

Epidermolyses bulleuses héréditaires : étude clinique et ultrastructurale de 21 cas

Hereditary epidermolysis bullosa : clinical and ultrastructural analysis of 21 cases

A. Heuschling, C. Dangoisse, S. Harag et J. André

Département interhospitalier de Dermatologie des C.H.U. Brugmann, C.H.U. Saint-Pierre et H.U.D.E.R.F.

RESUME

Les épidermolyses bulleuses héréditaires (EBH) sont un groupe de génodermatoses de gravité clinique variable. Le but de l'étude entreprise était de confronter le diagnostic établi par la microscopie électronique (ME) au tableau clinique et à son évolution, ainsi qu'aux analyses génétiques et à l'immunofluorescence, et d'observer s'il y avait concordance.

Cette étude a porté sur des patients sélectionnés au cours des 15 dernières années à partir de la base de données du laboratoire de ME du C.H.U. Saint-Pierre. Chaque dossier a été revu et les données suivantes ont été enregistrées : date de naissance, sexe, âge lors la biopsie, caractéristiques ultrastructurales, degré de certitude concernant le diagnostic envisagé par la ME, antécédents familiaux, lésions cliniques et leur évolution ainsi que les autres examens diagnostiques effectués.

21 patients, âgés de 1 jour à 26 ans furent inclus. Le diagnostic d'EBH simplex fut posé dans 10 cas, celui d'EBH jonctionnelle dans 5 cas et celui d'EBH dystrophique dans 6 cas. Des immunofluorescences ont été demandées dans 4 cas.

7 patients ont bénéficié d'une analyse génétique. Dans 1 cas, l'examen physique révéla des plages d'hyperpigmentation. Un patient atteint d'EBH dystrophique présentait des antécédents familiaux d'altérations limitées aux ongles.

4 patients sont décédés.

En conclusion, le diagnostic clinique précis du type d'EBH est difficile par l'hétérogénéité de la symptomatologie. La ME reste le gold standard en matière diagnostique même si l'analyse génétique et l'immunofluorescence devraient faire l'objet d'une approche plus systématique.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 4-11

ABSTRACT

Hereditary epidermolysis bullosa (HEB) constitute a genodermatosis group with variable clinical severity. The aim of the study was to confront the diagnosis established by electron microscopy (EM), with the clinical presentation and evolution, genetic analysis and immunofluorescence, and to observe if there was concordance.

Biopsies diagnosed as HEB in the last 15 years, were retrieved from the database of the C.H.U. Saint-Pierre EM lab. Each corresponding medical file was reviewed and the following data were recorded : date of birth, sex, age, age at biopsy, ultrastructural characteristics, degree of certainty regarding the EM diagnosis, family history, clinical lesions and their evolution as well as other diagnostic tests performed.

21 patients, aged 1 day to 26 year old were included. A HEB simplex was diagnosed in 10 cases, a junctional EBH in 5 cases and a dystrophic HEB in 6 cases. Immunofluorescence was requested in 4 cases. 7 patients benefited from a genetic analysis. Physical examination revealed hyperpigmented spots in 1 case.

A patient with dystrophic HEB had a family history of symptoms restricted to the nails. 4 patients died.

In conclusion, the accurate clinical diagnosis of the HEB sub-type is difficult because of the symptomatology heterogeneity. EM remains the gold standard for diagnosis even if immunofluorescence and genetic analysis should be more systematically considered.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 4-11

Key words : epidermolysis bullosa, electron microscopy, nails

INTRODUCTION

Les épidermolyses bulleuses héréditaires (EBH) correspondent à un groupe hétérogène de génodermatoses caractérisées par une fragilité cutanée et éventuellement muqueuse anormale. Le signe le plus manifeste est la formation de bulles et d'érosions survenant lors de traumatismes minimes de la peau (figure 1). La gravité clinique est variable, allant d'une gêne fonctionnelle mineure au décès de l'enfant, en passant par des atteintes responsables de handicaps graves, par les complications infectieuses, nutritionnelles, cicatricielles et fonctionnelles qu'elles entraînent. Leur incidence est d'environ un nouveau-né sur 20.000¹.



Figure 1 : Bulles et érosions étendues chez un enfant atteint d'épidermolyse bulleuse héréditaire.

