



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



Année: 2020

Thèse N°: 199

# DERMATITE HERPETIFORME CHEZ L'ENFANT ET APPORT DE L'IMMUNOFLUORESCENCE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

**Madame Sara BOUDEBZA**

*Née le 8 Mai 1995 à SALE*

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine*

**Mots Clés :** Dermatite herpétiforme; Enfant; Immunofluorescence

Membres du Jury :

**Monsieur Abdelali BENTAHILA**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Fatima JABOURIK**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Saida TELLAL**

Professeur de Biochimie

**Monsieur Yassine SEKHSOKH**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Mimoun ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

---

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

---

سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى  
عَلَيْهِ  
وآلِهِ  
وَأَسَلَّمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantes</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

\* Enseignants Militaires

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

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

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne - Doyen de la FMPR  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie - Obstétrique  
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO  
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif Chirurgie Générale  
Pr. BENSOU DA Yahia Pharmacie galénique  
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie  
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers  
Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie  
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie  
Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie  
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat  
Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique,

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Pr. BENSOU DA Adil Anesthésie Réanimation  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza Gastro-Entérologie  
Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie  
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie  
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie  
Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale  
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine Radiothérapie  
Pr. BEN RAIS Nozha Biophysique  
Pr. CAOUI Malika Biophysique  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA  
Pr. EL AMRANI Sabah Gynécologie Obstétrique

\* Enseignants Militaires

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

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

#### Mars 1994

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

Urologie Inspecteur du SSM  
Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

#### Mars 1995

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

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

#### Décembre 1996

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

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

#### Novembre 1997

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

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

#### Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

\* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

#### Janvier 2000

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

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

#### Novembre 2000

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

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

#### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouada  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina  
Chirurgie Thoracique

\* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

#### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdelouhab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

#### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid

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

\* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

#### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Avachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laïla  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L.  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie

\* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

#### Octobre 2007

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

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

#### Mars 2009

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

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

\* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamy  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

#### Octobre 2010

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

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

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

\* Enseignants Militaires

### Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Pr. ABOUELALAA Khalil \*

Pr. BENCHEBBA Driss \*

Pr. DRISSI Mohamed \*

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane \*

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Pr. RAISSOUNI Maha \*

Chirurgie pédiatrique

Anesthésie Réanimation

Traumatologie-orthopédie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Cardiologie

### Février 2013

Pr. AHID Samir

Pr. AIT EL CADI Mina

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Pr. AMOR Mourad

Pr. AWAB Almahdi

Pr. BELAYACHI Jihane

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr. BENCHEKROUN Laila

Pr. BENKIRANE Souad

Pr. BENNANA Ahmed\*

Pr. BENSghIR Mustapha \*

Pr. BENYAHIA Mohammed \*

Pr. BOUATIA Mustapha

Pr. BOUABID Ahmed Salim\*

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr. CHAIB Ali \*

Pr. DENDANE Tarek

Pr. DINI Nouzha \*

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pr. ELFATEMI Nizare

Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Pr. EL HARTI Jaouad

Pr. EL JAoudI Rachid \*

Pr. EL KABABRI Maria

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pr. EL KHLOUFI Samir

Pr. EL KORAICHI Alae

Pr. EN-NOUALI Hassane \*

Pr. ERRGUIG Laila

Pr. FIKRI Meryem

Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

\* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed \*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houada  
 Pr. OKABLI Mohamed \*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim \*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua \*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan \*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali \*

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

#### AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

#### MARS 2014

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

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

\* Enseignants Militaires

#### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham *	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. DOBLALI Taoufik	Microbiologie
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

#### **JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

#### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

\* Enseignants Militaires

## NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaïb *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaïb *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

\* Enseignants Militaires

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

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

*Mise à jour le 11/06/2020*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

\* *Enseignants Militaires*



# *Dédicaces*



**A Mes très chers parents**

**Mohammed Boudebza ,Latifa Iberkdichen,**

**Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte.**

**Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.**

**Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.**

**Vous m'avez apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin.**

**Vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.**

**Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.**

**A travers ce travail, je vous remercie et prie dieu le tout puissant qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie que je puisse vous combler à mon tour.**

**Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que vous avez déployé pour mon éducation.**

**Je t'aime papa, je t'aime maman.**

**Sans vous je ne suis rien. Je vous dois tout.**

***A la mémoire de ma très chère grand- mère***

*J'aurais tant aimé que tu sois parmi nous en ce jour mémorable.*

*Que la clémence de dieu règne sur toi et que sa miséricorde apaise ton  
âme.*

*Tu nous manque tellement.....*

***A mes grands-parents***

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

*Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.*

***A la mémoire de mon grand père***

*J'aurais bien voulu que tu sois parmi nous en ce jour mémorable.*

*Que la miséricorde du Dieu apaise ton âme.*

***A Mes chères et adorables sœurs :***

***Nada la plus belle, la douce au cœur si grand,***

***Salma la prunelle de mes yeux***

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

*Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie. Je vous aime si fort .*

***A tous les membres de ma grande famille :***

Mes tante **Malika, Khadija, Nadia, Fatima, Zoubida** et mes

oncles :**Youssef, Mourad , Mohammed, Brahim, Khalid**

mes cousines et cousins :**Othmane, Manal, Omaima, Rim, Bakr, Maha,**

**Lina, Yasmine, et Rania,**

*merci pour votre support, et votre soutien , merci pour les bons moments qu'on a passé et qu'on passera ensembles , je vous aime.*

**A tous mes amis et camarades de promotion**

**Hicham.ElBaydary** : depuis toujours tu as été l'ami exemple, merci pour ton soutien. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs des moments passés je te dédie mon travail et je te souhaite une vie pleine de succès et du bonheur.

**Sara.Moujtahid, Marwa.Bouhya** : mes belles amies, au grand cœur, je ne peux trouver les mots juste pour exprimer mon affection, vous êtes pour moi des sœurs, sur qui je peux compter, et avec qui je peux partager tout mes secrets, je vous aime.

**reda.Bouhedane, anass.Bouabdellah, marwane.Bouras, mouad.Almoudni, yassine.Elkadiri, Boutaina.Alami, Imane.Ghiat, Badr Atifi**

**A tous ceux que j'ai omis d'écrire leurs noms.**

Merci de rendre ces années plus faciles et formidables je vous aime, je n'oublierai jamais les moments qu'on a partagé ensemble,

**Que notre amitié demeure pour toujours.**

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



# ***Remerciements***



***A notre maître et Présidente de thèse***

***MR A.BENTAHILABDELALI***

***Chef de service en pédiatrie-RABAT***

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.*

**A notre maître et rapporteur de thèse**

**FATIMA JABOUIRIK**

**Professeur a la faculte de medecine et de pharmacie de rabat pédiatre-  
hopital d'enfant - Rabat.**

*Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités  
humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des  
étudiants nous inspirent une grande admiration et un profond respect.*

*Veillez trouver ici, chere maître, le témoignage de notre grande  
gratitude.*

***A notre maître juge de thèse***

***Madame SAIDA TELLAL***

***Professeur à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat- laboratoire  
de biochimie – hopitale d'enfant Rabat.***

***Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en  
acceptant de siéger dans notre jury.***

***Veillez accepter, maître, notre sincère estime et notre profond respect.***

**A notre maître juge de thèse**

**ZOUHDI MIMOUN**

**Professeur à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat- chef de  
service de laboratoire de biologie- CHU Ibn Sina Rabat.**

***Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.***

***Vous nous avez reçu avec beaucoup d'amabilité, nous en sommes très  
touchés.***

***Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre reconnaissance et de  
nos sincères remerciements.***

**A notre maître juge de thèse**

**SAKHSOUKH YASSINE**

**Professeur à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat en  
microbiologie -hôpital Med V Rabat.**

**Nous sommes très émus par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté  
de juger notre travail.**

**Nous sommes très honorés par votre présence parmi notre jury de thèse.**

**Trouvez ici, cher maître, le témoignage de notre gratitude et nos  
respectueux sentiments.**



***Liste des abréviations***



## Liste des abréviations

<b>Anti TG 3</b>	: Anti transglutaminase 3.
<b>BMP</b>	: Bone morphogenetic protein : protéine morphogénétique osseuse.
<b>BMZ</b>	: Basement membrane zone : zone de membrane basale.
<b>CMH</b>	: Complexe majeur d'histocompatibilité.
<b>DH</b>	: Dermatite herpétiforme.
<b>e TG</b>	: Transglutaminase épidermique.
<b>ELISA</b>	: Enzyme-linked immunosorbent assay : dosage d'immuno absorption par enzyme liée.
<b>EmA</b>	: Anticorps anti emdomysium.
<b>ESB</b>	: Encéphalopathie spongiforme bovine.
<b>FGF</b>	: Fibroblast growth factor : facteur de croissance des fibroblastes.
<b>GFP</b>	: Green fluorescent protein : protéine fluorescente verte.
<b>GM-CSF</b>	: Granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor : facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages.
<b>GnRh</b>	: Gonadotrophine.
<b>HGF</b>	: Hepatocyte growth factor : facteur de croissance des hépatocytes.
<b>HLA</b>	: Human leukocyte antigen : complexe majeur d'histocompatibilité.
<b>ICAM1</b>	: Intercellular adhesion molecule : molécule d'adhésion intercellulaire.
<b>IFD</b>	: Immunofluorescence directe.
<b>IFD</b>	: Immunofluorescence directe.
<b>IFN- g</b>	: Interferon gamma : interféron gamma.

<b>IGF</b>	: Insuline-like growth factor : facteur de croissance de type insuline.
<b>MC</b>	: Maladie cœliaque.
<b>MEC</b>	: Matrice extracellulaire.
<b>NCGS</b>	: Non-celiac gluten sensitivity : sensibilité non cœliaque au gluten.
<b>RSG</b>	: Régime sans gluten.
<b>SKP</b>	: Skin derived precursors : cellules précurseurs dérivées de la peau.
<b>SNC</b>	: Système nerveux central.
<b>t TG</b>	: Transglutaminase tissulaire.
<b>TGF-B1</b>	: Transforming growth factor beta 1 : transformateur du facteur de croissance de beta1.
<b>UV</b>	: Ultra violet.
<b>VEGF</b>	: Vascular endothelial growth factor : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.
<b>VHB</b>	: Virus d'hépatite B.
<b>VHC</b>	: Virus d'hépatite C.



***Liste des illustrations***



## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Sir George Gabriel Stokes .....	5
<b>Figure 2</b> : image montrant la fluorine, à gauche : la fluorine sans lumière, à droite : la fluorine sous lumière .....	6
<b>Figure 3</b> : Osamu Shimomura, Martin Chalfie et Roger Y. Tsien .....	7
<b>Figure 4</b> : Micrographie électronique à balayage des 85-110 jours (estimation âge de gestation) embryon humain. Le projet de globulaire unique des cellules péri dermiques.....	14
<b>Figure 5</b> : Micrographie électronique de l'épiderme sur toute son épaisseur à partir du dos d'un fœtus humain de 14 semaines.....	16
<b>Figure 6</b> : coupe schématique montrant les différents constituants de la peau..	23
<b>Figure 7</b> : coupe montrant les différentes couches de l'épiderme .....	25
<b>Figure 8 et 9</b> : coupes montrant les différentes étapes de différenciation des kératinocytes. ....	28
<b>Figure 10</b> : montrant les différents constituants du mélanocyte .....	29
<b>Figure 11</b> : coupe histologique montrant les différentes couches de la peau (épiderme, derme papillaire ou superficiel et derme réticulaire ou profond et l'hypoderme) .....	32
<b>Figure 12</b> : montrant les différents types des glandes cutanées (eccrines, apocrines et sébacées) .....	37
<b>Figure 13</b> : montrant le cycle du poil .....	38
<b>Figure 14</b> : coupe latérale de l'ongle montrant ces différents constituants .....	39

<b>Figure 15</b> : Pathogenèse de la dermatite herpétiforme .....	50
<b>Figure 16</b> : images montrant la localisation bilatérale des lésions de la dermatite herpétiforme au niveau des coudes. ....	69
<b>Figure 17</b> : localisation des lésions de la dermatite herpétiforme au niveau des fesses chez l'enfant .....	69
<b>Figure 18</b> : dermatite herpétiforme : vésicule et gonflement dans les mains ...	70
<b>Figure 19</b> : schéma montrant une biopsie cutanée à l'aide d'un Bistouri circulaire .....	74
<b>Figure 20</b> : Histologie cutanée d'une dermatite herpétiforme à faible grossissement .....	75
<b>Figure 21</b> : histologie cutanée d'une dermatite herpétiforme à fort grossissement .....	76
<b>Figure 22</b> : principes des réactions d'immunofluorescence .....	78
<b>Figure 23</b> : Immunofluorescence directe de spécimens de peau périlésionnelle provenant de patients atteints de dermatite herpétiforme (DH). Montrant des dépôts d'IgA granulaires aux extrémités papillaires du derme (grossissement 400×).....	86
<b>Figure 24</b> : Depots d'IgA granulaire dans la jonction dermo- epidermique .....	91
<b>Figure 25</b> : Dépôts d'IgA1 micro granulaires et fibrillaires au niveau des papilles dermiques chez un jeune adolescent atteint de dermatite herpétiforme	92
<b>Figure 26</b> : Dépôts granulaires d'IgM dans La jonction dermo-épidermique et dans les fibres du derme papillaire. ....	93

<b>Figure 27</b> : Dépôts granulaires de C'3 au niveau du derme-épiderme et dans les fibres du derme papillaire. ....	94
<b>Figure 28</b> : dépôts granulaires du fibrinogène au niveau du derme à la jonction épidermique et aux parois des vaisseaux. ....	95
<b>Figure 29</b> : Dépôts granulaires d'IgA au niveau De la jonction dermo épidermique et des parois des vaisseaux du derme papillaire.....	97
<b>Figure 30</b> : Dépôts d'IgA granulaires dans les fibres élastiques .....	98
<b>Figure 31</b> : Dépôts d'IgA granulaires dans le muscle arrecteur du poil .....	98
<b>Figure 32</b> : Dépôts d'IgA granulaires dans les fibres autour d'un follicule de pileux .....	99
<b>Figure 33</b> : Dépôts d'IgA granulaires autour d'une glande sudoripare et autour des canaux sudoripares.....	99
<b>Figure 34</b> : image montrant les différents stades de l'atrophie villositaire selon Marsh. ....	106
<b>Figure 35</b> : montrant des nodules scabieux (lésion de la gale) chez l'enfant ...	109
<b>Figure 36</b> : lésions d'eczéma atopique chez l'enfant .....	110
<b>Figure 37</b> : lésions de prurigo chez l'enfant .....	111

## Liste des tableaux

<b>Tableau I:</b> résume la chronologie des événements au cours du développement	12
<b>Tableau II :</b> principe des épreuves de contrôle pour les réactions d'immunofluorescence. ....	81
<b>Tableau III :</b> SITES DE BIOPSIE DE PEAU .....	89
<b>Tableau IV:</b> Emplacement des immunoréactifs dans différentes structures de peau.....	90
<b>Tableau V :</b> montrant les cinq stades histologique dans la classification révisée de Marsh .....	106



# ***Sommaire***



<b>Introduction</b> .....	1
<b>I. Historique</b> .....	5
1. Historique sur l’immunofluorescence .....	5
2. historique sur la dermatite herpétiforme.....	7
<b>II. Rappels</b> .....	10
1. Rappels embryologiques.....	10
1.1. Introduction.....	10
1.2. Origines de la peau.....	11
1.3. Epiderme .....	13
1.4. Les follicules pileux et les glandes apocrines.....	17
1.5. Les glandes sébacées .....	19
1.6. Les glandes eccrines .....	19
1.7. Les ongles .....	20
1.8. Les mélanocytes .....	20
1.9. Les cellules de Langerhans .....	20
1.10. Les cellules de Merkel .....	20
1.11. Le derme .....	21
1.12. Jonction dermo-épidermique .....	22
2. Rappels histologique.....	22
2.1. Histologie de la peau .....	22

2.1.1. l'épiderme .....	23
a. les kératinocytes.....	24
b. Les mélanocytes .....	29
c. Les cellules de Langerhans .....	30
d. Les cellules de Merkel .....	30
2.1.2. Le derme .....	30
2.1.3. L'hypoderme.....	32
3. Les fonctions de la peau.....	33
3.1. Maintien de la température corporelle .....	33
3.2. Barrière de protection du milieu extérieure.....	33
3.3. Organe sensoriel.....	34
3.4. Organe immunitaire.....	35
3.5. Organe de vascularisation.....	35
3.6. Organe de synthèse de substances essentielles à notre organisme ....	35
3.7. Organe modulant la thymique.....	36
3.8. Organe de la relation sociale et de communication .....	36
4. Les annexes cutanées .....	36
4.1. Glandes cutanées .....	36
4.2. Phanères .....	38
a. Le poil.....	38
b. l'ongle.....	39
5. Rappels physiopathologiques.....	40

5.1. Histologie de la peau en dermatite herpétiforme.....	40
5.2. Formes associées .....	41
5.3. Immunopathologie .....	42
5.4. Pathogenèse.....	49
a. HLA-DQ2/DQ8 et le gluten sont requis pour l'apparition de la dermatite herpétiforme.....	50
b. Autres déclencheurs que le gluten impliqués dans la pathogenèse de la dermatite herpétiforme .....	53
c. La transglutaminase épidermique est le principal auto antigène de la dermatite herpétiforme.....	54
d. Pertinence pathogène des auto-anticorps IgA contre la transglutaminase épidermique.....	57
e. Réseau de cytokines dans la dermatite herpétiforme et mécanismes de formation d'ampoules .....	58
f. La pathogenèse du prurit dans la dermatite herpétiforme.....	61
<b>III. Epidémiologie (138).....</b>	<b>64</b>
<b>IV. Diagnostic.....</b>	<b>67</b>
1. Clinique .....	67
a. Cas atypiques de la dermatite herpétiforme .....	70
2. Examen clinique .....	71
2.1. Examen dermatologique .....	71
2.2. Examen somatique .....	72
3. Examens complémentaires.....	72

3.1. Biopsie cutanée .....	72
3.1.1. Sites à biopsier .....	73
3.1.2. Déroulement.....	73
3.1.3. Précautions .....	74
3.1.4. Résultats histopathologies .....	75
3.1.5. Rôle de la biopsie cutanée : les dépôts d'IgA sont-ils toujours pathognomoniques de la dermatite herpétiforme ? .....	77
3.2. Immunofluorescence .....	77
3.2.1. Principes et techniques .....	77
a. Méthode directe .....	79
b. Méthode dite de Sandwich.....	79
c. Méthode indirecte .....	79
d. Méthode fondée sur la fixation du complément .....	80
3.2.2. Précautions technique.....	80
<b>V. Apport de l'immunofluorescence dans la dermatite herpétiforme: résultats .....</b>	<b>84</b>
<b>VI. Diagnostic différentiel .....</b>	<b>108</b>
1. La gale.....	108
2. Eczéma atopique.....	109
3. Prurigo strophulus .....	110
4. La dermatose à IgA linéaire .....	111
<b>VII. Evolution, complication .....</b>	<b>114</b>

<b>VIII. Traitement</b> .....	117
1. Dapsone (Disulone) .....	117
1.1. Mode d'action .....	117
1.2. Indications en dermatologie.....	118
1.3. Effets secondaires et indésirables .....	118
1.4. Contre-indications Absolues.....	118
1.5. Contre indications Relatives .....	118
1.6. Surdosage.....	119
1.7. Traitement d'un surdosage .....	119
1.8. Interactions médicamenteuses .....	119
1.9. Pharmacocinétique .....	119
1.10. Bilan initial.....	119
1.11. Surveillance biologique .....	119
2. Régime sans gluten.....	120
3. Evolution sous traitement .....	121
<b>IX. Conclusion</b> .....	123
<b>X. Résumé</b> .....	126
<b>XI. Bibliographie</b> .....	130



# ***Introduction***



*La dermatite herpétiforme* ou *maladie de Duhring-Brocq* est une dermatose bulleuse auto immune rare , consistant en une atteinte cutanée sous forme de papules vésiculaires siégeant de préférence à la face d'extension des membres et fréquemment associée avec une atteinte de l'intestin grêle à type d'atrophie villositaire ou se limitant à des changements minimes de la muqueuse, et une infiltration lymphocytaire.

La dermatite herpétiforme est la manifestation cutanée la plus commune et spécifique de la maladie cœliaque. Elle est liée à des anticorps IgA anti-transglutaminase épidermique.

La dermatite herpétiforme touche d'abord l'adulte jeune mais aussi rarement l'enfant avec une discrète prédominance masculine, et le diagnostic est basé sur la clinique et sur l'apport de l'immunofluorescence direct sur les biopsies cutanées des lésions.

*L'immunofluorescence* est une technique d'immunomarquage, qui utilise des anticorps ainsi que des fluorochromes. L'immunofluorescence permet de révéler une protéine spécifique directement dans la cellule, par émission de fluorescence. Elle permet donc de déterminer non seulement la présence, ou l'absence d'une protéine, mais aussi sa localisation dans la cellule, ou le tissu analysé.les fluorochromes sont les colorants utilisés.

Il existe plusieurs types de l'immunofluorescence dont deux principaux : directe, et indirecte, et elle peut être utilisée aussi bien pour avoir un diagnostic, pour des innovations et pour des recherches scientifiques.

Notre étude a pour but de préciser l'apport de l'immunofluorescence dans la dermatite herpétiforme chez l'enfant, les axes à traiter sont :

- Historique sur l'immunofluorescence et la dermatite herpétiforme
- Rappel embryologique et histologique sur la peau
- Rappel physiopathologique sur la dermatite herpétiforme
- Epidémiologie
- Diagnostique de la maladie et les données de l'immunofluorescence direct
- Traitement de la maladie.



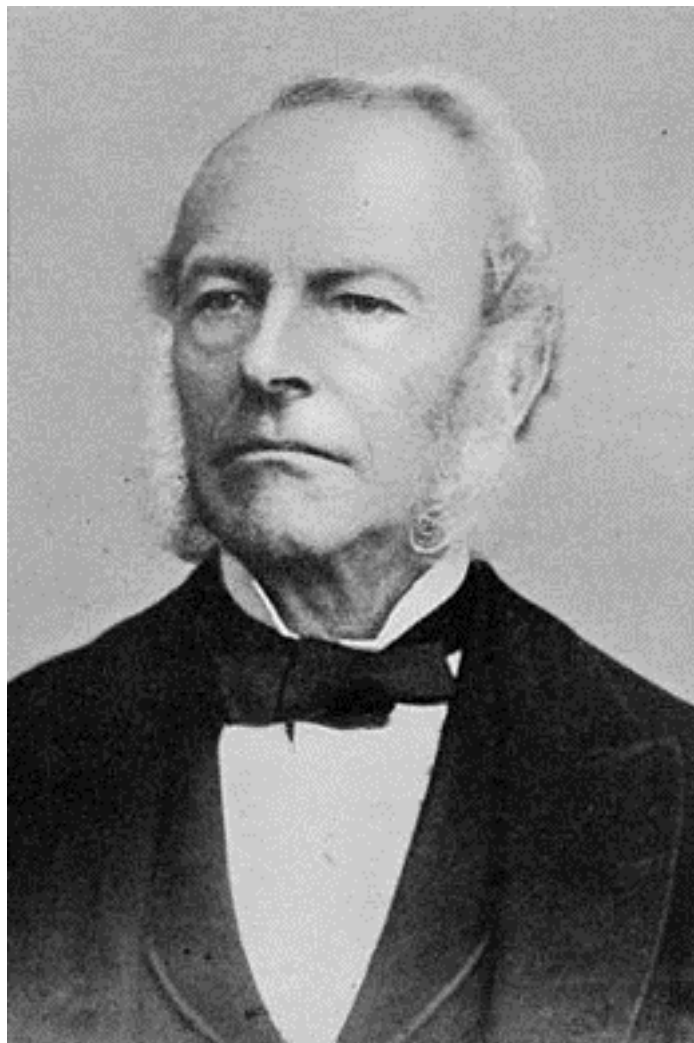
# ***Historique***



## I. Historique

### 1. Historique sur l'immunofluorescence

Le phénomène de fluorescence fut découvert au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle par le scientifique anglais Sir *George Gabriel Stokes* (13 août 1819 - 1er février 1903), 1er baronnet, est un mathématicien et physicien britannique né en Irlande. Ses contributions majeures concernent la mécanique des fluides, l'optique et la géodésie.



**Figure 1 : Sir *George Gabriel Stokes* (2)**

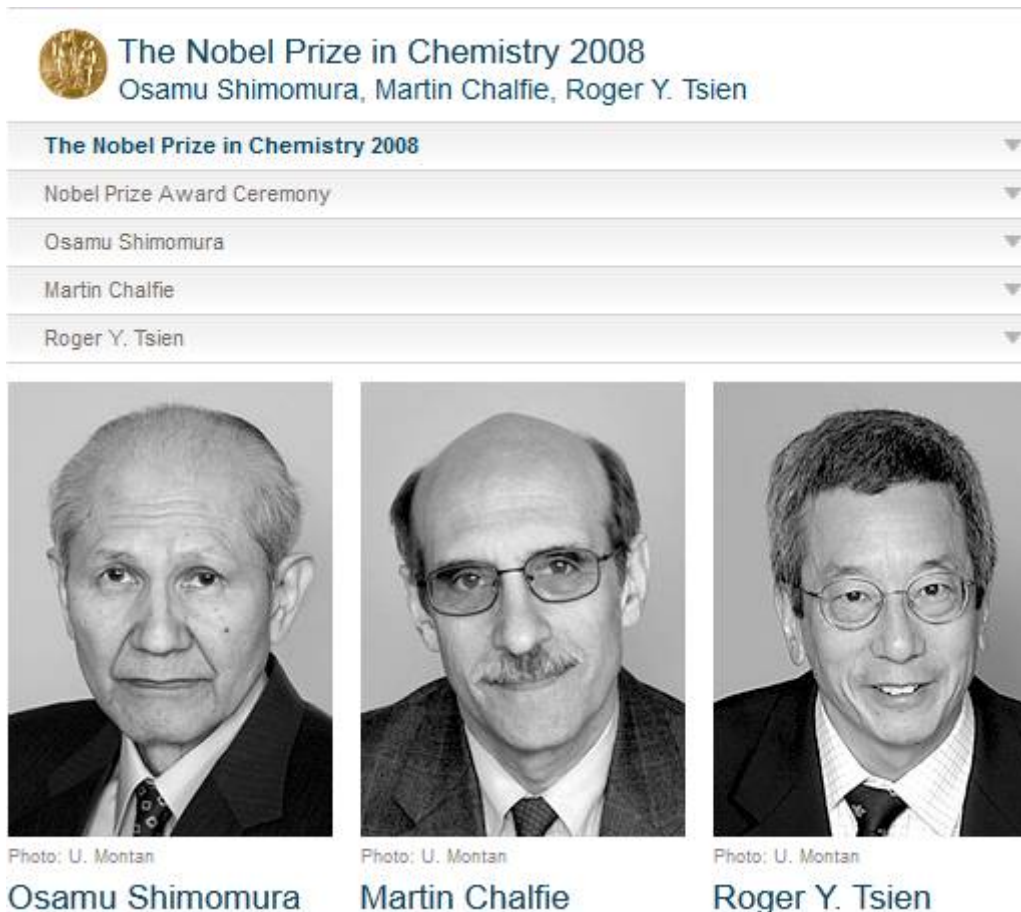
Il fut le premier à observer que la *fluorine*, un minéral, devient fluorescente lorsqu'elle est exposée à des rayons ultraviolets, et il lui donna le nom de "fluorescence".



**Figure 2 : image montrant la fluorine, à gauche : la fluorine sans lumière, à droite : la fluorine sous lumière (3)**

Coons, en 1941, a décrit un procédé permettant, par conjugaison des anticorps avec un colorant fluorescent, de rendre visibles des complexes immuns en microscopie ultraviolette. En effet, cette fixation d'un corps fluorescent sur les immunoglobulines n'altère pas leurs propriétés immunologiques et notamment leur pouvoir d'union spécifique avec l'antigène. (4)

Les premières protéines fluorescentes (semblables aux fluorochromes utilisés en immunofluorescence) furent découvertes bien plus tard, avec le *GFP* (*Green Fluorescent Protein*), dans les années 1960, par *Osamu Shimomura, Martin Chalfie et Roger Y. Tsien*. Issue d'une méduse (*Aequorea victoria*), la découverte de cette protéine leur valu le prix Nobel de chimie en 2008. De nos jours, de nombreux fluorochromes utilisés en immunofluorescence sont des dérivés de la GFP.



**Figure 3 : *Osamu Shimomura, Martin Chalfie et Roger Y. Tsien (5)***

## **2. historique sur la dermatite herpétiforme**

Le 1er mai 1884 Louis Adolphus Duhring présentait devant l'Association médicale Américaine l'observation d'une maladie dont il disait avoir vu les premiers cas en 1871(7). Quelques semaines plus tard, Duhring publiait l'acte de naissance de cette affection selon lui non encore décrite : « Je propose de désigner sous le nom de dermatite herpétiforme quelques cas d'une maladie que j'ai observée à plusieurs reprises. Jusqu'à présent cette maladie est restée innommée ou a été considérée comme une forme particulière d'eczéma,

d'herpès ou de pemphigus [...] Je me suis efforcé de montrer l'existence d'une maladie particulière, bien définie, rare, grave, de nature herpétique, caractérisée par des perturbations systémiques et une grande diversité de lésions élémentaires, un prurit sévère, des sensations de brûlures et par des poussées successives. Les principales lésions rencontrées sont des plaques érythémateuses, des papules, vésicules, bulles, pustules qui peuvent survenir isolément ou ensemble. Il s'agit d'une maladie remarquablement protéiforme. » Il insistait sur le qualificatif herpétiforme « suffisamment compréhensible et approprié pour souligner les différentes formes morphologiques de la maladie »(8) (trad G. Tilles). À la suite de cette publication initiale, Duhring réaffirma son point de vue de manière obstinée, publiant vingt articles sur le même sujet en un peu plus de dix ans (de 1884 à 1897) avant de donner en 1898 une description aboutie de la dermatite herpétiforme (DH) illustrée de quelques photographies.



# ***Rappels***



## II. Rappels

### 1. Rappels embryologiques

#### 1.1. Introduction

*La peau* est un organe à multiples facettes. C'est un organe frontière essentiel à la protection du corps face aux agressions de l'environnement, c'est un organe de contact sensoriel et d'échanges thermiques, hydriques, essentiels au maintien de l'homéostasie. Il participe à la communication sociale, c'est un organe miroir au niveau duquel se manifestent non seulement la plupart des maladies internes, mais également les réactions aux modifications de l'environnement et, en particulier, les émotions.

La peau est un des organes les plus volumineux de l'organisme : sa surface chez l'adulte est comprise entre 1,5 et 2 mètres carrés. Son poids total se situe entre 2 et 3 kilogrammes. Son épaisseur est très variable : de 0,5 millimètre au niveau des paupières, à 4 ou 5 millimètres en haut du dos.

L'organe peau est fait de la réunion de trois tissus principaux : en surface l'épiderme, d'une épaisseur de 100 micromètres environ, en dessous le derme, d'épaisseur très variable selon les régions du corps, puis l'hypoderme, riche en graisse. Parcourant le derme, de très nombreux capillaires sanguins qui assurent la nutrition cutanée et participent au contrôle de la température du corps : on compte 1 mètre de capillaires par centimètre carré de peau.

La peau informe en permanence le cerveau grâce à de nombreux capteurs spécialisés responsables de la perception de la température, de la pression, du toucher ou à l'origine des démangeaisons. Ces capteurs se trouvent surtout au niveau du derme superficiel, mais des terminaisons nerveuses se prolongent, à

travers l'épiderme, jusqu'à la surface de la peau. La densité de ces capteurs est très variable et passe de 5 à 10 capteurs par centimètre carré jusqu'à 2 000 capteurs par centimètre carré au niveau des doigts, région du corps où le toucher est particulièrement sensible.

## **1.2. Origines de la peau**

La peau naît de la juxtaposition de deux éléments embryologiques majeurs : l'épiderme prospectif, qui provient d'une surface de la gastrula précoce, et le mésoderme potentiel, qui est mis en contact avec la surface interne de l'épiderme pendant la gastrulation (11,12). Le mésoderme ne fournit pas seulement au derme mais il est essentiel pour induire la différenciation des structures épidermiques, comme le follicule pileux chez les mammifères (13).

En effet, l'influence du derme est essentielle pour l'entretien de l'épiderme adulte (14).

La crête neurale apporte également une contribution importante à la peau, à savoir les cellules pigmentaires, bien que leur masse est petite.

**Tableau I: résumé la chronologie des événements au cours du développement**

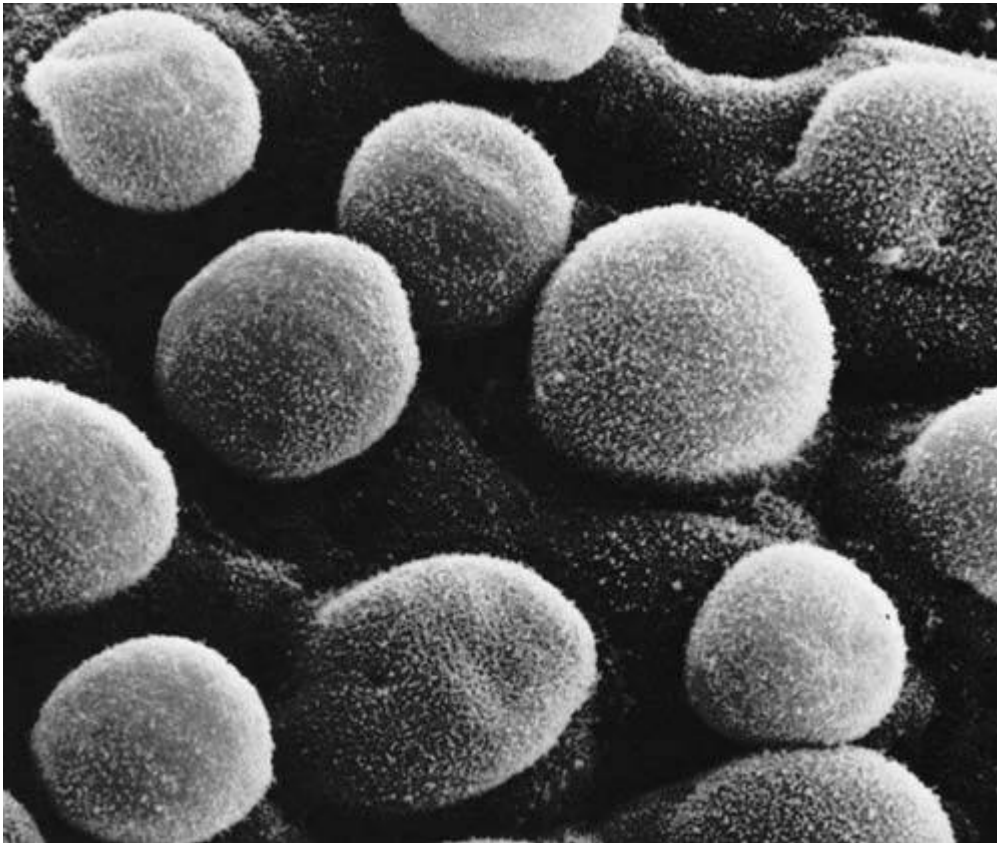
	Mois (gestation)					
	1	2	3	4	5	6
Pince à cheveux				+		
Cheveux exposés					+	
Ongle				+		
Glande sébacée					+	
Glande apocrine						+
Glande Eccrine						+
Kératinisation folliculaire					+	
Kératinisation inter-folliculaire						+
Mélanocytes - Non-fonctionnel - Actif			+	+		
Cellules de Langerhans				+		
Les cellules de Merkel				+		

### 1.3. Epiderme

Le développement de l'épiderme (et de ses annexes) repose sur des signaux d'initiation spécifiques. Bien que complexe, Les événements critiques semblent être régis par l'interaction opposée entre les voies de signalisation Notch et Wnt (liées aux wingles), avec  $\beta$ -catenin, Lef1 et le peptide Notch tous ayant des rôles clés (15). Les signaux du hérisson sonique et les protéines morphogénétiques osseuses (BMP) sont importants dans l'embryogenèse précoce, notamment pour déterminer si les cellules ont un destin ectodermique ou neural.

Plus précisément, la signalisation BMP favorise le développement ectodermique, tandis que le hérisson sonique favorise le tube neural et le développement du système nerveux central (SNC) (16). Ainsi, une interaction complexe entre ces deux composantes, et des signaux des facteurs de croissance des fibroblastes (FGF) et des mécanismes de contrôle réglementaire supplémentaires de la Wnt de l'épiderme, soulignent les stades préliminaires de développement.

