

UNIVERSITE DE LIMOGES

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 121412 3

FACULTE DE MEDECINE

Année 1994

Thèse N°102

**DIAGNOSTIC ANTENATAL
DES EPIDERMOLYSES BULLEUSES HEREDITAIRES
(à propos d'un cas)**

THESE

Pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 14 janvier 1994

par

Claire VILLEGER épouse GENET

Née le 23 avril 1964 à CONFOLENS (Charente)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur	BAUDET	Président
Monsieur le Professeur	BONNETBLANC	Juge
Monsieur le Professeur	BOULESTEIX	Juge
Monsieur le Professeur	BOQUIER	Juge
Monsieur le Docteur	AUBARD	Membre invité
Monsieur le Docteur	BEDANE	Membre invité

ex: 3

Silil:

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

Année 1994

Thèse N°122

**DIAGNOSTIC ANTENATAL
DES EPIDERMOLYSES BULLEUSES HEREDITAIRES
(à propos d'un cas)**

THESE

Pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 14 janvier 1994

par

Claire VILLEGER épouse GENET

Née le 23 avril 1964 à CONFOLENS (Charente)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur	BAUDET	Président
Monsieur le Professeur	BONNETBLANC	Juge
Monsieur le Professeur	BOULESTEIX	Juge
Monsieur le Professeur	BOUQUIER	Juge
Monsieur le Docteur	AUBARD	Membre invité
Monsieur le Docteur	BEDANE	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD

ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA

: Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophthalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie Infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHAMBAUD Françoise	Médecine Interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
BAUDET Jean	Clinique Obstétricale et Gynécologique
BENSAID Julien	Clinique Médicale Cardiologique
BONNAUD François	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et Informatique Médicale
BRETON Jean-Christian	Biochimie et Biologie Moléculaire
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie Pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de Chirurgie Digestive
DARDE Marie-Laure	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique Thérapeutique et Rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation Fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie et Imagerie Médicale
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie Digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation Médicale

GAY Roger	Réanimation Médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie Médicale et Respiratoire
HUGON Jacques	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie et Biologie Moléculaire
LABROUSSE Claude	Rééducation Fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie Pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie et transfusion
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neuro-chirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie Infantile
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
PERDRISOT Rémy	Biophysique et Traitement de l'image
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique et Traitement de l'image
WEINBRECK Pierre	Maladies Infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

Je dédie ce travail

A Dom's

Pour son aide, avec tout mon amour.

A Clémence

A mes parents

Pour leur confiance et leur soutien tout au long de mes
études.

A ma famille

A tous mes amis.

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur BAUDET

Professeur des Universités de Clinique Obstétricale et Gynécologie

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

Chef de Service

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous apprécions votre grande compétence, la remarquable qualité et la rigueur de votre enseignement.

Que ce travail vous apparaisse comme un faible témoignage de notre grande admiration et de notre profond respect.

A nos Juges

Monsieur le Professeur BOUQUIER

Professeur de Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Nous avons eu l'occasion lors de nos stages d'externe, d'apprécier vos qualités humaines et la manière passionnée avec laquelle vous exercez la Médecine.

Que ce travail soit le témoignage de notre grande estime.

Monsieur le Professeur BOULESTEIX

Professeur des Universités de Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Nous apprécions votre grande compétence.

Veillez trouver ici, le témoignage de notre reconnaissance et de
notre profond respect.

Monsieur le Professeur BONNETBLANC

Professeur des Universités de Dermatologie

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

En acceptant de juger ce travail aussi spontanément, vous nous faites un très grand honneur.

Soyez remercié pour l'exemple que vous nous avez toujours donné par vos qualités humaines et la grande rigueur avec laquelle vous exercez la Médecine.

Recevez l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Docteur AUBARD

Praticien Hospitalier

Directeur de thèse

Vous avez bien voulu nous confier ce travail et nous diriger dans sa réalisation.

Acceptez notre gratitude et recevez toute notre sympathie.

Monsieur le Docteur BEDANE

Praticien hospitalier

Le soutien et l'aide que vous nous avez apportés lors de la réalisation de ce travail nous a profondément touchée.

Nous vous exprimons ici nos remerciements et notre respect.

PLAN

INTRODUCTION

I - OBSERVATION

II - REVUE DE LA LITTERATURE

III - RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

A - L'EPIDERME

B - LE DERME

C - DEVELOPPEMENT DE LA PEAU FOETALE AU MOMENT
DE LA FOETOSCOPIE

IV - RAPPEL HISTOLOGIQUE

A - L' EPIDERME

B - LE DERME

1 - Le derme superficiel ou derme papillaire

2 - Le derme réticulaire

C - LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE

D - COMPOSITION CHIMIQUE ET ANTIGENICITE DE LA
MEMBRANE BASALE

V - DEFINITION ET CLASSIFICATION DES EPIDERMOLYSES BULLEUSES HEREDITAIRES

A - DEFINITION

B - LES DIVERSES EPIDERMOLYSES BULLEUSES CONGENITALES

1 - Les EB simples

a - Clinique

- *EBS généralisée type KOEBNER*
- *EBS localisée type COCKAYNE-WEBER*
- *EBS type OGNA*
- *EBS herpétiforme type DOWLING-MEARA*
- *EBS avec pigmentation en motte*
- *EBS superficielle*

b - Diagnostic anatomopathologique

2 - Les EB jonctionnelles

a - Clinique

- *EBJ létale ou maladie de HERLITZ*
- *EB généralisée atrophique bénigne (GABEB) de HINTNER-WOLFF*
- *EBJ atrophiante localisée*
- *EBJ atrophique inverse*

b - Anatomopathologie

- *Microscopie optique*

- *Immunofluorescence*
- *Microscopie électronique*

c- Pronostic

3 - Les EB dystrophiques

a - Clinique

- *EBD dominantes*

* EBDD hyperplasique type COCKAYNE-TOURAINÉ

* EBD dominante albo-papuloïde type PASINI

- *EBD récessives*

*EBDR mutilante ou polydysplasique type HALLOPEAU-SIEMENS

* EBD récessive localisée

* EBD récessive inversa

* EBD récessive progressive

* EBD récessive ulcéro-végétante

b - Anatomopathologie

- *Microscopie optique*

- *Microscopie électronique*

c- Pronostic

V - LE DIAGNOSTIC ANTENATAL

A - LA FOETOSCOPIE

1 - Technique

2 - Les risques

3 - Indications de la foetoscopie

- a - Prélèvement de sang foetal
- b - Visualisation foetale
- c - Prélèvement de peau foetale

B - AUTRES METHODES

- 1 - Biopsie de villosités choriales
- 2 - Biopsie sous contrôle ultrasonographique
- 3 - Amniocentèse

VI - RESULTATS

A - LES EB SIMPLES

B - LES EB JONCTIONNELLES

- 1 - La microscopie optique
- 2 - La microscopie électronique
- 3 - L'immunofluorescence indirecte

C - LES EB DYSTROPHIQUES

- 1 - Microscopie électronique
- 2 - Culture de fibroblastes
- 3 - Immunofluorescence indirecte
- 4 - Génétique moléculaire

D - ETUDE SUR LE LIQUIDE AMNIOTIQUE

CONCLUSION

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps

Ag : Antigène

AG : Aménorrhée gravidique

EBDD : Epidermolyse bulleuse dystrophique dominante

EBDR : Epidermolyse bulleuse dystrophique récessive

EBJ : Epidermolyse bulleuse jonctionnelle

EBS : Epidermolyse bulleuse simple

Kda : Kilodalton

PM : Poids moléculaire

SA : Semaines d'aménorrhée

Introduction :

Toutes formes confondues, les Epidermolyses bulleuses héréditaires atteignent environ un nouveau-né sur 50 000, avec une incidence 10 fois moins élevée pour les formes les plus sévères.

Certaines d'entre elles sont létales dans les premiers jours de la vie avec un retentissement important sur l'entourage familial.

Le risque génétique élevé, la gravité et l'absence de thérapeutique efficace pour ces affections héréditaires, justifient le recours au diagnostic anténatal (14).

Ce diagnostic repose encore le plus souvent sur la biopsie cutanée par foetoscopie, suivie d'un examen ultrastructural.

Cependant, la connaissance des mécanismes physiopathologiques et génétiques de ces maladies permet aujourd'hui d'adjoindre à l'étude ultrastructurale, des analyses immunologiques et enzymatiques et surtout, par un diagnostic précoce, de reconnaître la lésion de l'ADN sur des biopsies de villosités choriales à la 10ème semaine de gestation (13).

Après avoir réalisé un rappel embryologique, histologique et clinique des Epidermolyses bulleuses héréditaires, nous nous intéresserons aux différentes techniques de diagnostic anténatal. Nous reprendrons ensuite les résultats obtenus pour chacune des formes d'EB, ainsi que les récentes découvertes ou hypothèses réalisées jusqu'à présent.

I - Observation :

En 1988, Madame B... Louisa d'origine Maghrébine, 2ème geste, primipare, de 27 ans est adressée à la maternité de l'hôpital de Saint-Junien à 33 semaines d'aménorrhée gravidique (SA) pour un syndrome pré-éclamptique.

La grossesse, suivie par le médecin traitant, s'était déroulée sans anomalie, la tension artérielle était restée dans les limites de la normale. Les échographies de grossesse étaient normales.

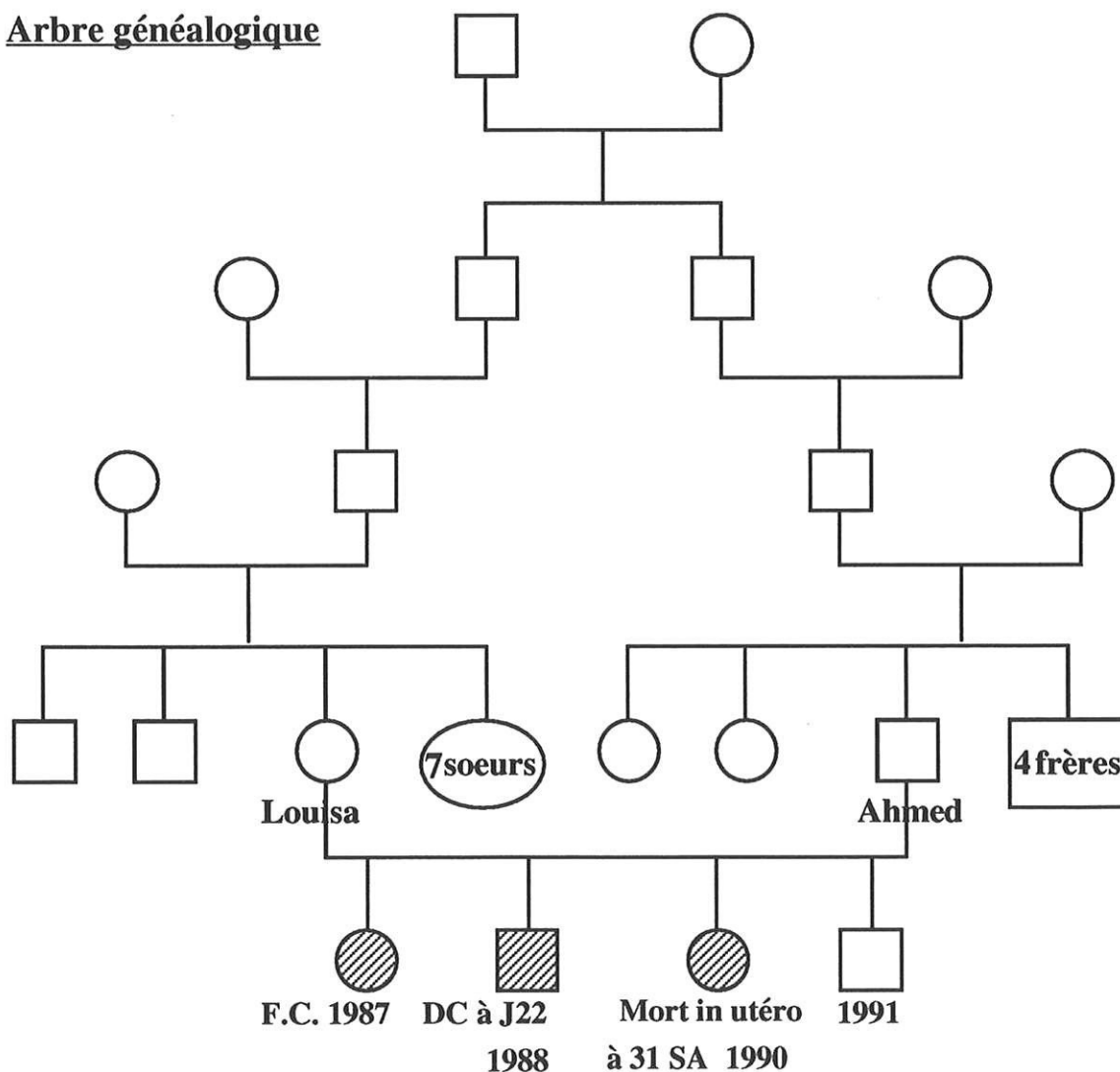
A son arrivée dans le service, on notait une TA à 18 /10 et des signes de souffrance foetale au monitoring des bruits du coeur (bradycardie et décélérations). Il est alors décidé de réaliser une césarienne en urgence qui donne naissance à un enfant de sexe masculin de 1.470 Kg ayant un APGAR à 3 à 1 minute. Après réanimation, l'APGAR est à 10 à 10 minutes. L'enfant présente une vaste zone dépourvue d'épiderme au niveau de la partie distale du membre inférieur gauche, remontant jusqu'à mi-jambe. L'enfant est transféré par le SAMU dans le service de Réanimation Pédiatrique du CHRU de Limoges. L'examen à son arrivée est compatible avec un terme de 33 SA. Au cours de cet examen apparaissent de nombreuses bulles cutanéomuqueuses au niveau des zones de frottement. L'évolution sera malheureusement fatale en trois semaines, par dénutrition et surinfection, malgré un nursing et des soins locaux intensifs, avec apparition de très nombreuses bulles donnant à l'enfant l'aspect d'un grand brûlé.

L'examen anatomopathologique ultrastructural est en faveur d'une Epidermolyse bulleuse dystrophique récessive de type Hallopeau-Siemens avec

sur les coupes semi-fines, une bulle sous-épidermique, et sur les coupes ultra-fines, un clivage sous la lamina densa, un épiderme intact, des hémidesmosomes normaux, une raréfaction des fibrilles d'ancrage avec collagénolyse.

Dans les antécédents personnels de la patiente, on retrouve une fausse couche spontanée de début de grossesse l'année précédente. Sur le plan familial, elle présente un degré de consanguinité avec son mari (2 arrière-grands-parents étaient frères). Dans les deux familles, seule une nièce de Madame B... serait atteinte d'une épidermolyse de type et de gravité inconnus.