A côté de tableaux cliniques sévères identifiés dans les premiers jours de vie, il existe des atteintes beaucoup plus discrètes qui ne sont diagnostiquées que tardivement, voire passent inaperçues : des plaies superficielles récidivantes, des décollements cutanés répétitifs en cas de marche prolongée et des grains de milium en bordure de cicatrices superficielles doivent alerter le clinicien qui adressera le malade à un dermatologue. L'EBH doit être différenciée des maladies bulleuses auto-immunes de l'enfant : dermatite à IgA linéaire, pemphigoïde bulleuse, épidermolyse bulleuse acquise. Dans toutes ces affections, le début est généralement plus tardif, les décollements se forment sur des lésions cutanées érythémateuses ou urticariennes. La peau n'est pas fragile. Du prurit est fréquemment associé. Quelques enfants peuvent développer une épidermolyse bulleuse acquise non inflammatoire, identique à celle de l'EBH dystrophique autosomique dominante. Dans toutes les bulloses auto-immunes, des dépôts d'immunoglobulines sont présents à la jonction dermo-épidermique².

Les données exactes concernant l'incidence et la prévalence des EBH ne furent obtenues qu'après la création d'un registre national "NEBR" en 1986. Fondé il y a 24 ans aux Etats-Unis, ce registre a permis le recensement, l'évaluation et le suivi clinique à long terme des patients atteints d'EBH. Le premier rapport

abordant ces données fut publié en 1994³.

Les EBH peuvent être classées en trois types majeurs distincts, à savoir, les épidermolyses bulleuses *simplex*, les épidermolyses bulleuses jonctionnelles, et les épidermolyses bulleuses dystrophiques, correspondant respectivement à un niveau de clivage situé en intra-épidermique, au sein de la membrane basale et sous la membrane basale épidermique (figure 2) (tableau 1). La dernière révision de cette classification identifie également comme sous-type majeur le syndrome de Kindler, correspondant à un niveau de clivage mixte⁴.

Les quatre types d'épidermolyses bulleuses sont divisés en sous-types majeurs ou mineurs⁴.

La mortalité à l'âge de 15 ans est extrêmement variable allant de 0 à 61,8 % de décès en fonction du type d'EBH². Le diagnostic est établi d'une part, par l'histoire clinique et l'examen physique du patient et de sa famille et d'autre part, par la réalisation d'une biopsie cutanée qui sera analysée par microscopie électronique (ME) et par immunofluorescence. L'analyse par ME est reconnue comme étant le *gold standard* en matière diagnostique. Il est néanmoins important de préciser que la fiabilité de cette méthode est dépendante de l'expérience du laboratoire qui effectuera l'analyse. L'immunofluorescence permet d'identifier la localisation de certains antigènes (antigène de la pemphigoïde bulleuse, collagène IV, collagène VII) par rapport au décollement et apporte ainsi des informations sur le niveau de clivage. Elle permet également de constater la présence, l'absence ou la diminution d'expression de protéines de structure des kératinocytes ou de la jonction dermo-épidermique^{5,6}. L'analyse génétique est l'ultime moyen pour déterminer le mode de transmission et préciser le site de la mutation portée par un patient atteint d'épidermolyse bulleuse héréditaire. Actuellement, cette technique est peu utilisée car seuls quelques laboratoires acceptent d'effectuer ces

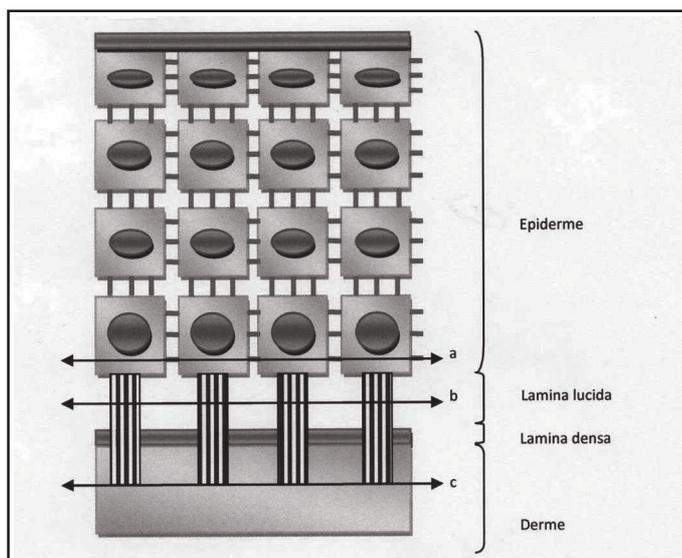


Figure 2 : Classification des épidermolyses bulleuses héréditaires en trois groupes selon le niveau de clivage dans la peau. a : *simplex* ; b : jonctionnelle ; c : dystrophique.

Tableau 1 : Classification des épidermolyses bulleuses héréditaires (EBH), niveau de clivage, protéines mutées.

Type majeur d'EBH	Sous-type majeur d'EBH	Niveau de clivage	Protéines mutées
EBH <i>simplex</i>	Weber-Cockayne Koebner Dowling-Meara	Intra-épidermique Intra-épidermique Intra-épidermique	K5,K14 K5,K14 K5,K14
EBH jonctionnelle	Herlitz Non-Herlitz	Au sein de la membrane basale Au sein de la membrane basale	Laminine-332 Laminine-332, collagène de type XVII
EBH dystrophique	Récessive Dominante	Sous la membrane basale Sous la membrane basale	Collagène de type VII Collagène de type VII

analyses souvent longues et onéreuses⁷.