Vers la troisième semaine de la vie fœtale, l'épiderme ne se compose plus que d'une seule couche d'éléments indifférenciés, des cellules remplies de glycogène (17). Chez un fœtus de 4 à 6 semaines (18), on peut distinguer deux couches de cellules, le périoderme ou couche épitrichienne et une couche germinative. Le périoderme (17) est une structure purement embryonnaire, qui est propre aux primates : elle est finalement perdue in utero, car l'épiderme véritable se kératinise en dessous. Entre 8 et 11 semaines (longueur de la couronne à la croupe 26-50 mm), une couche intermédiaire commence à se former. Le glycogène est abondant dans toutes les couches, et quelques projections microvilleuses se produisent à la surface du périoderme. Les cellules de surface, comme vues par le microscope électronique à balayage, sont plates et polygonales (19).



**Figure 4: Micrographie électronique à balayage des 85-110 jours (estimation âge de gestation) embryon humain. Le projet de globulaire unique des cellules péri dermiques.**

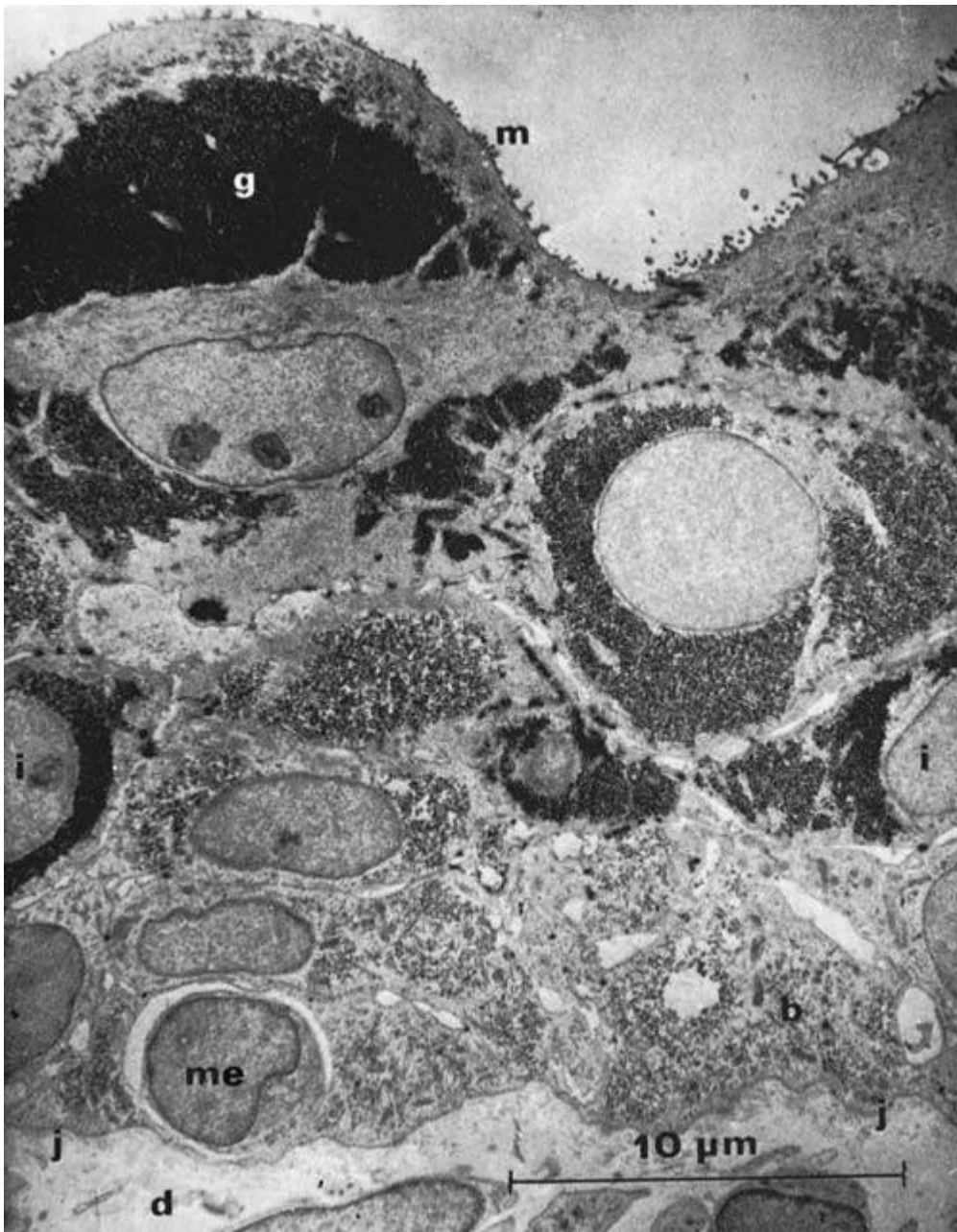
À 12-16 semaines (longueur de la couronne à la croupe 69-102 mm), il existe une ou plusieurs couches intermédiaires. Ces cellules contiennent des mitochondries, des complexes de Golgi et quelques tonofilaments, ainsi qu'un glycogène abondant à l'intérieur et à l'extérieur et entre les cellules. Les microvillosités deviennent beaucoup plus nombreuses.

A partir de ce stade, les bulles en forme de dôme commencent à partir des centres des cellules du périoderme.

Au début, les bulbes sont simples, mais plus tard, leur surface devient capitonnée et repliée. Entre 16 et 26 ans semaines, les couches intermédiaires augmentent en nombre, et de 21 semaines Les granules de kératohyaline apparaissent dans la couche supérieure. Les élévations du périoderme sont rejetées dans le liquide amniotique, et à 24 semaines les cellules du périoderme commencent à se séparer de l'embryon. Avec le hangar lanugo, le sébum et d'autres matériaux, ils forment le vernix caseosa.

Les protéines hémidesmosomales et desmosomales sont déjà démontrable dans les kératinocytes basaux à 10 semaines. Au 14 semaines, les kératines basales sont exprimées par les cellules basales et les kératines de différenciation de la peau sont exprimées par des cellules de la couche intermédiaire. La filaggrine, la protéine du granulé est détectable pour la première fois à 15 semaines.

Le périoderme ne peut être qu'un investissement protecteur pour le fœtus avant la kératinisation de l'épiderme. D'autre part, des caractéristiques telles que l'abondance de microvillosités, les saillies, les vésicules à membrane coagulée et lisse et l'augmentation de la taille des cellules, suggèrent qu'il peut avoir une importante fonction embryonnaire. Les microvillosités avec leur pelage "duveteux" de mucopolysaccharides sont similaires aux modifications de la bordure luminale de la cellule de la muqueuse intestinale. Toutes ces considérations qui précèdent suggèrent que le périoderme pourrait être concerné par l'absorption d'hydrates de carbone à partir du liquide amniotique (19).



**Figure 5 : Micrographie électronique de l'épiderme sur toute son épaisseur à partir du dos d'un fœtus humain de 14 semaines.**

#### **1.4. Les follicules pileux et les glandes apocrines**

Les premiers rudiments de la chevelure (20-22). Se produisent à environ 9 semaines dans les régions du sourcil, la lèvre supérieure et le menton. Ceci représente une première réponse aux premiers trois mésenchymes épithéliaux discrets des échanges qui orchestrent la formation des follicules pileux (23). Le premier signe d'un follicule pileux est l'encombrement des noyaux dans la couche basale de l'épiderme, le cheveu dit primitif stade germinatif ou pré germinatif. Cela se produit en réponse à un message primaire provenant du mésenchyme sous-jacent. Le pré germe passe rapidement au stade de germe du cheveu, les cellules basales deviennent hautes ; les noyaux s'allongent et la structure commence à se développer vers le bas dans le derme. En même temps, les cellules mésenchymateuses et les fibroblastes augmentent en nombre pour former le rudiment de la papille pileuse en dessous du germe du cheveu.

Ces événements sont médiatisés par une seconde série de signaux provenant des cellules épithéliales en expansion. Cette étape, on l'appelle la pince à cheveux. Les cellules extérieures de la pince à cheveux sont disposées radialement par rapport à l'axe long, et sont en forme de colonne, ceux de la matrice d'avancement finissent par être remarquablement grands et étroits. Comme le germe se développe, elle croît obliquement vers le bas, et l'extrémité qui avance devient bulbeuse, enveloppant progressivement la papille mésodermique. La prolifération et la différenciation sont renforcées par une troisième série de signaux émanant des papilles dermiques. À ce stade de la pilosité bulbeuse, deux des gonflements épithéliaux apparaissent sur la paroi postérieure du follicule. Le plus bas est le renflement auquel le muscle Arrecteur s'attache, et la partie supérieure est le rudiment de la glande sébacée.

Dans de nombreux follicules, un troisième bourgeon plus tard apparaît au-dessus de la glande sébacée ; c'est le rudiment de la glande apocrine. De tels rudiments se développent dans un grand nombre de follicules, dont certains sur le cuir chevelu, visage, la poitrine, l'abdomen, le dos et les jambes, ainsi que dans l'aisselle, pubis, méat auditif externe, paupières, zone circumanaire, région de l'aréole du sein, petites lèvres, prépuce et scrotum, où ils survivent chez l'adulte.

Au fur et à mesure que la cheville à cheveux bulbeuse pousse vers le bas et se différencie, les premières cellules de la gaine interne de la racine (IRS) commencent à se former au-dessus de la région de la matrice. La matrice continue à s'enfoncer plus profondément, et au-dessus de la gaine de la racine, Les cellules internes du follicule se développent vers le haut dans l'épiderme, pour former le canal capillaire.

Les différents indices mésenchymateux-épithéliaux impliquent plusieurs voies de signalisation, notamment Notch, Sonic hedgehog et Wnt, ainsi que des contributions des FGF et BMPs. On observe également des changements marqués dans certaines protéines d'adhésion cellulaire, notamment la E-cadhérine et la P-cadhérine (23).

Les follicules pileux sont disposés selon des motifs, généralement en groupes de trois. Il semble que les premiers follicules se développent en surface à des intervalles fixes compris entre 274 et 350  $\mu\text{m}$ . Au fur et à mesure que la peau se développe, ces premiers germes se séparent et de nouveaux rudiments se développent entre eux lorsqu'une distance critique, qui dépend de la région du corps, a été atteinte. Les follicules sont généralement présents dans des groupes de trois, avec les cheveux disposés en ligne droite et courte, plus ou moins transversales au grain ou à l'inclinaison des cheveux.

Il n'y a pas de destruction à grande échelle des follicules au cours du développement postnatal, mais seulement une diminution de la densité réelle, car la surface corporelle augmente ; aucun nouveau follicule ne se développe dans la peau d'un adulte.

### **1.5. Les glandes sébacées (24,25)**

Ce sont, au départ, de solides protubérances hémisphériques sur les surfaces postérieures des pinces à cheveux. Les cellules contiennent des quantités modérées de glycogène, mais bientôt les cellules du centre perdent cela, et deviennent plus grandes et mousseuse à mesure qu'elles accumulent des gouttelettes de lipides. Les glandes sébacées se différencient à 13-15 semaines, et sont alors grandes et fonctionnelles. Le sébum fait partie du verni caseosa. À la fin de la vie fœtale, les glandes sébacées sont bien développées et généralement de grande taille. Après la naissance, la taille est rapidement réduite, et elles s'élargissent pour devenir fonctionnelles encore une fois seulement après la puberté.

### **1.6. Les glandes eccrines (26,27)**

Elles commencent à se développer sur les paumes et la plante des pieds vers 3 mois, mais pas sur le reste du corps avant le cinquième mois. Dans les embryons de 12 semaines, les rudiments des glandes sudoripares eccrines sont d'abord identifiés comme étant des ondulations régulièrement espacées de la couche germinative. À 14-15 semaines, les pointes des rudiments de la glande sudoripare eccrine ont pénétré profondément dans le derme, et ont commencé à former les serpentins. Dans l'épiderme, des colonnes de cellules qui sont destinées à former les canaux sudoripares intra épidermiques sont reconnaissables. Chaque colonne est composée de deux couches cylindriques distinctes, comprenant deux cellules internes qui sont allongées et courbées de manière qu'elles embrassent le cylindre intérieur.

Le canal intra-épidermique semble se former par la coalescence de groupes de cavités intra cytoplasmiques formées dans deux cellules intérieures adjacentes. Dans le segment intradermique, d'autre part, le lumen semble se former par dissolution des plaques d'attachement desmosomiques entre les cellules qui composent le noyau interne du germe du conduit eccrine.

### **1.7. Les ongles (28,29)**

Les ongles commencent à se développer au cours du troisième mois. Chez les fœtus à 16-18 semaines (longueur de la couronne à la croupe 120-150 mm) les cellules kératinisantes des matrices dorsale et ventrale peuvent être distinguées.

### **1.8. Les mélanocytes (30)**

Les mélanocytes tirent leur origine de la crête neurale. On peut les identifier chez les premiers embryons humains, mais les éléments qui en découlent se perdent rapidement dans le mésenchyme, et les mélanocytes pigmentés ne peuvent pas être identifiées, même chez les fœtus à peau noire, avant 4-6 mois de la gestation. Cependant, les mélanocytes dopa-positifs peuvent être démontrés plus tôt.

### **1.9. Les cellules de Langerhans (30,31)**

Elles sont dérivées du monocyte-macrophage lignée histiocytaire et pénètrent dans l'épiderme à environ 12 semaines.

### **1.10. Les cellules de Merkel (32)**

Ceux-ci apparaissent dans la peau glabre du bout des doigts, de la lèvre, de la gencive et du lit des ongles, et dans plusieurs autres régions, autour 16 semaines.

### 1.11.Le derme

On croyait à une époque que les cellules mésenchymateuses formant le derme provenaient de la partie ventro latérale du somite, qui pour cette raison a été nommé le **dermatome**. Bien que certaines cellules puissent migrer du dermatome et participent à la formation de la peau, la plupart du derme est formé de cellules mésenchymateuses qui migrent à partir d'autres zones mésodermiques. Ces cellules mésenchymateuses donnent naissance à toute la gamme du sang et les cellules du tissu conjonctif, y compris les fibroblastes et les mastocytes du derme et les cellules graisseuses de l'hypoderme. Néanmoins, un nouveau type de cellules souches du derme, appelées cellules précurseurs dérivées de la peau (SKP), a été identifié (33). Ces cellules pouvant être converti en plusieurs types de cellules différentes in vitro (par exemple, neurones, cellules musculaires lisses ou adipocytes) et pourrait constituer une source très accessible de cellules souches autologues pluri potentielles.

Le derme embryonnaire est d'abord très cellulaire, et dans le deuxième mois, le derme et l'hypoderme ne se distinguent pas l'un de l'autre. Des composantes fibrillaires commencent à apparaître, et des paquets réguliers des fibres de collagène sont évidents à la fin du troisième mois. Plus tard, les couches papillaires et réticulaires deviennent distinctes et, au cinquième mois, les gaines du tissu conjonctif sont formées autour des follicules pileux. Les fibres élastiques sont d'abord détectables à 22 semaines (34). Sous le derme se trouve un tissu plus lâche caractérisé par des îles de graisse qui commencent à se former. Dans les embryons de 6 à 14 semaines, trois types de cellules ont été décrites dans le derme : des cellules en étoile, des macrophages phagocytaires et une cellule sécrétrice de granules, soit un mélanocyte ou un mastocyte (35).

De la 14 à la 21ème semaine, les fibroblastes sont nombreux et actives, et les cellules périnéales, les péricytes, Les mélanocytes, les cellules de Merkel et les mastocytes (36) peuvent être identifiés individuellement (35).

### **1.12. Jonction dermo-épidermique**

Une lamelle continue de la membrane basale devient évidente au cours du deuxième mois de gestation, et les hémidesmosomes apparaissent dans le troisième mois (37).

## **2. Rappels histologique**

### **2.1. Histologie de la peau**

La peau est une barrière entre le milieu extérieur et intérieur de notre corps, c'est un organe complexe dont le fonctionnement à deux finalités :

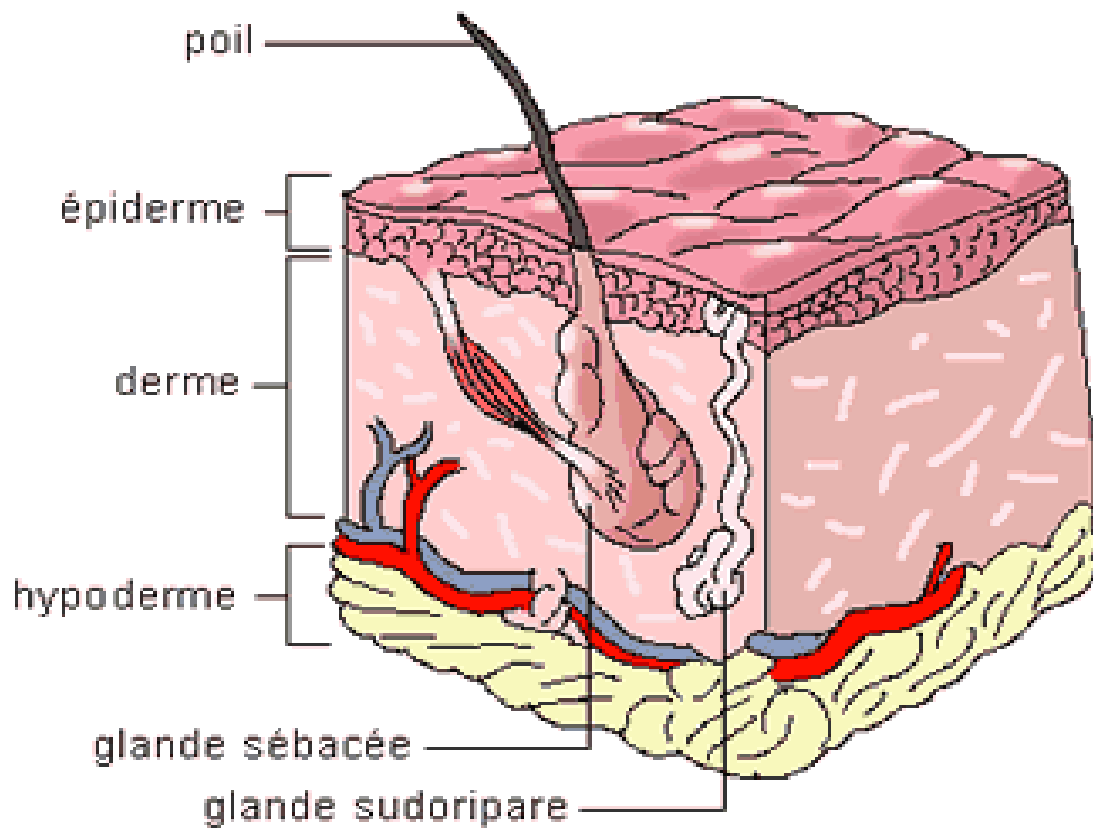
- La première: est d'assurer la communication entre notre propre organisme et le milieu environnant.
- La deuxième, est de protéger notre organisme des agressions extérieures.

Chez l'homme, elle est un des organes les plus importants du corps en regard de sa surface et de sa masse avec environ 2 m<sup>2</sup> pour 5 kilos de poids. Elle est constituée approximativement de 70% d'eau, de 27% de protéines, de 2% de lipides et d'environ 1% d'oligoéléments.

Sur le plan anatomique, la peau est constituée de 2 parties principales :

- la partie superficielle externe qui constitue l'épiderme.
- et une partie interne plus épaisse constituant le derme et l'hypoderme.

L'ensemble peau et phanères (ongles - poils) constitue le tégument.



**Figure 6 : coupe schématique montrant les différents constituants de la peau**

### **2.1.1. l'épiderme (39)**

Mesure, suivant les zones de l'organisme, de 1 à 4 millimètres. Il est le plus fin au niveau des paupières où il mesure environ 0,1 millimètre, il est plus épais au niveau des paumes et plantes de pieds où là, il peut atteindre 1 millimètre. Il est le plus épais au niveau du dos où il peut atteindre 3 à 4 millimètres. Il est en constant renouvellement. C'est un épithélium Stratifié pavimenteux orthokératosique. il est constitué de quatre types de cellules :

## a. les kératinocytes

Constituent 80% des cellules de l'épiderme.

### ✓ Fonctions :

- les kératinocytes ont un rôle fondamental comme barrière cutanée, du fait des modifications biochimiques, métaboliques et immunologiques qu'elles subissent lors de la migration de la couche basale jusqu'à desquamation finale.

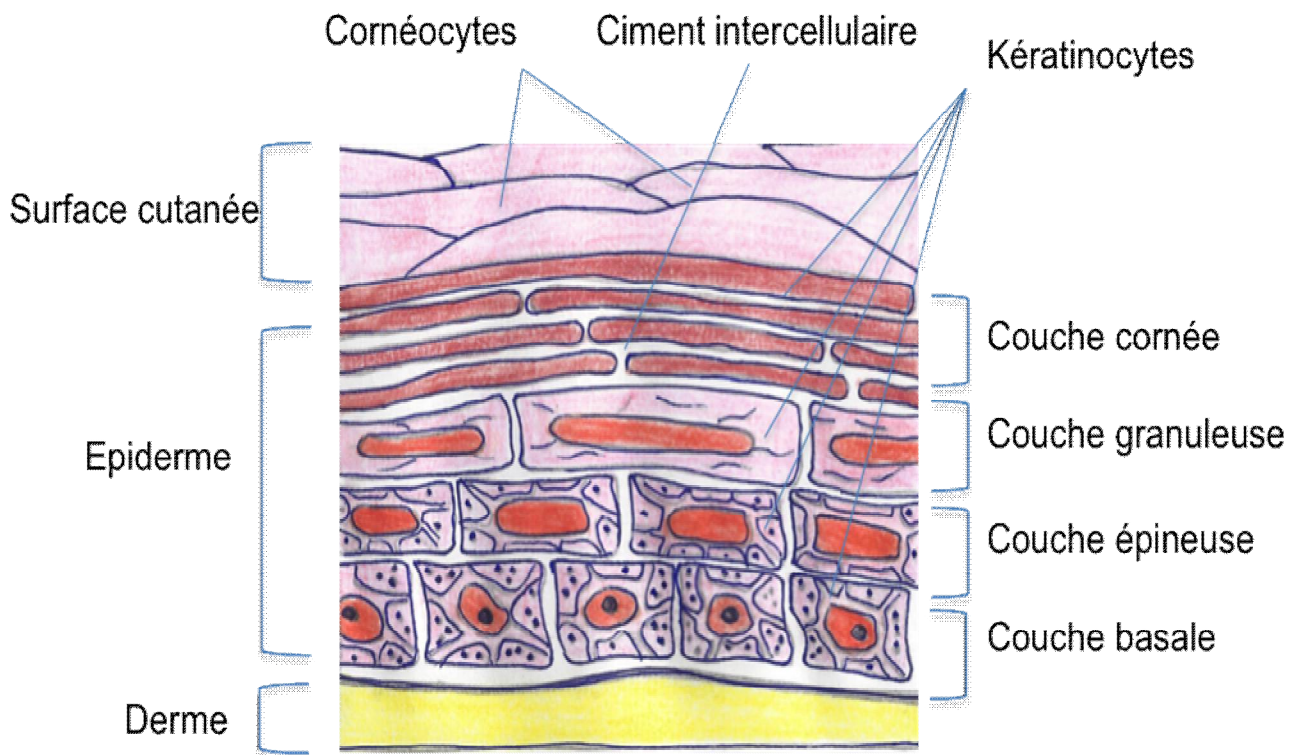
- Néanmoins, il est important de savoir qu'aujourd'hui la fonction des kératinocytes ne se limite pas uniquement à un rôle de barrière, mais que ce sont également des cellules qui ont une activité immunologique à part entière, pouvant ainsi exprimer des antigènes de classe et certaines molécules d'adhésion comme ICAM1 leur conférant une activité de cellules présentatrices d'antigènes. elles produisent aussi de nombreuses cytokines (IL-1, IL-8, IL-6, TNF...).

### ✓ Structure et différenciation :

Le kératinocyte migre à travers l'épiderme depuis les couches basales jusqu'aux cellules cornées en 3 semaines en moyenne pour une peau normale. Au microscope optique, les kératinocytes de l'épiderme peuvent être ainsi divisés en quatre couches qui sont de la profondeur à la superficie : la couche basale où ils ont un maximum d'activité proliférative, la couche spinieuse, la couche granuleuse, et la couche cornée. Au fur et à mesure de leur montée dans l'épiderme, les kératinocytes perdent cette fonction de prolifération pour entrer dans une phase de différenciation qui, au final, aboutit à la *couche cornée*, qui assure cette fonction primordiale de barrière cutanée. Celle-ci est schématiquement constituée de piles de cellules nucléées aplaties, les cornéocytes soudés par des jonctions serrées avec un ciment extracellulaire

constitué principalement de lipides (céramides, acide gras libres, triglycérides, cholestérol). Les kératinocytes basaux comprennent trois populations :

- Les cellules souches de l'épiderme que l'on trouve plus particulièrement au niveau des crêtes épidermiques inter papillaires.
- Les cellules amplificatrices qui se divisent avant d'entrer dans les compartiments de différenciation.
- Les cellules post-mitotiques qui restent en position basale.

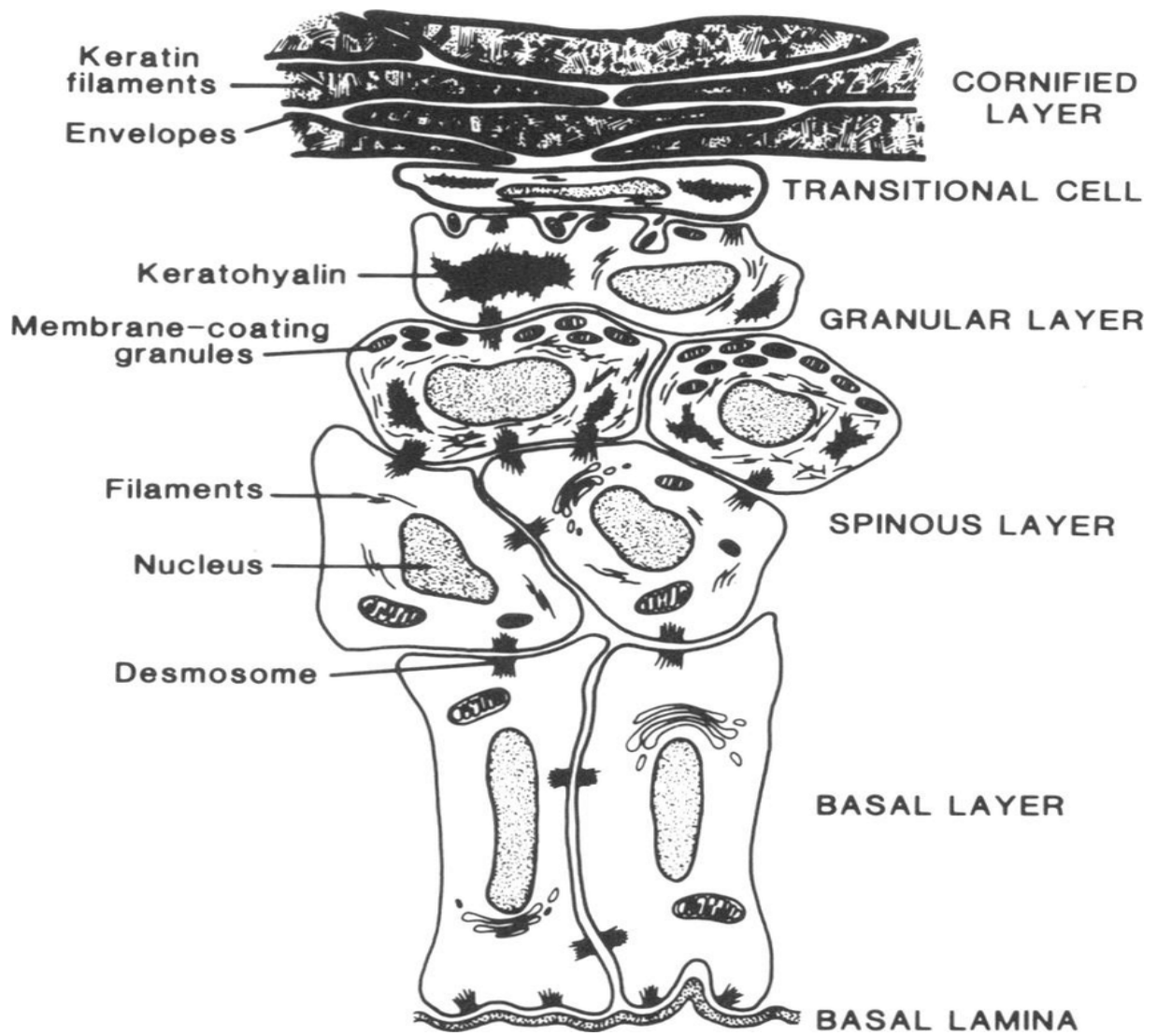


**Figure 7 : coupe montrant les différentes couches de l'épiderme (40)**

Au cours de sa migration au sein de l'épiderme, le kératinocyte voit apparaître en plus des filaments de kératine, au sein du cytoplasme, des granulations basophiles qui sont bien identifiées au niveau de la couche granuleuse, couche où apparaissent les marqueurs de la différenciation terminale de l'épiderme. Par la suite, de manière brutale, les kératinocytes perdent leur noyau et se transforment en cornéocytes qui constituent les couches cornées, ensemble de cellules sans noyau, mais fonctionnelles, réunies par un ciment. L'ensemble assure la fonction de barrière de l'épiderme. Les hémidesmosomes accrochent les kératinocytes basaux à la matrice extracellulaire et les desmosomes, les kératinocytes entre eux. Au niveau de la couche cornée ces desmosomes se transforment en cornéodesmosomes.

La fonction barrière de la couche cornée est renforcée à sa surface par l'existence d'un film invisible fait d'un mélange de sueur et de sébum, c'est le film hydrolipidique qui rend la peau pratiquement imperméable à l'eau, mais laisse passer des petites molécules permettant ainsi d'appliquer certains médicaments et certains cosmétiques.

Au total donc, la différenciation épidermique peut être considérée comme un processus de maturation des kératinocytes.



**Figure 8**

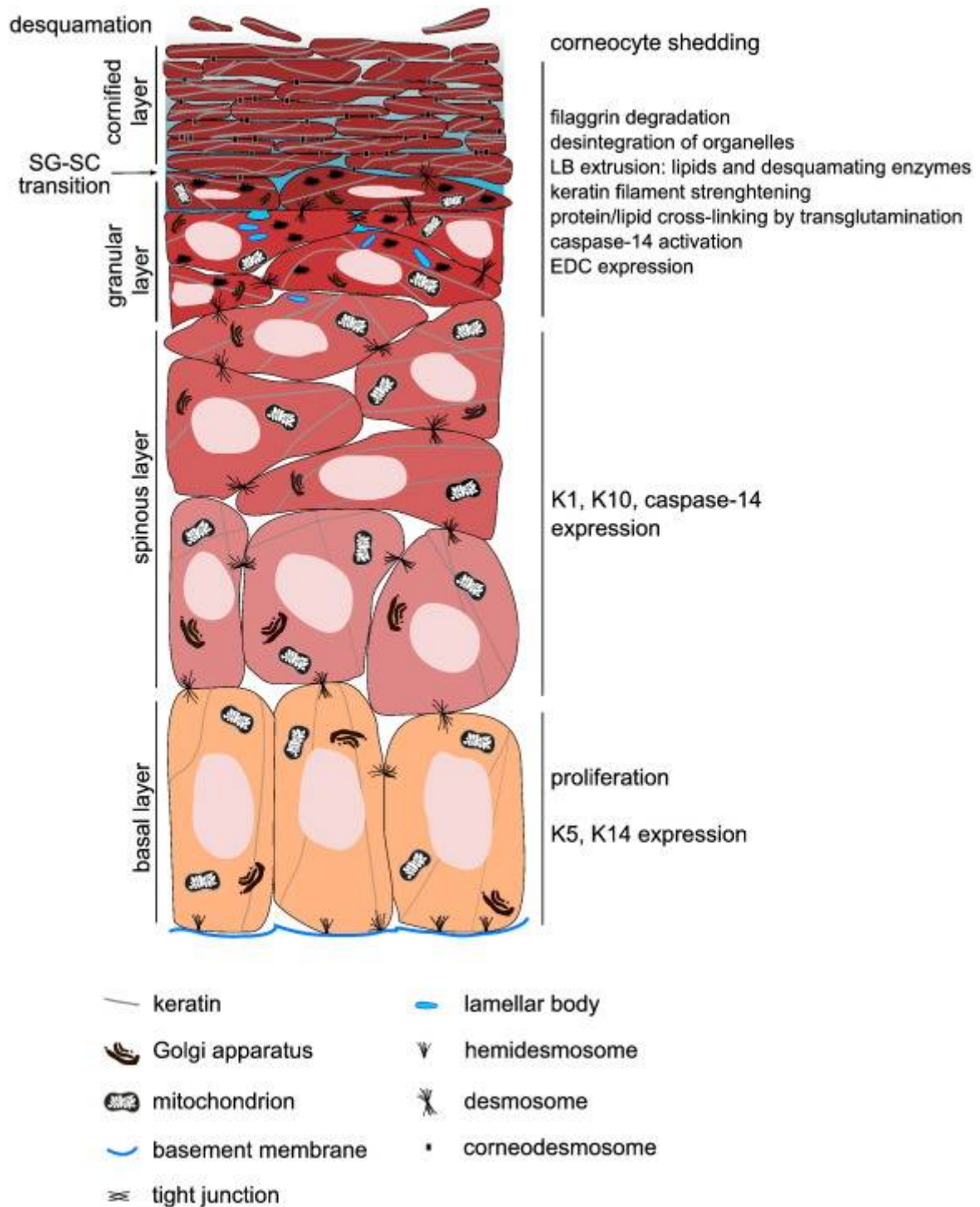


Figure 9

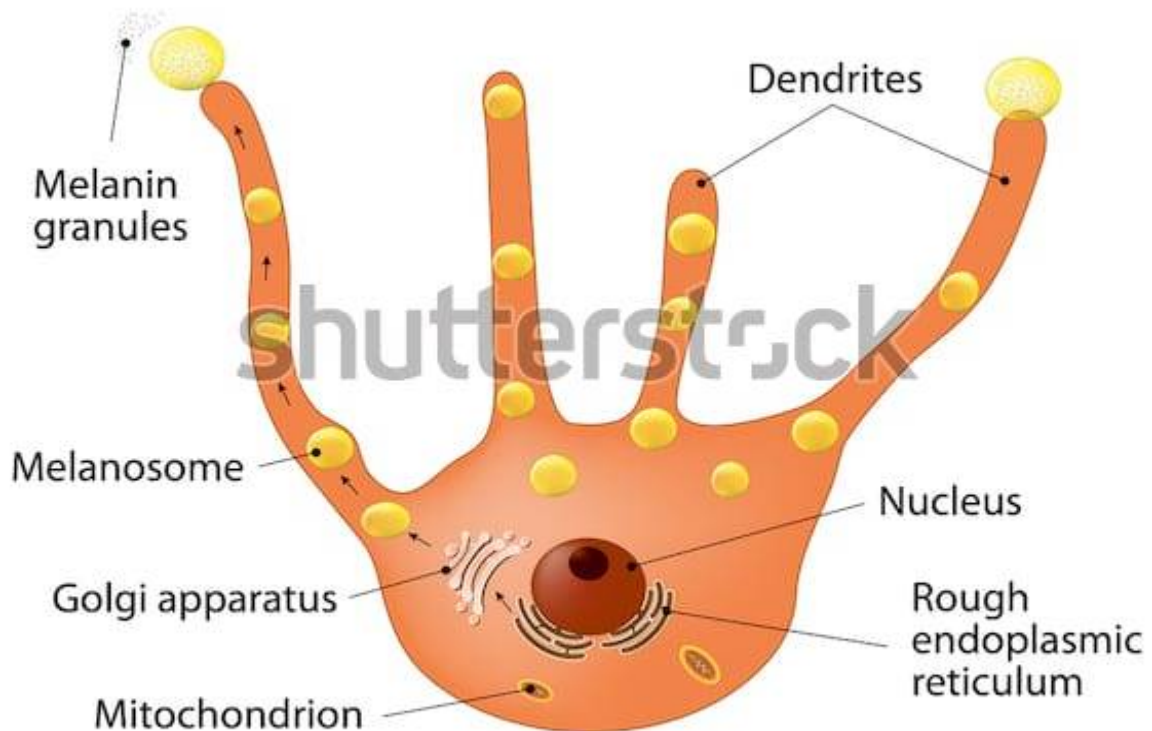
Figure 8 et 9 : coupes montrant les différentes étapes de différenciation des kératinocytes. (41)

## b. Les mélanocytes

Qui sont la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme et dont la fonction est d'assurer la synthèse des mélanines. Ces dernières ont pour rôle de donner à la peau sa couleur, les *phéomélanines* étant des pigments jaune-rouge et les *eumélanines* des pigments brun-noir.

La répartition entre phéomélanines et eumélanines est à l'origine du phototype cutané.