Arbre généalogique



En 1989, Madame B. consulte à la 6ème SA de sa troisième grossesse. Elle sera suivie à l'hôpital de Saint-Junien tous les mois. Elle subit à 21 S.A. une foetoscopie réalisée par le Professeur DUMEZ à Paris avec biopsie cutanée. Cet examen élimine le diagnostic d'Epidermolyse bulleuse chez le foetus. Après la foetoscopie, la grossesse évolue normalement. L'échographie à 29 SA est normale. A 31 SA, elle consulte pour sa visite du 7ème mois. On retrouve un foetus mort in utero sans qu'aucune cause ne soit décelée. L'échographie confirme la mort du foetus. Elle est donc hospitalisée dans le service où, devant les antécédents de césarienne avec utérus cicatriciel, l'attente d'une expulsion spontanée est préférée à l'utilisation des prostaglandines de synthèse. L'expulsion sera cependant aidée avec l'application de gel de PREPIDIL devant l'absence de mise en travail spontanée. Le 05-06-90, elle expulse un enfant de sexe masculin, mort et macéré pesant 1,200 Kg. L'examen nécropsique retrouve une lyse post-mortem importante sans anomalie macroscopique. Une thrombose artérielle du cordon est évoquée. Elle sort le 09-06-90 avec une ordonnance de PARLODEL et AUGMENTIN. Le 12-06, elle est à nouveau hospitalisée 24 heures pour douleurs lombaires et frissons. L'examen cyto bactériologique des urines montrera une leucocyturie sans germe qui sera traitée par NOROXINE 400 pendant 10 jours avec arrêt de l'AUGMENTIN.

En 1991, une quatrième grossesse est débutée. Elle sera suivie par le médecin traitant. Les échographies sont normales. Madame B... refuse le diagnostic anténatal. Elle est admise le 31-12-91, à 36 semaines d'aménorrhée gravidique, pour métrorragies importantes. L'échographie montre un placenta latéral droit sans décollement visible; l'activité cardiaque est présente. Elle bénéficie d'une césarienne en urgence devant l'abondance des saignements. A la naissance, l'enfant de sexe masculin, a un APGAR à 6. Après désobstruction et

oxygénation, il présente un APGAR à 10 à 10 minutes. Il pèse 2.310 Kg, et présente une fente labio-palatine. L'examen cutané est normal. Il est transféré dans le service des prématurés du CHRU de Limoges où il ne posera pas de problèmes particuliers.

II - Revue de la littérature :

Parmi les différents auteurs ayant rapportés des diagnostics anténatals d'EB, deux cas dans la littérature développés par LOFBERG et Col en 1983, nous ont paru intéressants à citer (46). Il s'agit de deux cas de diagnostic prénatal d'exclusion de l'Epidermolyse bulleuse d'Herlitz.

Cas n°1 :

Le couple n'a aucun antécédent familial de maladie de peau. Le premier enfant, né en 1974 est normal. Le deuxième enfant, une fille née en 1979, présente dès la naissance, des formations bulleuses autour des ongles et de l'ombilic. De nouvelles bulles apparaissent continuellement. Le diagnostic d'Epidermolyse bulleuse jonctionnelle d'Herlitz est réalisé par microscopie électronique. L'enfant décède au bout de 19 jours dans un tableau septique généralisé.

Les parents sont alors informés du risque d'avoir un prochain enfant atteint de cette maladie. La transmission est récessive donnant un risque de 1/4.

Lors de la troisième grossesse, la femme demande un diagnostic anténatal. Il sera réalisé à 19 semaines de gestation, par foetoscopie, avec prélèvements de peau foetale.

Cas n°2 :

Il ressemble au premier avec un enfant atteint d'Epidermolyse bulleuse

d'Herlitz et succombant à l'âge de cinq mois. Pour la deuxième grossesse, en 1981, la femme bénéficie d'un diagnostic prénatal à 19 semaines de grossesse. Des prélèvements de peau foetale sont obtenus.

Lors des deux foetoscopies, 20 ml de liquide amniotique est prélevé pour analyse chromosomique et détermination du taux d'alpha-foetoprotéine. Les biopsies de peau sont effectuées au niveau des cuisses, fesses et dos. Les spécimens sont immédiatement placés dans une solution de fixation.

RESULTATS :

Cas n°1 :

Sur les huit prélèvements, 6 étaient réellement de la peau foetale, 2 des membranes foetales. Les 6 ont été examinés au microscope électronique et il n'a pas été retrouvé de clivage jonctionnel. A la jonction dermo-épidermique, la lame basale était continue, les hémidesmosomes étaient normaux. L'examen a nécessité 7 jours. La grossesse s'est déroulée sans problème jusqu'à terme. A la naissance, il n'y avait aucune lésion cutanée ni cicatrice visible. Des biopsies ont été réalisées à J 2 pour confirmation et se sont révélées normales.

Cas n°2 :

Huit prélèvements ont été obtenus : 2 étaient effectivement de la peau foetale, les 6 autres se sont révélés être des membranes foetales, du myomètre et du trophoblaste. Aucun clivage n'a été retrouvé. Les hémidesmosomes étaient présents de façon identique au spécimen de contrôle. Le diagnostic a également nécessité 7 jours. Il n'y a pas eu de complications précoces après la foetoscopie,

mais à 26 semaines, la femme a été hospitalisée pour perte intermittente de liquide amniotique. Le travail a débuté à 33 semaines, un enfant de 2,020 kg est né par césarienne. Aucune cicatrice aux points de ponction, ni lésions cutanées n'ont été vues.

AUTEURS	ANNEE	NOMBRE DE CAS	TYPE D'E.B.	TECHNIQUE DE PRELEVEMENT	TECHNIQUE DE DIAGNOSTIC
RODECK	1980	1	EBJ Herlitz	Foetoscopie + biopsie de peau foetale	Microscopie électronique
ANTON-LAMPRECHT	1981	26	EBJ Herlitz EBDR	Foetoscopie + biopsie de peau foetale	Microscopie électronique
LOFBERG	1983	2	EBJ Herlitz	Foetoscopie + biopsie de peau foetale	Microscopie électronique
BLANCHET-BARDON	1984	7	EBJ Herlitz	Foetoscopie + biopsie de peau foetale	Microscopie électronique
LOFBERG	1984	7	EBJ Herlitz	Foetoscopie à l'aveugle et technique des 2 canules	Microscopie électronique
BAUER	1986	1	EBDR	Foetoscopie + biopsie de peau foetale	Microscopie électronique
HAEGERTY	1986	4	EBJ Herlitz EBDR	Foetoscopie + biopsie de peau foetale	Microscopie électronique IFI avec les Ac LH 7:2, AA3, GB3
HAEGERTY	1987	1	EBJ Herlitz	Foetoscopie + biopsie de peau foetale	Microscopie électronique IFI avec le Ac GB3
BLANCHET-BARDON	1987	2	EBJ Herlitz EBDR EBDD	Foetoscopie + biopsie de peau foetale	Microscopie électronique IFI
FINE	1988	2	EBDR EBDD	Foetoscopie + biopsie de peau foetale	Microscopie électronique IFI avec les Ac KF-1, LH 7:2
ELIAS	1988	3	EBJ Herlitz	Biopsie de peau foetale sous contrôle ultrasonographique	Microscopie électronique
FINE	1990	4	EBJ Herlitz	Biopsie de peau foetale sous contrôle ultrasonographique	Microscopie électronique IFI avec les Ac GB3, 19-DEJ-1
BAKHAREV	1990	22	EBJ Herlitz EBDR	Foetoscopie + biopsie de peau foetale	Microscopie électronique
HAUSSER	1990	24	EB	Foetoscopie + biopsie de peau foetale Prélèvement de liquide amniotique	Microscopie électronique

TABLEAU N° 1: Revue de la littérature des cas de diagnostic anténatal d'EB héréditaire.

III - Rappel embryologique :

La peau a une double origine : l'épiderme (couche superficielle) se développe à partir de l'ectoblaste superficiel, et le derme (la couche profonde) provient du mésoblaste.

A - L'EPIDERME :

Il se définit à 7-8 jours d'âge gestationnel. La surface de l'embryon est constituée d'une couche monocellulaire d'ectoblaste.

Au début du 2ème mois, cet épithélium se divise, et une couche de cellules aplaties et squameuses, le PERIDERME se constitue en surface. La couche basale continue à proliférer et il se forme ensuite à la 11ème semaine, une 3ème couche intermédiaire.

A la fin du 4ème mois, l'épiderme a acquis sa disposition définitive et comprend 4 couches (de la profondeur vers la superficie) :

- une couche basale qui continue à donner des cellules en périphérie, c'est la couche GERMINATIVE. Elle forme des crêtes et des sillons déterminés génétiquement, que remplit le mésoblaste sous-jacent. Ces crêtes et sillons sont responsables des empreintes digitales (ou dermatoglyphes) .

- la couche de MALPIGHI est constituée de grandes cellules polyédriques réunies entre elles par des tonofibrilles.

- la couche GRANULEUSE dont les cellules contiennent de fins granules de kérato-hyaline témoignant d'un début de kératinisation.

- la couche CORNEE formant la couche squameuse, résistante, superficielle de l'épiderme. Elle est faite de plusieurs couches de cellules mortes resserrées, chargées de kératine.

Les cellules aplaties du périoderme s'éliminent habituellement pendant la 2ème partie de la vie intra-utérine (jusqu'à la 21ème semaine) et peuvent être retrouvées dans le liquide amniotique.

Durant les trois premiers mois du développement, les crêtes neurales migrent et envahissent l'épiderme pour former les mélanoblastes puis les mélanocytes qui synthétisent le pigment de mélanine. Après la naissance, ces cellules sont responsables de la pigmentation de la peau et sont situées dans la jonction dermo-épidermique.

B - LE DERME :

C'est la couche profonde de la peau qui provient du mésoblaste. Il se différencie au cours des 3ème et 4ème mois en un tissu conjonctif contenant des fibres élastiques et de collagène. Simultanément, la couche superficielle du derme ou CHORION émet des papilles irrégulières, les papilles dermiques qui se projettent dans l'épiderme. La couche profonde du derme ou HYPODERME est caractérisée par la présence de grandes quantités de tissu adipeux (42-44).

SCHEMA n°1 :

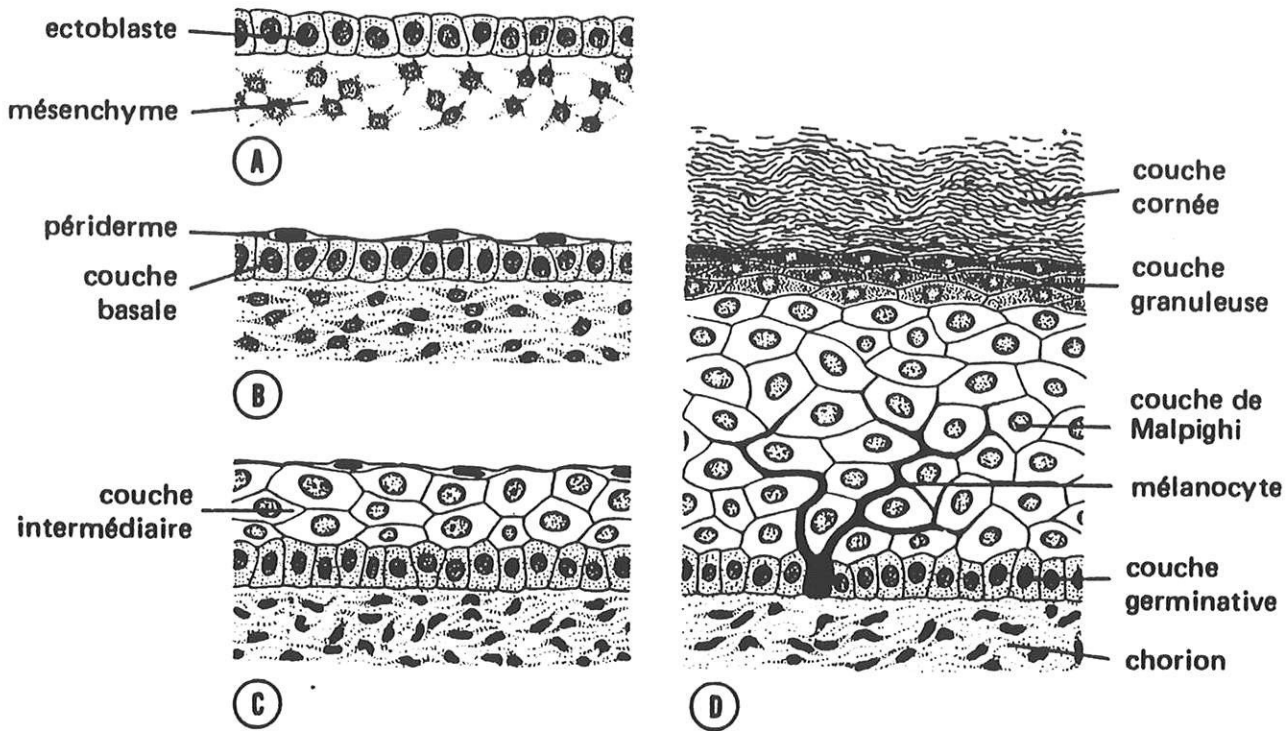


Schéma montrant la formation de la peau à différents stades.

A) à 5 semaines. B) à 7 semaines. C) à 4 mois. D) à la naissance (44).

C - DEVELOPPEMENT DE LA PEAU FOETALE AU MOMENT DE LA FOETOSCOPIE (13) :

Entre le 4ème et 5ème mois de gestation, l'épiderme est encore couvert de périderme dont les cellules ont des desmosomes, des membranes cytoplasmiques épaissies et des villosités. Il est composé d'une couche de cellules basales cubiques claires en microscopie électronique, et de trois ou quatre couches de cellules intermédiaires contenant du glycogène et des filaments de kératine. La kératinisation n'est pas encore commencée au niveau de l'épiderme

interfolliculaire.

Les mélanocytes sont présents et très peu mélanisés dans l'épiderme interfolliculaire. Par contre, leur mélanisation est complète au niveau du bulbe pileux.

Les follicules pileux sont complètement développés. Les poils et cheveux sont visibles.

Les glandes sébacées sont déjà formées sur la plupart du revêtement cutané, elles sont fonctionnelles et participent à la formation du VERNIX CASEOSA.

La zone de jonction dermo-épidermique est presque complètement formée. Les hémidesmosomes sont en voie de formation. La lamina densa est continue et présente des épaisissements focaux en correspondance avec les hémidesmosomes. Les filaments d'ancrage sont déjà visibles partant de la plaque dense sous-hémidesmosomiale.

Le derme est très immature, les fibres élastiques sont présentes mais peu développées.

IV - Rappel histologique :

Autrefois, le diagnostic d'EB congénitale s'appuyait sur la clinique et l'étude en microscopie optique. De nos jours, la microscopie électronique et l'immunofluorescence permettent de préciser le niveau de la lésion et donc d'établir une classification de la dermatose (17).

A - L' EPIDERME :

Il constitue la couche la plus superficielle de la peau. C'est un épithélium stratifié kératinisant. Cet épithélium malpighien repose sur le derme dont il est séparé par la membrane basale.