Dans la littérature, quelques études réalisées pour la majorité aux Etats-Unis, s'intéressaient à la qualité de vie ou aux traitements entrepris chez des patients atteints d'EBH^{8,9}.

Le but de l'étude entreprise est de confronter le diagnostic établi par ME, au tableau clinique et à son évolution, ainsi qu'aux analyses génétiques et à l'immunofluorescence, et d'observer s'il y a concordance.

MATERIEL ET METHODE

Pour cette étude observationnelle rétrospective, les noms des patients furent obtenus à partir de la base de données du laboratoire de ME du C.H.U. Saint-Pierre. Seuls les patients dont le diagnostic d'EBH, de quelque type que ce soit, était confirmé par ME durant la période allant de janvier 1995 à mars 2010, furent inclus. Le projet fut approuvé par le Comité d'Ethique du C.H.U. des Enfants Reine Fabiola (C.H.U.D.E.R.F.). Les données suivantes ont été enregistrées : date de naissance, sexe, âge lors de la biopsie, caractéristiques ultrastructurales, degré de certitude concernant le diagnostic envisagé par la ME. Le degré de certitude a été quantifié de (+) à (+++), (+) correspondant à une certitude faible, (++) à une certitude forte et (+++) à une certitude absolue. Les antécédents familiaux, les lésions cliniques et leur évolution ainsi que les autres examens diagnostiques effectués (immunofluorescence, analyse génétique) ont été recherchés dans les dossiers des patients suivis en majorité au C.H.U.D.E.R.F.

RESULTATS

21 patients, âgés de 1 jour à 26 ans furent inclus dans l'étude, 15 de sexe masculin et 6 de sexe féminin (tableau 2).

Le niveau de clivage dermo-épidermique se trouvait dans le kératinocyte basal dans 10 cas, dans la *lamina lucida* dans 5 cas et sous la *lamina densa* dans 6 cas (figures 3, 4, 5). Des agrégats de tonofilaments dans les kératinocytes basaux et supra-basaux, typiques de l'EBH de Dowling-Meara, ont été objectivés dans 3 cas (figure 6). Une nette diminution voire une disparition totale des fibres d'ancrage en Y

telle que décrite dans l'EBH dystrophique récessive, fut observée dans deux cas. Le degré de certitude diagnostique était faible (+) dans aucun des cas, fort (++) dans 4 cas et absolu (+++) dans 17 cas.

Sur base de la ME et de l'examen clinique (tableau 3), le diagnostic d'EBH *simplex* (EBHS) fut posé dans 10 cas, dont 3 cas de forme localisée palmo-plantaire de Weber-Cockayne et 5 cas de forme généralisée incluant 2 cas de Koebner et 3 cas de

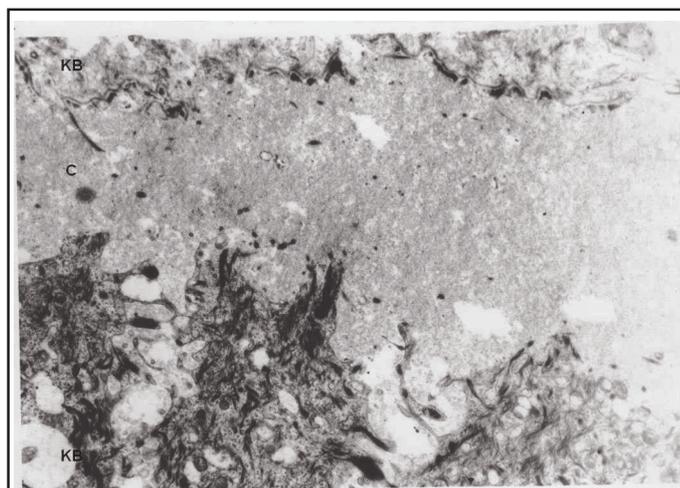


Figure 3 : Epidermolyse bulleuse héréditaire *simplex*. Clivage (C) situé au sein du kératinocyte basal (KB). Microscopie électronique x 6.300.