# MELANOCYTE



www.shutterstock.com · 281633990

Figure 10: montrant les différents constituants du mélanocyte (42)

### **c. Les cellules de Langerhans**

Représentent la troisième population cellulaire de l'épiderme (3 à 8 % des cellules épidermiques), elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices des antigènes au lymphocyte T. Produites au niveau des organes hématopoïétiques, elles migrent vers l'épiderme où elles sont considérées comme des cellules dendritiques indifférenciées avec un marqueur spécifique qui est l'antigène CD1a. Le rôle des *cellules de Langerhans* est de capturer les antigènes, d'en assurer l'endocytose et de les ré exprimer à leur surface avec les molécules de classe II du CMH pour activer les lymphocytes T.

### **d. Les cellules de Merkel**

Constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme. Ce sont des cellules neuroépithéliales, qui dérivent des cellules souches de l'épiderme fœtal et qui ont une fonction de mécanorécepteur. Ces cellules sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds. Elles sont à l'origine de la tumeur de Merkel.

## **2.1.2. Le derme**

Le derme comme l'hypoderme avec lequel il ne présente pas de limite franche, est constitué de tissus conjonctifs caractérisés par une abondante matrice extracellulaire (MEC) entre les cellules spécifiques, les fibroblastes et les fibrocytes qui l'ont synthétisée. À ces cellules obligatoires peuvent s'ajouter des cellules résidentes (adipocytes) ou provenant de la moelle hématopoïétique (macrophages et mastocytes notamment). La MEC comporte des fibres (élastiques et de collagène) et une substance fondamentale amorphe.

L'épaisseur moyenne de l'ensemble du derme est de 1 à 2 mm. Elle est indépendante de celle de l'épiderme. Le derme est Particulièrement fin au niveau des paupières et du prépuce (0,6 mm) ; en revanche, il est très épais au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds (3 mm). (43)

Le derme se continue par l'hypoderme sans limite franche ; ce dernier s'étend jusqu'aux plans aponévrotiques ou périostes sauf au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux masculins, où il n'y a pas d'hypoderme. Le derme est alors directement en contact avec les plans sous-cutanés.

Le derme est subdivisé en deux zones :

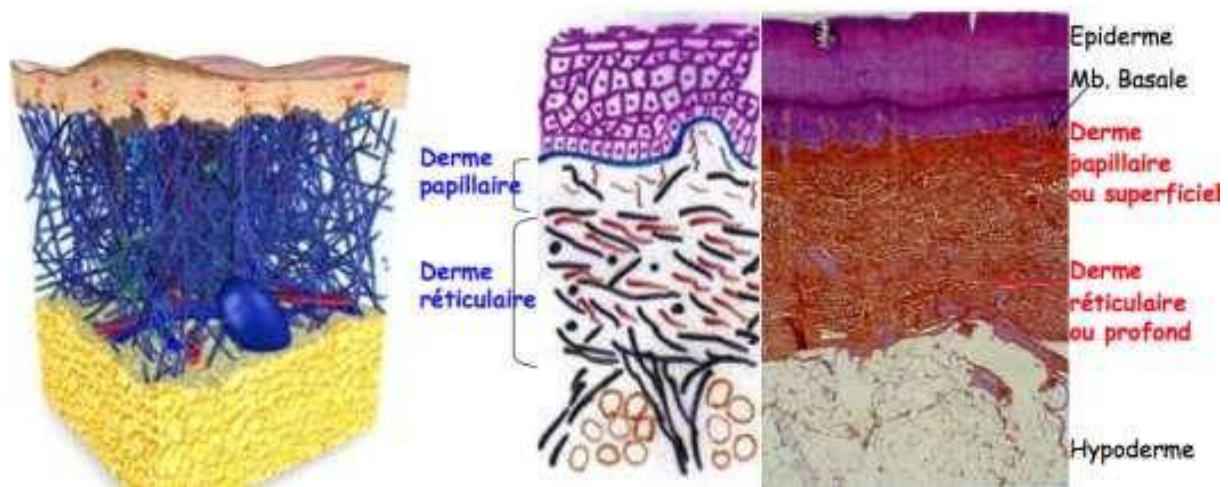
– La première, superficielle, est située entre les crêtes épidermiques et dénommée *derme papillaire*, elle est formée de tissu conjonctif lâche avec en proportions équivalentes des fibres, des cellules et de la substance fondamentale amorphe. Ainsi au sein de la substance fondamentale amorphe, sont visibles des fibres de collagène, fines et orientées perpendiculairement ou obliquement par rapport à la surface de la peau, l'arborisation terminale du réseau élastique, des fibroblastes et des cellules d'origine hématopoïétique, les anses capillaires terminales et des terminaisons nerveuses libres ou encapsulées. Bien que très fine, cette partie du derme a une individualité histophysiologique.

-La seconde plus profonde est le *derme réticulaire*. Il est beaucoup plus épais que le derme papillaire et formé d'un tissu conjonctif dense où le contingent fibreux est prédominant sur les cellules (fibroblastes essentiellement) et la substance fondamentale amorphe.

Les fibres de collagène épaisses et les fibres élastiques s'entrecroisent dans toutes les directions dans des plans grossièrement parallèles à la surface cutanée.

Il contient aussi de petites artérioles et veinules, des petits nerfs, des follicules pilo-sébacés (sauf au niveau des paumes et des plantes) et les canaux excréteurs des glandes sudorales.

Le derme réticulaire est en continuité avec les septa situés entre les lobes graisseux de l'hypoderme. Ces *septa inter lobaires* servent de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme.



**Figure 11 : coupe histologique montrant les différentes couches de la peau (épiderme, derme papillaire ou superficiel et derme réticulaire ou profond et l'hypoderme) (44)**

### **2.1.3. L'hypoderme**

Couche la plus profonde de la peau, elle constitue la graisse plus ou moins épaisse selon les individus, elle est contenue dans des lobules séparés les uns des autres par des fibres identiques à celles du derme, ces fibres assurant à la fois la nutrition et la tenue de l'hypoderme. Cette couche hypodermique a essentiellement une fonction d'amortisseur des chocs et de protection du froid par isolation. C'est la cible des fillers.

Les cellules souches dérivées des cellules adipeuses apparaissent une cible de plus en plus intéressante pour le traitement du vieillissement cutané mais aussi d'autres pathologies du fait notamment de la production de facteurs de croissance comme le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), l'*Insulin-Like Growth Factor* (IGF), *Hepatocyte Growth Factor* (HGF), et le *Transforming Growth Factorbeta 1* (TGF- $\beta$ 1). Elles auraient notamment un effet anti radicalaire, stimulant de la synthèse et de la migration des fibroblastes.

### **3. Les fonctions de la peau**

Sont multiples :

#### **3.1. Maintien de la température corporelle**

La sécrétion de sueur aide à réguler la température corporelle, elle augmente avec la température et provoque un rafraîchissement grâce à son évaporation en surface. Elle diminue lorsque la température s'affaiblit.

#### **3.2. Barrière de protection du milieu extérieure**

La peau est une barrière physique qui protège les tissus et les organes des agressions extérieures, c'est une barrière efficace face aux micro-organismes.

Elle représente une membrane semi perméable face aux liquides extérieurs et évite la fuite de fluides corporels.

La peau protège contre les traumatismes mécaniques, les toxines chimiques, les rayons solaires UV grâce à la pigmentation, les bactéries et les champignons. La peau est continuellement exposée aux bactéries, mais la structure des cellules de la couche cornée prévient la pénétration des bactéries. Par contre, certains champignons peuvent infiltrer et abîmer l'intégrité de la kératine, ce qui explique que les infections fongiques sont plus fréquentes que les infections bactériennes.

### 3.3. Organe sensoriel

La peau contient des terminaisons nerveuses notamment au niveau des bouts des doigts, ce qui permet à l'organisme d'explorer son environnement par le toucher. La peau permet également à notre organisme d'avoir une sensibilité à la pression, à la chaleur et à la douleur.

Ces terminaisons nerveuses et récepteurs que la peau possède réagissent en fonction des stimuli et renvoient des informations nerveuses au cerveau qui l'interprète, ainsi il peut s'agir de :

- des terminaisons nerveuses du système nerveux autonome amyélinique destinées aux vaisseaux et aux annexes épidermiques.
- des terminaisons nerveuses des voies de la sensibilité myélinisée ou amyélinique.
- des terminaisons nerveuses libres.
- des terminaisons nerveuses du complexe de Merkel
- des terminaisons nerveuses des corpuscules de Meissner, de Vater-Pacini, de Krause, et de Ruffini. Ces fibres se regroupent pour former des nerfs de calibres de plus en plus gros du derme papillaire vers l'hypoderme
- les terminaisons nerveuses libres pénètrent dans l'épiderme. Elles comprennent des mécanorécepteurs C : ce sont des récepteurs à la pression peu sensible à l'étirement, des thermorécepteurs (chaud et froid repartis dans toute la peau), des nocicepteurs ou récepteurs à la douleur qui sont sensibles au pincement, à la pique, aux températures supérieures à 40 ° ou inférieure à 20 °. Ils ne sont pas sensibles en général aux stimuli des mécanorécepteurs.

### **3.4. Organe immunitaire**

La peau est un organe immunitaire à part entière. Les cellules de Langerhans (mentionnées plus haut) sont des cellules présentatrices d'antigènes qui, de ce fait, sont susceptibles d'activer les lymphocytes T.

Après avoir capturer des antigènes dans l'épiderme, les cellules de Langerhans migrent à travers l'épiderme et le derme vers le système lymphatique de voisinage, ou elles prennent le nom de cellules interdigitées et présentent l'antigène au lymphocyte T CD4+ qui se retrouve ainsi active. Elles secrètent par ailleurs plusieurs types de cytokines qui interviennent dans la modulation de l'environnement. Les kératinocytes sont aussi des cellules capables d'exprimer les antigènes HLA de classe II, et ainsi de présenter des antigènes extérieurs aux lymphocytes T et d'induire leur activation. De plus, les kératinocytes produisent de nombreuses cytokines et notamment des cytokines pro-inflammatoires qui interviennent dans la réaction inflammatoire cutanée.

### **3.5. Organe de vascularisation**

Véritables réservoirs, les vaisseaux sanguins du derme représentent 10 % du sang chez l'adulte. Lors d'un exercice physique, ces vaisseaux se contractent et favorisent un apport sanguin au muscle. Au maximum, cette contraction peut aboutir à un phénomène équivalent à un phénomène de Raynaud.

### **3.6. Organe de synthèse de substances essentielles à notre organisme**

Les kératinocytes soumis aux UV participent à la synthèse de la vitamine D.

### **3.7. Organe modulant la thymique**

Les kératinocytes produisent des endorphines sous l'action des UV qui interviennent dans la régulation de la thymique de l'individu (syndromes dépressifs plus fréquents à l'hiver).

### **3.8. Organe de la relation sociale et de communication**

La peau à travers sa couleur, sa texture et son odorat transmet des messages sociaux et sexuels. Par exemple, érythème brutal qui reflète un embarrassment. Toute modification de ces messages sociaux a des répercussions sur l'individu et la reconnaissance de lui-même.

## **4. Les annexes cutanées**

Les annexes cutanées regroupent des glandes cutanées et des phanères.

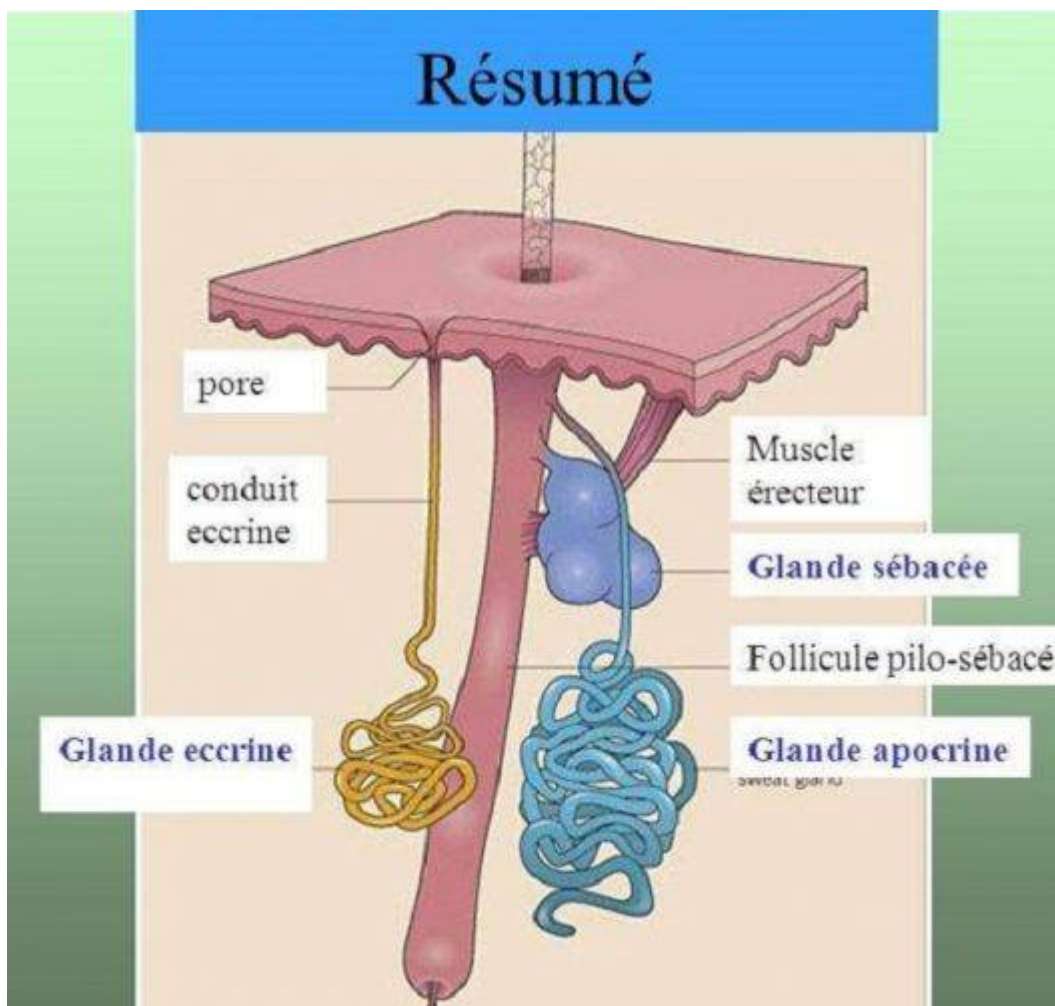
Les glandes cutanées sont des glandes sudoripares eccrines et apocrines en plus des glandes sébacées. Les phanères sont les poils (cheveux) et les ongles.

### **4.1. Glandes cutanées**

Les glandes sébacées sont annexées aux poils constituant ainsi le follicule pilosébacé.

Les glandes sudoripares apocrines sont annexées aux follicules pilosébacés dans certaines régions de l'organisme, notamment les plis axillaires, les plis inguinaux et les plis inter fessiers. Elles ont une sécrétion opaque grasse et alcaline. La sécrétion est de type apocrine avec un canal excréteur qui débouche dans le conduit pilosébacé en aval de la glande sébacée.

Par contre, les glandes sudoripares eccrines sont indépendantes des poils et s'ouvrent directement à la surface de la peau. Ces annexes cutanées sont d'origine ectoblastique. Les glandes sudoripares eccrines sont nombreuses, en moyenne 2 à 5 milliards chez l'homme. Elles élaborent un liquide aqueux, incolore et salé que l'on appelle la sueur. Ce sont des glandes exocrines avec un canal excréteur directement abouché à l'extérieur.



**Figure 12 : montrant les différents types des glandes cutanées (eccrines, apocrines et sébacées) (45)**

## 4.2. Phanères

### a. Le poil

Le poil présente un cycle pileux constitué de 3 phases :

- la phase anagène, phase de croissance ou le follicule est profond et à une activité kératogène. Cette phase dure de 2 à 3 ans chez l'homme et de 6 à 8 ans chez la femme. Durant cette période, le poil s'allonge de 0,2 à 0,5 millimètre par jour.
- la phase catagène est courte, 3 semaines en moyenne. La partie profonde du follicule pileux se résorbe.
- la phase télogène dure 3 à 6 mois. Le poil est au repos, puis un nouveau follicule anagène se reforme et le poil télogène tombe définitivement.

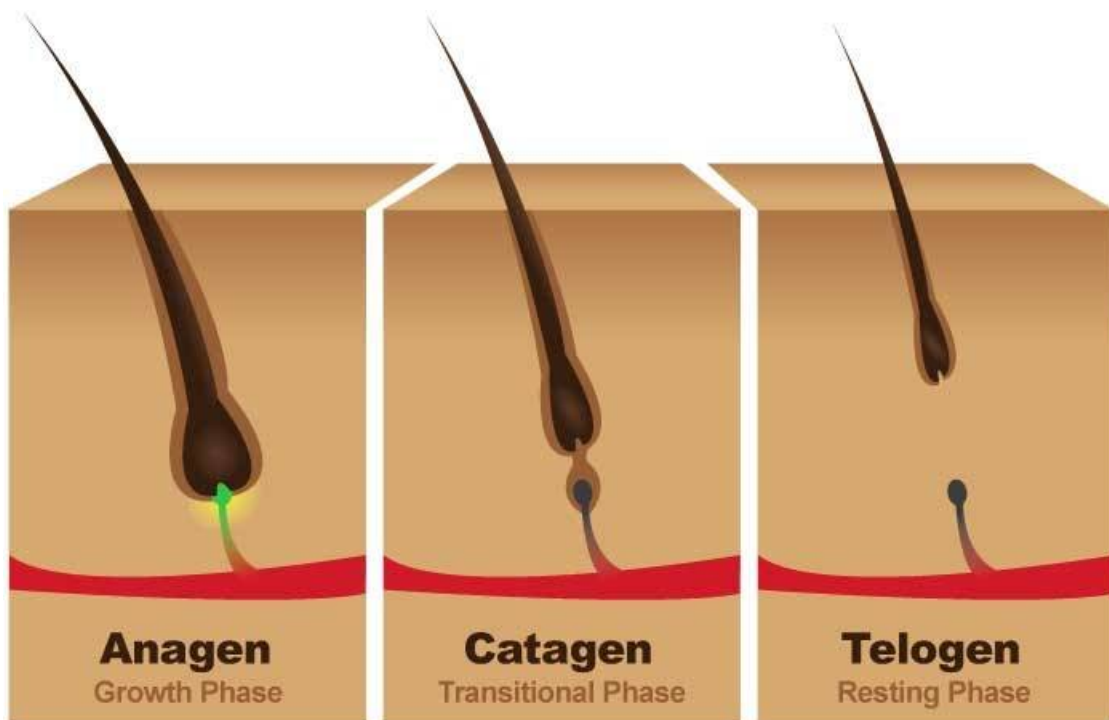


Figure 13 : montrant le cycle du poil (46)

## b. l'ongle

L'ongle est constitué de 2 parties :

- une partie visible : le corps de l'ongle
- une partie cachée sous un repli cutané : la racine. La lunule est la partie blanchâtre du corps de l'ongle (ou limbe) située au voisinage de la racine. La peau qui recouvre la racine de l'ongle est appelée bourrelet unguéal et son extrémité libre très kératinisée, éponychium ou cuticule. La région située sous le bord libre de l'ongle est l'hyponychium. Constitué essentiellement de kératine, l'ongle comporte aussi des mélanocytes sur toute la hauteur de l'épithélium. Les cellules de Langerhans sont également présentes. L'ongle contient du soufre, du calcium, de l'eau. Le temps de pousse d'un ongle est variable, en moyenne 3 à 4 millimètres par mois au niveau des ongles.

### Coupe latérale de l'ongle

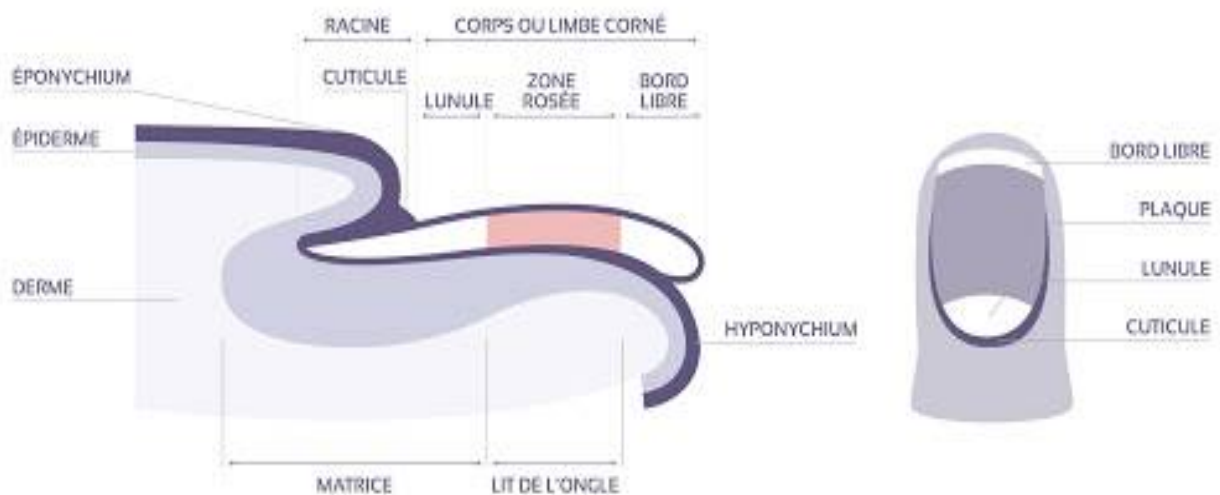


Figure 14 : coupe latérale de l'ongle montrant ces différents constituants (47)

## 5. Rappels physiopathologiques

### 5.1. Histologie de la peau en dermatite herpétiforme

L'histologie de la peau en DH est caractérisée par une infiltration de neutrophiles dans le derme papillaire, bien qu'un mélange ou même une infiltration lymphocytaire cutanée puisse également être trouvée. (48).

L'immunofluorescence directe révèle dépôt granulaire d'IgA au niveau de la jonction dermo-épiderme de la peau impliquée et non impliquée. Cependant, le dépôt d'IgA n'est pas uniformément réparti dans la peau des patients atteints de DH. Les dépôts sont les plus intenses dans la peau péri lésionnelle non enflammée, et est diminuée dans une peau qui n'a jamais été impliquée. La peau érythémateuse ou la peau lésionnelle chez les patients atteints de DH peut ne pas présenter Dépôt d'IgA, (peut-être à cause des neutrophiles qui entraînent la destruction de l'IgA). Par conséquent, le site idéal pour une biopsie est la peau qui n'est pas impliquée en DH. Les patients atteints d'ESB isolée sans DH ne présentent pas de dépôt cutané d'IgA, ce qui montre que ce phénomène est lié à la DH elle-même, et non l'EGE sous-jacent. Un Dépôt de compléments, en particulier C3 peut être trouvé avec les IgA dans la peau des patients avec DH. Il est prouvé que l'IgA active les compléments en DH par la voie alternative.

Un modèle fibrillaire de dépôt d'IgA dans un sous-ensemble des patients atteints de DH a également été décrit. Bien que ces patients présentent généralement d'autres caractéristiques cliniques compatibles avec la DH, il a été suggéré que ces patients peuvent présenter une incidence de caractéristiques atypiques, tels qu'un urticaire ou une présentation clinique psoriasiforme, l'absence de l'ESB, ou haplo type HLA-B8/DR3/DQ2.(39) Certains de ces patients ont été signalés comme manquant d'anticorps circulants contre la transglutaminase tissulaire et l'endomysium.

## 5.2. Formes associées

Les patients atteints de DH ont un ESB associé. Contrairement aux patients atteints d'ESB seulement, la plupart des patients avec DH ont peu ou pas de symptômes gastro-intestinaux, en dépit de la présence presque invariable de changements pathologiques démontrables dans le système gastro-intestinal lorsqu'il y a une maladie cutanée active. Même lorsque la maladie cutanée est contrôlée avec *dapsone* ou *sulfapyridine*, les muqueuses se modifient de façon persistante. Vingt à trente pour cent des patients avec DH ont une stéatorrhée légère, et encore moins se plaignent de ballonnements, de diarrhées et de malabsorption. Les modifications macroscopiques et histologiques des muqueuses de l'intestin en DH sont identiques, bien que moins graves, à ce que l'on trouve dans des cas isolés d'ESB ou de maladie cœliaque. Là est souvent fragmentaire, les changements étant limités à l'intestin grêle, généralement le jéjunum. Il y a aplatissement des villosités intestinales, allongement des cryptes intestinales et aplatissement des cellules de l'épithélium intestinal. Un infiltrat mononucléaire de plasmocytes et les lymphocytes se trouvent dans la lamina propria et intra-épithéliale. Ces changements persistent même lorsque les symptômes cutanés sont contrôlés avec la *dapsone* et la *sulfapyridine*, mais normalisés avec un évitement strict du gluten.

Outre l'ESB, plusieurs maladies sont associées à la DH. Il a été signalé que jusqu'à 41% des patients atteints de DH ont une hypochlorhydrie ou une achlorhydrie, et la plupart de ces patients ont une atrophie gastrique. Jusqu'à 38% des patients avec la DH ont été trouvés possédants les anticorps microsomaux dirigés contre la thyroïde, et les patients atteints de DH ont une incidence plus élevée d'anomalies de la thyroïde, y compris l'hypothyroïdie, les nodules thyroïdiens et cancer de la thyroïde.

Autres maladies auto-immunes ont été signalées comme étant associés à la DH en tant que bien : lupus érythémateux disséminé, dermatomyosite, myasthénie grave, Syndrome de Gougerot-Sjögren, et la polyarthrite rhumatoïde. La néphropathie à IgA a également a été décrite chez des patients atteints de DH, et les dépôts d'IgA peuvent être trouvés même dans l'absence de symptômes rénaux manifestes.

### **5.3. Immunopathologie**

Bien qu'il soit clair que l'inflammation gastro-intestinale fait partie intégrante de la physiopathologie de la DH, le mécanisme exact de production d'anticorps et la cascade par laquelle l'inflammation gastro-intestinale se produit entraînant une maladie cutanée n'est pas connue. Certains laboratoires se sont intéressés à la façon dont le la réponse inflammatoire au gluten chez les patients atteints de La DH entraîne une maladie de la peau avec des démangeaisons et des cloques, de rares symptômes gastro-intestinaux, alors que les patients avec une ESB isolée n'ont pas de maladie de peau avec des symptômes gastro-intestinaux importants.

Les patients atteints de DH peuvent contrôler l'apparition de lésions cutanées en se limitant à un régime sans gluten. En outre, l'élimination du gluten conduit à une diminution et à une éventuelle élimination de dépôts d'IgA dans la peau. Bien que la présence d'IgA dans la peau soit bien documentée, pour déterminer si l'IgA de la peau pourrait être d'origine intestinale. L'Evaluation de la sous-classe IgA présente dans la peau de DH a révélé que les dépôts d'IgA cutanés étaient des IgA1 , les IgA1 sont la sous-classe prédominante des IgA sériques, alors que les IgA2 sont les sous-classes prédominantes dans les sécrétions muqueuses, ces résultats de l'étude suggèrent que l'IgA n'est pas

d'origine muqueuse . Les patients ayant des anticorps IgA circulants contre la réticuline et l'endomysium avaient également ces IgA dans leurs sécrétions intestinales(49). Ces études ont montré que la présence d'auto-anticorps IgA dans le sérum est concordante avec la présence d'anticorps IgA dans les sécrétions intestinales.

En outre, alors que les sécrétions intestinales normales contiennent plus d'IgA2, les sécrétions intestinales des patients avec DH étaient principalement des IgA1, ce qui montre que la réponse immunitaire IgA dans l'intestin était principalement de type IgA1. La caractérisation du sérum et des anticorps IgA gastro-intestinaux dirigés contre les protéines alimentaires ont révélé que le sérum et les anticorps intestinaux avaient des spectrotypes isoélectriques et une composition de sous-classe IgA similaires et distincte de celle observée pour le sérum total IgA.(50) Ces études ont montré que les anticorps IgA1 dans le sérum peut être d'origine intestinale, liant étroitement la réponse immunitaire des IgA dans l'intestin aux dépôts d'IgA dans la peau de DH.

Bien que les tentatives d'éluion des IgA de la peau dans la DH n'aient pas été concluantes, des études récentes de *Sardy* et ses collègues(51) et *Donaldson* et ses collègues(52) ont montré que les IgA dans la peau à DH semblent se lier à la transglutaminase épidermique (eTG) dans le derme. Ces études, ainsi que des études cliniques, ont montré que la réponse immunitaire des muqueuses au gluten peut entraîner la formation d'anticorps IgA des muqueuses d'origine, qui peuvent persister en circulation, et que un groupe spécifique de ces anticorps, les IgA antitransglutamase 3 (anti-TG3) (eTG), se déposent dans la peau. Le mécanisme de cette liaison reste inconnu. Cependant, ces études n'expliquent pas comment les dépôts des IgA peuvent être liés au développement de la peau et n'expliquent pas non plus les différences cliniques en cas de DH et d'EGE

isolés. eTG ou TG3 a été identifié comme la cible auto antigène en DH.(51,52) Il est fortement exprimé dans l'épiderme supérieur mais peut également se trouver dans les membranes basales des reins . Les patients atteints de DH ont eTG détectable dans le derme papillaire, chevauchant les mêmes sites qui ont un dépôt d'IgA. Elle n'a pas été trouvée dans les sites où l'on n'a pas trouvé d'IgA. On a émis l'hypothèse que l'eTG est libérée par kératinocytes et membranes basales en réponse à un traumatisme, et est ensuite liée par les IgA en circulation.

Une autre hypothèse est que les complexes circulants préformés de Dépôt d'IgA et d'eTG dans le derme papillaire.(51 )La preuve de la présence de ces substances en circulation se manifeste par la précipitation de ces complexes dans les parois des vaisseaux des patients atteints de DH.(53)

On a également émis l'hypothèse que les dépôts de ces complexes dermiques sont en quelque sorte le produit final d'une réaction contre le TG3 dans les reins. La néphropathie à IgA a été associée à la DH, et les dépôts mésangiens ont été détectés chez pas moins de 45 % des patients atteints de DH sans aucun signe clinique apparent de néphropathie.(54) Bien que le dépôt d'IgA dans le rein n'était pas lié à des dépôts épidermiques ou degré d'implication de l'intestin, cela a été associé avec une fréquence élevée de circulation d'IgA contre gliadine et la réticuline.

Dans une série de patients atteints de DH, *Jaskowski* et ses collègues (54 ,55) ont rapporté que Sérum eTG IgA comparé à eTG IgA et IgG a été plus sensible dans la détection de l'ESB ; cependant, La sensibilité des IgA anti-eTG n'était que de 71%. En outre, l'apport alimentaire semble être en corrélation avec l'eTG IgA ; c'est-à-dire que l'évitement du gluten a entraîné la diminution progressive des niveaux d'anticorps.

Malgré la différence de présentation clinique entre les patients atteints de DH et ceux atteints de Les EGE, les patients atteints de DH et les EGE isolés se partagent de nombreuses caractéristiques communes. En plus de la sensibilité au gluten, les patients atteints de DH et ceux atteints d'ESB isolée partagent la même forte association HLA : HLA-A1, B8, DR3, DQ2.(55)

Les patients atteints de DH et GSE isolés ont également tous les deux circulé Les anticorps IgA anti-tissus et eTG et ont les mêmes caractéristiques histologiques typiques de l'atrophie des villosités de l'intestin grêle. En revanche, la plupart des patients avec la DH ne se plaignent pas des ballonnements, des crampes abdominales et de la diarrhée qui affectent généralement les patients atteints d'une ESB isolée. Seulement environ 20% des les patients atteints de DH souffrent de stéatorrhée, et encore moins (<10%) ont des ballonnements, des diarrhées et malabsorption. En outre, les patients présentant Les ESB ne présentent pas de dépôts cutanés d'IgA ou des ampoules sur la peau. Ces différences dans les caractéristiques cliniques peuvent être dues à une différence de la réponse des cytokines au gluten alimentaire au niveau de l'intestin . En temps réel analyse de la réaction en chaîne de la polymérase dans les biopsies de l'intestin grêle des patients atteints de DH ont montré une plus grande expression de l'ARNm de l'interleukine 4 (IL-4) et moins expression de l'interféron g (IFN-g) par rapport aux patients atteints d'ESB isolée. (56)

Tant dans la DH que dans la ESB, la biopsie de l'intestin grêle montre souvent un infiltrat mononucléaire de plasmocytes et de lymphocytes si trouvé dans la lamina propria et intra-épithéliale.

Les lignées de cellules T dérivées de la muqueuse de l'intestin grêle des patients atteints de DH étaient principalement des CD41/IL41, et moins fréquemment des CD41/IFN-g1. En revanche, les lignées de cellules T provenant de patients isolés atteints d'ESB étaient principalement CD81 avec une fréquence similaire de IL-4 et IFN-g1.(57)

La culture in vitro des lignées de cellules T avec du myristate-acétate de phorbol et de l'ionomycine ont révélé que les lignées de cellules T produisaient de l'IL-4 alors que les lignées de cellules T isolées de l'ESB ont produit à la fois IL-4 et IFN-g. Ces études suggèrent que l'expression accrue de l'ARNm IL-4 dans l'intestin de des patients atteints de DH par rapport aux patients avec l'ESB isolée peut moduler l'effet inflammatoire et jouent un rôle dans l'absence de symptômes dans les patients atteints de DH.L' expression du récepteur Vb des lymphocytes T semble également être plus restreint chez les patients avec DH qui continuent à ingérer du gluten par rapport aux patients atteints d'une ESB isolée avec un régime alimentaire contenant du gluten.(58) Par conséquent, les différences dans les symptômes présentés par les patients atteints de DH et les ESB isolées peuvent être le résultat d'une différence dans la réponse immunitaire locale et la production du cytokine .

Bien que ces études aient montré que les patients atteints de DH ont une immunité muqueuse chronique continue qui se traduit par des IgA muqueuses dans le sérum avec le dépôt d'IgA dans la peau, les facteurs qui ont conduit au développement des lésions cutanées n'étaient pas clairement compris. Les neutrophiles jouent un rôle central dans la pathogenèse des lésions cutanées observées dans les patients atteints de DH. L'évaluation histopathologique de La peau concernée révèle la présence des dépôts de neutrophiles dans le derme papillaire.

Le développement de lésions cutanées est également une réponse exquise à la La *Dapsone*, un médicament connu pour ses effets d'inhiber la fonction des neutrophiles, sans modifier la réponse immunitaire des muqueuses de l'intestin grêle. Les patients avec la DH essentiellement asymptomatique, ont une réponse immunitaire muqueuse chronique dans l'intestin, et le contrôle de la réponse immunitaire des muqueuses par la restriction du gluten alimentaire peut contrôler la peau malade, il était certainement possible que l'inflammation de la muqueuse de l'intestin grêle pourrait amorcer partiellement la peau et les neutrophiles circulants avec formation d'ampoules sur la peau. L'évaluation des taux de cytokines sériques a révélé que les patients atteints de DH avec une maladie de peau inactive secondaire à l'utilisation de la *Dapsone*, mais dans un régime contenant du gluten, avait des niveaux accrus de cytokines, y compris l'IL-8 et le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

Nous avons ensuite comparé les taux sériques d'IL-8 et d'IgA antitissus transglutaminase chez les patients atteints de DH avant de commencer un régime sans gluten et après une moyenne de 24,5 mois (fourchette de 0,5 à 40 mois) d'un régime sans gluten. (59) Les patients qui ont été mis sous un régime sans gluten ont connu une baisse significative de leur sérum IL-8 et IgA transglutaminase anti-tissus. En revanche, ceux qui ont été maintenus sous un régime alimentaire contenant du gluten avait constamment augmenté le sérum IL-8 et IgA transglutaminase anti-tissus même si leur maladie cutanée était bien contrôlée sur la *Dapsone* ou la *Sulfapyridine*.

L'ARNm de l'IL-8 message dans les biopsies de l'intestin grêle de ceux un régime alimentaire contenant du gluten a été augmenté, alors que les patients suivant un régime sans gluten avaient de l'IL-8 des niveaux d'ARNm similaires à

ceux des témoins normaux. Ainsi, des études ont montré que la persistance de la réponse immunitaire des muqueuses au gluten dans l'intestin des patients avec la DH a entraîné une augmentation chronique des cytokines dans la circulation. Les neutrophiles des patients atteints de DH active ont une expression accrue de CD11b par rapport à celles des patients atteints de maladie de repos ou contrôles normaux. En outre, des neutrophiles de patients atteints de DH avait un nombre similaire de récepteurs Fc IgA mais ont réussi à lier plus d'IgA par rapport à ceux des contrôles normaux. (59) Cette constatation suggère que chez les patients atteints de DH, les neutrophiles sont partiellement amorcés pour permettre l'augmentation de l'adhérence aux cellules endothéliales et pouvant répondre aux dépôts des IgA cutanées.

Bien que l'expression accrue de CD11b soit important pour les neutrophiles qui sortent de la circulation, le neutrophile circulant doit également être capable d'adhérer fermement à l'endothélium cutané. Les cytokines libérées par l'inflammation au cours de troubles gastro-intestinaux peuvent également être responsables de l'activation de cellules endothéliales cutanées.