Dans l'épiderme, coexistent plusieurs populations cellulaires :

- les cellules kératinocytaires :

- kératinocytes

- kératinocytes annexiels (cellules des orifices des annexes sudorales et pilaires)

- les cellules non kératinocytaires :

- les cellules dendritiques, mélanocytes, cellules de Langherans.

- les cellules de Merckel.

Les kératinocytes subissent une maturation cornée lors de la progression

dans l'épiderme dont on décrit habituellement quatre couches :

- la couche basale ou stratum germinatum : l'ultrastructure montre des hémidesmosomes sur la face d'implantation basale.

- la couche malpighienne ou stratum spinosum : avec plusieurs couches de cellules polyédriques contenant des tonofibrilles.

- la couche granuleuse ou stratum granulosum : au fur et à mesure, les tonofilaments tendent à disparaître, les desmosomes persistent intacts.

- la couche cornée ou stratum corneum : ce sont des cellules lamellaires anuclées contenant des filaments de kératine. La partie superficielle de cette couche correspond au stratum dysjonctum.

B - LE DERME :

1 - LE DERME SUPERFICIEL OU DERME PAPILLAIRE :

Il est séparé de l'épiderme par la membrane basale à laquelle il est uni par des fibres d'ancrage.

2 - LE DERME RETICULAIRE :

C'est un tissu conjonctif dense, où les fibres collagènes et élastiques sont entrecroisées parallèlement à la surface cutanée. Il est constitué de plusieurs types de cellules dont les principales sont les fibroblastes, les histiocytes, les mastocytes.

C - LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE :

C'est la zone définie en microscopie optique qui sépare l'épiderme du tissu conjonctif dermique. C'est une zone complexe unissant le derme à 3 types de cellules :

- les kératinocytes
- les mélanocytes
- les cellules de Merkel

MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

La jonction entre kératinocytes et derme peut être séparée en quatre éléments distincts qui sont à partir de l'épiderme :

- la membrane plasmique des cellules basales avec ses structures d'attache : les hémidesmosomes
- la lamina lucida
- la lamina densa
- une zone fibrillaire sous la lamina densa

La membrane plasmique :

De 7 à 9 nanomètres d'épaisseur, c'est une structure trilamellaire qui présente périodiquement des épaissements correspondant aux hémidesmosomes.

Ils sont constitués :

- d'une plaque d'attache dense située à la surface du feuillet interne plasmique : c'est la plaque dense sous-hémidesmosomiale.
- de tonofilaments se dirigeant vers la plaque d'attache mais sans l'atteindre.

La lamina lucida :

C'est une zone transparente aux électrons, qui mesure 20 à 40 nanomètres d'épaisseur. Elle est constituée de plaques denses et de fins filaments venant du feuillet plasmique externe traversant perpendiculairement la lamina lucida en direction de la lamina densa.

La lamina densa :

C'est une couche dense aux électrons qui mesure 30 à 50 nanomètres d'épaisseur. Elle a un aspect granulo-filamenteux.

Ces deux zones assurent des fonctions non seulement mécaniques de soutien et de cohésion, mais aussi biologiques, telle la filtration de sels et de petites molécules (5).

La zone fibrillaire :

Elle est constituée de trois types de structures fibreuses :

- les fibrilles d'ancrage.
- les fibres de collagène : uniques ou groupées en petits faisceaux,

elles sont caractéristiques par leur situation périodique. Elles ne s'unissent pas à la lamina densa.

- les faisceaux dermiques de microfibrilles : ils sont perpendiculaires à la jonction dermo-épidermique. Chaque fibrille est identique aux microfibrilles des fibres élastiques.

SCHEMA n°2 :

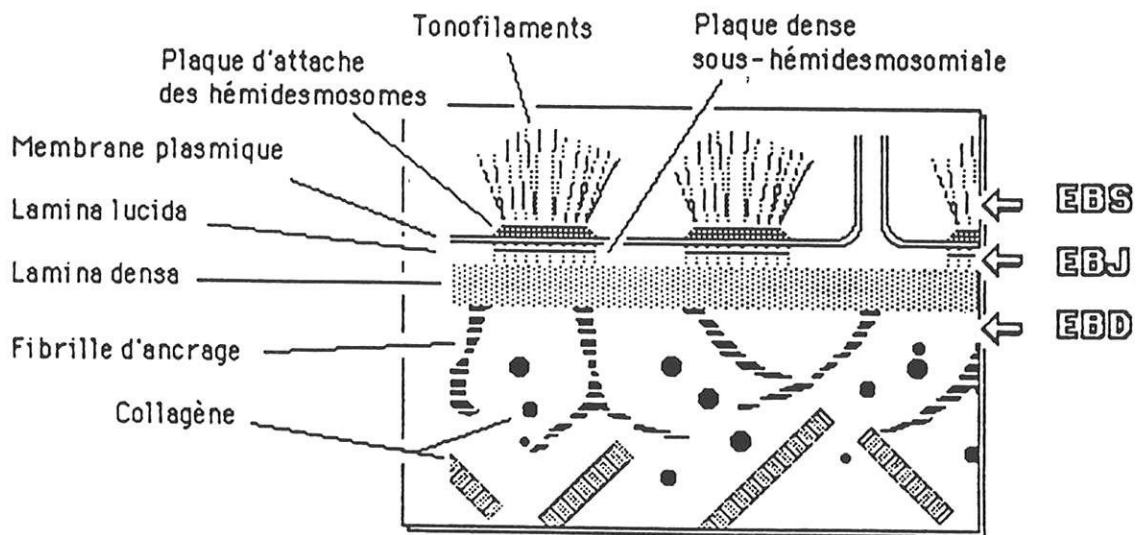


Schéma de la zone de jonction dermo-épidermique.

Niveau de clivage dans les trois groupes d'Epidermolyse bulleuse (14).

D - COMPOSITION CHIMIQUE ET ANTIGENICITE DE LA MEMBRANE BASALE (25) :

La reconnaissance des antigènes composant la membrane basale s'est faite grâce à des techniques immuno-histologiques, de façon indirecte.

La jonction dermo-épidermique comprend donc de haut en bas :

- L'antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse ou BP 230 Kda

C'est une protéine transmembranaire localisée au niveau de la partie interne des hémidesmosomes.

- L'antigène de la pemphigoïde cicatricielle ou antigène mineur de la pemphigoïde bulleuse ou antigène 180Kda :

C'est une protéine transmembranaire avec un grand domaine collagénique (le collagène 17).

- L'antigène AA3 :

Il est défini par un anticorps polyclonal. Son poids moléculaire (PM) est de 37 Kdaltons. Il est situé dans la lamina lucida.

- 19-DEJ-1 :

L'anticorps monoclonal de souris reconnaît un épitope antigénique localisé dans la lamina lucida exclusivement dans les aires bordées d'hémidesmosomes. L'hypothèse de FINE et Horiguchi est que cet antigène serait situé soit dans les filaments d'ancrage, soit dans les plaques denses sous-basales.

- La laminine :

C'est la principale glycoprotéine des membranes basales. Son PM est de 220 Kdaltons. Elle est formée de trois chaînes polypeptidiques unies par des ponts disulfures, ce qui donne à la molécule la forme d'une croix asymétrique. Les trois bras courts de la croix, formés par la partie amino-terminale des chaînes polypeptidiques ont des domaines globulaires séparés par des parties en bâtonnets. La chaîne A, la plus longue, se termine à son extrémité carboxylée par un domaine pluriglobulaire constitué par cinq petits globes : les domaines G. En présence de calcium, la laminine se polymérise (5).

On a répertorié également trois isoformes de la laminine :

- La kalinine
- La nicéine ou protéine BM-600
- L'épiligrine

Ces isoformes sont spécifiques des membranes basales. Elles sont toutes localisées dans les filaments d'ancrage reliant les hémidesmosomes des kératinocytes basaux à la membrane basale sous-jacente. Ces molécules sont très

certainement homologues à la laminine.

La nicéine est reconnue par un anticorps monoclonal GB3. Elle a été identifiée comme étant une sialoglycoprotéine d'environ 600 Kdaltons, constituée de trois sous-unités (de 100, 125, et 150 Kdaltons), et localisée dans la partie profonde de la lamina lucida, au contact de la lamina densa (5-56-57).

- La fibronectine :

C'est une glycoprotéine de haut PM, présente dans la plupart des tissus. Elle est retrouvée dans la lamina lucida. In vitro, on a montré qu'elle joue un rôle dans l'adhésivité des cellules entre elles et avec le collagène. In vivo, elle aurait un rôle dans la cicatrisation, en particulier en favorisant la migration cellulaire.

- Le collagène IV :

C'est un élément structural très important, de PM élevé (400 Kdaltons) situé dans la lamina densa. Il est constitué d'une triple hélice de trois chaînes polypeptidiques alpha : deux chaînes alpha 1 et une chaîne alpha 2. La molécule de collagène IV comporte trois domaines différents : le domaine hélicoïdal central, représentant la majeure partie de la molécule, le domaine 7S à la partie amino-terminale et le domaine globulaire carboxy-terminal non-collagénique NC1.

La stabilité de la membrane basale est assurée en premier lieu par la polymérisation du collagène IV, conduisant à la formation de dimères et tétramères. Le complexe formé est comparé à un filet à mailles lâches servant de charpente pour arrimer les autres protéines de la membrane basale (5).

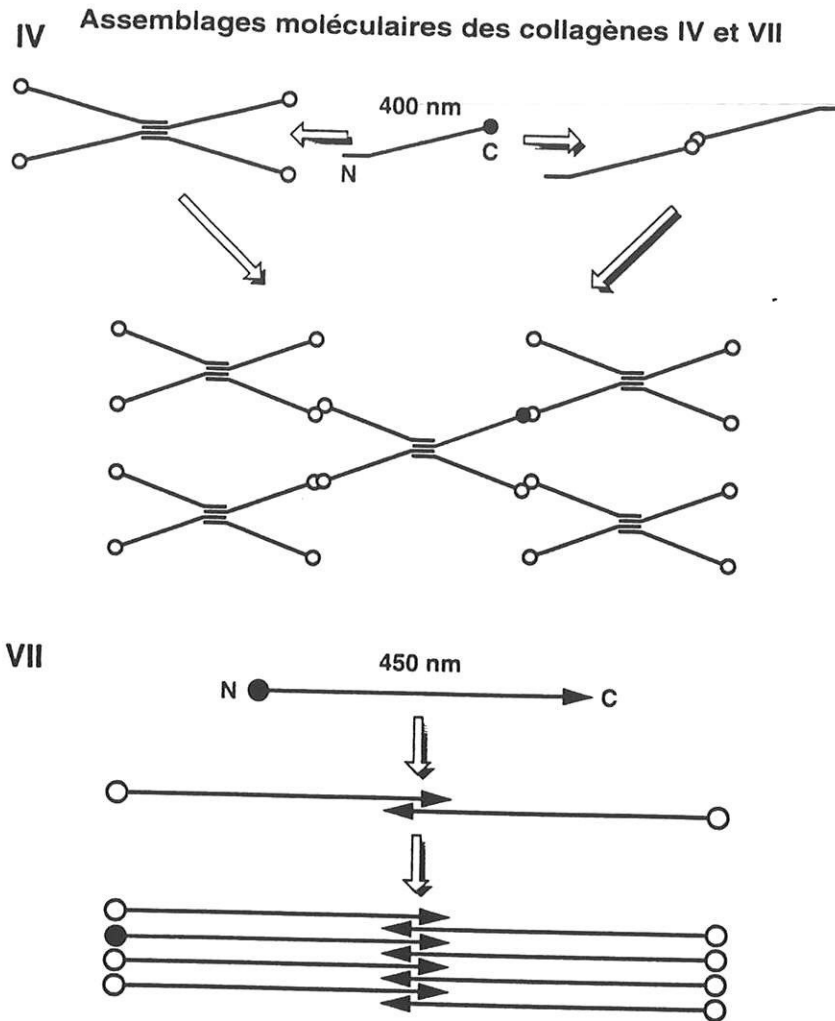
- Le nidogène ou entactine :

C'est une glycoprotéine plus petite, de PM de 150 Kdaltons, formant un complexe stable avec la laminine. Elle est constituée d'une seule chaîne polypeptidique repliée en trois domaines globulaires, G1 et G2 à l'extrémité amino-terminale, et G3 à la partie carboxy-terminale. Elle permet l'association des différents polymères du collagène IV, de la laminine et du Perlécan (voir plus loin) (5).

- Le collagène VII :

C'est un composant majeur des fibrilles d'ancrage. Il est constitué de trois chaînes alpha. La molécule comporte trois domaines : un domaine hélicoïdal de 450 Kdaltons, collagénique, et deux domaines non collagéniques, l'un petit à l'extrémité carboxylée, l'autre plus important en forme de trident à la partie amino-terminale. Le collagène VII se dimérise par chevauchement des extrémités C-terminales, puis les dimères forment des polymères par agrégation latérale de leurs extrémités carboxylées (5-49).

SCHEMA n°3 :



Représentation schématique des molécules de collagène IV et VII et de leurs assemblages supramoléculaires. Les parties linéaires représentent les triples hélices collagéniques. Les globes représentent les domaines non collagéniques (5).

- L'antigène de l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) :

C'est un antigène reconnu par les auto-anticorps des patients atteints de cette maladie. Il est situé dans le domaine amino-terminal non collagénique du collagène VII.

- LH7-2 :

Il est reconnu par un anticorps monoclonal. Il est situé dans la lamina densa, dans la région carboxy-terminale du collagène VII (39).

- LDA-1 :

Il est situé dans la lamina densa.

- AF-1 et AF-2 :

Ils sont situés dans la lamina densa. Ce sont des antigènes associés aux fibres d'ancrage.

- Les protéoglycanes :

- Le Perlécan avec un noyau protéique pluriglobulaire de 550 Kda (5).

- L'héparane-sulfate-protéoglycane : formé par des taux pratiquement égaux de protéine et d'héparane sulfate.

- Le chondroïtine sulfate protéoglycane (27).

TABLEAU N° 2 : Date d'apparition des antigènes de membrane basale dans la peau humaine (25):

Antigènes	Age gestationnel (semaines)		
	6	8	10
Laminine	+		
Collagène type IV	+		
Fibronectine	+		
LDA-1	+		
CSP	+		
EBA		+	
LH7:2		+	
BPA			+

CSP : chondroïtine sulfate protéoglycane.

EBA : antigène de l' épidermolyse bulleuse acquise.

BPA : antigène de la pemphigoïde bulleuse.

V - Définition et classification des EB héréditaires :

A - DEFINITION :

Les EB héréditaires sont un ensemble d'entités clinicogénétiques caractérisées par une fragilité anormale de la zone de jonction dermo-épidermique. Le terme d'EB est impropre puisque seulement quelques-unes de ces entités comportent une lésion épidermolytique.

HISTORIQUE :

L'existence d'une maladie bulleuse traumatique familiale a été signalée pour la première fois de façon précise en 1870 par Von Hebra sous le nom de "pemphigus héréditaire". Il a décrit une EB simple, transmise sur le mode autosomique dominant sur trois générations. Des cas semblables ont été rapportés ensuite par Goldscheider en 1882 ("tendance héréditaire à la formation de bulles") et par Koebner qui en 1886 a proposé le nom d'Epidermolyse bulleuse héréditaire généralement adopté depuis (59).

B - LES DIVERSES EPIDERMOLYSES BULLEUSES CONGENITALES (17-58-59) :

1 - LES EB SIMPLES OU NON CICATRICIELLES :

Elles sont dites simples car guérissent sans cicatrice. Elles se transmettent sur un mode autosomique dominant.

a - Clinique :

- EBS généralisée type KOEBNER (17-59) :

L'enfant est atteint dès la naissance.

Localisation : bulles généralisées.

Les bulles sont induites par des traumatismes (surtout le frottement), et favorisées par la chaleur. A partir de l'âge de la marche, les lésions des pieds sont les plus fréquentes. Les bulles guérissent sans cicatrice, avec parfois une hyperpigmentation transitoire.

Absence d'atteinte muqueuse, des ongles et des dents.

La fragilité cutanée persistera toute la vie, mais sera atténuée à la puberté.

- EBS localisée type COCKAYNE WEBER (ou éruption bulleuse récidivante des mains et des pieds) :

On peut l'observer pour la première fois, dès la première année de vie, jusqu'à l'adolescence.

Localisation principale : les pieds.

Facteur déclenchant principal : la marche par temps chaud (EB des "Conscrits").

- EBS type OGNA :

Elle débute dans l'enfance.

Elle atteint principalement les extrémités.

Deux caractéristiques : 1) bulles volontiers hémorragiques avec fragilité

cutanée et tendance aux ecchymoses. 2) gène proche de celui de la transaminase glutaminopyruvique érythrocytaire.

- EBS herpétiforme type DOWLING-MEARA :

Début dès la naissance.

Bulles post-traumatiques et spontanées.

Localisations préférentielles : le visage, le tronc, les extrémités.

Les bulles se groupent en plaques circonscrites à guérison centrale comme pour la dermatite herpétiforme.

Des lésions muqueuses et unguéales sont possibles.

Il existe une hyperkératose palmoplantaire.

L'amélioration est spectaculaire vers l'âge de 7 ans.

- EBS avec pigmentation en motte :

Dès la naissance.

Localisations préférentielles : paumes et plantes.

Association fréquente avec des foyers d'hyperkératose palmoplantaire et des lésions papulo-verruqueuses.

Caractéristique : lésions bulleuses associées à une pigmentation en motte qui correspondrait à des lésions résiduelles des bulles.

- EBS superficielle :

Début dans l'enfance.

Localisation généralisée.

Dystrophie unguéale.

b - Diagnostic anatomopathologique :

Le prélèvement doit porter sur une bulle fraîchement induite par friction en zone de prédilection (mains, pieds), éventuellement après réchauffement dans un bain. Le clivage est intra-épidermique.

En microscopie électronique, la cytolysse débute dans le cytoplasme des cellules basales. Elle aboutit à un clivage intra-épidermique se situant entre le noyau des cellules basales et la jonction dermo-épidermique. Le plancher de la bulle est constitué par la membrane basale. Les hémidesmosomes et fibres d'ancrage sont normaux.

2 - LES EB JONCTIONNELLES :

Elles sont définies par des anomalies du nombre et de la structure des hémidesmosomes avec un plan de clivage au niveau de la lamina lucida, entre la membrane cytoplasmique des cellules basales et la lamina densa. Elles se transmettent sur un mode autosomique récessif.

a - Clinique :

- **EBJ létale ou maladie de HERLITZ (14-26) :**

Elle débute dès la naissance par des lésions bulleuses étendues, à contenu séreux ou hémorragique, secondaire au traumatisme du passage par la filière génitale. Les bulles, vite rompues, laissent de larges érosions.

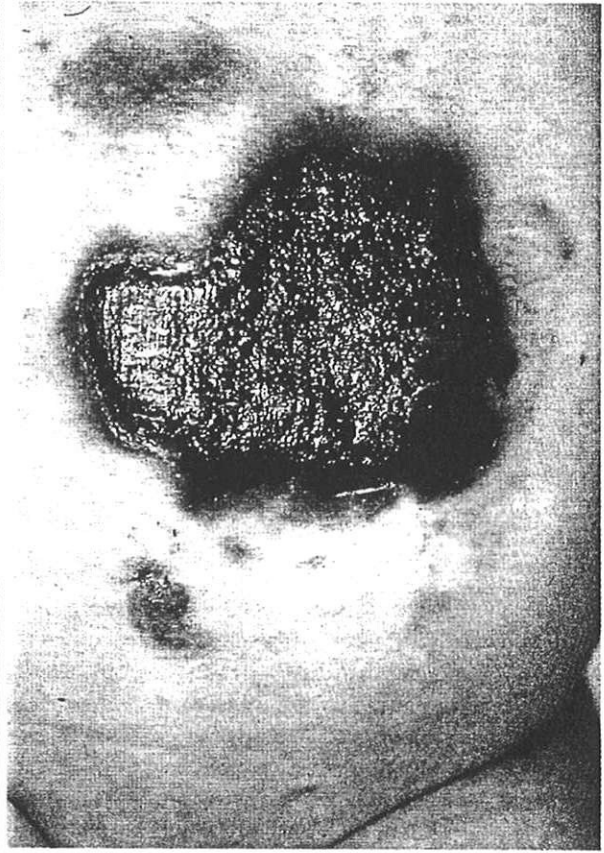
L'atteinte cutanée est prédominante au niveau du tronc, des jambes, de la nuque avec une tendance à épargner les régions palmoplantaires. La réépidermisation est très lente entraînant dénutrition, anémie, surinfection, laissant des zones atrophiques permanentes avec parfois des hyper- ou hypopigmentations post-bulleuses. La plaie ombilicale ne cicatrise souvent jamais.

L'atteinte muqueuse est très précoce, avec des lésions du tube digestif empêchant une alimentation normale, de l'arbre respiratoire, de l'appareil urinaire. L'enfant présente des érosions nasales et périorales caractéristiques. L'atteinte du tube digestif a une valeur pronostique avec un risque d'occlusion et/ou de péritonite. Une atrésie du pylore est souvent associée.

L'atteinte dentaire : caries nombreuses et précoces par malformation de l'émail (clivage au niveau de l'épithélium dentaire).

Dès les premières semaines, l'observation d'un périonyxis avec une dystrophie des ongles permet d'évoquer le diagnostic.

PHOTOS n°4 : EBJ létale ou maladie de Herlitz (14) : a) Lésions crouteuses périorificielles chez un enfant de 16 mois. b) Grandes érosions sans tendance à la cicatrisation de l'abdomen. c) Onyxis et érosions périunguérales.



- EB généralisée atrophique bénigne (GABEB) de HINTNER-WOLFF :

Elle s'exprime dès la naissance.

Les bulles sont provoquées par des traumatismes.

Localisations : mains, pieds, genoux, coudes.

Tendance à diminuer de fréquence avec l'âge.

Les zones atteintes deviennent atrophiques.

Anomalies associées : dystrophie ou absence d'ongles, défauts dentaires, alopecie, naevus mélanocytaire d'aspect papillomateux.

- EBJ atrophiante localisée :

Atteinte dès la naissance.

Les bulles sont localisées au niveau des extrémités.

Légères atrophie ou hyperkératose séquellaires.

Pas d'atteinte muqueuse, unguéale ou dentaire.

- EBJ atrophique inverse :

Dès la naissance.

Atteinte du tronc et des extrémités.

Formation d'érosions pouvant aboutir à des ulcérations végétantes.

La cicatrisation est réalisée mais avec atrophie.

Association possible avec des atteintes unguéales, dentaires, des érosions cornéennes.

b - Anatomopathologie :**- Microscopie optique :**

La bulle est sous-épidermique. La membrane basale, sur le plancher de la bulle, repose sur un derme intact. Le toit de la bulle est de l'épiderme intact.

- Immunofluorescence :

Les sites antigéniques du collagène type IV et de la laminine de la zone de jonction sont au niveau du plancher de la bulle. L'antigène de la pemphigoïde bulleuse est dans le toit de la bulle.

- Microscopie électronique :

Le clivage se fait dans la lamina lucida entre la membrane cytoplasmique des cellules basales et la membrane basale. Le plancher de la bulle est formé de la membrane basale intacte. Il existe des anomalies des hémidesmosomes qui sont raréfiés et rudimentaires.

c - Pronostic :

Il est très grave pour l'EBJ d'Herlitz : la plupart des enfants décèdent avant la deuxième année de vie par dénutrition, et surtout de complications infectieuses.

3 - LES EPIDERMOLYSES BULLEUSES DYSTROPHIQUES (EBD)

(26):

Ce terme est impropre car les lésions siègent dans le derme superficiel et non dans l'épiderme.

a - Clinique :

- **EBD dominantes :**

* *EBD dominante hyperplasique type COCKAYNE-TOURAINÉ :*

Elle apparaît dans la petite enfance le plus souvent.

Localisations : généralisées mais atteignant surtout les zones protubérantes (coudes, genoux, mains, pieds).

Pas d'atteinte dentaire.

La cicatrisation est anormale : zone de peau atrophique, ridée, dyschromique avec des grains de milium.

Anomalies des ongles variables : absents ou hypoplasiques, ou hypertrophiques (plus fréquent).

Autres anomalies : de type hyperplasique, peau ichtyosique, kératose pileuse, hypertrichose, hyperidrose.

Evolution bénigne.

**EBD dominante albo-papuloïde type PASINI :*

Elle se présente dès la naissance ou dans la petite enfance.

Mêmes caractéristiques cliniques que la forme précédente mais plus fréquente et plus étendue. Une absence congénitale de peau peut être observée à la naissance au niveau des membres inférieurs. Les ongles sont dystrophiques ou absents. Les muqueuses peuvent être atteintes.

Evolution : les bulles, une fois rompues, laissent des cicatrices atrophiques et des grains de milium. A l'adolescence, on note la présence de lésions fixes non précédées de bulles, constituées de papules plates, blanchâtres dites albobulloïdes, dans la région médiane du dos.

- EBD récessives :

** EBD récessive mutilante ou polydysplasique type*

HALLOPEAU- SIEMENS :

Elle se manifeste dès la naissance ou dans les jours qui suivent.

L'atteinte cutanée est diffuse avec une prédilection au niveau des mains et des pieds. Les décollements au niveau des extrémités sont souvent majeurs donnant parfois, à la naissance, un aspect d'absence congénitale localisée de peau. Les bulles sont traumatiques de taille variable, séreuses ou hémorragiques, laissant des érosions guérissant lentement avec une cicatrice atrophique et des grains de milium. La surinfection est fréquente.

Dès la petite enfance, les mains et les pieds, touchés sévèrement, donnent une cicatrice vicieuse aboutissant à des fusions entre les doigts et entre les orteils. Les conséquences fonctionnelles sont dramatiques avec des articulations fixées en flexion. La marche est cependant possible bien qu'acquise avec retard. Au niveau des mains, l'aspect en "moufle" laissera persister au mieux la pince pouce-doigts et une pince doigts-paume.

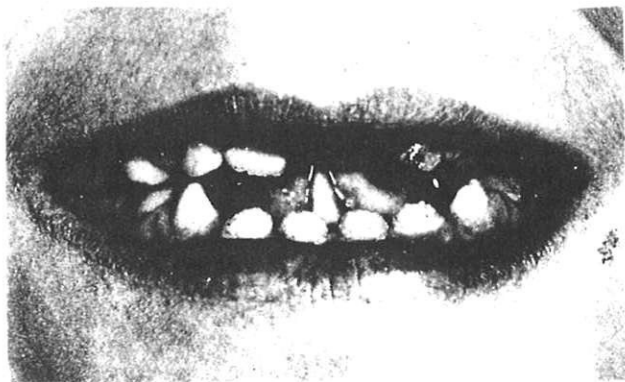
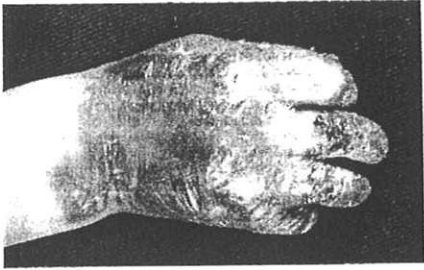
Après de nombreux cycles bulle-érosion-cicatrisation aboutissant à des dystrophies majeures, on peut observer des hyperkératoses localisées et une relative résistance aux traumatismes.

Au niveau du visage, la peau est souvent figée autour de la bouche, dont l'ouverture est limitée. Les oreilles peuvent parfois être déformées et collées au crâne par les anomalies de cicatrisation. Les conduits auditifs externes peuvent être sténosés.

Les atteintes muqueuses sont sévères : les bulles gênent l'alimentation, la langue peut être fixée au plancher buccal par des cicatrices. On note de nombreuses caries dentaires avec parfois édentation. Les caries sont la conséquence de la mauvaise hygiène dentaire due aux strictions péri-orales, à l'ankyloglossie, aux bulles. Les bulles pharyngées gênent la déglutition. L'atteinte oesophagienne est fréquente par des traumatismes de la muqueuse au passage des aliments surtout solides et chauds entraînant une dysphagie chronique. On retrouve souvent une sténose du tiers supérieur de l'oesophage. Des synéchies conjonctivales avec des opacités cornéennes s'installent progressivement. On a également cité un cas de sténose du méat urétral avec rétention et hydronéphrose.

L'évolution se fait le plus souvent vers la mort avant 30 ans. On assiste à un état de malnutrition chronique avec anémie ferriprive, retard de croissance, retard pubertaire chez des enfants ayant un développement intellectuel normal. La dégénérescence maligne est fréquente : avec des cancers le plus souvent spinocellulaires se développant sur les jambes, et des cancers de la muqueuse buccale sur leucoplasies.

PHOTOS N°5 : EBDR type Hallopeau-Siemens :



** EBD récessive localisée :*

Apparition à la naissance ou peu après.

Localisation : les extrémités.

** EBD récessive inversa :*

Apparition dès la naissance avec des périonyxis, des kératites à répétition, des dystrophies dentaires.

Les bulles, guérissant sans cicatrice, apparaissent à partir de 3-5 ans, épargnant les mains et les pieds et siégeant dans la région périanale, le périnée, la région lombaire, les aisselles et le cou.

L'atteinte muqueuse est fréquente : buccale, sténose oesophagienne et anale.

Atrophie cutanée séquellaire.

** EBD récessive progressive :*

Début entre 5 et 8 ans avec atteinte des pieds et des ongles.

Traumatique.

Atrophie séquellaire.

Parfois association avec une surdité congénitale.

** EBD récessive ulcéro-végétante :*

Ulcérations post-bulleuses et lésions végétantes à type de pyodermite, parfois pseudo-tumorales.

b - Anatomopathologie :**- Microscopie optique :**

La bulle est sous-épidermique. Le toit de la bulle est formé par l'épiderme intact.

- Microscopie électronique :

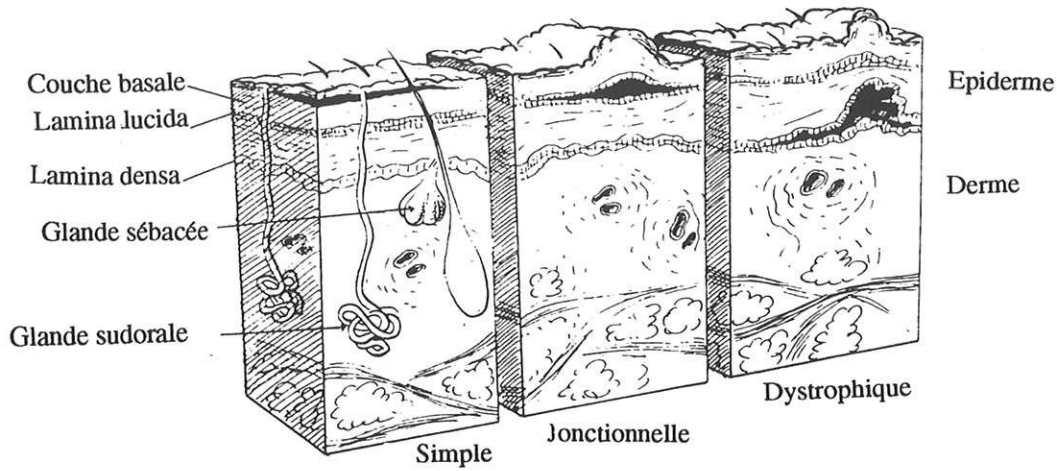
Le clivage se situe immédiatement sous la lame basale. Les hémidesmosomes sont normaux.

Sur le plan ultrastructural, les fibres d'ancrage sont réduites en nombre et plus ou moins rudimentaires. Dans l'EBDR type Hallopeau-Siemens, il existe également des altérations du collagène dermique suggérant une collagénolyse.

c - Pronostic :

Les EBD dominantes ont un pronostic favorable ; les EBD récessives ont un pronostic plus réservé, avec des complications digestives et infectieuses pouvant être fatales.

SCHEMA N°6 :



Plans de clivage des trois groupes d'épidermolyse bulleuse (16).

V - Le diagnostic anténatal :

L'objectif du diagnostic anténatal en dermatologie est de donner une information sur l'état cutané du fœtus, à la famille à risque. Dans les circonstances actuelles, l'indication ne se pose que lorsqu'un cas a été reconnu dans la famille. Dans la majorité des cas, le diagnostic s'effectue au cours d'une grossesse, chez un couple ayant déjà eu un enfant atteint d'une dermatose grave à transmission autosomique récessive. C'est la famille qui, en fonction de la gravité potentielle de la dermatose, décidera de la poursuite ou non de la grossesse.

1 - LA FOETOSCOPIE :

La foetoscopie a été introduite pour la première fois en 1972 par VALENTI comme une méthode permettant d'observer le fœtus et de prélever des biopsies de peau foetale. Mais c'est seulement dans ces dernières années, que les premiers succès de cette méthode pour le diagnostic anténatal de certaines maladies héréditaires, ont été rapportés. La première biopsie de peau par foetoscopie a été réalisée en 1979 par le Docteur RODECK à Londres, avec un diagnostic d'Epidermolyse bulleuse létale de Herlitz, ayant motivé l'avortement thérapeutique à 20 semaines de gestation.

La foetoscopie avait alors trois buts : 1) visualisation foetale (pour le diagnostic de malformations externes), 2) prélèvement de sang foetal, 3) prélèvement de peau foetale.

A - TECHNIQUE (22) :

Actuellement, l'instrument le plus fréquemment employé est l'endoscope DYONICS non flexible. Il contient un objectif autofocus entouré de fibres optiques transmettant la lumière dans la cavité amniotique. L'endoscope mesure 150 mm de long et 1,7 mm de diamètre. L'angle visuel est compris entre 55 et 70°, avec un grossissement de 1 à 15. Le champ de vision représente 2 à 4 cm carré et la profondeur est de 2 cm. La dimension de la canule est de 2,2 x 2,7mm.

Une aiguille flexible destinée au prélèvement de sang foetal peut être insérée le long d'un canal contigu à la canule.

L'instrument le plus souvent utilisé pour le prélèvement de peau est une pince à biopsie Olympus FBIN.

Une échographie préliminaire est requise afin de confirmer la vitalité foetale, diagnostiquer une grossesse multiple, confirmer l'âge gestationnel par la mesure du diamètre bipariétal et la longueur du fémur, localiser le placenta et spécialement le site d'insertion du cordon ombilical. Actuellement, on utilise l'échographie en temps réel apportant une aide technique indispensable pendant la foetoscopie.

La foetoscopie doit se dérouler dans une salle d'opération avec des conditions d'aseptie très strictes. Après sélection du site d'entrée, l'abdomen est préparé et recouvert de champs stériles.

On fait une sédation avec 10 mg de VALIUM (DIAZEPAM) intraveineux. Ceci est particulièrement utile car le VALIUM réduit également l'activité foetale.

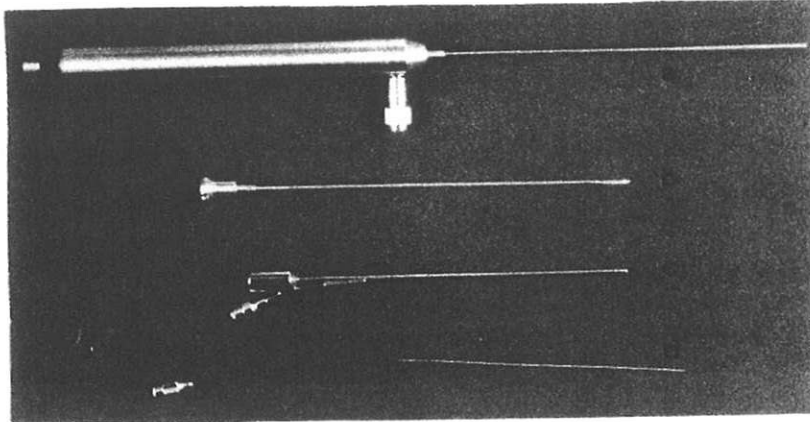


Photo n°7 :

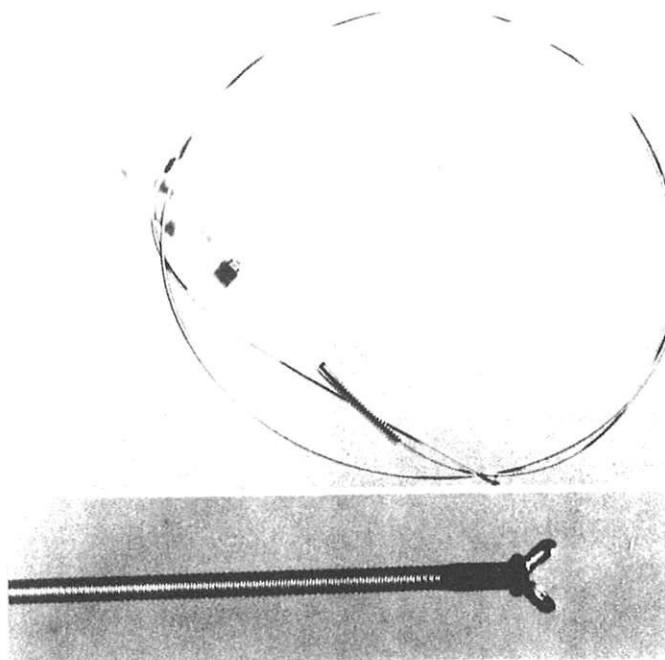
Instruments de foetoscopie :

A- Foetoscope

B- Trochart

C- Canule avec canal en Y

D- Aiguille de prélèvement



Photos n°8 :

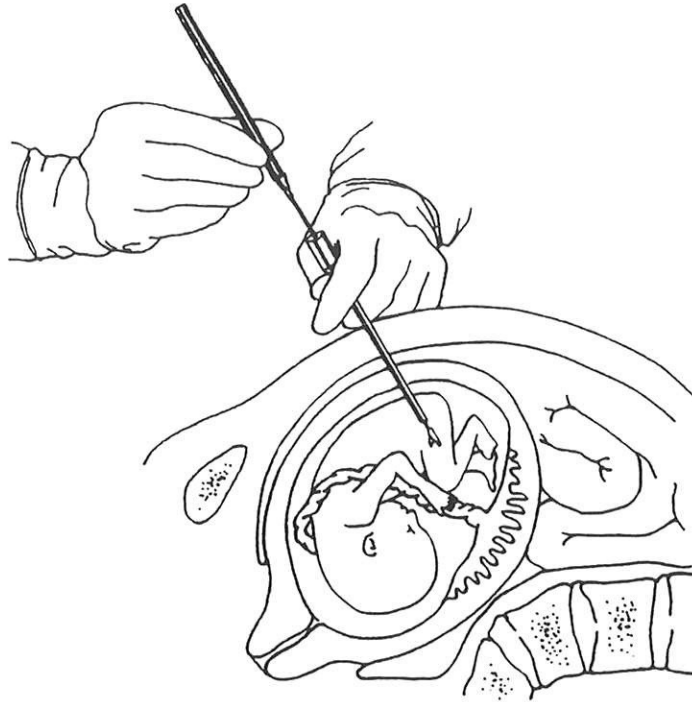
Pince à biopsie

Après une anesthésie locale, on réalise une incision au niveau du site sélectionné. Le trocart et la canule sont introduits dans la cavité amniotique, puis le trocart est retiré, ramenant du liquide amniotique confirmant la position intra-amniotique de la canule. Le liquide peut être prélevé pour des études supplémentaires (analyse chromosomique, détermination du taux d'alphafoetoprotéine). Le foetoscope est alors inséré dans la canule.

Si un prélèvement de sang foetal est désiré, une aiguille flexible de calibre 25 à 27 est dirigée à travers un canal formant un bras en Y, et avancée sous vision directe jusqu'au vaisseau sélectionné, au niveau d'une plaque chorionique du placenta. Plus récemment, les foetoscopistes ont choisi d'obtenir du sang foetal directement à partir de la veine ombilicale à quelques centimètres de l'insertion sur le placenta, le sang étant ainsi moins contaminé par du sang maternel ou du liquide amniotique.

Pour le prélèvement de peau foetale, la canule est placée contre une partie du foetus (par exemple le thorax, le dos, les fesses, le cuir chevelu) en fonction de la maladie recherchée. Le foetoscope est retiré de la canule et la pince à biopsie est insérée.

SCHEMA n°9 :

**Prélèvement de peau foetale (34).**

Après l'ablation du foetoscope, une pression de quelques minutes est appliquée sur le point de ponction pour favoriser l'hémostase. La patiente est ensuite étroitement surveillée : constantes vitales et monitoring en post-opératoire. Selon les centres, on administre parfois des tocolytiques et une antibioprofylaxie. Des immunoglobulines anti-D sont systématiquement prescrites aux femmes Rhésus négatif.

Les spécimens de peau sont examinés immédiatement pour confirmer qu'il s'agit bien de peau foetale. Occasionnellement, les essais de prélèvement se révèlent infructueux avec des prélèvements de membrane foetale ou même de tissus maternels. Une raison de ces erreurs est le glissement de la canule du foetoscope après positionnement, dûs aux mouvements du foetus.

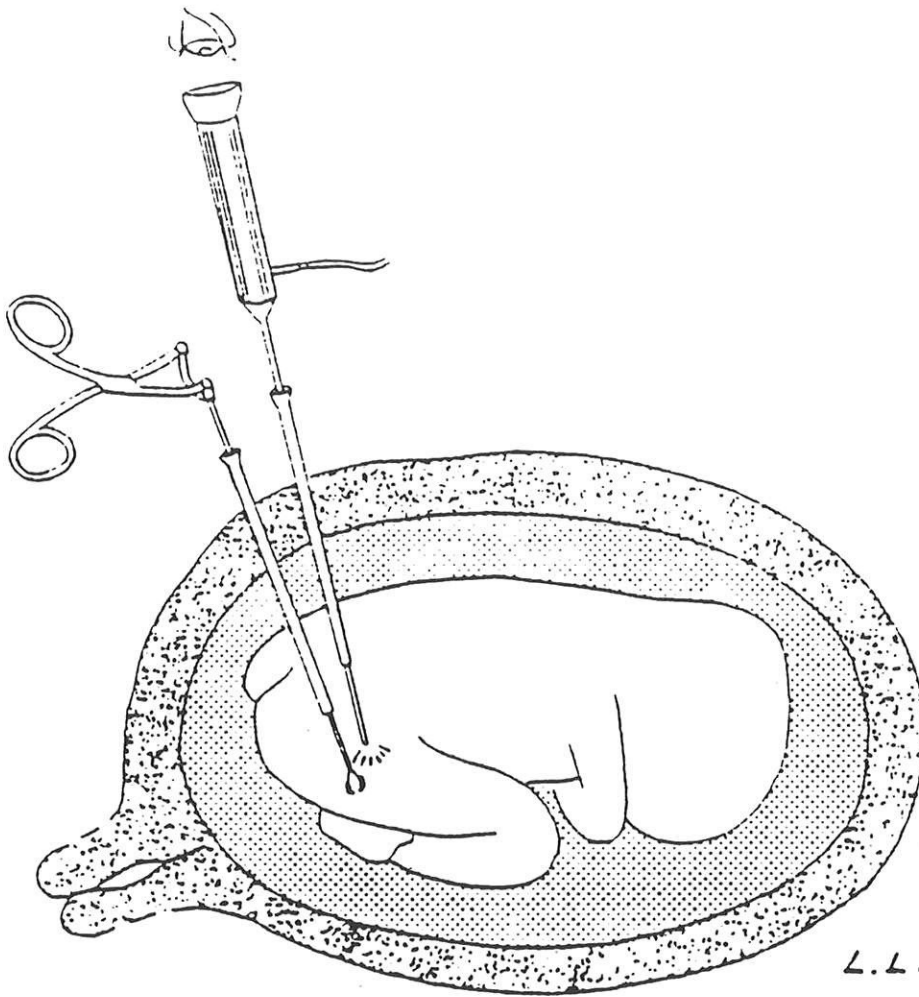
Les prélèvements sont ensuite traités différemment selon qu'ils sont destinés à la microscopie optique, la microscopie électronique, ou aux cultures tissulaires. Le temps moyen nécessaire pour l'examen est de cinq jours.

Deux variantes de la foetoscopie ont été proposées :

La première, expérimentée par LOFBERG et GUSTAVII (47-48), est la technique de biopsie par deux canules réalisée sous anesthésie générale. L'utérus est exposé par une incision abdominale basse (de Pfannenstiel). Un trocart fin et une canule sont introduits à travers le myomètre dans la cavité amniotique. Le trocart est ensuite enlevé et un endoscope est introduit dans la canule. Un site est sélectionné. Un deuxième trocart et une canule sont alors introduits dans la cavité amniotique, à 3,5 cm du site d'insertion du premier endoscope. Le trocart est retiré et un second endoscope est descendu et guidé visuellement jusqu'au site sélectionné. Il est alors remplacé par une pince à biopsies et les prélèvements sont ainsi réalisés sous vision directe.

La deuxième technique a été proposée par RODECK, qui a utilisé une pince à biopsie fine qui pouvait passer avec le foetoscope à l'intérieur de la canule, permettant de réaliser également des prélèvements sous vision directe. Cette pince n'est cependant pas commercialisée et reste donc du domaine de l'expérimentation.

SCHEMA N°10 :



Prélèvement de peau foetale par la technique des deux canules (49).

NOMBRE DE BIOPSIES NECESSAIRES (3) :

Dans les atteintes généralisées comme l'Epidermolyse bulleuse d'Herlitz, l'Ichtyose, le Foetus Arlequin, deux biopsies pourraient suffire.

Dans les atteintes localisées ou avec des phases de rémission comme l'Epidermolyse bulleuse dystrophique d'Hallopeau-Siemens, quatre à six biopsies sont nécessaires provenant de plusieurs sites de prédilection.

LOCALISATIONS DES BIOPSIES (3) :

Dans les dermatoses généralisées, les prélèvements sont réalisés au niveau du tronc, de l'abdomen, des extrémités. On préfère cependant biopsier au niveau du dos en raison du risque de perforation au niveau abdominal. Pour l'EB d'Herlitz, la biopsie est réalisée en zone saine.

Dans les dermatoses localisées, on prélève au niveau des sites de prédilection (la zone sacrée pour l'EB d'Hallopeau-Siemens) .

DATE DU PRELEVEMENT (3) :

Elle dépend de plusieurs facteurs :

- Il faut tenir compte du délai légal pour un avortement thérapeutique. Il varie selon les pays. En Allemagne et aux Etats-Unis, il est de 24 semaines. En Scandinavie et particulièrement en Suède, il est de 20 semaines. Dans les autres pays, y compris la France, il n'y a pas de délai limite mais un examen de deux spécialistes est nécessaire.

- On doit également modifier la date de l'examen selon la maladie recherchée. En effet, les anomalies de la kératinisation sont dépistées tard (24 à 26 semaines) . De même, les glandes eccrines et apocrines ne sont pas totalement développées avant cette date. Les composants de la jonction dermo-épidermique (lame basale, hémidesmosomes, fibres d'ancrage) bien qu'organisés à partir de la 9ème semaine de gestation, ne sont bien analysables qu'à 20 semaines.

- Pour la précision du prélèvement, il est préférable d'attendre 20 semaines car dans les premières semaines, le fœtus a une plus grande mobilité, favorisant les sources d'erreurs.

B - LES RISQUES (50):

- L'accouchement prématuré (entre 28 et 37 SA) : 10%.
- L'avortement spontané post-foetoscopie (avant 28 SA) : 5%. C'est un risque majeur dépendant largement de l'expérience du foetoscopiste et semblant proportionnel à la durée de l'examen.
- L'hémorragie par blessure d'un vaisseau sanguin au niveau utérin ou de la paroi abdominale.
- L'infection.
- L'atteinte d'un organe maternel.
- La fuite chronique du liquide amniotique.
- Les blessures fœtales.
- L'atteinte du placenta.
- Les cicatrices aux points de biopsie : la tendance à la formation de cicatrices est plus grande dans le haut du dos, le cou, les régions scapulaires, et paraît moindre sur les fesses et le haut des cuisses. Il peut également y avoir des

grains de milium au niveau du point de ponction.

La méthode classique dite à l'aveugle est souvent source d'erreurs avec des biopsies de membranes foetales, de chorion ou de liquide amniotique. De plus elle ne permet pas d'obtenir des biopsies du cuir chevelu, étant donné le risque de blessure de la face.

Les méthodes de visualisation directe utilisant un foetoscope plus large avec un deuxième canal pour la pince à biopsies, ou avec deux foetoscopes augmentent le risque d'avortement spontané. Par contre, elles diminuent les risques d'erreurs.

C - INDICATIONS DE LA FOETOSCOPIE (21) :

1 - Prélèvement de sang foetal :

Il est devenu maintenant exceptionnel de recourir à la foetoscopie pour prélever du sang foetal. On effectue désormais une ponction du cordon sous échographie. Les indications sont les suivantes :

- Hémoglobinopathies.
- Anomalies de la coagulation : hémophilies A et B.
- Maladie granulomateuse septique de l'enfant.
- Myopathie de Duchenne.
- Désordres métaboliques.
- Détermination du groupe rhésus foetal.
- Analyse chromosomique (l'amniocentèse est cependant préférée quand elle est possible, car moins risquée).

2 - Visualisation foetale :

C'est une indication très rare également (pour confirmer des anomalies morphologiques quand les résultats de l'échographie sont équivoques) .

3 - Prélèvement de peau foetale (la meilleure indication) :

* Anomalies de kératinisation :

- Foetus Arlequin.
- Ichtyose.
- Erythrodermie congénitale ichtyosiforme.

* Formations bulleuses :

- EB létale ou maladie d'Herlitz.
- EB dystrophique récessive type Hallopeau-Siemens.
- EB récessive atrophique inverse.

* Anomalies de la pigmentation :

- Albinisme forme tyrosinase négative.

* Autres :

- Syndrome d'Ehler-Danlos type I.
- Syndrome de Sjögren-Larsson.

- Incontinentia Pigmenti.

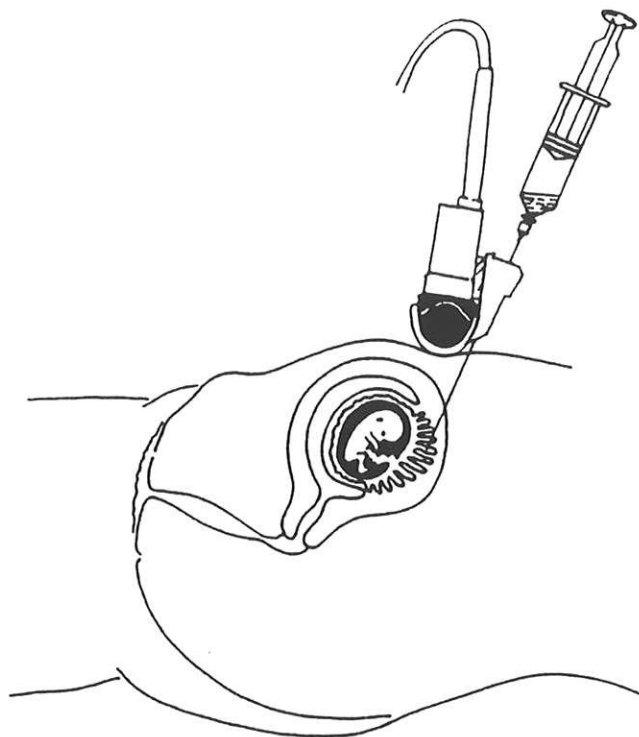
Les autres épidermolyses bulleuses ne justifient que très rarement du diagnostic anténatal : l'EB dystrophique dominante uniquement dans la forme albo-papuloïde de Pasini, avec des lésions familiales importantes ; les EB simples (EBS herpétiforme de Dowling-Meara, EBS de Koebner) dans certains cas très sévères.

2 - AUTRES METHODES :

A - BIOPSIE DE VILLOSITES CHORIALES (52) :

Les villosités choriales proviennent du trophoblaste et forment la partie foetale du placenta. Ces villosités peuvent être aspirées entre la huitième et la douzième semaine de gestation, par insertion d'un cathéter transcervical. Des études chromosomiques et des études de recombinaisons d'ADN peuvent être réalisées. Les cellules obtenues peuvent également être cultivées pour des études biochimiques et cytogénétiques.

SCHEMA n°11 :



Biopsie de villosités choriales par voie transabdominale (34).

Cette technique a l'avantage de s'effectuer très précocément, permettant un avortement thérapeutique par aspiration (34).

Le risque d'avortement spontané est cependant important (3 à 5 %) . L'infection intra-utérine n'est pas rare, faisant préférer la voie trans-abdominale à certains.

B - BIOPSIE SOUS CONTROLE ULTRASONOGRAPHIQUE (6-23) :

Une technique utilisant directement la pince à biopsie sous contrôle échographique continu a été décrite. Un examen préliminaire est réalisé comme pour la foetoscopie, puis sous anesthésie locale, un cathéter est introduit dans la cavité amniotique avec ultrasonographie en temps réel. Le stylet est enlevé et la pince à biopsie est placée contre une partie du fœtus immobile, où une biopsie de peau est prélevée. Grâce au petit calibre des instruments, cette méthode apparaît moins dangereuse pour la mère et le fœtus.

C - AMNIOCENTESE (53) :

C'est une technique très utilisée dans le diagnostic anténatal, principalement pour la détermination du caryotype, mais elle n'a pas d'indication dans les Epidermolyses bulleuses héréditaires.

VI - Résultats :

Les prélèvements obtenus sont immédiatement examinés à la loupe binoculaire, ce qui permet de préciser leur nature cutanée par l'observation des poils.

Les échantillons de peau foetale sont fixés immédiatement après le prélèvement. En France, on utilise la glutaraldéhyde à 3p100 tamponnée au cacodylate, puis une deuxième fixation dans du tétroxyde d'osmium à 1p100. Après déshydratation, les fragments sont inclus en épon et coupés à l'ultramicrotome. Les coupes semi-fines sont colorées au bleu de toluidine pour la microscopie optique. Les grilles doublement contrastées à l'acétate d'uranyle et au citrate de plomb sont examinées au microscope électronique (14).

Le temps moyen nécessaire pour le résultat est de cinq jours.

A - LES EPIDERMOLYSES BULLEUSES SIMPLES :

La majorité d'entre elles ne justifient pas d'un diagnostic anténatal en l'absence de sévérité. Néanmoins, l'EB herpétiforme de Dowling-Meara peut dans certains cas être extrêmement sévère (14).

Le marqueur ultrastructural est la présence d'agrégations anormales de tonofilaments dans les kératinocytes basaux.

L'immunofluorescence indirecte permet une détermination rapide du niveau de clivage (4 heures après réception du prélèvement) en utilisant plusieurs

anticorps, caractérisant chacun des trois types d'EB. Pour cela, on utilise les anticorps polyclonaux suivants : auto-anticorps de la Pemphigoïde bulleuse, anticorps anti-laminine et anticorps anti-collagène type IV. Ces trois anticorps polyclonaux montrent une fixation le long de la base de la bulle. De plus, les Ac anti-pemphigoïde bulleuse et anti-pemphigoïde cicatricielle ont une fixation diminuée (26).

FINE a retrouvé dans un cas d'EBS, une diminution de l'expression de l'enzyme galactosylhydroxylysylglucosyltransférase, enzyme connue pour être importante dans la glycosylation du collagène et s'est interrogé sur le rôle de son déficit dans la formation des bulles (26).

Sur le plan moléculaire, l'EBS herpétiforme de Dowling-Meara est associée à des mutations dans les gènes de la kératine 5 et 14, induisant la désorganisation du réseau des filaments intermédiaires des kératinocytes basaux. Ces deux kératines sont les constituants majeurs des filaments intermédiaires. Elles sont codées par des gènes localisés sur le chromosome 12 (kératine 5) et sur le chromosome 17 (kératine 14) (13-24-33-57).

Il est maintenant établi que les EBS sont dûes à une variété de mutations touchant au moins deux gènes distincts et que la sévérité clinique de la maladie relève de la localisation de la mutation.

B- LES EPIDERMOLYSES BULLEUSES JONCTIONNELLES :

On reconnaît plusieurs types d'EB jonctionnelle clinique. Les études en microscopie électronique ont montré que le clivage se fait dans la zone de

jonction dermo-épidermique, au niveau de la lamina lucida.

C'est l'EB jonctionnelle d'Herlitz caractérisée par son évolution rapidement fatale, qui, par sa gravité et sa fréquence parmi les EB, fait le plus souvent l'objet du diagnostic anténatal (14).

1 - LA MICROSCOPIE OPTIQUE :

Elle révèle une séparation uniforme de l'épiderme du derme habituellement associée à une réponse inflammatoire significative.

2 - LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE (2) :

Le clivage se fait dans la jonction dermo-épidermique au niveau de la lamina lucida, entre la membrane cytoplasmique des cellules basales et la lamina densa.

Le diagnostic ultrastructural in utero de cette affection se base sur l'hypoplasie des hémidesmosomes, des plaques d'attachement peu développées et sur l'absence de plaques denses sous-hémidesmosomiales.

Chez le foetus atteint, ces anomalies sont présentes uniformément sur toute la surface cutanée, ce qui permet de les retrouver constamment avec des biopsies au niveau de l'abdomen et/ou des fesses.

La tendance au décollement épidermique rend difficile le prélèvement d'échantillons de peau foetale intègre. Souvent, il arrive qu'au moment de la biopsie, l'épiderme se sépare du derme et l'échantillon n'est ainsi plus disponible

pour l'examen histologique ni ultrastructural.

3 - L'IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE (20) :

- L'antigène de la Pemphigoïde bulleuse est sur le toit de la bulle.
- La laminine et le collagène type IV sont situés le long du plancher de la bulle.

En ce qui concerne les Ac monoclonaux :

- L'Ac AA3 révèle une diminution nette de fixation.
- L'Ac GB3 : il se fixe normalement sur la protéine BM-600 ou Nicéine. Dans l'EBJ, sa fixation est absente. Par des études immuno-histochimiques, il a été démontré que cet antigène est synthétisé et sécrété par les kératinocytes. Les formes graves pourraient donc être associées à un défaut génétique impliquant cette molécule spécifiquement synthétisée par les kératinocytes (49). En France, l'anticorps monoclonal GB3 n'est pas utilisé en routine pour le diagnostic anténatal, car l'immunofluorescence peut être positive dans certaines EBJ non létales et celles associées à une sténose du pylore (13).

- L'Ac 19-DEJ-1 (utilisé uniquement par FINE) (30) : les résultats sont identiques à ceux trouvés avec l'Ac GB3. Cet anticorps reconnaît un épitope situé dans la plaque dense sous-basale ou plus probablement dans les filaments d'ancrage (29). Cet antigène est également altéré au cours de l'EB dystrophique récessive (50% des cas) (49).

La kalinine n'est également pas détectée dans les tissus de patients porteurs d'EBJ (49).

L'immunofluorescence réalisée avec les autres anticorps ne montrent pas d'anomalies de fixation.

C - EB DYSTROPHIQUES :

On distingue les formes récessives et dominantes.

L'EB dystrophique récessive d'Hallopeau-Siemens est responsable à elle seule de 30p100 des cas d'EB néonatale.

Les formes dominantes, comprenant le type albo-papuloïde de Pasini et le type de Cockayne-Touraine, représentent une indication beaucoup plus limitée du diagnostic anténatal à cause de leur moindre gravité comparées aux autres formes d'EB.

C'est l'importance des lésions qui motive le diagnostic anténatal. La variation interfamiliale de l'importance des manifestations bulleuses et des cicatrices, rend différente d'une famille à l'autre son indication, laquelle ne se pose que si un des parents est sévèrement atteint (14).

1 - MICROSCOPIE ELECTRONIQUE (2) :

Le clivage s'effectue au niveau du derme superficiel et plus précisément sous la lame basale.

Le toit de la bulle est constitué par la lamina densa à laquelle sont accrochées des fibrilles d'ancrage dystrophiques et réduites en nombre, ainsi que des résidus de fibres collagène.

Le plancher est constitué par le collagène dermique qui est à nu.

Sur le plan ultrastructural, les fibrilles d'ancrage sont toujours absentes dans l'EBDR d'Hallopeau-Siemens, diminuées et de morphologie rudimentaire dans les autres formes.

2 - CULTURE DE FIBROBLASTES (8) :

Dans un premier temps, les manifestations pathologiques furent corrélées à un excès d'activité de la collagénase. En effet, une augmentation de la synthèse de collagénase avait été mise en évidence dans des cultures de fibroblastes de patients atteints d'EBDR, et des résultats ultérieurs avaient suggéré que l'enzyme était structurellement anormale (8). Récemment, l'exclusion du gène de la collagénase comme site morbide associé à l'EBDR a rendu très improbable l'hypothèse imputant à une dégradation accrue du collagène les anomalies des fibrilles d'ancrage (49).

Cependant, la PHENYTOINE et l'acide 13 cis-rétinoïque, inhibant la synthèse de la collagénase, restent cependant parfois efficace chez les patients atteints (8).

3 - IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE :

Les anticorps polyclonaux anti-pemphigoïde bulleuse, anti-laminine, et

anti-collagène type IV ont une fixation normale sur le toit de la bulle.

Nous savons maintenant que les fibrilles d'ancrage sont composées de deux molécules de collagène type VII. Elles se terminent dans le derme par des îlots contenant du collagène type IV et de la laminine (24). Les recherches s'orientent actuellement vers la démonstration de la responsabilité du collagène VII dans la pathogénie des Epidermolyses bulleuses dystrophiques.

En ce qui concerne l'immunofluorescence indirecte utilisant les anticorps monoclonaux :

- LH 7:2 a été caractérisé biochimiquement et se fixe dans la région carboxy-terminale du collagène type VII. Dans l'EBD récessive, on n'observe pas de fixation. Par contre, sa fixation est normale dans l'EBD dominante (39), ce qui présente un grand intérêt pour départager les formes récessives, localisées ou généralisées, des formes dominantes. Cela suggère également que la région carboxy-terminale du collagène type VII est conservée dans la forme dominante.

- L'auto-anticorps de l'Epidermolyse bulleuse acquise (EBA) : il reconnaît la partie amino-terminale du collagène type VII. Sa fixation est absente.

- Les anticorps AF-1 et AF-2 ne fixent pas dans l'EBDR.

- Le chondroïtine sulfate protéoglycane (CSP) et l'héparane sulfate protéoglycane (HSP) : ce sont des composants normaux de la lamina densa présents à partir du 54ème jour de gestation.

* CSP n'est pas détectable dans l'EBDR. Il est reconnu par un

anticorps monoclonal découvert très récemment : 3B3.

* HSP est retrouvé normalement exprimé dans toutes les EB (27).

- L'Ac 19-DEJ-1 : 50p100 des patients porteurs d'EBDR présentent une absence de fixation avec l'Ac 19 -DEJ-1 (30).

- L'anticorps NP-185 : il a été utilisé par SMITH et SYBERT et reconnaît la région du collagène VII entre la triple hélice et la portion carboxy-terminale. Sa fixation est éparse et irrégulière le long du toit de la bulle, absente au niveau du plancher. Par contre, la fixation est intense dans les kératinocytes à l'intérieur de l'épiderme. Le collagène VII apparaît synthétisé mais non sécrété par les kératinocytes ce qui empêche la formation des fibrilles d'ancrage (52).

4 - GENETIQUE MOLECULAIRE :

Le gène du collagène VII (COL7A1) a été récemment localisé sur le bras court du chromosome 3 dans le locus 3p21 (33).

Grâce à l'identification d'un polymorphisme de restriction, on a pu démontrer le lien entre COL7A1 et le phénotype pathologique dans les familles affectées par les formes dominantes d'EBD (ERVIN, EPSTEIN, 24-33-43). En effet, le locus morbide apparaît lié au locus COL7A1.

Il est fort probable que toute une variété de mutations touchant à la synthèse ou à la maturation du collagène VII sont à l'origine des différentes formes cliniques d'EBD (49).

Dans les formes d'EBDR inversée, le collagène VII est normalement

défecté dans la jonction dermo-épidermique, toutefois, les fibrilles d'ancrage présentent un aspect rudimentaire, ce qui laisse supposer une mauvaise stabilisation des dimères du collagène VII (5).

D - ETUDES SUR LE LIQUIDE AMNIOTIQUE :

Actuellement, certains auteurs envisagent un diagnostic anténatal par analyse du liquide amniotique. Certaines découvertes ont été réalisées :

- Sur le plan morphologique :

Dans le liquide amniotique des foetus atteints d'EB jonctionnelle d'Herlitz, les hémidesmosomes apparaissent moins nombreux et incomplets, avec les mêmes caractéristiques que dans la peau foetale : absence de plaques denses sous-basales (35-36).

- L'immunofluorescence indirecte :

La fixation est absente avec l'Ac LH 7:2 dans l'EB dystrophique récessive d'Hallopeau-Siemens et diminuée s'il s'agit d'EB jonctionnelle.

On observe également une fixation faible de l'Ac GB3 dans l'EB jonctionnelle (mise en évidence de nicéine).

- L'EBDR est associée à une augmentation de l'alpha-foeto-protéine dans le liquide amniotique et également une augmentation de l'activité de l'acétyl-cholinestérase déterminée par électrophorèse (10-11-50-51). Cependant d'autres maladies peuvent être en cause (7) :

* alpha-foeto-protéine :

- EB simple
- Aplasie cutanée congénitale
- EBDR

* Acétyl-cholinestérase :

- | | |
|---|----------------------------|
| - Spina bifida | - Tératome |
| - Encéphalocèle | - Ascite |
| - Omphalocèle | - Hygroma cystique |
| - Gastroschisis | - Hypoplasie coeur-poumons |
| - Mort in utero | - Extrophie cloacale |
| - Anencéphalie | - Hydrocèle |
| - Atrésie de l'oesophage | - EBD |
| - grossesse gémellaire avec foetus sans coeur | |
| - Aplasie cutanée congénitale | |

Ces nouvelles constatations représentent une aide supplémentaire au dépistage de dermatoses congénitales. En effet, la présence d'un taux élevé d'alphafoetoprotéine dans le sérum maternel et d'un examen échographique normal, associés à un taux élevé d'alphafoetoprotéine et une activité augmentée de l'acétylcholinestérase dans le liquide amniotique, doit alerter quant à la possibilité d'une pathologie dermatologique sérieuse et faire envisager une biopsie de peau foetale (7).

TYPE CLINIQUE	DIAGNOSTIC ANTENATAL	TECHNIQUE	ANOMALIES INTRA STRUCTURALES	ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES DE FIXATION	PROTEINES IMPLIQUÉES
EPIDERMOLYSE BULLEUSE SIMPLE - Localisée (Weber-Cocayne) - Généralisée (Koebner) - Herpétiforme (Dowling-Meara)	+/- selon la gravité des cas familiaux	Foetoscopie et Biopsie cutanée	TONOFLAMENTS : - Altération du cytosquelette - Altération du cytosquelette - Agrégats de tonofilaments	- Anticorps anti-pemphigoïde bulleuse - Anticorps anti-pemphigoïde cicatricielle	KERATINES 5 ET 14 Localisation chromosomique 12q-17q
EPIDERMOLYSE BULLEUSE JONCTIONNELLE - Généralisée (Herlitz) - Non létale	+ -	Foetoscopie et Biopsie cutanée 1 cas de prélèvement de liquide amniotique	HEMIDESMOSOMES : - hypoplasiques réduits ou absents - hypoplasiques réduits ou absents	- AA3 - GB3 - 19-DEJ-1	NICEINE - Non détectée - Très abaissée ou normale Localisation chromosomique 3p21
EPIDERMOLYSE BULLEUSE DYSTROPHIQUE *Récessive - Généralisée (Hallopeau-Siemens) - Inversée - Localisée * Dominante - Généralisée (Cokayne-Touraine) - Localisée	+ +/- selon la gravité des cas familiaux +/- selon la gravité	Foetoscopie et Biopsie cutanée 1 cas de diagnostic anténatal d'exclusion d'EBDR par biopsie de trophoblaste	FIBRILLES D'ANCRAGE : - Absentes - Nombre réduit, rudimentaire - Nombre normal ou réduit - Nombre réduit - Nombre normal ou réduit	- LH7:2 : - dans EBDR Type H.S : + dans les autres formes - EBA - AF-1 et AF-2 - 3B3 - 19-DEJ-1 (dans 50% des EBDR) - NP-185	COLLAGÈNE VII (gène = COL7A1) - Non détecté - Normal - Normal ou abaissé - Normal - Normal

TABLEAU N° 3 : Indications, méthodes et résultats du diagnostic anténatal des EB héréditaires.

Conclusion :

Le dépistage anténatal des Epidermolyses bulleuses héréditaires est en plein bouleversement.

La technique par foetoscopie et microscopie électronique prédomine encore. Mais la liste des génodermatoses localisées sur la carte du génôme humain s'allonge de semaine en semaine.

Très rapidement, il est probable que les Epidermolyses bulleuses héréditaires pourront être diagnostiquées de façon précoce à 10 semaines de gestation par biopsie du trophoblaste et génétique moléculaire.

Les progrès récents avec la découverte du gène codant pour le collagène type VII (COL7A1) vont dans ce sens. Le diagnostic anténatal d'exclusion d'Epidermolyse bulleuse dystrophique récessive d'Hallopeau-Siemens a déjà été réalisé par biopsie de trophoblaste à 12 semaines d'aménorrhée gravidique par Hovnanian (49).

La mise en évidence de la nicéine dans le liquide amniotique pourra servir de base à une nouvelle approche moins agressive, réalisée à partir de liquide amniotique prélevé par amniocentèse. Cependant, l'avenir se situe là-aussi dans la mise au point de techniques de génétique moléculaire, utilisant des échantillons d'ADN, extraits de biopsie de trophoblaste (49).

Dans un avenir plus lointain, il est raisonnable d'espérer qu'une nouvelle approche de thérapie génique va nous permettre de remettre en question le sort de ces enfants.

BIBLIOGRAPHIE**1. ANTON-LAMPRECHT I.**

Genetically induced abnormalities of epidermal differentiation and ultrastructure in ichthyoses and epidermolyses: pathogenesis, heterogeneity, fetal manifestation, and prenatal diagnosis.

J. Invest. Dermatol.. 1983; 81: 149-156.

2. ANTON-LAMPRECHT I.

Prenatal diagnosis of genetic disorders of the skin by means of electron microscopy.

Hum. Genet.. 1981; 59: 392-405.

3. ANTON-LAMPRECHT I., ARNOLD M.L., HOLBROOK K.A.

Methodology in sampling of fetal skin and pitfalls in the interpretation of fetal skin biopsy specimens.

Semin. Dermatol.. 1984; 3(3): 203-15.

4. ANTON-LAMPRECHT I., ARNOLD M.L.

Prenatal diagnosis of inherited epidermolyses.

Curr. Probl. Dermatol.. 1987; 16: 146-157.

5. **AUMAILLEY M., VERRANDO P.**

Structure et pathologie des membranes basales.

M/S. 1993; 9(4): 926-33.

6. **BAKHAREV V.A., AIVAZYAN A.A., KARETNIKOVA N.A.,
MORDOVTSEV V.N., YANTOVSKY Y.R.**

Fetal skin biopsy in prenatal diagnosis of some genodermatoses.

Prenat. Diagn.. 1990; 10: 1-12.

7. **BASS H.N., MIRANDA G. , OEI R., CRANDALL B.F.,**

Association of generalized dystrophic epidermolysis bullosa with positive acetylcholinesterase and markedly elevated maternal serum and amniotic fluid alpha-foetoprotein.

Prenatal. diagn.. 1993; 13(1): 55-59.

8. **BAUER E.A., LUDMAN M.D., GOLDBERG J.D., BERKOWITZ R.L.,
HOLBROOK K.A.**

Antenatal diagnosis of recessive dystrophic epidermolysis bullosa : collagenase expression in cultured fibroblasts as biochemical marker.

J. Invest. Dermatol.. 1986; 89: 597-601.

9. **BAUER E.A., TABAS M.**

A perspective on the role of collagenase in recessive dystrophic epidermolysis bullosa.

Arch. Dermatol.. 1988; 124: 734.

10. **BICK D.P., BALKITE E., BAUMGARTEN A., HOBBS J.C., MAHONEY M.J.**

The association of congenital skin disorders with acetylcholinesterase in amniotic fluid.

Prenat. Diagn.. 1987; 7: 543-49.

11. **BICK D.P., BALKITE E., BAUMGARTEN A., HOBBS J.C., MAHONEY M.J.**

Occurrence of amniotic fluid acetylcholinesterase in association with congenital skin disorders.

Am. J. Hum. Genet.. 1985; 37: A 213.

12. **BLANCHET-BARDON C.**

Conseil génétique en dermatologie.

Rev. Prat.. 1985; 35(53): 3225-30.

13. **BLANCHET-BARDON C.**

Le diagnostic anténatal des génodermatoses.

M/S. 1993; 9(4): 396-402.

14. **BLANCHET-BARDON C., DUMEZ Y., NAZZARO V., MIMOZ C., PUISSANT A.**

Le diagnostic anténatal des épidermolyses bulleuses héréditaires.

Ann. Dermatol. Venereol.. 1987; 114: 525-39.

15. **BLANCHET-BARDON C., SOUTEYRAND P., MIMOZ C., MALPUECH G., DUMEZ Y.**

Epidermolyse bulleuse létale : diagnostic d'exclusion anténatal.

Presse Med.. 1987 Mar; 13(1): 680-81.

16. **CLEARIHAN L.**

Cottonwool babies, a case history.

Aust. Fam. Physician.. 1992 Nov; 21(11): 1595-602.

17. **DUBOIS A.**

Les épidermolyses bulleuses congénitales.

Thèse médicale : Limoges; 1989; 203.

18. **EADY R.A.J., HEAGERTY A.H.M., KENNEDY A.R., LEIGH I.M., HSI B-J., ORTONNE J-P.**

Abnormal expression of basement membrane related antigens in amnion and skin from fetuses with epidermolysis bullosa.

J.Invest. Dermatol.. 1986; 87: 137.

19. **EADY R.A.J., SCHOFIELD O.M.V., NICOLAIDES K.H., RODECK C.H.**

Prenatal diagnosis of junctional epidermolysis bullosa.

Lancet. 1989; 16: 1453.

20. **EADY R.A.J., TIDMAN M.J., HEAGERTY A.H.M., KENNEDY A.R.**

Approches to the study of Epidermolysis bullosa.

Curr. Probl. Dermatol.. 1987; 17: 127-41.

21. **ELIAS S.**

Fetoscopy in prenatal diagnosis.

Clin. Perinatol.. 1993; 10(2): 357-67.

22. **ELIAS S.**

Use of fetoscopy for the prenatal diagnosis of hereditary skin disorders.

Curr. Probl. Dermatol.. 1987; 16: 1-13.

23. **ELIAS S., SIMPSON J.L., EMERSON D., HOLBROOK K.A.**

Ultrasound directed fetal skin sampling : a potentially safer method than fetoscopy for the prenatal diagnosis of genodermatosis.

Am. J. Hum. Genet.. 1988; 43(A): 232.

24. **ERVIN H., EPSTEIN J.**

Molecular genetics of epidermolysis bullosa.

Science. 1992 Mai; 256: 799-803.

25. **FINE J.D.**

Antigenic features and structural correlates of basement membranes.

Arch. Dermatol.. 1988; 124: 713-17.

26. **FINE J.D.**

Epidermolysis bullosa : clinical aspects, pathology and recent advances in research.

Int. J. Dermatol. . 1986; 25: 143-57.

27. **FINE J.D., COUCHMAN J.R.**

Chondroitine 6 sulfate proteoglycan but not heparan sulfate proteoglycan is abnormally expressed in skin basement membrane from patients with dominant and recessive dystrophic epidermolysis bullosa.

J. Invest. Dermatol.. 1989; 92: 611-16.

28. **FINE J.D., EADY R.A.J., LEVY M.L., HEJTMANCIK J.F., COURTNEY K.B., CARPENTER R.J. et Al.**

Prenatal diagnosis of dominant and recessive dystrophic epidermolysis bullosa : application and limitations in the use of KF-1 and LH 7 : 2 monoclonal antibodies and immunofluorescence mapping technique.

J. Invest. Dermatol.. 1988; 91: 465-71.

29. **FINE J.D., HOLBROOK K.A., ELIAS S., ANTON-LAMPRECHT I., RAUSKOLB R.**

Applicability of 19-DEJ-1 monoclonal antibody for the prenatal diagnosis or exclusion of junctional epidermolysis bullosa.

Prenat. Diagn.. 1990; 10: 219-29.

30. **FINE J.D., HORIGUCHI Y., COUCHMAN J.R.**

19-DEJ-1, a hemidesmosome-anchoring filament complex-associated monoclonal antibody.

Arch. Dermatol.. 1989; 125: 520-23.

31. **FINE J.D., HORIGUCHI Y., JESTER J., COUCHMAN J.R.**

Detection and partial characterisation of a midlamina lucida - hemidesmosome - associated antigen (19-DEJ-1) present within human skin.

J. Invest. Dermatol.. 1989; 92: 825-30.

32. **GEDDE-DAHL T.**

Sixteen types of epidermolysis bullosa.

Acta. Derm. Venereol. [Suppl.] (Stockh.). 1981; 95: 74-87.

33. **GEDDE-DAHL T.**

Symposium on epidermolysis bullosa.

J. Med. Genet.. 1992 May ; 29(5): 354-55.

34. **GUSTAVII B.**

Chorionic villus sampling in first trimester and fetoscopy in second trimester.

Curr. Probl. Dermatol.. 1987; 16: 23-29.

35. **HAUSSER I., ANTON-LAMPRECHT I.**

Prenatal diagnosis of genodermatoses by ultrastructural diagnostic markers in extra-embryonic tissues : defective hemidesmosomes in amnion epithelium of fetuses affected with epidermolysis bullosa Herlitz type (an alternative prenatal diagnosis in certain cases) .

Hum. Genet.. 1990; 85: 367-375.

36. **HAUSSER I., ANTON-LAMPRECHT I., GUSTAVI B.**

Prenatal diagnosis of junctional epidermolysis bullosa Herlitz type.

Lancet. 1989; 28: 1035-1036.

37. **HEAGERTY A.H.M., EADY R.A.J., KENNEDY A.R., NICOLAIDES K.H., RODECK C.H., HSI B.L.**

Rapid prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa letalis using GB3 monoclonal antibody.

Br. J. Dermatol.. 1987; 117: 271-75.

38. **HEAGERTY A.H.M., KENNEDY A.R., EADY R.A.J.**

GB3 monoclonal antibody for diagnosis of junctional epidermolysis bullosa.

Lancet. 1986 Avr; 12: 860.

39. **HEAGERTY A.H.M., KENNEDY A.R., LEIGH I.M., PURKIS P., EADY R.A.J.**

Identification of an epidermal basement membrane defect in recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa by LH7:2 monoclonal antibody : use in diagnosis.

Br. J. Dermatol.. 1986; 115: 125-131.

40. **HEAGERTY A.H.M., KENNEDY A. R., LEIGH I.M., EADY R.A.J.**

LH7:2 monoclonal antibody defines a common dermo-epidermal junction defect in recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa.

J. Invest. Dermatol.. 1985; 84: 448.

41. **HEAGERTY A.H., KENNEDY A.R., GUNNER D.B., EADY R.A.J.**

Rapid prenatal diagnosis and exclusion of epidermolysis bullosa using novel antibody probes.

J. Invest. Dermatol.. 1986; 86(5): 603-5.

42. **HOLBROOK K.A.**

Human Epidermal Embryogenesis.

Int. J. Dermatol.. 1979 Jui; 18: 329-56.

43. **HOVNANIAN A., DUQUESNOY P., BLANCHET-BARDON C., KNOLTON R.G., ANSELEM S., LATHROP M., and Al.**

Genetic linkage of recessive epidermolysis bullosa of the type VII collagen gene.

J. Clin. Invest.. 1992; 90: 1032-36.

44. **LANGMAN J.**

Système tégumentaire.

Masson ed (Paris),ch 19: Abrégé d'embryologie médicale; 1976.

45. **LEIGH I.M., EADY R.A.J., HEAGERTY A.H.M., PURKIS P.E., WHITEHEAD P.A., BURGESSON R.E.**

Type VII collagen is a normal component of epidermal basement membrane, which shows altered expression in recessive dystrophic epidermolysis bullosa.

J. Invest. Dermatol.. 1988; 90: 639-42.

46. **LOFBERG L., ANTON-LAMPRECHT M. L., MICKAELSSON G., GUSTAVII B.**

Prenatal exclusion of Herlitz syndrome by electron microscopy of fetal skin biopsies obtained at fetoscopy.

Acta. Derm. Venereol. (Stockh.). 1983; 63: 185-89.

47. **LOFBERG L., GUSTAVII B.**

"Blind" versus direct vision technique for fetal skin sampling in cases for prenatal diagnosis.

Clin. Genet.. 1984; 25: 37-41.

48. **LOFBERG L., GUSTAVII B.**

Technical difficulties in fetal skin sampling.

Acta. Obst. Gynecol. Scand.. 1982; 61: 505-507.

49. **MENEGUZZI G., ABERDAM D., VAILLY J., ORDONNE J-P.**

Vers la compréhension moléculaire des épidermolyses bulleuses héréditaires.

M/S. 1993; 9(4): 387-95.

50. **PRICE T., KATZ V.L.**

Obstetrical concerns of epidermolysis bullosa.

Obstet. Gynecol. Surv.. 1988; 43(n.g.): 445-49.

51. **RODECK C.H., EADY R.A.J., GOSDEN C.M.**

Prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa letalis.

Lancet. 1980 Mai; 3: 949-952.

52. **SMITH L.T., SYBERT V.P.**

Intra-epidermal retention of type VII collagen in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa.

J. Invest. Dermatol.. 1990; 94: 261-64.

53. **SYBERT V.P., HOLBROOK K.A., LEVY M.**

Prenatal diagnosis of severe dermatologic diseases.

Adv. Dermatol.. 1992; 7: 179-209.

54. **TIDMAN M.J., EADY R. A.J.**

Evaluation of anchoring fibrils and other components of the dermal-epidermal junction in dystrophic epidermolysis bullosa by a quantitative ultrastructural technique.

J. Invest. Dermatol.. 1985; 84: 374-77.

55. **TIDMAN M.J., EADY R.A.J.**

Hemidesmosome heterogeneity in junctional epidermolysis bullosa revealed by morphometric analysis.

J. Invest. Dermatol.. 1986; 56: 51-56.

56. **VERRANDO P., HSI B.L., YEH C.J., PISANI A, SERIEYS N, ORTONNE J-P.**

Monoclonal antibody GB3, a new probe for the study of human basement membranes and hemidesmosomes.

Exp. Cell. Res.. 1987; 170: 116-28.

57. **VITTO J., BAUER E.A., MOSHELL A.N.**

Symposium on epidermolysis bullosa : molecular biology and pathology of the cutaneous basement membrane zone.

J. Invest. Dermatol.. 1992; 98(3): 391-95.

58. **WALLACH D.**

Dermatoses bulleuses non infectieuses.

VIGOT ed., Ch VIII: Dermatologie néo-natale; 1979: 63-71.

59. **WALLACH D.**

Epidermolyses bulleuses héréditaires.

Encycl. Med. Chir., Paris, Dermatologie. 1983: 12465 A 10-3.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p. 14
I - OBSERVATION	p. 15
II - REVUE DE LA LITTERATURE	p. 18
III - RAPPEL EMBRYOLOGIQUE	p. 23
A - L'EPIDERME	p. 23
B - LE DERME	p. 24
C - DEVELOPPEMENT DE LA PEAU FOETALE AU MOMENT DE LA FOETOSCOPIE	p. 25
IV - RAPPEL HISTOLOGIQUE	p. 27
A - L' EPIDERME	p. 27
B - LE DERME	p. 28
1 - Le derme superficiel ou derme papillaire	p. 28
2 - Le derme réticulaire	p. 28
C - LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE	p. 29
D -COMPOSITION CHIMIQUE ET ANTIGENICITE DE LA MEMBRANE BASALE	p. 32

**V - DEFINITION ET CLASSIFICATION DES EPIDERMOLYSES
BULLEUSES HEREDITAIRES** p. 39

A - DEFINITION p. 39

B - LES DIVERSES EPIDERMOLYSES BULLEUSES
CONGENITALES p. 39

1 - Les EB simples p. 39

a - Clinique p. 40

- *EBS généralisée type KOEBNER* p. 40

- *EBS localisée type COCKAYNE-WEBER* p. 40

- *EBS type OGNA* p. 40

- *EBS herpétiforme type DOWLING-MEARA* p. 41

- *EBS avec pigmentation en motte* p. 41

- *EBS superficielle* p. 41

b - Diagnostic anatomopathologique p. 42

2 - Les EB jonctionnelles p. 42

a - Clinique p. 42

- *EBJ létale ou maladie de HERLITZ* p. 42

- *EB généralisée atrophique bénigne (GABEB) de
HINTNER-WOLFF* p. 45

- *EBJ atrophiante localisée* p. 45

- *EBJ atrophique inverse* p. 45

b - Anatomopathologie p. 46

- *Microscopie optique* p. 46

- Immunofluorescence	p. 46
- Microscopie électronique	p. 46
c- Pronostic	p. 46
3 - Les EB dystrophiques	p. 47
a - Clinique	p. 47
- EBD dominantes	p. 47
* EBDD type COCKAYNE-TOURAINÉ	p.47
* EBD dominante albo-papuloïde type PASINI	p. 47
- EBD récessives	p. 48
*EBDR mutilante ou polydysplasique type HALLOPEAU-SIEMENS	p. 48
* EBD récessive localisée	p. 51
* EBD récessive inversa	p. 51
* EBD récessive progressive	p. 51
* EBD récessive ulcéro-végétante	p. 51
b - Anatomopathologie	p. 52
- Microscopie optique	p. 52
- Microscopie électronique	p. 52
c- Pronostic	p. 52

V - LE DIAGNOSTIC ANTENATAL p. 54

A - LA FOETOSCOPIE	p. 54
1 - Technique	p. 55
2 - Les risques	p. 62
3 - Indications de la foetoscopie	p. 63

a - Prélèvement de sang foetal	p. 63
b - Visualisation foetale	p. 64
c - Prélèvement de peau foetale	p. 64
B - AUTRES METHODES	p. 65
1 - Biopsie de villosités choriales	p. 65
2 - Biopsie sous contrôle ultrasonographique	p. 67
3 - Amniocentèse	p. 67
VI - RESULTATS	p. 68
A - LES EB SIMPLES	p. 68
B - LES EB JONCTIONNELLES	p. 69
1 - La microscopie optique	p. 70
2 - La microscopie électronique	p. 70
3 - L'immunofluorescence indirecte	p. 71
C - LES EB DYSTROPHIQUES	p. 72
1 - Microscopie électronique	p. 72
2 - Culture de fibroblastes	p. 73
3 - Immunofluorescence indirecte	p. 73
4 - Génétique moléculaire	p. 75
D - ETUDE SUR LE LIQUIDE AMNIOTIQUE	p. 76
CONCLUSION	p. 79

LISTE DES ILLUSTRATIONS**SCHEMA N° 1 :**

Schéma montrant la formation de la peau à différents stades. p. 26

SCHEMA N° 2 :

Schéma de la jonction dermo-épidermique. Niveau de clivage dans les trois groupes d'Epidermolyse bulleuse. p. 31

SCHEMA N° 3 :

Représentation schématique des molécules de collagène IV et VII et de leurs assemblages supramoléculaires. p. 36

SCHEMA N° 4 :

EBJ létale ou maladie de Herlitz. p.44

SCHEMA N° 5 :

EBDR type Hallopeau-Siemens. p. 51

SCHEMA N° 6 :

Plans de clivage des trois groupes d'Epidermolyse bulleuse. p. 53

SCHEMA N° 7 :

Instruments de foetoscopie. p. 56

SCHEMA N° 8 :

Pince à biopsie. p. 56

SCHEMA N° 9 :

Prélèvement de peau foetale . p. 58

SCHEMA N° 10 :

Prélèvement de peau foetale par la technique des deux canules . p. 60

SCHEMA N° 11 :

Biopsie de villosités choriales par voie transabdominale . p. 66

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

2
BON A IMPRIMER N° _____

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

DIAGNOSTIC ANTENATAL DES EPIDERMOLYSES BULLEUSES HEREDITAIRES A PROPOS D'UN CAS

Ce travail rapporte une observation concernant le diagnostic anténatal d'exclusion d'Epidermolyse bulleuse récessive de type Hallopeau-Siemens.

Les Epidermolyses bulleuses héréditaires sont des affections rares mais graves dans certaines formes et justifient dans ce cas d'un diagnostic prénatal.

Après avoir présenté les Epidermolyses bulleuses héréditaires, rappelé l'embryologie et l'histologie de la peau, nous décrivons les différentes techniques employées jusqu'à présent. Nous analyserons ensuite les résultats pour chacun des trois groupes d'EB. Nous citerons enfin les dernières découvertes concernant la génétique moléculaire, avec particulièrement la localisation du gène codant pour le collagène VII (COL7A1).

Ces progrès laissent espérer un diagnostic anténatal plus précoce par biopsie de trophoblaste, et, dans un avenir plus lointain, une approche de thérapie génique.

MOTS CLES : - Epidermolyse bulleuse
 - diagnostic prénatal
 - foetoscopie