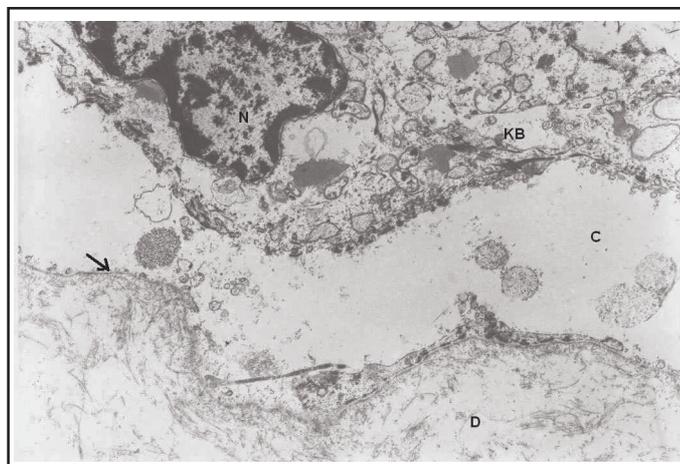


Figure 4 : Epidermolyse bulleuse héréditaire jonctionnelle. Clivage (C) situé dans la *lamina lucida*. KB : kératinocyte basal ; N : noyau du kératinocyte ; D : derme ; → : *lamina densa*. Microscopie électronique x 5.000.

Tableau 2 : Caractéristiques ultrastructurales, diagnostic et certitude de diagnostic en microscopie électronique, autres analyses demandées.

Numéro de patient/Sexe/Âge lors de la biopsie	Localisation du décollement	Caractéristiques	Degré de certitude diagnostique ME	Diagnostic en ME	IF	Analyse génétique
1/M/1 jour †	Au sein de LL	F Y : N - H : ↓	+++	Jonctionnelle	+	+
2/M/14 ans	En IE	PT	+++	Simplex - Dowling-Meara	-	-
3/M/17 sem (AG) †	Au sein de LL	H : A (certains endroits)	+++	Jonctionnelle	-	+
4/F/3 ans	En IE	H : N	++	Simplex	-	-
5/M/4 ans	En IE	F Y : N - H : ↓	++	Simplex	-	-
6/M/6 ans	Sous LD	FY : A	+++	Dystrophique	-	+
7/M/1 jour	En IE	H : N	+++	Simplex	-	-
8/M/9 jours	Sous LD	F Y : N - H : N	+++	Dystrophique	-	+
9/M/1 mois	Sous LD	FY : N - H : N	++	Dystrophique	-	-
10/F/2 ans	Sous LD	FY : N - H : N	+++	Dystrophique	-	-
11/M/3,5 ans	En IE	H : N	+++	Simplex	-	-
12/F/15 jours	En IE	PT	+++	Simplex - Dowling-Meara	-	-
13/M/2 jours †	En IE	H : N	+++	Simplex	-	-
14/M/3 sem	En IE	H : N	+++	Simplex	-	-
15/F/6 ans	Au sein de LL	H : ↓	++	Jonctionnelle	-	-
16/M/4 jours	Sous LD	FY : ↓	+++	Dystrophique	-	-
17/F/1 mois †	Au sein de LL	H : A	+++	Jonctionnelle	+	+
18/M/2 mois	En IE	PT	+++	Simplex - Dowling-Meara	+	+
19/F/8 ans	Sous LD	FY : N	+++	Dystrophique	-	-
20 /M/26 ans	En IE	H : N	+++	Simplex	-	-
21/M/5 jours †	Au sein de LL	FY : N - H : ↓	+++	Jonctionnelle	+	+

AG : âge gestationnel ; † : décédé ; IE : intraépidermique ; LD : lamina densa ; LL : lamina lucida ; FY : fibres en Y ; H : hémidesmosomes ; N : quantité normale ; ↓ : quantité diminuée ; A : absence totale ; PT : présence d'amas de tonofilaments dans les kératinocytes basaux et supra basaux ; (+) : analyse demandée ; (-) : analyse non demandée.

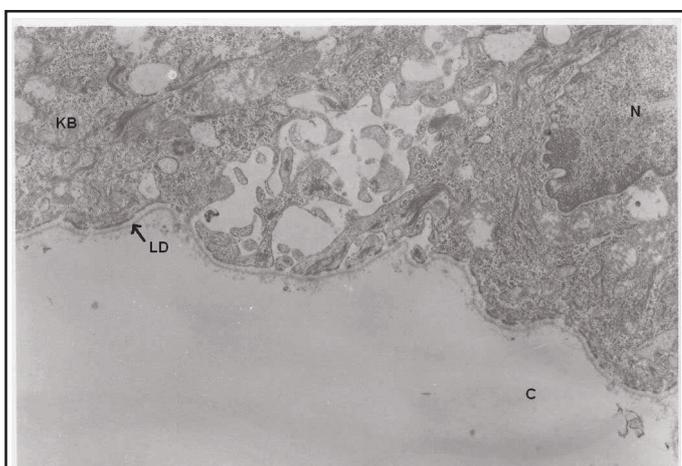


Figure 5 : Epidermolyse bulleuse héréditaire dystrophique. Clivage (C) situé sous la lamina densa (LD). KB : kératinocyte basal ; N : noyau du kératinocyte ; → : lamina densa. Microscopie électronique x 8.000.

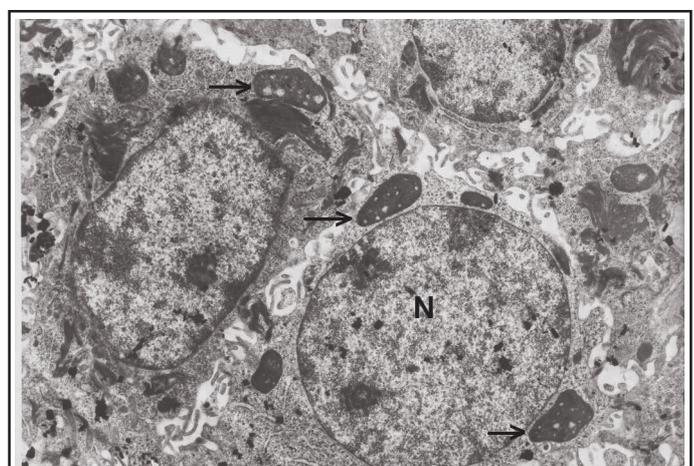


Figure 6 : Epidermolyse bulleuse héréditaire simplex de Dowling Meara. N : noyau de kératinocyte ; → : agrégats de tonofilaments. Microscopie électronique x 8.000.

Tableau 3 : Aspects cliniques et évolution, antécédents familiaux, diagnostic des 21 patients inclus dans l'étude.

Numéro de patient/Sexe/Age lors de la biopsie	Moment apparition lésions cliniques	Zones atteintes *	Atteinte unguéale *	Atteinte muqueuse *	Aplasia cutanée *	Handicaps moteurs séquellaires *	Evolution	Antécédents familiaux	Diagnostic : ME + Clinique
1/M/1 jour	N	Corps entier	+	+	-	-	Décès	---	EBHJ Herlitz-Pearson
2/M/14 ans	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	EBHS Dowling-Meara
3/M/17 sem (AG) †	---	---	---	---	---	---	---	Frère : EBHJ Herlitz-Pearson	EBHJ Herlitz-Pearson
4/F/3 ans	Petite enfance	Mains, pieds, genoux	-	-	-	-		Père : éruption identique	EBHS**
5/M/4 ans	Petite enfance	Pieds	-	-	-	NC	NC	Mère, grand-mère, arrière grand-mère : éruption identique	EBH Weber-Cockayne
6/M/6 ans	N	Corps entier	+	-	-	-	FP : constante	Mère et grand-mère : éruption bulleuse au niveau des coudes et des genoux ‡	EBHD récessive
7/M/1 jour	N	Corps entier	-	-	-	+	FP : constante	---	EBHS Koebner
8/M/9 jours	N	Corps entier	+	-	+	+	FP : constante	4 oncles et tantes maternels présentaient des lésions cutanées et muqueuses ; décédés en période néonatale	EBHD récessive Syndrome de Bart
9/M/1 mois	N	NC	-	+	-	-	NC	Père : suspicion EBH	EBHD**
10/F/2 ans	Petite enfance	Genoux, régions prétibiales	-	-	-	-	NC	---	EBHD forme prétibiale
11/M/3,5 ans	J8 de vie	Pieds, mains	-	-	-	-	FP : ↓ légère	Père : éruptions bulleuses	EBHS Weber-Cockayne
12/F/15 jours	J4 de vie	Corps entier	-	+	-	-	NC	NC	EBHS Dowling-Meara
13/M/2 jours	N	Corps entier	+	+	-	-	Décès	---	EBHS**
14/M/3 sem	N	Corps entier	-	-	+	-	NC	---	EBHS Koebner Syndrome de Bart
15/F/6 ans	J3 de vie	Mains, coudes, genoux	+	-	-	-	NC	---	EBHJ forme bénigne
16/M/4 jours	N	Corps entier	+	+	+	+	FP : constante	---	EBHD récessive Syndrome de Bart
17/F/1 mois	N	Corps entier	+	+	-	-	Décès	---	EBHJ Herlitz-Pearson
18/M/2 mois	N	Corps entier	+	+	-	+	FP : ↓	---	EBHS Dowling Meara

19/F/8 ans	Petite enfance	Mains, genoux, région prétibiale	-	-	-	-	-	-	FP : constante	Mère et grand-mère : lésions unguéales	EBHD forme prétibiale
20/M/26 ans	Petite enfance	Mains, pieds	-	-	-	-	-	-	FP : ↓	---	EBHS Weber-Cockayne
21/M/15 jours	N	Corps entier	+	+	+	+	+	Décès	---	---	EBHJ Herlitz-Pearson

† : interruption médicale de grossesse ; ‡ : consanguinité ; AG : âge gestationnel ; N : depuis naissance ; NC : non connu ; FP : fréquence des poussées bulleuses ; ↓ : diminution ; * : lors du suivi H.U.D.E.R.F. ; EBHS : épidermolyse bulleuse héréditaire *simplex* ; EBHJ : épidermolyse bulleuse héréditaire jonctionnelle ; EBHD : épidermolyse bulleuse héréditaire dystrophique ; ** : sous-type non connu.

Dowling-Meara ; celui d'EBH jonctionnelle (EBHJ) fut posé dans 5 cas dont 4 de forme létale de Herlitz-Pearson et un cas de forme bénigne ; et finalement celui d'EBH dystrophique (EBHD) dans 6 cas, dont 3 de forme classique récessive généralisée et 2 de forme dominante prétibiale. Des immunofluorescences ont été demandées dans 4 cas. 8 patients présentaient des antécédents familiaux d'EBH.

6 de nos 21 patients ne se sont présentés qu'une seule fois en consultation au C.H.U.D.E.R.F. dans le but d'obtenir un avis diagnostique. 7 patients y bénéficient d'un suivi régulier depuis l'annonce du diagnostic. Parmi ces 7 enfants, le suivi le plus long est de 13 ans. Les 4 patients décédés ont été suivis de manière plus rapprochée ; ces enfants ont été vus en moyenne 2 fois par semaine. 3 patients ne sont jamais venus en consultation au C.H.U.D.E.R.F., seuls les résultats anatomopathologiques et les renseignements cliniques sur la demande d'analyse nous ont dès lors été accessibles.

11 patients présentaient des lésions bulleuses depuis la naissance, 3 autres des lésions bulleuses apparues dans les 8 premiers jours de vie. 8 patients présentaient des lésions muqueuses (notamment buccales), 9 des dystrophies unguéales. 4 patients ont souffert de complications motrices (perte de la préhension, fusion progressive des doigts et/ou des orteils, retard de marche dû aux lésions cutanées). 4 patients sont décédés à la suite de complications. Une interruption médicale de grossesse a été pratiquée suite au diagnostic anténatal d'EBHJ chez le frère d'un de nos patients décédé d'une

EBHJ de Herlitz-Pearson.

Chez les patients atteints d'une EBHS de Weber-Cockayne, des bulles à contenu clair ou hématique ont été observées, localisées préférentiellement au niveau palmo-plantaire, apparaissant dès la petite enfance. Aucune manifestation unguéale ou muqueuse n'a été objectivée. Chez les patients atteints d'une EBHS de Koebner, l'éruption bulleuse est apparue dès la naissance et était étendue avec, dans certains cas, une atteinte de la muqueuse buccale. Avec le temps, la surface cutanée atteinte se limite progressivement à certaines zones (coudes, genoux). Les ongles et les dents sont respectés. Chez les patients atteints d'EBHS de Dowling-Meara, l'examen physique a révélé la présence de bulles dès la naissance sur toute la surface corporelle, de lésions muqueuses et unguéales, ainsi que l'apparition plus tardive d'une kératodermie palmo-plantaire. Les lésions se sont progressivement améliorées au cours du temps sauf la kératodermie qui s'est aggravée. Dans 1 cas seulement, l'examen physique mit en évidence des plages mélaniques noires, à bords irréguliers et en forme d'étoile, situées sur la région scapulaire droite. Un de nos patients atteint d'EBHS présentait à la naissance une éruption bulleuse avec atteinte muqueuse sévère et onychodystrophie. Il est décédé au 37^{ème} jour de vie, des suites d'une détresse respiratoire causée par l'obstruction des voies aériennes supérieures.

3 patients atteints d'EBHJ de Herlitz-Pearson sont décédés à l'âge de quelques semaines ou de mois de vie. Ils présentaient à la naissance des bulles du cuir chevelu, du cou, de l'abdomen et des mains, ainsi qu'une atteinte de la muqueuse buccale et une atteinte unguéale associant périonyxis et anonychie de certains doigts (figure 7). La patiente atteinte d'une EBHJ de forme bénigne présentait depuis son 3^{ème} jour de vie des bulles hématiques localisées aux doigts, aux coudes et aux genoux, ainsi qu'une anonychie du 1^{er} orteil gauche et une onychodystrophie de plusieurs ongles.

Chez les 3 patients atteints d'une EBHD récessive, l'éruption bulleuse à contenu hématique présente dès la naissance, était généralisée, atteignant



Figure 7 : Epidermolyse bulleuse héréditaire jonctionnelle (patient 1). Périonyxis et anonychie.

également les muqueuses et les ongles. En grandissant, les patients présentaient des grains de milium ainsi que des lésions cicatricielles atrophiques, dans certains cas invalidantes (syndactylies). Un des patients souffrait de complications dentaires (caries très fréquentes). Les lésions muqueuses de nos patients se sont limitées à des érosions buccales sans symptomatologie d'atteinte des muqueuses anales et œsophagiennes. Les 2 patients atteints d'une EBHD autosomale dominante présentaient des bulles récidivantes ainsi que des grains de milium sur les genoux. Pour l'un de ces 2 patients, des antécédents familiaux d'altérations limitées aux ongles ont été notés chez la mère et la grand-mère.

Un syndrome de Bart, associant une EBH à une aplasie cutanée congénitale, fut diagnostiqué chez 3 de nos patients. Dans 2 des cas, l'EBH était dystrophique, dans le 3^{ème} cas, il s'agissait d'une EBHS de type Koebner.

7 patients ont bénéficié d'une analyse génétique dont 1 EBHS, 4 EBHJ et 2 EBHD. Chez les 2 patients atteints d'EBHD, une mutation du gène COL-7A1 a été observée ; au niveau de l'exon 73 dans 1 des cas, et au niveau de l'exon 80 dans le 2^{ème} cas (atteint du syndrome de Bart).

DISCUSSION

L'analyse des résultats permet de constater que les atteintes cliniques présentées par nos patients correspondaient aux lésions caractéristiques décrites dans la littérature^{2,10}. Notons dans notre série, la présence d'un cas d'EBHD autosomale dominante avec comme seuls antécédents familiaux, des altérations unguéales chez la mère et la grand-mère maternelle ; seuls 2 cas similaires ont été décrits^{11,12}. Le patient présentant des plages mélaniques noires, à bords irréguliers et en forme d'étoile situées sur la région scapulaire droite, semble avoir une forme particulière d'EBHS appelée EBS-MP (MP pour *mottled pigmentation*), causée par une mutation du gène K5¹³. Un cas d'EBHS est décédé. Cette évolution péjorative n'est qu'exceptionnellement décrite dans les EBHS¹⁴.

La prise en charge supportive des enfants atteints d'EBH est très lourde, et nécessite la coopération d'une équipe multidisciplinaire (tout au moins dans les formes les plus sévères) telle qu'elle existe au C.H.U.D.E.R.F., comprenant non seulement un dermatologue, un pédiatre nutritionniste mais également des médecins de nombreuses autres spécialités, des infirmières formées aux soins de plaie, une diététicienne, un dentiste, un kinésithérapeute, etc. Parallèlement, il est important d'impliquer les parents, dès le début, dans le traitement de leur enfant. Leur apporter une information correcte sans pour autant être exhaustive, et les former aux gestes élémentaires nécessaires aux soins est la clé d'une meilleure compliance. 4 sont décédés malgré un diagnostic précoce et une prise en charge optimale, illustrant la sévérité de ce groupe de pathologies et le manque

d'arsenal thérapeutique lui étant dévolu. Un diagnostic anténatal d'EBHJ de Herlitz-Pearson par biopsie cutanée *in utero* a conduit à une interruption médicale de grossesse, les parents ayant déjà perdu un premier enfant atteint de cette pathologie.

Dans la très grande majorité des cas, le diagnostic émis par la ME concordait avec l'évolution clinique attendue en fonction du type d'EBH, confirmant que la ME reste actuellement le *gold standard* en matière diagnostique ainsi qu'il est décrit dans la littérature. L'expérience du laboratoire est une variable importante pour la qualité des résultats^{5,6} ; dans notre série, le degré de certitude diagnostique était absolu dans la très grande majorité des cas.

Il apparaît lors de la revue des dossiers, que l'analyse génétique et l'immunofluorescence n'ont été que peu demandées. Cela, en raison de la rareté des laboratoires acceptant de faire ces analyses, le bénéfice apparaissant pour eux négligeable, en regard de la charge de travail et de l'investissement financier exigé pour le séquençage complet d'un gène par exemple.

Pour l'immunofluorescence, le problème majeur n'est pas lié au coût de la méthode en elle-même, mais au fait de la durée de vie limitée des anticorps monoclonaux nécessaires aux analyses. Or, la prévalence faible des EBH implique une utilisation peu fréquente de ce matériel. L'immunofluorescence permet de connaître rapidement le niveau de clivage et donc le sous-type majeur d'EBH, même si elle est moins précise que la ME. Elle est également essentielle dans la différenciation des sous-types (forme létale ou forme bénigne) d'EBHJ⁵.

L'analyse génétique permet de confirmer avec certitude un diagnostic, mais aussi d'effectuer des tests prénataux par biopsie de trophoblaste aux environs de la 11^{ème} semaine, ou par amniocentèse lors de la 16^{ème} semaine, lorsqu'un cas d'EBH a été identifié dans la famille¹⁵. Elle présente également un grand intérêt en recherche médicale, en enrichissant la base de données des mutations responsables de cette pathologie, permettant ainsi le développement de thérapies géniques.

Ces examens complémentaires ont en tout cas confirmé le diagnostic posé par le laboratoire de ME.

CONCLUSION

Au regard de nos résultats, il paraît utile de rappeler que les EBH sont un ensemble de pathologies dont l'hétérogénéité de la symptomatologie n'est plus à démontrer ; une telle diversité engendrant une difficulté à établir un diagnostic ainsi qu'un pronostic précis. Parallèlement à la prise en charge de l'enfant, l'encadrement psychologique des parents et de la famille est indispensable, tout particulièrement au moment de l'élaboration et de l'annonce du diagnostic.

Cette étude confirme qu'à l'heure actuelle, la ME reste le *gold standard* en matière diagnostique. Cet examen étant aujourd'hui limité à un nombre restreint de pathologies, il nous appartient de rester attentif à sa survie, ainsi qu'à sa qualité. Dans notre série, l'évolution clinique des patients concordait en grande majorité avec le diagnostic établi par la ME. Un des objectifs poursuivis par l'équipe médicale du C.H.U.D.E.R.F. est que l'analyse génétique et l'immunofluorescence fassent l'objet d'une approche plus systématique. C'est dans ce cadre, qu'un accord vient d'être conclu avec le laboratoire du Service de Dermatologie de l'*Universitair Medisch Centrum* Groningen (Pr Jonkman), dans le but d'améliorer et d'accélérer la mise au point diagnostique ainsi qu'une prise en charge rapide et plus optimale.

Malgré la rareté de cette pathologie, on peut dès lors se poser la question de la nécessité de désigner, en Belgique, un laboratoire de référence, où les prélèvements de peau seraient envoyés de manière systématique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lacour JP, Meneguzzi G : Epidermolyses bulleuses héréditaires. In : Saurat JH, Lachapelle JM, Lipsker D, Thomas L, eds. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, 5^{ème} éd. Paris, Elsevier Masson, 2009 : 291-6
2. Fine JD, Hintner H : Life with Epidermolysis Bullosa (EB). New York, Springer, 2009
3. Fine JD, Johnson LB, Suchindran CM : The National Epidermolysis Bullosa Registry. J Invest Dermatol 1994 ; 102 : 54S-6S
4. Fine JD, Eady RA, Baueur EA *et al.* : The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB) : Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. J Am Acad Dermatol 2008 ; 58 : 931-50
5. Yiasemides E, Walton J, Marr P, Villanueva EV, Murrell DF : A comparative study between transmission electron microscopy and immunofluorescence mapping in the diagnosis of epidermolysis bullosa. Am J Dermatopathol 2006 ; 28 : 387-94
6. Fine JD : Laboratory tests for epidermolysis bullosa. Dermatol Clin 1994 ; 12 : 123-32
7. Uitto J, Richard G : Progress in epidermolysis bullosa : genetic classification and clinical implications. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2004 ; 131C : 61-74
8. Tabolli S, Sampogna F, Di Pietro C *et al.* : Quality of life in patients with epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 2009 ; 161 : 869-77
9. Langan SM, Williams HC : A systematic review of randomized controlled trials of treatments for inherited forms of epidermolysis bullosa. Clin Exp Dermatol 2008 ; 34 : 20-5
10. Pai S, Marinkovich MP : Epidermolysis Bullosa : New and Emerging Trends. Am J Clin Dermatol 2002 ; 3 : 371-80
11. Dharma B, Moss C, McGrath JA, Mellerio JE, Ilchysyn A : Dominant dystrophic epidermolysis bullosa presenting as familial nail dystrophy. Clin Exp Dermatol 2001 ; 26 : 93-6
12. Tosti A, Piraccini BM, Scher RK : Isolated nail dystrophy suggestive of dominant dystrophic epidermolysis bullosa. Pediatr Dermatol 2003 ; 20 : 456-7
13. Irvine AD, Rugg EL, Lane EB *et al.* : Molecular confirmation of the unique phenotype of epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. Br J Dermatol 2001 ; 144 : 40-5
14. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C : Cause-Specific Risks of Childhood Death in Inherited Epidermolysis Bullosa. J Pediatr 2008 ; 152 : 276-80
15. Rugg EL, Baty D, Shemanko CS *et al.* : DNA based prenatal testing for the skin blistering disorder epidermolysis bullosa simplex. Prenat Diagn 2000 ; 20 : 371-7

Correspondance et tirés à part :

J. ANDRE
 C.H.U. Saint-Pierre
 Service de Dermatologie
 Rue Haute 322
 1000 Bruxelles
 E-mail : josette.andre@ulb.ac.be

Travail reçu le 8 mars 2011 ; accepté dans sa version définitive le 29 décembre 2011.