La sélectine E est une protéine de type 1 qui sert de médiateur en cas d'arrêt stable et à l'adhésion des neutrophiles sur les cellules endothéliales.(60,61)

Ces études montrent que chez les patients atteints de DH sous régimes alimentaires contenant du gluten il y a une réponse immunitaire qui entraîne une augmentation de la circulation des cytokines, dont l'IL-8, une chimiokine ce qui est important dans la fonction des neutrophiles.(62) Cette production de cytokine est directement liée à la réponse immunitaire muqueuse et associée à une expression accrue du CD11b des neutrophiles et une fonction accrue des récepteurs IgA Fc des neutrophiles. Cette réponse immunitaire des muqueuses

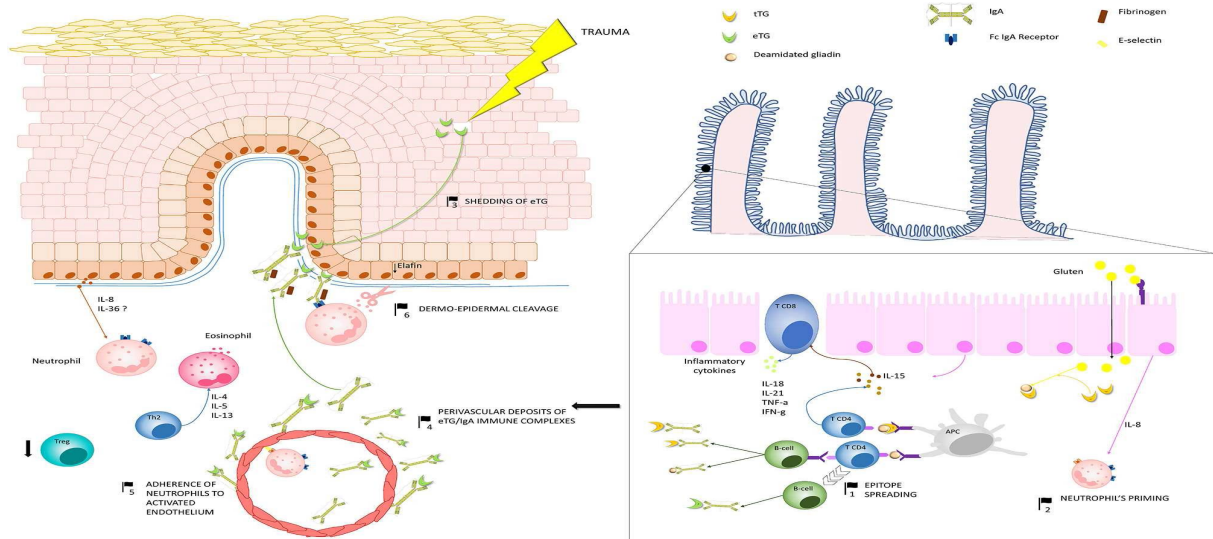
est également associée avec amorçage de la peau pour une réponse par une expression nettement accrue de l'expression de la E-sélectine dans les cellules endothéliales. Cependant, la question demeure de savoir pourquoi les lésions cutanées sont principalement associés aux coudes, genoux, fesses et autres zones extenseurs. La lésion à cette localisation régionale peut être causée par un traumatisme mineur constant aux zones extenseurs de la peau, et ce traumatisme pourrait entraîner une cytokine locale produite dans la peau, conduisant à la chimiotaxie des neutrophiles partiellement amorcés du sang et dans la peau sur ces sites de traumatisme.

Un traumatisme mineur sur la peau de la face interne du bras se traduit par une augmentation frappante de l'ARNm de l'IL-8 et de la sélectine E et la production de la protéine E-sélectine dans les endothéliums. Cette preuve soutient l'hypothèse qu'un traumatisme local de la peau peut établir les conditions nécessaires pour que les neutrophiles avec un récepteur Fc IgA activé puissent se déplacer dans la peau localisée à la jonction dermo épidermique où Des dépôts d'IgA sont découverts, ce qui entraîne le développement d'ampoules dans la peau.

#### **5.4. Pathogénèse**

La DH représente un modèle paradigmatique de maladie auto-immune, car elle peut être activée ou désactivée par un déclencheur externe connu : **le gluten**. La pathogénèse de la DH, qui repose sur un réseau inflammatoire complexe le long de l'axe intestin-peau, n'est encore que partiellement comprise à l'heure actuelle. Au cours des 30 dernières années, des efforts importants ont permis d'identifier l'eTG comme le principal autoantigène de la DH et de bien caractériser le microenvironnement inflammatoire sous-jacent au développement

des lésions cutanées. Cependant, des controverses persistent encore sur les mécanismes par lesquels les auto-anticorps anti-eTG se développent, ils forment les agrégats granulaires typiques aux extrémités papillaires du derme, et finissent par induire l'apparition des lésions cutanées.



**Figure 15 : Pathogenèse de la dermatite herpétiforme (48)**

### a. HLA-DQ2/DQ8 et le gluten sont requis pour l'apparition de la dermatite herpétiforme

Environ 5 à 10% des patients atteints de DH ont un parent au premier degré atteint de DH ou de MC (49,51), ce qui suggère que les facteurs génétiques jouent un rôle pathogène majeur dans la maladie. Des études antérieures ont mis en évidence une association entre la DH et les molécules HLA de classe I et II, notamment les HLA A1, B8, DR3 et DPB1 (52). Toutefois, l'association la plus étroite se produit avec le HLA-DQ2 (combinaison des allèles DQA1\* 0501 et DQB1\* 02) et le DQ8 (combinaison des allèles DQA1\* 03 et DQB1\* 0302), qui se retrouvent chez environ 85 et 15% des patients, respectivement (53). D'autres

études ont tenté d'étudier le rôle de plus de 40 autres polymorphismes de gènes non-HLA dans la pathogénie de la MC et de la DH, mais aucune n'a donné de résultats convaincants (54,55). Les deux HLA-DQ2 et DQ8, dont les gènes se trouvent sur le chromosome 6, sont impliqués de manière cruciale dans le traitement de l'antigène du gluten gliadine (56), correspondant aux mêmes haplotypes de prédisposition que ceux trouvés chez les patients cœliaques.

Dans la MC, les TG tissulaires (tTG) catalysent la désamidation de la gliadine, créant des épitopes qui augmentent l'affinité de liaison du gluten-peptide avec les HLA-DQ2 et DQ8 exprimés à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, ce qui entraîne une réaction immunitaire adaptative contre les tTG et la gliadine. Parallèlement, l'activation de l'immunité innée entraîne des altérations caractéristiques de l'intestin grêle, notamment une atrophie villositaire réversible dans la partie supérieure du jéjunum, une hyperplasie des cryptes sur des échantillons de muqueuse de l'intestin grêle et une lymphocytose intra épithéliale importante. Pratiquement tous les patients atteints de DH présentent des signes d'une MC potentielle ou manifeste, généralement légère, ce qui suggère que la DH représente une manifestation cutanée spécifique de la MC.

La pertinence pathogène du HLA-DQ et de la consommation de gluten dans la DH a été démontrée expérimentalement par *Marietta et ses collègues*. Tout d'abord, ils ont observé que, contrairement à d'autres dermatoses vésiculaires auto-immunes, le transfert passif de sérum de DH chez des souris athymiques avec des greffes de peau humaine n'induisait pas de lésions de DH. Cependant, des lésions de DH se sont développées chez environ 17% des souris HLA-DQ8 positives et auto-immunes à tendance NOD lorsqu'elles ont été

exposées au gluten par des injections intrapéritonéales périodiques. Cela suggère que la DH ne se développe qu'en présence d'antigènes HLA-DQ prédisposants en même temps que l'exposition au gluten (62,63). Une exception à ce qui précède est la DH qui se produit dans les populations japonaises. À ce jour, seules deux études ont permis de définir les caractéristiques cliniques et immunologiques de la DH japonaise, incluant un total de 116 patients, ce qui suggère l'extrême rareté de la DH au Japon. Bien que ces études aient été biaisées par le fait que les résultats de certains paramètres analysés, notamment la présence d'atrophie villositaire, les anticorps circulants et la réponse à un RSG, n'étaient disponibles que pour quelques patients, certaines caractéristiques particulières de la DH japonaise sont apparues, notamment : l'absence d'haplotypes HLA DQ2/DQ8, l'absence de MC sous-jacente, une implication clinique plus élevée des sites de non-prédigation tels que les extrémités et le tronc, des dépôts d'IgA fibrillaires plutôt que granulaires dans le derme papillaire chez une proportion importante de patients, et une incidence plus faible des maladies auto-immunes associées à la MC et des lymphomes non hodgkiniens (48,64). Même chez certains patients chinois atteints de la maladie de Crohn, il a été démontré que la maladie se produisait en dehors du cadre de la MC, ce qui est également très rare en Chine (65). Dans l'ensemble, ces observations soulèvent des spéculations sur l'existence d'un sous-groupe de DH qui pourrait ne pas être provoqué par le gluten, bien qu'il présente certaines caractéristiques cliniques-pathologiques comme dans le DH lié au gluten.

## **b. Autres déclencheurs que le gluten impliqués dans la pathogenèse de la dermatite herpétiforme**

Il est prouvé que des déclencheurs externes autres que le gluten peuvent induire ou aggraver la DH. Par exemple, **l'iodure de potassium**, un composé commun des expectorants, aurait été un déclencheur de la DH à la fois après ingestion orale et lors d'une application topique (66). De même, *Snider et al.* ont décrit deux cas de DH provoquée par une solution de nettoyage (67). *Kovaleski et al.* ont rapporté deux cas de DH suite à une procédure **d'agrafage gastrique** et une **gastrectomie** avec **pancréatectomie** partielle et **colectomie**, respectivement (68). De même, un patient non cœliaque développant une DH après une **mini-chirurgie de pontage** gastrique a été signalé (69). Dans ces cas, les auteurs ont émis l'hypothèse que **l'inflammation entérale** induite par la chirurgie a favorisé une réaction croisée entre le cutané et l'intestin des anticorps anti-TG, qui semble être conforme à la démonstration récente de l'origine intestinale des IgA anti-eTG les auto-anticorps (70).

**Les facteurs hormonaux**, et plus particulièrement l'hypothalamus-pituitaire-l'axe des gonades, peut jouer un rôle dans la DH. En conséquence, il a été signalé que l'hormonothérapie substitutive pour le panhypopituitarisme permettait de guérir la DH (71). Une étude a fait état d'une DH après une contraception à la progestérone (72). Deux autres études ont signalé la DH après une thérapie à l'acétate de leuprolide, un analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH). Dans les deux cas, les lésions se sont résorbées après l'arrêt du traitement. Cependant, dans un cas, les lésions cutanées sont réapparues une fois que le patient a commencé à prendre de la bicultamide, un autre analogue de la GnRH (73,74). Fait intrigant, les médicaments peuvent également être un déclencheur potentiel de la DH.

Enfin, la DH serait apparue à proximité d'un diagnostic de pancréatite auto-immune chez deux patients japonais, qui ne présentaient ni anticorps IgA sériques contre l'eTG ni signes d'une MC sous-jacente (75). Il est intéressant de noter qu'une infection gastro-intestinale semble être un facteur essentiel pour l'induction de la MC. Plusieurs pathogènes ont été suggérés pour déclencher la MC, notamment les rotavirus, le virus Epstein Bar, les cytomégalovirus, le VHC, le VHB et les espèces Bacteroides, C. jejuni, Pneumococcus, M. tuberculosis, et H. pylori (76).

Une étude récente a démontré un lien entre le Réovirus, un agent pathogène avirulent qui suscite une immunité protectrice, et la perte de tolérance périphérique contre les antigènes alimentaires, entraînant une immunité de type Th1 contre les antigènes alimentaires. En outre, l'étude a révélé un titre accru d'anticorps contre le Réovirus chez les patients présentant une maladie cœliaque active et un taux élevé d'auto-anticorps anti-TTG dans le sérum, ce cœliaque (77), mais il est beaucoup moins clair qu'il puisse y avoir un déclencheur infectieux pour la maladie de Huntington (78).

**En résumé**, des facteurs endocriniens et immunologiques complexes semblent jouer un rôle dans la modulation de la réponse inflammatoire de la DH, ce qui suggère que sa pathogénèse est beaucoup plus complexe que celle d'une simple interaction entre les antigènes HLA-DQ et le gluten.

### **c. La transglutaminase épidermique est le principal auto antigène de la dermatite herpétiforme**

**La transglutaminase épidermique** (eTG) appartient à une famille d'enzymes à neuf membres dépendant du Ca<sup>2+</sup> qui favorise la formation de liaisons transversales covalentes entre les protéines (98). L'eTG est

physiologiquement exprimée dans la couche épineuse de l'épiderme et contribue à la différenciation terminale de l'épiderme, à la formation de l'enveloppe cellulaire coréifiée et à la protection des kératinocytes contre l'apoptose induite par les UVB (99-102). Alors qu'il a été démontré que la tTG est un autoantigène majeur de la MC, *Sardy et al.* ont identifié l'eTG comme le principal autoantigène de la DH (9). Plus précisément, ils ont observé que les patients atteints de MC et de DH avaient des auto-anticorps ciblant à la fois la tTG et l'eTG, cependant, des auto-anticorps IgA se liant sélectivement et avec une forte avidité à l'eTG n'ont été trouvés que chez les patients atteints de DH. En outre, l'eTG, mais pas la tTG, se co-localisaient avec les IgA dans les dépôts granulaires aux extrémités papillaires de la peau des patients atteints de DH (9).

Le mécanisme par lequel les patients atteints de MC et de DH développent une réponse auto-immune contre l'eTG reste encore obscure. L'une des hypothèses proposées est la suivante liée à la propagation des épitopes (99) : Le phénomène de l'épitope implique le développement dans le temps d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire à partir d'un épitope dominant initial à un second, appartenant au même (intramoléculaire) ou à un antigène distinct (intermoléculaire) (103). Parmi les preuves qui étayaient la théorie de la propagation des épitopes dans la DH, on peut citer :

- l'homologie de haute séquence entre tTG et eTG (9) .
- la présence d'une auto-immunité également contre les TG neuronales (ou TG6), qui est également très similaire au tTG et à l'eTG, tant en MC qu'en DH (99) .
- la plus faible prévalence d'auto-anticorps IgA anti-ETG en pédiatrie par rapport aux patients adultes atteints de la maladie cœliaque, ce qui explique un peu la diminution, bien que non supprimée, l'incidence de la DH pendant l'enfance (23, 104).

Une étude récente a démontré que les patients atteints de DH active sécrétaient des quantités considérablement élevées d'IgA anti-eTG dans le milieu de culture des biopsies de la muqueuse de l'intestin grêle, et avaient des cellules IgA positives se liant à l'eTG dans la lamina propria, ce qui suggère que l'auto-immunité contre l'eTG se développe peut-être dans l'intestin (85). Il est intéressant de noter que la sécrétion dans l'intestin grêle d'IgA ciblant l'eTG ne s'est pas produite chez les patients atteints de la maladie cœliaque, bien qu'ils aient présenté des taux élevés de ces auto-anticorps dans le sérum (85).

Une théorie suggère que, dans les régions traumatisées, où les lésions de DH se produisent classiquement, les dommages épidermiques conduisent à la dispersion de l'eTG de la couche épineuse vers le derme supérieur, où elle se lie aux IgA anti-eTG circulantes. Une étude de *Zone et al.* Soutient cette hypothèse, en montrant que le transfert passif d'IgG anti-eTG ou de sérum DH de chèvre chez des souris ayant reçu des greffes de peau humaine ne reproduisait des dépôts de type DH que dans la peau greffée, seule source d'eTG humaine (86). Une autre hypothèse est que les agrégats eTG/IgA existent sous forme de complexes immuns circulants. En conséquence, les patients atteints de DH peuvent présenter un dépôt asymptomatique de complexe immunitaire IgA dans le rein (87), *Preisz et al.* Ont décrit des dépôts de complexes eTG/IgA1 dans les vaisseaux dermiques supérieurs et profonds chez environ 64 % des patients atteints de DH (88) , les rares manifestations cliniques de DH comprennent le purpura digital et l'ecchymose, qui montrent des signes de vascularite des petits vaisseaux à l'examen microscopique (89,90). les complexes immunitaires eTG/IgA circulants peuvent être trouvés chez les patients atteints de DH et leurs concentrations diminuent sous l'effet de la RSG (91).

#### **d. Pertinence pathogène des auto-anticorps IgA contre la transglutaminase épidermique**

Le rôle des agrégats eTG/IgA dans la DH est un sujet de controverse majeur, car certaines études soutiennent clairement leur pertinence pathogène, tandis que d'autres ne le font pas. Par exemple, les auto-anticorps IgA anti-eTG sériques ont prouvé une corrélation positive avec l'activité de la maladie (92), ainsi que l'anti-TG IgA et les auto-anticorps anti-endomysium (EmA), diminuent significativement chez les patients obtenant une rémission clinique en raison du RSG (93). Cependant, le transfert passif d'anti-eTG de chèvre ou le sérum humain DH à des souris SCID avec des anticorps les greffes de peau ne parviennent pas à induire des lésions de DH, malgré la formation des dépôts granulaires typiques d'eTG/IgA dans la peau greffée (94).

Dans la peau, il a été démontré que les agrégats eTG/IgA activent le fibrinogène, qui se trouve à l'extrémité du derme papillaire selon un schéma similaire à celui des agrégats eTG/IgA (95). La fibrinolyse contribue directement à la formation de vésicules dans la DH, elle fonctionne également comme un chimioattracteur pour les neutrophes, les lymphocytes T et les macrophages, qui sont les principaux composants de l'infiltrat inflammatoire de DH (96). Les neutrophiles circulants et résidant dans la peau en DH expriment fortement les récepteurs Fc IgA, ce qui suggère une activation au dépend de l'interaction avec les complexes eTG/IgA (97, 98). Cependant, *Donaldson et al.* ont observé que les dépôts d'IgA pourraient également être détectés dans la peau non affectée chez les patients atteints de DH (96). En plus, *Cannistraci et al.* ont documenté une Co-localisation eTG/IgA dans le derme papillaire, au niveau de la jonction dermo-épidermique et dans les parois des vaisseaux des patients

coeliaques sans manifestations cutanées avant et pendant un RSG (99, 100, 101). Il convient également de mentionner que la disparition de dépôts d'eTG/IgA provenant de la peau ne se produit que dans un long et strict RSG et, et prend beaucoup plus de temps que les auto-anticorps sériques ou les complexes immuns pour que les lésions cutanées disparaissent (102,103).

Récemment, *Taylor et Zone* ont découvert que l'iodure de potassium, un facteur de précipitation connu de la DH, augmente la capacité des complexes eTG/IgA à fixer le substrat cadavérique dans les cryosections cutanées normales de patients atteints de DH sous dapsonne ou sous un RSG. Ainsi, on pourrait supposer que, pendant la rémission de la maladie, les complexes eTG/IgA conservent une activité enzymatique de base, permettant une liaison étroite avec les fibrilles d'ancrage du BMZ mais pas l'activation du fibrinogène (102,104).

#### **e. Réseau de cytokines dans la dermatite herpétiforme et mécanismes de formation d'ampoules**

Les mécanismes à l'origine des lésions tissulaires dans la DH ne sont que partiellement compris. La découverte microscopique d'une accumulation de neutrophiles au niveau du derme papillaire et la réponse des lésions cutanées à la dapsonne confirment le rôle clé des neutrophiles dans l'inflammation de la DH. Les neutrophiles circulant dans la DH montrent une expression accrue de CD11b, une diminution de la L-sélectine de surface cellulaire et une augmentation de la fonction des récepteurs IgA Fc, ce qui suggère qu'ils ont déjà été amorcés avant de migrer dans la peau. En effet, l'amorçage des neutrophiles est susceptible de se produire dans l'intestin sous l'afflux d'IL-8 dérivée de l'intestin (105). En conséquence, l'ARNm de l'IL-8 a montré une augmentation significative dans l'intestin grêle des patients atteints de DH sur une base

normale par rapport à celle d'un RSG. L'IL-8 circulante diminue après le RSG, alors qu'elle reste élevée chez les patients DH qui suivent un régime alimentaire normal. Une corrélation positive entre l'IL-8 sérique et les anticorps IgA anti-TTG a également été démontrée, suggérant que les niveaux de cytokines sont parallèles à l'inflammation muqueuse en cours dans l'intestin et dépendent directement de l'ingestion de gluten(105). De même, l'inflammation des muqueuses sous-jacentes conduit à une expression accrue de la molécule d'adhésion E-sélectine dans les cellules endothéliales de la peau, qu'elles soient lésionnelles ou non (106). La production locale de cytokines et de chimiokines, dont l'IL-8 et le GM-CSF, en présence de dépôts d'eTG/IgA, permet finalement la migration des neutrophiles adhérents vers le derme papillaire (105, 107). Une étude récente a démontré une régulation à la baisse de l'Elafin, un inhibiteur de la sérine-protéase qui inhibe une réponse inflammatoire médiée par les neutrophiles, dans les kératinocytes de la peau DH. Une découverte similaire a pu être faite dans les cellules épithéliales de l'intestin grêle de patients ayant des MC (109).

Les neutrophiles activés libèrent l'élastase et le granzyme B des neutrophiles, qui induisent une scission sous-épidermique en clivant les molécules d'adhésion du BMZ, comme le collagène VII (109). En conséquence, des études d'immunocartographie ont montré que le décollement dermo-épidermique dans la DH se produit principalement dans la lamina lucida, entre le collagène VII et la laminine 332, et implique probablement la destruction de la laminine 332 (110, 111). En outre, les kératinocytes basaux surexpriment la collagénase, la stromélysine-1 et l'activateur du plasminogène de type urokinase, qui contribuent à la dégradation des protéines de la zone de la membrane basale (112).

L'activation de la cascade de coagulation est considérée comme un mécanisme pathologique supplémentaire de la DH. En conséquence, *Bognar et al.* ont constaté une forte prévalence de la criofibrinogénémie chez les patients atteints de DH non traités (114). Une autre étude a démontré une altération du renouvellement du fibrinogène/de la fibrine dans la maladie. Plus en détail, les patients atteints de DH non traités présentaient un temps de lyse des caillots significativement prolongé et des fibres de fibrine plus épaisses, qui pouvaient être normalisées par l'adjonction in vitro de dapsonne (115). Inversement, contrairement à la BP, aucune étude n'a démontré une expression cutanée significative du facteur tissulaire ainsi qu'une élévation du D-dimère sérique chez les patients atteints de DH par rapport aux individus sains (116, 117).

Des études antérieures ont également suggéré que d'autres cellules inflammatoires participent à la pathogénèse de la DH (118). En particulier, il a été démontré que les lymphocytes T, les phagocytes mononucléaires et les cellules B s'accumulent autour des vaisseaux dermiques pendant les premières phases de la formation des lésions de la DH (119). D'autres études ont révélé une augmentation des cytokines liées au Th2 dans la peau mais pas dans le sérum des patients atteints de DH (118, 120). En comparaison, *Makino et al.* ont récemment rapporté une augmentation significative d'IL-4, IL-5, IL-13 et d'éotaxine chez les patients atteints de DH de type fibrillaire, alors que les cytokines liées à Th1, y compris l'IL-12 et l'IFN-g, ne présentaient pas de différences significatives par rapport aux témoins sains (121).

Dans une autre étude, il a été démontré que, dans la peau atteinte de lésions de DH, les Tregs et l'IL10 étaient significativement réduits par rapport à la peau de sujets sains, alors que les patients atteints de maladie cœliaque et de DH

avaient un nombre similaire de Tregs dans les biopsies duodénales, ce qui suggère que la régulation de la baisse des Tregs dans la peau peut être critique pour le développement de lésions de DH.

#### **f. La pathogenèse du prurit dans la dermatite herpétiforme**

Si, au cours des dernières années, plusieurs études ont progressivement mis en lumière les principaux mécanismes pathogènes de la DH, la pathogénie du prurit est beaucoup moins claire. Différentes voies sont probablement impliquées, notamment l'inflammation neurogène, les dysesthésies mécaniques avec démangeaisons et la libération de cytokines inflammatoires. En effet, *Cynkier et al.* ont démontré une surexpression des neuropeptides, dont le facteur de libération de la corticotrophine et le récepteur de l'endoteline B dans la peau lésionnelle de la DH, qui peuvent être libérés par les kératinocytes activés (121). Dans la DH, le prurit peut être évoqué ou aggravé par des stimuli mécaniques (allokinésie), tels que les vêtements. De plus, l'intensité du prurit perçu est également augmentée (hyperkinésie). Parmi les cytokines inflammatoires impliquées dans la pruritogénèse, l'IL-31 a gagné un intérêt majeur.

L'IL-31 appartient à la famille des cytokines de l'IL-6, L'IL-31 interagit avec un récepteur hétérodimérique, qui comprend le récepteur A de l'IL-31 (IL-31RA) et le récepteur M de l'oncostatine (122), et qui est exprimé sur diverses cellules immunitaires, notamment les cellules T, les kératinocytes, les cellules dendritiques, les éosinophiles, les basophiles, les macrophages et les ganglions de la racine dorsale (123–129). Chez la souris, la surexpression de l'IL-31 a été démontrée évoquant le prurit et induisant une accumulation de cellules inflammatoires avec augmentation du nombre de mastocytes. L'injection d'IL-31 chez le chien a également déclenché un comportement de grattage. Plusieurs

études ont démontré une surexpression de l'IL-31 dans la peau dans différentes dermatoses, dont la dermatite atopique (130), le psoriasis (131), lymphomes cutanés à cellules T (132), prurit néphrogénique (133), et la mastocytose (129).

L'IL-31 semble être particulièrement impliquée dans les dermatoses prurigineuses liées à une inflammation prévalente de type Th2 (134). Une étude récente a démontré que les éosinophiles sont la principale source de l'IL-31 dans BP, un prototype de Th2 hautement prurigineux dans les dermatoses vésiculaires auto-immunes (135).

Les cytokines de type Th2 sont également élevées dans la peau des patients atteints de DH, permettant ainsi de spéculer sur un éventuel rôle de l'IL-31 dans le prurit associé (136). Dans une autre étude récente il a été démontré que l'IL-31 était non seulement élevée dans le sérum DH, mais s'est également fortement surexprimée dans la peau, où elle a co-localisé avec IL-31RA (137).



# ***Epidémiologie***

### III. Epidémiologie (138)

La DH touche de façon prédominante la population européenne, adultes ou enfants. Elle atteint deux hommes pour une femme et sa fréquence est variable selon l'appartenance ethnique et le pays. Les données épidémiologiques sont peu nombreuses. L'incidence serait de deux cas par million d'habitants et par an en Allemagne (139). Les études de prévalence montrent une fréquence plus importante de cette maladie en Europe du Nord, avec 11 cas/100 000 habitants en Irlande, 39/100 000 en Suède et 66/10 000 en Finlande (140, 141).

Les cas pédiatriques survenant avant l'âge de 10 ans sont rares, à l'inverse de la maladie cœliaque qui peut débiter dès la petite enfance (142). La maladie cœliaque est l'expression majeure de l'intolérance au gluten. Cette maladie digestive chronique de l'intestin grêle est caractérisée par une atrophie villositaire responsable d'un syndrome de malabsorption. La constatation d'anomalies digestives analogues à la maladie cœliaque au cours de la DH a permis d'appréhender les liens physiopathologiques qui unissent ces deux maladies. On estime qu'un patient sur cinq atteint de maladie cœliaque présentera des manifestations de DH au cours de son évolution. A contrario, 15 % des patients atteints de DH ont des manifestations digestives d'intolérance au gluten mais 75 % ont des anomalies histologiques sur des biopsies duodénales systématiques (143, 144).

Des études ont documenté une incidence de 2,7 pour 100 000 individus en Finlande et 0,8 pour 100 000 individus en le Royaume-Uni (145, 146).

En revanche, la DH est une maladie rare au Japon, avec seulement environ 100 cas signalés (147-148). Les patients japonais avec DH présentent parfois des caractéristiques uniques, notamment une fréquence élevée de dépôt d'IgA

fibrillaires dans le derme papillaire, rareté des cas d'ESB, absence de l'haplotype HLA-DQ2/DQ8, et de rares associations avec maladies auto-immunes et lymphomes (147, 149), La mesure des auto-anticorps IgA circulants pour l'eTG et la tTG chez les patients japonais atteints de DH avec dépôt d'IgA fibrillaire dans le derme papillaire à l'aide d'un immunosorbant enzymatique (ELISAs) (tous deux de l'Immundiagnostic Bensheim, Allemagne), Par conséquent, les auto-anticorps IgA contre l'eTG étaient présents mais les anticorps à la tTG n'ont pas été détectés (150).

Au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'hôpital d'enfants de Rabat : depuis 2014 jusqu'à 2018 on a eu que 3 cas d'enfants atteint de dermatite herpétiforme entre 4 et 9 ans et dont les résultats histopathologiques ont été confirmés par une immunofluorescence directe.



# ***Diagnostic***



## IV. Diagnostic

La DH est une maladie difficile à diagnostiquer. En conséquence, le délai entre l'apparition des premiers symptômes ou signes cliniques et le diagnostic est généralement de plusieurs mois, voire de plusieurs années, bien qu'il soit en diminution depuis quelques décennies, probablement en raison d'une prise de conscience importante de la maladie de Huntington elle-même et de la maladie cœliaque (151). Ce retard de diagnostic est dû à la rareté de la DH et aux manifestations cutanées polymorphes, qui peuvent être mal diagnostiquées comme d'autres dermatoses prurigineuses chroniques, y compris les maladies auto-immunes à cloques telles que la dermatose bulleuse à IgA linéaire, mais aussi la dermatite atopique, l'eczéma, le prurigo, l'urticaire ou la gale (152). En outre, ces dernières années, les manifestations cutanées de la NCGS (Non-celiac Gluten Sensitivity) sont apparues comme un nouveau défi diagnostique chez les patients présentant une intolérance au gluten, car elles peuvent cliniquement ressembler à la DH et peuvent avoir une implication intestinale similaire (153, 154).

### 1. Clinique (155)

Le polymorphisme et la distribution symétrique des lésions représentent les principales caractéristiques cliniques de la DH (156, 157), la maladie se présente généralement sous forme de papules érythémateuses groupées et de plaques urticariennes avec des vésicules débordantes, ces dernières peuvent ensuite se regrouper en petites vésicules tendues à contenu sérohémostatique, qui se caractérisent par un schéma de croissance centrifuge, des érosions, des excoriations et des croûtes sont susceptibles de se produire en raison de la rupture des vésicules et du grattage secondaire au prurit associé (158, 157, 159). Les lésions finissent par guérir, laissant une hypo- et hyperpigmentation post-inflammatoire.

Généralement, les lésions de DH sont localisées symétriquement aux surfaces d'extension des membres supérieurs et inférieurs, principalement aux coudes et genoux, aux fesses et à la région sacrée, l'abdomen, le haut du dos, les épaules, la région nucale et le cuir chevelu peuvent également être concernés, tandis que le visage et l'aîne sont rarement touchés.

Une atteinte des muqueuses a été sporadiquement signalée, Les manifestations buccales de la DH consistent principalement en des érosions affectant à la fois la muqueuse buccale et la langue, les symptômes associés comprennent des douleurs et une sensation de brûlure (158, 160). Cependant, il n'est pas clair si l'atteinte buccale doit être considérée comme une manifestation spécifique de la maladie de Huntington ou plutôt comme un signe de la maladie de Crohn sous-jacente, par conséquent, l'aphtose buccale, les érosions et/ou les ulcérations sont également fréquentes dans la maladie de Huntington (160-161). Le prurit est le principal symptôme de la maladie de Crohn et son absence est un argument de poids contre le diagnostic (162). Dans une étude comprenant une cohorte de 159 patients, presque tous se sont plaints de prurit sévère, ce qui a eu un impact négatif significatif sur la qualité de vie du patient. En outre, dans de nombreux cas, le prurit, accompagné d'une sensation de picotement et de brûlure de la peau, s'est révélé être le signe avant-coureur de la DH, précédant de 12 à 24 heures l'apparition des lésions cutanées (163). Le prurit aurait notamment son apparus même des mois avant l'apparition des lésions cutanées (164, 165).



**Figure 16 : images montrant la localisation bilatérale des lésions de la dermatite herpétiforme au niveau des coudes. (166)**



**Figure 17 : localisation des lésions de la dermatite herpétiforme au niveau des fesses chez l'enfant (167)**



**Figure 18 : dermatite herpétiforme : vésicule et gonflement dans les mains (168)**

### **a. Cas atypiques de la dermatite herpétiforme**

Plusieurs cas atypiques de DH ont été signalés dans la littérature. Des pétéchies palmoplantaires asymptomatiques, survenant soit seules, soit en association avec des résultats cliniques caractéristiques de la DH, ont été rapportées dans certains cas de DH pédiatrique. Les pétéchies se sont avérées prévalentes au niveau de la main ou du pied dominant, ce qui suggère un microtraumatisme répété comme déclencheur possible (161, 169, 170).

De plus, *Naylor et al.* ont rapporté un cas de DH présentant une poussée pétéchiale diffuse et des changements microscopiques cohérents avec à la fois une DH et une vascularite (171). *Kern et al.* ont signalé un patient atteint de DH se présentant comme une pseudovasculite, caractérisé par un rash pétéchiale diffus et un gros ulcère au niveau de son avant-bras extenseur, et des résultats histopathologiques et d'immunofluorescence directe (DIF) compatibles avec la DH sans signes supplémentaires d'inflammation des petits vaisseaux (172). Une hypothèse possible de l'association entre la DH et les lésions vasculaires pourrait être la présence de complexes immuns IgA péri vasculaires conduisant à une inflammation des petits vaisseaux.

Enfin, des cas de DH se présentant sous forme de kératose palmoplantaire (173), de lésions purpuriques avec urticaire chronique (174) et de lésions prurigineuses de type pigmentose (175) ont également été signalés.

## **2. Examen clinique**

### **2.1. Examen dermatologique (176)**

L'aspect clinique typique est une éruption érythémato-papulovésiculeuse très prurigineuse localisée préférentiellement de façon symétrique sur les faces d'extension des membres (coudes, genoux) et les fesses. Les vésicules sont souvent de petite taille, plus ou moins groupées en bouquets herpétiformes, laissant rapidement place à des érosions post-vésiculeuses et s'associant à des excoriations de grattage.

L'atteinte des paumes des mains peut être inaugurale, parfois à type de purpura ou vésicules hémorragiques, l'atteinte buccale à type de stomatite érosive est peu fréquente.

## 2.2. Examen somatique

Tout le reste de l'examen peut être d'allure normale mais il faut toujours rechercher d'autres signes associés en faveur d'une autre pathologie auto-immune (masse thyroïdienne, examen abdominal ...).

## 3. Examens complémentaires

Ils ont pour but de :

- confirmer le diagnostic de Dermatite herpétiforme.
- Dépister une entéropathie au Gluten sous jacente.

### ➤ Confirmation du diagnostic de la Dermatite herpétiforme :

Le diagnostic de dermatite herpétiforme repose sur la réalisation d'une biopsie cutanée pour histologie et immunofluorescence directe, et sur la mise en évidence d'anticorps sériques anti-endomysium et anti-transglutaminase.

### 3.1. Biopsie cutanée

✓ D'une lésion récente pour examen histologique standard: montre un infiltrat dermique superficiel composé de polynucléaires neutrophiles et de quelques éosinophiles réalisant typiquement des micro-abcès au sommet des papilles avec ébauche de décollement.

✓ Sur peau normale en périphérie d'une lésion récente pour Immunofluorescence directe (IFD) : à congeler rapidement dans un cryotube pour transport dans une bonbonne d'azote liquide ou à mettre dans un flacon de liquide de Michel : c'est l'examen de choix obligatoire pour poser le diagnostic : montre des dépôts granuleux d'IgA +/- C3 au sommet des papilles dermiques. Des dépôts granuleux de la jonction dermo-épidermique et de la paroi des vaisseaux peuvent également être retrouvés.

La biopsie cutanée est un geste peu invasif et a un intérêt diagnostique parfois même une indication thérapeutique en cas de "biopsie exérèse". L'indication principale d'une biopsie cutanée concerne les tumeurs mais aussi certaines dermatoses, les dermatoses bulleuses.

### **3.1.1. Sites à biopsier (177)**

Une biopsie à visée diagnostique doit porter sur une lésion récente, non modifiée par une application locale ou une surinfection. Le fragment prélevé doit être suffisamment épais pour permettre l'analyse de tous les composants jusqu'au derme profond. Dans le cas des lésions bulleuses, la biopsie est réalisée à la limite de la peau lésée et de la peau saine, pour mieux mettre en évidence la zone de décollement.

### **3.1.2. Déroulement**

Une anesthésie locale est systématiquement pratiquée quelques minutes avant la biopsie qui est alors totalement indolore. La peau est désinfectée.

Une fois prélevé par un bistouri circulaire, le prélèvement est mis dans un flacon contenant un liquide de transport qui est habituellement du formol dilué et qui permet sa conservation. Ce prélèvement est adressé à un laboratoire d'analyses qui réalisera les coupes du fragment prélevé, ainsi que les lames destinées à être examinées au microscope par un médecin spécialisé que l'on appelle un anatomo-pathologiste.

Certaines colorations spécifiques sont parfois nécessaires.

Une fois le prélèvement réalisé, il est habituel de faire quelques points de suture afin de fermer la perte de substance et de faciliter la cicatrisation.

La cicatrisation est obtenue entre 5 et 15 jours selon l'endroit du corps, le visage cicatrise plus vite que les autres parties du corps. Dans certains cas, la biopsie s'accompagne d'une exérèse de la lésion. On parle alors de *biopsie-exérèse*. Toute biopsie engendre une cicatrice, si minime soit elle. L'importance de cette cicatrice dépend de la capacité individuelle de cicatrisation. Certaines personnes ont une peau qui cicatrise très facilement et d'autres au contraire, ont tendance à faire des cicatrices de très mauvaise qualité. (178)

### 3.1.3. Précautions (179)

Avant de bénéficier d'une biopsie cutanée il est nécessaire de signaler :

- l'utilisation d'anticoagulant ou d'antiagrégants plaquettaires.
- toutes pathologies pouvant être à l'origine d'un risque de saignement (hémophilie...)
- une allergie à l'iode ou à un produit anesthésiant.

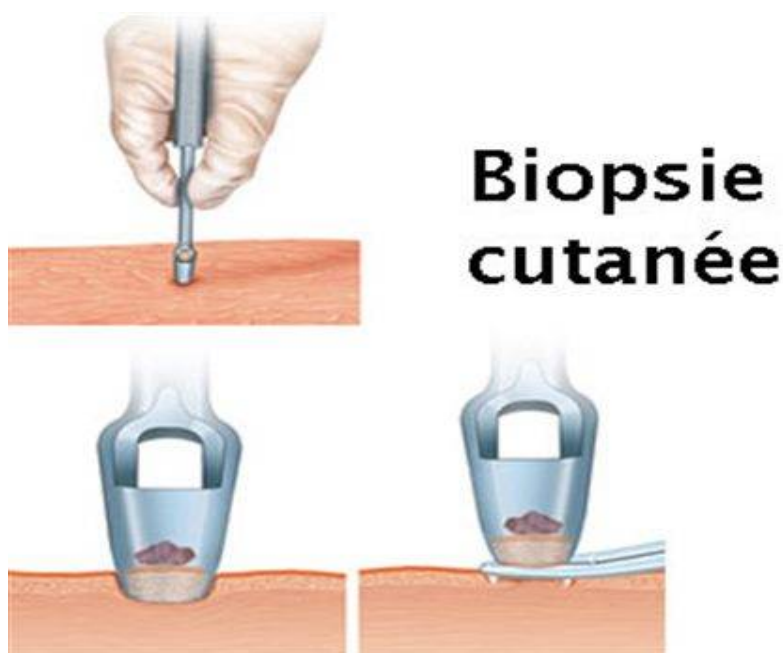
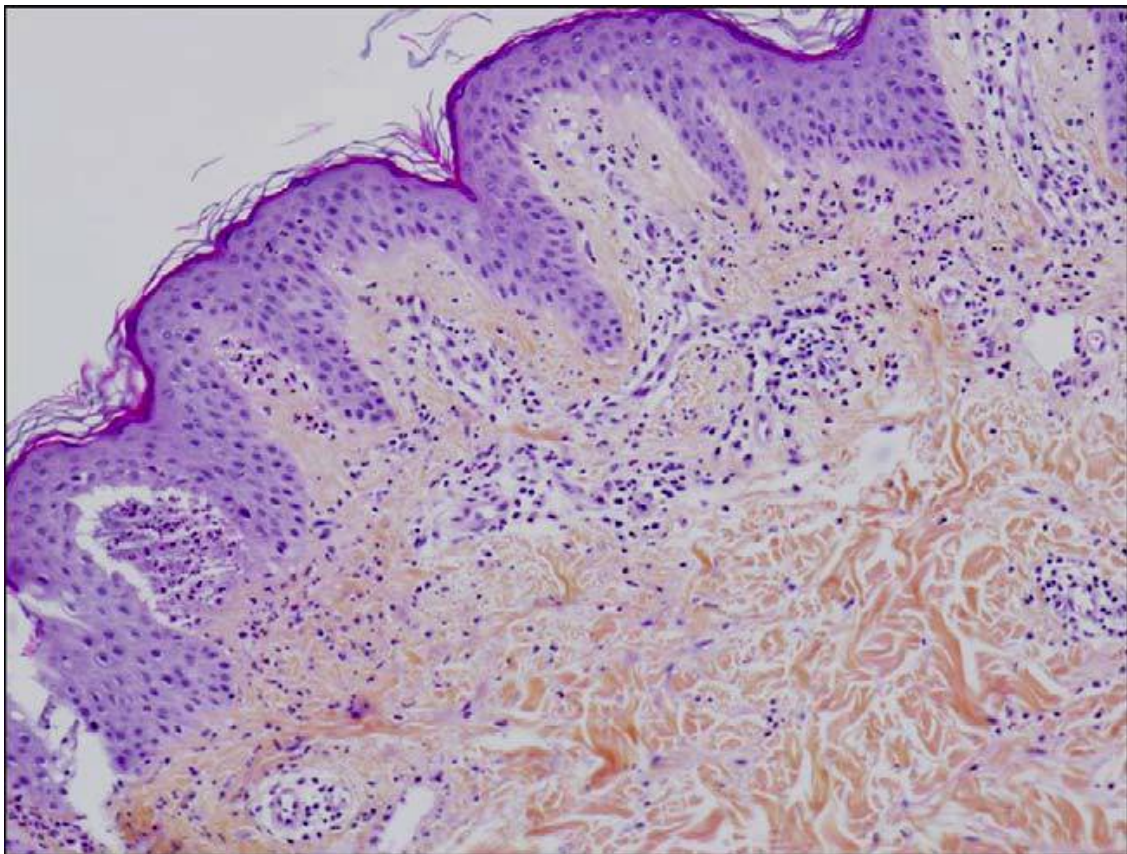


Figure 19 : schéma montrant une biopsie cutanée à l'aide d'un Bistouri circulaire (180)

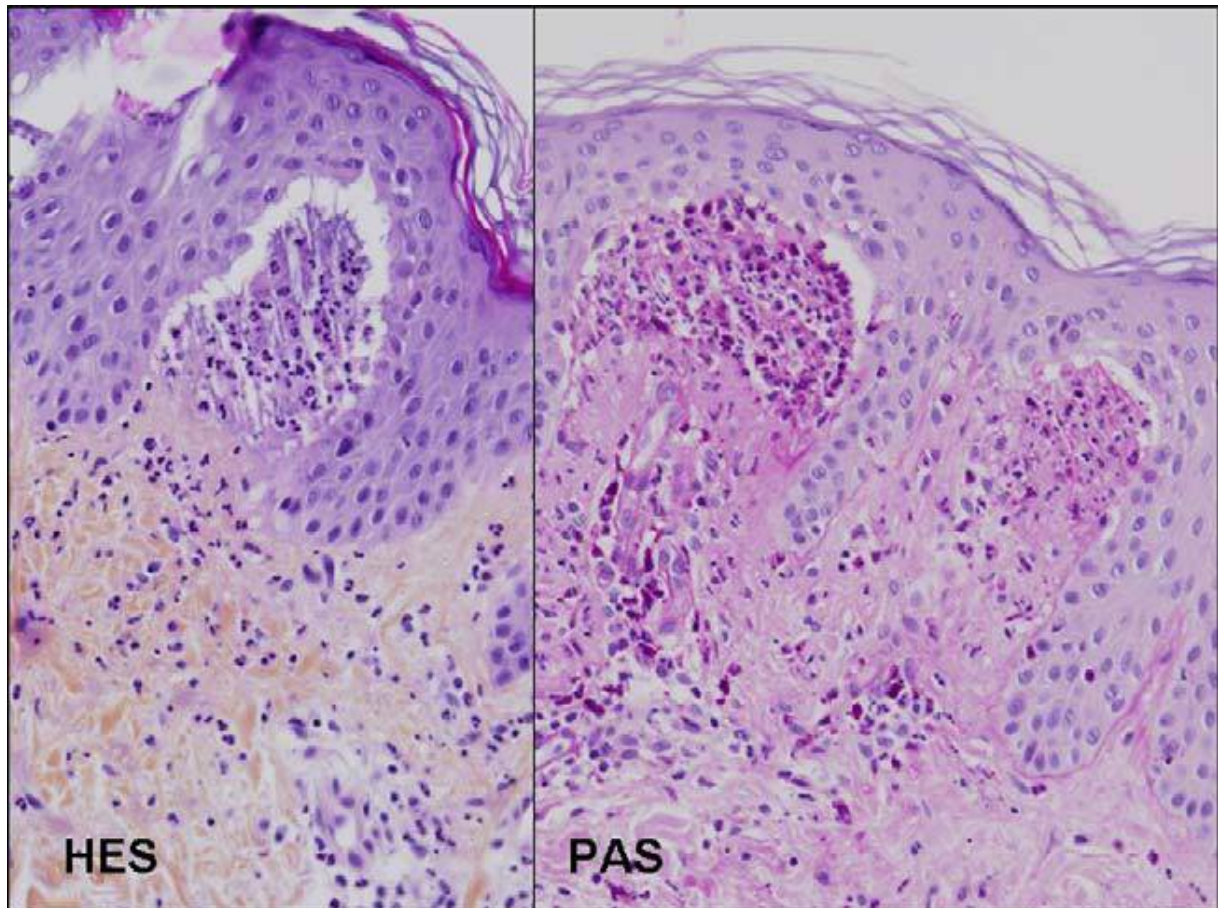
### 3.1.4. Résultats histopathologies (181)

Les constatations histopathologiques typiques dans la peau lésionnelle des patients atteints de DH se composent de vésicules et d'ampoules sous-épidermiques associées à l'accumulation de neutrophiles au niveau des pointes papillaires.(182,183,184) Parfois, les éosinophiles peuvent être trouvés dans l'infiltrat inflammatoire (185) , ce qui rend difficile le diagnostic différentiel avec pemphigoïde bulleuse.

L'histopathologie d'une lésion cutanée de DH peut évoquer la maladie, mais pas la confirmer, car d'autres maladies bulleuses, dont la dermatose linéaire à IgA, l'épidermolyse bulleuse acquise, et d'autres peuvent présenter des résultats similaires.(186,182,183)



**Figure 20 : Histologie cutanée d'une dermatite herpétiforme à faible grossissement ( 187)**



**Figure 21 : histologie cutanée d'une dermatite herpétiforme à fort grossissement (187)**

De plus, comme est démontré par *Warren et Cockerell*(189), dans l'analyse histopathologique La situation est imprécise dans environ 35 à 40 % des cas, révélant uniquement un infiltrat lymphocytaire périvasculaire et une inflammation minimale des papilles dermiques. Ainsi, pour obtenir la confirmation l'examen histopathologique doit toujours être effectué en combinaison avec l'IFD de la peau péri lésionnelle, qui représentent l'étalon-or pour le diagnostic de la DH. (186,182)

### **3.1.5. Rôle de la biopsie cutanée : les dépôts d'IgA sont-ils toujours pathognomoniques de la dermatite herpétiforme ?**

L'échantillon de la biopsie peut être examiné pour un examen histopathologique, qui peut montrer des caractéristiques typiques telles que des vésicules sous-épidermiques et des cloques associées à une accumulation de neutrophiles aux extrémités papillaires. Cependant, dans un tiers des cas, l'histopathologie est non spécifique : des résultats atypiques ont également été signalés, notamment l'acantholyse, conduisant à un possible chevauchement histopathologique avec le pemphigus.

Par conséquent, bien que l'examen histopathologique puisse être utile, l'IFD de la peau péri lésionnelle est toujours considéré comme la référence pour le diagnostic.

## **3.2. Immunofluorescence**

Comme nous venons de le dire, l'IFD de la peau non impliquée prélevée dans le site péri lésionnel est l'étalon-or pour le diagnostic de la DH.

### **3.2.1. Principes et techniques (189)**

L'immunofluorescence consiste à la conjugaison des anticorps avec un colorant fluorescent spécifique permettant ainsi de visualiser des complexes immuns en microscopie ultraviolette.

En effet, plusieurs colorants fluorescents(ou fluorochromes) peuvent être utilisés : la couleur qu'ils émettent doit être différente de la fluorescence bleuté naturellement émise par les tissus. Les dérivés de la fluorescéine produisent un rayonnement de couleur verte ; mais, à l'isocyanate employé initialement par Coons, on préfère l'isothiocyanate. Les dérivés de la rhodamine (lissamine rhodamine B en particulier) donnent une fluorescence orangée. Quand au DANS (acide diméthyl-amino-naphtalène-sulfonique),

Il donne une fluorescence verte, mais il est peu utilisé. La conjugaison avec les anticorps doit se faire en présence d'un excès modéré de fluorochrome. Elle nécessite un temps de contact prolongé : 18 heures au moins, à +4 °C, en PH alcalin (9 à 9,4) .l'excès de colorant non conjugué est ensuite éliminé, par exemple par absorption sur poudre de charbon végétal, par dialyse prolongée, ou par filtration sur gel de séphadex.

Quatre méthodes peuvent être utilisées. Dans chaque cas, on laisse en contact les différents réactifs durant environ 30 minutes ; entre chaque temps, des lavages soigneux éliminent tous les produits non fixés par une réaction immunologique.

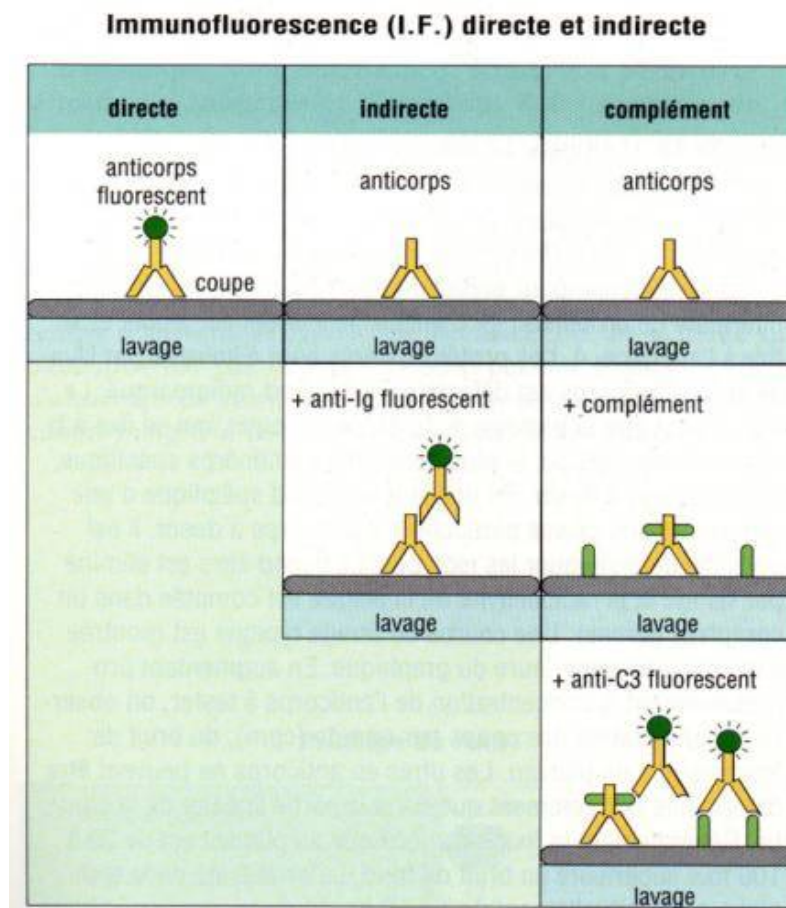


Figure 22: principes des réactions d'immunofluorescence (190).

La lecture se fait à l'aide d'un microscope équipé pour la fluorescence. Le système possède une source de rayons ultraviolets, cette lumière passe par des filtres dits d'excitation qui laissent pénétrer uniquement les radiations de longueur d'onde susceptibles d'exciter le fluorochrome employé. Le rayonnement émis par l'anticorps fluorescent passe ensuite par un filtre dit d'arrêt qui arrête les radiations parasites.

#### **a. Méthode directe**

Elle consiste à fixer directement l'anticorps correspondant rendu fluorescent sur la préparation antigénique étudiée. Elle nécessite le marquage de l'antisérum spécifique de chaque antigène, ce qui limite ses applications. Cependant elle est fréquemment utilisée pour la recherche de dépôts d'immunoglobulines, de complément ou de fibrine dans des biopsies tissulaires (peau, rein). Elle peut encore être utilisée pour le typage des lymphocytes B, bien que l'on préfère plutôt recourir aux anticorps monoclonaux spécifiques.

#### **b. Méthode dite de Sandwich**

Elle pose le même problème de marquage que la méthode directe. Elle consiste à mettre en évidence des anticorps intra tissulaires. Sur le tissu étudié, on fait d'abord agir une solution de l'antigène ; on ajoute l'anticorps spécifique rendu fluorescent.

#### **c. Méthode indirecte**

Elle est surtout utilisée pour la recherche des anticorps dans un milieu biologique (diagnostic de la syphilis ou de l'amibiase par exemple). Elle n'a pas l'inconvénient des techniques précédentes. Après avoir mis en présence le réactif jouant le rôle d'antigène (coupe tissulaire, frottis cellulaire) et le sérum à

tester supposé contenir les anticorps correspondants, on applique des anti globulines fluorescentes. Les anti globulines proviennent d'un mélange de sérums obtenus après immunisation d'un lot d'animaux (habituellement lapin ou chèvre) avec des gamma globulines d'origine humaine. Après conjugaison avec le fluorochrome, on dispose d'un réactif utilisable pour de nombreuses réactions. La réaction peut être rendue semi-quantitative, le titre du sérum testé étant exprimé par l'inverse de la plus grande dilution donnant encore une fluorescence positive. Cette méthode peut également être utilisée pour le typage des sous populations de lymphocytes T révélées par leurs marqueurs de surface.

#### **d. Méthode fondée sur la fixation du complément**

Le marqueur fluorescent est un antiserum anti complément qui va se fixer sur le complément, lui-même fixé sur des complexes antigène-anticorps. Cette réaction a les mêmes avantages que la technique précédente ; cependant, elle ne s'applique pas aux immun-complexes ne fixant pas le complément. Elle peut être utilisée pour la détection de *l'herpes gestationis factor* ou pour celle des anticorps correspondant à l'antigène EBNA du virus Epstein-Barr.

#### **3.2.2. Précautions technique**

Pour éviter la fixation (par absorption non spécifique ou en raison d'une réaction croisée) de certaines protéines fluorescentes de l'immun-sérum sur des sites antigéniques différents de ceux étudiés, il peut être souhaitable, avant la réaction, de faire incuber l'antisérum avec une colonne de poudre de tissu, si possible de même nature que celui étudié, ou encore de traiter les coupes de tissu avec des substances ( par exemple nitrite de sodium à 1% dans l'acide acétique à 2%) qui masquent ou qui bloquent les groupements aminés tissulaires.

Il faut toujours contrôler la spécificité de la fluorescence observée. Pour la méthode d'immunofluorescence directe, on peut éliminer la fluorescence éventuelle en appliquant un excès d'anticorps spécifiques non conjugués avant de faire agir les anticorps spécifiques fluorescents.

Pour l'immunofluorescence indirecte, des sérums marqués avec un fluorochrome ne doivent pas donner de fluorescence s'ils proviennent d'animaux non immunisés contre les globules de l'espèce dont on étudie le sérum.

De même, il ne doit pas y avoir de fluorescence si l'antisérum conjugué est appliqué directement sur l'antigène. Dans tout les cas, une fluorescence ne doit être obtenue qu'avec les préparations contenant de l'antigène.

Le principe de ces contrôles est résumé sur le tableau en dessous :

Méthode	Immunofluorescence directe	Immunofluorescence indirecte		Dans tous les cas
réactifs	Antigène + Anticorps spécifiques non conjugués + Anticorps spécifiques conjugués	Antigène + Anticorps spécifique + Un sérum quelconque marqué	Antigène + Sérum anti globuline marqué	Pas d'antigène + Anticorps fluorescent
résultats	Pas de fluorescence	Pas de fluorescence	Pas de fluorescence	Pas de fluorescence

**Tableau II : principe des épreuves de contrôle pour les réactions d'immunofluorescence.**

Enfin, pour faciliter la lecture de ces réactions, il est utile de faire les réactions avec un sérum négatif et un sérum positif connus.

Le choix entre les différentes méthodes dépend essentiellement du problème étudié, puisque ces techniques permettent de chercher aussi bien un antigène qu'un anticorps. Il est même possible de localiser simultanément deux systèmes antigène-anticorps différents sur une même préparation grâce à l'utilisation de deux fluorochromes distincts (fluorescéine et rhodamine par exemple).

A decorative border consisting of four ornate, symmetrical floral corner pieces in a light purple color, framing the central text.

***Apport de  
l'immunofluorescence  
dans la dermatite  
herpétiforme : résultats***

## V. Apport de l'immunofluorescence dans la dermatite herpétiforme: résultats

Deux Des modèles spécifiques de DIF sont possibles :

- 1) des dépôts granulaires au niveau des papilles dermiques et
- 2) les dépôts granulaires le long de la membrane basale.

Parfois, une combinaison des deux modèles, consistant en un dépôt d'IgA granulaire le long de la membrane basale avec accentuation aux extrémités papillaires, peut être présente.

Récemment, un troisième modèle constitué de fibrilles des dépôts d'IgA situés principalement aux extrémités des papilles a été décrit. Un tel schéma est souvent observé chez les patients japonais avec la DH, où elle est décrite dans 50% des cas.(191)

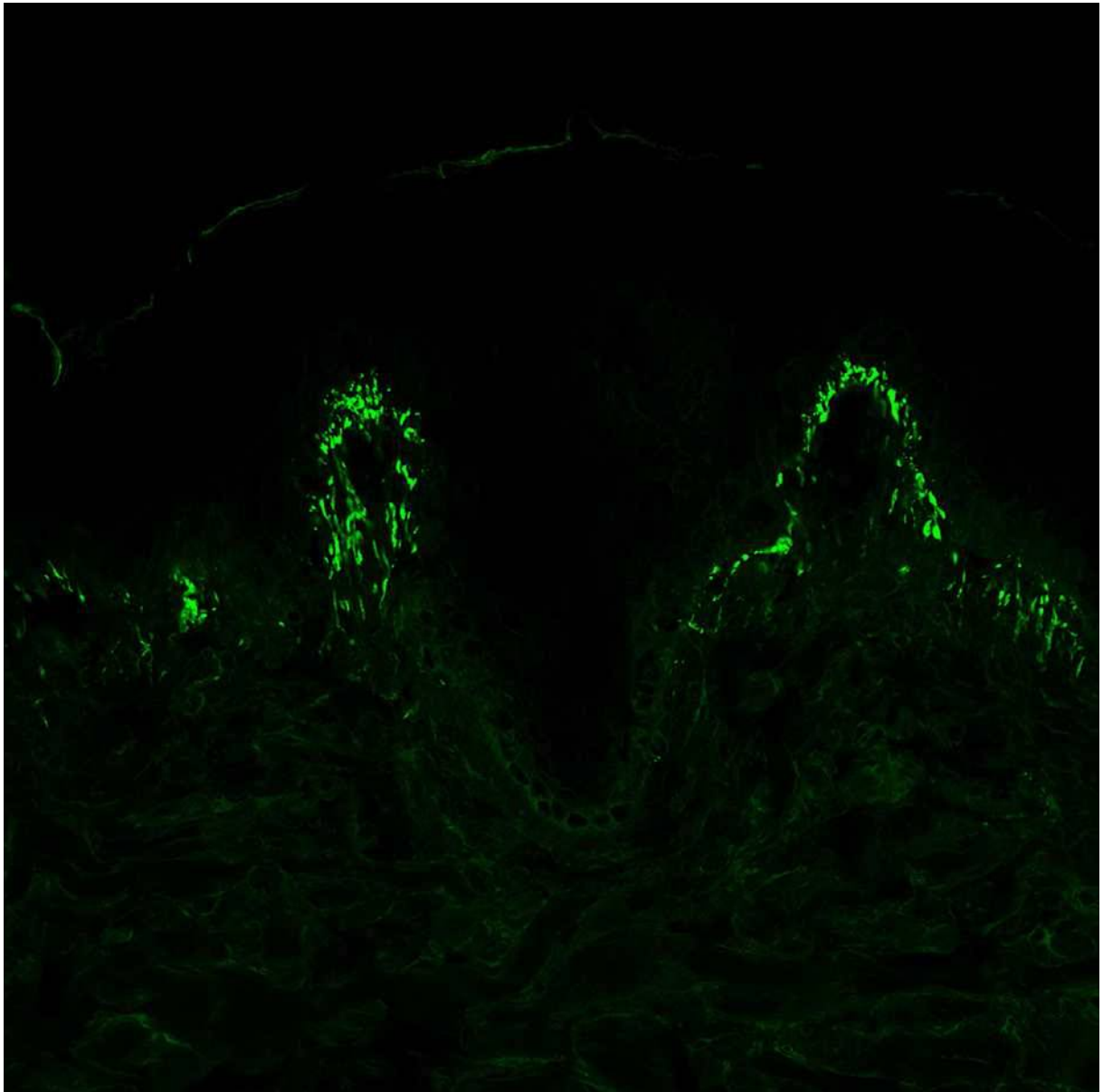
Autres types de dépôts immunitaires que l'on peut trouver dans l'IFD sont la présence de dépôts d'IgA péri vasculaires dans la partie supérieure du derme, ainsi que de dépôts d'IgM ou de C3 granulaires au niveau de la jonction dermo-épidermique et/ou au niveau des papilles dermiques.

L'IFD a une sensibilité et une spécificité proches de 100% pour le diagnostic de la DH. En outre, selon l'ESPGHAN pour les MD, une IFD positive chez un patient dont on soupçonne La DH permet le diagnostic de la maladie de Crohn sans qu'il soit nécessaire de faire une biopsie duodénale.(192)

L'IFD doit être effectué sur la peau péri lésionnelle non impliquée, puisque dans les lésions cutanées, les IgA peuvent être éliminées par des cellules inflammatoires.

De plus, les patients doivent être sous régime alimentaire normal, car les dépôts d'IgA peuvent disparaître de la peau en période de temps variable de quelques semaines à quelques mois chez les patients sur un régime sans gluten. Si le patient suit un régime sans gluten, un régime alimentaire normal contenant du gluten devrait être administré et la biopsie est effectuée après au moins 1 mois. En cas de résultats négatifs pour l'IFD chez les patients ayant une suspicion clinique élevée de DH, le site de la biopsie doit être reconsidéré et un autre spécimen devrait être prélevé de la peau péri lésionnelle non impliquée.

Très rarement, des cas de patients avec des DH montrant des résultats d'IFD négatifs sont signalés(193 ,194). Dans ce cas, la combinaison des données cliniques et des données histopathologiques et sérologiques, ainsi que tous les examens nécessaires pour la MC, peuvent aider à établir le diagnostic.



**Figure 23: Immunofluorescence directe de spécimens de peau périlésionnelle provenant de patients atteints de dermatite herpétiforme (DH). Montrant des dépôts d'IgA granulaires aux extrémités papillaires du derme (grossissement 400×)**

Récemment, une série de cas de 20 patients présentant ces résultats à l'IFD a été signalée (195) : La moitié d'entre eux avaient des caractéristiques cliniques imitant la DH et très peu d'entre eux présentaient de faibles titres d'anticorps anti-ETG, anti-TTG, anti gliadine et anti-BP180. Les auteurs ont proposé le terme de dermatose granulaire en C3 pour décrire cette affection (195), qui pourrait être considérée comme un concept général englobant différentes maladies (DH, sensibilité cutanée au gluten, dermatoses non-DH survenant chez les patients atteints de la MC) plutôt que comme une entité clinique.

Bien qu'il joue un rôle important dans l'algorithme de diagnostic de la DH, l'IFD peut présenter certaines limites en raison de sa grande sensibilité et de sa spécificité, à titre d'exemple, plusieurs articles ont fait état de patients diagnostiqués avec la DH selon des caractéristiques cliniques compatibles : l'histopathologie, la présence concomitante de la MC, la réponse au RSG ou à la dapsoné, et la récurrence des lésions cutanées après une épreuve de gluten, mais présentant des résultats négatifs à l'IFD (196, 197).

Dans une autre étude, les données de l'IFD sur toutes les biopsies de peau de routine diagnostiquées comme DH dans Les départements de pathologie de 1989 à 2012 ont été examinés rétrospectivement ; La plupart des biopsies ont été prélevées à partir de peau péri lésionnelle, qui a été définie comme étant peau d'apparence normale adjacente à une lésion. Les biopsies ont été transportée jusqu'au laboratoire où ils ont été congelés dans de l'azote liquide. Les échantillons ont été maintenus à -20C jusqu'à leur traitement. Des sections de cinq microns ont été incubées avec des anti-IgG, anti-IgA fluorescents, anti-IgM, anti-C03, anti-C1q et anti-fibrinogène (DAKO) à une dilution de 1/10.

Le critère d'inclusion était la présence d'IgA dans les fibres du derme papillaire, associé ou non à des IgA granulaires à la jonction dermo-épidermique. La présence et la localisation des différentes immunoglobulines, les fractions de complément et Le fibrinogène dans les différentes structures de la peau ont été analysés. Tous les dossiers cliniques disponibles pour analyser les résultats des études histopathologiques et immunologiques réalisées chez ces patients ont été examinées. (198)

Les résultats de cette étude ont été :

Soixante-douze biopsies de 71 patients ont été analysées. Il y avait 36 hommes et 35 femmes. Les biopsies ont été obtenues lorsque la maladie était active : elles ont été prélevées sur la peau péri lésionnelle dans 66 cas et sur la peau impliquée de 6 patients.

Les dépôts d'IgA dans le derme papillaire a été détecté dans 100% des biopsies, considérant que la présence d'IgA granulaires au niveau de la zone dermo-épidermique a été détectée dans 90,2% des cas. Le fibrinogène a été le deuxième réactif immunitaire le plus fréquemment observé, suivi par les IgM, C'3, IgG, et C1q dans les fibres papillaires et au niveau de la jonction dermo-épidermique. Le schéma des dépôts d'IgA était granuleux dans les papilles en suivant les fibres verticales au niveau de la jonction dermo-épidermique dans 70 biopsies, et dans 2 nous avons détecté un motif fibrillaire. Le modèle de La distribution de tous les réactifs immunitaires était similaire à celle détectée avec les IgA. L'intensité de la fluorescence avec l'anti-IgA était plus élevée que l'intensité observée avec d'autres réactifs immunitaires, à l'exception de l'anti-fibrinogène, qui était similaire à celle détectée avec l'anti-IgA.

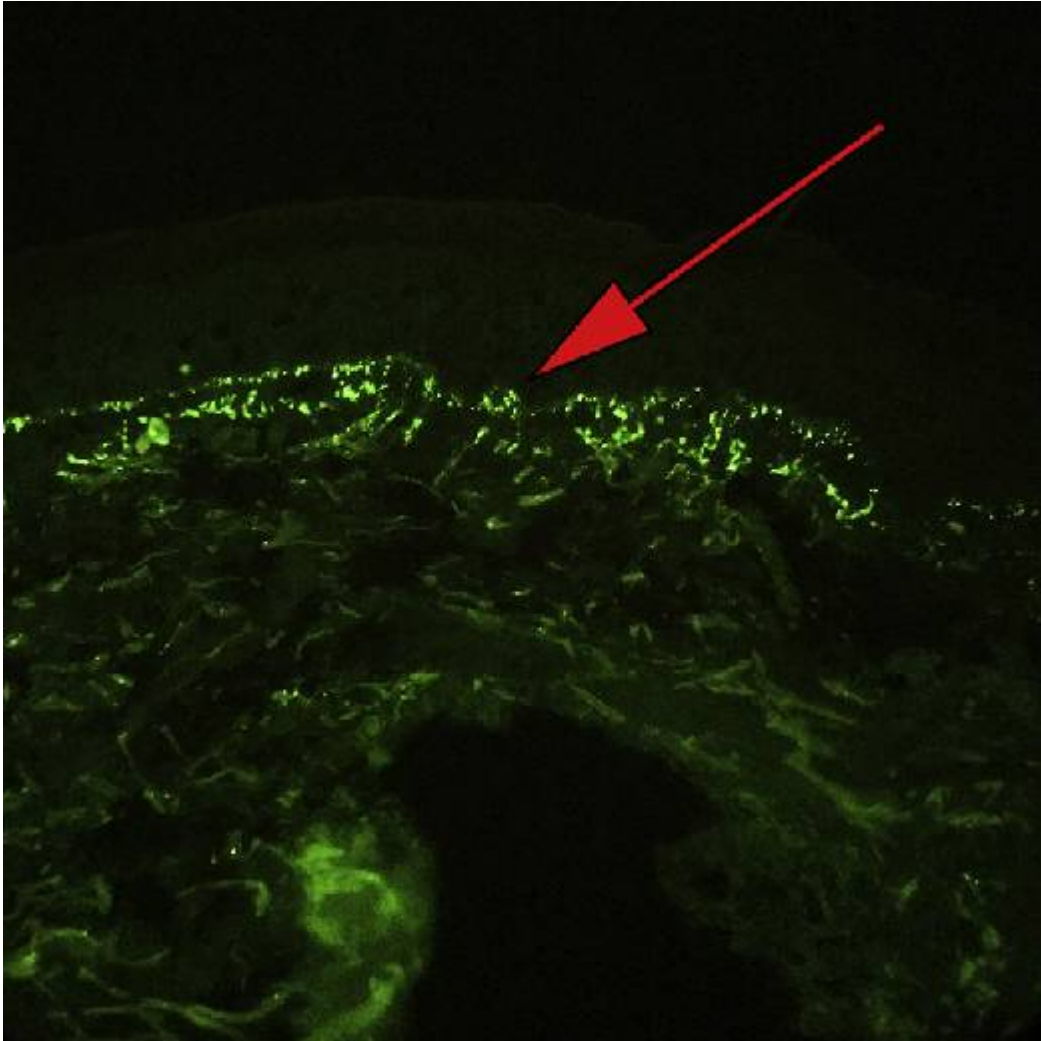
<b>Sites de biopsie</b>	
Coudes	41
Fesses	10
Sacrum	2
Genou	2
Face	1
Thorax	1
Jambe	1
Région lombaire	1
Région supra claviculaire	1
Dos	1
Non communiqué	11

**Tableau III : Sites de biopsie de peau**

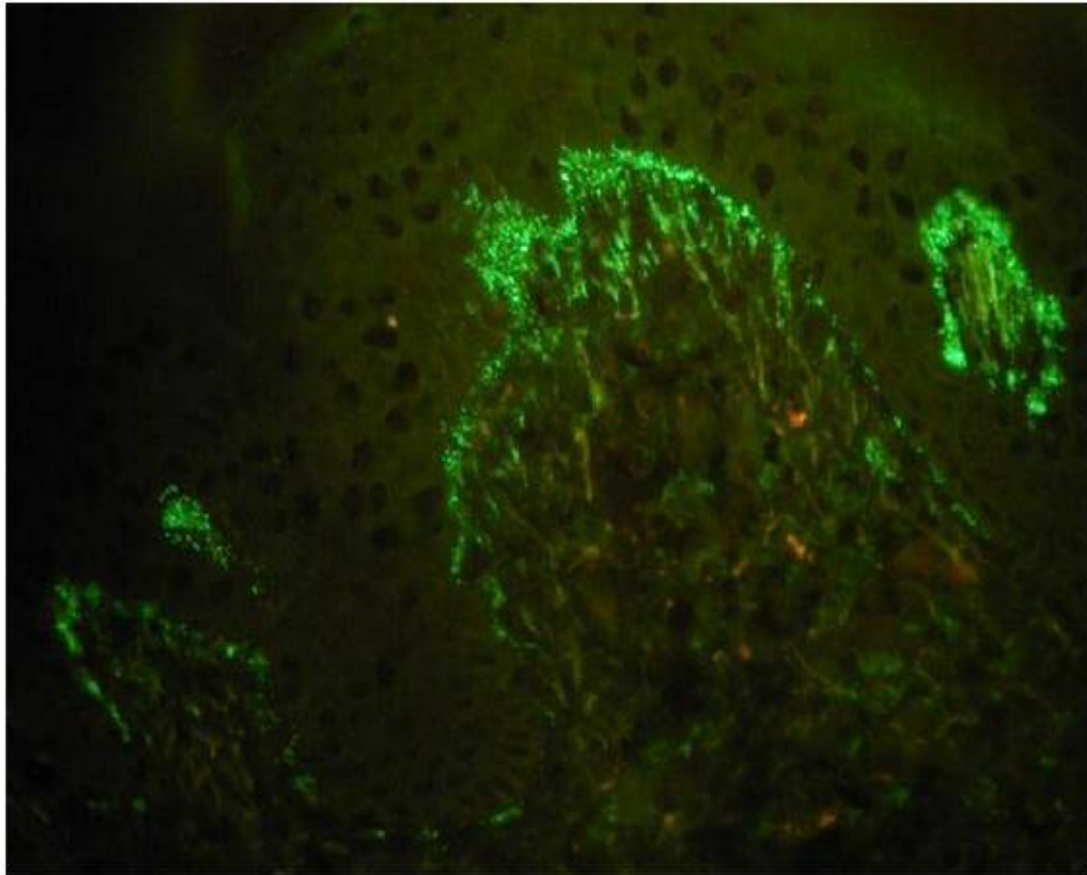
	Nombre /pourcentage Jonction dermo- épidermique	Nombre/pourcentage Fibres papillaires
IgG	12 (16.6)	10 (13.8)
IgA	65 (90.2)	72 (100)
IgM	44 (61.1)	32 (44.4)
C'3	44 (61.1)	32 (44.4)
C1q	10 (13.8)	4 (5.5)
fibrinogène	52 (72.2)	41 (56.9)
	<b>Vaisseaux de papilles dermiques</b>	<b>Vaisseaux du derme réticulaire</b>
IgG	1 (1.3)	-
IgA	33 (45.8)	10 (13.8)
IgM	7 (9.7)	3 (4.1)
C'3	7 (9.7)	2 (2.7)
C1q	-	-
fibrinogène	23 (31.9)	17 (23.6)
	<b>Fibres élastiques</b>	<b>Muscles arrecteurs du poil</b>
IgG	3 (4.3)	-
IgA	30 (43.4)	17 (25.3)
IgM	10 (14.4)	3 (4.4)
C'3	7 (10.1)	4 (5.9)
C1q	-	-
fibrinogène	3 (4.3)	-
	NE, 3 biopsies	NE, 5 biopsies

**Tableau IV: Emplacement des immunoréactifs dans différentes structures de peau**

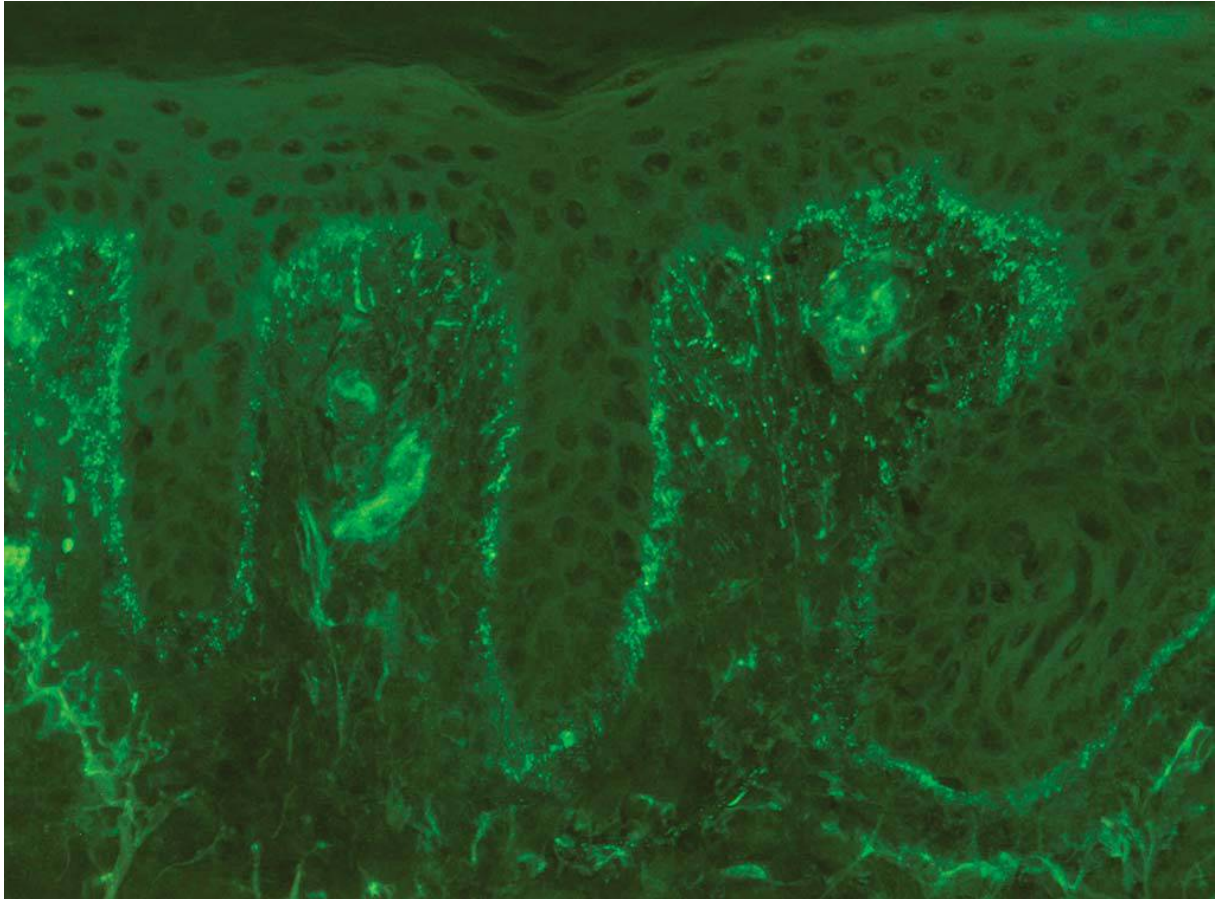
**(NE : non évaluable) les résultats sont présentés en pourcentages**



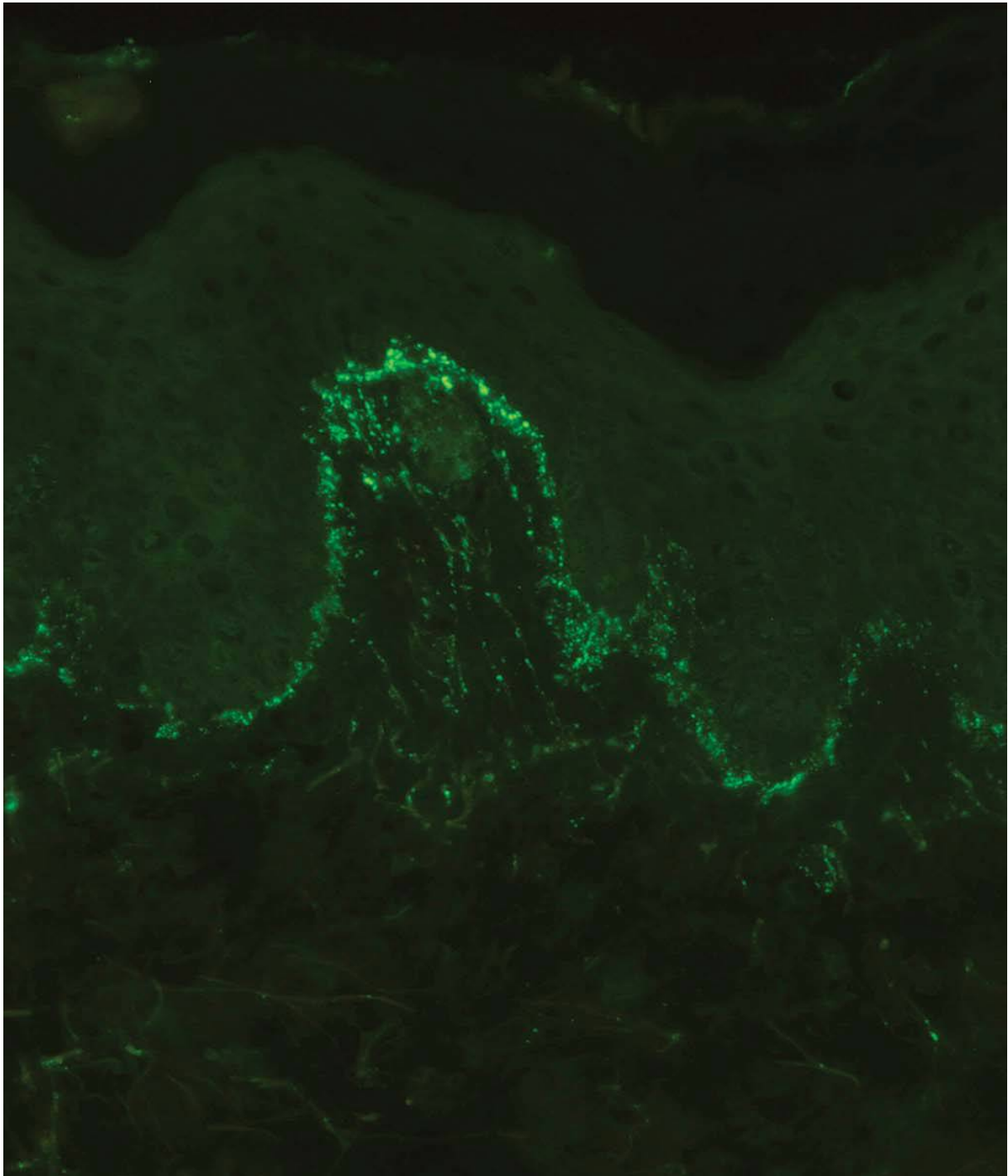
**Figure 24 : Depots d'IgA granulaire dans la jonction dermo- epidermique (199)**



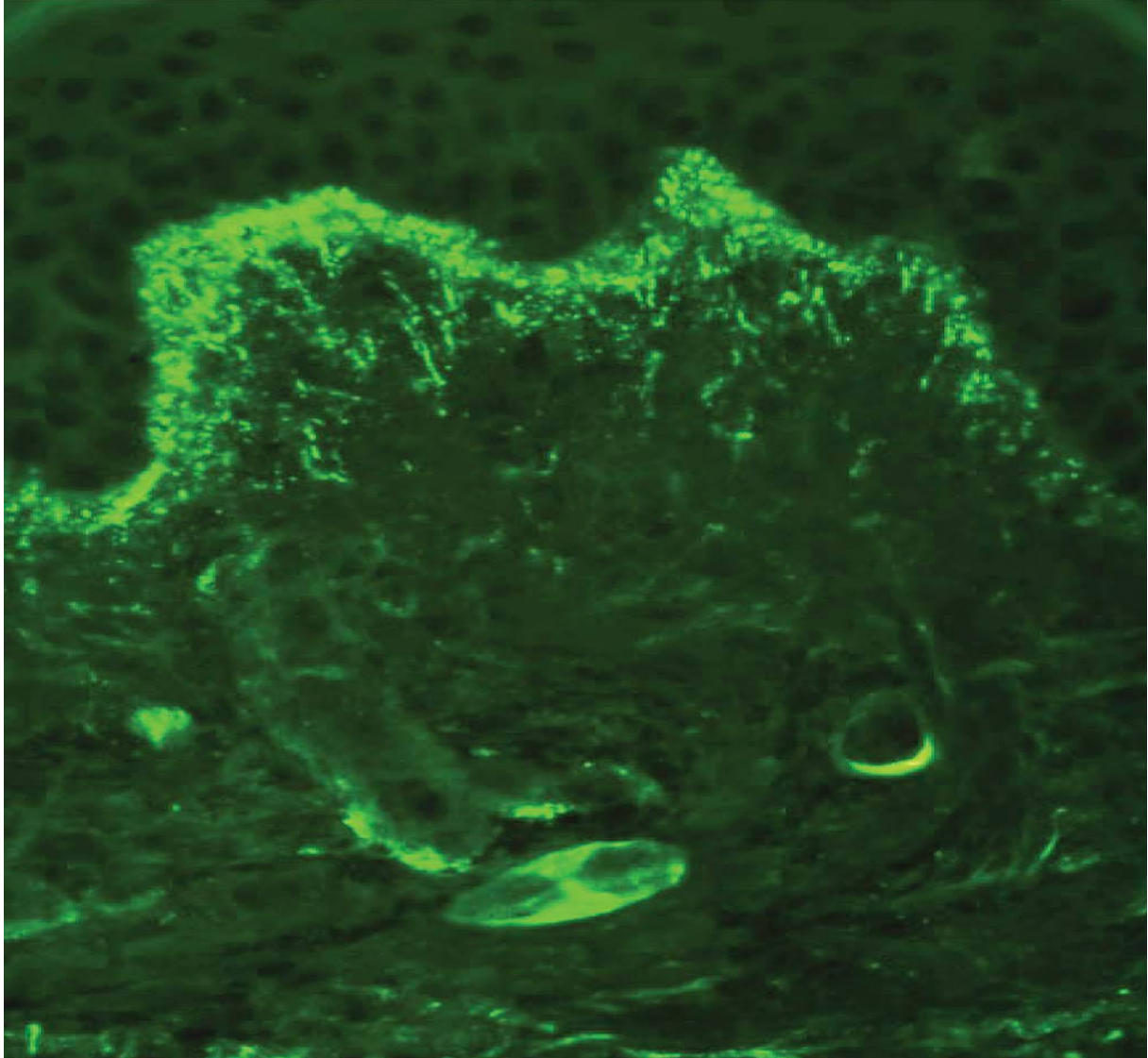
**Figure 25 : Dépôts d'IgA1 micro granulaires et fibrillaires au niveau des papilles dermiques chez un jeune adolescent atteint de dermatite herpétiforme (200)**



**Figure 26 : Dépôts granulaires d'IgM dans La jonction dermo-épidermique et dans les fibres du derme papillaire. (201)**



**Figure 27 : Dépôts granulaires de C'3 au niveau du derme-épiderme et dans les fibres du derme papillaire. (202)**



**Figure 28 : dépôts granulaires du fibrinogène au niveau du derme à la jonction épidermique et aux parois des vaisseaux. (203)**

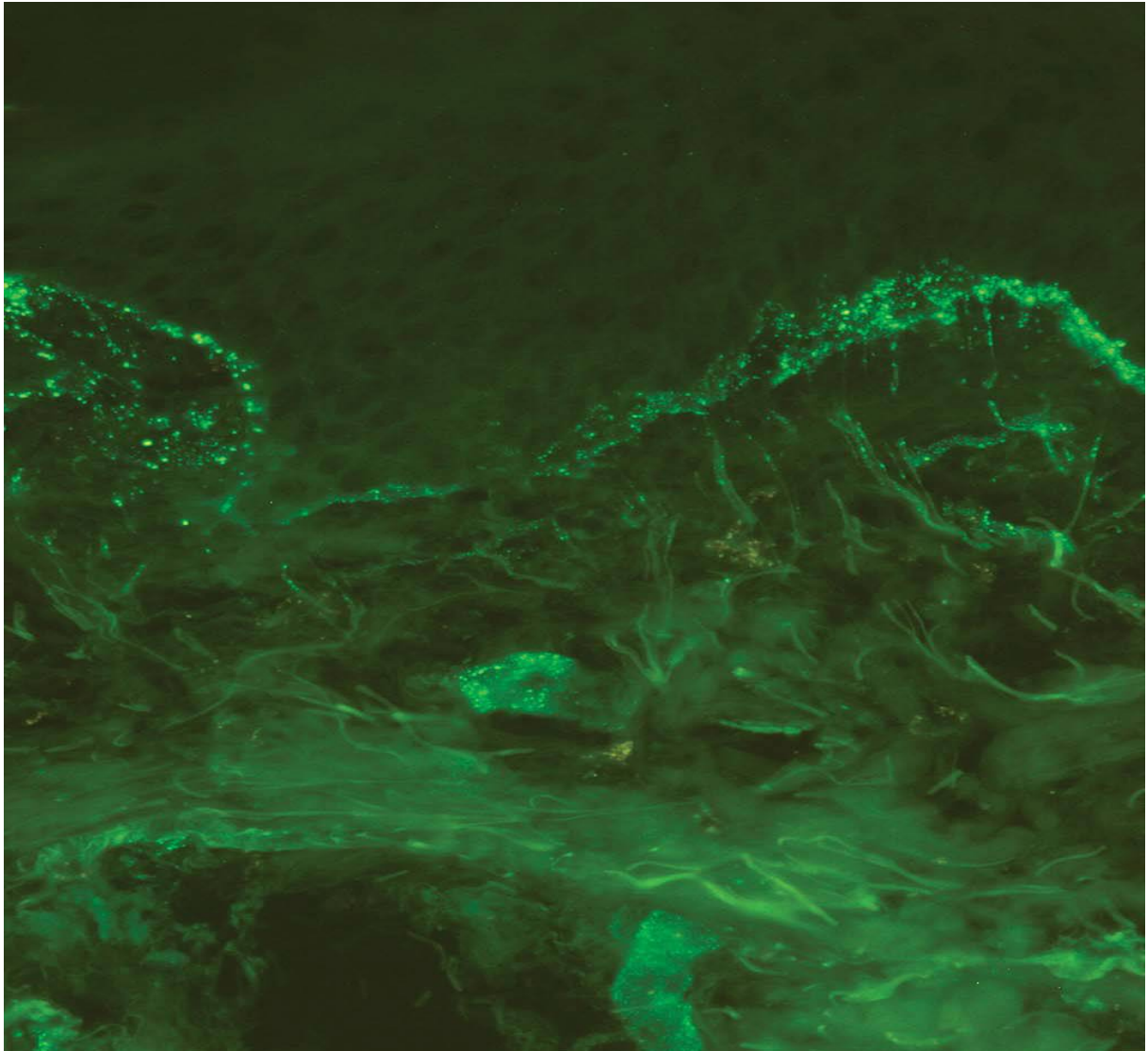
Dans les parois des vaisseaux du derme papillaire et réticulaire, L'IgA était le réactif immunitaire le plus fréquemment observé ; il a été détecté dans 33 biopsies et 10 biopsies, respectivement. Le fibrinogène était le deuxième agent immunitaire le plus fréquemment observé sur ces sites, étant trouvé dans 23 biopsies et 17 biopsies, respectivement. IgM, C'3, et des IgG ont été détectés soit dans les parois des vaisseaux papillaires ou réticulaires en moins de 10 % des biopsies étudiées.

Dans les fibres élastiques, les dépôts d'IgA ont été détectés comme de petites taches dans 17 biopsies, tandis que des IgM ont été détectés dans des seulement 5 biopsies. Dans les muscles arrecteurs du poil, une fluorescence granulaire avec anti-IgA a été observée dans 19 biopsies comme étant de petites taches dans les faisceaux musculaires lisses. Dans un très petit nombre de biopsies, C'3, IgM et IgG ont également été détectés dans 3, en 2, et en 1 biopsie, respectivement.

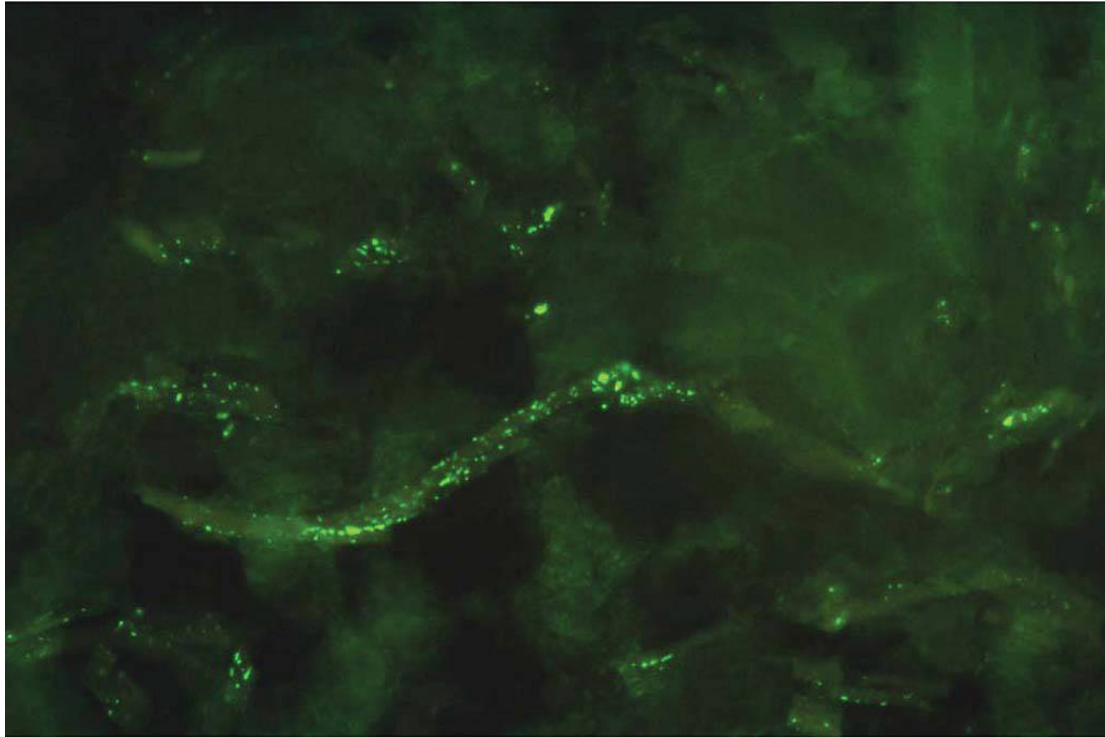
Dans les fibres autour de la membrane basale des follicules des cheveux, l'IgA était présent dans 30 biopsies (43,4 %). L'IgM était le deuxième réactif immunitaire le plus fréquemment observé, suivi par C'3, les IgG et le fibrinogène. Le schéma de distribution et l'intensité de la fluorescence des immunoglobulines et autres immunoglobulines des réactifs dans les fibres autour des follicules pileux étaient indiscernables de ceux détectés dans le derme papillaire.

Autour des glandes sudoripares, des dépôts granulaires d'IgA ont été détectés dans 6 biopsies, et autour des canaux sudoripares, ils ont été vus dans 11 biopsies. Contrairement à la tendance observée autour des cheveux, seule la fluorescence granulaire a été observée au niveau des follicules de la membrane basale.

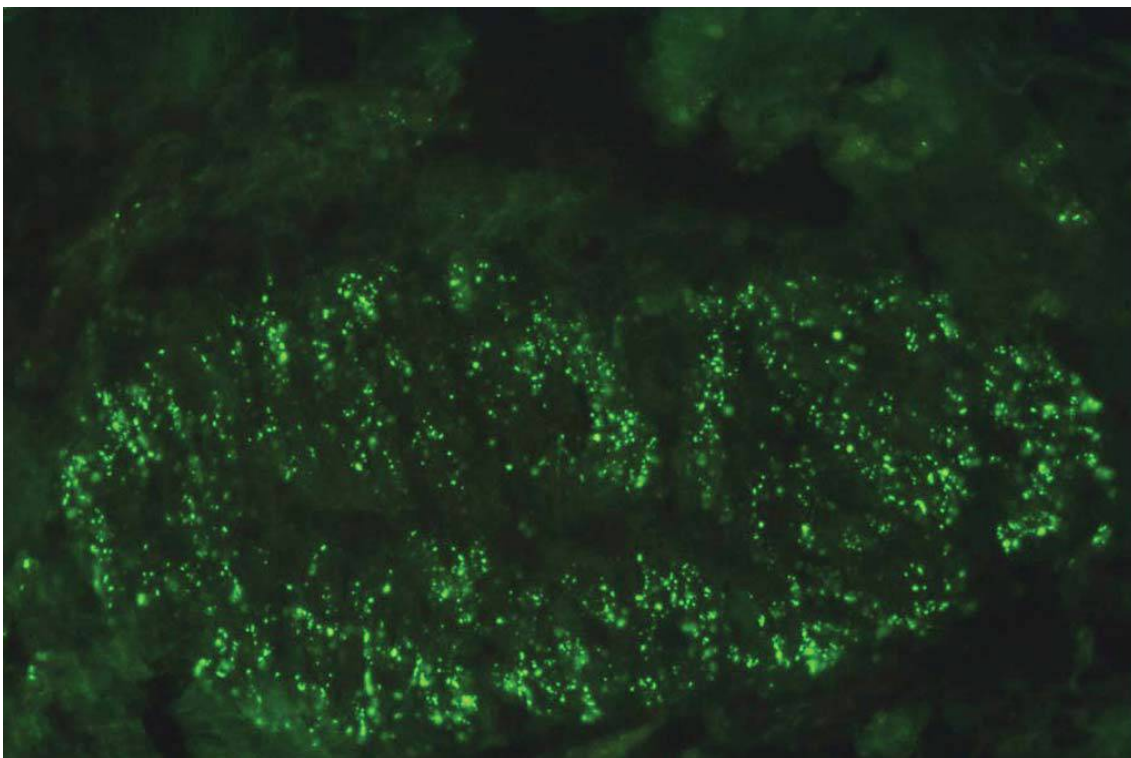
Il a été possible d'évaluer les résultats des études histopathologiques de 42 des 71 patients : 32 biopsies correspondaient au diagnostic de DH, 8 étaient non spécifiques, 1 était signalé comme une vascularite, et 1 était signalé comme granulome à corps étranger.



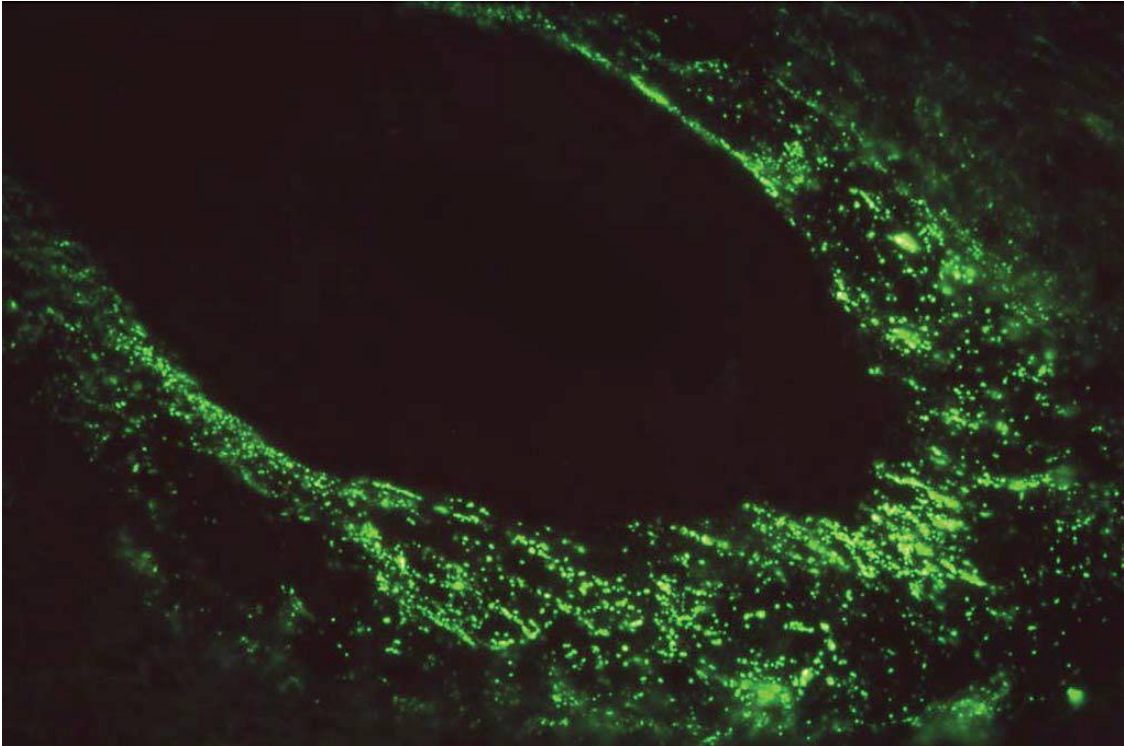
**Figure 29 : Dépôts granulaires d'IgA au niveau De la jonction dermo épidermique et des parois des vaisseaux du derme papillaire**



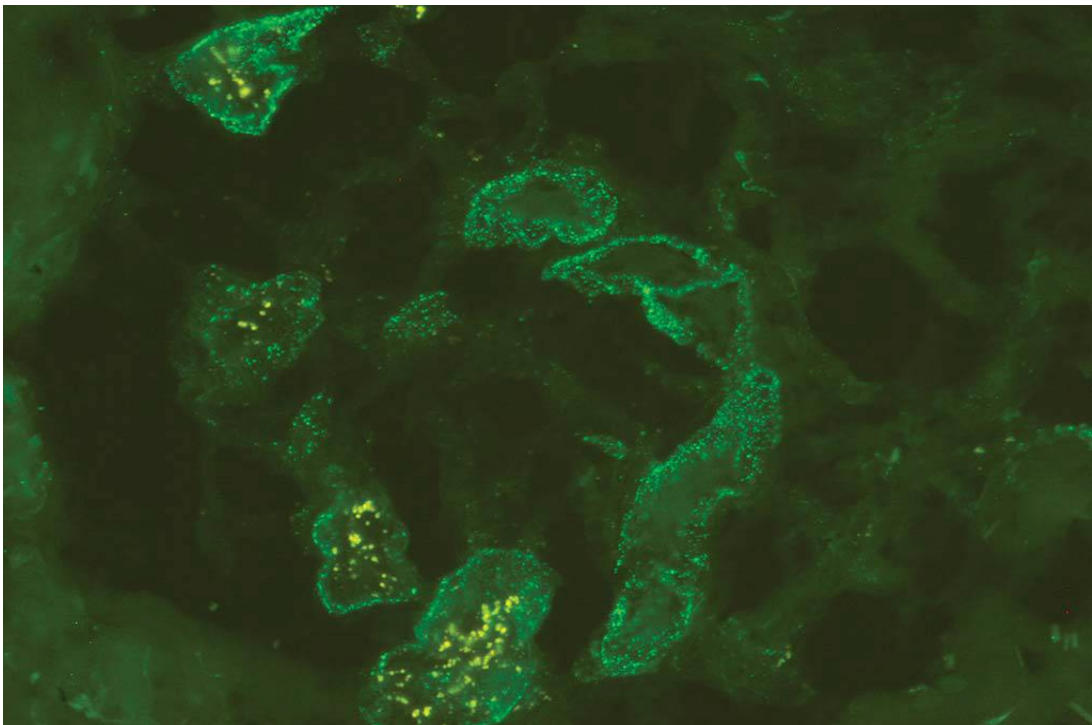
**Figure 30 : Dépôts d'IgA granulaires dans les fibres élastiques**



**Figure 31 : Dépôts d'IgA granulaires dans le muscle arrecteur du poil**



**Figure 32 : Dépôts d'IgA granulaires dans les fibres autour d'un follicule de pileux**



**Figure 33: Dépôts d'IgA granulaires autour d'une glande sudoripare et autour des canaux sudoripares.**

## **Discussion :**

Cette analyse a révélé un éventail de résultats de l'IFD dans des biopsies de la peau de patients atteints de DH, en plus des dépôts d'IgA granulaires dans le derme papillaire supérieur, Les réactifs immunitaires dans les parois des vaisseaux du derme papillaire et réticulaire, dans des fibres élastiques, dans le muscle Arrecteur du poil, autour des follicules pileux, et au niveau de la membrane basale des glandes sudoripares et de la sueur et des conduits ont été observés. Une recherche dans la littérature n'a pas révélé de description antérieure des schémas de fluorescence autour des glandes sudoripares ou des canaux sudoripares ou dans les muscles Arrecteurs du poil et les fibres élastiques qui sont signalés ici par des études d'IFD de routine dans les biopsies de la peau péri lésionnelle.

Dans le derme papillaire, le motif granuleux était présent chez tous les patients sauf deux. Bien que les IgA aient été les plus fréquentes réactif immunitaire dans notre population, d'autres réactifs immunitaires -IgG, IgM, C'3, C1q et fibrinogène - bien que dans une moindre mesure ont également été détectés. D'autres auteurs ont rapporté des résultats similaires.

Un schéma fibrillaire a été observé chez 2 patients (2,6 %).Ce pourcentage est similaire à celui signalé précédemment par Clements et Al (1,2 %) au Royaume-Uni et par Zhang et Al (4,5 %) en Chine. Ces pourcentages contrastent avec les prévalences élevées signalées dans la population japonaise par Shibahara et al (56%) et Ohata et al (36,3%).

Shibahara et al et Ohata et al ont également détecté un mélange de fibres et de granulés qui allait de 5,8% à 7,7% des patients. Eux et d'autres auteurs ont suggéré que le dépôt d'IgA fibrillaire dans le derme papillaire est associé à des

caractéristiques cliniques atypiques de DH tels que les éruptions et lésions psoriasiformes et urticaires suggérant une pemphigoïde bulleuse, dermatose bulleuse linéaire à IgA, érythème polymorphe et vascularite nodulaire.

Dans des études japonaises, chez des patients présentant le modèle fibrillaire, Les sites de prédilection de la DH ont eu tendance à être épargnés, montrant plus l'implication généralisée du tronc et des membres.

L'absence d'une entéropathie sensible au gluten et un manque d'anti-transglutaminase ou des anticorps anti endomysium suggèrent que ce schéma peut être un sous-type clinique distinct de la maladie. Les données actuelles ne permettent pas de commenter d'avantage cette suggestion parce que ce modèle fibrillaire n'a été détecté que chez deux patients, et il n'a pas été possible d'examiner les dossiers de l'un d'entre eux. Chez ce patient, le groupe de vésicules était localisé dans les coudes, les genoux et les fesses suivant les localisations caractéristiques de la DH, en outre, le patient présentait des lésions sur le dos, le dos des mains, des pieds, des oreilles et les paupières, Il a fait des épisodes de diarrhée, mais la biopsie duodénale n'a pas permis de diagnostiquer la maladie cœliaque, et les anticorps anti-transglutaminase étaient négatifs. Néanmoins, les symptômes cutanés sont améliorés par un régime sans gluten. Cependant, la Dapsone a été plus tard introduite, et le patient reste asymptomatique avec la Dapsone 50 mg par jour.

En ce qui concerne les dépôts sur les parois des vaisseaux, Preisz et al ont détecté des dépôts d'IgA chez 53,4% des patients étudiés, alors qu'ils ont détecté des IgM seules ou en combinaison avec des IgA et des C'3 chez 14,6 % des patients.

Les pourcentages d'IgA détectés dans cette étude étaient plus faibles : 45,8% dans le derme papillaire et 13,8 % dans le derme réticulaire.

La transglutaminase épidermique (transglutaminase 3) est considérée l'auto antigène dominant dans le DH et la Co-localisation d'IgA et de transglutaminase 3 dans les parois des vaisseaux suggère que Les complexes immunitaires circulants sont présents dans la DH. De plus, les complexes immunitaires en l'absence d'IgA rhumatoïdes ont déjà été détectés par Hall et Eyre. Le fait que la vascularite leucocytoclastique ait été signalée comme une maladie dont les manifestations entrent dans des cas isolés de patients atteints de DH soutient l'hypothèse selon laquelle les complexes immunitaires pourraient jouer un rôle dans le développement des lésions cutanées. Le développement de l'érythème polymorphe, une forme de vascularite cutanée, dans le cadre de la DH a également été décrit. Cependant, Selon Preisz et Al, on ne sait toujours pas comment les IgA vasculaires sont produites, C'3, et les dépôts de transglutaminase 3 intervenant dans le processus des symptômes de la peau dans la DH. Je voudrais souligner la présence de fibrinogène à la jonction dermo-épidermique et sur les parois des vaisseaux, car il s'agissait du deuxième réactif immunitaire détecté à ce niveau. Les résultats présentés ici confirment l'hypothèse qu'un facteur activé de coagulation présent dans les sérums des patients atteints de DH peut être à l'origine de la formation de lésions de DH, comme le suggèrent Cox et Friedmann.

La présence d'IgA autour des structures annexielles est probable et s'explique par la similitude entre les structures des papilles et le derme adventice. Il est intéressant de noter que van der Meer a décrit une fluorescence autour des follicules pileux avec des IgA dans un premier rapport, mais il n'a pas été fait de référence à cette observation dans les rapports ultérieurs.

Dans une publication récente, Lehman et Camillero<sup>16</sup> ont souligné la valeur des découvertes de l'IFD concernant les follicules pileux et des glandes de sueur dans les maladies immunobulleuses. Ces auteurs ont suggéré que les immunodermatologues peuvent bénéficier de l'examen des structures annexielles sur les spécimens d'IFD, en particulier lorsque l'évaluation de l'épiderme ou de la jonction dermo-épidermique est non interprétable en raison de l'absence ou non d'une lésion de l'épiderme.

Ils ont indiqué que les résultats de l'immunofluorescence associés avec des structures annexielles cutanées peuvent augmenter la sensibilité du diagnostic du pemphigus, de la pemphigoïde et du lupus érythémateux. Les auteurs ont indiqué que les biopsies de DH avaient une sensibilité de diagnostic de 16,7% pour la présence d'IgA autour des follicules sébacés et 0% autour des appareils de sudation. Ces données contrastent avec les résultats obtenus dans cette étude, dans laquelle des dépôts d'IgA ont été observés autour des follicules pileux et des glandes de sueurs dans 43,4% et 25,3%, respectivement, de toutes les biopsies examinés. Une variation du pourcentage de structures annexielles en cette étude et celle de Lehman et Camillero pourraient expliquer ces différents pourcentages. Une autre explication pour ces différences pourrait être des différences dans le nombre de biopsies analysées, 72 dans cette étude contre 7 dans celle de Lehman et Camillero.

La présence de la transglutaminase 3 dans les follicules pileux pourrait expliquer la fluorescence détectée autour des follicules pileux dans cette étude. Thibault et Al ont rapporté l'expression de la transglutaminase 3 dans le cortex et la cuticule des follicules du cheveu terminal humain, en épargnant la gaine interne et externe de la racine, probablement en participant dans l'échafaudage

de la tige du cheveu. Preisz et Al a décrit la co localisation de l'IgA et de la transglutaminase 3 dans le derme papillaire. Il serait intéressant de savoir si, de la même manière, la transglutaminase 3 peut être colocalisée avec les IgA autour des follicules pileux, des glandes sudoripares et des canaux. Une recherche dans la littérature n'a pas révélé de découvertes d'IgA autour des fibres élastiques au moyen de l'IFD ou de rapports de dépôts d'IgA dans les muscles Arrecteurs du poil. Le petit point de fluorescence observé dans les muscles Arrecteur du poil diffère du modèle de fluorescence en nid d'abeille de l'anti endomysium et diffère également des anticorps anti muscles lisses. Des Anticorps contre les arrecteurs de poil ont été signalés chez un patient atteint de lupus-lichen planus overlap syndrome et dans les biopsies cutanées du lupus érythémateux discoïde, l'importance de ces résultats restant inconnu. Il est intéressant de noter que, dans une étude histochimique, Abreu-Velez et al24 ont décrit la coloration des muscles arrecteurs de poil avec les deux IgG et d'IgM dans plusieurs cas de pemphigus endémique d'El Bague foliaceus. Dans les biopsies de DH, outre la présence d'IgA, Abreu-Velez et al24 ont observé d'autres réactifs immunitaires- IgG, IgM, IgE, IgD, C3c, C3d, C1q, les chaînes légères kappa et Lambda dans les paquets neurovasculaires, les glandes sébacées et les vaisseaux sanguins, et autour des follicules pileux, des glandes eccrines et des conduits.

Les résultats de cette étude soulignent l'intérêt du test d'IFD pour évaluer les patients atteints de DH : il a été possible de diagnostiquer la DH par du test d'IFD alors que nous n'avions pas d'évaluation par test histopathologique dans 42,2% des cas et aussi lorsque ces résultats n'étaient pas conformes à ce diagnostic dans 14 % des cas. Il est bien connu que chez de nombreux patients atteints de DH, il n'est pas possible de faire une biopsie précoce de la peau

lésionnelle parce qu'on observe que des excoriations ou des lésions cicatricielles. Cela a été documenté par Fuertes et Al qui ont observé des biopsies chez 20 des 33 patients (60,6 %) dont l'état a bien établi le diagnostic de la DH.

Cette étude a deux limites principales. Premièrement, elle était basée sur les données du département de pathologie. Par conséquent, nous n'avons pas accès aux données cliniques de tous les patients. Deuxièmement, elle a été une étude rétrospective, et par conséquent, nous n'avons pas pu établir une relation claire entre nos observations, les résultats cliniques, les résultats des examens histopathologiques et des études immunologiques. Une autre limite est que les biopsies étaient prises à différents stades de la maladie : bien que certains patients avaient été diagnostiqués comme atteints de DH et suivaient un traitement sans gluten d'autres n'avaient pas été diagnostiqués auparavant.

Il faut également garder à l'esprit que le type d'anticorps évalué a changé au cours des 23 années de la période d'étude, et un mélange d'anti-réticuline, d'anti-gliadine, d'anti-endomysium, et les anticorps anti-transglutaminase A ont été évalués dans nos patients. Nous ne pouvons donc établir aucune relation claire entre nos conclusions et ces anticorps.

En conclusion, les résultats de l'IFD en DH sont plus riches et plus complexe que ce qui a été dit précédemment.

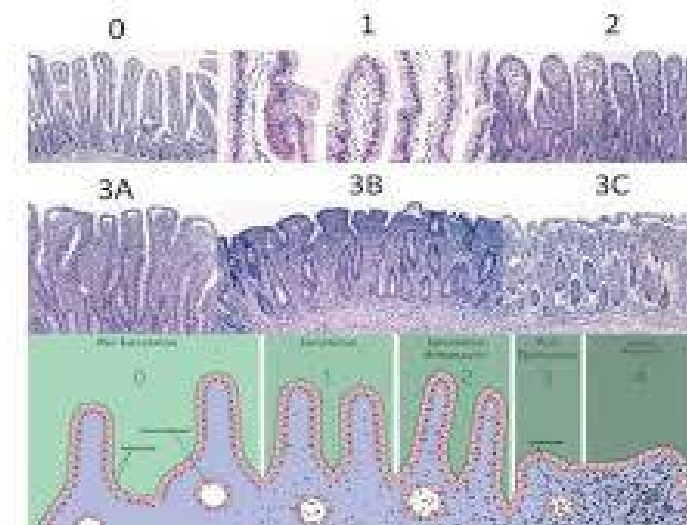
- Autres examens complémentaires : endoscopie œsogastroduodénale + biopsie

L'endoscopie œsogastroduodénale avec biopsies multiples du deuxième duodénum trouve une atrophie villositaire totale ou subtotale chez plus des deux

patients sur trois (204) ; dans les autres cas, il existe volontiers un infiltrat lymphocytaire intra épithélial. La classification révisée de Marsh distingue cinq stades histologiques (205) :

Stade 0	Biopsie normale	
Stade 1	Augmentation du pourcentage de lymphocytes intra épithéliaux	
Stade 2	hyperplasie des cryptes et infiltrat inflammatoire de la lamina propria	
Stade 3	atrophie villositaire	3A : atrophie moyenne
		3B : atrophie modérée
		3C : atrophie totale ou subtotale
Stade 4 (rarement observé)	Hypoplasie totale de la muqueuse	

**Tableau V : montrant les cinq stades histologique dans la classification révisée de Marsh**



**Figure 34: image montrant les différents stades de l'atrophie villositaire selon Marsh. (206)**

A decorative border consisting of four ornate, symmetrical floral corner pieces in a light purple color, arranged to form a square frame around the central text.

# ***Diagnostic différentiel***

## VI. Diagnostic différentiel

Les diagnostics à évoquer dans les cas où il n'existe cliniquement qu'un prurit ou des lésions de grattage non spécifiques sont la gale (chercher la notion de contagion et des sillons), un eczéma chronique, un prurigo strophulus (recherche de piqûres d'insecte, zone découverte plutôt le printemps ou l'été), une lichénification ou un autre prurigo chronique, il faut chercher alors en premier lieu une cholestase, une insuffisance rénale chronique ou un lymphome.

### 1. La gale

La gale est une infection à *SARCOPTES SCABIEI*, Les lésions cutanées les plus fréquentes ne sont pas spécifiques car elles sont liées au grattage, ou à la réaction immunitaire inflammatoire de l'organisme à la présence du sarcopte dans la peau : elles sont à type de stries linéaires, griffures, petite croûtes, plaques de rougeurs et de sécheresse de la peau.

Les lésions spécifiques ne sont pas toujours présentes, elles sont à rechercher avec attention :

#### Les sillons :

lésions de quelques millimètres en forme de lignes sinueuses, dues au trajet du parasite dans la couche cornée de l'épiderme

#### Les vésicules perlées :

petites élevures ou minuscules « cloques », de la taille d'une tête d'épingle, situées à l'extrémité du sillon (là où se loge le parasite).

C'est au niveau des vésicules et des sillons que l'on peut le plus souvent observer le parasite, à l' aide d' un dermatoscope posé sur la peau (grosse loupe éclairée, qui grossit 10 fois la surface de la peau). Le sarcopte est invisible à l'œil nu, mais il prend l'aspect, sous le dermatoscope, d'un tout petit triangle noir ou brun foncé, en forme de delta/plane ou de chapeau chinois, caractéristique, et qui permet d'affirmer le diagnostic.



**Figure 35: montrant des nodules scabieux (lésion de la gale) chez l'enfant.(207)**

## **2. Eczéma atopique**

L'eczéma atopique touche 2 à 4% des enfants de moins de 5 ans. L'éruption est prurigineuse (elle démange) et elle est faite de plaques rouges mal limitées, dont la surface recouverte de minuscules vésicules est écorchée de façon superficielle et suintante. Le traitement repose sur la désinfection locale des lésions, l'hydratation de la peau avec des soins adaptés, lutter contre le prurit et parfois l'utilisation de corticoïdes locaux.



Figure 36 : lésions d'eczéma atopique chez l'enfant (208)

### 3. Prurigo strophulus (209)

Il s'agit d'une [maladie de la peau](#) caractérisée par une **éruption cutanée causant des [démangeaisons](#) et un grattage continu**, Le prurigo est causé par un parasite : acariens, piqûres d'insecte, puces, punaises etc. Il peut notamment être causé par des ectoparasites domestiques.

Les symptômes sont :

- Des boutons rouges voire violacés, papules vésiculaires (qui ont la forme d'un point, arrondi de très petite taille) apparaissent surtout le matin au réveil ;
- L'enfant n'arrête pas de se gratter ;
- On constate de nombreuses lésions de grattage ;
- La plante des pieds est fréquemment atteinte, par contre le cuir chevelu n'est pas touché ni les muqueuses.



**Figure 37: lésions de prurigo chez l'enfant . (210)**

#### **4. La dermatose à IgA linéaire**

C'est un diagnostic différentiel un peu à part, plus histologique que clinique (211). La maladie débute plus souvent dans l'enfance, avec des bulles sur peau érythémateuse ou saine dont la disposition classique est dite en rosette, arciforme ou herpétiforme. Les localisations aux organes génitaux, au pubis, aux plis inguinaux est fréquente, plus rarement, il s'agit de la région péri-buccale et des membres. Elle se distingue de la DH par l'existence de dépôts continus linéaires (et non pas granuleux) d'IgA le long de la jonction dermo-épidermique. En cas de doute persistant, l'immunomicroscopie électronique peut montrer un aspect caractéristique en miroir, c'est-à-dire des dépôts d'IgA ou de C3 de part et d'autre de la lamina densa. La dermatose à IgA linéaire n'est habituellement associée à aucune maladie, mais certains cas peuvent être induits par des médicaments (vancomycine principalement) et enfin très rarement elle a été rapportée associée à une entéropathie au gluten (212).

En cas de négativité des prélèvements histologiques, de l'immunofluorescence et si la suspicion clinique reste forte, on peut proposer un test thérapeutique à la dapsonsone et la recherche des antigènes HLA DQ2 et DQ8 (213).

A decorative border composed of four ornate, symmetrical floral corner pieces in a light purple color, framing the central text.

# ***Evolution, complication***

## VII. Evolution, complication (214)

Plusieurs études ont montré, en revanche, un sur-risque de lymphome non-hodgkinien B ou T chez les patients atteints de DH, tout comme dans la MC. Dans une étude sur 976 patients atteints de DH et n'ayant pas de signes digestifs cliniques, 106 cancers (tous sites confondus) ont été découverts de façon concomitante ou après le diagnostic de DH, représentant un risque relatif de 1,4 chez les patients de sexe masculin (intervalle de confiance à 95 % 1,1—1,7) et de 1,2 chez les patients de sexe féminin (0,8—1,7) (215). En analysant les types de cancer, les auteurs mettent en évidence la survenue de 13 lymphomes non hodgkiniens de phénotype T ou B, essentiellement chez des garçons, soit un risque relatif de 5,4 (2,2—11,1).

Dans une étude portant sur 1147 patients, Viljamaa et al. confirment l'absence de sur-risque de cancer solide dans la MC et la DH, mais l'augmentation du risque de lymphome non-hodgkinien dans les deux maladies, avec un risque plus élevé dans la DH (risque relatif 6 [2,4—12,4]) que dans la MC (risque relatif 3,2 [1—7,5]) (216). Cependant, l'incidence des lymphomes chez les patients atteints de DH reste, dans toutes les séries, inférieure à 2 %.

Dans une étude sur 1104 patients, Hervonen et al. montrent la survenue d'un lymphome B ou T chez 1 % des patients et 0,2 % des membres de leur famille au premier degré (217). Dans une étude sur 264 patients, Alonso-Llamazares et al. notent la survenue d'un lymphome chez 1,9 % des patients (218). Les lymphomes surviennent essentiellement chez les patients ne faisant pas de RSG ou le faisant depuis moins de cinq ans, soulignant probablement le rôle protecteur de celui-ci (217,219).

Ces lymphomes, de phénotype T ou B, touchent essentiellement le tractus gastro-intestinal ou les ganglions associés, possiblement en raison d'une stimulation prolongée des lymphocytes de ces sites par le gluten (220). Cependant, une étude récente portant sur 846 patients atteints de DH, comparés à une population témoin de plus de 4000 personnes, ne confirme pas ce sur-risque de lymphome, trouvant un risque relatif de 1 (0,73—1,49), (221).

De façon surprenante, la mortalité par cardiopathie ischémique est diminuée chez les patients atteints de DH, suivant ou non le RSG, par rapport à la population générale (222).



# *Traitement*



## VIII. Traitement

Il repose sur l'association Dapsone et RSG .

### 1. Dapsone (Disulone)

Elle est reconnue depuis le milieu du xxe siècle comme d'efficacité spectaculaire et rapide sur les lésions cutanées de DH. Elle agit en inhibant le chimiotactisme des polynucléaires, en inhibant les enzymes lysosomales et la fabrication de radicaux libres de l'oxygène. Elle a l'autorisation de mise sur le marché chez l'enfant dans cette indication. Le prurit disparaît en quelques heures, les lésions cutanées en quelques jours chez la quasi-totalité des patients. En revanche, elle n'est efficace ni sur l'atteinte digestive ni sur le taux des Ac.

Chez l'enfant, la dose habituellement efficace est de 2 mg/kg par jour. L'absorption digestive est très bonne et n'est pas diminuée par l'entéropathie au gluten. Si le RSG est strict et bien suivi, la posologie de la Dapsone peut être diminuée au bout de six à 12 mois et un arrêt complet du traitement est possible dans une moyenne de 28 mois. Cette durée est d'autant plus longue que le RSG est moins bien suivi. La surveillance hématologique doit être attentive car il a été observé dans la DH traitée par Dapsone un taux plus important d'agranulocytose que dans les autres indications du médicament.(223)

#### 1.1. Mode d'action :

4-4' diaminodiphnylsulfone, action anti-inflammatoire par différentes actions sur les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles (chimiotactisme, adhérence, migration, fonction cytotoxique, production d'agents oxydants, inhibition de la fixation à la membrane basale...), action antibactérienne par interférence avec la synthèse des folates.

## **1.2. Indications en dermatologie**

**AMM** : lèpre, PCA, DBAI telles que DH, DIgAL, pemphigoïdes des muqueuses, lupus bulleux, certaines dermatoses à médiation neutrophile.

**Hors AMM** : pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson, EED, panniculites, vascularites leucocytoclasiques, Sweet, cellulite de Wells...

## **1.3. Effets secondaires et indésirables**

- **Hématologiques** : 1. dose-dépendants: anémie hémolytique (baisse haptoglobine, hyperréticulocytose, macrocytose), méthémoglobinémie (Fe 3+) résultant de l'interaction du métabolite de la dapsonne, l'hydroxylamine, avec l'oxyhémoglobine (Fe 2+). 2. par idiosyncrasie : agranulocytose immuno-allergique (risque + élevé dans la DH)

- **Autres** : digestifs, neuropathie, DRESS, hépatite dans le cadre du DRESS ou non, rash, SJS/Lyell, photodermatose, troubles neuro-psy, hypoalbuminémie, élévation de la ferritinémie liée à la formulation du médicament commercialisé en France (discuter alors l'utilisation de dapsonne sans fer, mais non disponible en France à ce jour)

## **1.4. Contre-indications Absolues**

Anémie < 9 g, méthémoglobinémie, affections cardiopulmonaires hypoxémiantes, coronaropathie, IDM récent, AVC récent, porphyries, allergie aux sulfonamides

## **1.5. Contre indications Relatives**

Insuffisance hépatique/rénale, déficit en G6PD.

## 1.6. Surdosage

Polypnée, cyanose, ictère... méthémoglobinémie > 50%, dosage sanguin  
DDS ◇

## 1.7. Traitement d'un surdosage

Bleu de méthylène, acide ascorbique, diurèse forcée, dialyse.

## 1.8. Interactions médicamenteuses

Isoniazide, rifampicine, sulfaméthazine, anticonvulsivants, corticoïdes, probénécide, pyriméthamine (consulter le Vidal)

## 1.9. Pharmacocinétique

Bonne absorption digestive, métabolisme hépatique, élimination urinaire,  $\frac{1}{2}$  vie 30 h.

## 1.10. Bilan initial

NFS-pl, urée-créatinine, transaminases, G6PD.

## 1.11. Surveillance biologique

NFS-pl + réticulocytes 1 fois/semaine le 1er mois puis 2 fois par mois pdt 2 mois puis /3 mois ; méthémoglobinémie au 8e jour (attention faible fiabilité des dosages en ville) puis si symptôme clinique (coloration des ongles) et tous les 3 mois ◇ diminuer la posologie si > 10%, arrêt DDS si > 20% ; créatininémie et transaminases /3 mois. **Photoprotection** est nécessaire.

## 2. Régime sans gluten

Il repose sur l'éviction stricte et à vie de tous les aliments contenant du blé, de l'orge et du seigle. L'avoine est théoriquement autorisée car sa prolamine n'a pas la même composition que la prolamine du blé, de l'orge et du seigle, mais dans notre pays, elle n'est le plus souvent pas pure, elle doit donc être évitée également. Le RSG permet une amélioration du confort du patient, de l'histologie digestive et une diminution, voire une disparition des dépôts d'IgA dans la peau chez un quart des patients suivant strictement le RSG, en moyenne au bout de dix ans (224,225), mais il est contraignant et il a été montré dans une étude de 133 patients que seuls 33 % le respectaient strictement.

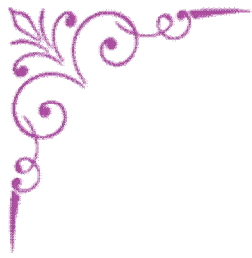
S'il est bien conduit, le RSG permet un arrêt progressif de la dapsonsone, en moyenne 28 mois après son introduction si le RSG est strict, 44 à 62 mois après s'il comporte des écarts (224).

Des essais de réintroduction du gluten chez l'adulte et l'enfant ont montré, sur une série de 38 patients, que 31 sur 38 ont une rechute des lésions cutanées dans les deux mois, sept dans 38 ne rechutent pas avec un suivi de 12 ans. Ces patients « non-rechuteurs » sont essentiellement des enfants. Aucun d'eux ne faisait de RSG strict avant la réintroduction et quatre sur sept avaient toujours un traitement par dapsonsone. Les auteurs suggèrent donc que de petites doses de gluten et l'utilisation au long cours de dapsonsone chez les enfants atteints de DH pourraient induire une tolérance.

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

### **3. Evolution sous traitement**

Sous RSG et dapsons l'évolution de la DH est favorable. La disparition des lésions cutanées est rapide, le sevrage complet en dapsons peut être obtenu au bout de quelques années (224) à condition de poursuivre le RSG. La mortalité globale toutes causes confondues et par cancer chez les patients respectant le RSG est similaire à celle de la population générale (226). Chez les patients ne respectant pas le RSG, le taux de mortalité toutes causes confondues et la mortalité par cancer apparaissent un peu supérieurs, mais la différence n'est pas significative.



# ***Conclusion***



## IX. Conclusion

**La dermatite herpétiforme** est une maladie inflammatoire auto immune de la peau

Elle est difficile à diagnostiquer, posant un problème de diagnostic différentiel avec d'autres dermatoses inflammatoire, la gale, le prurigo strophulus, une lichénification et un autre prurigo chronique.

C'est une maladie rare **chez l'enfant**.

Cliniquement, elle se présente sous forme de papules érythémateuses groupées de plaques urticariennes avec des vésicules débordantes.

L'atteinte des muqueuses est possible.

Le diagnostic est orienté par les données cliniques et histologiques mais il est confirmé par l'immunofluorescence directe.

**L'immunofluorescence directe** (IFD) est une technique de microscopie permettant la détection d'immunoglobulines/complexes immuns et de fractions du complément dans les tissus en utilisant des anticorps spécifiques conjugués à de la fluorescéine et un microscope à fluorescence.

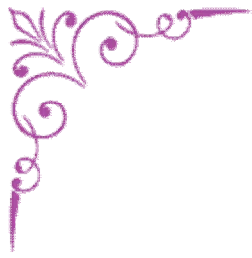
La biopsie cutanée doit se fait sur une peau péri lésionnelle saine.

Dans la dermatite herpétiforme on note un dépôt d'IgA le long de la membrane basale et au niveau de la papille dermique, aux extrémités des papilles, dépôt d'IgA péri vasculaire dans la partie supérieure du derme, ainsi que des dépôts d'IgM ou de C 3 granulaire au niveau de la jonction dermo épidermique.

L'immunofluorescence dépend de la qualité et de la concentration de l'anticorps, de la bonne manipulation de l'échantillon et de la détection avec les anticorps secondaires appropriés.

Elle a une sensibilité et spécificité proche de 100%.

Le traitement est basé essentiellement sur la Dapsone et un régime sans gluten bien suivi.



## ***Résumé***



## X. Résumé

**Titre :** Dermatite herpétiforme chez l'enfant et apport de l'immunofluorescence

**Auteur :** Mme BOUDEBZA SARA

**Mots clés :** Dermatite herpétiforme - Enfant – Immunofluorescence

La dermatite herpétiforme est une maladie inflammatoire cutanée chronique récurrente, faisant partie des dermatoses bulleuses auto-immunes.

Pose un problème de diagnostic différentiel avec d'autres dermatoses inflammatoires.

Le diagnostic repose sur une biopsie cutanée de la peau péri lésionnelle bien maintenue avec une étude histo-pathologique et surtout sur l'immunofluorescence.

L'aspect histopathologique typique se compose de vésicules et d'ampoules sous épidermiques avec une accumulation de neutrophiles au niveau des pointes papillaires, parfois les éosinophiles peuvent être trouvés dans l'infiltrat inflammatoire ce qui pose problème de diagnostic différentiel avec d'autres maladies bulleuses.

L'histopathologie des lésions de la dermatite herpétiforme peut évoquer la maladie mais pas la confirmer faisant appel à l'immunofluorescence directe.

Deux modèles spécifiques à l'immunofluorescence directe sont possibles: un dépôt granulaire au niveau des papilles dermiques et un dépôt le long de la membrane basale, on peut trouver aussi un dépôt d'IgA au niveau des extrémités des papilles dermiques ou dépôts péri vasculaires, ainsi que des dépôts d'IgM ou de C3 au niveau de la jonction dermo-épidermique et / ou papillaire.

L'immunofluorescence directe a une meilleure sensibilité et spécificité proche de 100%.

Les dermatoses à IgA linéaire est un diagnostic différentiel plus histologique que clinique.

Le traitement est basé sur la Dapsone avec régime sans gluten.

## Abstract

**Title:** Dermatitis herpetiformis in children and intake of immunofluorescence

**Author :** Mme BOUDEBZA SARA

**Key words:** Dermatitis herpetiformis – Immunofluorescence - Children

Dermatitis herpetiformis is a recurrent chronic inflammatory skin disease, part of the auto-immune bullous dermatoses.

Pose a problem of differential diagnosis with other inflammatory dermatoses.

The diagnosis is based on a well-maintained peri lesional skin biopsy with a histopathological study and especially on immunofluorescence.

The typical histo-pathological aspect consists of subepidermal vesicles and blisters with an accumulation of neutrophils at the papillary tips, sometimes eosinophils can be found in the inflammatory infiltrate which poses a problem of differential diagnosis with other bullous diseases.

The histopathology of dermatitis herpetiformis lesions may evoke the disease but not confirm it using direct immunofluorescence.

Two specific patterns specific to direct immunofluorescence are possible: granular deposition at the dermal papillae and along the basement membrane, IgA deposition at the ends of the dermal papillae or perivascular deposits, and IgM or C3 deposition at the dermal-epidermal and/or papillary junction.

Direct immunofluorescence has a better sensitivity and specificity close to 100%.

Linear IgA dermatoses is a differential diagnosis that is more histological than clinical.

Treatment is based on Dapsone with gluten-free diet.

## ملخص

**العنوان:** التهاب الجلد الهربسي الشكل عند الطفل ومساهمة التآلق المناعي

**من طرف:** سارة بودبزة

**الكلمات الأساسية:** التهاب الجلد الهربسي الشكل- الطفل -مساهمة التآلق المناعي

التهاب الجلد الهربسي الشكل هو مرض جلدي التهابي مزمن متكرر ، وهو أحد الأمراض الجلدية الفقاعية المناعية الذاتية.

يطرح مشكلة التشخيص التفريقي مع الأمراض الجلدية الالتهابية الأخرى.

يعتمد التشخيص على خزعة من الجلد المحيط بالصفاق البريتوني والتي تتم صيانتها جيدًا من خلال دراسة مرضية نسيجية وخاصة على التآلق المناعي.

يتكون الجانب النسجي المرضي النموذجي من الحويصلات والبثور تحت البشرة مع تراكم العدلات على مستوى الأطراف الحليمية ، وأحيانًا يمكن العثور على الحمضات في الارتشاح الالتهابي مما يطرح مشكلة التشخيص التفريقي مع الآخرين أمراض فقاعية.

يمكن أن تثير أمراض الأنسجة من آفات التهاب الجلد الهربسي الشكل المرض ولكن لا تؤكد باستخدام التآلق المناعي المباشر.

هناك نموذجان محددان للتآلق المناعي المباشر ممكنان : رواسب حبيبية على مستوى الحليمات الجلدية ورواسب على طول الغشاء القاعدي ، يمكن للمرء أيضًا أن يجد ودائع IgA على مستوى نهايات الحليمات الجلدية أو رواسب حول الأوعية الدموية ، بالإضافة إلى رواسب IgM أو C3 عند الوصل الجلدي و / أو الحليمي.

المناعي المباشر لديه حساسية وخصوصية أفضل قريبة من 100٪.

مرض جلدي IgA الخطي هو أكثر نسيجية من التشخيص التفريقي السريري.

يعتمد العلاج على دابسون بنظام غذائي خال من الغلوتين.



# ***Bibliographie***



## XI. Bibliographie

- [1] « Immunofluorescence ». In *Wikipédia*, 23 novembre 2019. <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Immunofluorescence&oldid=164774008>.
- [2] « George Gabriel Stokes ». In *Wikipédia*, 2 février 2020. [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=George\\_Gabriel\\_Stokes&oldid=166985110](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=George_Gabriel_Stokes&oldid=166985110).
- [3] Facts Legend. « 20 Fluorine Element Facts – Features, Characteristics, General Facts », 13 septembre 2017. <https://factslegend.org/20-fluorine-element-facts-features-characteristics-general-facts/>.
- [4] philippe le tontirier,2001,immunologie générale.masson,7<sup>e</sup> édition . p :139
- [5] Pinterest. « Osamu Shimomura, Martin Chalfie, Roger Y. Tsien Nobel Prize in Chemistry 2008 the discovery and development ... | Nobel prize in chemistry, Chemistry, Nobel prize ». Consulté le 3 mars 2020. <https://www.pinterest.com/pin/447897125413589721/>
- [6] Tilles, Gérard. « De la maladie de Duhring-Brocq ». In *Quelques cas historiques en dermatologie*, édité par Bernard Cribier, Bruno Halioua, Jean Revuz, et Gérard Tilles, 69-92. Paris: Springer, 2011. [https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0032-5\\_5](https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0032-5_5).
- [7] Duhring LA (1884) Dermatitis herpetiformis. New York Medical Journal : 562.

- [8] Duhring LA (1884) Dermatitis herpetiformis. *J Amer Med Assoc*, 3 : 225-230.
- [9] <https://www.universalis.fr/encyclopedie/peau/1-embryologie/>
- [10] McGrath, J A, R A J Eady, et F M Pope. « Anatomy and Organization of Human Skin », s. d., 15.
- [11] Ebling FJ. In: Goldspink G, ed. *Differentiation and Growth of Cells in Vertebrate Tissues*. London: Chapman & Hall, 1974.
- [12] Sengel P. *Morphogenesis of Skin*. Cambridge: Cambridge University Press, 1976.
- [13] Cohen J. Dermis, epidermis and dermal papillae interacting. In: Montagna W, Dobson RL, eds. *Advances in Biology of Skin, Vol. IX. Hair Growth*. Oxford: Pergamon, 1969: 1–18.
- [14] Briggaman RA, Wheeler CE. Epidermal–dermal interactions in adult human skin: role of dermis in epidermal maintenance. *J Invest Dermatol* 1968; 51: 454–65.
- [15] Fuchs E, Raghava S. Getting under the skin of epidermal morphogenesis. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 199–209.
- [16] Altman CR, Brivanlou AH. Neural patterning in the vertebrate embryo. *Int Rev Cytol* 2001; 203: 447–82.
- [17] Holbrook KA, Hoff MS. Structure of the developing human embryo and fetal skin. *Semin Dermatol* 1984; 3: 185–202.

- [18] Breathnach AS. Embryology of human skin. A review of ultrastructural studies. The Herman Beerman Lecture. *J Invest Dermatol* 1971; 57: 133–43.
- [19] Holbrook KA, Odland GF. The fine structure of developing human epidermis: light, scanning and transmission electron microscopy of the periderm. *J Invest Dermatol* 1975; 65: 16–38.
- [20] Breathnach AS, Smith J. Fine structure of the early hair germ and dermal papilla in the human foetus. *J Anat* 1968; 102: 511–26.
- [21] Hashimoto K. The ultrastructure of the skin of human embryos. V. The hair germ and perifollicular mesenchymal cells. Hair germ–mesenchyme interaction. *Br J Dermatol* 1970; 83: 167–76.
- [22] Holbrook KA, Odland GF. Structure of the human fetal hair canal and initial hair eruption. *J Invest Dermatol* 1978; 71: 385–90.
- [23] Fuchs E, Merrill BJ, Jamora C, DasGupta R. At the roots of a never-ending cycle. *Dev Cell* 2001; 1: 13–25.
- [24] Sato S, Hiraga K, Nishijima A et al. Neonatal sebaceous glands: fine structure of sebaceous and dendritic cells. *Acta Derm Vénéréol Suppl (Stockh)* 1977; 57: 279–87.
- [25] Serri F, Huber WM. The development of sebaceous glands in man. In: Montagna W, Ellis RA, Silver AF, eds. *Advances in Biology of Skin*, Vol. IV. The Sebaceous Glands. Oxford: Pergamon, 1963: 1–18.
- [26] Hashimoto K, Gross BG, Lever WF. The ultrastructure of the skin of human embryos. I. The intraepidermal eccrine sweat duct. *J Invest Dermatol* 1965; 45: 139–51.

- [27] Hashimoto K, Gross BG, Lever WF. The ultrastructure of the skin of human embryos. II. The formation of intradermal portion of the eccrine sweat duct and of the secretory segment during the first half of embryonic life. *J Invest Dermatol* 1966; 46: 513–29.
- [28] Hashimoto K, Gross BG, Nelson R et al. The ultrastructure of the skin of human embryos. III. The formation of the nail in 16–18 weeks old embryos. *J Invest Dermatol* 1966; 47: 205–17.
- [29] Zaias N. Embryology of the human nail. *Arch Dermatol* 1963; 87: 37–53.
- [30] Breathnach AS, Wyllie LM. Electron microscopy of melanocytes and Langerhans cells in human fetal epidermis at fourteen weeks. *J Invest Dermatol* 1965; 44: 51–60.
- [31] Katz SI, Tamaki K, Sachs DH. Epidermal Langerhans cells are derived from cells originating in bone marrow. *Nature* 1979; 282: 324–6.
- [32] Breathnach AS, Robins J. Ultrastructural observations on Merkel cells in human foetal skin. *J Anat* 1970; 106: 411.
- [33] Toma JG, Akhavan M, Fernandes KJ et al. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 778–84.
- [34] Deutsch TA, Esterly NB. Elastic fibers in fetal dermis. *J Invest Dermatol* 1975; 65: 320–3.
- [35] Breathnach AS. Development and differentiation of dermal cells in man. *J Invest Dermatol* 1978; 71: 2–8.

- [36] Fujita H, Asagami C, Murozumi S et al. Electron microscopic studies of mast cells of human fetal skins. *J Ultrastruct Res* 1969; 28: 353–70.
- [37] McMillan JR, Eady RAJ. Hemidesmosome ontogeny in human fetal digit skin. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 91–7.
- [38] Doctissimo. « Le rôle et la structure de la peau ». Consulté le 23 juin 2020.  
[https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/peau\\_boutons/sa\\_3884\\_peau.htm](https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/peau_boutons/sa_3884_peau.htm).
- [39] Dréno, B. « Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes ». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 136 (octobre 2009): S247-51. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(09\)72527-X](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(09)72527-X)
- [40] Liperol. « Tout savoir sur le Cuir Chevelu : définition et composition ». Consulté le 23 juin 2020. <https://www.liperol.fr/le-cuir-chevelu/>.
- [41] ResearchGate. « FIGURE 1. Keratinocyte Differentiation in the Epidermis. » Consulté le 23 juin 2020.  
[https://www.researchgate.net/figure/Keratinocyte-differentiation-in-the-epidermis\\_fig1\\_20688774](https://www.researchgate.net/figure/Keratinocyte-differentiation-in-the-epidermis_fig1_20688774)
- [42] « Melanocyte illustration de vecteur. Illustration du illustration - 54608996 ». Consulté le 23 juin 2020.  
<https://fr.dreamstime.com/illustration-stock-melanocyte-image54608996>.
- [43] Prost-squarcioni, C., S. Fraitag, M. Heller, et N. Boehm. « Histologie fonctionnelle du derme ». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 135, n° 1 (janvier 2008): 5-20. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(08\)70206-0](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(08)70206-0).

- [44] « UE11 Revêtement cutané Pr. Pierre DUBUS. Histologie de la peau et des annexes cutanées - PDF Téléchargement Gratuit ». Consulté le 23 juin 2020. <https://docplayer.fr/74935663-Ue11-revetement-cutane-pr-pierre-dubus-histologie-de-la-peau-et-des-annexes-cutanees.html>.
- [45] « PPT - Le système tégumentaire PowerPoint Presentation, free download - ID:1919013 ». Consulté le 23 juin 2020. <https://www.slideserve.com/carina/le-syst-me-t-gumentaire>.
- [46] valerievachon9. « Épil-Poils | Épilation définitive homme | Québec ». Épil-Poils, 31 juillet 2019. <https://www.epil-poils.net/post/epilation-definitive-homme>.
- [47] « Tout sur l'ongle :structure , composition, physiologie, affections de l'ongle ». Consulté le 23 juin 2020. <https://www.eec-hezzaz.com/2017/08/tout-sur-longle-structure-composition.html>.
- [48] Ohata C, Ishii N, Niizeki H, Shimomura Y, Furumura M, Inoko H, et al. Unique characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol.*(2016) 174:180–3. doi: 10.1111/bjd.13965
- [49] Meyer LJ, Zone JJ. Familial incidence of dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol.* (1987) 17:643–7. doi: 10.1016/S0190-9622(87)70250-3
- [50] Hervonen K, Hakanen M, Kaukinen K, Collin P, Reunala T. Firstdegree relatives are frequently affected in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Scand J Gastroenterol.* (2002) 37:51–5. doi: 10.1080/003655202753387356

- [51] Hall MA, Lanchbury JS, Ciclitira PJ. HLA class II region genes and susceptibility to dermatitis herpetiformis: DPB1 and TAP2 associations are secondary to those of the DQ subregion. *Eur J Immunogenet.* (1996) 23:285–96. doi: 10.1111/j.1744-313X.1996.tb00124.x
- [52] Spurkland A, Ingvarsson G, Falk ES, Knutsen I, Sollid LM, Thorsby E. Dermatitis herpetiformis and celiac disease are both primarily associated with the HLA-DQ (alpha 1\_0501, beta 1\_02) or the HLA-DQ (alpha1\_03, beta 1\_0302) heterodimers. *Tissue Antigens.* (1997) 49:29–34. doi: 10.1111/j.1399-0039.1997.tb02706.x
- [53] Alshiekh S, Zhao LP, Lernmark A, Geraghty DE, Nalwai AT, Agardh D. Different DRB1\_03:01-DQB1\_02:01 haplotypes confer different risk for celiac disease. *HLA.* (2017) 90:95–101. doi: 10.1111/tan.13065
- [54] Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J, Mistry V, Szperl A, et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet.* (2011) 43:1193–201. doi: 10.1038/ng.998
- [55] Black KE, Murray JA, David CS. HLA-DQ determines the response to exogenous wheat proteins: a model of gluten sensitivity in transgenic knockout mice. *J Immunol.* (2002) 169:5595–600. doi: 10.4049/jimmunol.169.10.5595
- [56] Sciurto M, Fornaroli F, Gaiani F, Bonaguri C, Leandro G, Di Mario F, et al. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Biomed.* (2018) 89:17–21. doi: 10.23750/abm.v89i9-S.7953

- [57] Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci.* (2012) 19:88. doi: 10.1186/1423-0127-1988
- [58] Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet.* (2018) 391:70–81. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8
- [59] Molberg O, McAdam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med.* (1998) 4:713–7. doi: 10.1038/nm0698-713
- [60] Reunala T, Salmi TT, Hervonen K. Dermatitis herpetiformis: pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet. *Acta Derm Venereol.* (2015) 95:917–22. doi: 10.2340/00015555-2162
- [61] Marietta E, Black K, Camilleri M, Krause P, Rogers RS III, David C, et al. A new model for dermatitis herpetiformis that uses HLA-DQ8 transgenic NOD mice. *J Clin Invest.* (2004) 114:1090–7. doi: 10.1172/JCI200421055
- [62] Pollmann R, Eming R. Research techniques made simple: mouse models of autoimmune blistering diseases. *J Invest Dermatol.* (2017) 137:e1–6. doi: 10.1016/j.jid.2016.11.003
- [63] Ohata C, Ishii N, Hamada T, Shimomura Y, Niizeki H, Dainichi T, et al. Distinct characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis: a review of all 91 Japanese patients over the last 35 years. *Clin Dev Immunol.* (2012) 2012:562168. doi: 10.1155/2012/562168

- [64] Ohata C, Ishii N, Hamada T, Shimomura Y, Niizeki H, Dainichi T, et al. Distinct characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis: a review of all 91 Japanese patients over the last 35 years. *Clin Dev Immunol.* (2012)2012:562168. doi: 10.1155/2012/562168
- [65] Sun Y, Lin Y, Yang B, Wang C, Fu X, Bao F, et al. The HLA alleles B\_0801 and DRB1\_0301 are associated with dermatitis herpetiformis in a chinese population. *J Invest Dermatol.* (2016) 136:530–2. doi: 10.1016/j.jid.2015.10.057
- [66] Haffenden GP, Blenkinsopp WK, Ring NP, Wojnarowska F, Fry L. The potassium iodide patch test in the dermatitis herpetiformis in relation to treatment with a gluten-free diet and dapsone. *Br J Dermatol.* (1980)103:313–7. doi: 10.1111/j.1365-2133.1980.tb07250.x
- [67] Snider RL, Maize JC. Can chemicals precipitate dermatitis herpetiformis? *J Am Acad Dermatol.* (1993) 28:111–2. doi: 10.1016/S0190-9622(08)80847-X
- [68] Kovalski CR, Jaliman D, Kumar V, Valeski JE. Dermatitis herpetiformis following gastric surgery. *Arch Dermatol.* (1997) 133:113–4. doi: 10.1001/archderm.1997.03890370125031
- [69] Stephan F, Haber R, Maalouf D, Tomb R. A case of dermatitis herpetiformis after a mini-gastric bypass surgery. *J Am Acad Dermatol.* (2014) 71:e18–20. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.854
- [70] Hietikko M, Hervonen K, Ilus T, Salmi T, Huhtala H, Laurila K, et al. Ex vivo culture of duodenal biopsies from patients with dermatitis herpetiformis indicates that transglutaminase 3 antibody production occurs in the gut. *Acta Derm Venereol.* (2018) 98:366–72. doi: 10.2340/00015555-2849

- [71] Spitzweg C, Hofbauer LC, Heufelder AE. Dermatitis herpetiformis cured by hormone replacement for panhypopituitarism. *Endocr J.* (1997) 44:437–40. doi: 10.1507/endocrj.44.437
- [72] Hassan S, Dalle S, Descloux E, Balme B, Thomas L. Dermatitis herpetiformis associated with progesterone contraception. *Ann Dermatol Venereol.* (2007)134(Pt 1):385–6. doi: 10.1016/S0151-9638(07)89198-8
- [73] Grimwood RE, Guevara A. Leuprolide acetate-induced dermatitis herpetiformis. *Cutis.* (2005) 75:49–52.
- [74] Yu SS, Connolly MK, Berger TG, McCalmont TH. Dermatitis herpetiformis associated with administration of a gonadotropin-releasing hormone analog. *J Am Acad Dermatol.* (2006) 54(2 Suppl):S58–9. doi: 10.1016/j.jaad.2005.08.024
- [75] Shigeta M, Saiki M, Tsuruta D, Ohata C, Ishii N, Ono F, et al. Two Japanese cases of dermatitis herpetiformis associated each with lung cancer and autoimmune pancreatitis but showing no intestinal symptom or circulating immunoglobulin A antibodies to any known antigens. *J Dermatol.* (2012) 39:1002–5. doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01663.x
- [76] Lerner A, Arleevskaya M, Schmiedl A, Matthias T. Microbes and viruses are bugging the gut in celiac disease. Are they friends or foes? *Front Microbiol.*(2017) 8:1392. doi: 10.3389/fmicb.2017.01392
- [77] Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, Stencel-Baerenwald JE, Ikizler M, Mayassi T, et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science.* (2017) 356:44–50. doi: 10.1126/science.aah5298

- [78] Handley J, O'Neill H, Connolly J, Burrows D. Adenovirus 12 and dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol.* (1993) 73:430–2.
- [79] Lorand L, Graham RM. Transglutaminases: crosslinking enzymes with pleiotropic functions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* (2003) 4:140–56.doi: 10.1038/nrm1014
- [80] Karpati S, Sardy M, Nemeth K, Mayer B, Smyth N, Paulsson M, et al. Transglutaminases in autoimmune and inherited skin diseases: the phenomena of epitope spreading and functional compensation. *Exp Dermatol.* (2018) 27:807–14. doi: 10.1111/exd.13449
- [81] Caproni M, Torchia D, Antiga E, Degl'Innocenti D, Barletta E, Baroni G, et al. The role of apoptosis in the pathogenesis of dermatitis herpetiformis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* (2005) 18:691–9.doi: 10.1177/039463200501800411
- [82] Sardy M, Karpati S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med.* (2002) 195:747–57. doi: 10.1084/jem.20011299
- [83] Didona D, Di Zenzo G. Humoral epitope spreading in autoimmune bullous diseases. *Front Immunol.* (2018) 9:779. doi: 10.3389/fimmu.2018.00779
- [84] . Antiga E, Verdelli A, Calabro A, Fabbri P, Caproni M. Clinical and immunopathological features of 159 patients with dermatitis herpetiformis: an Italian experience. *G Ital Dermatol Venereol.* (2013) 148:163–9

- [85] Jaskowski TD, Hamblin T, Wilson AR, Hill HR, Book LS, Meyer LJ, et al. IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis and pediatric celiac disease. *J Invest Dermatol.* (2009) 129:2728–30. doi: 10.1038/jid.2009.142
- [86] Zone JJ, Schmidt LA, Taylor TB, Hull CM, Sotiriou MC, Jaskowski TD, et al. Dermatitis herpetiformis sera or goat anti-transglutaminase-3 transferred to human skin-grafted mice mimics dermatitis herpetiformis immunopathology. *J Immunol.* (2011) 186:4474–80. doi: 10.4049/jimmunol.1003273
- [87] Reunala T, Helin H, Pasternack A, Linder E, Kalimo K. Renal involvement and circulating immune complexes in dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol.* (1983) 9:219–23. doi: 10.1016/S0190-9622(83)70132-5
- [88] Preisz K, Sardy M, Horvath A, Karpati S. Immunoglobulin, complement and epidermal transglutaminase deposition in the cutaneous vessels in dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2005) 19:74–9. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.01132.x
- [89] Tu H, Parmentier L, Stieger M, Spanou Z, Horn M, Beltraminelli H, et al. Acral purpura as leading clinical manifestation of dermatitis herpetiformis: report of two adult cases with a review of the literature. *Dermatology.* (2013) 227:1–4. doi: 10.1159/000347108
- [90] Heinlin J, Knoppke B, Kohl E, Landthaler M, Karrer S. Dermatitis herpetiformis presenting as digital petechiae. *Pediatr Dermatol.* (2012) 29:209–12. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01401.x

- [91] Gorog A, Nemeth K, Kolev K, Zone JJ, Mayer B, Sillo P, et al. Circulating transglutaminase 3-immunoglobulin A immune complexes in dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol.* (2016) 136:1729–31. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.039
- [92] Rose C, Armbruster FP, Ruppert J, Igl BW, Zillikens D, Shimanovich I. Autoantibodies against epidermal transglutaminase are a sensitive diagnostic marker in patients with dermatitis herpetiformis on a normal or gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol.* (2009) 61:39–43. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.037
- [93] Borroni G, Biagi F, Ciocca O, Vassallo C, Carugno A, Cananzi R, et al. IgA anti-epidermal transglutaminase autoantibodies: a sensible and sensitive marker for diagnosis of dermatitis herpetiformis in adult patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2013) 27:836–41. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04586.x
- [94] Antiga E, Caproni M, Fabbri P. Comment on “Dermatitis herpetiformis sera or goat anti-transglutaminase-3 transferred to human skin-grafted mice mimics dermatitis herpetiformis immunopathology”. *J Immunol.* (2011) 187:595. doi: 10.4049/jimmunol.1190031
- [95] Taylor TB, Schmidt LA, Meyer LJ, Zone JJ. Transglutaminase 3 present in the IgA aggregates in dermatitis herpetiformis skin is enzymatically active and binds soluble fibrinogen. *J Invest Dermatol.* (2015) 135:623–5. doi: 10.1038/jid.2014.368
- [96] Donaldson MR, Zone JJ, Schmidt LA, Taylor TB, Neuhausen SL, Hull CM, et al. Epidermal transglutaminase deposits in perilesional and uninvolved skin in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol.* (2007) 127:1268–71. doi: 10.1038/sj.jid.5700682

- [97] Smith AD, Streilein RD, Hall RP, 3rd. Neutrophil CD11b, L-selectin and Fc IgA receptors in patients with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol.* (2002)147:1109–17. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.05004.x
- [98] Gornowicz-Porowska J, Seraszek-Jaros A, Bowszyc-Dmochowska M, Kaczmarek E, Dmochowski M. Immunoexpression of IgA receptors (CD89, CD71) in dermatitis herpetiformis. *Folia Histochem Cytobiol.* (2017)55:212–20. doi: 10.5603/FHC.a2017.0024
- [99] Bonciolini V, Antiga E, Bianchi B, Del Bianco E, Ninci A, Maio V, et al. Granular IgA deposits in the skin of patients with coeliac disease: is it always dermatitis herpetiformis? *Acta Derm Venereol.* (2019) 99:78–83. doi: 10.2340/00015555-3001
- [100] Cannistraci C, Lesnoni La Parola I, Cardinali G, Bolasco G, Aspite N, Stigliano V, et al. Co-localization of IgA and TG3 on healthy skin of coeliac patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2007) 21:509–14. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.02017.x
- [101] Bonciolini V, Antiga E, Fabbri P, Caproni M. Skin manifestations of coeliac disease: not always dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol.* (2014) 53:e352–3. doi: 10.1111/ijd.12350
- [102] Reunala T, Salmi TT, Hervonen K. Dermatitis herpetiformis: pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet. *Acta Derm Venereol.* (2015) 95:917–22. doi: 10.2340/00015555-2162

- [103] Hietikko M, Hervonen K, Salmi T, Ilus T, Zone JJ, Kaukinen K, et al. Disappearance of epidermal transglutaminase and IgA deposits from the papillary dermis of patients with dermatitis herpetiformis after a long-term gluten-free diet. *Br J Dermatol.* (2018) 178:e198–201. doi: 10.1111/bjd.15995
- [104] Taylor TB, Zone JJ. Sensitivity of Transglutaminase 3 in the IgA aggregates in dermatitis herpetiformis skin to potassium iodide. *J Invest Dermatol.* (2018)138:2066–8. doi: 10.1016/j.jid.2018.03.1497
- [105] Hall RP III, Benbenisty KM, Mickle C, Takeuchi F, Streilein RD. Serum IL-8 in patients with dermatitis herpetiformis is produced in response to dietary gluten. *J Invest Dermatol.* (2007) 127:2158–65. doi: 10.1038/sj.jid.5700929
- [106] Hall RP III, Takeuchi F, Benbenisty KM, Streilein RD. Cutaneous endothelial cell activation in normal skin of patients with dermatitis herpetiformis associated with increased serum levels of IL-8, sE-Selectin, and TNF-alpha. *J Invest Dermatol.* (2006) 126:1331–7. doi: 10.1038/sj.jid.5700277
- [107] Graeber M, Baker BS, Garioch JJ, Valdimarsson H, Leonard JN, Fry L. The role of cytokines in the generation of skin lesions in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol.* (1993) 129:530–2. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb00479.x
- [108] Ollague JE, Nousari CH. Expression of elafin in dermatitis herpetiformis. *Am J Dermatopathol.* (2018) 40:1–6. doi: 10.1097/DAD.0000000000000915

- [109] Russo V, Klein T, Lim DJ, Solis N, Machado Y, Hiroyasu S, et al. Granzyme B is elevated in autoimmune blistering diseases and cleaves key anchoring proteins of the dermal-epidermal junction. *Sci Rep.* (2018) 8:9690. doi: 10.1038/s41598-018-28070-0
- [110] Smith JB, Taylor TB, Zone JJ. The site of blister formation in dermatitis herpetiformis is within the lamina lucida. *J Am Acad Dermatol.* (1992) 27(Pt1):209–13. doi: 10.1016/0190-9622(92)70172C
- [111] Suzuki M, Hosoda S, Yamada T, Komine M, Murata S, Yokokura H, et al. A case of dermatitis herpetiformis with blister formation between laminin-332 and type 7 collagen. *J Dermatol.* (2014) 41:1030–1. doi: 10.1111/1346-8138.12630
- [112] Airola K, Vaalamo M, Reunala T, Saarialho-Kere UK. Enhanced expression of interstitial collagenase, stromelysin-1, and urokinase plasminogen activator in lesions of dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol.* (1995) 105:184–9. doi: 10.1111/1523-1747.ep12317093
- [113] Bogнар P, Gorog A, Karpati S. High prevalence of cryofibrinogenaemia in dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2016) 30:517–8. doi: 10.1111/jdv.12913
- [114] Gorog A, Nemeth K, Szabo L, Mayer B, Sillo P, Kolev K, et al. Decreased fibrinolytic potential and morphological changes of fibrin structure in dermatitis herpetiformis. *J Dermatol Sci.* (2016) 84:17–23. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.07.005
- [115] Marzano AV, Tedeschi A, Berti E, Fanoni D, Crosti C, Cugno M. Activation of coagulation in bullous pemphigoid and other eosinophil-related inflammatory skin diseases. *Clin Exp Immunol.* (2011) 165:44–50. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04391.x

- [116] Zebrowska A, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M, Wieczfinska J, Pniewska E, Zebrowski M, et al. Tissue factor in dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid: link between immune and coagulation system in subepidermal autoimmune bullous diseases. *Mediators Inflamm.* (2015)2015:870428. doi: 10.1155/2015/870428
- [117] Caproni M, Feliciani C, Fuligni A, Salvatore E, Atani L, Bianchi B, et al. Th2-like cytokine activity in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol.* (1998)138:242–7. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02068.x
- [118] Reitamo S, Reunala T, Konttinen YT, Saksela O, Salo OP. Inflammatory cells, IgA, C3, fibrin and fibronectin in skin lesions in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol.* (1981) 105:167–77. doi: 10.1111/j.1365-2133.1981.tb01202.x
- [119] Caproni M, Cardinali C, D'Agata A, Selvaggi W, Fabbri P. Serum eosinophil cationic protein, myeloperoxidase, tryptase, eotaxin and Th2-Llike cytokines in Dermatitis herpetiformis. *Int Arch Allergy Immunol.* (2002)128:67–72. doi: 10.1159/000058005
- [120] Makino T, Yoshihisa Y, Mizawa M, Tsutsui K, Nishijima C, Inaoki M, et al. Increased serum levels of Th2-type cytokines and eotaxin in fibrillar-type dermatitis herpetiformis. *Acta DermVenereol.* (2017) 97:642–3. doi: 10.2340/00015555-2604
- [121] Cynkier A, Zebrowska A, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M, Erkiert-Polguj A, Stasikowska-Kanicka O, et al. Expression of selected neuropeptides in pathogenesis of bullous pemphigoid and dermatitis herpetiformis. *Pol J Pathol.* (2012) 63:31–9.

- [122] Sokolowska-Wojdylo M, Glen J, Zablotna M, Rebala K, Trzeciak M, Sikorska M, et al. The frequencies of haplotypes defined by three polymorphisms of the IL-31 gene: -1066, -2057, and IVS2+12 in Polish patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* (2015) 54:62–7. doi: 10.1111/ijd.12666
- [123] Ishii T, Wang J, Zhang W, Mascarenhas J, Hoffman R, Dai Y, et al. Pivotal role of mast cells in pruritogenesis in patients with myeloproliferative disorders. *Blood.* (2009) 113:5942–50. doi: 10.1182/blood-2008-09-179416
- [124] Malek M, Glen J, Rebala K, Kowalczyk A, Sobjanek M, Nowicki R, et al. IL-31 does not correlate to pruritus related to early stage cutaneous T cell lymphomas but is involved in pathogenesis of the disease. *Acta Derm Venereol.* (2015) 95:283–8. doi: 10.2340/00015555-1958
- [125] Rabenhorst A, Hartmann K. Interleukin-31: a novel diagnostic marker of allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* (2014) 14:423. doi: 10.1007/s11882-014-0423-y
- [126] Schulz F, Marenholz I, Folster-Holst R, Chen C, Sternjak A, Baumgrass R, et al. A common haplotype of the IL-31 gene influencing gene expression is associated with nonatopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* (2007) 120:1097–102. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.065
- [127] Hartmann K, Wagner N, Rabenhorst A, Pflanz L, Leja S, Forster A, et al. Serum IL-31 levels are increased in a subset of patients with mastocytosis and correlate with disease severity in adult patients. *J Allergy Clin Immunol.* (2013) 132:232–5. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.008

- [128] Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol.* (2004) 5:752–60. doi: 10.1038/ni1084
- [129] Lange M, Glen J, Zablotna M, Nedoszytko B, Sokolowska-Wojdylo M, Rebala K, et al. Interleukin-31 polymorphisms and serum IL-31 level in patients with mastocytosis: correlation with clinical presentation and pruritus. *Acta Derm Venereol.* (2017) 97:47–53. doi: 10.2340/00015555-2474
- [130] Nobbe S, Dziunycz P, Muhleisen B, Bilsborough J, Dillon SR, French LE, et al. IL-31 expression by inflammatory cells is preferentially elevated in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* (2012) 92:24–8. doi: 10.2340/00015555-1191
- [131] Nattkemper LA, Tey HL, Valdes-Rodriguez R, Lee H, Mollanazar NK, Albornoz C, et al. The genetics of chronic itch: gene expression in the skin of patients with atopic dermatitis and psoriasis with severe itch. *J Invest Dermatol.* (2018) 138:1311–7. doi: 10.1016/j.jid.2017.12.029
- [132] Nattkemper LA, Martinez-Escala ME, Gelman AB, Singer EM, Rook AH, Guitart J, et al. Cutaneous T-cell lymphoma and pruritus: the expression of IL-31 and its receptors in the skin. *Acta Derm Venereol.* (2016) 96:894–8. doi: 10.2340/00015555-2417
- [133] Ko MJ, Peng YS, Chen HY, Hsu SP, Pai MF, Yang JY, et al. Interleukin-31 is associated with uremic pruritus in patients receiving hemodialysis. *J Am Acad Dermatol.* (2014) 71:1151–9.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.004

- [134] Cornelissen C, Luscher-Firzlaff J, Baron JM, Luscher B. Signaling by IL-31 and functional consequences. *Eur J Cell Biol.* (2012) 91:552–66.doi: 10.1016/j.ejcb.2011.07.006
- [135] Amber KT, Valdebran M, Kridin K, Grando SA. The role of eosinophils in bullous pemphigoid: a developing model of eosinophil pathogenicity in mucocutaneous disease. *Front Med (Lausanne).* (2018) 5:201.doi: 10.3389/fmed.2018.00201
- [136] Kulczycka-Siennicka L, Cynkier A, Waszczykowska E, Wozniacka A, Zebrowska A. The role of interleukin-31 in pathogenesis of itch and its intensity in a course of bullous pemphigoid and dermatitis herpetiformis. *Biomed Res Int.* (2017) 2017:5965492. doi: 10.1155/2017/5965492
- [137] Bonciani D, Quintarelli L, Del Bianco E, Bianchi B, Caproni M. Serum levels and tissue expression of interleukin-31 in dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci.* (2017) 87:210–2.doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.04.008.
- [138] Doffoel-Hantz, V., A. Sparsa, et J.-M. Bonnetblanc. « Dermatite herpétiforme ». *EMC - Dermatologie* 6, n° 2 (janvier 2011): 1-7. [https://doi.org/10.1016/S0246-0319\(11\)56341-1](https://doi.org/10.1016/S0246-0319(11)56341-1)
- [139] Bertram F, Brocker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:434-40.
- [140] Smith JB, Tulloch JE, Meyer LJ, Zone JJ. The incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Utah. *Arch Dermatol* 1992;128:1608-10.

- [141] Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2001;**19**:72836.
- [142] Gawkrödger DJ, Blackwell JN, Gilmour HM, Rifkind EA, Heading RC, Barnetson RS. Dermatitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography. *Gut* 1984;**25**:151-7.
- [143] Humbert P, Pelletier F, Dreno B, Puzenat E, Aubin F. Gluten intolerance and skin diseases. *Eur J Dermatol* 2006;**16**:4-11
- [144] Suarez-Fernandez R, Espana-Alonso A, Herrero-Gonzalez JE, Mascaró-Galy JM. Practical management of the most common autoimmune bullous diseases. *Actas Dermosifiliogr* 2008;**99**:
- [145] Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H, et al. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol* 2011; 165: 354-9
- [146] . West J, Fleming KM, Tata LJ, et al. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 757-68
- [147] Shibahara M, Nakano H, Shimizu M, et al. Dermatitis herpetiformis in Japan: an update. *Dermatology* 2002; 204: 37-42.
- [148] Ohata C, Ishii N, Niizeki H, et al. Unique characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 2016; 174: 180-3
- [149] Shimizu K, Hashimoto T, Fukuda T, et al. A Japanese case of the fibrillar type of dermatitis herpetiformis. *Dermatology* 1995; 191: 88-92.

- [150] Asano Y, Makino T, Ishida W, et al. Detection of antibodies to epidermal transglutaminase but not tissue transglutaminase in Japanese patients with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 2011; 164: 883-4.
- [151] Mansikka E, Salmi T, Kaukinen K, Collin P, Huhtala H, Reunala T, et al. Diagnostic delay in dermatitis herpetiformis in a high-prevalence area. *Acta Derm Venereol.* (2018) 98:195–9. doi: 10.2340/00015555-2818
- [152] Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P, Italian group for cutaneous I. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2009) 23:633–8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03188.x
- [153] Bonciolini V, Bianchi B, Del Bianco E, Verdelli A, Caproni M. Cutaneous manifestations of non-celiac gluten sensitivity: clinical histological and immunopathological features. *Nutrients.* (2015) 7:7798–805. doi: 10.3390/nu7095368
- [154] Faina V, Paolino G, Bavastrelli M, Calvieri S, Grieco T. Classification of cutaneous manifestations in patients with non-celiac gluten sensitivity (NCGS) and wheat allergy (WA). *J Am Acad Dermatol.* (2017). doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.013.
- [155] Antiga, Emiliano, Roberto Maglie, Lavinia Quintarelli, Alice Verdelli, Diletta Bonciani, Veronica Bonciolini, et Marzia Caproni. « Dermatitis Herpetiformis: Novel Perspectives ». *Frontiers in Immunology* 10 (2019): 1290. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01290>

- [156] Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* (2003) 4:13–20. doi: 10.2165/00128071-200304010-00002
- [157] Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology.* (2005) 128(4 Suppl 1):S87–91. doi: 10.1053/j.gastro.2005.02.026
- [158] Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol.* (2011) 64:1017–24. doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.777
- [159] Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Collin P. Dermatitis herpetiformis: a common extraintestinal manifestation of coeliac disease. *Nutrients.* (2018) 10:E602. doi: 10.3390/nu10050602
- [160] Nicolas ME, Krause PK, Gibson LE, Murray JA. Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol.* (2003) 42:588–600. doi: 10.1046/j.1365-4362.2003.01804.x
- [161] Lahteenoja H, Toivanen A, Viander M, Maki M, Irjala K, Raiha I, et al. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci.* (1998) 106:899–906. doi: 10.1046/j.0909-8836.1998.eos106501.x
- [162] Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol.* (2001) 19:728–36. doi: 10.1016/S0738-081X(00)00184-X
- [163] Antiga E, Fabbri P, Caproni M. Is dermatitis herpetiformis changing? *G Ital Dermatol Venereol.* (2013) 148:159–62.

- [164] Mistry A, Mistry N. Persistent pruritic papulovesicles. Dermatitis herpetiformis. Am Fam Physician. (2014) 90:407–8.
- [165] Olson MA, Wieland CN, Newman CC. Diffuse vesicular rash with intractable pruritus. JAMA. (2015) 313:1158–9. doi: 10.1001/jama.2014.17575
- [166] « Assistant médical ». Consulté le 25 février 2020. <http://www.assistant-medical.fr/sheet?idSheet=1180>.
- [167] Lioger, Bertrand, Marie-Christine Machet, et Laurent Machet. « Dermatite herpétiforme ». *La Presse Médicale*, Maladies bulleuses auto-immunes, 39, n° 10 (1 octobre 2010): 1042-48. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2010.07.006>
- [168] « Dermatite herpétiforme ». In *Wikipédia*, 24 février 2020. [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dermatite\\_herp%C3%A9tiforme&oldid=167749343](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dermatite_herp%C3%A9tiforme&oldid=167749343)
- [169] Tu H, Parmentier L, Stieger M, Spanou Z, Horn M, Beltraminelli H, et al. Acral purpura as leading clinical manifestation of dermatitis herpetiformis: report of two adult cases with a review of the literature. *Dermatology*. (2013)227:1–4. doi: 10.1159/000347108
- [170] Hofmann SC, Nashan D, Bruckner-Tuderman L. Petechiae on the fingertips as presenting symptom of dermatitis herpetiformis Duhring. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2009) 23:732–3. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03200.x

- [171] Naylor E, Atwater A, Selim MA, Hall R, Puri PK. Leukocytoclastic vasculitis as the presenting feature of dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol.* (2011)147:1313–6. doi: 10.1001/archdermatol.2011.293
- [172] Kern M, Kim KH, Johnson G, Hawkins SD, Wong HK. Dermatitis herpetiformis presenting as pseudovasculitis. *JAAD Case Rep.* (2017) 3:444–7. doi: 10.1016/j.jdcr.2017.06.033
- [173] Ohshima Y, Tamada Y, Matsumoto Y, Hashimoto T. Dermatitis herpetiformis Duhring with palmoplantar keratosis. *Br J Dermatol.* (2003) 149:1300–2. doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05660.x
- [174] Powell GR, Bruckner AL, Weston WL. Dermatitis herpetiformis presenting as chronic urticaria. *Pediatr Dermatol.* (2004) 21:564–7. doi: 10.1111/j.0736-8046.2004.21509.x
- [175] Saito M, Boer A, Ishiko A, Nishikawa T. Atypical dermatitis herpetiformis: a Japanese case that presented with initial lesions mimicking prurigo pigmentosa. *Clin Exp Dermatol.* (2006) 31:290–1. doi: 10.1111/j.1365-2230.2005.02009.x
- [176] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds\\_-\\_dermatite\\_herpetiforme\\_dh.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_dermatite_herpetiforme_dh.pdf)
- [177] [http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato\\_1/site/html/2\\_5.html](http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_1/site/html/2_5.html)
- [178] Dermato-Info. « les biopsies de peau ». [dermato-info.fr](http://dermato-info.fr). Consulté le 10 février 2020. <https://dermato-info.fr/fr/les-techniques-en-dermatologie/les-biopsies-de-peau>

- [179] « Biopsie cutanée ». Consulté le 10 février 2020. <https://www.chu-clermontferrand.fr/Internet/Sites/Neuro/Adulte/Fiches%20Pratiques/biopsiecutanee.aspx>.
- [180] « Biopsie cutanée examen - docteurclic.com ». Consulté le 25 février 2020. <https://www.docteurclic.com/examen/biopsie-cutanee.aspx>
- [181] Antiga, Emiliano, et Marzia Caproni. « The Diagnosis and Treatment of Dermatitis Herpetiformis ». *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, mai 2015, 257. <https://doi.org/10.2147/CCID.S69127>.
- [182] Fry L. Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. *Eur J Dermatol*. 2002;12(6):523–531
- [183] Nicolas ME, Krause PK, Gibson LE, Murray JA. Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol*. 2003;42(8):588–600.
- [184] Fabbri P, Caproni M. Dermatitis herpetiformis. *Orphanet Encyclopedia*, February 2005:1–4. Available from: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-DermatitisHerpetiformis.pdf>. Accessed December 12, 2014
- [185] Caproni M, Feliciani C, Fuligni A, et al. Th2-like cytokine activity in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 1998;138(2):242–247.
- [186] Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P; The Italian Group for Cutaneous Immunopathology. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(6):633–638.
- [187] Lioger, Bertrand, Marie-Christine Machet, et Laurent Machet. « Dermatite herpétiforme ». *La Presse Médicale* 39, n° 10 (octobre 2010): 1042-48. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2010.07.006>

- [188] Warren SJ, Cockerell CJ. Characterization of a subgroup of patients with dermatitis herpetiformis with nonclassical histologic features. *Am J Dermatopathol.* 2002;24(4):305–308.
- [189] Philippe Letonturier, 2001, immunologie générale. Masson, 7<sup>e</sup> édition. P :139- 141
- [190] « Chapitre 1 ». Consulté le 4 mars 2020. [http://lvts.fr/Pages\\_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre%2024.htm](http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre%2024.htm)
- [191] Ohata C, Ishii N, Hamada T, et al. Distinct characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis: a review of all 91 Japanese patients over the last 35 years. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:562168.
- [192] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1): 136–160.
- [193] Beutner EH, Baughman RD, Austin BM, Plunkett RW, Binder WL. A case of dermatitis herpetiformis with IgA endomysial antibodies but negative direct immunofluorescent findings. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(2 Pt 2):329–332.
- [194] Huber C, Trüeb RM, French LE, Hafner J. Negative direct immunofluorescence and nonspecific histology do not exclude the diagnosis of dermatitis herpetiformis Duhring. *Int J Dermatol.* 2013;52(2):248–249.

- [195] Hashimoto T, Tsuruta D, Yasukochi A, Imanishi H, Sekine H, Fujita T, et al. Granular C3 dermatosis. *Acta Derm Venereol.* (2016) 96:748–53. doi: 10.2340/00015555-2379
- [196] Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS, 3rd. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol.* (2007) 46:910–9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03214.x
- [197] Bresler SC, Granter SR. Utility of direct immunofluorescence testing for IgA in patients with high and low clinical suspicion for dermatitis herpetiformis. *Am J Clin Pathol.* (2015) 144:880–4. doi: 10.1309/AJCPXIVSR6OZK1HU
- [198] Barnadas, Maria A. « Dermatitis Herpetiformis: A Review of Direct Immunofluorescence Findings ». *The American Journal of Dermatopathology* 38, n° 4 (avril 2016): 283-88. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000420>.
- [199] [https://www.researchgate.net/figure/Direct-immunofluorescence-shows-granular-IgA-deposition-in-the-papillary-dermal-tips\\_fig1\\_319608018](https://www.researchgate.net/figure/Direct-immunofluorescence-shows-granular-IgA-deposition-in-the-papillary-dermal-tips_fig1_319608018)
- [200] [https://www.researchgate.net/figure/a-Microgranular-and-fibrillar-IgA1-deposits-at-dermal-papillae-in-DIF-in-a-young-man\\_fig1\\_224871601](https://www.researchgate.net/figure/a-Microgranular-and-fibrillar-IgA1-deposits-at-dermal-papillae-in-DIF-in-a-young-man_fig1_224871601)
- [201] Barnadas, Maria A. « Dermatitis Herpetiformis: A Review of Direct Immunofluorescence Findings ». *The American Journal of Dermatopathology* 38, n° 4 (avril 2016): 283-88. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000420>.

- [202] Barnadas, Maria A. « Dermatitis Herpetiformis: A Review of Direct Immunofluorescence Findings ». *The American Journal of Dermatopathology* 38, n° 4 (avril 2016): 283-88. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000420>.
- [203] Barnadas, Maria A. « Dermatitis Herpetiformis: A Review of Direct Immunofluorescence Findings ». *The American Journal of Dermatopathology* 38, n° 4 (avril 2016): 283-88. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000420>.
- [204] Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers III RS. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol* 2007;46:910—9.
- [205] Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006;12: 6585—93.
- [206] La Maladie Cœliaque. « Diagnostic de la maladie », 4 mars 2015. <https://lamaladiecoeliaque.wordpress.com/diagnostique-de-la-maladie/>.
- [207] Dermato-Info. « la gale ». [dermato-info.fr](http://dermato-info.fr). Consulté le 9 mars 2020. <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/la-gale>.
- [208] « Eczéma atopique ou constitutionnel du nourrisson - Symptômes et traitement - Doctissimo ». Consulté le 9 mars 2020. [https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa\\_861\\_eczema\\_ato.htm#](https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_861_eczema_ato.htm#).
- [209] Doctissimo. « Prurigo strophulus - Symptômes et traitement ». Consulté le 10 mars 2020. [https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa\\_1602\\_prurigo\\_strophulus.htm](https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_1602_prurigo_strophulus.htm).

- [210] « JIM.fr - Identification ». Consulté le 10 mars 2020. [https://www.jim.fr/mon\\_compte/login.phtml](https://www.jim.fr/mon_compte/login.phtml).
- [211] Batelier E, Balme B. Dermatite herpétiforme. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:825-6.
- [212] Egan CA, Smith EP, Taylor TB, Meyer LJ, Samowitz WS, Zane JJ. Linear IgA bullous dermatosis responsive to a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1927-9.
- [213] Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43.
- [214] Ingen-Housz-Oro, S. « Dermatite herpétiforme : revue de la littérature ». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 138, n° 3 (mars 2011): 221-27. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2011.01.005>.
- [215] Sigurgeirsson B, Agnarsson BA, Lindelöf B. Risk of lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis. *BMJ* 1994;308:13—5.
- [216] Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, Hervonen K, Reunala T, Collin P. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population based study. *Dig Liver Dis* 2006;38:374—80.
- [217] Hervonen K, Vornanen M, Kautiainen H, Collin P, Reunala T. Lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *Br J Dermatol* 2005;152:82—6.
- [218] Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers III RS. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol* 2007;46:910—9.

- [219] Lewis HM, Reunala TL, Garioch JJ, Leonard JN, Fry JS, Collin P, et al. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996;135:363—7.
- [220] Suarez-Fernandez R, Espana-Alonso A, Herrero-Gonzalez JE, Mascaró-Galy JM. Practical management of the most common auto-immune bullous diseases. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:441—55.
- [221] Lewis NR, Logan RFA, Hubbard RB, West J. No increase in risk of fracture, malignancy or mortality in dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1140—7.
- [222] Swerdlow AJ, Whittaker S, Carpenter LM, English JSC. Mortality and cancer incidence in patients with dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Br J Dermatol* 1993;129:140—4.
- [223] <http://www.chu-rouen.fr/crnmba/wp/wp-content/uploads/2018/01/Dapsone.pdf>
- [224] Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L. Twentyfive years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1994;131:541—5.
- [225] Reunala T, Kosnai I, Karpati S, Kuitunen P, Torok E, Savilahti E. Dermatitis herpetiformis: jejunal findings and skin response to gluten free diet. *Arch Dis Child* 1984;59:517—22.

Collin P, Pukkala E, Reunala T. Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis: a comparison with coeliac disease. *Gut* 1996;38:528—30.

# Serment d'Hippocrate

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

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

## قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 199

سنة : 2020

# التهاب الجلد الهربسي الشكل عند الطفل ومساهمة التآلق المناعي

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة سارة بودبزة

المزودة في 08 ماي 1995 بسلا

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : التهاب الجلد الهربسي الشكل؛ الطفل؛ مساهمة التآلق المناعي

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس  
مشرف  
عضو  
عضو  
عضو

السيد عبد العالي بنتهيلا  
أستاذ في طب الأطفال  
السيدة: فاطمة جابويريك  
أستاذة في طب الأطفال  
السيدة سعيدة طلال  
أستاذة في الكيمياء الحيوية  
السيد ياسين سخسوخ  
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة  
السيد ميمون زوهدي  
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة