation de bains de bouche avec prédnisolone effervescent ou de spray corticoïde

2. Dermatite herpétiforme :

La DH est une maladie chronique nécessitant un traitement au long cours dominé par le régime sans gluten et la dapsone.

2.1 Régime sans gluten :

Plusieurs auteurs ont démontré l'amélioration de l'entéropathie et des signes cutanés au cours du régime sans gluten, (225, 226, 227, 228). Les anticorps

Antigliadine et surtout anti-endomysium qui sont un bon reflet de l'atteinte digestive diminuent ou disparaissent, sous régime sans gluten bien conduit (222, 228) de même que les IgA cutanées (222).

Il semblerait même que les enfants répondent plus rapidement à un régime sans gluten avec une moyenne de 11 mois pour obtenir une rémission des lésions cutanées alors que chez le malade adulte, la rémission n'est obtenue qu'après 1 à 4 ans (229, 230). En outre, le régime sans gluten permet de corriger le retard de croissance pouvant exister chez les enfants atteints de DH (127).

Cependant, selon certains auteurs, le régime sans gluten est discutable en l'absence d'entéropathie sévère, d'autant qu'il est cher et très astreignant (tableau 3), son action vis-à-vis des lésions cutanées est retardée. Certains ont proposé un régime au gluten allégé, ce qui permet de réduire la dose de dapsons lorsqu'il existe une entéropathie importante.

Grains et amidons permis	Grains contenant le gluten	Ingrédients douteux (pouvant contenir du gluten)	Composants non pris en considération (pouvant contenir du gluten)
Riz Mais Pommes de terre Tapioca Haricot Sagho soja mil Farine de noisette	Blé (dur et semoule) Seigle Orge avoine	Sirop de riz brun (fait avec de l'orge) Couleur caramel Dextrine (peut être dérivée du blé) Farine ou produits céréaliers Protéines végétales, protéines hydrolysées des plantes Malt ou orge de malt (dérivé de l'orge) Nourriture amidonnée Amidon modifié Saveurs naturelles et artificielles Sauce de soja épaisse Gomme végétale (obtenue à partir d'avoine)	Panage Potage Mélange pour enrober Gaufrettes Bacon artificiel Fruits de mer Artificiels Marinades Pates Viandes hachées Roux Sauces Volaille rôtie Soupe de base Epaississants graisse

Tableau 3: base diététiques du régime sans gluten (222)

Lorsqu'un régime sans gluten est choisi, il est important que le malade soit motivé par le praticien, lui permettant d'adhérer au régime. Une consultation chez le diététicien est nécessaire (132, 222)

Réintroduction du gluten entraîne généralement une poussée évolutive de la dermatose en moins de 3 semaines (163)

2.2 Dapsone

C'est le traitement de choix de la DH

Son efficacité est un véritable test de diagnostic : les symptômes, surtout le prurit, disparaissent en quelques heures et il n'y a plus de nouvelle lésion au bout de 2 ou 3 jours.

Le traitement d'attaque se situe à 2mg/kg/j, il sera diminué progressivement pour arriver à un traitement d'entretien qui peut être quotidien ou hebdomadaire, mais en dessous duquel les lésions réapparaissent. La majorité des DH est bien contrôlée par de faibles doses de dapsone (de l'ordre de 0,5 mg/kg/j) (123, 127). A ces doses, ce traitement est bien supporté en général, puisque l'anémie hémolytique et la méthémoglobine sont doses dépendantes (123).

L'association de la dapsone au régime sans gluten semble plus efficace, et permet de diminuer les doses d'entretien de la dapsone (163)

2.3 Corticothérapie orale

Elle présente une alternative thérapeutique chez l'adulte (132). Dans la littérature, elle n'a pas été utilisée chez l'enfant.

3. Pemphigoïde bulleuse juvénile :

Le traitement de la PB juvénile est mal codifié du fait du petit nombre de cas chez l'enfant (123).

Classiquement, le traitement est la corticothérapie par voie générale, à la dose de 1 à 2 mg/kg/j, diminuée très progressivement après disparition des lésions, avec nécessité d'une dose d'entretien aux alentours de 0.5 mg/kg/j(123).

Les sulfones et les sulfamides (sulfapyridine ou dapsone) ont été utilisés seuls ou associés à la corticothérapie générale dans plus de la moitié des cas (151,231, 232).

L'érythromycine a été utilisée dans 3 cas (148, 233, 234)

Enfin, certains cas ont nécessité la prise d'immunosuppresseurs (azathioprine), en association aux corticoïdes, lorsque la pemphigoïde était accompagnée d'une maladie auto-immune (150. 152 .235) ou lorsqu'elle était nodulaire (236).

4. Pemphigoïde cicatricielle :

Le traitement de la PC chez l'enfant est basé sur la corticothérapie, soit générale (à raison de 1mg/kg/j) soit locale, en fonction de la sévérité de la maladie (162).

Des drogues immunosuppressives telles que la dapsone, la sulfapyridine et l'azathioprine ont également été utilisées en association à la corticothérapie générale, et permettent ainsi d'éviter les effets secondaires des corticoïdes (237, 238).

5. L'épidermolyse bulleuse acquise :

Les soins locaux sont toujours fondamentaux dans toutes les formes de la maladie pour prévenir la surinfection cutanée (antiseptique, antibiotiques locaux).

Le patient doit être averti de la fragilité anormale de sa peau et de la nécessité d'une hygiène parfaite. L'utilisation d'émollients peut aider à diminuer les phénomènes de friction et de bulles provoquées.

La prednisone seule ou associée à la dapsone a fait preuve de son efficacité. Elle a été administrée à raison de 1mg/kg/j et parfois à raison de 2mg/kg/j.

La dapsone a également été utilisée avec succès à raison de 2 mg/kg/j initialement, les doses peuvent être augmentées jusqu'à 5mg/kg/j

Il est recommandé d'utiliser ces deux molécules en association car elles sont moins efficaces si elles sont administrées séparément (164).

Contrairement à l'adulte le traitement de l'EBA par corticothérapie est inefficace.

6. Pemphigus :

6.1 Le pemphigus vulgaire :

6.1.1 Corticothérapie :

Elle reste le traitement de première intention, son utilisation a réduit de 30% le taux de mortalité dû au pemphigus

La molécule le plus souvent utilisée est la prednisone ou prédnisolone, à la dose de 2 à 6 mg/kg/j, puis la dose sera progressivement diminuée après la disparition locale des éléments bulleux (142).

Parfois, le recours aux bolus de méthylprednisolone ou le dexaméthazone est nécessaire pour contrôler l'activité de la maladie et réduire la durée de corticothérapie à fortes doses, une dégression des doses de corticoïdes peut alors être envisagée à raison de 0,5 à 0,8 mg/kg/j en deux semaines.

Cependant, les doses élevées et l'utilisation prolongée de corticoïdes chez l'enfant sont responsables d'effets secondaires, notamment le syndrome de Cushing, le retard de croissance et l'infection, principale cause de mortalité du aux corticoïdes. Pour éviter ces effets secondaires, des traitements adjuvants ont été proposée, permettant ainsi la réduction des doses et de la durée de la corticothérapie

6.1.2 Traitements adjuvants :

6.1.2.1 immunosuppresseurs

➤ Azathioprine (IMUREL) :

Il se présente sous forme de comprimés sécables dosés à 50 mg. C'est l'immunosuppresseur qui a été le plus utilisé comme traitement adjuvant.

La dose recommandée est de 2mg/kg/j en 2 prises au début, associée à la prednisone (1à2mg/kg/j) puis la dose d'azathioprine peut être progressivement diminuée à 1mg/kg/j en une prise, en dose d'entretien.

➤ _ Cyclophosphamide : (ENDOXAN)

Il peut être utilisé avec succès à la dose de 50 à 100 mg/kg/j en fonction de l'âge, en association à la corticothérapie.

Il est plus toxique que l'azathioprine, pouvant entraîner une myélosuppression, une cystite hémorragique, et à long terme, une aménorrhée, une azoospermie et une infertilité. Ces effets secondaires limitent leurs utilisations (142, 218, 239)

➤ _ Cyclosporine :

Le traitement, habituellement débuté à la dose de 5mg/kg/j, est ajusté en fonction de la cyclosporinémie (239)

Son action est plus rapide que celle de l'azathioprine mais son utilisation est limitée par les effets secondaires (hypertension artérielle, néphrotoxicité).

➤ _ Méthotrexate (METHOTREXATE)

Il a été administré chez 2 patients, en association à la corticothérapie, avec de bons résultats (142). Les effets secondaires du méthotrexate (anémie, pneumopathie...) n'ont pas été observés dans ces cas.

6.1.2.2 Anti-inflammatoires :

➤ Dapsone :

Il est utilisé en association à la corticothérapie. Les doses de son administration varient entre 1 à 3 mg/kg/j ou 2,5 mg/kg/j 2 fois par semaine (240)

Elle comporte moins de risques par rapport aux autres traitements adjuvants, mais son efficacité n'a pas l'unanimité des auteurs (239)

➤ Sels d'or :

Leurs effets secondaires sont fréquents (syndrome néphrotique, syndrome de Lyell, érythrodermie, atteinte hématologique) et limitent leur utilisation (239)

Lorsqu'ils sont utilisés, ils sont administrés à raison de 15mg/semaine en intramusculaire, en association à la prednisone.

6.1.2.3 Immunomodulateurs :

➤ Plasmaphérèses :

La plasmaphérèse couplée à un traitement immunosuppresseur est un moyen efficace pour le contrôle de pemphigus concrets résistants aux traitements conventionnels.

Ainsi, elle a été utilisée chez 1 patient avec un taux élevé d'auto-anticorps, avec une bonne efficacité (142, 168).

NB : les attitudes des auteurs sont différentes quant à l'utilisation de corticothérapie locale seule en cas de lésions minimales. Selon BJARNASON, elle a été utilisée avec succès chez 2 patients (142)

6.2 Pemphigus foliacé :

Le pemphigus foliacé répond à des doses de corticoïdes par voie générale plus faibles que celles nécessaires au traitement du pemphigus vulgaire (143, 239)

Plusieurs cas n'ont pas nécessité l'association d'un deuxième agent immunosuppresseur cependant en présence de formes sévères de pemphigus foliacé, l'association de certains immunosuppresseurs à la corticothérapie générale a été nécessaire : cyclosporine, azathioprine, méthotrexate ou cyclophosphamide (143, 239).

La dapsone n'a été utilisée que chez 1 seul patient mais l'efficacité de celle-ci dans le pemphigus foliacé de l'enfant est à confirmer (143)

6.3 Pemphigus paranéoplasique :

Dans le pemphigus paranéoplasique, le traitement de la tumeur associée constitue le premier volet du traitement, cependant il n'a pas été efficace chez la majorité des enfants atteints.

La corticothérapie a été essayée chez un seul malade sans résultat (169)

IV. INFORMATION ET EDUCATION DES PARENTS DE L'ENFANT :

(224)

Les patients et leurs familles doivent être informés sur la maladie, son pronostic, les traitements, leurs éventuels effets indésirables et les examens qui seront réalisés au cours du suivi pour surveiller l'activité de la maladie et dépister d'éventuelles complications.

L'éducation thérapeutique doit porter sur :

- Les symptômes de la maladie, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation.
- Apprentissage des soins locaux, notamment dermatologiques, oculaires et buccaux
- Incitation à l'observation des traitements systémiques

V. SURVEILLANCE :

Certaines formes de dermatoses bulleuses auto-immunes ont une évolution chronique pendant plusieurs années, le suivi se fera le plus souvent en consultation, il sera mensuel jusqu'à contrôle de la maladie puis plus espacé :

Surveillance clinique :

Cicatrisation des lésions (cutanées et muqueuses éventuelles), courbe de croissance staturo-pondérale chez l'enfant, tolérance du traitement.

Surveillance biologique :

Tolérance du traitement (dapsone++++)

NFS+réticulocytes 1 fois/semaine le 1^{er} mois puis 2 fois par mois pendant 2 mois puis tous les 3 mois.

Méthémoglobinémie au 8^{ème} jour puis si symptôme clinique (coloration des ongles) et tous les 3 mois. Créatininémie et transaminases tous les 3 mois.

Pas d'intérêt

Pour la DH :

Ac anti-endomysium et Ac anti-transglutaminase à 6 mois, 1an, puis ultérieurement pour encourager le patient dans son régime. Le taux de tous ces auto-anticorps diminue voire de négative avec la rémission de la maladie sous régime sans gluten strict.

Une endoscopie de contrôle à 18mois-2ans est à discuter avec un gastro-entérologue

VI. EVOLUTION PRONOSTIC :

✓ _Dermatose bulleuse à IgA linéaire

Le pronostic de la DIAL semble être plus favorable que celui des autres DBAI de l'enfant, l'évolution aboutissant à une guérison de la maladie au bout de quelque mois ou années (123)

Les rémissions spontanée sont exceptionnelles et en dehors des complications iatrogènes déjà citées, il ya pas de séquelles à long terme

✓ Dermatite herpétiforme :

La DH évolue par poussée (123)

Le pronostic à long terme n'est pas connu, des rémissions de courte et de longue durée ont été rapportées chez quelques enfants atteints de DH, cependant la maladie reste à vie (127)

Les complications sont essentiellement iatrogènes (163)

✓ **Pemphigoïde bulleuse juvénile :**

L'évolution est favorable et la guérison est en règle obtenue en moins d'un an (146)

✓ **Pemphigoïde cicatricielle :**

L'évolution cicatricielle des atteintes muqueuses peut être à l'origine de complications sérieuses, telles que la cécité, la sténose du pharynx, du larynx, de l'œsophage, du vagin, de l'urètre et de l'anus. (241)

Le pronostic à long terme de la PC chez l'enfant n'est pas bien connu (162)

Pemphigus

Le pronostic à long terme du pemphigus vulgaire de l'enfant n'est pas connu du fait du nombre réduit de cas (142). On ne sait pas toujours si l'instauration d'un traitement précoce aurait des effets sur l'évolution de la maladie.

La gravité de l'affection est liée à la nécessité de poursuivre une corticothérapie au long cours et donc à toutes les complications de cette corticothérapie. (123,242)

Du fait de sa rareté, il est difficile de juger l'évolutivité du pemphigus foliacé chez l'enfant, mais son pronostic semble meilleur que celui du pemphigus vulgaire de l'enfant (143)

Le pronostic du pemphigus paranéoplasique de l'enfant est sombre. L'atteinte respiratoire est une complication fréquente et constitue la cause majeure de mortalité.

La rémission n'a été obtenue que chez deux malades après traitement de la tumeur.



Conclusion



Les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) sont rares chez l'enfant et ne doivent pas être méconnues, peu de séries sont rapportées et la répartition de ces différentes pathologies dans la population pédiatrique, leurs caractéristiques cliniques, et leur évolution sont difficile à apprécier.

Elles doivent être considérées comme résultant d'une rupture large de la tolérance vis-à-vis d'un ou de plusieurs antigènes desmosomaux ou de la jonction dermoépidermique. Elles représentent des modèles de maladies auto-immunes spécifiques d'organe médiées par des auto-anticorps pathogènes.

La reconnaissance de leurs mécanismes physiopathologiques au niveau moléculaire et cellulaire a permis une meilleure compréhension des processus d'auto-immunisation, a largement contribué à la compréhension des fonctions adhésives de la peau et permet d'espérer de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Elles se caractérisent par leur polymorphisme clinique rendant le diagnostic difficile posant ainsi beaucoup de problèmes de diagnostic différentiel avec les autres éruptions vésiculo-bulleuses de l'enfant.

Les données de l'histologie l'immunofluorescence sont indispensables au diagnostic. Elles permettent le plus souvent de retenir le diagnostic de DBAI. Mais dans certaines situations ces deux examens sont insuffisants et c'est la microscopie électronique qui permet le diagnostic.

Du point de vue thérapeutique, le traitement de base reste la corticothérapie et la dapsons associées en cas de nécessité à d'autres traitements notamment les immunosuppresseurs.

Le pronostic est différent d'une dermatose à l'autre. Il est favorable dans les DBAI et la PB, et sombre dans le pemphigus paranéoplasique, et reste inconnu dans les autres DBAI. Il dépend de la sévérité de l'atteinte, de la surveillance clinique et biologique et de la qualité de l'observance thérapeutique.



Résumés



Titre : les dermatoses bulleuses auto-immunes chez l'enfant

Auteur : ELKHADDARI Yousra

Mots-clés : Dermatoses bulleuses auto-immunes, enfant, étiopathogénie ; formes cliniques ; traitement

Les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) de l'enfant sont caractérisées par la production d'auto anticorps dirigés contre les structures d'adhésion de la peau, elles se divisent en deux groupes selon le site de clivage : les pemphigus et les maladies sous-épidermiques.

Elles sont rares chez l'enfant et malgré leurs ambiguïtés morphologiques elles ne posent plus un problème diagnostique vu les efforts de recherches réalisés depuis une vingtaine d'années et qui ont permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et le développement de nouveaux outils diagnostique

L'établissement du diagnostic repose sur une démarche rigoureuse qui passe par :

L'interrogatoire : précisant le début, les circonstances de survenue, les signes fonctionnels les antécédents personnels ou familiaux de maladies auto-immunes et une éventuelle prise médicamenteuse

L'examen clinique qui constate l'aspect, la topographie et l'étendue des lésions. Ainsi que l'existence de signe de nikolsky, de lésions muqueuses externes et l'état de la peau péri bulleuse

La biopsie, l'examen histologique, l'immunofluorescences directe et indirecte représentent l'examen clés dans les DBAI. Dans certains cas difficiles de DBAI sous -épidermiques l'Immunomicroscopie électronique, L'IFI sur peau humaine normale clivée, l'Immunotransfert et l'ELISA peuvent s'avérer nécessaires

Le traitement des DBAI fait appel principalement à la corticothérapie locale ou générale associée à la dapsons

L'évolution est généralement bonne avec disparition des lésions au bout de 2 ans en moyenne

Ce travail met le point sur les aspects cliniques, les approches diagnostiques, thérapeutiques et évolutives des DBAI chez l'enfant qui sont par ordre de fréquence les dermatoses bulleuses à IgA linéaires suivie par la dermatite herpétiforme, la pemphigide bulleuse, les pemphigus sont rares tandis que la pemphigoïde cicatricielle et l'épidermolyse bulleuse acquise restent exceptionnelles chez l'enfant.

Title: immunobullous disease in children

Reporter: Pr JABOUIRIK FATIMA

Author: El KHADDARI YOUSRA

Key words: immunobullous disease, Child, etiology, clinical aspects, treatment.

Immunobullous diseases in children are characterized by the production of auto antibodies directed against the adhesion of the skin structures. They are divided into two groups according to the cleavage site: pemphigus and sub epidermal diseases.

They are rare in children; they no longer represent a problem diagnosis seen research efforts made over the past twenty years that led to a better understanding of the pathophysiological mechanics and the development of new diagnosis tools.

The diagnosis is based on a rigorous process that involves:

- the history: specifying the beginning, the circumstances of onset, functional signs, personal or family history of autoimmune disease and possible drug taking.

- clinical examination found the aspect, topography, extent of damage and the existence of Nikolsky sign, of mucosal lesions and external state of peribullous skin

- biopsy, histology, direct and indirect immunofluorescence are key consideration in this dermatitis. In some difficult cases of sub epidermal dermatitis the immunoelectron microscopy, IFI on normal human skin split, the immunoblot and Elisa may be necessary.

The treatment of these lesions uses mainly local or systemic corticosteroids associated with dapsone.

The outcome is generally good with the disappearance of lesions after 2 years on average.

This work provides an update on the clinical aspects, diagnosis, therapeutic and evolutionary approaches of immunobullous disease in children who are in order of frequency: the linear IgA bullous dermatitis followed by dermatitis herpetiformis, bullous pemphigoid. Pemphigus is rare while as cicatricial pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita are exceptional in children.

العنوان: الجلادات الفقاعية المناعية الذاتية لدى الاطفال

المقرر: د. فاطمة جابوريك

الكاتب: يسرى الخضاري

الكلمات الأساسية: الجلادات الفقاعية المناعية الذاتية - طفل - المسببات،
المظاهر السريرية، العلاج

تتميز الامراض الجلادية، المناعية لدى الاطفال بإنتاج مضادات اجسام موجهة
ضد هياكل إلتصاق الجلد. وتشكل مجموعتين وفق موقع الإنقسام: الفقاع والامراض
تحت البشرة.

تعد هذه الامراض قليلة لدى الطفل ولم تعد تشكل مشكلة في التشخيص نظرا
للجهود المبذولة على مدى السنوات العشرين الماضية والتي ساهمت في الحصول على
فهم افضل لآليات الفيزيولوجية المرضية وتطوير ادوات تشخيصية حديثة.

ويستند التشخيص على نهج صارم من خلال:

الإستجواب: يحدد البداية وظروف الإصابة بالمرض، السوابق الشخصية و
العائلية، اخذ ادوية ووجود امراض اخرى.

الفحص السريري لتحديد مواقع الإصابة، وجود علامة نيكولسكي، وتحديد
حالة الجلد المحيط بالفقاعة.

تعتبر الخزعة، الفحص النسيجي المناعي المباشر وغير المباشر من الأساسيات
المتبعة لتشخيص المرض، في بعض الحالات الصعبة من الأمراض تحت البشرة فإن المجهر
الإلكتروني وآليات أخرى أكثر دقة قد تكون ضرورية.

يعتمد العلاج على الكورتيكويد والدابسون

تطور المرض عموما جيد مع إختفاء الأعراض عموما في ما لا يفوق السنتين .



Bibliographie



[1] Dermatoses bulleuses auto-immunes.

Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2008. 135S, F95-F102

[2] Bernard P, vaillant L, labeille B et al.

Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous French Study Group.

Arch dermatol. 1995 Jan; 48-52.

[3] Nanda A, Dovark R, Al-Sabah H et al.

Linear IgA bullous disease of childhood : an experience from Kuwait.

Pediatr Dermatol. 2006 Sep-Oct;23(5):443-7

[4] Collier PM, Wojnarowska F.

Chronic bullous disease of childhood. Textbook of pediatric dermatology (Harper J, Orange A, Prose N). Oxford:

Blackwell Science, 200; 721-3

[5] Kenani N, Mebazaa A, Denguezli M et al.

Childhood linear IgA bullous dermatosis in Tunisia.

Pediatr Dermatol 2009;26 (1):28-33

[6] Kanwar N, Sandhu K, Handa S.

Chronic bullous dermatosis of childhood in north India.

Pediatr Dermatol. 2004 Sep-Oct; 21(5):610-2

- [7] **Ratnam KV, Lee CT, Tulip Tan.**
Chronic bullous dermatosis of childhood in Singapore.
Int J Dermatol 1986 Jan-Feb; 25(1):34-7
- [8] **Aboobaker J, Wojnarowska FT, Bhogal B et al.**
Chronic bullous dermatosis of childhood-clinical and immunological features seen in African patients.
Clin Exp Dermatol. 1991 May; 16(3):160-4
- [9] **Mahé A, Flageul B, Bobin P.**
Bullous IgA linear dermatosis of children in Mali.
Ann Dermatol Venereol. 1996; 123(9):544-8
- [10] **Jin P, Shao C, Ye G.**
Chronic bullous dermatosis in China.
Int J Dermatol. 1993 Feb;32(2):89-92
- [11] **Collier PM, Wojnarowska F, Welsh K and al.**
Adult linear IgA disease and chronic bullous disease of childhood: the association with human lymphocyte antigen Cw7, B8, DR3 and tumour necrosis factor influences disease expression.
Br J dermatol. 1999 Nov; 141(5):867-75.
- [12] **Wojnarowska F, Marsden RA, Bhogal B and al.**
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 Nov; 19(5pt 1): 792-805

- [13] Hruza LL, Mallor y SB, Fitzgibbons J and al.**

Linear bullous dermatosis in a neonate.

Pediatr Dermatol. 1993 Jun; 10 (2):171-6

- [14] Simon JC, Dietrich A, Kapp A and al.**

Chronic bullous dermatosis in childhood: Association with salmonella enteritis.

Hautartz 1995;46 :454-64

- [15] Baldari U, Raccagni AA, Celli B and al.**

Chronic bullous disease of childhood following Epstein-Bar virus seroconversion : a case report.

Clin exp Dermatol. 1996 Mar; 21(2):123-6.

- [16] HoJC, NgPL, Tan SH and al.**

Childhood linear IgA bullous disease triggered by amoxicillin-clavulanic acid.

Pediatr Dermatol. 2007 Sep-Oct;24(5):E40-3

- [17] Paige DG, Leonard JN, Wojnarowska F and al.**

Linear IgA disease and ulcerative colitis

Br J Dermatol.1997 May; 136(5):779-82

- [18] Handley J, Shields M, Dodge J and al.**

chronic bullous disease of childhood and ulcerative colitis.

Pediatr Dermatol. 1993 Sep;10(3):256-8

- [19] Nanda A, Dvorak R, Al-Sabah H and al.**

Association of linear IgA bullous disease of childhood with crohn's disease.

Int J Dermatol. 2006 Oct; 45(10): 1184-6

- [20] Wong CS, Arkwright PD, Rieux-Laucat F, Caant AJ, Stevens RF, Judge MR.**

Childhood Linear IgA disease in association with autoimmune lymphoproliferative syndrome.

Br J Dermatol. 2004 Mar;150(3):578-80

- [21] Rositto AE, Cobe as C, Drut R.**

Linear IgA disease of childhood developing IgA nephropathy

Pediatr Dermatol. 2008 May-Jun;25(3):339-40

- [22] Joly P, Roujeau JC, Benichou J et al;**

bullous Diseases French study Group. A comparaison of oral and topical coeticosteroids in patients with bullous pemphigoid.

N Engl J Med. 2002 Jan 31; 346(5):321-7.

[23] Gudi VS, White MI, Cruickshank N and al

Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of north-east Scotland.

Br J Dermatol. 2005 Aug; 153(2):424-7.

[24] Bean SF, Good RA, Windhorst DB.

Bullous pemphigoid in an 11-year-old boy.

Arch Dermatol. 1970 Aug; 103(2):205-8.

[25] Gajic-Veljcic M, Nikolic M, Medenica L.

Juvenile bullous pemphigoid: the presentation and follow-up of six cases.

J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 Jan(1):69-72.

[26] Fincher DF, Dupree E, Bean SF,

Bullous pemphigoid in childhood. Immunofluorescent studies.

Arch Dermatol. 1971 Jan; 103 (1):88-90

[27] Chiavérini C, Hamel-Teillac D, Gilbert D, Prost Y.

Absence of anti-BP180 antibodies in mothers of infants with bullous pemphigoid.

Br J Dermatol. 2006 May; 154:839-43

[28] Erbagci Z.

Childhood bullous pemphigoid following hepatitis B immunization.

J Dermatol. 2002 Dec; 29(12):8781-5

[29] Baykal C, Okan G, Sarica R

Childhood bullous pemphigoid developed after the first vaccination.

J Am Acad Dermatol. 2001 Feb; 44(2 Suppl):348-50

[30] Amos B , Deng JS, Flynn K and al.

Bullous pemphigoid in infancy: case report and literature review

Pediatr Dermatol. 1998 Mar-Apr; 15(2):108-11

[31] Esterly NB, Gotoff SP, Lolekha S and al.

Bullous pemphigoid and membranous glomerulonephropaty in a chld.

J Pediatr. 1973 Sep; 83(3):466-70

[32] Zone JJ.

Skin manifestations of celiac disease.

Gastroentrology. 2005 Apr; 128(4Suppl 1):S87-91

[33] Bardella MT; Fredella C, Saladino V.

Gluten intolerance : gender-and age-related differences in symptoms.

Scand J Gastroenterol. 2005 Jan; 40 (1):15-9

[34] Weston WL, Morelli JG, Huff JC.

Misdiagnosis, treatments, and outcomes in the immunobullous diseases in children.

Pediatr Dermatol. 1997 Jul-Aug; 14(4):264-72

[35] Ermacora E, Prampolini L, Tribbia G and al.

Long-term follow-up of dermatitis herpetiformis in children.

J Am Acad Dermatol. 1986 Jul; 15(1):24-30

[36] Kosnai I, Karpati S, Savilahti E and al.

Gluten challenge in children with dermatitis herpetiformis: a clinical, morphological and immunohistological study .

Gust. 1986 Dec;27(12):1464-70

[37] Lamberg D, Day AS, Bohane T.

Coeliac disease presenting as dermatitis herpetiformis in infancy.

J Pediat Child Health. 2005 May-Jun;41(5-6):294-6.

[38] Démoulins-Giacco N, Gagey V, Teillac-Hamel D et al.

Dermatitis herpetiformis occurring in patients with disease in childhood.

Arch Pediatr. 10996 Jun;3(6):541-8

[39] Reunala T, Kosnai I, Karpati S.

Dermatitis herpetiformis : jejunal findings and skin reponse to gluten free diet.

Arch Dis Child. 1984 Jun;59(6):5117-22

[40] Marsden RA, McKee PH, Bhogal B and al.

A study of benign chronic bullous dermatosis of childhood and comparison with dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid occurring in childhood

Clin Exp Dermatol. 1980 Jun;5(2):159-76.

[41] Preisz K, Sardy M, Horvath A and al.

Immunoglobulin, complement and epidermal transglutaminase deposition in the cutaneous vessels in dermatitis herpetiformis.

J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005 Jan;19(1):74-9

[42] Richiardi P, Borelli I, Malavasi F and al.

HLA antigens in juvenile dermatitis herpetiformis.

Acta Derm Venereol. 1981;61(1):74-9

[43] Reunala T.

Incidence of familial dermatitis herpetiformis.

Br J Dermatol. 1996 Mar;134(3):394-8

[44] Hull CM, Liddle M, Hansen N and al

Elevation of IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis.

Br J Dermatol. 2008 Jul;259(1):120-4

- [45] Gawkrödger DJ, Blackwell JN, Gulmour HM and al.**

Dermatitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography.

Gut. 1984 Feb;25(2):151-7

- [46] Karpati S, Torok E, Kosnai I**

Discrete palmar and plantar symptoms in children with dermatitis herpetiformis during.

Cutis. 1986 Mar;37 (3):184-7

- [47] Warner J , Brooks SE, James WP.**

Juvenile dermatitis herpetiformis in Jamaica: Clinical and gastrointestinal features

Br J Dermatol. 1972 Mar 86(3):226-37

- [48] Hervonen K ,Viljamaa M, Collin P and al.**

The occurrence of type 1 diabetes in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives .

Br J Dermatol.2004 Jan;150(1):136-8

- [49] Kurno TL, Lum CA, Izumi AK**

The association of dermatitis herpetiformis and systemic lupus erythematosus.

J Am Acad Dermatol. 2010 Aug 23

[50] Wakelin SH, Nhogal B , Black MM and al

Epidermolysis bullosa acquisita associated with epidermal-binding circulating antibodies

Br J Dermatol. 1997 Apr, 136(4):609-9

[51] Borok M, Heng MC, Ahmed AR

Epidermolysis bullosa acquisita in an 8-year-old girl

Pediatr Dermatol. 1986 Sep;3(4):315-22

[52] Edwards s, Wakelin SH, Wojnarowska F and al

Bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: presentation, prognosis and immunopathology in 11 children

Pediatr Dermatol. 1998 May-Jun;15(3):184-90

[53] Zillikens D, Wever S, Roth A and al.

Incidence of auto-immune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany

Arch Dermatol. 1995 Aug;131 (8):957-8

[54] Bastuji-Garin S, Soussi R, Blum L et al

Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women

J invest Dermatol. 1995 Feb ;104(2):302-5

[55] Slamanpour R, Shahkar H, Namazi MR and al

Epidemiology of pemphigus in south-Western Iran: a 10-year retrospective study (1991-2000)

Int J Dermatol.2006 Feb;45(2):103-5

[56] Kyriakis KP, Varelteidis AG, Tosca AD

Environmental factors influencing the biologic behaviour of patterns of pemphigus vulgaris:epidemiologic approach

Int J Dermatol 1995;34:181-185

[57] Williams DM.

Vesiculobullous mucocutaneous disease:pemphigus vulgaris

J Oral Pathol Med. 1989 Dec;18(10):544-53.Review

[58] Janisson-Dargaud D, Reguiat Z, Perceau G et al.

Juvenile pemphigus vulgaris

Ann dermatol Venereol.2008 Dec;133(12) :843-7

[59] Jordon RE, Masmoudi JJ, Perry HO.

Childhood pemphigus vulgaris. Report of a case

Arch Dermatol 1969 Feb;99(2):176-9

[60] Prendicille JS, Israel DM, Wood WS and al.

Oral pemphigus vulgaris associated with Graves' disease

J AM Dermatol. 1995 Jul 33(1): 132-4

- [61] **Hamlet KR, Stevens SR, Gushurst C and al**
Juvenile pemphigus vulgaris associated with graves' disease
J Am Acad Dermatol. 1995 Jul;33(1):132-4
- [62] **Bjarnason B , Flosadottir E**
Childhood, neonat, and stillborn pemphigus vulgaris
Int J Dermatol. 1999 Sep;38(9):680-8
- [63] **Abida O , Masmoudi A, Rebai A and al**
The familial feature of Tunisian endemic pemphigus foliaceus
Br J Dermatol.2009 Oct;161 (4):951-3
- [64] **Robledo MA, Prada S, Jaramillo D and al**
South American pemphigus foliaceus: study of an epidemic in El Bagre and Nechi, Colombia 1982 to 1986
Br J Dermatol . 1988 Jun; 118 (6):737-44
- [65] **Gonzalez F, Saenz AM, Cirocco A and al**
Endemic pemphigus foliaceus iin Venezuela: Report of two children;
Pediatr Dermatol. 2006 Mar-Apr ;23(2) :132-5
- [66] **Chinois MP, Roselino AM**
Endemic pemphigus foliaceus(FOGO SELVAGEM) : a series from the Northeastern region of the state of Sao paulo, Brazil 1973_1998.
Rev Inst Med Trop Sao paulo. 2001 Mar-Apr: 43(2):59-62

- [67] Moraes ME, Fernandez-Vina M, Lazaro A and al.**

An epitope in the third hypervariable region of the DRBI gene is involved in the susceptibility to endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in three different Brazilian populations .Tissue Antigens . 1997 Jan;49(1):35-40

- [68] Eaton DP, Diaz LA, Hans-Filho G and al.**

Comparaison of black fly species (Diptera:Simuliidae) on an Amerindian reservation with a high prevalence of fogo selvagem to neighboring disease-free sites in the state of Mato Grosso do Sull, Brazil. The Cooperative Group on Fogo Selvagem Research
J Med Entomol. 1998 Mar; 35 (2):120-31

- [69] Weston WL, Morelli JG, Huff JC**

Misdiagnosis, treatments, and outcomes in the immunobullous diseases in children
Pediatr Dermatol. 1997 Jul-Aug; 14 (4):264-72

- [70] Wananukul S, Pongprasit P**

Childhood pemphigus
Int J Dermatol. 1999 Jan 38 (1):29-35

- [71] Kanwar AJ, Dhar S, Kaur S**

Further experience with pemphigus in children
Pediatr Dermatol. 1994 Jun;11(2):107-11

- [72] **Kanwar AJ, Kaur S,**
Pemphigus in children
Int J Dermatol. 1991 May;30(5):343-6
- [73] **Ahmed AR, Salm M**
Juvenile pemphigus
J Am Acad Dermatol. 1983 Jun 8 (6):799-807
- [74] **Connely EA, Aber C, Kleiner G and al**
Generalized erythrodermic pemphigus foliaceus in a child and its successful response to rituximab treatment
Pediatr Dermatol. 2007 Mar-Apr;24(2):172-6
- [75] **Perry Ho, Brunsting LA**
Pemphigus foliaceus. Further observations
Arch Dermatol. 1965 Jan;91: 10-23
- [76] **Ruocco V, Rossi A , Satriano RA and al**
Pemphigus foliaceus in a haemophilic child: cytomegalovirus induction?
Acta Derm Venereol. 1982, 62 (6):534-7
- [77] **Levine L, Bernstein JE, Soltani K and al**
Coexisting childhood pemphigus foliaceus and Graves' disease
Arch Dermatol. 1982 Aug; 118 (8) 602-4

- [78] Narbutt J, Torzecka JD, Sysa-Jedrzejowska A, Pas HH**

Pemphigus foliaceus in an 11-year-old boy with dermatomyositis: simple coincidence or familial immunological background?

Br J Dermatol. 2003 Apr; 148 (4):838-9

- [79] H Catherine prost-squarcioni**

Histologie de la peau et des follicules adipeux

M/S : médecine sciences, vol .22 n°,2006,p131-137

- [80] Prost-Squarcioni C, Heller M , Ftaitag S**

Histologie et histophysiologies de la peau et de ses annexes

Ann Dermatol Venereol 2005 ; 132 : 8S5-48

- [81] Prost-Squarcioni C, Heller M, Fraitag S**

Histologie moléculaire de l'épiderme, de la junction dermo-épidermique, du derme, du tissu conjonctif et des annexes cutanées.

[http :// www.histo-moleculaire.com](http://www.histo-moleculaire.com)

- [82] Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Izuka H**

Lessons from disorders of epidermal differentiation-associated keratins:

Histol Histopathol 2002, 17:331-8

- [83] Chidgey MAJ**

Desmodomes and disease

Histol Histopathol 1997;12:1159-68

[84] Fartasch M

The epidermal lamellar body: a fascinating secretory organelle

J invest Dermatol 2004;122:1137-8

[85] Kalinin AE, Kajava AV , Steinert PM

Epithelial barrier function: assembly and structural features of the cornified cell envelope

Bioessays 200; 24:789-90

[86] Prost-Squarcioni C, Actualité sue les mélanocytes de la peau et le mélanogenèse chez l'homme

Morphologie 2001 ; 85 : 5-9

[87] Valladeau J , Dezutter-Dambuyant C , Saeland S

Langerin/CD207 sheds light on formation of birbeck granules and their possible function in langerhans cells.

Immunol Res 2003; 28:93-107

[88] Tchibana T? The Merckel cell:

Recent finding and unresolved problems

Arch Histol Cystol 1995; 58:379-96

[89] Breitkreutz D, Mirncea N, Nischt R

Basement membranes in skin: unique matrix structures with diverse functions ?

Histochem cell biol 2009, 132 :1-10

- [90] **Villone D, FRitsh A koch M, Brukner-Tuderman L, Hansen U, Bruckner P**
Supramolecular interactions in the dermo-epidermal junction zone: anchoring fibril-collagen vii tightly binds to banded collagen fibrils
J. bio. Chem. 2008;283(36):24506-24513
- [91] **Cambazard F; Nicolas JF**
Dermatose bulleuse de l'enfant
Editions techniques-encyc. Med. Chir (Paris France), Pédiatrie ,1992; 4113 D30 :10p
- [92] **Touraine**
Sémiologie
Paris : Masson,4ème édition 1989 :8-9(Abrégé de dermatologie clinique et vénérologie)
- [93] **Martel P, JOLY P**
Dermatoses bulleuses
Akos Encyclopédie pratique de Médecine 1998 ;2-0715 :10p
- [94] **Lombardi C, Borges PC, Chaul 1et al**
Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo delvage)
J Invest Dermatol 1992; 98:847-50

- [95] **H.Mouquet,D. Gilbert, P. Musette,F. Tron, P.Joly ;**
Avancées moléculaires dans la physiopathologie des maladies bulleuses autoimmunes
Ann Dermatol Venerol 2005 ;132(3), 231-242
- [96] **H.mouquet, D . Gilbert, P. jolu, F.Tron**
Aspect moléculaire des maladies auto-immune cutanées bulleuses : immuno-analyse et biologie spécialisée 2004,19,31-41
- [97] **Humbel RL, Oksman F, Olsson NO**
Methodes de detection des autoanticorps associés aux dermatoses bulleuses auto-immunes
GEAI l'Info 2003 ; N°6 :12-16
- [98] **Oksman F, Fortenfant F .**
Autoanticorps des maladies bulleuses : pemphigus et pemphigoid bulleuses
Biotribune 2006 ;N°9 :53-54
- [99] **Sibilia J , Lipsker D .**
Les dermatoses bulleuses auto-immunes.
GEAI l'Info 2004,N°6 :5-11
- [100] **Egan C, Zone JJ**
Linear IgA bullous dermatosis
International Journal of Dermatology 1999 ;38,818-827

- [101] **Jablonska S, Chorzelski T, Rosinska D, Maciejowska E**
Linear IgA bullous dermatosis of childhood
Clinics in Dermatol 1991;9;393-401
- [102] **Froidevaux D, Bordemer C, Fraitg S, Prost C, Hamel-teillac D**
La dermatose à IgA linéaire de l'enfant (17 cas)
Congrès international, journées dermatologiques de Paris
Décembre 1999,ed. Masson :2 pages
- [103] **Capesius C, De Prost Y**
La dermatose à IgA linéaire
La revue du praticien 1994, 44 :2540-2544
- [104] **Berard P, Bedane C, Bonnetblanc JM**
Dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques
Editions techniques-encycl. Med. chir. (Paris- France),
Dermatologie, 12-455-A-10,1993 :12p
- [105] **Lorette G, Georgesco G**
Dermatose bulleuse à IgA linéaire
La presse médicale Octobre 2010 :30(10) :1076-1080
- [106] **Cambazard F, Nicolas JF**
Dermatose bulleuse de l'enfant
Editions techniques-encycl.med.chir. (Paris France), pédiatrie,
1992 ;4113 D30 :10p

- [107] **Aboobaker J, Wojnarowska FT, Bhogal B, Black MM**
Chronic bullous dermatitis of childhood-clinical and immunological features seen in African patients
Clin Exp Dermatol. 1991;16:160-4
- [108] **Mahe A, Flageul B, Bobin P**
Bullous IgA linear dermatosis of children in Mali
Ann Dermatol Venereol. 1996, 123(9):544-8
- [109] **Jablonska S, Chorzelski T, Rosinska D, Maciejowska E**
Linear IgA bullous dermatosis of childhood
CLINICS IN dermatology 1991.9:393-401
- [110] **Marsden RA, MCKEE PH, Bhogal B, Black MM, Kennedy LA**
A study of benign chronic bullous dermatosis of childhood and comparison with dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid occurring in childhood
Clin Exp Dermatol 1980 Jun; 5(2):159-76
- [111] **Edwards S, Wojnarowska F, Armstrong LM**
Chronic bullous disease of childhood with oral mucosal scarring
Clin Exp Dermatol 1991, Jan;16(1):41-3
- [112] **Wojnarowska F, Marsden PA, Bhogal B, Black MM**
Childhood cicatricial pemphigoid with linear IgA deposits
Clin Exp Dermatol. 1988 Jul;9(4):407-15

[113] Burge S, Wojnarowska F, Marsden A

Chronic bullous dermatosis of childhood persisting into adulthood

Pediatr Dermatol.1988 Nov,5(4):246-9

[114] Wojnarowska F, Marsden PA, Bhogal B, ET AL

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(50pt 1):792-805

[115] Langeland T

Childhood cicatricial pemphigoid with linear IgA deposits: a case report

Acta.Derm.Venereol.1985,65:354-355

Arch Dis child fetal NeonatEd. 2004 May;89(3):F280

[116] Marren P, Wojnarowska F, Venning V, Wilson C, Nayar M

Vulvar involvement in autoimmune bullous diseases

J Reprod Med. 1993 Feb;38(2):101-7

[117] Legran V, Taieb A, Surleve-Bazeille JE, Bernard P

Linear IgA dermatosis of childhood: case report with an immunoelectron microscopic study

Pediatr Dermatol. 1991 Dec,8(4):310-3. Review

[118] Hruza LL, Mallory SB, Fitzgibbons J, ET AL.

Linear IgA bullous dermatosis in a neonate

Pediatr Dermatol 1993,10(2):171-6

[119] LEE SY, Leung CY, Leung CW, Chow CB, Leung KM, LEE QULinear IgA bullous dermatosis in a neonate

[120] J.Aboobaker, B. Bhogal, F.T. Wojnarowska

The localization of the binding site of circulating IgA antibodies in linear IgA disease of childhood and childhood cicatricial pemphigoid

Br J Dermatol, 1987, 116: 293-302

[121] S. Miyagawa, Y. Kiwayai, H. OHI

Chronic bullous disease with coexisting IgA and IgG anti basement membrane zone antibodies

Arch Dermatol, 1981, 117:349-353

[122] M;Denguezli, B. BEN Nejma , R. Nouria; S. korbi. R. Bardi, K. Ayed, A. S. Essoussi, H.Jomaa

La dermatose bulleuse à IgA linéaire de l'enfant : Une série de 12 malades tunisiens

Ann Dermatol Venereol 1994, 121 : 888-892

[123] D .Teillac, Y. De Prost

Dermatoses bulleuses auto-immunes de l'enfant

La médecine infantile, 1991, N°1 : 37-43

- [124] **R.A.Marsden, F. Wojnarowska, P.H. Mckee, M. M. Black**
Linear IgA dermatosis of childhood
Pediatr Dermatol, 1981, 117:590-592
- [125] **J. Kanitakis, A.Cloudy**
Immunopathologie cutané
Encycl Med Chir, Dermatologie, 2000 98-090-A-10
- [126] **B. Bhogal, F. Wojnarowska, R.A.M ARSDEN, A. Das, M.M.Black, P.H. Mckee**
Linear IgA bullous dermatosis of adults and children: an immunoelectron microscopir study
British Journal of Dermatology, 1987, 117: 289-29
- [127] **A.Woolons, C. R. Darley, B. S. Bhogal, M. M. Black, D. J. Atheront**
Childhood dermatitis herpetiformis: an unusual presentation
Clinical and Experimental Dermatology, 1999, 24:283-285
- [128] **S. Karpati, E. Rorok, S. I. Kosnai**
Discrete Palmar and plantar symptoms in children with dermatitis herpetiformis Duhrins.
Cutis, 1986, 37:184-187
- [129] **T. W. Micgovern, S. D. BENNION**
Palmar purpura: an atypical presentation of childhood dermatitis herpetiformis
Pediatric Dermatology, vol. 11 No, 4:319-322

[130] Pegum JS, Marse A

Dermatitis herpatiformis with laryngeal involvement

Br J Dermatol 1963; 75:123-4

[131] S.Goucha, B. Fazaa, L. Mokhtar, R. Zermani, M. R. Kamoun

La dermatite herpétiforme à propos de 8 cas

Maghreb médic, 1995, 290 :20-22

[132] M. E. O. Nicolas, K. Krause, L. E. Gilbson, J. A. MurrayDermatitis herpetiformis

International Journal of Dermatology, 2003, 42:588-600

[133] P. P. Seah, L. Fry, E. J. Holborow

Antireticulin antibody: incidence and diagnostic significative

Gut, 1973, 14:311-315

[134] E. Vainio, I. Kosnai, O. Halltrom

Antigliadin and antireticulum antibodies in children with dermatitis herpetiformis

J Ped Gastroenterol Nutr, 1986, 5:735-739

[135] J. Thivolet

Dermatiti herpétiforme

Revue Prat, 1994, 290:20-22

[136] G. Zettinig, M. Weilsel, J. Flores, R. Dudczak, H.

VogelsangDermatitis herpetiformis in associated with atrophic but not with goitrous variant of Hashimoto's thyroiditis

Eur J Clin Investig, 200, 30:53-57)

[137] M. J. Cunningham, J. J. Zone

Thyroid abnormalities in dermatitis herpetiformis. Prevalence of clinical thyroid disease and thyroid autoantibodies

Ann Int Med, 1985, 102:194-196

[138] O. D.Harris, W. T Cooke, H.Thompson, T. A. H Waterhouse

Malignancy in adult celiac disease and idiopathic steatorrhea

Am J Med, 1987, 42:899-912

[139] G. K. T Homes, P. L. Stokes, T. M. Sorahan

Coeliac disease, gluten free diet and malignancy

Gust 1976, 17:612-619

[140] T. Reunaka, H. Helin, K.Knokkanen, T. Hakala

Lymphoma in dermatitis herpetiformis report of 4 cases

Arch Derm venereol, 1982, 62:343-346

[141] Bertrand Lioger, Marie-christine Machet, Laurent Machet

Dermatite herpétiforme

Presse med. 2010 ; 39 :1042-1048

- [142] **Beugner EH, Baughman RD, Austin BM, Punkette RW, Binder WL**
A case of dermatitis herpetiformis with IgA endomysial anti-bodies but negative direct immunofluorescence
J Am Acad Dermatol 2000, 19:336-9
- [143] **Lourdes S, Rui B, José C, Teresa F**
Dermatitis herpetiformis: Should direct immunofluorescence be the only diagnostic criterion ?
Pediatr dermatol 2002; 19:336-9
- [144] **C. Bedane, S. Baulinguel**
Microscopie électronique
Encyc Med Chir, Dermatologie, 1999, 98-100-A-10
- [145] **Baricault S, Sparsa A, Courvillr P, Bravard P, Bedane C, Joly P**
Incidence de la pemphigoïde bulleuse
Ann Dermatol Venereol 2007; 143:7S7
- [146] **L . Misery, P. Jay, J.Kantakis, B. Chouvet, E. Cozzani, M. Faure, A. Claudy**
Pemphigoïde de l'enfant
ANN. Dermatol. Venereol. 1994, 121: 623-625
- [147] **A. R. Ahmed, J. C. Maize, T. T. PROVOST**
Bullous Pemphigoid: clinical and immunologic follow-up after successful therapy
Arch Dermatol, 1977, 113:1043-1046

- [148] V.A. Vennig, P. A. Frith, Ad, A. J. Bron, P. R. Millard, F. Wojnarowska**

Mucosal involvement in bullous and cicatricial pemphigoid: a clinical and immunopathological study

Br J Dermatol, 1988, 118:7-15

- [149] R. W. Saad, N. Domloge-Hultsch, K. B. Yancey, P.M Benson, C. W. D. Jamed**

Childhood localized vulvar pemphigoid is a true variant of bullous pemphigoid

Arch Dermatol, 199, 128:807-810

- [150] S. F. Bean, R. A Good, D. B. Windhorst**

Bullous pemphigoid in an 11 year-old boy

Arch dermatol, 1970, 102:205-86

- [151] A. J. Nemeth, A. D. Klein, E. W. Gould, L. A. Schachner**

Childhood bullous pemphigoid: clinical and immunologic features, treatment and prognosis

Arch dermatol, 1991, 127: 378-86

- [152] S.Boomfield, G. Stockdill, C. Saint-Barneston**

Thymic hypoplasia autoimmune haemolytic anemia and juvenile pemphigoidien an infant

Br J Dermatol, 1982, 106:353-355

- [153] **S. Edwards, S. H. WAKALLIN, F. Wojnarowska, R. A. Marsden, G. Kirtschig, B. Bhogal, M. M. Black**
Bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: Presentation, Prognosis, and immunopathology in 11 children
Pediatric Dermatology, 1977, 15:184-190
- [154] **Nathalie Bénétton-Benhard**
Pemphigoïde bulleuse
Presse Med. 2010; 39:108-1065
- [155] **Z. Nyul, F. Harangi, D. Verszegi, E. Zombai**
Vesicobullous lesions in a child
Arch Dermatol, 1997, 133:775-780
- [156] **C. Bedane, S. Baulinguel**
Microscopie électronique
Encyc Med chir, Dermatologie, 1999, 98-100-1-10
- [157] **T. Nagano, M. Tani, A. Adachi, T. Takanaga, S. Sakamoto, S. Kodama, S. Fujiwara**
Childhood bullous pemphigoid : Immunohistochemical, Immunoelectron microscopie and Western blot analysis
J AM Acad Dermatol, 1994, 30:884-888
- [158] **M. A. Weinberg, M. S. Insler, R. B. Campen**
Mucocutaneous features of auto-immune blistering diseases
Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1997, 84:517-534

[159] S. F. Bean

Diagnosis and management of chronic oral mucosal bullous diseases

Dermatol Clin, 1987, 5:751-760

[160] G. Laskaris, A. Sklavounou, J. Stratigos

Bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoid, and pemphigus vulgaris

Oral surg Oral med Oral pathol, 1982, 54:656-662

[161] R. S. Rogers, P. J. Shridan, S.H. Nightingale

Desquamative gingivitis, Clinical, histopathologic, immunopathologic and therapeutic observations

J an Acad Dermatol, 1982, 7: 729-735

[162] Y-S. L. Cheng, T. D. Rees, J. M. Wrigth, J. M. Plemond

Childhood oral pemphigoid: a case report and review of literature

J Oral Pathol Med, 2000, 30: 372-377

[163] P. Bernard, C. Bedane, J-M. Bonnetblanc

Dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques

Encycl. Med. Chir, Dermatologie 2001-250-A-10

[164] J.P.Lacour, P.Bernard, G.Rostain, E.Baechler-Sadoul, A.Pisani, J-P. Ortonne

Childhood Acquired Epidermolysis bullosa

Pediatr Dermatol ; 1995 ; 12 : 16-20

- [165] **P. Inauen, TH. Hunziker, H. Gerber, L. Bruckner-Tuderman, L. R. Braathen**
Childhood epidermolysis bullosa acquisita
British Journal of Dermatology 1994, 131:898_900
- [166] **E. Espagne, C. Prost, F. Jnassen, C. Andre, B. Flageul, M. D .Vignon, J. Revuz, J. C. Roujeau**
Epidemolyse bulleuse acquise de l'enfant à propos d'un cas
Ann Dermat Venereol 1990, 117 :814-816
- [167] **E. Schimidt, B. Hopfner, M. Chen, C. Kuhn, L. Weber, E-B.Brocker, L. Brickner-Tuderman, D. Zillikensuisita,**
Childhood epidermolysis bullosa acquisita, a novel variant with reactivity to all three structural domains of type VII collagen: case report
Br J Dermatol, 2002, 147:814-597
- [168] **P.Martel, P.Joly**
Pemphigus
Encycl. Med. Chir. Dermatologie 2001-250-1-10
- [169] **D. Mimouni, G. J Anhalt, Z. Lazarova, S .Aho, S. Kazerounian, D. J Kouba, J. M. Mascaró, H .C. Nousari**
Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents
Br J Dermatol 2002; 147:725-732

[170] J. H. S. Smith, T. J. Mulder, F. W. Albeda

Pemphigus végétants in child

Br Dermatol, 1992, 127:289-292

[171] S. C. Kim, S. N. Chang, I. J. Lee

Localized mucosal involvement and severe pulmonary involvement in a young patient with paraneoplastic pemphigus associated with castleman's tumour

Br J Dermatol 1998, 138:667-67

[172] T. Jansen, G. Plewig, G. J. Anhalt

Paraneoplastic pemphigus with clinical features of erosive lichen planus associated with castleman's tumor

Dermatology, 1995, 190:245-250

[173] M. Ohyama, M. Amagai, T. Hashimoto

Clinical phenotype and anti-desmoglein autoantibody profile in paraneoplastic pemphigus

J Am Acad Dermatol 2001, 44:593-598

[174] Fainari O, Mashiach R, Kupferminc M, Shenhav M, Pauzner D, Lessing JB

Pemphigus vulgaris in pregnancy: a case report and review of literature

Hum Reprod 2000;15:1195-7

[175] Chowdhury MMU, Natarajan S,

Neonatal pemphigus vulgaris associated with mild oral pemphigus vulgaris in the mother during pregnancy

Br. J Dermatol 1998; 139:500-3

[176] Tope WD, Kamino H, Briggman RA, Rico MJ, Prose NS

Neonatal pemphigus vulgaris in a child born to a woman in remission

J Am Acad Dermatol 1993; 29:480-5

[177] Wasserstrum N, Laros RK

Transplacental transmission of pemphigus

JAMA, 1983; 249:1480-2

[178] Green D, Maize JC

Maternal pemphigus vulgaris with in vivo bound antibodies in the stillborn fetus

J Am Acad Dermatol 1982; 7:388-92

[179] Merlob P, Metzker A, Hazaz B, Rogovin H, Reisner SH

Neonatal pemphigus vulgaris

Pediatrics 1986; 78:1102-5

[180] Golberg NS, Defeo C, Kirshenbaum N

Pemphigus vulgaris and pregnancy: Risk factors and recommendations

J Am Acad Dermatol 1993; 28:877-9

[181] Golberg NS, Defeo C, Kirshenbaum N

Pemphigus vulgaris and pregnancy: Risk factors and recommendations

J Am Acad Dermatol 1993; 28:877-9

[182] Anatoli Freiman, MD, FRCPC, DABD Consulting Staff, Division of Dermatology, Women's College Hospital, University of Toronto Faculty of Medicine, Canada

<http://emedicine.medscape.com/article/1063499-overview#a0101>

[183] Jenkins RE, Hern S, Black MM.

Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis.

Clin Exp Dermatol. Jul 1999;24(4):255-9.)

[184] J. K. Shornick

Herpes gestationis

J Am Acad Dermatol, 1987, 17:539-556

[185] L. H. Morrison, L. A. Diaz, J. J. Zone, G. T. Anhalt

Herpes gestationis sera recognise a 180 Kd epidermal antigen (abstract)

J Invest Dermatol, 1988, 90 :590

[186] T. P. Orthonne, B. L. HSI, Verranoop

Herpes gestationis factor reacts with the amniotic epithelial basement membran

Br J Dermatol, 1987, 117:147-154

[187] R. W. Eyre, J. R. Stanley

Maternal pemphigus foliaceus with cell surface antibody bound in neonatal epidermis

Arch Dermatol, 1988, 124:25-26

[188] S. I. Katz, K.C.Hertz, H.Yooita

Herpes gestationis: immunopathology and characterization of the HG factor

Arch Dermatol, 1976, 112:1129_1131

[189] Vabres, P.

La maladie de Darier.

Encyclopédie Orphanet, avril 2002

[190] <http://pemphigus.asso.fr/news/la-maladie-de-hailey-hailey>

[191] Les épidermolyses bulleuses héréditaires

Encyclopédie Orphanet Grand Public Maladies Rares Info Services 0 810 63 19 20

www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/EpidermolyseBulleuseHereditaire-FRfrPub11387.pdf

[192] Mansouri S

Incontinentia pigmenti

Thérapeutique dermatologique, un manuel de référence en dermatologie

[http://www.therapeutique-](http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1165&var_recherche=incontinentia%20pimentia)

[dermatologique.org/spip.php?article1165&var_recherche=incontinentia%20pimentia](http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1165&var_recherche=incontinentia%20pimentia)

[193] Puy h , Gouya L, Deybach JC

Porphyrrias

Lancet 2010, 375:924-937

[194] Touraine

Sémiologie

Paris:Masson, 4ème edition 1989:8-9(Abrégé de Dermatologie Clinique et vénéréologie)

[195] Caputo R, Ackerman AB et al

Pediatric Dermatology and Dermatopathology.

Lea & Fibiger, Philadelphia. London, 1990

[196] Caputo R, Gelmetti C, Annessi G

Pediatric Dermatology and Dermatopathology

Williams & Wilkins, 1996

[197] Schachner LA, Hansen RC : In : Pediatric Dermatology, Churchill Livingstone, 1988)

[198] Martel P, Joly P

Dermatoses bulleuses

Akos Encyclopédie Pratique de Médecine 1998 ; 2-0715 :10p

[199] Touraine

Les dermatoses virales

Paris ; Masson, 4eme édition 1989 :244-246(Abrégé de Dermatologie clinique et vénéréologie)

[200] Degos R.

Impétigo.

Dermatologie. Flammarion Médecine et Sciences, Paris, 1978:399-406)

[201] article larousse, photodermatose

[202] Tennstedt D & Baeck M

Eczéma de contact

therapeutique dermatologique ; un manuel de référence en dermatologie ;
17 mars 2012,

[203] BERBIS P.

Eczéma chronique des mains. Comment le reconnaître ?

Nouvel Dermatol, 2010, 29 : 491-500

[204] Tennstedt d, jacobs mc, lachapelle jm

Guide introductif à la batterie standard européenne des tests épicutanés
et à ses ajouts. Viterne, Médiscript, 1995, 101 pages

[205] ROBERTS AG, WHATLEY SD, MORGAN RR et al.

Increased frequency of the haemochromatosis Cys 282 Tyr
mutation in sporadic porphyria cutanea tarda. Lancet, 1997, 349 :
321-323

**[206] Maillard H, Celerier P, Maisonneuve C, Forest JL, Blanchi A,
Pasquiou C.**

[Necrolytic migrating erythema without glucagonoma].

Ann Dermatol Venereol 1995 ; 122(11-12):786-788.

[207] BARBAUD A.

Prise en charge globale des toxidermies.

Ann Dermatol Vénéréol, 2007, 134 : 391-401.

[208] VALEYRIE-ALLANORE L, SASSOLAS B, ROUJEAU JC.

Drug-induced skin, nail and hair disorders.

Drug Saf, 2007, 30 : 1011-1030.

[209] SEGAL AR, DOHERTY KM, LEGGOTT J, ZLOTOFF B.

Cutaneous reactions to drugs in children.

Pediatrics, 2007, 120 : 1082e-1096e.

[210] Nicolas JF, Larbre JP

La dapsons (Disulone)

La revue du praticien- Médecine Générale, 1990;98:8p

[211] Farhi D, Bégon E, Wolkenstein P, Chosidow O

Dapsone (dislone*) en dermatologie

EMC (Elsevier Masson SAS), Dermatologie, 98-911-1-10,2005

[212] Benedetti-Bardet C, Guy C, Boudignat O, Regnier-Zerbib A, Ollagnier M

Centres régionaux de pharmacovigilance . Effets indésirables de la dapsons : résultat d'une enquête de pharmacovigilance.

Centres régionaux de pharmacovigilance. Therapie 2001 ; 56 :205-9

[213] Begon E, Roujeau JC

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

Ann Dermatol Venereol 2004 ;131 :293-7

[214] Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC

Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS).

Semin cutan Med Surg 1996, 15:250-7

[215] Hornsten P, Keinsu M, Wiholm BE,

The incidence of agranulocytosis during treatment of dermatitis herpetiformis with dapsone as reports in Sweden, 1972 through 1988

Arch Dermatol 1990;126:919-22

[216] Dawson AH, Whyte IM

Management of dapsone poisoning complicated by methaemoglobinemia

Med Toxicol Adverse Drug Exp 1989;4:387-92

[217] E. C. Siegfried, S. Sirawan

Chronic bullous disease of childhood: successful treatment with dicloxacillin

J Am Acad Dermatol, 1998, 39:797-800

- [218] **L. Dubertret, S. Aractingi, C. Bodemer, B. Cribier, H. Bachelez, O. Chosidow, P. Joly**
Thérapeutique dermatologique, Flammarion, Médecine-sciences 2001
- [219] **J. Leonard, G. Haffenden, W. Tucker**
Gluten challenge in dermatitis herpetiformis
N Eng J Med, 1983, 308:816-819
- [220] **J. Handley, M. Shields, J. Dodge, M. Walsh, A. Bingham**
Chronic bullous disease of childhood and ulcerative colitis
Pediatr Dermatol, 1993, 10:256-258
- [221] **M. Denguezli, B. Ben Nejma, R. Nouria, S. Korbi, Bardi, K. Ayed, A. S. Essoussi, H. Jomaa**
La dermatose bulleuse à IgA linéaire de l'enfant : une série de 12 malades tunisiens
Ann Dermatol Venereol 1994, 121 :888-892
- [222] **M. D. Herron, J. J. Zone**
Treatment of dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis
Dermatologic Therapy, 2002, 15:374-381
- [223] **P. Ang , Y. K. Tay**
Treatment of linear IgA IgA bullous dermatosis of childhood with colchicines
Pediatr Dermatology, 1999, 16:50-52

[224] HAS (Haute Autorité de Santé), France

Maladies bulleuses auto-immunes-Dermatose à IgA linéaire

Guide de médecin-PNDS, Janvier 2011

[225] L;Fery, JN Leonard, F. Swain

Long term follow up of dermatitis herpetiformis with and without dietary gluten withdrawal

Br J Dermatol, 1982, 107:631-640

[226] K. Ljunghali, U. Tjernlund

Dermatitis herpetiformis: effect of gluten restricted and gluten free diet on dapsone requirement and on IgA and C3 deposits in uninvolved skin

Arch Dermatol Venereol, 1983, 63:129-136

[227] E. Ermarcora, I. Prampolini, G. Tribbia

Long term follow up dermatitis herpetiformis in children

J Am Acad Dermatol, 1986, 15:24-30

[228] J. Leonard, G. Haffenden, W. Tucker

Gluten challenge in dermatitis herpetiformis

N Engl J Med, 1983, 308:816-819

[229] T. Reunala, I. Kosmai, S. Karpati

Dermatitis herpetiformis : jejunal finding and skin reponse to gluten free diet

Arch Dis Child, 1984, 59:517-522

- [230] **L.Fry**
Fine points in the management of dermatitis herpetiformis
Semin Dermatol, 1988, 7:206-211
- [231] **W. R. Faber, T. Van Joost**
Juvenile pemphigoid
Br J Dermatol, 1973, 89:519-522
- [232] **F. Cambazard, J. Thivolet, P. Mironneau**
Bullous pemphigoid in a 4 month-old boy. A case report
Br J Dermatol, 1983, 108:830-833
- [233] **AP. Oranje, V. D? Vuzevski, T. Van Joost, f. Ten Kate, B. Naafs**
Bullous pemphigoid in children. Report of three cases with special emphasis on therapy
Int J Dermatol, 1991, 30:339-342
- [234] **N. B. Esterly, S. P. Gotoff, S. Lolekha, S. Moore, F. Ten Kate, B. Naafs**
Bullous pemphigoid and membranous glomerulopathy in a child
J Pediatr, 1973, 83: 466-470
- [235] **A. R . Ahmed, J. C Maize, T. T. Provost**
Bullous pemphigoid: clinical and immunologic follow-up after successful therapy
Arch Dermatol, 1977, 84:517-534
- [236] **R. C . R Ratnavel, A. J. Shanks, J. W. Grant, p. G. Norris**
Juvenile pemphigoid nodularis
Br J Dermatol, 1994, 130:125-135

- [237] **M. M Rosenbaum, N. B. Estrly, M. J. Greenwald, C. R. Gerson**
Cicatricial pemphigoid in a 6-year-old child: report of a case and review of the literature
Pediatr Dermatol, 1984, 2: 13-22
- [238] **A. M. Farrell, G. Kortschig, K. L. Dalzeil**
Childhood vulval pemphigoid: a clinical and immunopathological study of five patients
Br J Dermatol, 1999, 140:308-312
- [239] **S. Wananukul, P. Pongprasir**
Childhood pemphigus
Int J Dermatol, 1999, 38:29-35
- [240] **B. Bjarnason, C. Skoglund, E. Flosadottir**
Childhood pemphigus vulgaris treated with dapsone: a case report
Pediatric Dermatology, 1998, 15:381-383
- [241] **A. R. Ahmed, B. S. Kurgis, R. S. Rogers**
Cicatricial pemphigoid
J AM A cad Dermatol, 1991, 24:987-1001
- [242] **D. Bonvalet, M. Janier, B. Flageul, P. Chemaly, C. Delestaing, J. Civatte**
Pemphigus de l'enfant
Ann Dermatol Venereol, 1990, 117 :819-821

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

سنة: 2013

أطروحة رقم: 152

الجلادات المناعية الذاتية عند الطفل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: يسرى الخضاري

المزودة في: 10 نونبر 1987 بوزان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الجلادات الفعالية المناعية الذاتية – طفل – المسببات –
المظاهر السريرية – العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلا

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابوريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: فاطمة منصوري

أستاذة في علم التشريح الدقيق

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة