



**HAL**  
open science

# Un cas particulier d'épidermolyse bulleuse dystrophique

Anaïs Marchal

► **To cite this version:**

Anaïs Marchal. Un cas particulier d'épidermolyse bulleuse dystrophique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01731882

**HAL Id: hal-01731882**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731882v1>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Université Henri Poincaré, Nancy 1

Faculté de médecine de Nancy

2011

N°

**THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

**Anais MARCHAL**

Le 28/06/2011

**UN CAS PARTICULIER D'EPIDERMOLYSE**

**BULLEUSE DYSTROPHIQUE**

**Examineurs de la thèse :**

Monsieur le Professeur J-L. SCHMUTZ	}	Président
Madame le Professeur A. BARBAUD	}	
Monsieur le Professeur J-P. LACOUR	}	Juges
Madame le Docteur A-C. BURSZTEJN	}	

Université Henri Poincaré, Nancy 1

Faculté de médecine de Nancy

2011

N°

**THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

**Anais MARCHAL**

Le 28/06/2011

**UN CAS PARTICULIER D'EPIDERMOLYSE**

**BULLEUSE DYSTROPHIQUE**

**Examineurs de la thèse :**

Monsieur le Professeur J-L. SCHMUTZ	}	Président
Madame le Professeur A. BARBAUD	}	
Monsieur le Professeur J-P. LACOUR	}	Juges
Madame le Docteur A-C. BURSZTEJN	}	

**UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1**  
**FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY**

**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÈNE

Vice Doyen *Mission « Finances »* : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen *Mission « Recherche »* : Professeur Jean-Louis GUBANT

<b>Assesseurs :</b>	
- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÛ-DUPREZ
- 1 <sup>er</sup> Cycle :	Professeur Bernard POLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NEMOS
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONDWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Waller BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE – Daniel ANTHOINE – Alain BERTRAND – Pierre BEY – Jacques BORRELLY  
 Michel BOULANGE – Jean-Claude BURDIN – Claude BURLLET – Daniel BURNEL – Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE –  
 Gérard DEBRY – Jean-Pierre DELAGOUTTE – Emile de LAVERGNE – Jean-Pierre DESCHAMPS  
 Michel DUC – Jean DUHILLÉ – Adrien DUPREZ – Jean-Bernard DUREUX – Gérard FIBVE – Jean FLOQUET – Robert FRISCH  
 Alain GAUCHER – Pierre GAUCHER – Hubert GERARD – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ  
 Oliéro GUBERTI – Pierre HARTEMANN – Claude HURLET – Christian JANOT – Jacques LACOSTE – Henri LAMBERT  
 Pierre LANDES – Alain LARCAN – Marie-Claire LAXENAIRE – Michel LAXENAIRE – Jacques LEBLERG – Pierre LEDERLIN  
 Bernard LEBRAS – Michel MANCIAUX – Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN – Pierre MATHIEU  
 Denise MONERET-VAUTRIN – Pierre NABET – Jean-Pierre NICOLAS – Pierre PAYSANT – Francis PENIN – Gilbert PERCEBOIS  
 Claude PERRIN – Guy PETIT – Luc PICARD – Michel PIERSON – Jean-Marie POLU – Jacques POURCEL – Jean PREVOT  
 Antoine RASPILLER – Michel RENARD – Jacques ROLAND – René-Jean ROYER – Paul SADOUL – Daniel SCHMITT  
 Michel SCHWITZER – Jean SOMMELET – Danièle SOMMELET – Michel STRICKER – Gilbert THIBAUT – Augusta TRÉBUX  
 Hubert UFFHOLTZ – Gérard VAILLANT – Paul VERT – Colette VIDALHET – Michel VIDALHET – Michel WAYOFF  
 Michel WEBER

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
 PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard POLIGUET

3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLEBANT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIIEWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON – Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Thomas Lecompte – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,**

**PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GÉRARD – Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD – Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE  
Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymond SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUJLLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE – Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur An CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JULLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Serge MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BÉNÉTO – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Akhmet AYAY

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

*1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)*

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER  
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

*2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)*

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE  
*3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO  
*4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)*  
Professeur Georges WERYHA - Professeur Marc KLEIN - Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

*1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)*

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI - Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

*2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)*

Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ  
*3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*

Professeur Jean-François CHASSAGNE - Professeur Etienne SIMON

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

*1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)*

Docteur Bruno GRIGNON - Docteur Thierry HAUMONT - Docteur Manuela PEREZ

*2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)*

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

*3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)*

Docteur Aude BRESSENOT

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

*1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)*

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE

*2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)*

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

*1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)*

Docteur Jean STRACZEK - Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle DASTIN - Docteur Marc MERTEN - Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

*3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)*

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

*4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)*

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-OUEANT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Françoise MORY – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONDET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Cancérologie ; radiothérapie ; oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Léa BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Dermato-rhéumatologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZEJN

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**3<sup>ème</sup> sous-section :**

Docteur Olivier MOREL

**5<sup>ème</sup> sous-section :** (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain GURAND

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANIAONA

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MÈMBRE – Monsieur Christophe NEMOS – Madame Natalia DE ISLA  
Madame Nathalie MERCIER

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Professeur associé Alain AUBREGE  
Professeur associé Francis RAPHAEL

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteur Jean-Marc BOIVIN  
Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Elisabeth STEYER  
Docteur Paolo DI PATRIZIO  
Docteur Sophie SIEGRIST

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Jean-Marie ANDRÉ – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Pierre BEY – Professeur Michel BOURLANGE  
Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain LARCAN  
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD  
Professeur Michel PIERSON – Professeur Jacques POUREL – Professeur Jacques ROLAND – Professeur Michel STRICKER  
Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Paul VERT – Professeur Colette VIDAILHET  
Professeur Michel VIDAILHET

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Numan SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A.)*  
Professeur Paul MICHELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERKY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Hingham (U.S.A.)*  
Professeur Pierre-Marc GALETTY (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A.)*  
Professeur Manish Nishat MUNRA (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A.)*  
Professeur Mikred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A.)*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A.)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Moncton (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume Uni)*

Professeur Theodore H. SCHEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A.)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOLUOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A.)*  
Professeur Mathias KASHWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematics and Sciences of Kyung (CORÉE)*  
Professeur Ralph GRASBECK (1996)  
*Université d'Édimbourg (ÉCOSSE)*  
Professeur James STECHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A.)*  
Professeur Daang Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des  
Professionnels de Santé d'Ho Chi Minh-Ville (VIETNAM)*  
Professeur Marc LEVENS TON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (U.S.A.)*

A MON MAÎTRE ET PRESIDENT DE THESE

**Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier en Dermatologie et Vénérologie

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service pendant mon internat et de m'avoir permis d'acquérir un savoir faire en dermatologie.

Je vous suis également reconnaissante de m'avoir permis d'effectuer un stage inter-CHU à l'Hôpital Necker dans le service de dermatologie pédiatrique des Pr. BODEMER et DE PROST.

Que ce travail soit l'expression de mon admiration et ma reconnaissance.

A MON MAÎTRE ET JUGE

**Mademoiselle le Professeur Annick BARBAUD**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier en Dermatologie et Vénérologie

Je vous remercie de m'avoir enseigné les bases de la dermato-allergologie, ainsi que de m'avoir inculqué une démarche rigoureuse, nécessaire pour la prise en charge des pathologies dermatologiques.

Que ce travail soit l'expression de mon profond respect.

A MON MAÎTRE ET JUGE

**Monsieur le Professeur LACOUR**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier en Dermatologie et Vénérologie  
Responsable du Centre de Référence Maladies Rares pour les Epidermolyses  
Bulleuses Héréditaires

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse, et ainsi de pouvoir enrichir par vos connaissances et votre expérience ce jury.

A MON JUGE

**Madame le Docteur BURSZTEJN**

Maître de conférence des universités – praticien hospitalier en Dermatologie et  
Vénérologie

Merci pour ta disponibilité et les conseils que tu as su me donner pendant  
ma formation et pour l'élaboration de cette thèse.

Je te remercie également de m'avoir fait partager tes compétences en  
Dermatologie pédiatrique.

Au Professeur BODEMER et DE PROST,

Je tiens à vous exprimer ma gratitude de m'avoir accueillie dans votre service. Vous m'avez enseigné avec dévouement la Dermatologie pédiatrique et je vous en suis infiniment reconnaissante.

Au Professeur HOVNANIAN,

Pour votre aide et votre participation dans les analyses génétiques de cette thèse.

Aux médecins avec lesquels j'ai eu la chance de travailler et qui m'ont fait partager leur expérience en Dermatologie pédiatrique, notamment le Docteur HADJ-RABIA, le Docteur BOCCARA, le Docteur HAMEL-TEILLAC et le Docteur BOURDON LANOY.

Au Docteur CUNY, Docteur GRANEL-BROCARD, Docteur WATON, Docteur DOUMAT-BATCH, Docteur PINAULT, Docteur TRUCHETET, Docteur MULLER, pour votre disponibilité, vos conseils avisés et notre formation.

A mes chefs de cliniques le Docteur SPLINGARD, le Docteur STUDER, le Docteur REDON, le Docteur TOULON, pour votre disponibilité et votre soutien au quotidien.

A Alexandra CHARLESWORTH. Un grand merci pour votre précieuse aide en génétique dans la réalisation de cette thèse.

A toutes les infirmières, secrétaires et le personnel de l'Hôpital Brabois à Nancy et de l'Hôpital Necker à Paris, pour votre entourage bienveillant et votre aide précieuse. Je tiens particulièrement à remercier Isabelle CORSET pour ses compétences formidables dans la prise en charge des épidermolyses bulleuses.

A tous les enfants atteints d'épidermolyse bulleuse que j'ai suivis à l'Hôpital Necker, pour leur courage face à cette dure maladie.

A Rémi, pour ta précieuse aide, ta patience et le bonheur que tu m'apportes.

A mes amis et toute ma famille et belle-famille, qui comptent tant pour moi.

## **S E R M E N T**

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".*

# Table des matières

<u>I. Lexique:</u> .....	22
<u>II. Introduction</u> .....	24
<u>III. Observation</u> .....	25
<u>1.1.1 Antécédents personnels</u> .....	25
<u>1.1.2 Antécédents familiaux</u> .....	25
<u>1.1.3 Histoire de la maladie</u> .....	26
<u>1.1.4 Examen clinique néonatal</u> .....	27
<u>1.1.5 Examens complémentaires</u> .....	27
<u>1.1.5.1 Histologie cutanée</u> .....	27
<u>1.1.5.1.1 Immunofluorescence cutanée</u> .....	28
<u>1.1.5.1.2 Microscopie électronique</u> .....	28
<u>1.1.5.2 Analyse génétique</u> .....	28
<u>1.1.6 Évolution</u> .....	29
<u>1.1.6.1 Période néonatale</u> .....	29
<u>1.1.6.2 Enfance</u> .....	30
<u>IV. Les épidermolyses bulleuses dystrophiques</u> .....	34
<u>1. Classification des EB</u> .....	34
<u>1.1 Structure de la jonction dermo-épidermique</u> .....	34
<u>1.2 Classification et mode de transmission des EB</u> .....	37
<u>2. Épidémiologie</u> .....	40
<u>3. Description clinique des EBD</u> .....	40

3.1 EBDD.....	42
3.1.1 Forme généralisée.....	43
3.1.2 Forme acrale.....	43
3.1.3 Forme prurigineuse.....	43
3.1.4 Forme pré-tibiale.....	43
3.1.5 Forme avec dystrophies unguéales isolées.....	44
3.2 EBDR.....	45
3.2.1 EBDR-sev gen.....	46
3.2.2 EBDR-0.....	46
3.2.3 EBDR localisée.....	48
3.2.3.1 Forme inversée.....	48
3.2.3.2 Forme centripète.....	48
4. Diagnostic.....	50
4.1 Biopsie cutanée.....	50
4.1.1 Intérêt et technique .....	50
4.1.2 Analyse en microscopie optique.....	50
4.1.3 Apport de l'immunohistochimie.....	51
4.1.4 Microscopie électronique.....	52
4.2 Biologie moléculaire : recherche de mutations.....	52
5. Complications des EBDR.....	53
5.1 Complications cutanées.....	53
5.1.1 Carcinomes cutanés.....	53

5.1.2 Surinfections cutanées.....	54
5.1.3 Cicatrisation dystrophique et rétractions.....	55
5.2 Complications extra-cutanées.....	56
5.2.1 Complications digestives.....	56
5.2.1.1 Sténoses œsophagiennes.....	56
5.2.1.2 Autres complications œsophagiennes.....	57
5.2.1.3 Dénutrition.....	57
5.2.1.4 Constipation.....	58
5.2.2 Anémie.....	59
5.2.3 Amylose AA.....	59
5.2.4 Complications génito-urinaires.....	60
5.2.5 Complications néphrologiques.....	60
5.2.6 Complications cardiaques.....	61
5.2.7 Complications osseuses.....	61
5.2.8 Complications dentaires et stomatologiques.....	62
5.2.9 Complications ophtalmologiques.....	62
5.2.10 Décès prématuré .....	63
6. Diagnostic différentiel d'éruption bulleuse du nouveau-né .....	63
7. Génétique.....	65
7.1 Gène COL7A1.....	65
7.2 Synthèse du collagène VII.....	65
7.2.1 Structure et organisation en domaines du polypeptide de procollagène pro- $\alpha$ 1.....	

(VII).....	65
7.2.2 Étapes de la synthèse du collagène VII.....	67
7.3 Mutations .....	71
7.3.1 Différents types de mutations rencontrées.....	72
7.3.2 Mutation entraînant l'apparition d'un codon stop prématuré.....	72
7.3.2.1 Types de mutations engendrant un codon stop prématuré .....	72
7.3.2.2 Conséquences de mutations entraînant un codon stop prématuré....	74
7.3.2.3 Mode de transmission des mutations PTC.....	74
7.3.2.4 Effet positionnel d'une mutation PTC.....	75
7.3.3 Mutation faux-sens avec substitution de glycine.....	75
7.3.3.1 Différents modes de transmission possible .....	76
7.3.3.2 Conséquences des mutations de substitutions de glycine.....	77
7.3.3.2.1 Effet de dominance négative dans les EBDD.....	77
7.3.3.2.2 Conséquences intracellulaires des mutations de substitutions de glycine.....	77
7.3.3.3 Influence éventuelle de la position des mutations sur le phénotype clinique et le mode de transmission.....	78
7.3.3.4 Influence du type de mutation sur le phénotype clinique et le mode de transmission.....	79
7.3.4 Mutations faux-sens autre qu'une substitution de glycine.....	79
7.3.5 Mutation au niveau d'un site d'épissage.....	80
7.3.5.1 Épissage.....	80
7.3.5.1.1 Définition.....	80

7.3.5.1.2 Mécanismes.....	80
7.3.5.2 Mutation des sites d'épissage: généralités.....	81
7.3.5.2.1 Situations des mutations de site d'épissage.....	81
7.3.5.2.2 Conséquences des mutations au niveau d'un site d'épissage.....	82
7.3.5.3 Mutations au niveau d'un site d'épissage dans les EBD.....	83
7.3.6 Mutations récurrentes dans certaines populations.....	83
7.3.7 Possibilités de mutations dominantes et récessives chez un même sujet.....	84
7.4 Corrélations génotype-phénotype.....	84
7.4.1 EBDD.....	85
7.4.2 EBDR-sev gen.....	85
7.4.3 EBDR-O.....	86
7.5 Le conseil génétique.....	87
7.5.1 Déroulement.....	87
7.5.2 Méthodes de diagnostic prénatal (DPN).....	88
7.5.2.1 Biopsie de peau foetale.....	88
7.5.2.2 Biologie moléculaire.....	88
7.5.2.2.1 Sur biopsie de villosités chorales.....	89
7.5.2.2.2 Sur amniocentèse.....	89
7.5.2.3 Techniques de diagnostic prénatal non invasif.....	90
7.5.2.3.1 Cellules fœtales dans la circulation maternelle.....	90
7.5.2.3.2 ADN et ARN fœtal libre dans la circulation maternelle.....	90
7.5.2.3.3 Autres méthodes: ponction de sang fœtal?.....	91

7.5.3 Diagnostic préimplantatoire .....	91
8. Traitement.....	92
8.1 Principes généraux.....	92
8.2 Soins locaux.....	92
9. Perspectives thérapeutiques.....	93
9.1 Perspectives de thérapie génique.....	93
9.1.1 Thérapie génique ex vivo.....	93
9.1.1.1 Principe .....	93
9.1.1.2 Thérapie génique à partir de fibroblastes.....	94
9.1.1.3 Essai sur une EBJ.....	95
9.1.2 Thérapie génique in vivo.....	95
9.1.3 Stratégie de retrait d'exon.....	96
9.2 Thérapie cellulaire fibroblastique.....	96
9.3 Injections de collagène VII pour le traitement des EBD : thérapie protéique.....	97
9.4 Thérapie par les cellules souches.....	98
V. Discussion : particularités de l'observation.....	100
VI. Conclusion.....	105
VII. Bibliographie.....	106

## I. LEXIQUE:

CE : Carcinome épidermoïde

Codons stops : Triplets de bases qui spécifient le point auquel la traduction de l'ARNm s'interrompt

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

DPI : Diagnostic préimplantatoire

DPN : Diagnostic prénatal

Dominance négative : Type de mutation dans laquelle le produit protéique modifié chez un hétérozygote forme un complexe avec le produit protéique normal, élaboré à partir du gène normal homologue, entraînant son inactivation.

EB : Épidermolyse bulleuse

EBD : Épidermolyse bulleuse dystrophique

EBDD : Épidermolyse bulleuse dystrophique dominante

EBDR : Épidermolyse bulleuse dystrophique récessive

EBDR-O : Épidermolyse bulleuse dystrophique autre

EBDR-sev gen : Épidermolyse bulleuse dystrophique sévère généralisée

JDE : Jonction dermo-épidermique

Hétérozygote : Sujet qui possède deux allèles différents sur un locus; l'un des allèles présentant une mutation pathogène, par exemple.

Hétérozygote composite : Individu présentant deux mutations pathogènes différentes sur un même locus.

Homozygote : Sujet chez lequel les deux allèles d'un locus sont identiques (avec ou sans mutation pathogène ; homozygote sain, homozygote malade).

MB : Membrane basale

ME : Microscopie électronique

NMD : « Non-sens mediated mRNA decay »

Polymorphisme génétique : Variation dans la séquence des gènes entre individus. Ces variations qui rendent compte des différents allèles dans la population sont non pathogènes (exemple des groupes sanguins).

PTC : Codon stop prématuré

SA : semaines d'aménorrhée

## II. INTRODUCTION

Les épidermolyses bulleuses (EB) héréditaires sont un groupe hétérogène d'affections génétiquement déterminées caractérisées par une fragilité cutanée avec survenue de bulles cutanéomuqueuses et d'érosions faisant suite à des traumatismes minimes. Les EB sont classées en trois types majeurs en fonction du niveau ultrastructural de clivage par rapport à la jonction dermo-épidermique (JDE): EB simple (intra-épidermique), EB jonctionnelle (au sein de la lamina lucida), EB dystrophique (sous la lamina densa) (1).

De nombreux sous-types distincts ont été décrits, caractérisés sur le plan moléculaire par des mutations dans plus de dix gènes codant des protéines structurelles de la JDE ou des kératinocytes basaux. La sévérité et le pronostic est très variable entre chaque sous-type, allant d'une affection relativement mineure jusqu'à un décès dans la petite enfance.

Les EB dystrophiques (EBD), liées à des mutations dans le gène COL7A1 codant pour le collagène VII, comprennent un large spectre de manifestations, avec une variabilité phénotypique et génotypique considérable (1-4).

Nous présentons un cas d'épidermolyse bulleuse dystrophique chez un enfant âgé de 17 mois, avec une atteinte peu sévère prédominante aux extrémités, liée à des caractéristiques génétiques particulières.

### **III. OBSERVATION**

N. actuellement âgé de 17 mois, présentait dès la naissance des décollements cutanés au niveau des pieds et du majeur droit, associés à des dystrophies unguéales et une anonychie des trois premiers doigts de chaque main.

#### ***1.1.1 Antécédents personnels***

N. était issu d'un couple non consanguin, en bonne santé. Il est né à 38 semaines d'aménorrhée (SA) par césarienne du fait d'un volumineux fibrome intra-utérin. L'adaptation néonatale était bonne, avec un score d'Apgar à 9 à la première minute et à 10 à la cinquième minute. Le poids de naissance était à 2550 g, la taille à 46,5 cm et le périmètre crânien à 34 cm.

Il n'a pas été relevé de problèmes in utero.

#### ***1.1.2 Antécédents familiaux***

La mère, primigeste et primipare, présentait comme antécédents une coxopathie de hanche droite et une conisation du col utérin en raison d'un carcinome épidermoïde in situ.

Le père n'avait pas d'antécédents notables.

Par ailleurs, il n'y avait pas de notion de dermatose bulleuse ou de génodermatose dans la famille.

L'examen clinique dermatologique des parents ne retrouvait pas de fragilité cutanée particulière. Toutefois, on relevait chez le père des dystrophies unguéales symétriques au niveau des orteils, prédominant au niveau des 1<sup>ers</sup> orteils, sans facteur traumatique local retrouvé (Figure 1).

L'interrogatoire du père signalait la présence de dystrophies unguéales chez ses apparentés (sa mère, tante, oncle et grand-mère maternelle) (Figure 2). Ces membres de la famille n'ont néanmoins pas pu être examinés.



Figure 1 : *Dystrophies unguéales chez le père, prédominant au niveau des 1<sup>ers</sup> orteils, avec épaissement de la tablette et ongles grésés.*

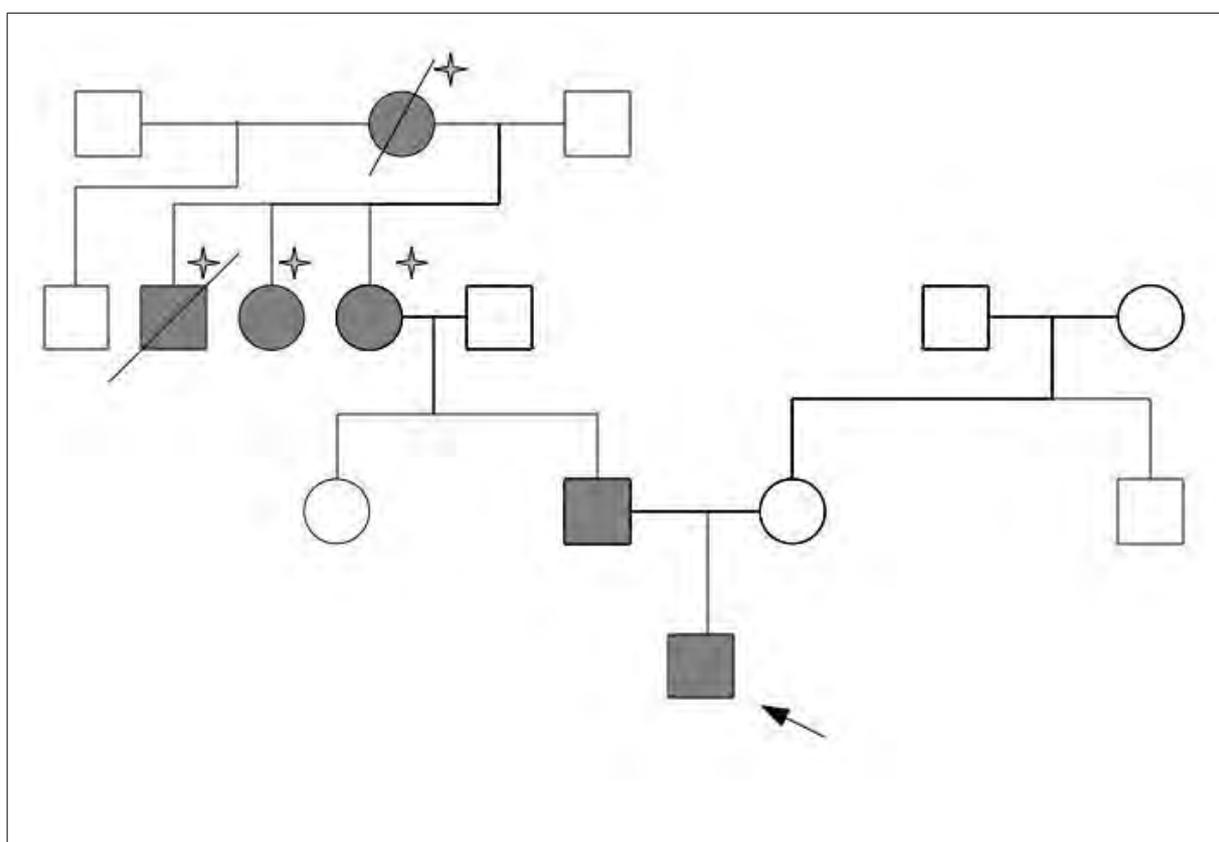


Figure 2 : *Arbre généalogique. Flèche : propositus. Asterix : dystrophies unguéales douteuses, rapportées uniquement à l'interrogatoire.*

### **1.1.3 Histoire de la maladie**

Des zones d'aplasies cutanées étaient constatées à la naissance, suivies rapidement de lésions

cutanées et muqueuses apparaissant au moindre traumatisme.

#### **1.1.4 Examen clinique néonatal**

L'examen dermatologique à la naissance constatait un décollement cutané au niveau de la cheville droite, des zones d'aplasies cutanées au niveau du pied gauche et du majeur droit, ainsi que quelques lésions bulleuses de la face antérieure du tronc, notamment au niveau péri-ombilical (Figure 3, Figure 4). On relevait en outre la présence de dystrophies unguéales avec hémorragies sous-unguérales, associées à une anonychie des pouces, index et majeurs. Par ailleurs, des vésicules multiples de la langue et des gencives étaient constatées. Le reste de l'examen était sans particularité et le comportement neurologique était normal pour le terme.



*Figure 3 (gauche) : Naissance. Zone d'aplasie cutanée au niveau du pied gauche.*

*Figure 4 (droite) : Naissance. Zone d'aplasie cutanée au niveau du majeur droit.*

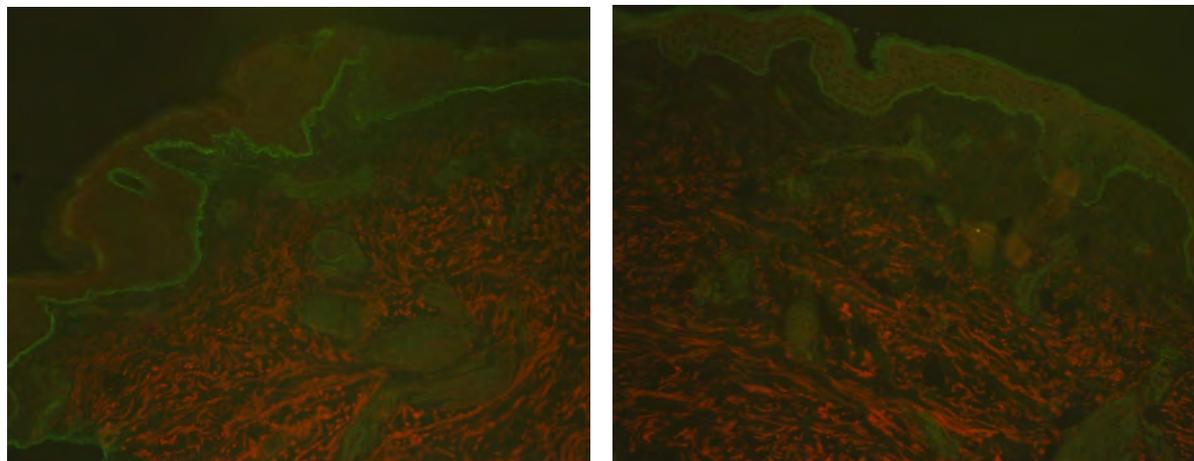
#### **1.1.5 Examens complémentaires**

##### **1.1.5.1 Histologie cutanée**

Devant la présence de lésions bulleuses survenues dès la naissance, une épidermolyse bulleuse héréditaire était suspectée. Des biopsies cutanées ont ainsi été réalisées afin d'étayer le diagnostic. L'analyse en microscopie optique n'était pas interprétable.

#### 1.1.5.1.1 Immunofluorescence cutanée

L'étude en immunofluorescence réalisée pendant la période néonatale et à l'âge de 16 mois et demi décelait un marquage normal du collagène VII le long de la JDE avec l'anticorps LH 7:2, similaire au témoin contrôle (Figure 5, Figure 6).



*Figure 5 : Immunofluorescence avec anticorps LH 7:2. Propositus. Marquage normal du collagène VII.*

*Figure 6 : Immunofluorescence avec anticorps LH 7:2. Témoin normal.*

#### 1.1.5.1.2 Microscopie électronique

L'analyse en microscopie électronique réalisée à l'âge de 16 mois et demi est en cours.

#### 1.1.5.2 Analyse génétique

Un prélèvement d'ADN leucocytaire de l'enfant et de ses parents était réalisé. L'ADN était ensuite amplifié par PCR, suivi d'un séquençage direct du gène COL7A1, permettant l'identification de deux mutations chez l'enfant: la mutation R2791W (g.8371 C>T ; exon 113) sur l'allèle paternel et la mutation c. 6900+1 G>A sur l'allèle maternel (intron 87). La mutation R2791W était présente à l'état hétérozygote chez le père, alors que la mutation c. 6900+1 G>A n'était pas été détectée dans les leucocytes maternels. L'analyse génétique réalisée chez la grand-mère paternelle, ainsi que chez le grand-oncle et la grande-tante ne confirmait pas la présence de la mutation R2791W.

### **1.1.6 Évolution**

#### **1.1.6.1 Période néonatale**

Des soins locaux ont été réalisés sous analgésie pendant la période néonatale, initialement avec des pansements de type JELONET® puis URGOTUL®. Ultérieurement, un protocole était instauré avec réfection des pansements trois fois par semaine. Celui-ci consistait en un retrait atraumatique des pansements dans un bain, perçage des bulles avec une aiguille stérile, suivi d'un séchage stérile des lésions et d'une mise en place de pansements de type MEPILEX® et URGOTUL® souple. Les doigts et les orteils étaient séparés afin de prévenir l'apparition de syndactylies. Des soins au sérum physiologique étaient effectués au niveau de la muqueuse buccale, avec tamponnement par une compresse imbibée de chlorhexidine en cas de surinfection. Une éducation des parents à la prise en charge des soins cutanés et à la nutrition était parallèlement accomplie.

L'évolution a été marquée par la survenue au cinquième jour de vie d'un choc septique à staphylocoque épidermidis, nécessitant une intubation avec recours à des drogues inotropes. Une antibiothérapie à large spectre était également instaurée (vancomycine, amikacine, céfotaxime) avec maintien du céfotaxime 1 jour, de l'amikacine 2 jours et de la vancomycine 10 jours, permettant une évolution favorable sur le plan clinique et biologique. Au 19<sup>ème</sup> jour de vie, du fait d'une nouvelle infection à staphylocoque épidermidis, bien tolérée sur le plan hémodynamique, les antibiotiques étaient repris (vancomycine, amikacine, céfotaxime) avec maintien du céfotaxime 1 jour, de l'amikacine 2 jours, de la vancomycine 5 jours puis relais par pristinamycine pendant 4 jours. L'évolution était favorable avec une régression du syndrome inflammatoire (CRP à 30,2 mg/l diminuant à 7,5 mg/l). Devant une nouvelle majoration du syndrome inflammatoire à l'âge de 1 mois (CRP à 115 mg/l), la vancomycine et l'amikacine étaient repris, relayés ensuite par de la pristinamycine pendant 10 jours. Les prélèvements cutanés retrouvaient uniquement la présence de staphylocoques aureus méticilline sensible. L'évolution était favorable avec régression du syndrome inflammatoire (CRP 11,5 mg/l).

Sur le plan hématologique, deux transfusions furent réalisées pendant la période néonatale devant la présence d'une anémie à 10,3 g/dl.

### **1.1.6.2 Enfance**

L'évolution au niveau cutané était marquée par une cicatrisation dystrophique des lésions avec réapparition de nouvelles bulles lors de traumatismes mineurs, notamment aux extrémités et apparition secondaire de grains de milium. Les soins locaux étaient réalisés trois fois par semaine avec des pansements de type URGOTUL® et MEPILEX®, après une prémédication par VALIUM® (diazépam) puis ATARAX® (hydroxyzine) à l'âge de 6 mois et demi, secondairement arrêté. L'atteinte cutanée restait par la suite relativement modérée, limitée aux extrémités et aux zones de frottements à l'apparition de la marche (coudes, genoux). Les surinfections cutanées localisées étaient traitées par désinfection locale ou pommades antibiotiques.

Sur le plan muqueux, l'alimentation en période néonatale était gênée par la présence d'érosions intra-buccales douloureuses, traitées par application de vaseline. A l'âge de 6 mois, N. présentait encore d'importantes lésions de la muqueuse buccale, gênant l'alimentation. Ultérieurement, l'évolution était satisfaisante avec peu de bulles endo-buccales et une bonne croissance staturo-pondérale.



*Figure 7 (gauche) : 7 mois. Érosions post-bulleuses localisées au niveau des extrémités et de l'ombilic.*

*Figure 8 (droit) : 7 mois. Érosions post-bulleuses au niveau des pieds.*



*Figure 9 (gauche) : 9 mois. Minimales érosions au niveau des mains.*

*Figure 10 (droite) : 9 mois. Respect du tronc hormis la présence d'une érosion ombilicale.*



*Figure 11 (gauche) : 16 mois et demi. Respect du tronc. Cicatrice ombilicale. Érosion post-traumatique au niveau du genou droit.*

*Figure 12 (droite) : 16 mois et demi. Atteinte de la racine du nez avec lésions cicatricielles, érosives et croûteuses. Érosions frontales.*



*Figure 13 (gauche) : 16 mois et demi, main droite. Lésions cicatricielles au niveau des doigts avec grains de milium. Anonychie des 3 premiers doigts et dystrophies unguéales au niveau des 4<sup>èmes</sup> et 5<sup>èmes</sup> doigts.*

*Figure 14 (droite) : 16 mois et demi, main gauche. Lésions cicatricielles avec grains de milium au niveau des doigts. Absence de synéchies. Anonychie de tous les ongles.*



*Figure 15 (gauche) : 16 mois et demi. Érosions post-bulleuses au niveau du dos des pieds, prédominant à gauche. Dystrophies unguéales de tous les orteils.*

*Figure 16 (droite) : 16 mois et demi. Lésions cicatricielles et érosives au dessus du talon droit.*

Sur le plan digestif, l'alimentation était débutée progressivement à 12 jours de vie par du lait 1<sup>er</sup> âge. La diversification alimentaire a eu lieu à l'âge de 6 mois et demi. L'alimentation était bien tolérée et le transit régulier. Un suivi diététique avec enrichissement des apports et suppléments caloriques était instauré en vertu d'une stagnation pondérale et du risque de dénutrition par déperdition calorique. Des suppléments vitaminiques étaient également introduits. Par ailleurs, un traitement par MOTILIUM® (dompéridone) était instauré avant chaque repas, en association à du RANIPLEX® (ranitidine) devant la présence d'un reflux gastro-œsophagien, ayant persisté jusque l'âge de 9 mois. Il n'était par ailleurs pas constaté de dysphagie. La croissance staturo-pondérale était satisfaisante à l'aide d'une alimentation diversifiée avec un rattrapage initial puis une croissance harmonieuse et régulière sur la courbe de -1,5 DS.

Sur le plan musculo-squelettique, la cicatrisation des lésions cutanées s'est compliquée en période néonatale par l'apparition de rétractions tendineuses au niveau des doigts et des orteils, avec notamment une rétraction en griffe au niveau du 5<sup>ème</sup> orteil gauche, ayant nécessité la prise en charge par une kinésithérapeute. L'évolution était ensuite favorable, avec disparition des rétractions et absence de développement de synéchies au niveau des mains et des pieds. De plus, la libération progressive des pansements au niveau des extrémités autorisa un bon développement psychomoteur.

N. n'a jamais développé de complications ophtalmologiques, génito-urinaires ou œsophagiennes.

Au total, N. présentait une atteinte initialement sévère et généralisée, d'évolution favorable avec une atteinte limitée aux extrémités et l'absence de complications extra-cutanées. Deux mutations ont été retrouvées chez celui-ci : une mutation faux-sens R2791 W sur l'allèle paternel et une mutation *de novo* sur un site d'épissage c.6900+1 G>A sur l'allèle maternel.

## IV. LES ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES DYSTROPHIQUES

### 1. Classification des EB

Les épidermolyses bulleuses héréditaires sont classées en trois types majeurs selon le niveau de clivage dermo-épidermique: intraépidermique (EB simple), au niveau de la lamina lucida (EB jonctionnelle) et sous la lamina densa (EB dystrophique).

#### 1.1 Structure de la jonction dermo-épidermique

La cohésion entre les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme et la membrane basale (MB) est assurée par des hémidesmosomes (Figure 17, Figure 18). Ceux-ci s'étendent du milieu intracellulaire des kératinocytes basaux à la matrice extracellulaire de la lamina lucida (4-6). Ils sont composés d'une plaque dense intracellulaire (constituée principalement de deux protéines : la plectine et l'antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse ou BP230) et de protéines trans-membranaires (l'intégrine  $\alpha 6 \beta 4$  et l'antigène mineur de la pemphigoïde bulleuse ou BP180).

Des filaments intermédiaires, notamment les kératines 5 et 14, viennent s'amarrer sur cette plaque intracellulaire.

La MB est constituée de deux zones bien individualisées en microscopie électronique (ME) : la lamina lucida, claire aux électrons, composée principalement de laminines dont la laminine 5 ; et la lamina densa, dense aux électrons, composée de plusieurs protéines dont le collagène IV.

Les filaments d'ancrage traversent la lamina lucida et s'étendent à la lamina densa sous-jacente. Enfin, sur le versant dermique, les fibrilles d'ancrage composées de collagène VII s'étendent de la portion inférieure de la lamina densa au derme sous-jacent (4-6).

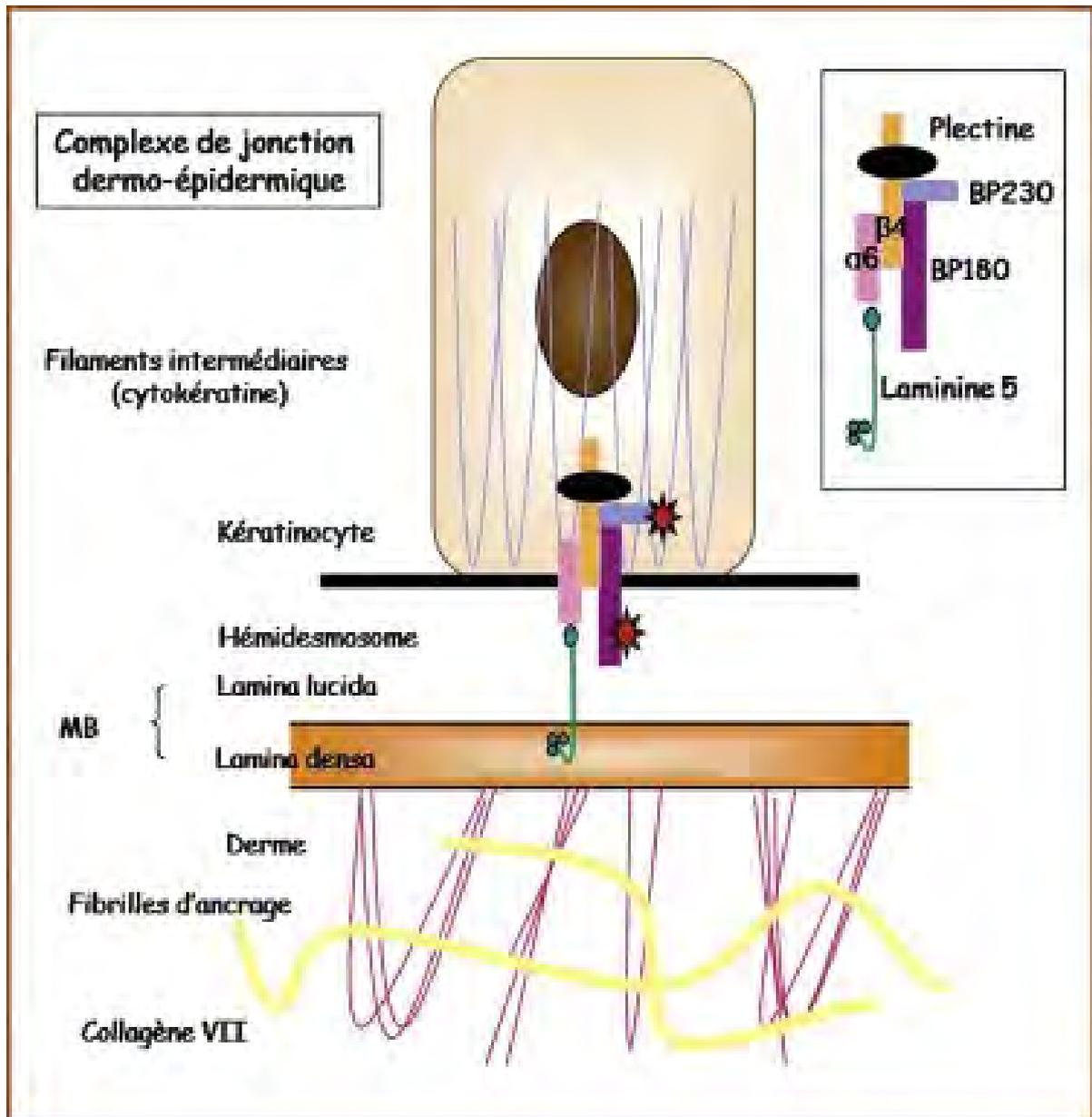


Figure 17: Représentation schématique du complexe de jonction dermo-épidermique (7)

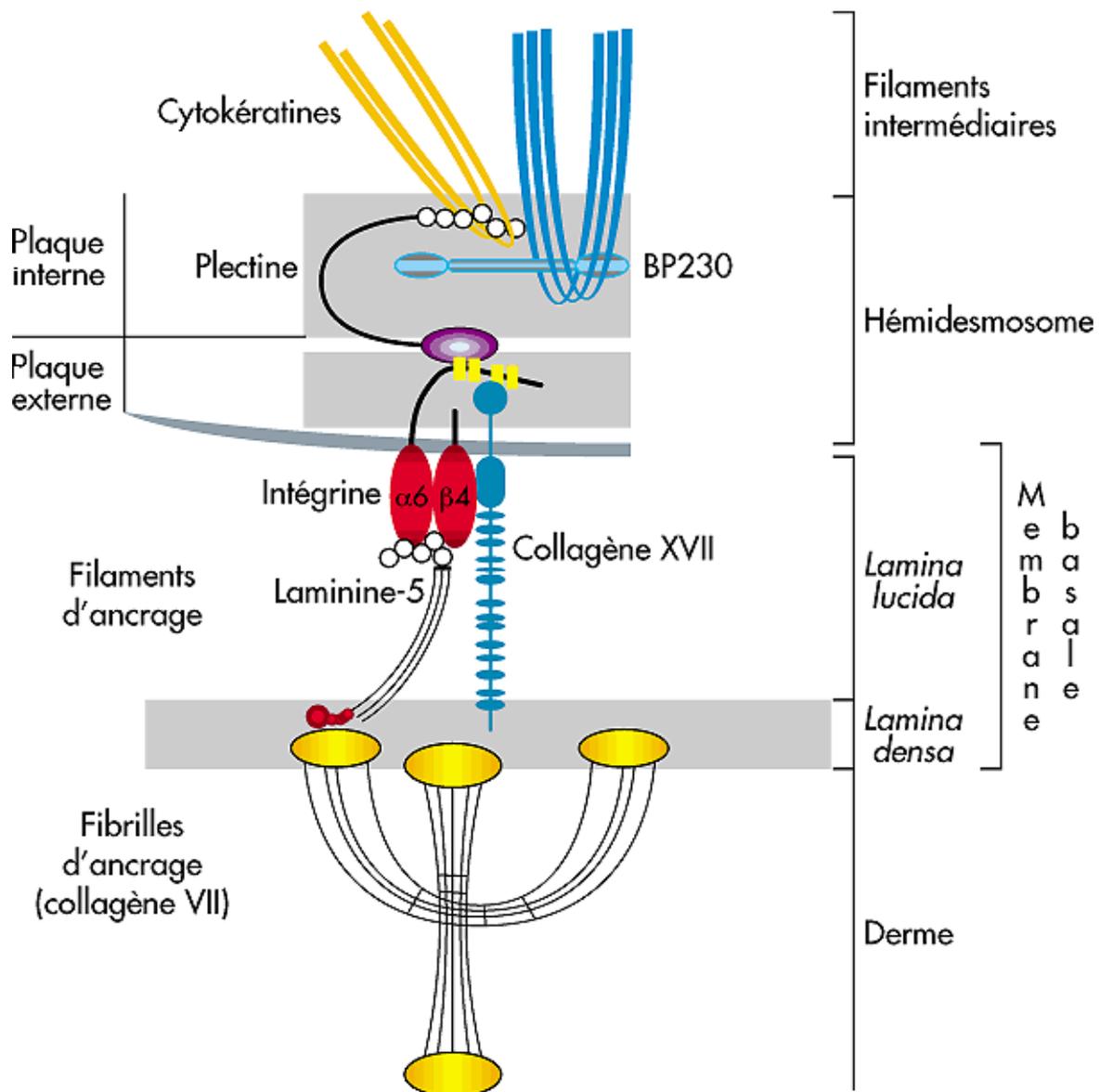


Figure 18: Représentation schématique de l'organisation des complexes hémidesmosomes-filaments d'ancrage-fibrilles d'ancrage. Les molécules sont identifiables par leur couleur (de haut en bas) : filaments intermédiaires de cytotkératine 5 et 14 (jaune et bleu foncé), antigène BP230 de la pemphigoïde (bleu ciel), plectine (noir avec extrémité N-terminale en blanc et extrémité C-terminale en violet), intégrine  $\alpha6\beta4$  en rouge, laminine 5 en blanc, collagène XVII en bleu (antigène BP180 de la pemphigoïde bulleuse), collagène VII (gris) (6).

## 1.2 Classification et mode de transmission des EB

La première classification fut mise en œuvre en 1962 par Pearson, basée sur l'analyse du niveau ultra-structural de formation des bulles en microscopie électronique (8). Celle-ci distinguait trois types d'EB: épidermolytique (actuellement EB simple), lucidolytique (actuellement EB jonctionnelle) et dermolytique (actuellement EB dystrophique). Au cours des années 1980, des anticorps monoclonaux et polyclonaux furent développés, suivis de la technique d'immunofluorescence, permettant la distinction de certains sous-types d'EB. Ceux-ci ont ensuite été caractérisés sur le plan moléculaire dans le début des années 90 devant la découverte de mutations situées dans des gènes spécifiques codant pour des protéines structurales de la peau (1,8). La dernière révision de la classification des EB date de 2008 (Tableau I).

On distingue actuellement quatre types d'EB selon le niveau de clivage dermo-épidermique (4, 8, Figure 19, Tableau I) :

- les EB simples (EBS), où le clivage est intra-épidermique au niveau de la couche basale épidermique, se transmettent majoritairement sur un mode autosomique dominant.
- les EB jonctionnelles (EBJ), où le clivage a lieu dans la zone de jonction au niveau de la lamina lucida de la membrane basale, se transmettent majoritairement sur un mode autosomique récessif.
- les EB dystrophiques (EBD), où le clivage se situe au niveau dermique superficiel sous la lamina densa, se transmettent sur un mode dominant ou récessif (8-10).
- et le syndrome de Kindler : cette affection a été séparée des 3 types majeurs d'EB (EBS, EBJ, EBD) en raison de l'existence typique de plusieurs plans de clivage (intra-épidermique, jonctionnel, ou sous la lamina densa) et en raison de caractéristiques cliniques additionnelles (poïkilodermie, photosensibilité).

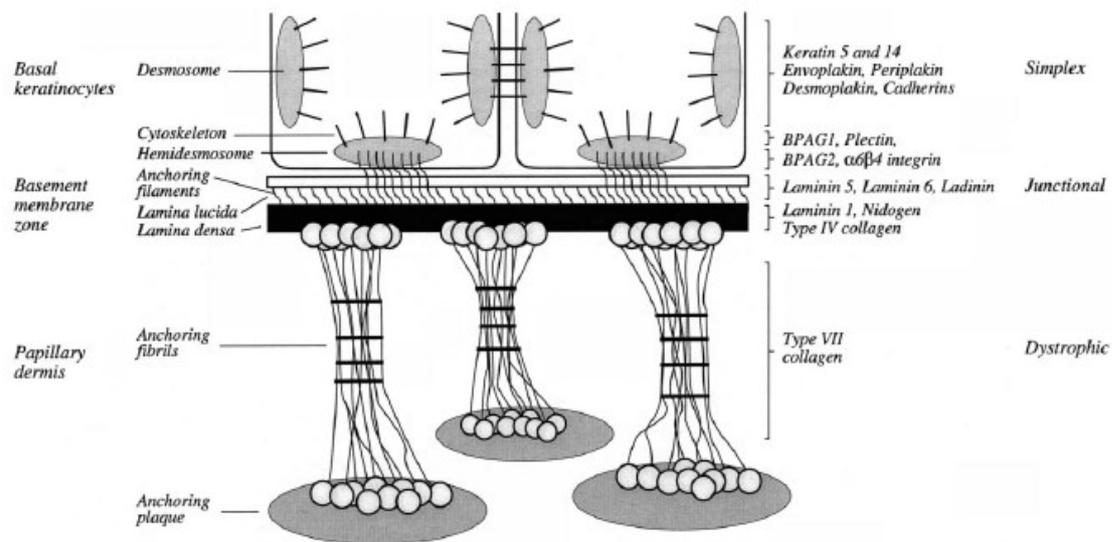


Figure 19: Types d'EB selon le niveau de clivage dermo-épidermique (4).

Forme d'EB	Niveau de séparation tissulaire	Sous-type d'EB	Gène muté (protéine impliquée)
<b>EBS</b>	Intra-épidermique	suprabasal	PKP1 (plakophiline-1) DSP (desmoplakine)
		basal	KRT5 (kératine-5) KRT14 (kératine-14) PLEC1 (plectine) ITGA6, ITGB4 ( $\alpha6\beta4$ intégrine)
<b>EBJ</b>	Lamina lucida	Herlitz	LAMA3, LAMB3, LAMC2 (laminine-332)
		Autres (non-Herlitz)	LAMA3, LAMB3, LAMC2 (laminine-332) COL17A1 (collagène type XVII) ITGA6, ITGB4 ( $\alpha6\beta4$ intégrine)
<b>EBD</b>	Sous la lamina densa	EBDD	COL7A1 (collagène type VII)
		EBDR	COL7A1 (collagène type VII)
<b>Syndrome de Kindler</b>	mixte	-	KIND1 (kindlin-1)

*Tableau I: Variantes cliniques d'épidermolyses bulleuses, niveau de séparation tissulaire dans la zone de la membrane basale, gène muté et protéine correspondante (8).*

## **2. Épidémiologie**

Les épidermolyses bulleuses héréditaires sont des maladies rares dont la prévalence et l'incidence sont mal déterminées. La prévalence aux États-Unis serait de 8,2 par million de naissances et l'incidence de 19,6 par million de naissances selon le registre national des EB (11). Celui-ci fut créé aux États-Unis en 1986, avec inclusion et évaluation pendant 16 ans de 3,280 patients atteints d'EB de tous types. En Écosse, la prévalence des EB dépasse de loin les autres publications concernant d'autres pays et a été évaluée à 49 par million de naissances. Dans cette étude, la prévalence des EBD était de 20,4 par millions de naissances (12).

La répartition au sein des épidermolyses bulleuses est d'environ 92% d'EBS, 5% d' EBD, 1% d'EBJ et 2% non classés selon le registre national des EB. Tous les groupes raciaux et ethniques sont concernés et le sexe ratio est de 1.

## **3. Description clinique des EBD**

Les caractéristiques cliniques des EBD comprennent un large spectre, allant d'une dystrophie isolée des ongles à une atteinte bulleuse généralisée mutilante avec décès prématuré (13). L'expression phénotypique peut en outre être variable à l'intérieur d'une même famille.

En raison de l'élargissement des connaissances sur les données cliniques et moléculaires des EB, la classification des EB, notamment des formes dystrophiques, a été récemment révisée (8, Tableau II).

	<b>Sous-types</b>	<b>Protéine atteinte</b>
<b>EBDD</b>	EBDD, généralisée (EBDD-gen)	Collagène VII
	EBDD, acrale (EBDD-ac)	
	EBDD, prétiibiale (EBDD-Pt)	
	EBDD, prurigineuse (EBDD-Pr)	
	EBDD, ongles seulement (EBDD-na)	
	EBDD, dermolyse bulleuse du nouveau né (EBDD-BDN)	
	<b>EBDR</b>	EBDR, sévère généralisée (EBDR-sev gen)
	EBDR, généralisée autre (EBDR-O)	
	EBDR, inversé (EBDR-I)	
	EBDR, prétiibiale (EBDR-Pt)	
	EBDR, prurigineuse (EBDR-Pr)	
	EBDR, centripète (EBDR-Ce)	
	EBDR, dermolyse bulleuse du nouveau né (EBDR-BDN)	

*Tableau II: Sous-types d'EBD d'après la nouvelle classification (8).*

	<b>EBDD</b>	<b>EBDR</b>
Atteinte cutanée	+ à ++	+++
Atteinte muqueuse	+/- à ++	+++
Atteinte oculaire	0	++
Atteinte digestive, retard staturo-pondéral	0	++, +++
Synéchies, rétractions des mains et des pieds	0	++, +++
Fréquence des caries	normal	Normal à +++
Risque de carcinome épidermoïde	+/-	+++

Tableau III: Signes cliniques distinctifs des EBDD et des EBDR.

### 3.1 EBDD

Le phénotype des EBDD est plus modéré comparativement aux EBDR, avec le plus souvent formation de bulles uniquement sur des régions sujettes à d'importants traumatismes (genoux, régions pré-tibiales, coudes, dos des mains). Des cicatrices et des grains de milium surviennent secondairement, sans syndactylies (8, Tableau III). Les cicatrices sont très érythémateuses dans l'enfance puis pâlisent avec l'âge. L'atteinte de la muqueuse buccale est rare. Les ongles sont également fréquemment touchés, parfois de façon isolée, en particulier à l'âge adulte. Par ailleurs, beaucoup de patients atteints d'EBDD constatent une amélioration spontanée des bulles au début de l'âge adulte et sont alors principalement gênés par les conséquences esthétiques des cicatrices.

En l'absence d'histoire familiale informative, la distinction entre une forme d'EBDD avec mutation *de novo* et une EBDR peu sévère peut être difficile (14).

Dans les EBDD, l'immunohistochimie avec l'anticorps anti LH 7:2 retrouve un marquage du collagène VII quelquefois réduit mais le plus souvent quasiment identique aux témoins.

Cependant, celui-ci n'est pas fonctionnel et la microscopie électronique objective des fibrilles d'ancrage altérées, souvent en queue de radis et diminuées en nombre (15).

Les EBDD sont divisées en formes généralisées (EBDD-gen) ou acrales (EBDD-ac) (Tableau IV). D'autres sous-types existent mais sont plus rares : la forme prétibiale (EBDD-Pt), le type prurigineux (EBDD-Pr), le type avec anomalies unguéales isolées (EBDD-na) et la dermolyse bulleuse transitoire dominante du nouveau-né (EBDD-BDN) (Tableau IV).

### **3.1.1 Forme généralisée**

Une minorité de patients atteints d'EBDD souffrent d'un phénotype plus sévère avec des pseudo-syndactylies, une microstomie, une dysphagie et des fissures anales, caractéristiques plus fréquemment retrouvées dans les EBDR (8, Tableau IV). Dans ces cas plus sévères, les pseudo-syndactylies surviennent néanmoins seulement à l'âge adulte (16).

### **3.1.2 Forme acrale**

Les bulles sont localisées aux extrémités et apparaissent dans la petite enfance, puis disparaissent avant l'âge adulte. Elles sont associées à des dystrophies unguéales concernant principalement les 1<sup>ers</sup> orteils. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse (Tableau IV).

### **3.1.3 Forme prurigineuse**

Cette forme peu habituelle d'EBD est caractérisée par une fragilité cutanée avec bulles et formation de cicatrices, associées à un prurit intense, des lésions nodulaires prurigo-like lichénifiées surtout au niveau des membres inférieurs notamment au niveau des faces d'extension, une dystrophie unguéale et la présence variable de lésions albopapuloides (16-19, Tableau IV). Les caractéristiques cliniques peuvent être apparentes précocement dans l'enfance, mais celles-ci sont parfois retardées jusqu'à la deuxième ou troisième décennie de la vie. Les patients ont alors un phénotype peu sévère d'EBD jusqu'à l'apparition du prurit. La transmission de cette forme peut être dominante ou récessive (8).

### **3.1.4 Forme prétibiale**

Cette forme rare d'EB est caractérisée par des bulles récurrentes et des cicatrices hypertrophiques survenant principalement dans la région prétibiale, associées à des

dystrophies unguéales (8,20,Tableau IV). Il n'y a pas d'atteinte muqueuse. La variabilité intra-familiale et l'âge de début tardif peuvent être responsables d'un diagnostic tardif. La transmission peut être soit dominante, soit récessive (8).

### ***3.1.5 Forme avec dystrophies unguéales isolées***

Des dystrophies unguéales peuvent être la seule manifestation clinique d'EBDD dans certaines familles (13,21-23,Tableau IV). Ces dystrophies unguéales, en général présentes depuis l'enfance, touchent les ongles des pieds et sont plus marquées au niveau des 1<sup>ers</sup> orteils.

	<b>EBDD généralisée</b>	<b>EBD acrale</b>	<b>EBD prurigineuse</b>	<b>EBD pré-tibiale</b>	<b>EBDD ongles seulement</b>
Mode de transmission	AD	AD ou AR	AD ou AR	AD ou AR	AD
Début (en général)	Naissance	Nourrisson	Enfance	Naissance ou nourrisson	Naissance ou nourrisson
Distribution cutanée (prédominante)	Généralisé	Mains et pieds	Généralisé ou localisé	Pré-tibiale; mains et pieds; ongles	Absent
<b>Manifestations cutanées</b>					
Bulles	2-3	4	4	4	Absent
Grains de milium	3	4	4	4	Absent
Cicatrices atrophiques	3-4	4	4	4	Absent
Ongles dystrophiques ou absents	4	3	4	4	4
Tissus de granulation	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
Anomalies du cuir chevelu	2	Absent	Absent	Absent	Absent
Kératodermie	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
Induction des bulles	Variable	Variable	Variable	Variable	Aucune
Autres	Aucun	Aucun	Prurit sévère	Lésions lichen plan like	Aucun

	<b>EBDD généralisée</b>	<b>EBD acrale</b>	<b>EBD prurigineuse</b>	<b>EBD prétiibiale</b>	<b>EBDD ongles seulement</b>
<b>Participation extracutanée</b>					
Anémie	1	Absent	Rare	Absent	Absent
Retard de croissance	Rare	Absent	Rare	Absent	Absent
Anomalies des tissus mous	3	Absent	Absent	Absent	Absent
Hypoplasie de l'émail	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
Caries	Fréquence normale	Fréquence normale	Fréquence normale	Excessif	Absent
Tractus gastro-intestinal	2	Absent	Courant (constipation)	Courant (constipation)	Absent
Tractus génito-urinaire	Rare	Absent	Absent	Absent	Absent
Signes oculaires	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
Pseudo-syndactylies	Rare	Absent	Absent	Absent	Absent
Tractus respiratoire	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
Autres	Absent	Aucun	Aucun	Aucun	Absent
<b>Risque à l'âge de 30 ans</b>					
Carcinome épidermoïde	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
Mélanome malin	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
Carcinome baso-cellulaire	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent

*Tableau IV: Manifestations cliniques des EBDD généralisées, des EBD acrales, prurigineuses et prétiibiales (8,11,24-27).*

### **3.2 EBDR**

La classification actuelle des EBDR distingue deux sous-types majeurs: les EBDR sévères généralisées (EBDR-sev gen) et les EBDR généralisées autres (EBDR-O) ; ainsi que des formes d'EBDR localisées (8). Toutefois, il existe un continuum dans la sévérité phénotypique et chez beaucoup de patients la classification dans un sous-groupe est complexe, en particulier chez les nouveaux-nés et les nourrissons lorsque le phénotype ne s'est pas complètement exprimé (28,29).

### **3.2.1 EBDR-sev gen**

C'est la forme la plus grave des EBD, anciennement appelée forme de Hallopeau-Siemens (8,10,25,Tableau V). La fragilité cutanée extrême s'exprime dès la naissance par des bulles et érosions diffuses, souvent hémorragiques, conduisant à la formation de cicatrices dystrophiques mutilantes et de grains de milium, sans trouble pigmentaire ni lésions granulomateuses.

La cicatrisation dystrophique entraîne la survenue de contractures en flexion des articulations et de pseudo-syndactylies, se développant généralement dans l'enfance et aboutissant à une déformation des mains en « moufles » (24). La tendance à une cicatrisation extensive, soit de façon atrophique ou hypertrophique est due au fait que la bulle se forme sous la lamina densa de la MB, occasionnant une réponse du derme pour la cicatrisation (1).

Les phanères sont également affectés avec une perte des ongles et une alopecie cicatricielle. La muqueuse buccale est aussi sévèrement atteinte, avec des érosions douloureuses conduisant ensuite à une microstomie et une ankyloglossie.

Les érosions cutanées chroniques se compliquent de surinfections et à long terme, des carcinomes épidermoïdes peuvent se développer.

Il existe également des atteintes de la muqueuse oculaire, avec risque d'ulcérations cornéennes, de kératites et de pannus conjonctivaux. La muqueuse génito-urinaire peut aussi être touchée, de même que la muqueuse œsophagienne avec de fréquentes sténoses.

### **3.2.2 EBDR-0**

Le sous-type généralisé autre (EBDR-O), anciennement nommé forme de non Hallopeau-Siemens comporte de larges degrés de sévérité, bien que le phénotype soit plus léger que les EBDR-sev gen (8,25). Cette forme se manifeste dès la naissance par des lésions bulleuses et érosives, localisées ou généralisées, évoluant vers des cicatrices dystrophiques (13). Certaines de ces formes sont cliniquement indistinguables des EBDD (1).

Les atteintes extra-cutanées sont moins fréquentes (13,25,Tableau V). En effet, l'atteinte buccale est peu commune et les complications œsophagiennes sont possibles mais beaucoup plus rares.

La survenue de pseudo-syndactylies dans ces formes d'EBDR-O n'est pas inhabituelle, bien qu'elles surviennent à un âge plus tardif que les EBDR-sev gen (16,24,29). Ainsi, 50 à 55% des EBDR-O développaient au moins une fusion partielle des doigts à l'âge de 35 ans dans la cohorte nationale des EB aux États-Unis (8,24). Ces résultats ont été corroborés par une autre étude, où 46% des patients atteints d'une EBDR-O ont présentés des pseudo-syndactylies, apparaissant entre l'âge de 7 à 23 ans (29).

	<b>EBDR- sev gen</b>	<b>EBDR-O</b>
Début (en général)	Naissance	Naissance
<b>Manifestations cutanées</b>		
Bulles	4	3-4
Grains de milium	4	3-4
Cicatrices atrophiques	4	3-4
Ongles dystrophiques ou absents	4	4
Tissus de granulation	Rare	Absent
Anomalies du cuir chevelu	3	2
Kératodermie	Absent	Absent
Induction des bulles	Haute	Haute
<b>Participation extracutanée</b>		
Anémie	4	2
Retard de croissance	4	2
Anomalies tissus mous (cavité orale)	4	3
Hypoplasie émail dentaire	Absent	Absent
Caries	excessif	Fréquence normale
Tractus gastro-intestinal	4	3-4
Tractus génito-urinaire	rare	rare
Signes oculaires	3	2
Pseudo-syndactylies	4	2
Tractus respiratoire	Absent	Absent
Autres complications	Cardiomyopathie, rein	Aucun

	<b>EBDR- sev gen</b>	<b>EBDR-O</b>
<b>Risque à l'âge de 30 ans</b>		
Carcinome épidermoïde	3	2
Mélanome malin	1	Aucun
Carcinome baso-cellulaire	Aucun	Aucun

*Tableau V: Manifestations cliniques des EBDR sévères généralisées, des EBDR généralisées autres et des EBDD généralisées (8,11,24-27).*

### **3.2.3 EBDR localisée**

Les formes prurigineuses et pré-tibiales d'EBD, décrites précédemment, peuvent également se transmettre sous un mode récessif (Tableau IV).

#### **3.2.3.1 *Forme inversée***

Cette forme est caractérisée par des bulles généralisées à la naissance et durant la petite enfance (Tableau VI). Plus tard, dans l'enfance, les bulles et les lésions érosives se localisent principalement dans le cou et les plis (13,16). Il n'y a généralement pas de grains de milium et une atteinte du scalp est possible. Une atteinte buccale sévère est commune, compliquée de microstomie et d'ankyloglossie (16). Des anomalies œsophagiennes et musculo-squelettiques acrales sont possibles.

#### **3.2.3.2 *Forme centripète***

Les lésions acrales apparaissent dès la naissance avec une évolution centripète caractéristique (13, Tableau VI). Les ongles sont dystrophiques ou absents. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse ni œsophagienne.

	<b>EBDR inversé</b>	<b>EBDR centripète</b>
Début (en général)	Naissance	Naissance ou enfance
Distribution cutanée (prédominante)	Régions intertrigineuses, acral, lombosacré, axial	Prétibiale, ongles (doigts et orteils)
<b>Manifestations cutanées</b>		
Bulles	3	3
Grains de milium	3-4	3
Cicatrices atrophiques	3-4	3
Ongles dystrophiques ou absents	4	4
Tissus de granulation	Absent	Absent
Anomalies du cuir chevelu	Absent	Absent
Kératodermie	Absent	Absent
Induction des bulles	Fréquent	Fréquent
<b>Participation extracutanée</b>		
Anémie	2	Absent
Retard de croissance	2	Absent
Cavité orale		
Anomalies des tissus mous	4	2
Hypoplasie émail	Absent	Absent
Caries	Augmentées	Fréquence normale
Tractus gastro-intestinal	4	Absent
Tractus génito-urinaire	4	Absent
Signes oculaires	Absent	Absent
Pseudo-syndactylies	1	Absent
Tractus respiratoire	Absent	Absent
Autres	Sténose du conduit auditif externe	Absent
<b>Risque à l'âge de 30 ans</b>		
Carcinome épidermoïde	Aucun	Aucun
Mélanome malin	Aucun	Aucun
Carcinome baso-cellulaire	Aucun	Aucun

Tableau VI: Manifestations cliniques des EBDR inversés et centripètes (8).

## **4. Diagnostic**

Devant une éruption bulleuse du nouveau-né évoquant une EB, l'examen clinique est généralement insuffisant pour déterminer le type et sous-type d'EB. Pourtant, établir un diagnostic précis est fondamental afin d'orienter la prise en charge et expliquer aux parents le pronostic de la maladie (8).

L'étendue de l'atteinte cutanée néonatale n'indique pas nécessairement le type d'EB ou sa sévérité. En effet, des facteurs comme le mode de délivrance et l'importance des mouvements intra-utérins interviennent dans la sévérité de l'atteinte néonatale (30). Ainsi, les nourrissons nés par césarienne peuvent avoir une atteinte peu sévère à la naissance, alors qu'ils ont une forme sévère d'EB.

Le diagnostic et le pronostic des EB est ainsi fondé sur l'examen clinique, confronté à l'histologie et à l'analyse génétique.

### **4.1 Biopsie cutanée**

#### **4.1.1 Intérêt et technique**

La biopsie cutanée doit être réalisée sur peau saine frottée dans le but d'examiner une amorce de décollement, plutôt que sur un décollement spontané qui risque d'être remanié par des phénomènes inflammatoires et cicatriciels. La crème EMLA ne doit pas être utilisée en raison de l'induction d'artéfacts avec modification des kératinocytes basaux. Dans les formes généralisées d'EB, la biopsie peut être effectuée en n'importe quel endroit du tégument, tandis qu'elle doit porter sur une zone directement périlésionnelle dans les formes localisées ou inversées. En pratique, trois biopsies sont pratiquées : une pour la microscopie optique, une pour la microscopie électronique (ME, punch 2 mm) et une pour l'analyse immunohistochimique (punch de 4 mm en peau périlésionnelle) (8).

#### **4.1.2 Analyse en microscopie optique**

Dans les EBD, l'examen en microscopie optique met en évidence un clivage dermo-épidermique avec très peu d'infiltrat inflammatoire dans la peau. Cet examen est insuffisant

pour déterminer le niveau précis du clivage. Son principal intérêt est d'aider au diagnostic différentiel devant une éruption bulleuse.

#### **4.1.3 Apport de l'immunohistochimie**

L'immunohistochimie permet tout d'abord une immunolocalisation du niveau de clivage grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux divers (antigène de la pemphigoïde bulleuse, laminine I, collagène IV et kératines 14), permettant de classer le type majeur d'EB (8,31). Ainsi, dans les EBD, tous les antigènes de la MB sont localisés à la partie supérieure de la bulle, témoignant d'une séparation tissulaire sous la lamina densa.

L'utilisation d'anticorps monoclonaux et polyclonaux contre divers antigènes (lamine V, collagène VII, collagène XVII, plectine,  $\alpha\beta4$  intégrine, kératine 14) permet de déterminer par une technique d'immunofluorescence s'il existe des altérations d'expression ou de distribution de ces antigènes (8,31). En particulier, l'anticorps monoclonal 7:2, utilisé dans le diagnostic des EBD, reconnaît un épitope du domaine NC1 du collagène VII. Un autre anticorps monoclonal murin 2Q633 (USA) dirigé contre le domaine NC2 a été utilisé dans certaines études (29). L'intensité de la coloration est comparée à un témoin et le résultat est donné de façon semi-quantitative: normal (+++), légèrement diminué (++) , très diminué (+/-) ou absent (-) (29).

Cette technique présente de multiples avantages (8) : tout d'abord elle est de réalisation facile, moins coûteuse que la microscopie électronique, et les tissus peuvent être traités en quelques heures. Les résultats faussement négatifs, du fait d'une analyse retardée liée au temps d'envoi du prélèvement dans un laboratoire de référence, sont limités du fait de la persistance des antigènes au moins plusieurs semaines à température ambiante. En outre, c'est une technique fiable, au même titre que la microscopie électronique (8,31), Toutefois, les résultats sont dépendants de l'expérience des biologistes, avec possibilités de résultats faussement négatifs liés à des erreurs de manipulation.

Le marquage du collagène VII en immunofluorescence au niveau de la JDE est conservé chez les sujets normaux, alors qu'il est diminué chez les patients atteints d'EBDD et d'EBDR-O, voire absent chez les patients atteints d'EBD-sev gen (29,32).

L'immunofluorescence peut également constituer un important facteur pronostic, notamment pendant la période néonatale où le phénotype complet ne s'est pas encore développé (29). La

présence de collagène VII distingue les EBDR-sev gen et les EBDR-O. Un marquage négatif est en faveur d'une EBDR-sev gen. Un marquage très diminué ou diminué semble prédire une EBDR-O à risque de pseudo-syndactylies, bien qu'une d'EBDR-sev gen ne soit pas complètement exclue en cas de marquage très diminué. Par ailleurs, un marquage légèrement diminué se rencontre dans les EBDR-O avec ou sans pseudo-syndactylies (29). Au total, plus la quantité de collagène VII est faible, plus le risque de développer une maladie sévère est élevée (8,28,29,33,34).

#### ***4.1.4 Microscopie électronique***

Pour réaliser une étude en ME, le prélèvement cutané doit être conservé dans un milieu spécial, le plus souvent du glutaraldéhyde. L'analyse ultra-structurale permet de déceler précisément le niveau de clivage et de repérer d'éventuelles anomalies morphologiques au niveau de structures spécifiques (filaments de kératine, filaments intermédiaires, desmosomes, hémidesmosomes, filaments et fibrilles d'ancrage), connues pour être altérées en nombre et/ou en apparence dans certains sous-types d'EB (8).

On observe dans les EBD un clivage dans le derme sous la lamina densa, celle-ci restant attachée aux kératinocytes épidermiques au niveau du toit de la bulle. Par ailleurs, on note des anomalies dans le nombre et la morphologie des fibrilles d'ancrage, ou leur absence complète (15,35). L'examen en ME est toutefois coûteux, de réalisation complexe et nécessite des opérateurs entraînés (31).

L'évaluation semi-quantitative des fibrilles d'ancrage peut avoir une valeur pronostic. Ainsi, l'absence de fibrilles d'ancrage prédit le plus souvent un phénotype avec la présence de pseudo-syndactylies (EBDR-sev gen ou EBDR-O avec pseudo-syndactylies) (29). Cependant, un faible nombre ou des fibrilles d'ancrage structurellement altérées se retrouvent dans tous les phénotypes plus discrets (29).

## **4.2 Biologie moléculaire : recherche de mutations**

L'analyse en biologie moléculaire permet de déterminer le mode de transmission génétique, notamment en l'absence d'information sur l'histoire familiale, et de préciser le site(s) et le type(s) de mutations présentes chez les patients atteints d'une EB. Il permet d'adapter le conseil génétique de chaque famille.

Chez les patients atteints d'EBD, un prélèvement sanguin sur tube EDTA est réalisé chez le propositus et ses parents afin d'analyser l'ADN leucocytaire. Celui-ci est ensuite amplifié par PCR, suivi d'un séquençage direct du gène COL7A1, codant pour le collagène VII (1,13). Ceci permet d'identifier la ou les mutations responsables du phénotype clinique.

C'est également cette technique qui est préconisée lorsqu'un diagnostic prénatal ou préimplantatoire est réalisé (36). Néanmoins, ce n'est pas un test diagnostique de première ligne pour différentes raisons (8). Tout d'abord, seuls quelques laboratoires sont équipés pour la recherche de mutations dans les gènes cibles des EB. Ensuite, cette technique est longue et coûteuse. Un séquençage de tout le gène est en effet souvent nécessaire, du fait que tous les types ou sous-types d'EB ne sont pas associés à des mutations de points chauds.

## **5. Complications des EBDR**

### **5.1 Complications cutanées**

#### **5.1.1 Carcinomes cutanés**

Le carcinome épidermoïde (CE) représente une complication majeure des EBDR, particulièrement des formes sévères généralisées (5,27,37,38-41).

Ces tumeurs apparaissent plus précocement par rapport aux patients non atteints d'EBD, habituellement entre l'âge de 35 et 50 ans, mais peuvent survenir à un âge plus jeune. Le risque cumulé de développer un CE chez un sujet atteint d'EBDR-sev gen est de 7,5% à l'âge de 20 ans puis 67,8%, 80,2%, 90,1% aux âges de 35, 45 et 55 ans, respectivement (27).

Les CE sont fréquemment multiples et se présentent sous la forme de cicatrices anormales, de tumeurs ou d'ulcérations chroniques, principalement au niveau des extrémités sur des sites de cicatrisation chronique (5,38-41). Le retard de diagnostic est souvent conséquent et influe sur le pronostic. Malgré le fait que les CE soient généralement bien différenciés, le pronostic est souvent mauvais avec un fort taux de récurrences, une invasion locale rapide et le développement de métastases à distance (37,39,40).

La pathogenèse du développement de ces CE n'est pas bien établie. L'hypothèse actuelle d'initiation cancéreuse et de progression tumorale suggère que la cicatrisation continue des plaies sur une longue période augmente le risque de développer des CE, notamment chez les

patients atteints d'EBDR-sev gen (5,38).

Le traitement des CE est principalement chirurgical, parfois mutilant. La radiothérapie peut être réalisée en complément en cas d'adénopathies, avec un effet bénéfique sur celles-ci mais pas sur la tumeur (42). D'autre part, la chimiothérapie est peu efficace en cas de dissémination métastatique et a été tentée seulement chez un faible nombre de patients (37).

Une surveillance dermatologique régulière, ainsi qu'une analyse histologique au moindre doute, est donc indispensable afin de dépister précocement la survenue de CE (37,39,40).

### **5.1.2 Surinfections cutanées**

L'infection et la colonisation critique sont des facteurs majeurs de retard de cicatrisation et doivent être pris en charge de façon adapté. La colonisation critique est liée à la multiplication des germes en surface car les conditions de culture sont devenues favorables grâce à un suintement. Une véritable surinfection locale se manifeste par des signes inflammatoires locaux, liés à la destruction tissulaire par les bactéries et les réactions inflammatoires qu'elles provoquent.

Les germes principalement responsables de ces surinfections sont les cocci gram positif, avec le staphylocoque aureus en premier lieu, suivi par le streptocoque  $\beta$  hémolytique. Les surinfections liées aux bacilles gram négatif sont plus rares.

Les surinfections cutanées localisées doivent être traitées par des pommades antibiotiques (acide fusidique, mupirocine), adaptés éventuellement à l'antibiogramme, avec réfection quotidienne des pansements. Une alternance des pommades est préconisée afin d'éviter la survenue de résistances bactériennes.

Une franche surinfection bactérienne, avec une atteinte étendue, des signes régionaux (adénopathies) ou des signes généraux (fièvre, frissons) nécessite le recours à une antibiothérapie par voie générale dirigée contre les cocci gram positif (43).

Un contrôle rigoureux et précoce de ces surinfections cutanées est fondamental afin de prévenir la survenue d'une amylose AA, compliquant le syndrome inflammatoire chronique (44-46).

### **5.1.3 Cicatrisation dystrophique et rétractions**

Dans les formes sévères d'EBDR, la cicatrisation dystrophique des lésions bulleuses entraîne la formation de pseudo-syndactylies (24,47). L'atteinte débute par la formation de synéchies entre les portions proximales d'un ou plusieurs doigts, évoluant ensuite vers une fusion progressive et des rétractions des doigts en griffe. Avec le temps, la cicatrisation excessive aboutit à des déformations des mains en « moufle ». A l'intérieur de celle-ci, les doigts individuels gardent au départ une certaine mobilité puis des contractions en flexions sévères surviennent au niveau des doigts, avec perte de leur mobilité indépendante. Le pouce est habituellement contracté en adduction et en flexion (24,47). De plus, du fait de la diminution des mouvements des mains, les muscles digitaux s'atrophient et l'os se résorbe, au moins partiellement.

Ces déformations surviennent dans quasiment toutes les formes d'EBDR-sev gen et dans 45 à 55% des autres formes d'EBDR, bien que survenant alors à un âge plus tardif (8,24,29).

Par contre, celles-ci sont très rares dans les EBDD. En effet, ce risque cumulatif atteint un taux maximum de seulement 3% à l'âge de 40 ans d'après l'étude réalisée par Fine (24).

Par ailleurs, la survenue de contractures musculo-squelettiques dans d'autres sites anatomiques (coudes, genoux...) est fréquente chez les patients atteints d'EBDR, notamment dans les formes sévères et peut conduire à une perte de la marche et de l'autonomie. Ainsi, une surveillance précoce de ces complications est nécessaire car celles-ci peuvent survenir tôt dans la vie.

Les contractures et synéchies des doigts peuvent bénéficier d'une libération chirurgicale en milieu spécialisé, nécessitant des greffes de peau (47). Une chirurgie parfois trop précoce des pseudo-syndactylies peut être délétère car celle-ci risque d'aggraver les synéchies lors de la cicatrisation. Il a été montré sur une étude de 45 patients avec 122 chirurgies de la main que l'extension des doigts était significativement améliorée par la chirurgie, avec un déficit pré-opératoire moyen d'extension de 139°, passant à 60° à 1 an en post-opératoire et 84° à 4 ans. Les pseudo-syndactylies étaient également significativement améliorées, avec 64,3% des patients atteints en pré-opératoire, 13,3% à 1 ans et 37% à 4 ans (47). Le bénéfice de la chirurgie est néanmoins seulement temporaire, avec nécessité de traitements chirurgicaux itératifs afin de préserver une fonction manuelle utile (24,47). Les contractures et les pseudo-syndactylies peuvent également toucher les pieds, mais une correction chirurgicale n'est en

général pas recommandée du fait de l'absence fréquente de retentissement sur la marche.

Ces complications seront peut-être moins fréquentes à l'avenir grâce à une prise en charge mieux codifiée et précoce, avec notamment la réalisation régulière de séances de kinésithérapie et de physiothérapie (24).

## **5.2 Complications extra-cutanées**

### ***5.2.1 Complications digestives***

#### ***5.2.1.1 Sténoses œsophagiennes***

Les EBD peuvent se compliquer de sténoses œsophagiennes, surtout dans les formes récessives, de développement insidieux et pouvant aboutir à une obstruction complète.

Dans l'étude réalisée par Fine sur 246 patients atteints d'EB, une dysphagie était observée chez 2%, 15%, 27 % et 54% des patients ayant respectivement une EBS, EBJ, EBDD et EBDR (48). Par ailleurs, le risque cumulatif de sténoses œsophagiennes à l'âge de 20 ans était de 2,3%, 85%, 48% chez les patients atteints respectivement d'EBDD, d'EBDR-sev gen et d'EBDR-O. Parmi les EBDR, les formes sévères généralisées sont le plus à risque, avec plus de la moitié des enfants affectés à l'âge de 10 ans (48).

Le début moyen des symptômes chez tous les patients regroupés était de 17 ans (4-47 ans). Les sténoses œsophagiennes peuvent survenir tôt dans l'enfance (48). En effet, dans l'étude réalisé par Fine, 7% des patients ayant une EBDR-sev gen développèrent cette complication à l'âge de 1 ans (48).

Les sténoses œsophagiennes, causées par la formation de bulles œsophagiennes répétées, concernent plus volontiers le tiers supérieur de l'œsophage, suivi par le tiers moyen puis par le tiers inférieur (48). La longueur des sténoses peut varier de 2 mm jusqu'à 15 cm (48).

Elles peuvent se compliquer de pneumopathie d'inhalation et d'occlusion complète de la lumière œsophagienne par un bolus alimentaire au niveau de la sténose. Il ne semble pas y avoir de risque augmenté de carcinome œsophagien.

Les sténoses œsophagiennes doivent être suspectées cliniquement devant une dysphagie ou une hypersalivation, notamment au réveil. Dans la plupart des séries, la fréquence de la

dysphagie est plus élevée que celle des sténoses œsophagiennes, s'expliquant par le fait que les sténoses surviennent seulement après des lésions répétées de l'œsophage (48).

Le transit œso-gastro-duodéal avec coupes cervicales précise alors le site, le nombre et la longueur de la (des) sténose(s). La fibroscopie œsophagienne est déconseillée, du fait des traumatismes qu'elle induit sur les muqueuses. Devant des symptômes d'obstruction sévère, il est parfois difficile de faire la part des choses entre des bulles œsophagiennes, un spasme ou une sténose.

Une surveillance précoce d'éventuels symptômes de sténose œsophagienne est requise, afin de permettre une intervention appropriée et limiter le retentissement nutritionnel.

Le traitement des sténoses œsophagiennes repose principalement sur la dilatation au ballonnet guidé par endoscopie, avec une bonne tolérance mais une efficacité le plus souvent incomplète (48,49). Elle peut néanmoins permettre une reprise d'alimentation orale, en général temporaire. Les traitements doivent donc être souvent répétés. Dans le cas de sténoses sévères ne pouvant pas être traitées par une dilatation, une excision chirurgicale de la sténose suivie d'anastomose voire d'interposition d'un segment colique est possible (48). Par ailleurs, les spasmes œsophagiens, accompagnant souvent une obstruction aiguë, peuvent parfois être traités par des inhibiteurs calciques.

### **5.2.1.2 Autres complications œsophagiennes**

D'autres complications œsophagiennes ont été rapportées: hernies hiatales, reflux gastro-œsophagien, œsophagite, atonie œsophagienne, pseudo-diverticules intramuraux et diminution du péristaltisme (48). Le reflux gastro-œsophagien est rare et ne joue pas un rôle significatif dans la formation des sténoses œsophagiennes, celles-ci étant surtout localisées au niveau des 2/3 supérieurs.

### **5.2.1.3 Dénutrition**

Une dénutrition protéino-énergétique est fréquemment rencontrée chez les patients atteints d'EBDR-sev gen, de cause multifactorielle (48,50) : pertes cutanées accrues, pertes protéiques liées au syndrome inflammatoire chronique suite aux infections cutanées répétées, besoins métaboliques accrues, carences alimentaires résultant d'une atteinte œsophagienne ou buccale (érosions muqueuses, trouble de la mastication ou de la déglutition), possible diminution de

l'absorption des vitamines liposolubles lorsqu'une huile minérale est utilisée en routine.

Les déficiences en vitamines et oligoéléments sont fréquentes et multiples, principalement dans les formes sévères d'EBDR, touchant notamment la 25(OH)D3, la vitamine B6, PP, C, ainsi que le zinc et le sélénium (48,50,51). La recherche d'une carence en zinc est importante car celle-ci peut retarder la cicatrisation. Les carences en sélénium, vitamine B1 ou en carnitine totale sont moins communes mais sont importantes à dépister du fait du risque de cardiopathies dilatées sévères, pouvant être fatales (51). Les déficits vitaminiques peuvent persister malgré la pose d'une gastrostomie permettant une meilleure croissance.

Ces carences protéino-énergétiques et vitaminiques entraînent un important retard de croissance staturo-pondéral et parfois pubertaire (48,51,52). La cicatrisation des plaies est également freinée et la résistance contre les infections bactériennes secondaires diminue.

Une évaluation nutritionnelle régulière et une surveillance de la courbe staturo-pondérale est donc fondamentale dans la prise en charge des patients atteints d'EBDR. Un régime diététique adapté riche en protéines, en fer et en zinc est instauré avec l'aide d'un diététicien (50,51,53). Les aliments à haute densité énergétique sont à privilégier, ainsi que l'utilisation de graisses (margarine, huile végétale...). Des suppléments alimentaires hyperprotidiques, ferriques, vitaminiques et en oligoéléments sont souvent nécessaires. Toutefois, cette supplémentation nutritionnelle n'est souvent que partiellement efficace pour maintenir une bonne croissance (53). En cas de maladie plus sévère avec atteinte de la cavité buccale ou présence d'une sténose œsophagienne, la texture et la consistance des aliments doivent être adaptés, avec notamment des aliments mixés.

En cas de dénutrition plus sévère ou de difficulté à l'alimentation orale, une pose de gastrostomie peut être envisagée, permettant un complément d'alimentation le plus souvent nocturne (49,54). Cette intervention doit s'envisager précocement, avant l'installation d'un retard de croissance et avant la puberté. En effet, plus une nutrition adéquate est initiée tôt, plus le déficit nutritionnel sera facilement réversible (50,54). Par ailleurs, l'utilisation de la nutrition parentérale est plus rare.

#### **5.2.1.4 Constipation**

Une constipation chronique est très fréquente dans les EB, retrouvée chez 67%, 13%, 9% et 3% des patients atteints respectivement d'une EBDR, EBDD, EBJ, EBS selon le registre

national des EB (48). Celle-ci est d'origine multifactorielle: rétention de fèces liée à des fissures ou érosions anales douloureuses, difficultés à la défécation du fait d'une sténose anale, apports liquidiens pauvres, régime peu fourni en fibres du fait de problèmes de mastication et de déglutition, pertes insensibles de fluides à travers les lésions cutanées, manque d'exercice physique (48).

Un régime riche en fibres est essentiel à la prise en charge de la constipation. Des laxatifs osmotiques (lactulose) et stimulants, ainsi que des agents ramolisseurs de selles sont fréquemment utilisés. D'autre part, en cas de rétention de fèces liée à des douleurs exonératoires, des suppositoires de glycérine peuvent être utiles, en conjonction aux topiques anesthésiques. La survenue d'un fécalome nécessite parfois son extraction sous anesthésie générale.

### **5.2.2 Anémie**

Une anémie est très fréquente dans les formes les plus sévères d'EBDR. Celle-ci est souvent mixte, liée au syndrome inflammatoire chronique et à une carence martiale. Néanmoins, malgré une supplémentation martiale, les stocks martiaux restent généralement bas avec une ferritinémie basse. En cas de syndrome inflammatoire chronique lié à des lésions cutanées étendues, la ferritinémie ne reflète pas bien la nécessité de supplémentation ferrique. Le taux de fer sérique et le dosage du récepteur soluble de la transferrine peuvent alors être de meilleurs indicateurs chez ces patients.

Sur le plan thérapeutique, une supplémentation martiale par voie orale est par conséquent très fréquemment instaurée. En cas de nécessité, des perfusions de VENOFER peuvent être réalisées de façon itérative, avec une bonne réponse et l'absence d'effets secondaires sérieux (55). Par ailleurs, une transfusion est parfois nécessaire, notamment lorsque le taux d'hémoglobine chute en dessous de 7 g ou en cas de signes de mauvaise tolérance (dyspnée, asthénie importante).

### **5.2.3 Amylose AA**

Le syndrome inflammatoire chronique secondaire aux infections cutanées répétées expose au risque de développement d'une amylose AA, pouvant menacer le pronostic vital en cas de néphropathie amylosique du fait d'une progression rapide vers une insuffisance rénale

terminale (56,57). Elle est la première cause d'insuffisance rénale chronique chez les patients atteints d'EBDR. Un syndrome néphrotique est fréquemment constaté dans ces néphropathies amyloïdiques (41). D'autres localisations amyloïdes ont été décrites dans les EBDR-sev gen : foie, rate, tractus gastro-intestinal, poumon, ovaire, rate, surrénale (41,56,57). L'amylose AA rénale doit donc être régulièrement recherchée par un dosage de la créatinine, de la protéinurie des 24 h et une échographie hépato-rénale (hépatomégalie, gros reins).

#### **5.2.4 Complications génito-urinaires**

La fréquence des complications génito-urinaires est de 31,1% pour les EBDR et 19,5% pour les EBDD d'après l'étude réalisée par Fine (11). Parmi les EBDR, ces complications étaient observées dans 45,6% des EBDR-sev gen, 35,3% des formes inversées et 23,3% des formes EBDR-O.

Des bulles et des érosions peuvent survenir au niveau de l'orifice urétral, entraînant une dysurie et parfois une rétention aigüe d'urine. Si les bulles urétrales surviennent de façon répétées, la cicatrisation chronique conduira à une sténose urétrale, présente chez 3,35% des patients atteints d'EBDR d'après l'étude réalisée par Fine (11). Celles-ci peuvent être traitées par méatotomie avec dilations périodiques urétrales, afin d'éviter un retentissement sur le haut appareil urinaire.

D'autres complications génito-urinaires plus inhabituelles sont décrites comme un phimosis acquis, une hypertrophie vésicale, une hydronéphrose secondaire aux sténoses urétrales ou uretérales, ou des infections urinaires, surtout dans les formes inversées (11). Au final, une évaluation urologique doit être réalisée précocement devant des symptômes évocateurs, en raison du risque d'atteinte rénale secondaire (11).

#### **5.2.5 Complications néphrologiques**

Des complications rénales peuvent survenir dans l'évolution d'une EBDR, avec risque d'amylose AA, de glomérulonéphrite à IgA ou de glomérulonéphrite post-infectieuse, pouvant conduire à une insuffisance rénale chronique.

Ainsi, six cas de glomérulonéphrite à IgA ont été décrits chez des patients atteints d'EBDR, confirmés à l'histologie dans cinq cas, et ayant nécessité une hémodialyse dans trois cas (44-46). La glomérulonéphrite à IgA doit donc être dépistée systématiquement, au même titre que

l'amylose AA et doit être suspectée en cas d'apparition d'une hématurie ou d'une protéinurie. La ponction biopsie rénale, réalisable en l'absence de lésions cutanées en regard du site de la biopsie et sous couvert d'une désinfection locale, confirme et précise le diagnostic. L'hypothèse physiopathologique de la survenue d'une glomérulonéphrite à IgA serait que les surinfections cutanées répétées pourraient intervenir en tant que stimulus antigénique. Par ailleurs, des glomérulonéphrites chroniques post-infectieuses, faisant vraisemblablement suite aux surinfections récurrentes de la peau, ont également été décrites.

Les EBDR peuvent se compliquer d'insuffisance rénale: le risque cumulatif de décès d'insuffisance rénale chez un patient atteint d'une EBDR-sev gen est de 12,3 % à l'âge de 35 ans, beaucoup plus rare dans les autres sous-types d'EBDR (11). Une surveillance de la fonction rénale est dès lors préconisée chez ces patients.

### **5.2.6 Complications cardiaques**

Une cardiomyopathie ou une insuffisance cardiaque congestive peut survenir chez les patients atteints d'EBDR, particulièrement dans les formes sévères généralisées où le risque cumulatif est de 4 à 51% à l'âge de 20 ans (26). Dans l'étude réalisée par Fine, 30% des patients atteints d'EBDR-sev gen décédèrent de cardiomyopathie ou d'insuffisance cardiaque congestive, même ceux sans autres facteurs de risque (26). Les complications cardiaques des EBD sont donc relativement fréquentes et peuvent être fatales.

### **5.2.7 Complications osseuses**

Sur le plan osseux, une ostéoporose est fréquemment retrouvée, particulièrement dans les formes sévères d'EBDR (58). L'étiologie est multifactorielle (51): carence en calcium et en vitamine D, manque d'exercice physique et relative immobilité chez certains patients. La déficience en 25(OH)D3 est liée au manque d'exposition solaire (port fréquent de longs habits avec confinement à l'intérieur du fait de leur handicap) et à une carence d'apports liée à la déficience nutritionnelle globale (51). Les déficiences en vitamine B6, B12 et K peuvent également contribuer à l'ostéoporose.

Une surveillance du bilan phospho-calcique et de la vitamine D est par conséquent préconisée, avec réalisation régulière d'une ostéodensitométrie osseuse, notamment au niveau du col fémoral et du rachis. Une supplémentation vitamino-calcique pourra ensuite s'envisager

en cas d'ostéopénie ou d'ostéoporose.

### **5.2.8 Complications dentaires et stomatologiques**

Les complications dentaires surviennent dans tous les types d'EB. Les dents sont structurellement normales, mais les atteintes dentaires secondaires à une mauvaise hygiène buccale sont très fréquentes (caries, maladies parodontales, surinfections), avec risque de destruction dentaire et de perte de la dentition (59). Un accès restreint à la cavité buccale, du fait d'une microstomie et de douleurs liées aux érosions, contribuent à cette hygiène buccale précaire (16,59,60). De plus, les patients souffrant de dysphagie ont souvent un régime riche en hydrate de carbone, pouvant contribuer aux caries (16).

Les soins dentaires sont primordiaux dès la petite enfance et doivent être réalisés sous anesthésie locale par un chirurgien dentiste ou un stomatologue spécialisé, en raison de la microstomie ou de l'ankyloglossie fréquente dans les EBDR. Des implants dentaires sont parfois posés chez l'adulte.

Diverses mesures préventives sont recommandées, comme un brossage efficace des dents, des bains de bouches contenant du fluorure de sodium et de la chlorhexidine aqueuse, et une supplémentation adaptée en fluor (61). Une kinésithérapie est également souvent utile pour maintenir une ouverture de bouche satisfaisante pour l'alimentation et les soins dentaires.

### **5.2.9 Complications ophtalmologiques**

Les complications ophtalmologiques sont fréquentes dans les EBD, principalement dans les formes récessives, et doivent être recherchées par un examen délicat (62-64). Dans la série de Tong portant sur 182 patients atteints d'EB, des complications oculaires étaient notées dans 4% des EBDD et dans 51 % des EBDR (avec un surplus de 14% rapportant des symptômes suggestifs d'érosions récurrentes de cornée mais sans signe à l'examen) (63).

Dans les formes récessives, les complications les plus communes concernent la cornée, avec des kératites ponctuées, des bulles, des déformations cornéennes source d'astigmatisme ou encore des pannus de cornée (62-64). Concernant l'atteinte conjonctivale rencontrée dans environ 10% de cas, elle se traduit généralement par une simple fragilité de la surface muqueuse conjonctivale, parfois par une conjonctivite ou une kérato-conjonctivite (62). Les érosions conjonctivales sont à appréhender en raison du risque d'adhérence cicatricielle

pouvant conduire à un symblépharon (62). L'atteinte des paupières est également fréquente, avec des vésicules, des érosions, des cicatrices, un ectropion, une blépharite ou une alopécie ciliaire.

Les complications ophtalmologiques sont beaucoup plus rares dans les EBDD, représentées principalement par la présence de bulles conjonctivales ou d'érosions de cornée, avec cicatrices cornéennes exceptionnelles (63,64).

Un suivi ophtalmologique régulier est nécessaire, du fait du risque d'atteinte cornéenne, de pannus conjonctivaux, et d'altération de la vision. Les soins d'hygiène oculaire sont très importants, avec instillations de sérum physiologique et de produits de substitutions (larmes artificielles, gels lubrifiants) pour palier à l'insuffisance d'humidification (62,63). L'application de pommades et collyres cicatrisants est également utile afin de prévenir les ulcères et les érosions de cornée. La cicatrisation de bulles touchant les paupières peut entraîner une fermeture inadéquate des paupières et une perte de leur fonction de protection des yeux. L'ectropion ou les rétractions palpébrales pourront nécessiter une intervention chirurgicale (62).

#### **5.2.10 Décès prématuré**

Les EBD peuvent engager le pronostic vital dans les formes récessives sévères généralisées par les complications cutanées (surinfections avec sepsis sévère, carcinome épidermoïde métastatique) et extracutanées (dénutrition majeure, insuffisance rénale chronique secondaire à une amylose AA ou une glomérulonéphrite post-infectieuse) (65). Le carcinome épidermoïde cutané représente la cause la plus commune de décès chez les patients atteints d'une EBDR, lié à une progression métastatique survenant en général dans les 5 ans suivant le diagnostic initial.

Le risque cumulatif de décès dans les EBDR sévères généralisées atteint 8% à l'âge de 15 ans d'après l'étude réalisée par Fine sur les données du registre national des EB (65). Les EBDD sont quant à elles de pronostic beaucoup moins sévère que les EBDR, avec absence de décès prématuré dans les 15 premières années de vie dans l'étude réalisée par Fine (65).

## **6. Diagnostic différentiel d'éruption bulleuse du nouveau-né**

Une éruption bulleuse du nouveau né est une urgence potentielle et nécessite tout d'abord

d'évaluer l'étendue de l'atteinte (altération de la barrière cutanée) et de rechercher une atteinte muqueuse et des signes généraux (altération de l'état général, fièvre) (66).

Ensuite, l'enquête étiologique débute par un interrogatoire, avec recherche d'antécédents familiaux similaires, de prises médicamenteuses par la mère ou l'enfant, d'un contexte infectieux chez la mère ou dans l'entourage proche, de symptômes associés (66).

Tout d'abord, des bulles de succion néonatales seront évoquées, ainsi qu'un contexte iatrogène éliminé. Très peu de cas de toxidermie bulleuse ont été rapportés chez le nouveau-né. Une brûlure physique après transillumination ou mise en place d'électrodes est à rechercher.

Dans les premiers mois de la vie, l'urgence est d'éliminer une pathologie infectieuse. Une surveillance en milieu hospitalier est donc souvent préconisée (66). Au cours de l'impétigo bulleux, les bulles à parois fines et fragiles siègent avec prédilection au niveau périnéal, péri-ombilical, et des plis du cou, avec une évolution croûteuse. L'épidermolyse staphylococcique aiguë, causée par des toxines staphylococciques diffusant par voie sanguine à partir d'un foyer infectieux, débute par une éruption scarlatiniforme suivie de décollements cutanés superficiels avec signe de Nikolski, dans un contexte fébrile. Un herpès néonatal doit être évoqué devant des lésions vésiculeuses en bouquet localisées ou des lésions bulleuses plus étendues voire généralisées, avec réalisation d'un prélèvement virologique et traitement par aciclovir au moindre doute. La syphilis congénitale peut être évoquée devant des bulles de localisation palmoplantaire. Une sérologie devra être réalisée au moindre doute.

Sur le plan auto-immun, une pemphigoïde gestationis néonatale, liée au passage transplacentaire des anticorps, sera évoquée devant la notion de pemphigoïde gestationis maternelle. De même, des cas de pemphigus néonatal ont été décrits chez des nourrissons dont la mère avait un pemphigus connu mais parfois en rémission.

D'autres génodermatoses peuvent se manifester par la présence de bulles néonatales (43). L'incontinentia pigmenti touche généralement un nouveau-né de sexe féminin, avec des lésions à disposition linéaire et une hyperéosinophilie sanguine fréquente. L'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse se manifeste par une érythrodermie, avec de larges bulles et d'importants décollements. La poïkilodermie de Kindler est rare et se manifeste par des bulles aux extrémités, avec une photosensibilité et une évolution vers une poïkilodermie.

Enfin, certaines dermatoses inflammatoires peuvent prendre un caractère bulleux, comme les

mastocytoses ou les xanthogranulomes juvéniles. La présence de signes digestifs, notamment une diarrhée intermittente, associés à des lésions vésiculobulleuses des régions péri-orificiels fera évoquer une acrodermatite entéropathique et réaliser un dosage de zinc. Une porphyrie érythropoïétique congénitale sera quant à elle évoquée devant l'association de bulles néonatales à une photosensibilité, parfois révélée par une photothérapie.

Enfin, les éléments en faveur d'une EB doivent être recherchés, même si aucun signe n'est spécifique : présence d'antécédents familiaux, fragilité cutanée, syndrome de Bart (aplasie cutanée à la naissance), atteinte muqueuse, chute des ongles.

## **7. Génétique**

### **7.1 Gène COL7A1**

Le gène COL7A1, codant pour le collagène VII, a été localisé sur le chromosome 3 en 1991, au niveau du locus 3p21.1 (3). L'année suivante, des études de liaison effectuées par deux équipes chez des familles atteintes d'EBDD puis d'EBDR ont permis d'identifier le gène du collagène VII comme étant le gène candidat des EBD (67,68). Celui-ci est un des plus grands gènes, occupant environ 32 kb du génome humain et constitué de 118 exons. Il donne lieu à un transcrit d'ARNm d'environ 9,2 kb, codant pour une chaîne pro- $\alpha$ 1 (VII) de procollagène de 2944 amino-acides (2,3,9).

### **7.2 Synthèse du collagène VII**

Le collagène VII est exprimé dans les épithéliums stratifiés, notamment la peau, les muqueuses et la cornée. Il est le principal composant des fibrilles d'ancrage du derme superficiel (2,69). Sa synthèse in vivo est effectuée principalement par les kératinocytes épidermiques, bien que les fibroblastes dermiques soient également capables d'exprimer ce gène (1). La traduction aboutit tout d'abord au procollagène pro- $\alpha$ 1 (VII), polypeptide organisé en de multiples domaines.

#### **7.2.1 Structure et organisation en domaines du polypeptide de procollagène pro- $\alpha$ 1 (VII)**

Le procollagène pro- $\alpha$ 1 (VII) est un polypeptide mature de 350-kDa, constitué (i) d'une triple

hélice centrale collagénique de 145 Kda, encadrée par (ii) un large domaine globulaire non collagène amino-terminal de 133 Kda contenant 439 amino-acides (domaine NC1) et (iii) un petit domaine globulaire non collagène carboxy-terminal d'environ 18 Kda contenant 186 amino-acides (domaine NC2) (2,3,69,70,Figure 20).

(ii) Le domaine NC1 s'étend de l'exon 1 à l'exon 28 (amino-acides 1-1253) (9). Il est constitué de multiples sous parties présentant des homologies avec des protéines d'adhésion, pouvant jouer un rôle dans l'attachement du domaine NC1 à la lamina densa et au derme papillaire (9,13,Figure 20) :

- dans sa partie amino-terminale, un segment nommé « cartilage matrix protein » (CMP), présentant 40% d'homologie avec des protéines de la matrice cartilagineuse,
- puis 9 domaines consécutifs possédant une homologie avec la fibronectine de type III («Fibronectin-III like domain») (2,9,13),
- puis un segment présentant une homologie avec le domaine A du facteur von-Willebrand («von-Willebrand facteur 1 domain»),
- enfin, une région riche en cystéine et en proline (9,13).

(iii) Le domaine NC2 s'étend de l'exon 112 à l'exon 118 (amino-acides 2784-2944) (9). Il contient des cystéines impliquées dans la formation de ponts disulfures entre les homotrimères de collagène VII (13,71). Le domaine NC2 possède un segment ayant des homologies avec l'inhibiteur de protéase Kunitz (« Kunitz-type proteinase inhibitor motif »), mais sa fonctionnalité n'a pas été établie à ce jour (13,72,73,Figure 20).

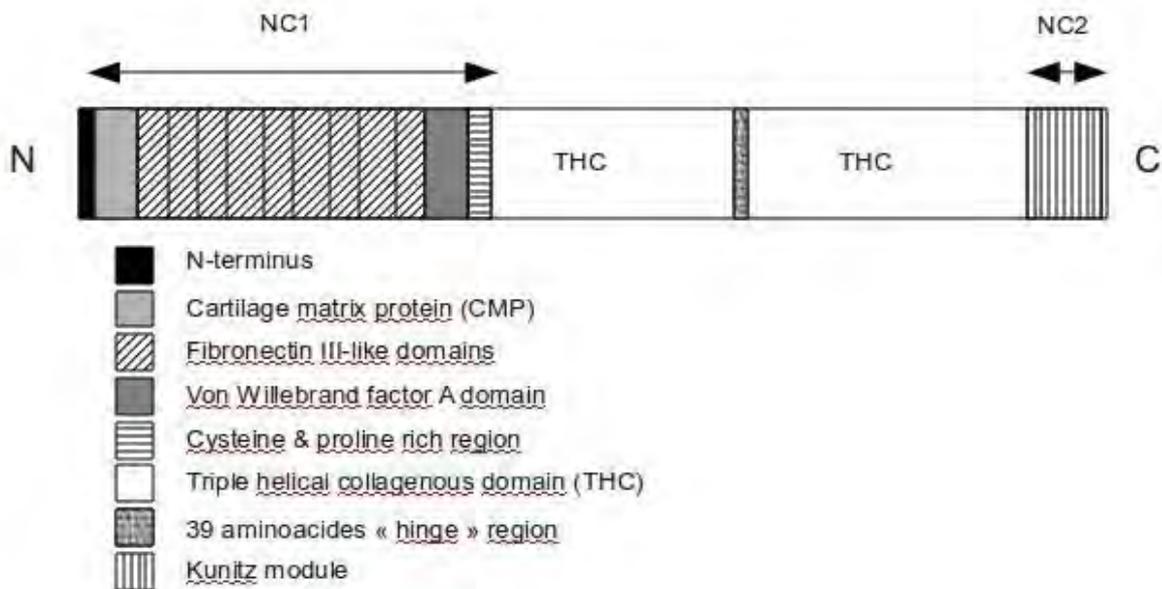


Figure 20: Représentation schématique de l'organisation en domaine du collagène VII (4).

### 7.2.2 Étapes de la synthèse du collagène VII

Trois molécules de procollagène pro- $\alpha$ 1 (VII) s'assemblent en homotrimères pour former le procollagène VII dans le cytoplasme des kératinocytes basaux (74, Figure 21). Ces macromolécules sont excrétées dans le domaine extracellulaire.

Ensuite, la fibrillogénèse passe par la formation de dimères antiparallèles de collagène VII, médié par le domaine NC2 (13,69,73-75). Les dimères antiparallèles se chevauchent à leur extrémité carboxy-terminale et sont stabilisés par la formation de ponts disulfure (9,13,69,70,73, Figure 22, Figure 23). Ceux-ci se localisent entre la Cys-2634 (située dans la région de la triple hélice près de l'extrémité carboxy-terminale) et soit la Cys-2802, soit la Cys-2804, localisées dans le domaine NC2 de la molécule de procollagène VII (70).

Cette formation de ponts disulfure est initiée par le clivage enzymatique d'une partie du domaine NC2 par la « procollagen C-proteinase » (PCP) (13,70,73,76, Figure 23). Le site physiologique de clivage pour convertir le procollagène VII en dimères de collagène VII est probablement situé dans un segment de 57 amino-acides entre les résidus 2780 et 2837 du procollagène VII (73). Par ailleurs, la liaison entre le domaine NC2 et le domaine collagène

de la triple hélice est également dépendante d'une interaction électrostatique (70,77).

Les dimères de collagène VII s'agrègent ensuite latéralement en polymères pour former des fibrilles d'ancrage, mesurant 800 nm de longueur.

Le collagène VII des fibrilles d'ancrage se lie par ses extrémités carboxy-terminales à la laminine 5 de la lamina densa et aux plaques d'ancrage du derme papillaire, formant ainsi des boucles semi-circulaires qui assurent la cohésion dermo-épidermique (2,78,79). Les fibrilles d'ancrage peuvent également adopter une structure en « U », leurs 2 extrémités étant insérées dans la lamina densa (2,5,69).

Le domaine NC1 du collagène VII interagit avec de multiples composants de la matrice extracellulaire, comme la fibronectine, la laminine 5, le collagène de type I et IV (75,80,81). Dans ce domaine NC1, le « von Willebrand factor A -like motif » est essentiel pour ces interactions, qui participent à la stabilisation de la jonction dermo-épidermique.

Il est possible que d'autres composants mineurs (autres que le collagène VII) contribuent à la structure et à la stabilité des fibrilles d'ancrage (5).

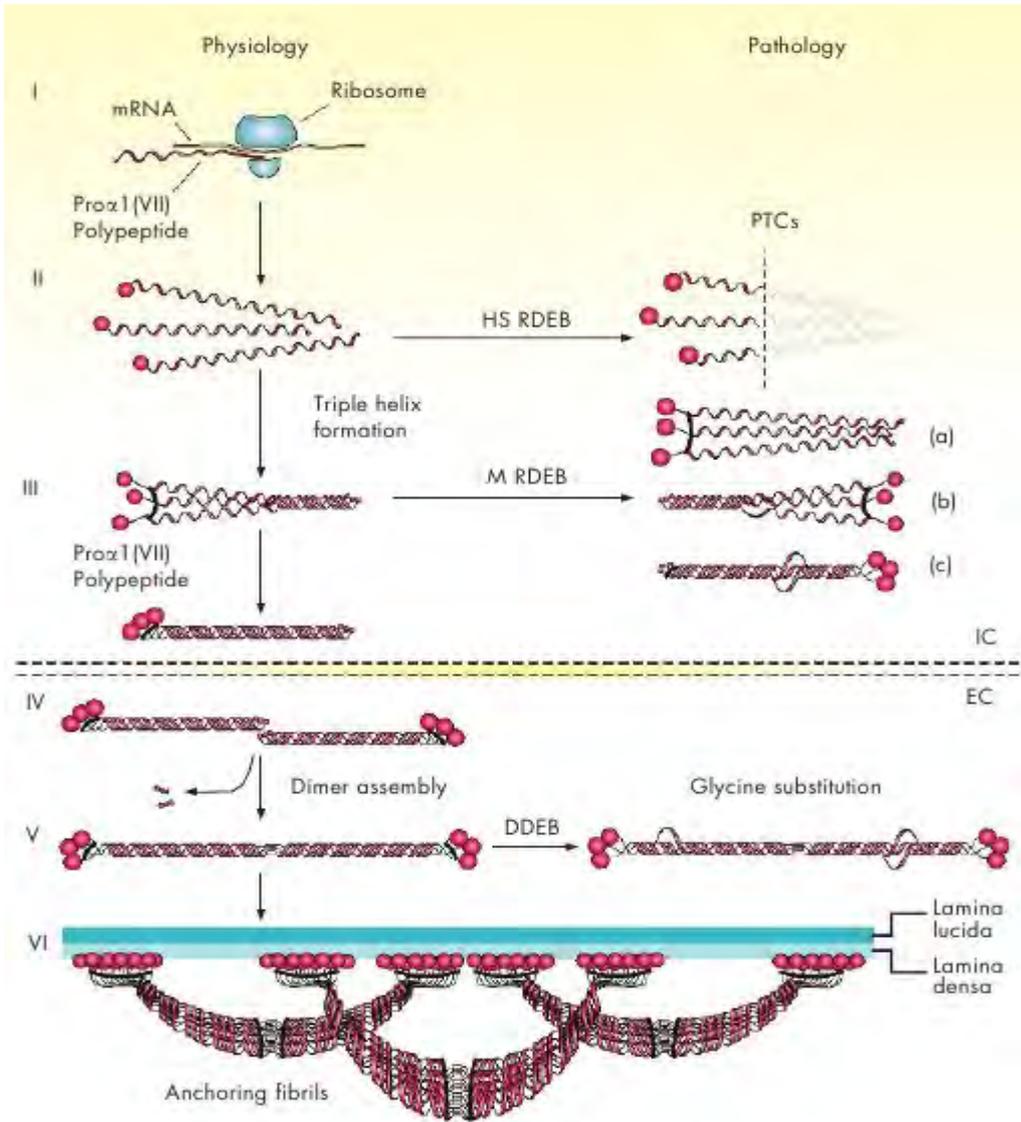


Figure 21: Étapes de la synthèse du collagène VII (1).

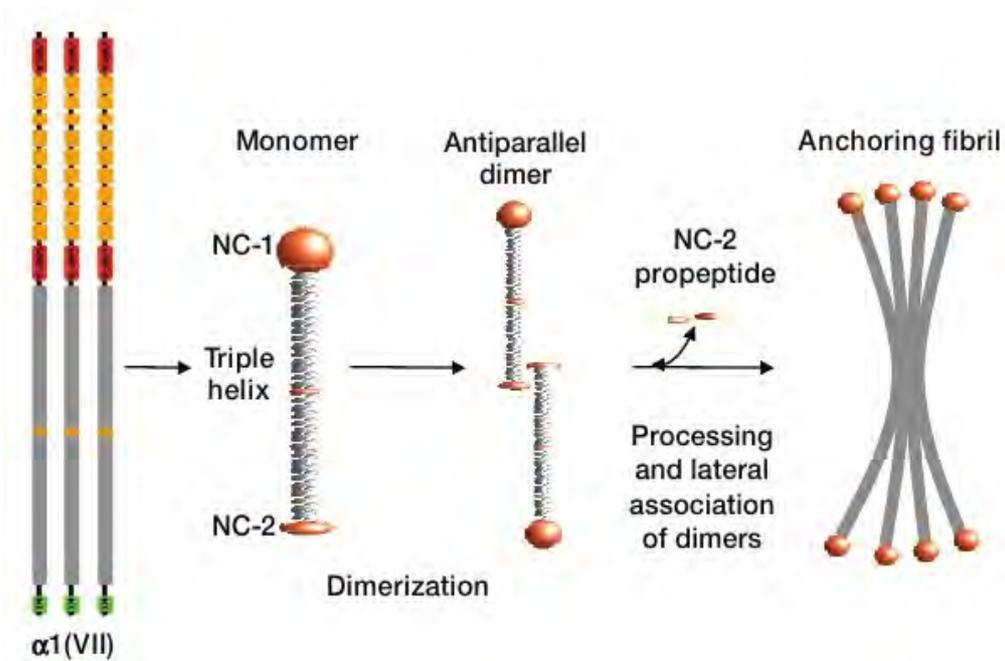


Figure 22: Représentation schématique de la polymérisation des fibrilles d'ancrage. Le monomère de procollagène VII consiste en trois chaînes polypeptides  $\alpha 1$  réunies en une triple hélice. Deux monomères forment ensuite un dimère anti-parallèle, où les propeptides NC2 sont excisés par une enzyme protéolytique. Finalement, les dimères matures s'agrègent latéralement en fibrilles d'ancrage (127).

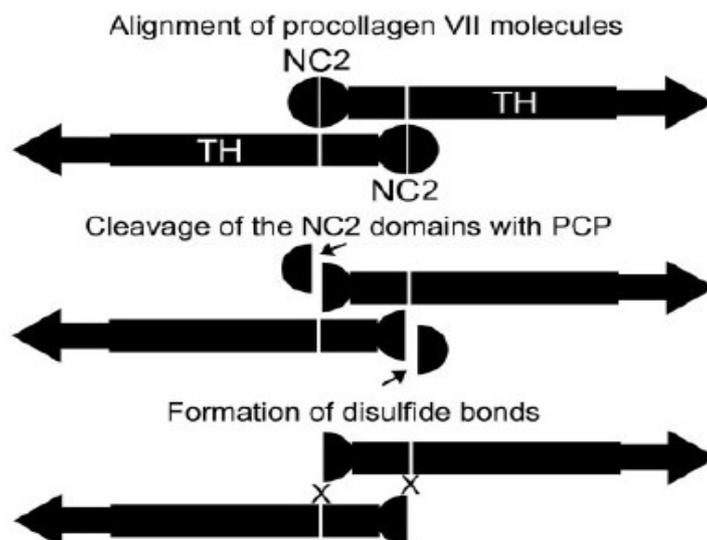


Figure 23: Représentation schématique des mécanismes conduisant à la formation de dimères anti-parallèles de procollagèneVII-procollagèneVII. NC2, extrémité carboxy-terminale du procollagène VII; TH, triple hélice collagénique du procollagène VII; X indique les ponts disulfures. Les lignes blanches indiquent approximativement la position des résidus cystéines intervenants dans la formation des ponts disulfures (70).

### 7.3 Mutations

La première mutation dans le gène COL7A1 a été décrite en 1993. À ce jour, plus de 450 mutations du gène COL7A1 ont été identifiées dans différentes formes d'EBD, dans les domaines collagène et non collagène du collagène VII. Toutefois, le taux de détection de nouvelles mutations est encore élevé (13,14,29,33,34,82). Les mutations sont localisées sur toute la longueur de la séquence codante du gène (1). Leur recherche est un processus long et fastidieux, du fait de la longueur du gène et des mutations qui sont le plus souvent spécifiques des familles (mutations privées) (33,83). Par ailleurs, parallèlement aux mutations pathogènes, des polymorphismes géniques ont été identifiés dans le gène COL7A1 perturbant l'interprétation des variations identifiées dans la séquence ADN (2,33,72).

### **7.3.1 Différents types de mutations rencontrées**

Les mutations du gène COL7A1 peuvent être :

- des insertions ou des délétions de taille variable pouvant modifier le cadre de lecture et entraîner un codon stop prématuré (PTC),
- des substitutions nucléotidiques provoquant soit des mutations non-sens (substitution nucléotidique entraînant le remplacement d'un codon spécifiant un acide aminé par un codon stop), soit des mutations faux-sens (changement d'un nucléotide pour un autre) représentées principalement par les substitutions de glycine,
- des mutations affectant un site d'épissage (1,13,33,34,72,83,84).

### **7.3.2 Mutation entraînant l'apparition d'un codon stop prématuré**

#### **7.3.2.1 Types de mutations engendrant un codon stop prématuré**

La majorité des mutations rencontrées dans les EBDR sont des mutations conduisant à l'apparition de codons stop prématurés.

Ceux-ci peuvent être dus à des mutations non-sens, des petites insertions ou délétions conduisant à un décalage du cadre de lecture, ou des mutations au niveau de sites d'épissage (4,13,33,72,82,83,85,Figure 24,Figure 25).

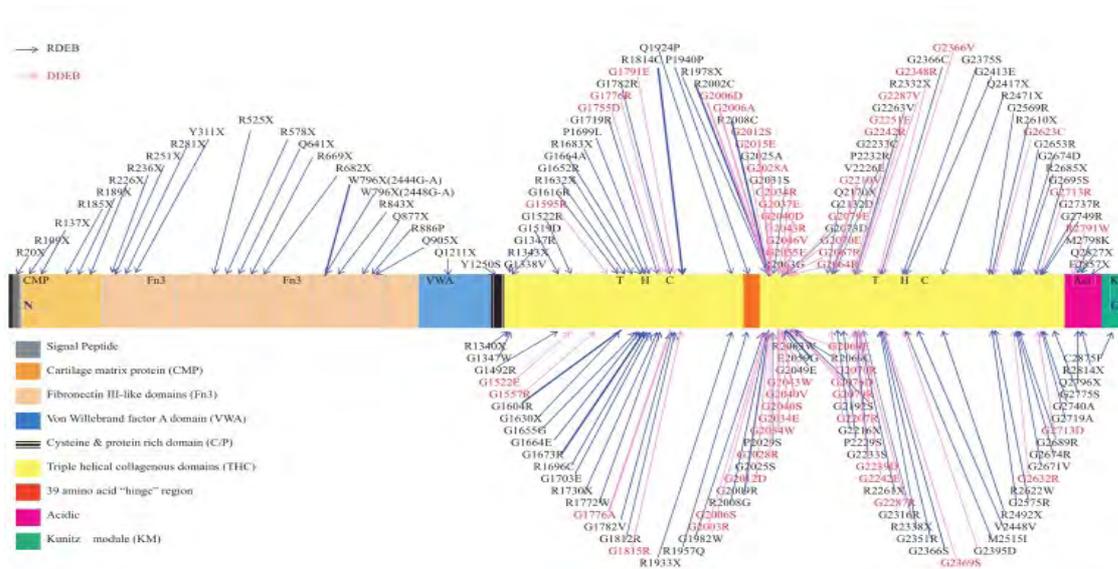


Figure 24: Mutations faux-sens et non-sens chez des patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique. Les formes dominantes sont en rouge et les formes récessives en noir (13).

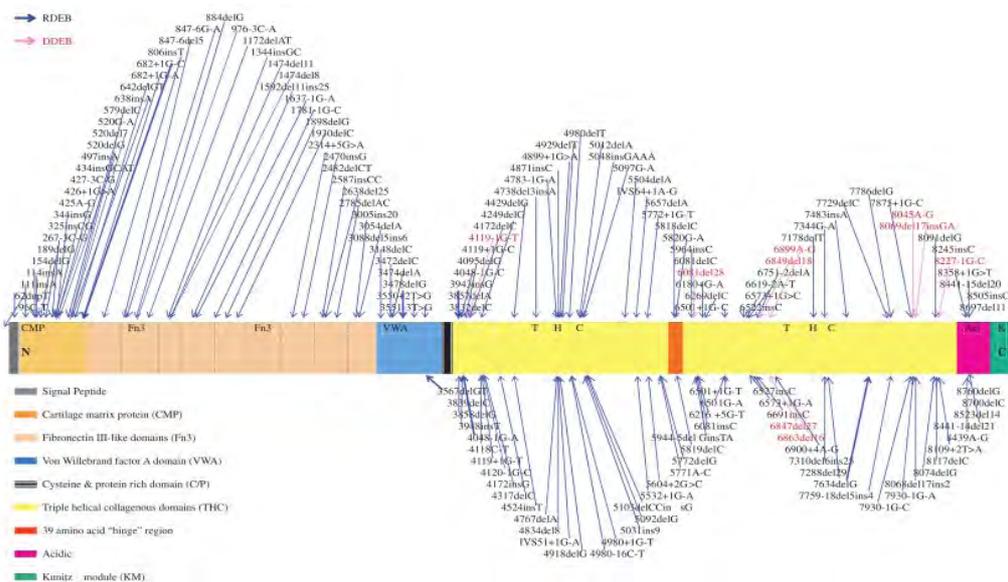


Figure 25: Délétions, insertions et mutations de site d'épissage chez des patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (13).

### **7.3.2.2 Conséquences de mutations entraînant un codon stop prématuré**

Habituellement, l'apparition d'un codon stop prématuré dans la séquence d'ADN a pour conséquence un arrêt de la transcription, avec formation d'un ARNm tronqué, écourtant la protéine. Toutefois, la plupart des ARNm tronqués ne sont pas traduits en protéine car ils sont dégradés prématurément par un ensemble de protéines constituant le mécanisme du « NMD » (non sense-mediated mRNA decay) (86-88). Ce processus de « contrôle qualité » reconnaît les messages imparfaits et accélère leur dégradation, afin de protéger les cellules contre d'éventuels effets délétères de protéines tronquées via un effet de dominance négative.

Chez les patients porteurs de deux mutations PTC, ce mécanisme de « NMD » entraîne une absence ou une diminution marquée de l'ARNm. Ceci conduit à l'absence de formation de collagène VII et donc l'absence de fibrilles d'ancrage (13,72,86,88-91). Parfois de très faibles quantités de monomères sont formés, incapables de s'assembler en fibrilles d'ancrage fonctionnelles.

La survenue d'un codon stop prématuré occasionne plus rarement l'apparition de polypeptides tronqués, notamment en cas d'insuffisance ou de dysfonction de la voie du « NMD » (échappement des ARNm mutants à celle-ci) (86,87). Dans les EBD, ces polypeptides tronqués sont incapables de s'assembler en fibrilles d'ancrage fonctionnelles (13,72,89).

Ces deux mécanismes (accélération de la dégradation des ARNm mutants par le « NMD » et production de polypeptides tronqués) peuvent s'intriquer. Comme la voie du « NMD » n'est pas capable de dégrader à 100% les transcrits porteurs d'une mutation PTC, une petite fraction de ceux-ci sont traduits en polypeptides tronqués, en général très instables et non détectables en immunohistochimie (29,77).

### **7.3.2.3 Mode de transmission des mutations PTC**

Les mutations PTC chez les patients atteints d'EBD sont toujours récessives du fait d'un effet de perte de fonction:

- Les porteurs hétérozygotes sont cliniquement normaux et possèdent environ 50% de la

quantité normale de fibrilles d'ancrage dans la peau (77,92). L'allèle normal synthétise chez ceux-ci assez d'ARNm de collagène VII pour maintenir une quantité suffisante de fibrilles d'ancrage, expliquant l'absence d'atteinte clinique (77,92).

- Les mutations PTC homozygotes (familles apparentées) ou la combinaison de deux mutations PTC sont responsables d'une fragilité cutanée sévère (4,13).

Ceci pourrait avoir des implications en thérapie génique. En effet, un remplacement de 50% ou peut-être moins de fibrilles d'ancrage dans la peau de sujets atteints d'EBDR pourrait suffir à restaurer l'intégrité fonctionnelle de la JDE. Toutefois, le nombre minimum de fibrilles d'ancrage nécessaire pour une adhérence normale n'est actuellement pas connu (92).

#### ***7.3.2.4 Effet positionnel d'une mutation PTC***

Des auteurs japonais ont émis l'hypothèse que la position des mutations PTC pouvait être corrélée à la sévérité clinique (93). Cette équipe a constaté que la combinaison de 2 mutations PTC dans le domaine collagène était responsable d'un phénotype sévère, d'autant plus que les mutations étaient situées en amont. Au contraire, l'association d'une mutation PTC dans le domaine collagène à une mutation située dans le domaine non collagène de l'extrémité carboxy-terminale donnait lieu à un phénotype moins sévère. Ils ont en outre observés que l'effet d'une mutation PTC est peu importante si celle-ci survient en aval du site de clivage du domaine NC2. Ce fait a été également constaté par d'autres équipes (34,77).

Toutefois, certains auteurs ont rapportés des situations contradictoires. En effet, une mutation non-sens située près de l'extrémité 3' du gène (R2814X, remplacement d'une arginine par un codon stop) a été rapportée chez un patient sévèrement atteint, attestant que les mutations PTC survenant en aval du domaine collagène n'occasionnent pas systématiquement un phénotype moins sévère (13,94). Inversement, un cas d'EBDR peu sévère, porteur de 2 mutations PTC dans le domaine collagène (5504delA, 6573+1G>C) a été décrit (95), signalant donc que les mutations dans le domaine collagène ne donnent pas toujours lieu à un phénotype sévère.

#### ***7.3.3 Mutation faux-sens avec substitution de glycine***

De nombreuses mutations de substitutions de glycine ont été identifiées chez des patients atteints d'EBDD et d'EBDR (1,13,19,72,75,Figure26).

### 7.3.3.1 Différents modes de transmission possible

Les mutations de substitutions de glycine dans le domaine collagène sont le plus souvent responsables d'une EBDD par effet de dominance négative (33,34,72,77,96-98). La mutation engendre la formation d'une protéine qui non seulement n'est pas fonctionnelle, mais qui inhibe également la fonction de la protéine produite par l'allèle normal du patient hétérozygote.

Cependant, à l'encontre des autres gènes collagéniques où toutes les mutations de substitutions de glycine dans la triple hélice collagénique entraînent une transmission dominante de la maladie, ceci n'est pas toujours le cas dans les EBD. En effet, des cas d'EBDR de sévérité variable liées à des mutations de substitutions de glycine à l'état homozygote ou hétérozygote composite (association à des mutations non-sens, des délétions ou insertions, ou des mutations de sites d'épissage) ont été relatés (13,34,71,72,96,98-101). Ces mutations sont silencieuses à l'état hétérozygote (porteurs sains).

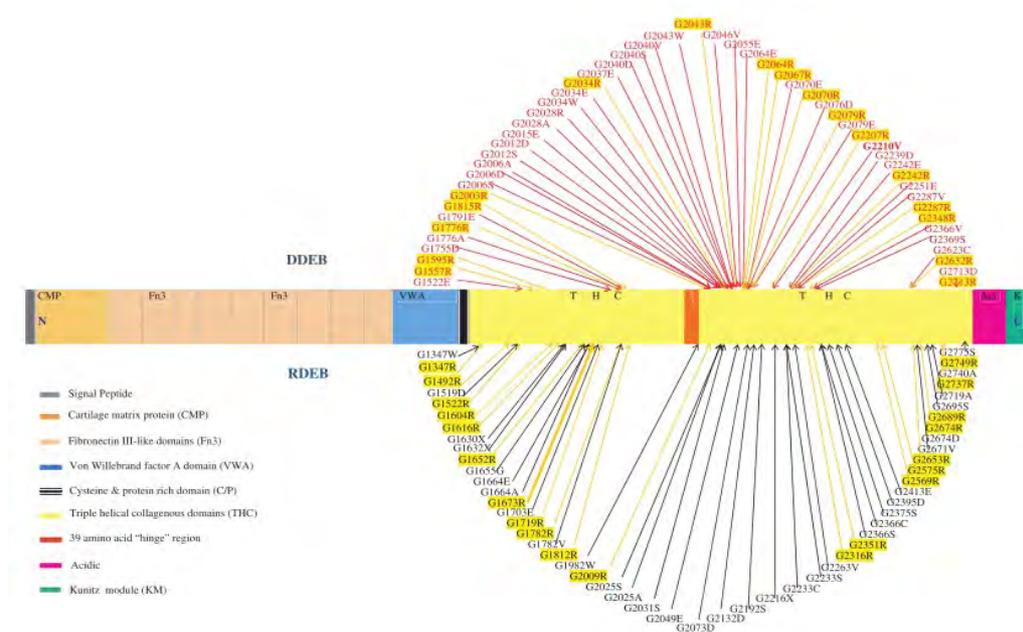


Figure 26: Mutations de substitutions de glycine dans les épidermolyses bulleuses dystrophiques. Les formes dominantes sont représentées au dessus, et les récessives en dessous (13).

### **7.3.3.2 Conséquences des mutations de substitutions de glycine**

#### **7.3.3.2.1 Effet de dominance négative dans les EBDD**

Les mutations de substitutions de glycine conduisent à la formation de chaînes de procollagène pro- $\alpha 1$  (VII) mutées de taille complète. Celles-ci peuvent donc s'assembler en une triple hélice hétérotrimérique avec des chaînes de pro-collagène pro- $\alpha 1$  (VII) normales (1, 102). Du fait que le collagène VII soit un homotrimère constitué de 3 chaînes  $\alpha$  identiques, seulement 1 molécule de procollagène VII sur 8 est constituée de 3 polypeptides pro- $\alpha 1$  normaux (71,72,103). Les autres hétérotrimères peuvent contenir 1, 2 ou 3 chaînes pro- $\alpha 1$  mutantes (103). Ces homo et hétérotrimères de procollagène VII peuvent ensuite former des dimères antiparallèles de collagène VII, puis s'assembler en fibrilles d'ancrage. Parmi celles-ci, seulement 1,6% sont constituées uniquement de polypeptides normaux.

Du fait d'un assemblage défectueux, l'intégrité des fibrilles d'ancrage est compromise (1,72). Celles-ci sont souvent fines, morphologiquement altérées et diminuées en nombre, expliquant la fragilité cutanée. Ces considérations rendent compte de la persistance d'une d'expression du collagène VII en immunohistochimie, quoique diminuée (1,15,72,103).

#### **7.3.3.2.2 Conséquences intracellulaires des mutations de substitutions de glycine**

Les mutations de substitutions de glycine perturbent la formation et la fonction des fibrilles d'ancrage par différents mécanismes (33,72,75,81).

Elles peuvent déformer la conformation tridimensionnelle de la triple hélice, entraînant un repliement anormal de la protéine. Si ces hélices déstabilisées sont incorporées dans la formation des fibrilles d'ancrage, celles-ci deviennent instables, avec une altération de l'adhérence dermo-épidermique (72,75,79,81).

Les mutations de substitutions de glycine occasionnent généralement une accumulation intracellulaire de molécules de procollagène VII muté (75,79,81). Celles-ci sont usuellement dégradées dans le milieu intracellulaire en raison d'une augmentation de leur susceptibilité aux protéinases (75,81,88,103). Ces polypeptides de procollagène VII mutés peuvent en outre être dégradés dans le milieu extracellulaire après avoir été sécrétés (33). Ce mécanisme de «suicide protéique» permet une protection contre l'incorporation de molécules de

procollagène pro- $\alpha$ 1 (VII) anormales en hétérotrimères de procollagène VII, ce qui rendrait les fibrilles d'ancrage structurellement anormales et fonctionnellement inadéquates (71).

Du fait de la dégradation intracellulaire des molécules mutées de procollagène pro- $\alpha$ 1 (VII), la sécrétion de celles-ci dans le milieu extracellulaire est réduite. Ceci explique la pauvreté et l'apparence anormale des fibrilles d'ancrage chez les patients atteints d'une EBDD avec une mutation de substitution de glycine (71,77,103). Le nombre de fibrilles d'ancrage est en effet réduit à 0-30% de la normale chez ceux-ci.

Les mutations de substitutions de glycine situées dans des domaines de liaisons critiques de la triple hélice collagénique peuvent affecter la formation de dimères antiparallèles, retentissant ainsi sur l'assemblage des fibrilles d'ancrage (70).

### ***7.3.3.3 Influence éventuelle de la position des mutations sur le phénotype clinique et le mode de transmission***

La raison pour laquelle certaines mutations de substitution de glycine sont dominantes et d'autres cliniquement silencieuses à l'état hétérozygote reste incertaine. On peut concevoir que la position des substitutions dans le domaine collagène pourrait influencer les caractéristiques de ces mutations au niveau génétique et phénotypique (13,71,96,104,105).

Une concentration importante de mutations faux-sens (surtout des mutations de substitutions de glycine dominantes) a été retrouvée dans la région de l'exon 73-75 (résidus amino-acides 2003-2079, soit 35 triplets de répétition Gly-X-Y), situé juste en aval des 39 amino-acides de la «hinge region» (1,13,75,104). Dans une revue de la littérature où Dang analyse 324 mutations, 10,74% étaient localisées dans l'exon 73, avec 20 mutations dominantes et 15 récessives (13).

Les 35 triplets Gly-X-Y situés dans les exons 73-75 sont des segments hautement conservés dans l'évolution chez les humains, les souris et les hamsters (13). Ainsi, les mutations de substitutions de glycine situées dans ce court segment collagénique sont le plus souvent dominantes (par effet de dominance négative), du fait d'une grande déstabilisation de la triple hélice. Au contraire, les mutations situées dans de longs segments collagéniques ininterrompus ou proches des extrémités amino ou carboxy-terminales sont le plus souvent silencieuses à l'état hétérozygote (13,71,75,104).

#### ***7.3.3.4 Influence du type de mutation sur le phénotype clinique et le mode de transmission***

Les mutations faux-sens avec substitution par différents amino-acides au même codon peuvent avoir une expression phénotypique variable, avec différents modes de transmission possibles (1,106, 107). Ainsi, les mutations R2063G (substitution d'une arginine en glycine) et R2063W (substitution d'une arginine en tryptophane), localisées au niveau de la même arginine, sont associées respectivement à une EBDR inversé et à une EBDR-sev gen. Ceci suggère que la nature de l'acide aminé changé pour une même position peut influencer le phénotype (101).

Les mutations de substitutions situées en position X ou Y dans la triple hélice collagénique (répétition de triplets Gly-X-Y), entraînant une faible déstabilisation de la triple hélice, sont peu fréquentes. Ceci suggère qu'un seuil de déstabilisation de la triple hélice serait requis pour causer un phénotype clinique (107).

#### **7.3.4 Mutations faux-sens autres qu'une substitution de glycine**

Les mutations faux-sens autres que les substitutions de glycine sont rares dans les EBD et impliquent le plus souvent des résidus arginine (1,13,33,81,101). Elles ont été décrites à la fois dans des EBDR et dans des EBDD.

Ces mutations faux-sens affectent peu la stabilité de la triple hélice. Celle-ci peut même ne pas être altérée du tout, comme dans le cas rapporté par Kern chez un patient atteint d'EBDR-O, porteur d'une mutation E2059G à l'état hétérozygote (substitution d'un acide glutamique par une glycine) (33). Chez ce patient, l'immunofluorescence et l'immunoblot du collagène VII mutant indiquait une faible production de collagène VII.

Ces mutations peuvent également être associées à d'autres conséquences, comme une accumulation intracellulaire de procollagène VII (cas de la mutation R2008G ; substitution d'une arginine en valine) (81).

## **7.3.5 Mutation au niveau d'un site d'épissage**

### **7.3.5.1 Épissage**

#### **7.3.5.1.1 Définition**

L'épissage est un processus complexe de suppression de certaines régions de l'ARNm transcrit à partir de l'ADN génomique (pré-ARNm), aboutissant à l'ARNm mature (87,108). Le pré-ARNm est épissé dans le noyau puis l'ARNm mature est exporté vers le cytoplasme pour être ensuite traduit en protéine. Les segments éliminés sont les introns. L'épissage est réalisé par un ensemble de complexes ribonucléoprotéiques, les splicéosomes.

#### **7.3.5.1.2 Mécanismes**

L'épissage nécessite certains sites situés aux jonctions exons/introns, constitués d'une dizaine de paires de bases et appelés séquences consensus (108,Figure27). Au niveau des introns, ces séquences sont « GT » pour le site 5' (site donneur, correspondant aux bases +1 et +2 de l'intron suivant un exon) et « AG » pour le site 3' (site accepteur, correspondant aux dernières bases -1 et -2 de l'intron précédant un exon). Par ailleurs, l'intron possède en plus une séquence interne appelée « boîte de branchement », contenant une adénosine et jouant un rôle central dans le processus d'épissage. D'autres séquences moins consensuelles interviennent également dans l'épissage, comme les ISE (intronic splicing enhancers) et les ESE (exonic splicing enhancers), situés respectivement dans certains introns et exons (108).

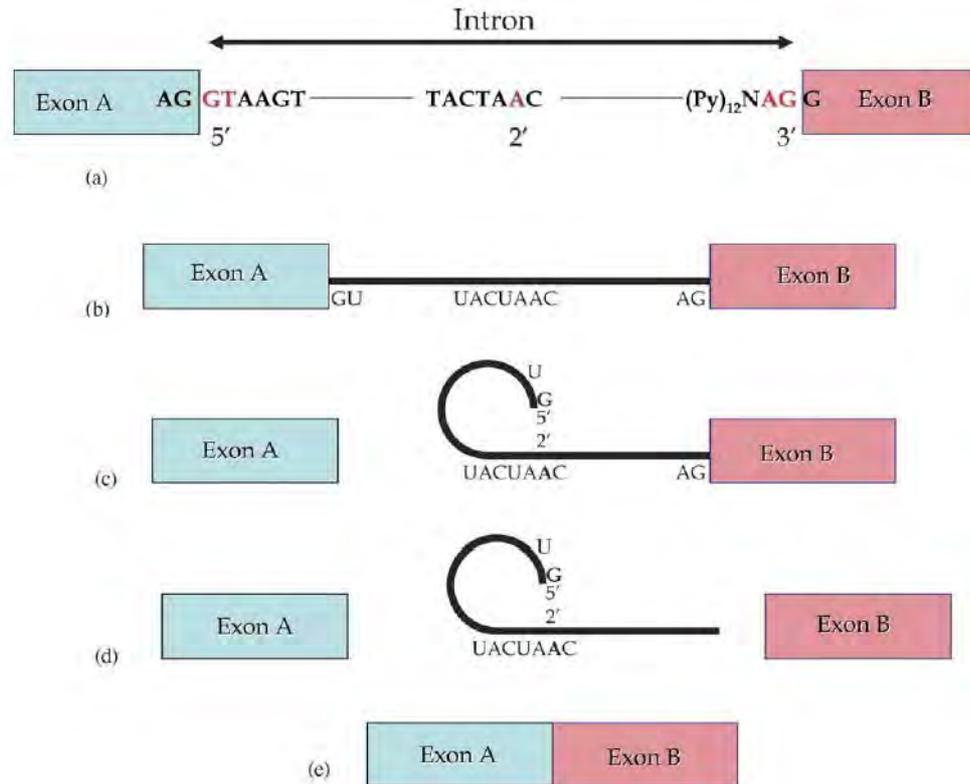


Figure 27: Mécanismes de l'épissage. (a) Représentation schématique d'un intron, entouré de deux exons. Seuls le GT (extrémité 5' de l'intron), l'AG (extrémité 3' de l'intron) et l'adénosine du site de branchement à la position 2' sont des séquences hautement conservées (en rouge). (b) Pré-ARNm (c) Le splicéosome coupe le pré-ARNm à l'extrémité 5', puis l'intron forme un lassot joignant le G de l'extrémité 5' à l'adénosine du site de branchement à l'extrémité 2'. (d) Le splicéosome coupe à l'extrémité 3' de l'intron et l'intron en forme de lassot est libéré. (e) Les exons A et B s'accolent ensuite et sont libérés du splicéosome (108).

### 7.3.5.2 Mutation des sites d'épissage: généralités

Ces mutations modifient le signal d'épissage nécessaire à l'excision correcte d'un intron.

#### 7.3.5.2.1 Situations des mutations de site d'épissage

Les séquences les plus fréquemment mutées sont les sites donneurs et accepteurs de l'intron (séquences consensus). Parmi ceux-ci, les mutations dans la séquence GT au site d'épissage 5'

(site donneur) sont les plus fréquentes, comparativement aux mutations de la séquence AG au site d'épissage 3' (site accepteur) (33,83,102,108,109).

Concernant les mutations au site donneur, les mutations au résidu G en +1 (premier nucléotide après la fin de l'exon) et celles en +5 (5<sup>ème</sup> nucléotide après la fin de l'exon) sont les plus communes.

Les mutations peuvent aussi survenir dans les séquences situées à proximité des sites donneurs et accepteurs, entraînant alors le plus souvent l'activation d'un site cryptique d'épissage, généralement responsable d'une délétion partielle ou complète d'un exon (83,102,108,110).

De larges délétions ou insertions changeant la taille et/ou la structure secondaire des exons peuvent également altérer l'épissage et conduire à un saut d'exon (111).

#### **7.3.5.2.2 Conséquences des mutations au niveau d'un site d'épissage**

Les effets de mutations au niveau d'un site d'épissage sont variés au niveau de l'ARNm (1,33,83,108-112). Elles peuvent entraîner :

- le plus souvent un saut d'exon, respectant ou non le cadre de lecture
- une rétention d'intron
- la création d'un pseudo-exon dans un intron
- l'activation d'un site cryptique d'épissage, accepteur ou donneur, en amont ou en aval de la mutation, dans un exon ou un intron, entrant en compétition avec le site d'épissage normal. Ceci conduit souvent à un décalage du cadre de lecture avec apparition rapide d'un codon stop prématuré. Si ce site cryptique est dans un exon, l'épissage anormal entraînera un raccourcissement de l'exon. Au contraire, s'il est dans un intron, une portion d'intron sera incluse dans le transcrit mature.
- l'apparition d'un codon stop prématuré
- aucune modification au niveau de l'épissage

Les mutations au niveau de sites d'épissage sont le plus souvent des mutations ponctuelles

(1,83,84,102,112). Celles-ci peuvent entraîner la formation d'un codon stop prématuré, via notamment un décalage du cadre de lecture, entraînant la dégradation de l'ARNm tronqué par le système du « NMD » (1,33,83,84,109,110,112,113). Au contraire, ces mutations peuvent ne pas modifier le cadre de lecture avec le plus souvent un saut d'exon et l'apparition d'une protéine tronquée, pouvant parfois être un polymorphisme et ne pas être pathogène (1,33,83,110,111).

### **7.3.5.3 Mutations au niveau d'un site d'épissage dans les EBD**

Les mutations au niveau de sites d'épissage dans les EBD correspondent à environ 20% des mutations (1,28,33,83,108,112,113). Elles sont dispersées tout le long du gène COL7A1 et sont transmises sur un mode dominant ou récessif (1,83,84,109-111,113). Des mutations *de novo* ont été décrites (110).

Les conséquences de mutations au niveau de sites d'épissage peuvent être prédites à l'aide d'un programme, le «splice-site predictor» (1). Celui-ci a notamment été utilisé pour l'analyse de 46 mutations au niveau de sites d'épissage rapportées par Varki. Dans la plupart des cas, une perte du site donneur ou accepteur d'épissage était prédite par ce programme, suggérant un saut de l'exon correspondant ou dans certains cas, l'activation de sites cryptiques d'épissage (1). Toutefois, les prédictions de ce programme ne sont pas toujours fiables en raison de mutations parfois complexes.

Par conséquent, seule une analyse de l'ARNm et/ou du taux de protéine peuvent élucider complètement les conséquences de ces mutations (1). Celles-ci ont été déterminées de façon expérimentale par certaines équipes (19,84,110-112). A titre d'exemple, la mutation récurrente 425 A>G cause un épissage aberrant avec deux transcrits anormaux, entraînant dans les deux cas un codon stop, confirmant la prédiction du «splice-site predictor» dans ce cas (84).

### **7.3.6 Mutations récurrentes dans certaines populations**

L'analyse des banques de données montre que la plupart des mutations sont spécifiques à chaque famille (privées). Toutefois, certaines semblent être récurrentes, notamment dans des populations spécifiques (1,13,33). A titre d'exemple, la mutation c.6527insC était hautement récurrente dans une cohorte de patients espagnols (114). Cette équipe a donc suggéré de rechercher en priorité cette mutation dans les familles d'origine espagnole. Au Japon, plusieurs

études ont mis en évidence que la mutation E2857X (remplacement d'un acide glutamique par un codon stop) était une mutation non-sens récurrente spécifique des patients japonais atteints d'une EBD (98). D'autres mutations récurrentes ont été identifiées, comme les mutations G1664A (substitution d'une glycine par une alanine), 497insA, 8441-14del21 chez des patients Italiens (28) ou les mutations p.Glu2857X, 5818delC, E2857X chez des patients japonais (77,93,98).

### **7.3.7 Possibilités de mutations dominantes et récessives chez un même sujet**

Dans l'étude réalisée par Varki (1), une hétérogénéité génétique était notée dans 7 familles, expliquée par la présence de mutations à la fois dominantes et récessives chez le même patient. Le premier enfant avait une atteinte cutanée sévère, alors que le père avait une atteinte modérée. L'enfant était porteur d'une mutation dominante de substitution de glycine G2028R (substitution d'une glycine par une arginine) sur l'allèle paternel et d'une mutation récessive causant un PTC (1661del57) sur l'allèle maternel. La mère était porteuse saine de cette mutation PTC. L'association de ces deux mutations chez l'enfant expliquait la forme clinique plus sévère. D'autres cas de mutations dominantes dans un allèle et récessives dans l'autre allèle ont été décrits (88,115).

## **7.4 Corrélations génotype-phénotype**

L'augmentation du nombre de mutations rapportées dans les EBD a permis d'élucider les corrélations générales entre le génotype et le phénotype, même si celles-ci ne sont pas complètes à ce jour (4,8,13,33,34,72,83). Ces corrélations sont difficiles du fait de la structure du gène, du grand nombre de mutations qui sont en outre le plus souvent spécifiques des familles, de la structure protéique et de l'assemblage du collagène VII, et enfin de l'hétérogénéité clinique (33).

La variabilité phénotypique des EBD dépend non seulement du type de mutations et de leurs combinaisons, mais également de leurs positions le long du gène COL7A1 (1,4,13). En outre, le terrain génétique sous-jacent, ainsi que des facteurs environnementaux interviennent également.

### **7.4.1 EBDD**

Dans l'étude réalisée par Varki portant sur 48 patients atteints d'EBDD, une mutation dans un des allèles du gène COL7A1 était trouvée chez tous les patients (1). Les mutations les plus fréquentes étaient représentées par les mutations faux-sens (89,6% avec 41 substitutions de glycine et 2 autres substitutions), suivies des mutations au niveau de sites d'épissage (8,3%).

Les EBDD sont donc classiquement causées par des mutations faux-sens de substitution de glycine dans la triple hélice collagénique centrale du collagène VII, conduisant à des anomalies de l'assemblage des fibrilles d'ancrage et à des manifestations cliniques relativement modérées (1,13,34,83,97,116). En microscopie électronique, les fibrilles d'ancrage sont souvent larges, très courtes, éparses et non entrelacées (73). Les mutations de substitution de glycine ont également été rapportées dans des sous-types d'EB, comme les formes pré-tibiales, prurigineuses ou la dermolyse bulleuse transitoire du nouveau-né (1).

D'autres mutations sont plus occasionnellement observées: mutations faux-sens avec substitution d'un résidu amino-acide autre qu'une glycine, des délétions ou insertions, ou des mutations au niveau de sites d'épissage (1,13,83,110,111).

### **7.4.2 EBDR-sev gen**

Dans l'étude réalisée par Varki portant sur 188 patients atteints d'EBDR, les mutations rencontrées chez ceux atteints d'EBDR-sev gen étaient le plus souvent des mutations PTC (72,6%), suivies de mutations au niveau de sites d'épissage (17,9%) et enfin de mutations faux-sens (5,1% de substitutions de glycine et 4,3% de substitutions par d'autres amino-acides) (1). Ensuite, parmi les 42 patients atteints d'EBDR-sev gen où une mutation dans les deux allèles était détectée, 64,3% avaient une mutation PTC dans les deux allèles, 9,5% une combinaison d'une mutation PTC et faux-sens, et seulement 1 patient (2,4%) était hétérozygote composite pour une mutation faux-sens (1).

Les EBDR-sev gen sont le plus souvent dues à des mutations conduisant à l'apparition de PTC dans les 2 allèles du gène COL7A1, à l'état homozygote ou hétérozygote composite. La dégradation de l'ARNm (allèles nuls) entraîne alors une absence complète de polypeptides de collagène VII et donc une absence de fibrilles d'ancrage (13,14,29,33,34,82,83-85,89,91). Ceci explique la négativité de l'immunofluorescence du collagène VII dans ces formes sévères généralisées. Les PTC peuvent être liés à des mutations non-sens, des insertions ou délétions

modifiant le cadre de lecture ou encore des mutations au niveau de sites d'épissage.

Plus rarement, l'association d'une mutation PTC à une autre mutation (faux-sens, mutation au niveau d'un site d'épissage, codon stop retardé) est constatée dans ces formes sévères d'EBDR (1,13,33,34,83,88,96). Toutefois, ces associations donnent généralement lieu à des formes plus modérées d'EBD (83,99,109). Dans ces cas, le phénotype peut être modéré à sévère et dépend alors de l'autre mutation (13,88,115,117).

D'autres combinaisons rares ont été relatées, comme l'association de deux mutations faux-sens (75) ou l'association d'une mutation de substitution de glycine avec une mutation au niveau d'un site d'épissage (100).

### **7.4.3 EBDR-O**

Dans l'étude réalisée par Varki (1), les mutations observées chez les patients atteints d'EBDR-O étaient représentées par des mutations faux-sens (20,1% de substitutions de glycine, 5,8% de substitutions par d'autres amino-acides), suivi des mutations PTC (20,1%) puis de mutations au niveau de sites d'épissage (18%) (1). Par ailleurs, parmi les 44 patients atteints d'EBDR-O où une mutation était détectée dans les deux allèles, 34,1% avaient une mutation PTC dans les deux allèles, 27,3 % étaient hétérozygotes composites pour une mutation PTC et une mutation faux-sens et seulement 1 patient (2,3%) était homozygote pour une mutation faux-sens (1).

Elles résultent d'une combinaison génétique comprenant généralement au moins une mutation faux-sens ou une mutation au niveau d'un site d'épissage (1,4,33,34,72,83,96,113,117). Ceci est en fait le plus souvent causé par une mutation hétérozygote composite avec une mutation PTC sur un allèle et une autre mutation sur l'autre allèle (mutation faux-sens avec substitution de glycine, autre mutation faux-sens, mutation au niveau d'un site d'épissage ou retard du codon de terminaison) (4,13,33,34,72,83,99,101,113,114,117).

D'autres combinaisons de mutations sont possibles, comme l'association de deux mutations faux-sens (1,72), de deux mutations au niveau de sites d'épissage (114), ou encore l'association d'une mutation faux-sens à une mutation au niveau de sites d'épissage (115).

Par ailleurs, des exceptions existent et des cas d'EBDR-O porteurs de mutations PTC dans les deux allèles ont été décrits, avec présence d'un marquage résiduel de collagène VII, bien que

très diminué (1,29,83,118,119). Chez un patient, l'analyse du taux d'ARNm a dévoilé que les exons portant les PTC étaient supprimés par un épissage alternatif (118). Comme beaucoup d'exons dans le gène COL7A1 respectent le cadre de lecture, un tel épissage entraîne la synthèse d'un polypeptide raccourci, mais contenant les domaines NC1 et NC2. Ceci permet l'assemblage en dimères antiparallèles et la formation de fibrilles d'ancrage. La taille de la délétion permettant le maintien d'une synthèse de fibrilles d'ancrage fonctionnelles est inconnue, mais de petites délétions semblent pouvoir être tolérées (1). Toutefois, le saut d'exon respectant le cadre de lecture n'explique pas tous les cas, et d'autres mécanismes pourraient intervenir (29,119).

Dans ces formes d'EBDR-O, la présence d'au moins une mutation autre qu'un PTC permet en général une synthèse résiduelle de polypeptides de collagène VII de taille complète, capables de s'assembler en un petit nombre de fibrilles d'ancrage (13,34,72). Ce fait explique le marquage normal ou diminué du collagène VII en immunofluorescence. En microscopie électronique, les fibrilles d'ancrage sont souvent diminuées, hypoplasiques et altérées en morphologie (15,34). Le phénotype des EBDR est donc déterminé par la fonction résiduelle de l'allèle COL7A1 possédant la moins sévère des mutations (115,117).

## **7.5 Le conseil génétique**

### ***7.5.1 Déroulement***

Celui ci se déroule en milieu hospitalier dans un centre agréé en génodermatoses dans le cadre d'une activité pluridisciplinaire afin de répondre aux différentes interrogations de la famille (120). Il comporte plusieurs étapes:

- diagnostic précis de l'affection en cause chez le propositus avec évaluation de la sévérité, examen des autres membres de la famille, analyse de l'arbre généalogique afin de déterminer le mode de transmission
- information de la famille sur le risque de récurrence
- stratégie éventuelle de diagnostic prénatal ou préimplantatoire
- suivi

### **7.5.2 Méthodes de diagnostic prénatal (DPN)**

Un diagnostic prénatal est justifié pour les sous-types sévères d'EB, comprenant les EBDR-sev gen, les EBJ de type Herlitz et les EBJ associées à une atrésie du pylore congénitale (121).

#### ***7.5.2.1 Biopsie de peau foetale***

La première biopsie de peau foetale en vue de diagnostiquer une épidermolyse bulleuse a été réalisée en 1980 (121,122). Actuellement, cette technique n'est quasiment plus pratiquée. La biopsie de peau foetale se pratique au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse (15-20 semaines d'aménorrhée), sous guidage échographique (61,120). Trois ou quatre biopsies de 1 à 2 mm chacune sont réalisées en vue d'une analyse en microscopie optique, électronique et immunohistochimique (122,123). Un échantillon de liquide amniotique est également recueilli dans le même temps, pouvant contenir des fragments épidermiques issus de décollements spontanés in utero, qui sont analysés en microscopie électronique.

Bien que cette technique diagnostique soit spécifique, la procédure est invasive et associée à des complications plus fréquentes que l'amniocentèse (120,123): pertes foetales (5 à 7%), prématurité (10%), perte de liquide amniotique, infection du liquide amniotique par fissuration de la poche des eaux, cicatrices cutanées visibles en postnatal. De plus, sa réalisation retardée pendant la grossesse pose le problème d'une éventuelle interruption thérapeutique de grossesse tardive, source de stress physique et émotionnel (61,122).

Cette technique peut néanmoins encore être réalisée de nos jours si la mutation spécifique n'a pas pu être identifiée chez le sujet probant ou si l'analyse génétique n'est pas disponible (121, 122).

#### ***7.5.2.2 Biologie moléculaire***

Dans les années 1990, les gènes responsables des sous-types respectifs d'EB ont été identifiés, permettant le développement de techniques de diagnostic prénatal basés sur l'analyse de l'ADN foetal, pouvant être réalisées beaucoup plus tôt dans la grossesse (5,121). Ainsi, les premiers DPN pour des EBJ et des EBD ont été effectués en 1995 (122).

Des prélèvements d'ADN des parents et des membres affectés sont requis pour caractériser la mutation pathogène et exclure des situations comme des mutations *de novo*, une non paternité, une disomie uniparentale ou une mosaïcisme de la lignée germinale (5,121-123).

Les prélèvements pour l'analyse génétique sont obtenus par amniocentèse ou prélèvement de villosités chorales. La (les) mutation(s) identifiées au niveau familial est (sont) recherchée(s) chez le fœtus. La fiabilité du diagnostic moléculaire prénatal est élevée, avec un taux de succès de 98% (36,123).

#### **7.5.2.2.1 Sur biopsie de villosités chorales**

Les villosités chorales sont le composant fœtal du placenta et contiennent le même matériel génétique que le fœtus. Le prélèvement de villosités chorales peut être effectué à un stade beaucoup plus précoce, de 10 à 12 semaines d'aménorrhée (SA) (122,123). Il consiste à recueillir un échantillon de chorion par voie trans-cervicale, ou par voie trans-abdominale sous guidance échographique selon la position du placenta (122,123).

Ensuite, une étude moléculaire est réalisée à la recherche de la/des mutation (s) du gène COL7A1, préalablement recherchées chez les parents et le propositus. Les résultats sont rapidement disponibles, en une semaine environ.

Toutefois, les avantages d'un DPN précoce doivent être confrontés avec les risques de cette technique (120,123): avant tout perte fœtale (1%) et plus rarement rupture des membranes, fuite de liquide amniotique, chorio-amnionite, allo-immunisation Rhésus.

#### **7.5.2.2.2 Sur amniocentèse**

L'amniocentèse, effectuée vers 12-15 SA par ponction d'un échantillon de liquide amniotique par voie trans-abdominale ou plus rarement trans-vaginale, permet l'étude des amniocytes du liquide amniotique (122). L'ADN fœtal peut être isolé des amniocytes, mais l'étude génotypique nécessite une culture cellulaire préalable, rendant ainsi les résultats plus tardifs.

Les risques sont moindres comparativement au prélèvement de villosités chorales : infection du liquide amniotique dans 0,1% des cas, hémorragie fœto-maternelle avec risque d'allo-immunisation dans 3,4 à 21% des cas, pertes de liquide amniotique dans 1,7%. Le risque de perte fœtale est évalué entre 0,2 et 0,5% des cas (123).

### **7.5.2.3 Techniques de diagnostic prénatal non invasif**

Bien que les applications cliniques de ces méthodes de détection de l'ADN fœtal dans la circulation maternelle soient limitées à l'heure actuelle, ses applications futures semblent prometteuses.

#### **7.5.2.3.1 Cellules fœtales dans la circulation maternelle**

La technique consisterait à isoler des cellules fœtales de la circulation maternelle, autorisant ainsi un DPN à partir d'une simple prise de sang. Plusieurs types de cellules fœtales ont été trouvées dans la circulation maternelle, incluant des érythrocytes, des cellules trophoblastiques, des cellules souches mésenchymateuses et hématopoïétiques (5,123,124). Cette méthode de DPN totalement non invasive a toutefois deux inconvénients. En premier lieu, le nombre de cellules fœtales dans la circulation maternelle est très réduit, estimé entre 2-6 /ml de sang maternel entre la 18<sup>ème</sup> et 22<sup>ème</sup> semaine de grossesse (124). En deuxième lieu, il peut être complexe d'identifier si les cellules sont d'origine fœtales ou maternelles lorsque le fœtus est une fille et ne porte pas le chromosome Y (5).

#### **7.5.2.3.2 ADN et ARN fœtal libre dans la circulation maternelle**

Bien que sa source soit toujours sujette à controverse, l'ADN fœtal représenterait plus de 3% de l'ADN total dans le plasma maternel (123). Concernant son origine, l'ADN fœtal libre serait principalement dérivé du placenta, avec une petite fraction possiblement issu de cellules souches hématopoïétiques et d'un transfert materno-fœtal direct. Une des limites à cette technique, notamment pour le diagnostic des affections autosomiques récessives, est le masquage de l'allèle maternel de l'ADN fœtal par l'ADN maternel, rendant difficile la distinction entre un sujet hétérozygote composite atteint et un sujet porteur sain avec une mutation sur l'allèle paternel (122,123). Par ailleurs, de l'ARN fœtal a également été décrit dans la circulation maternelle (123).

#### **7.5.2.3.3 Autres méthodes: ponction de sang fœtal?**

Cette méthode s'utilise de la 18<sup>ème</sup> SA jusqu'au terme et consiste à recueillir un échantillon de sang par ponction de la veine ombilicale (120).

Avec les techniques de DPN basées sur l'analyse de l'ADN fœtal, une interruption

thérapeutique de grossesse est proposée en cas de fœtus affecté par la maladie. Cependant, l'avortement représente un choix moralement inacceptable pour certains patients et peut être associé à une morbidité physique et psychologique. Ainsi, pour les couples à risque de transmettre une épidermolyse bulleuse sévère à leurs enfants, le diagnostic préimplantatoire (DPI) est une procédure alternative.

### **7.5.3 Diagnostic préimplantatoire**

Cette technique, nécessitant le recours à une fécondation in vitro, permet l'implantation intra-utérine d'embryons exempts de la mutation génétique (5,121,123). Une stimulation des ovaires par des gonadotrophines est réalisée en vue du recrutement de nombreux follicules. Une ponction trans-vaginale permet ensuite de recueillir de nombreux ovocytes, qui sont fertilisés in vitro par insémination ou injection d'un spermatozoïde (ICSI). Au troisième jour, alors que l'embryon est au stade de 6 à 10 cellules, une ou deux cellules sont prélevées pour l'analyse génétique afin de vérifier que le fœtus n'est pas porteur de l'épidermolyse bulleuse avant que l'embryon soit ré-implanté (5,121,123).

Ce procédé de DPI présente de nombreux inconvénients. En premier lieu, un haut niveau d'expertise technique est requis: le diagnostic moléculaire doit être réalisé malgré une faible quantité d'ADN disponible et de façon très rapide afin de permettre l'implantation intra-utérine d'embryons sains dans les 48 heures (survie limitée des embryons in vitro). En outre, le coût élevé et le nombre réduit de centres pratiquant cette technologie (3 seulement en France) sont les principaux facteurs limitants (5,123). Le délai d'attente pour bénéficier du DPI est donc long, en moyenne de 2 ans. De plus, la technique du DPI pose le problème du faible taux de succès de grossesses liée à la fécondation in vitro (5). Enfin, le risque d'implanter un fœtus affecté faussement considéré comme normal (faux négatif) se situe aux alentours de 2% dans les affections autosomiques récessives (123). La confirmation du phénotype normal pourra alors être entreprise ultérieurement sur un prélèvement de villosités choriales.

Néanmoins, malgré ces inconvénients, cette technique pourra être utile dans le futur avec les avancées technologiques. Concernant les EB, seul un faible nombre de cas de DPI ont été décrits (121). Le premier nourrisson né par cette technique a été rapporté en 2006, dans le cadre d'une EBDR-sev gen (125).

## **8. Traitement**

### **8.1 Principes généraux**

Le suivi et le traitement des EBDR est multidisciplinaire et varie selon la sévérité de la maladie et l'extension cutanée. Il est actuellement uniquement symptomatique. Il n'existe en effet à ce jour pas de traitement curatif spécifique permettant de corriger le défaut en collagène VII. L'éviction des traumatismes cutanés est fondamentale dans la prise en charge, avec une éducation appropriée des parents. Un suivi régulier est également instauré tous les 3 à 6 mois. Une prise en charge sociale et psychologique est également fondamentale dans cette maladie chronique retentissant sur la qualité de vie et l'image de soi.

### **8.2 Soins locaux**

Ceux-ci sont fondamentaux dans la prise en charge afin de protéger la peau contre les traumatismes, optimiser la cicatrisation des plaies et éviter les surinfections cutanées (30). Une éducation doit tout d'abord être réalisée auprès des parents sur la fragilité cutanée extrême, nécessitant de manipuler l'enfant avec beaucoup de précautions et de l'installer sur des structures peu traumatisantes, notamment des matelas de bonne qualité. L'enfant ne doit pas être porté par les aisselles, les frottements risquant de provoquer un décollement. La douleur liée aux soins doit être prise en charge et une prémédication par des analgésiques est souvent requise. Des techniques médicamenteuses et non médicamenteuses (caresses, berceuses avant l'âge de 2 ans; hypnose, relaxation et distraction après l'âge de 2 ans), doivent être utilisées afin de soulager la douleur.

Un bain tous les jours ou tous les deux jours est préconisé, durant entre 10 et 15 minutes. Les pansements sont découpés avec des ciseaux stériles et ceux ayant adhéré à la peau sont retirés de façon atraumatique dans le bain. Après, un bain de rinçage avec de l'eau claire est réalisé puis l'enfant est séché délicatement dans un linge propre en tamponnant puis installé sur un champ stérile. Ensuite, les bulles doivent être percées avec des ciseaux courbes stériles et leur contenu vidé par capillarité avec une compresse. Le toit des bulles non infectées est laissé en place. Par la suite, des pansements de gaze vaselinés à fines mailles et non adhérents sont le plus souvent appliqués sur les érosions propres (type URGOTUL® (126), MÉPITEL®...). Des plaques d'hydrocellulaires (type MÉPILEX®) peuvent également être

utilisées, en particulier sur les zones d'appui. Les pansements ne doivent pas être adhésifs. Les pansements primaires sont ensuite recouverts de compresses non tissées, non stériles, puis de bandes et de filets tubulaires de maintien (type TUBIFAST®, SURGIFIX®). Afin de prévenir les syndactylies, des petites bandes sont placées entre les doigts et les orteils.

## **9. Perspectives thérapeutiques**

Il n'existe actuellement aucun traitement étiologique des EBD, mais les avancées thérapeutiques basées sur la restauration de l'expression du collagène VII, incluant les thérapies géniques, cellulaires et protéiques, sont prometteuses (5,127).

### **9.1 Perspectives de thérapie génique**

Les thérapies géniques somatiques apparaissent prometteuses et pourraient s'envisager dans un futur proche dans le traitement des EB (128). Cette thérapie pourrait corriger l'anomalie primaire des EB en modifiant directement l'information génétique dans la peau. La thérapie génique des EBD représente un objectif ambitieux du fait de la très grande taille du gène (cDNA de presque 9 kb), et ainsi des difficultés pour le transférer à l'intérieur des cellules cibles (5,128). Les méthodes de transfert de gènes doivent idéalement concerner les cellules souches kératinocytaires, afin d'obtenir une modification permanente de l'information génétique des kératinocytes et de leurs descendants cellulaires. Il existe actuellement deux stratégies différentes: la thérapie génique ex vivo et la thérapie génique in vivo.

#### **9.1.1 Thérapie génique ex vivo**

##### **9.1.1.1 Principe**

Le principe repose sur la transfection ex vivo de kératinocytes malades ou de cellules souches épidermiques par le gène normal (transgène) (128-131). Différentes méthodes ont été employées incluant les lentivirus (131), les approches basées sur un vecteur non viral (PhiC31 intégrase) (130) et les rétrovirus (132). Les vecteurs rétroviraux, actuellement les plus utilisés, ont l'avantage de pouvoir intégrer leur matériel génétique dans le génome des cellules qu'ils infectent de façon permanente, permettant ainsi une expression prolongée du transgène (129,132). De plus, ils peuvent contenir un ADN exogène de taille relativement grande (8 kb) et l'efficacité de transfert du transgène dans les kératinocytes est importante. Toutefois, des

arguments existent pour favoriser plutôt l'utilisation de vecteurs lentiviraux plutôt que les vecteurs rétroviraux (131,133). En premier lieu, un des buts de la thérapie génique serait de délivrer le transgène dans des cellules souches, connues pour se diviser lentement (131,133). Les vecteurs lentiviraux auraient donc un avantage car ceux-ci peuvent infecter à la fois les cellules en division ou non, contrairement aux vecteurs rétroviraux qui infectent seulement les cellules en voie de division. En deuxième lieu, les vecteurs lentiviraux permettent une haute efficacité de transduction et un maintien de l'expression du gène *in vivo*.

Ensuite, une fois la transduction génique réalisée, les kératinocytes modifiés génétiquement sont cultivés jusqu'à la formation de feuilletts épidermiques qui peuvent être greffés sur une souris. L'efficacité de cette technique de thérapie génique a été démontrée, avec restauration de l'expression du collagène VII, formation de fibrilles d'ancrage et amélioration de la cohésion dermo-épidermique au niveau de la peau transplantée (128-131,133). Toutefois, bien que cette technique de thérapie génique *ex vivo* soit réalisable, elle présente de nombreux inconvénients, avec des douleurs, la nécessité d'une importante préparation de la peau receveuse et une immobilisation du patient pendant la prise de greffe (134-136). Ainsi, d'autres approches se sont développées.

#### ***9.1.1.2 Thérapie génique à partir de fibroblastes***

La thérapie génique peut être réalisée à partir de fibroblastes plutôt que de kératinocytes, avec notamment une meilleure efficacité (5,132,136). Les kératinocytes et les fibroblastes synthétisent et excrètent *in vitro* tous les deux du collagène VII (136,137). Des investigateurs ont montré que les fibroblastes génétiquement corrigés entraînaient la synthèse d'une plus grande quantité de collagène VII et de fibrilles d'ancrage par rapport aux kératinocytes génétiquement corrigés (132). Dans cette étude, les fibroblastes et les kératinocytes génétiquement corrigés *in vitro* étaient placés sur un équivalent de peau puis transplantés sur le dos de rats (132). Cette étude *in vivo* est intéressante car il avait auparavant été montré *in vivo* que la majeure partie du collagène VII provenait des kératinocytes (138). Les conclusions de l'équipe de Goto sont d'autant plus intéressantes que les fibroblastes ont de multiples avantages par rapport aux kératinocytes: ces cellules sont plus robustes, peuvent être facilement clonées et ont la capacité de rester dans le derme une fois injectées, permettant ainsi une délivrance continue du transgène (132,133,136). Une fois les fibroblastes corrigés génétiquement, ils sont soit placés sur un équivalent cutané qui est greffé sur une souris, soit

injectés directement dans le derme (thérapie protéique) (132,136). Ensuite, les cellules synthétisent du collagène VII au niveau des sites d'injection avec formation de fibrilles d'ancrage, ce qui corrige le phénotype des équivalents cutanés d'EBDR (131,132,136,139).

### ***9.1.1.3 Essai sur une EBJ***

La thérapie génique des EBJ, en particulier localisés, paraît plus accessible. La correction de la fragilité cutanée d'un patient porteur d'une EBJ par une thérapie génique *ex vivo* a été démontrée par l'équipe de Mavilio, avec persistance de l'expression du gène LAMB3 et du résultat clinique pendant au moins 1 an (140). Des cellules souches épidermiques provenant du patient avaient été transfectées par le gène LAMB3 en utilisant un vecteur rétroviral, puis cultivées en feuillets épidermiques qui ont ensuite été greffés chez le patient, entraînant une correction phénotypique complète durable.

### ***9.1.2 Thérapie génique in vivo***

Une seconde stratégie de thérapie génique pour les EB serait une méthode *in vivo*, où le gène est introduit directement dans les kératinocytes du patient (5,128). Différentes méthodes virales et non virales ont été rapportées. Parmi ces méthodes, l'injection de DNA libre est la méthode la plus simple et efficace. Le DNA plasmidique codant le gène est injecté directement en intradermique, diffuse ensuite à travers la MB dans l'épiderme, puis rentre dans le cytoplasme et le noyau kératinocytaire, où le gène est transcrit en ARNm et la protéine synthétisée (5). Récemment, le transfert de cDNA de collagène VII de 9-kb a été réalisé avec succès par cette technique, suggérant que la taille du DNA plasmidique n'est pas un facteur limitant l'utilisation de cette méthode comparé aux méthodes virales (5).

Une autre méthode consisterait en l'injection directe de lentivirus porteur du gène du collagène VII directement en intradermique (thérapie vectorielle) (139). Ces virus pourraient ensuite infecter les cellules dermiques et induire une expression du collagène VII dans les fibroblastes et les cellules endothéliales, qui exporteraient après le collagène VII dans le domaine extracellulaire. Cette thérapie vectorielle *in vivo* pose toutefois le problème d'une possible expression du transgène dans les cellules de Langerhans, augmentant le risque de réponse immune contre le collagène VII recombinant (128).

### **9.1.3 Stratégie de retrait d'exon**

Une autre technique consisterait à retirer l'exon portant la mutation en utilisant des oligoribonucléotides (128). Pour cela, l'exon muté ne doit pas être indispensable à la fonction de la protéine et ne doit pas décaler le cadre de lecture. Cette technique permettrait la production d'une protéine raccourcie, partiellement ou complètement fonctionnelle.

## **9.2 Thérapie cellulaire fibroblastique**

La thérapie cellulaire fibroblastique apparaît comme une approche intéressante dans le traitement des EBD avec injection directement dans le derme de fibroblastes corrigés génétiquement ou de fibroblastes normaux allogéniques (134,136,141-143).

L'avantage de la thérapie cellulaire fibroblastique allogénique est sa simplicité de réalisation et l'absence de modification génétique nécessaire. De plus, celle-ci serait aussi efficace dans la synthèse de collagène VII que l'injection de fibroblastes corrigés génétiquement (136). Ces injections peuvent restaurer l'expression in situ du collagène VII et normaliser le phénotype clinique sur des modèles murins, sans déclencher d'effets secondaires ou de réponse immune contre le collagène VII (136,141,143). Cette thérapie cellulaire entraîne une restauration prolongée de la stabilité de la peau pour une durée de plus de 3 mois en raison de la haute stabilité du collagène VII in situ malgré une phase de synthèse active limitée à 28 jours (141).

La thérapie cellulaire fibroblastique montre qu'une amélioration clinique significative ne requiert pas nécessairement une restauration complète du collagène VII (141). En effet, les fibrilles d'ancrage sont diminuées de 0 à 33% dans les EBDD et les porteurs hétérozygotes de mutations nulles exprimant 50% des taux normaux de collagène sont phénotypiquement normaux (35). C'est pourquoi, si les thérapies moléculaires pouvaient améliorer le taux de collagène VII normal entre 30 et 50%, une amélioration significative de la stabilité mécanique de la peau serait sans doute notée (141).

Une équipe londonienne a démontré le potentiel thérapeutique des injections intradermiques de fibroblastes chez des patients atteints d'EBDR (142). Après une seule injection de ces cellules, l'expression du collagène VII était augmentée au niveau du site d'injection avec amélioration de l'adhésion dermo-épidermique, à condition que les fibroblastes utilisés soient allogéniques et non pas autologues (142). En outre, les résultats étaient meilleurs avec les fibroblastes ne provenant pas de donneurs apparentés. L'effet persistait au moins 3 mois alors

que les cellules injectées disparaissaient au bout de 2 à 3 semaines. Aucun phénomène inflammatoire significatif n'a été constaté. L'hypothèse émise par les auteurs est qu'il s'agirait non pas d'une sécrétion de collagène VII par les fibroblastes injectés mais plutôt d'une augmentation de la synthèse du collagène VII autologue par les kératinocytes (134,141,142). Néanmoins, cette technique présente quelques inconvénients (134-136,139,141,142). Tout d'abord, certains sites sont inaccessibles aux injections, comme l'œsophage. Ensuite, seuls les patients ayant une expression persistante du collagène VII pourraient bénéficier de ce traitement, qui vise non pas une guérison mais une amélioration du fait de la synthèse d'un collagène VII muté. Enfin, de multiples injections à différents sites seraient requises du fait d'un effet limité aux zones injectées, posant le problème du traitement des formes généralisées d'EBD.

Une alternative serait alors l'injection de cellules génétiquement modifiées directement dans la circulation, qui migreraient au niveau des plaies et déposeraient le produit du transgène. Ainsi, il a été établi sur un modèle murin que l'injection intraveineuse de fibroblastes humains normaux et corrigés génétiquement permettait une migration de ces cellules spécifiquement au niveau des plaies. Une synthèse de collagène VII humain avec formation de fibrilles d'ancrage était constatée, avec accélération de la cicatrisation des plaies (135). Le collagène VII incorporé au niveau de la peau lésée persistait en outre au moins 8 semaines. Les mécanismes sous-jacents restent malgré tout à éclaircir.

### **9.3 Injections de collagène VII pour le traitement des EBD : thérapie protéique**

Une autre approche intéressante et facile à mettre en œuvre pour traiter les EBD serait l'injection directe de collagène VII dans le derme, ou sur un équivalent cutané d'EBD, greffé ensuite sur le malade (127,144,145).

Une équipe a montré sur un modèle murin que l'injection intradermique de procollagène VII humain recombinant entraînait une restauration de l'intégrité de la JDE et une amélioration du phénotype (145). L'hypothèse émise serait que le procollagène VII injecté dans le domaine extracellulaire rejoint la JDE, s'incorpore à cette celle-ci et forme des fibrilles d'ancrage, mais les mécanismes sous-jacents restent à éclaircir. De façon surprenante, les injections de collagène VII hétérologue induisent la formation d'anticorps contre ces antigènes, mais ces anticorps ne se lient pas à la MB dermo-épidermique et n'empêchent pas la formation de

fibrilles d'ancrage.

D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer les effets secondaires potentiels, de déterminer la quantité et la concentration de procollagène VII nécessaire, ainsi que la fréquence des injections pour une thérapie de substitution protéique efficace. Par ailleurs, chez des patients porteurs de plaies étendues, cette technique nécessiterait des injections à de multiples endroits du fait d'un effet limité aux zones injectées (133).

## **9.4 Thérapie par les cellules souches**

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) pourraient potentiellement améliorer les patients atteints d'EBDR, mais les effets secondaires potentiels d'une transplantation médullaire en limitent l'utilisation (134,146-148).

Un essai de transplantation de CSH a été réalisé sur un modèle murin (147). Cette équipe a démontré que l'injection intraveineuse de CSH provenant de moelle osseuse de donneurs sains entraînait une correction du déficit en collagène VII avec amélioration du phénotype d'EBDR. Ces cellules dérivées de la moelle osseuse peuvent donc migrer dans les lésions cutanées des EBDR et exprimer le collagène VII. L'origine du précurseur cellulaire responsable de cette amélioration est encore mal connue.

Un essai clinique de transplantation de moelle osseuse complète allogénique a été réalisé chez 7 enfants atteints d'EBDR (148). Suite à la greffe, une correction partielle du déficit en collagène VII était notée pendant au moins 1 an, avec une amélioration clinique maintenue pendant au moins 2 ans. Des cellules donneuses, principalement d'origine hématopoïétique C45+, ont été retrouvées dans la peau des sujets. Ceci fait émettre l'hypothèse que celles-ci pourraient synthétiser du collagène VII.

Cette technique de transplantation de CSH présenterait de nombreux avantages (147) : en premier lieu les CSH ont la capacité de se renouveler en continu, contrairement aux fibroblastes qui ont une durée de vie limitée ; en deuxième lieu le remplacement génique de cellules autologues n'est pas nécessaire, diminuant ainsi les risques associés aux modifications génétiques ; enfin l'utilisation d'un traitement myéloablatif dans le même temps entraîne un statut de tolérance immunologique à la protéine sauvage, empêchant ainsi la survenue d'une réaction immune à un antigène étranger.

Toutefois, les effets secondaires potentiels d'une transplantation médullaire limitent considérablement cette approche thérapeutique (147,148).

## V. DISCUSSION : PARTICULARITÉS DE L'OBSERVATION

N. présente un phénotype d'EBD peu sévère avec une atteinte prédominante aux extrémités sans syndactylie et l'absence de complications extra-cutanée. Il présente deux mutations probablement dominantes, une faux-sens R2791W sur l'allèle paternel (exon 113) et une au niveau d'un site d'épissage c.6900+1 G>A (intron 87) survenue *de novo* sur l'allèle maternel.

Concernant la mutation faux-sens R2791W (g. 8371 C>T), elle se situe au niveau de l'exon 113, juste après la fin de la triple hélice collagénique, au niveau du domaine NC2 du collagène VII (2). L'effet de cette mutation n'a pas été étudié de façon expérimental, mais elle pourrait entraîner une altération fonctionnelle des polypeptides de collagène VII. Cette mutation a déjà été rapportée dans la littérature chez un patient atteint d'EBDD (83). Elle a également été retrouvée chez une famille atteinte d'EBDD avec présence de deux variants sur le même allèle, ce qui est très inhabituel (R2791W et G2210V) (34). Il était difficile de savoir dans cette dernière famille si la mutation G2210V représentait un polymorphisme ou une mutation de substitution de la glycine silencieuse. Dans notre cas, la mutation R2791W sur l'allèle paternel est probablement une mutation dominante, du fait du cas précédemment rapporté (83) et des dystrophies unguéales présentes chez le père, signant une forme minime d'épidermolyse bulleuse.

Ces dystrophies unguéales peuvent être la seule manifestation clinique d'EBDD dans certaines familles (13,21-23). Certaines mutations de substitutions de glycine à l'état hétérozygote peuvent causer uniquement des dystrophies unguéales sans bulles, alors qu'elles entraînent un phénotype d'EBD plus sévère avec fragilité cutanée quand elles sont associées à d'autres mutations (21-23). Ces dystrophies unguéales, en général présentes depuis l'enfance, touchent les ongles des pieds et sont plus marquées au niveau des 1<sup>ers</sup> orteils, comme dans notre cas chez le père. Les manifestations unguéales présentes chez les apparentés du père étaient probablement des mycoses ou des dystrophies unguéales mécaniques, mais ne pouvaient être rattachées à une forme minime d'épidermolyse bulleuse compte tenu de l'absence de la mutation R2791W chez ceux-ci. Ce fait souligne l'intérêt d'un examen clinique dermatologique des apparentés.

Par ailleurs, les mutations faux-sens autres que les substitutions de glycine sont rares dans les EBD. Elles sont généralement rencontrées dans les EBDR-O à l'état hétérozygote composite en association à d'autres mutations (13,83), plus rarement dans des EBDR localisées et de

façon exceptionnelle dans des EBDR-sev gen, ou dans des EBDD (R2791W, K2682R, V760M) (1,13). Parmi les mutations faux-sens de substitution par des résidus amino-acides autres qu'une glycine, les résidus arginine sont les plus touchés. Dans notre cas, au codon 2791, l'arginine (acide aminé hydrophilique et très basique) est remplacé par un tryptophane (acide aminé hydrophobique et aromatique). L'effet de la mutation R2791W entraîne donc probablement une altération de la structure tridimensionnelle et du repliement de la protéine.

Concernant la mutation sur l'allèle maternel, une analyse expérimentale en RT-PCR a été réalisée à partir de la biopsie cutanée de N. afin de déterminer les conséquences de celle-ci sur l'ARNm. Deux transcrits sont retrouvés à la jonction de l'exon 86 et 87 ; un normal et un autre avec un épissage altéré (Figure 28). La mutation c. 6900+1 G>A altère le site donneur consensus d'épissage et conduit à un saut de l'exon 87, respectant le cadre de lecture. Le saut de l'exon 87 entraîne une disparition de 23 amino-acides de la triple hélice du collagène VII, aboutissant à la synthèse de polypeptides raccourcis (19). Le saut de l'exon 87 entraîne possiblement une accumulation intracellulaire de procollagène VII, comme dans l'étude de Sakuntabhai, mais cela n'a pas été étudié dans notre cas (111). La présence de transcrits normaux permet la synthèse de polypeptides normaux de collagène VII. Ces données expliquent le marquage normal du collagène VII en immunofluorescence et le phénotype cliniquement peu sévère.

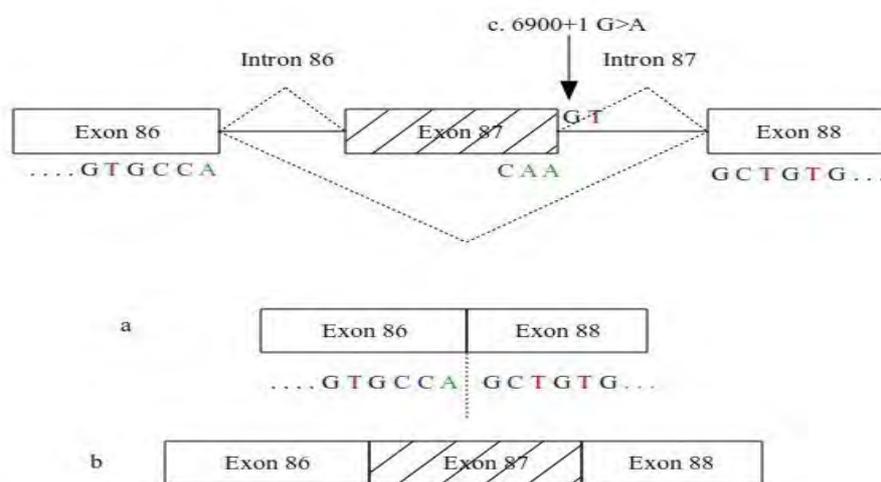


Figure 28: Représentation schématique des exons 86, 87 et 88 et de l'épissage anormal lié à la mutation c.6900+1 G>A entraînant deux transcrits à la jonction de l'exon 86 et 87. a. transcrit avec saut de l'exon 87, respectant le cadre de lecture. b. transcrit normal.

La mutation sur l'allèle maternel c. 6900+1 G>A (intron 87), au niveau du site donneur d'épissage et entraînant un saut de l'exon 87 est probablement de transmission dominante. En effet, de nombreuses mutations d'épissage entraînant un saut de l'exon 87 ont été rapportées et sont de transmission dominante (1,17-19,33,34,110,111). Varki a notamment décrit une mutation dominante au même nucléotide que chez notre patient, mais entraînant une substitution de G en T (c.6900+1 G>T). D'après le « splice site predictor », cette mutation est responsable d'une perte du site donneur d'épissage, avec saut de l'exon 87 respectant le cadre de lecture (1). Les conséquences au niveau de l'ARNm n'ont toutefois pas été confirmées de façon expérimentale. Dans cette optique, Saito a confirmé par une technique de RT-PCR que la mutation c.6900 G>A (dernier nucléotide de l'exon 87) occasionnait un saut de l'exon 87, respectant le cadre de lecture (110). Un patient atteint d'une EBDD pré-tibiale porteur d'une large délétion au niveau de l'intron 87 (6847del27), entraînant un saut de l'exon 87 a également été décrit (111). Des analyses expérimentales ont montré que cette mutation aboutissait à la synthèse de polypeptides raccourcis de collagène VII, avec une accumulation intracellulaire des molécules de procollagène VII (111). Par ailleurs, on peut constater que les mutations hétérozygotes causant le saut de l'exon 87 sont le plus souvent responsables d'EBDD prurigineuses (17-19,110). Le saut de l'exon 87 à l'état hétérozygote est donc fortement corrélé avec le phénotype d'EBDD prurigineuse, même si un cas d'EBDD pré-tibiale a été décrit, toutefois avec présence d'un prurit sévère (110,111). Au final, l'enfant est donc porteur de deux mutations probablement dominantes, faisant discuter une forme double dominante d'épidermolyse bulleuse dystrophique, ce qui n'a jamais été décrit à ce jour.

Par ailleurs, la mutation c. 6900+1 G>A sur l'allèle maternel est survenue *de novo*, puisque celle-ci n'a pas été retrouvée chez la mère. Les mutations *de novo* chez les patients atteints d'EBD sont inhabituelles (1). Celles-ci sont généralement des mutations dominantes de substitution de la glycine (13). Dans l'étude réalisée par Varki portant sur 48 familles atteintes d'EBDD, 9 mutations (toutes des substitutions de glycine) étaient survenues *de novo*, reflétant possiblement un mosaïcisme de la lignée germinale chez un parent. Des mutations *de novo* ont également été décrites chez des patients atteints d'EBDR (13,33,83,149,150). Enfin, dans les situations cliniques où le propositus présente une forme relativement modérée d'EB et où il n'y a pas d'histoire familiale, l'analyse des banques de données a révélé que la plupart de ces cas étaient des EBDR peu sévères, moins souvent des EBDD *de novo* (1,13,16,72,151,152).

Concernant la mutation *de novo* c. 6900+1 G>A, nous ne pouvons exclure un mosaïcisme

germinal chez la mère. Une mutation serait alors survenue au cours du développement embryonnaire de la mère, affectant une partie de sa lignée germinale, mais aucune cellule somatique. Ceci expliquerait l'absence de phénotype clinique chez celle-ci et l'absence de détection de la mutation au niveau de l'ADN leucocytaire (13,102). En cas de mosaïcisme germinal, le risque de transmission de la mutation à la descendance est difficile à estimer et dépend du pourcentage de cellules germinales mutées (1,102,153). Dans les EBDD, ce risque a été estimé entre 2 et 5% sur la base de l'expérience clinique chez des patients porteurs d'une EBDD et d'observations générales dans d'autres maladies héréditaires (1). Pour d'autres auteurs, ce risque d'avoir un second enfant atteint d'EBDD en cas de mutation *de novo* est négligeable, inférieur à 1% (13). Un seul cas de récurrence d'une EBDD a en effet été rapporté dans une famille, avec un mosaïcisme de la lignée germinale maternelle (153). Par ailleurs, s'il n'y a pas de mosaïcisme de la lignée germinale (mutation post-zygotique survenue très précocement chez le propositus), le risque de concevoir un autre enfant atteint est identique à celui de la population générale (13,105).

Le risque de récurrence lors d'une prochaine grossesse d'un enfant porteur des deux mutations R2791W et c.6900+1 G>A est donc très faible, correspondant au risque de mosaïcisme de la lignée germinale maternelle. Une attitude rassurante peut ainsi être adoptée vis à vis de cette famille sur le risque de récurrence d'un hétérozygote composite. Toutefois, une surveillance rapprochée est nécessaire, voire un éventuel diagnostic prénatal. Par ailleurs, si l'on considère la mutation paternelle R2791W comme étant une mutation dominante, le risque de transmission de cette mutation est de 50% lors d'une prochaine grossesse avec sans doute un phénotype apparenté à celui du père (dystrophies unguéales sans fragilité cutanée). Une forme plus sévère avec présence de bulles lors des traumatismes pourrait être discutée en cas de transmission de cette mutation étant donné la variabilité phénotypique possible à l'intérieur d'une même famille.

Concernant l'enfant, il ne présente pas de risque de transmettre une EBDR sauf en cas de mariage apparenté, du côté paternel. Par contre, étant donné que les 2 mutations qu'il porte ont été rapportées avec un phénotype d'EBDD, il présente 100% de risque de transmettre une EBDD dont la forme dépendra sans doute de la mutation transmise : dystrophie unguéale en cas de transmission de la mutation R2791W et EBDD probablement dans une forme prurigineuse en cas de transmission de la mutation c. 6900+1 G>A (110).

## VI. CONCLUSION

Notre observation d'épidermolyse bulleuse dystrophique peu sévère élargit la banque de données des mutations du gène COL7A1, avec la mutation c. 6900+1 G>A (intron 87) sur l'allèle maternel, non décrit jusqu'alors et la mutation R2791W (exon 113) sur l'allèle paternel, décrite dans une seule observation d'EBD.

L'élargissement de la banque de données moléculaires, conjointement à l'établissement d'un diagnostic clinique précis est fondamental afin d'affiner les corrélations génotype-phénotype, utiles pour l'appréciation du pronostic et l'amélioration du conseil génétique. Une revue de la littérature aura permis d'appréhender la grande variabilité phénotypique des EBD et les principales corrélations génotype-phénotype.

D'autre part, l'originalité de ce cas réside dans la présence de deux mutations probablement dominantes chez le propositus, faisant émettre l'hypothèse d'une forme double dominante d'EBD, ce qui n'a jamais été rapporté dans la littérature. Par ailleurs, la survenue d'une mutation *de novo* sur l'allèle maternel fait discuter le risque de récurrence au sein de cette famille en fonction d'un éventuel mosaïcisme de la lignée germinale maternelle.

## VII. BIBLIOGRAPHIE

- 1: Varki R, Sadowski S, Uitto J, Pfenner E. Epidermolysis bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes. *J Med Genet* 2007;44:181-92.
- 2: Christiano AM, Greenspan DS, Lee S, Uitto J. Cloning of human type VII collagen. Complete primary sequence of the alpha 1(VII) chain and identification of intragenic polymorphisms. *J Biol Chem* 1994;269:20256-62.
- 3: Parente MG, Chung LC, Ryyänen J, Woodley DT, Wynn KC, Bauer EA, et al. Human type VII collagen: cDNA cloning and chromosomal mapping of the gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:6931-5.
- 4: Pulkkinen L, Uitto J. Mutation analysis and molecular genetics of epidermolysis bullosa. *Matrix Biol* 1999;18:29-42.
- 5: Sawamura D, Mc Millian JR, Akiyama M, Shimizu H. Epidermolysis bullosa: directions for future research and new challenges for treatment. *Arch Dermatol Res* 2003;295:S34-42.
- 6: Ortonne JP, Meneguzzi G. Protéines et complexes hémidesmosomes-filaments d'ancrage et dermatoses bulleuses acquises et héréditaires. *Médecine thérapeutique* 1999;5:663-8.
- 7: Doffoel-Hantz V, Cogné M, Drouet M, Sparsa A, Bonnetblanc JM, Bédane C. Physiopathologie de la pemphigoïde bulleuse. *Ann Dermatol Venerol* 2009;136:740-7.
- 8: Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, 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;58:931-5.
- 9: Christiano AM, Hoffman GG, Chung-Honet LC, Lee S, Cheng W, Uitto J, et al. Structural organization of the human type VII collagen gene (COL7A1), composed of more exons than any previously characterized gene. *Genomics* 1994;21:169-79.
- 10: Mitsuhashi Y, Hashimoto I. Genetic abnormalities and clinical classification of

epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol Res* 2003;295:S29-S33.

11: Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, DeLeoz J, et al. Genitourinary complications of inherited epidermolysis bullosa (EB): experience of the national epidermylosis bullosa registry and review of the literature. *J Urol* 2004;172:2040-4.

12: Horn HM, Priestley GC, Eady RA, Tidman MJ. The prevalence of epidermolysis bullosa in Scotland. *Br J Dermatol* 1997;136:560-4.

13: Dang N, Murrel DF. Mutation analysis and characterization of COL7A1 mutations in dystrophic epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol* 2008;17:553-68.

14: Mallipeddi R, Bleck O, Mellerio JE, Ashton GH, Eady RA, McGrath JA. Dilemmas in distinguishing between dominant and recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2003;149:810-8.

15: McGrath JA, Ishida-Yamamoto A, O'Grady A, Leigh IM, Eady RA. Structural variations in anchoring fibrils in dystrophic epidermolysis bullosa: correlation with type VII collagen expression. *J Invest Dermatol* 1993;100:366-72.

16: Horn HM, Tidman MJ. The clinical spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2002;146:267-74.

17: Mellerio JE, Ashton GH, Mohammedi R, Lyon CC, Kirby B, Harman KE. Allelic heterogeneity of dominant and recessive COL7A1 mutations underlying epidermolysis bullosa pruriginosa. *J Invest Dermatol* 1999;112:984-7.

18: Jiang W, Bu D, Yang Y, Zhu X. A novel splice site mutation in collagen type VII gene in a Chinese family with dominant dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa. *Acta Derm Venereol* 2002;82:187-91.

19: Drera B, Castiglia D, Zoppi N, Gardella R, Tadini G, Floriddia G. Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa in Italy: clinical and molecular characterization. *Clin Genet* 2006;70:339-47.

20: Christiano AM, Lee JY, Chen WJ, LaForgia S, Uitto J. Pretibial epidermolysis bullosa: genetic linkage to COL7A1 and identification of a glycine-to-cysteine substitution in the triple-helical domain of type VII collagen. *Hum Mol Genet* 1995;4:1579-83.

- 21: Shimizu H, Hammami-Hauasli N, Hatta N, Nishikawa T, Bruckner-Tuderman L. Compound heterozygosity for silent and dominant glycine substitution mutations in COL7A1 leads to a marked transient intracytoplasmic retention of procollagen VII and a moderately severe dystrophic epidermolysis bullosa phenotype. *J Invest Dermatol* 1999;113:419-21.
- 22: Sato-Matsumura KC, Yasukawa K, Tomita Y, Shimizu H. Toenail dystrophy with COL7A1 glycine substitution mutations segregates as an autosomal dominant trait in 2 families with dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 2002;138:269-71.
- 23: Hammami-Hauasli N, Raghunath M, Küster W, Bruckner-Tuderman L. Transient bullous dermolysis of the newborn associated with compound heterozygosity for recessive and dominant COL7A1 mutations. *J Invest Dermatol* 1998;111:1214-9.
- 24: Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, Deleoz J, et al. Pseudosyndactyly and musculoskeletal contractures in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry, 1986-2002. *J Hand Surg Br* 2005;30:14-22.
- 25: Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Briggaman RA, Bruckner-Tuderman L, Christiano A, et al. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: Report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:1051-66.
- 26: Fine JD, Hall M, Weiner M, Li KP, Suchindran C. The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2008;159:677-682.
- 27: Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:203-11.
- 28: Gardella R, Castiglia D, Posteraro P, Bernardini S, Zoppi N, Paradisi M, et al. Genotype-phenotype correlation in Italian patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2002;119:1456-62.
- 29: van den Akker PC, van Essen AJ, Kraak MM, Meijer R, Nijenhuis M, Meijer G, et al. Long-term follow-up of patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa in the Netherlands: expansion of the mutation database and unusual phenotype-genotype correlations. *J Dermatol Sci* 2009;56:9-18.

- 30: Denyer JE. Wound management for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010;28:257-64.
- 31: Petronius D, Bergman R, Ben Izhak O, Leiba R, Sprecher E. A comparative study of immunohistochemistry and electron microscopy used in the diagnosis of epidermolysis bullosa. *Am J Dermatopathol* 2003;25:198-203.
- 32: Leigh IM, Eady RAJ, Heagerty AHM, Purkis P, Whitehead PA, Burgeson RA. 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.
- 33: Kern JS, Kohlhase J, Bruckner-Tuderman L, Has C. Expanding the COL7A1 mutation database: novel and recurrent mutations and unusual genotype-phenotype constellations in 41 patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2006;126:1006-12.
- 34: Dang N, Klingberg S, Marr P, Murrell DF. Review of collagen VII sequence variants found in Australasian patients with dystrophic epidermolysis bullosa reveals nine novel COL7A1 variants. *J Dermatol Sci* 2007;46:169-78.
- 35: Tidman MJ, Eady RA. 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;84:374-7.
- 36: Pfendner EG, Nakano A, Pulkkinen L, Christiano AM, Uitto J. Prenatal diagnosis for epidermolysis bullosa: a study of 144 consecutive pregnancies at risk. *Prenat Diagn* 2003;23:447-56.
- 37: Dammak A, Zribi J, Boudaya S, Mseddi M, Meziou AJ, Masmoudi A, et al. Squamous cell carcinoma complicating recessive dystrophic epidermolysis bullosa-Hallopeau-Siemens: a report of four cases. *Int J Dermatol* 2009;48:588-91.
- 38: Kawasaki H, Sawamura D, Iwao F, Kikuchi T, Nakamura H, Okubo S, et al. Squamous cell carcinoma developing in a 12-year-old boy with nonHallopeau-Siemens recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2003;148:1047-50.
- 39: Mallipeddi R. Epidermolysis bullosa and cancer. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:612-23.
- 40: Bosch RJ, Gallardo MA, Ruiz del Portal G, Snchez P, Arce MF, Herrera E. Squamous cell

carcinoma secondary to recessive dystrophic epidermolysis bullosa: report of eight tumors in four patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13:198-204.

41: Csikos M, Orosz Z, Bottlik G, Szöcs H, Szalai Z, Rozgonyi Z, et al. Dystrophic epidermolysis bullosa complicated by cutaneous squamous cell carcinoma and pulmonary and renal amyloidosis. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:163-6.

42: Süß A, Sticherling M, Volz A, Frank R, Rudolph KD, Simon JC. Large metastasizing squamous cell carcinoma in epidermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:539-41.

43: Eady RAJ, Fine JD. Epidermolysis bullosa. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Textbook of Dermatology*. p 40.1-40.32 . 2004;:.

44: Boulanger E, Catteau B, Pagniez D, Ferrier ML, Roueff S, Reade R et al. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa and IgA glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1998;13:2133-4.

45: Cuesta-Estellès G, Escobedo-Rumoroso JM, Garcès-Lopez L, Pérez-García A. Epidermolysis bullosa and chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2133-4.

46: Farhi D, Inger-Housz-Oro S, Ducret F, Rioux-Leclercq N, Cam G, Simon P, et al. Epidermolyse bulleuse dystrophique récessive d'Hallopeau-Siemens associée à une glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA: 4 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:963-7.

47: Terrill PJ, Mayou BJ, Pemberton J. Experience in the surgical management of the hand in dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Plast Surg* 1992;45:435-42.

48: Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:147-58.

49: Mortell AE, Azizkhan RG. Epidermolysis bullosa: management of esophageal strictures and enteric access by gastrostomy. *Dermatol Clin* 2010;28:311-8.

50: Birge K. Nutrition management of patients with epidermolysis bullosa. *J Am Diet Assoc* 1995;95:575-9.

- 51: Ingen-Housz-Oro S, Blanchet-Bardon C, Vrillat M, Dubertret L. Vitamin and trace metal levels in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:649-53.
- 52: Gruskay DM. Nutritional management in the child with epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1998;124:760-1.
- 53: Haynes L. Nutrition for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010;28:289-301.
- 54: Haynes L, Atherton DJ, Ade-Ajayi N, Wheeler R, Kiely EM. Gastrostomy and growth in dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 1996;134:872-9.
- 55: Atherton DJ, Cox I, Hann I. Intravenous iron (III) hydroxide-sucrose complex for anaemia in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 1999;140:773.
- 56: Bourke JF, Browne G, Gaffney EF, Young M. Fatal systemic amyloidosis (AA type) in two sisters with dystrophic epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:370-2.
- 57: Kaneko K, Kakuta M, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro T, Ogawa H, et al. Renal amyloidosis in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatology* 2000;200:209-12.
- 58: Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Kondo S. Osteoporosis in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 1999;141:934-5.
- 59: Oliveira TM, Sakai VT, Candido LA, Silva SM, Machado MA. Clinical management for epidermolysis bullosa dystrophica. *J Appl Oral Sci* 2008;16:81-5.
- 60: Wright JT, Fine JD, Johnson L. Dental caries risk in hereditary epidermolysis bullosa. *Pediatr Dent* 1994;16:427-32.
- 61: Dunnill MG, Eady RA. The management of dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:179-188.
- 62: Deplus S, Bremond-Gignac D, Blanchet-Bardon C, Febraro JL, Gaudric A. Revue des complications ophtalmologiques des épidermolyses bulleuses héréditaires. *J Fr Ophtalmol* 1999;22:760-65.
- 63: Tong L, Hodgkins PR, Denyer J, Brosnahan D, Harper J, Russell-Eggitt I, et al . The eye

in epidermolysis bullosa. *Br J Ophthalmol* 1999;83:323-6.

64: Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, Deleoz J, et al. Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Am J Ophthalmol* 2004;138:254-62.

65: Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *J Pediatr* 2008;152:276-80.

66: Venencie PY, Devictor D. Bulles du nouveau né. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999;126:957-64.

67: Hovnanian A, Duquesnoy P, Blanchet-Bardon C, Knowlton RG, Amselem S, Lathrop M, et al. Genetic linkage of recessive dystrophic epidermolysis bullosa to the type VII collagen gene. *J Clin Invest* 1992;90:1032-6.

68: Ryyänen M, Ryyänen J, Sollberg S, Iozzo RV, Knowlton RG, Uitto J. Genetic linkage of type VII collagen (COL7A1) to dominant dystrophic epidermolysis bullosa in families with abnormal anchoring fibrils. *J Clin Invest* 1992;89:974-80.

69: Lunstrum GP, Sakai LY, Keene DR, Morris NP, Burgeson RE. Large complex globular domains of type VII procollagen contribute to the structure of anchoring fibrils. *J Biol Chem* 1986;261:9042-8.

70: Brittingham R, Colombo M, Ito H, Steplewski A, Birk DE, Uitto J, et al. Single amino acid substitution in procollagen VII affect early stages of assembly of anchoring fibrils. *J Biol Chem* 2005;280:191-8.

71: Hammami-Hausli N, Schumann H, Raghunath M, Kilgus O, Lüthi U, Luger T, et al. Some, but not all, glycine substitution mutations in COL7A1 result in intracellular accumulation of collagen VII, loss of anchoring fibrils, and skin blistering. *J Biol Chem* 1998;273:19228-34.

72: Jarvikallio A, Pulkkinen L, Uitto J. Molecular basis of dystrophic epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen gene (COL7A1). *Hum Mutat* 1997;10:338-47.

73: Bruckner-Tuderman L, Nilssen O, Zimmermann DR, Dours-Zimmermann MT, Kalinke DU, Gedde-Dahl T Jr, et al. Immunohistochemical and mutation analyses demonstrate that

procollagen VII is processed to collagen VII through removal of the NC-2 domain. *J Cell Biol* 1995;131:551-9.

74: Bruckner-Tuderman L. Hereditary skin diseases of anchoring fibrils. *J Dermatol Sci* 1999;20:122-33.

75: Woodley DT, Hou Y, Martin S, Li W, Chen M. Characterization of molecular mechanisms underlying mutations in dystrophic epidermolysis bullosa using site-directed mutagenesis. *J Biol Chem* 2008;283:17838-45.

76: Cho JW, Nakano H, Lee KS. Type VII collagen gene mutations (c.8569G>T and c.4879G>A) result in the moderately severe phenotype of recessive dystrophic epidermolysis bullosa in a Korean patient. *J Korean Med Sci* 2009;24:256-61.

77: Saito M, Masunaga T, Teraki Y, Takamori K, Ishiko A. Genotype-phenotype correlations in six Japanese patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa with the recurrent p.Glu2857X mutation. *J Dermatol Sci* 2008;52:13-20.

78: Keene DR, Sakai LY, Lunstrum GP, Morris NP, Burgeson RE. Type VII collagen forms an extended network of anchoring fibrils. *J Cell Biol* 1987;104:611-21.

79: Bruckner-Tuderman L, Höpfner B, Hammami-Hausli N. Biology of anchoring fibrils: lessons from dystrophic epidermolysis bullosa. *Matrix Biol* 1999;18:43-54.

80: Chen M, Marinkovich MP, Veis A, Cai X, Rao CN, O'Toole EA, et al. Interactions of the amino-terminal noncollagenous (NC1) domain of type VII collagen with extracellular matrix components. A potential role in epidermal-dermal adherence in human skin. *J Biol Chem* 1997;272:14516-22.

81: Chen M, Costa FK, Lindvay CR, Han YP, Woodley DT. The recombinant expression of full-length type VII collagen and characterization of molecular mechanisms underlying dystrophic epidermolysis bullosa. *J Biol Chem* 2002;277:2118-24.

127: Bruckner-Tuderman L. Can type VII collagen injections cure dystrophic epidermolysis bullosa? *Mol Ther* 2009;17:26-33.

82: Uitto J, Hovnanian A, Christiano AM. Premature termination codon mutations in the type VII collagen gene (COL7A1) underlie severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa.

*Proc Assoc Am Physicians* 1995;107:245-52.

83: Whittock NV, Ashton GH, Mohammedi R, Mellerio JE, Mathew CG, Abbs SJ, et al. Comparative mutation detection screening of the type VII collagen gene (COL7A1) using the protein truncation test, fluorescent chemical cleavage of mismatch, and conformation sensitive gel electrophoresis. *J Invest Dermatol* 1999;113:673-86.

84: Hammami-Hauasli N, Kalinke DU, Schumann H, Kalinke U, Pontz BF, Anton-Lamprecht I, et al. A combination of a common splice site mutation and a frameshift mutation in the COL7A1 gene: absence of functional collagen VII in keratinocytes and skin. *J Invest Dermatol* 1997;109:384-9.

85: Christiano AM, Amano S, Eichenfield LF, Burgeson RE, Uitto J. Premature termination codon mutations in the type VII collagen gene in recessive dystrophic epidermolysis bullosa result in nonsense-mediated mRNA decay and absence of functional protein. *J Invest Dermatol*. 1997;109:390-4.

86: Couttet P, Grange T. Premature termination codons enhance mRNA decapping in human cells. *Nucleic Acids Res* 2004;32:488-94.

87: Ameziane N, Bogard M et Lamoril J. Principes de biologie moléculaire en biologie clinique. Paris: Elsevier Masson, 2006; 705.

88: Christiano AM, Anton-Lamprecht I, Amano S, Ebschner U, Burgeson RE, Uitto J. Compound heterozygosity for COL7A1 mutations in twins with dystrophic epidermolysis bullosa: a recessive paternal deletion/insertion mutation and a dominant negative maternal glycine substitution result in a severe phenotype. *Am J Hum Genet* 1996;58:682-93.

89: Christiano AM, Anhalt G, Gibbons S, Bauer EA, Uitto J. Premature termination codons in the type VII collagen gene (COL7A1) underlie severe, mutilating recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Genomics* 1994;21:160-8.

90: Cui Y, Hagan KW, Zhang S, Peltz SW. Identification and characterization of genes that are required for the accelerated degradation of mRNAs containing a premature translational termination codon. *Genes Dev* 1995;9:423-36.

91: Christiano AM, Suga Y, Greenspan DS, Ogawa H, Uitto J. Premature termination codons

on both alleles of the type VII collagen gene (COL7A1) in three brothers with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Clin Invest.* 1995;95:1328-34.

92: Uitto J, Christiano AM. Molecular basis for the dystrophic forms of epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen gene. *Arch Dermatol Res* 1994;287:16-22.

93: Tamai K, Murai T, Mayama M, Kon A, Nomura K, Sawamura D, et al. Recurrent COL7A1 mutations in Japanese patients with dystrophic epidermolysis bullosa: positional effects of premature termination codon mutations on clinical severity. *J Invest Dermatol* 1999;112:991-3.

94: Mohammedi R, Mellerio JE, Ashton GH, Eady RA, McGrath JA. A recurrent COL7A1 mutation, R2814X, in British patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:37-9.

95: Ishiko A, Masunaga T, Ota T, Nishikawa T. Does the position of the premature termination codon in COL7A1 correlate with the clinical severity in recessive dystrophic epidermolysis bullosa? *Exp Dermatol* 2004;13:229-33.

96: Christiano AM, McGrath JA, Tan KC, Uitto J. Glycine substitutions in the triple-helical region of type VII collagen result in a spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa phenotypes and Glycine substitutions in the triple-helical region of type VII collagen result in a spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa phenotypes and patterns of inheritance. *Am J Hum Genet* 1996;58:671-81.

97: Kon A, McGrath JA, Pulkkinen L, Nomura K, Nakamura T, Maekawa Y, et al. Glycine substitution mutations in the type VII collagen gene (COL7A1) in dystrophic epidermolysis bullosa: implications for genetic counseling. *J Invest Dermatol* 97;108:224-8.

98: Sawamura D, Goto M, Yasukawa K, Sato-Matsumura K, Nakamura H, Ito K, et al. Genetic studies of 20 Japanese families of dystrophic epidermolysis bullosa. *J Hum Genet* 2005;50:543-6.

99: Masunaga T, Shimizu H, Takizawa Y, Uitto J, Nishikawa T. Combination of novel premature termination codon and glycine substitution mutations in COL7A1 leads to moderately severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2000;114:204-5.

- 100: Terracina M, Posteraro P, Schubert M, Sonogo G, Atzori F, Zambruno G, et al. Compound heterozygosity for a recessive glycine substitution and a splice site mutation in the COL7A1 gene causes an unusually mild form of localized recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 1998;111:744-50.
- 101: Hovnanian A, Rochat A, Bodemer C, Petit E, Rivers CA, Prost C. Characterization of 18 new mutations in COL7A1 in recessive dystrophic epidermolysis bullosa provides evidence for distinct molecular mechanisms underlying defective anchoring fibril formation. *Am J Hum Genet* 1997;61:599-610.
- 102: Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. Génétique médicale. 3 ème édition. *Elsevier*, 2004; 430.
- 103: Fritsch A, Spassov S, Elfert S, Schlosser A, Gache Y, Meneguzzi G et al. Dominant-negative effects of COL7A1 mutations can be rescued by controlled overexpression of normal collagen VII. *J Biol Chem* 2009;284:30248-56.
- 104: Mecklenbeck S, Hammami-Hauasli N, Höpfner B, Schumann H, Kramer A, Küster W, et al. Clustering of COL7A1 mutations in exon 73: implications for mutation analysis in dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 1999;112:398-400.
- 105: Rouan F, Pulkkinen L, Jonkman MF, Bauer JW, Cserhalmi-Friedman PB, Christiano AM, et al. Novel and de novo glycine substitution mutations in the type VII collagen gene (COL7A1) in dystrophic epidermolysis bullosa: implications for genetic counseling. *J Invest Dermatol* 1998;111:1210-3.
- 106: Sawamura D, Mochitomi Y, Kanzaki T, Nakamura H, Shimizu H. Glycine substitution mutations by different amino acids at the same codon in COL7A1 cause different modes of dystrophic epidermolysis bullosa inheritance. *Br J Dermatol* 2006;155:834-7.
- 107: Persikov AV, Pillitteri RJ, Amin P, et al. Stability related bias in residues replacing glycines within the collagen triple helix (Gly-Xaa-Yaa) in inherited connective tissue disorder. *Hum Mutat* 2004;24:330-7.
- 108: Wessagowit V, Nalla VK, Rogan PK, McGrath JA. Normal and abnormal mechanisms of gene splicing and relevance to inherited skin diseases. *J Dermatol Sci* 2005;40:73-84.

- 109: Tamai K, Ishida-Yamamoto A, Matsuo S, Iizuka H, Hashimoto I, Christiano AM, et al. Compound heterozygosity for a nonsense mutation and a splice site mutation in the type VII collagen gene (COL7A1) in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Lab Invest* 1997;76:209-17.
- 110: Saito M, Masunaga T, Ishiko A. A novel de novo splice-site mutation in the COL7A1 gene in dominant dystrophic epidermolysis bullosa (DDEB): specific exon skipping could be a prognostic factor for DDEB pruriginosa. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:934-6.
- 111: Sakuntabhai A, Hammami-Hauasli N, Bodemer C, Rochat A, Prost C, Barrandon, et al. Deletions within COL7A1 exons distant from consensus splice sites alter splicing and produce shortened polypeptides in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *Am J Hum Genet* 1998;63:737-48.
- 112: Gardella R, Belletti L, Zoppi N, Marini D, Barlati S, Colombi M. Identification of two splicing mutations in the collagen type VII gene (COL7A1) of a patient affected by the localisata variant of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Am J Hum Genet* 1996;59:292-300.
- 113: Drera B, Floriddia G, Forzano F, Barlati S, Zambruno G, Colombi M. Branch point and donor splice-site COL7A1 mutations in mild recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2009;161:464-7.
- 114: Escamez MJ, Garcia M, Cuadrado-Corrales N, Llames SG, Charlesworth A, De Luca N, et al. The first COL7A1 mutation survey in a large Spanish dystrophic epidermolysis bullosa cohort: c.6527insC disclosed as an unusually recurrent mutation. *Br J Dermatol* 2010;163:155-61.
- 115: Winberg JO, Hammami-Hauasli N, Nilssen O, Anton-Lamprecht I, Naylor SL, Kerbacher K, et al. Modulation of disease severity of dystrophic epidermolysis bullosa by a splice site mutation in combination with a missense mutation in the COL7A1 gene. *Hum Mol Genet* 1997;6:1125-35.
- 116: Lee JY, Li C, Chao SC, Pulkkinen L, Uitto J. A de novo glycine substitution mutation in the collagenous domain of COL7A1 in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol Res* 2000;292:159-63.

- 117: Christiano AM, McGrath JA, Uitto J. Influence of the second COL7A1 mutation in determining the phenotypic severity of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 1996;106:766-70.
- 118: McGrath JA, Ashton GH, Mellerio JE, Salas-Alanis JC, Swensson O, McMillan JR, et al. Moderation of phenotypic severity in dystrophic and junctional forms of epidermolysis bullosa through in-frame skipping of exons containing non-sense or frameshift mutations. *J Invest Dermatol* 1999;113:314-21.
- 119: Yonei N, Ohtani T, Furukawa F. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa: case of non-Hallopeau-Siemens variant with premature termination codons in both alleles. *J Dermatol* 2006;33:802-5.
- 120: Hadj-Rabia S, Bodemer C, De Prost Y, Lyonnet S. Diagnostic prénatal en dermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:981-91.
- 121: Shimizu H. Prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa. *Prenat Diagn* 2006;26:1260-1.
- 122: Fassihi H, Eady RA, Mellerio JE, Ashton GH, Dopping-Hepenstal PJ, Denyer JE et al. Prenatal diagnosis for severe inherited skin disorders: 25 years' experience. *Br J Dermatol* 2006;154:106-13.
- 123: Luu M, Cantatore-Francis JL, Glick SA. Prenatal diagnosis of genodermatoses: current scope and future capabilities. *Int J Dermatol* 2010;49:351-61.
- 124: Krabchi K, Gros-Louis F, Yan J, Bronsard M, Massé J, Forest JC, et al. Quantification of all fetal nucleated cells in maternal blood between the 18th and 22nd weeks of pregnancy using molecular cytogenetic techniques. *Clin Genet* 2001;60:145-50.
- 125: Fassihi H, Renwick PJ, Black C, McGrath JA. Single cell PCR amplification of microsatellites flanking the COL7A1 gene and suitability for preimplantation genetic diagnosis of Hallopeau-Siemens recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol Sci* 2006;42:241-8.
- 126: Blanchet-Bardon C, Bohbot S. Using Urgotul dressing for the management of epidermolysis bullosa skin lesions. *J Wound Care* 2005;14:490-1, 494-6.
- 128: Titeux M, Pendaries V, Hovnanian A. Gene therapy of recessive dystrophic

epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010;28:361-6.

129: Meneguzzi G, Ortonne JP. La thérapie génique des épidermolyses bulleuses héréditaires: principes et perspectives. *Ann Dermatol Venerol* 2000;127:329-32.

130: Ortiz-Urda S, Thyagarajan B, Keene DR, Lin Q, Fang M, Calos MP, et al. Stable nonviral genetic correction of inherited human skin disease. *Nat Med* 2002;10:1166-70.

131: Chen M, Kasahara N, Keene DR, Chan L, Hoeffler WK, Finlay D, et al. Restoration of type VII collagen expression and function in dystrophic epidermolysis bullosa. *Nat Genet* 2002;32:670-5.

132: Goto M, Sawamura D, Ito K, Abe M, Nishie W, Sakai K, et al. Fibroblasts show more potential as target cells than keratinocytes in COL7A1 gene therapy of dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2006;126:766-72.

133: Chen M, Woodley DT. Fibroblasts as target cells for DEB gene therapy. *J Invest Dermatol* 2006;126:708-10.

134: Uitto J. Epidermolysis bullosa: prospects for cell-based therapies. *J Invest Dermatol* 2008;128:2140-2.

135: Woodley DT, Remington J, Huang Y, Hou Y, Li W, Keene DR, et al. Intravenously injected human fibroblasts home to skin wounds, deliver type VII collagen, and promote wound healing. *Mol Ther* 2007;15:628-35.

136: Woodley DT, Krueger GG, Jorgensen CM, Fairley JA, Atha T, Huang Y. Normal and gene-corrected dystrophic epidermolysis bullosa fibroblasts alone can produce type VII collagen at the basement membrane zone. *J Invest Dermatol* 2003;121:1021-8.

137: Ryyänen J, Sollberg S, Parente MG, Chung LC, Christiano AM, Uitto J. Type VII collagen gene expression by cultured human cells and in fetal skin. Abundant mRNA and protein levels in epidermal keratinocytes. *J Clin Invest* 1992;89:163-8.

138: Regauer S, Seiler GR, Barrandon Y, Easley KW, Compton CC. Epithelial origin of cutaneous anchoring fibrils. *J Cell Biol* 1990;111:2109-15.

139: Woodley DT, Keene DR, Atha T, Huang Y, Ram R, Kasahara N, et al. Intradermal

injection of lentiviral vectors corrects regenerated human dystrophic epidermolysis bullosa skin tissue in vivo. *Mol Ther* 2004;10:318-26.

140: Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S, Di Nunzio F, Di Iorio E, Recchia A, et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med* 2006;12:1397-402.

141: Kern JS, Loeckermann S, Fritsch A, Hausser I, Roth W, Magin TM. Mechanisms of fibroblast cell therapy for dystrophic epidermolysis bullosa: high stability of collagen VII favors long-term skin integrity. *Mol Ther* 2009;17:1605-15.

142: Wong T, Gammon L, Liu L, Mellerio JE, Dopping-Hepenstal PJ, Pacy J, et al. Potential of fibroblast cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2008;128:2179-89.

143: Fritsch A, Loeckermann S, Kern JS, Braun A, Bösl MR, Bley TA, et al. A hypomorphic mouse model of dystrophic epidermolysis bullosa reveals mechanisms of disease and response to fibroblast therapy. *J Clin Invest* 2008;118:1669-79.

144: Woodley DT, Keene DR, Atha T, Huang Y, Lipman K, Li W, et al. Injection of recombinant human type VII collagen restores collagen function in dystrophic epidermolysis bullosa. *Nat Med* 2004;10:693-5.

145: Remington J, Wang X, Hou Y, Zhou H, Burnett J, Muirhead T, et al. Injection of recombinant human type VII collagen corrects the disease phenotype in a murine model of dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol Ther* 2009;17:26-33.

146: Chino T, Tamai K, Yamazaki T, Otsuru S, Kikuchi Y, Nimura K, et al. Bone marrow cell transfer into fetal circulation can ameliorate genetic skin diseases by providing fibroblasts to the skin and inducing immune tolerance. *Am J Pathol* 2008;173:803-14.

147: Tolar J, Ishida-Yamamoto A, Riddle M, McElmurry RT, Osborn M, Xia L, et al. Amelioration of epidermolysis bullosa by transfer of wild-type bone marrow cells. *Blood* 2009;113:1167-74.

148: Wagner JE, Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Hordinsky M, Keene DR, Woodley DT, et al. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J*

*Med* 2010;363:680-2.

149: Posteraro P, Pascucci M, Colombi M, Barlati S, Giannetti A, Paradisi M, et al. Denaturing HPLC-based approach for detection of COL7A1 gene mutations causing dystrophic epidermolysis bullosa. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;338:1391-401.

150: Cserhalmi-Friedman PB, Grossman J, Karpati S, Ahmad W, Horvath A, Christiano AM. Identification of a de novo glycine substitution in the type VII collagen gene in a proband with mild dystrophic epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol* 1999;8:143-5.

151: Wessagowit V, Ashton GH, Mohammedi R, Salas-Alanis JC, Denyer JE, Mellerio JE, et al. Three cases of de novo dominant dystrophic epidermolysis bullosa associated with the mutation G2043R in COL7A1. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:97-9.

152: Hashimoto I, Kon A, Tamai K, Uitto J. Diagnostic dilemma of "sporadic" cases of dystrophic epidermolysis bullosa: a new dominant or mitis recessive mutation? *Exp Dermatol* 1999;8:140-2.

153: Cserhalmi-Friedman PB, Garzon MC, Guzman E, Martinez-Mir A, Chung WK, Anyane-Yeboa K, et al. Maternal germline mosaicism in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2001;117:1327-8.

---

## RESUME DE LA THESE

Les épidermolyses bulleuses dystrophiques (EBD) héréditaires sont un groupe hétérogène de maladies rares caractérisées par une fragilité cutanéomuqueuse faisant suite à des traumatismes mineurs, lié à un décollement dermo-épidermique sous la lamina densa. Ceci est causé par des mutations du gène COL7A1, codant pour le collagène VII, principal constituant des fibrilles d'ancrage. Le diagnostic est basé sur l'examen clinique, complété par un examen histologique avec étude en immunofluorescence et une analyse moléculaire. Les complications cutanées et extracutanées se rencontrent surtout dans les formes récessives. Le traitement est symptomatique, mais les thérapies géniques, cellulaires et protéiques sont prometteuses. Les corrélations génotype-phénotype ont montrées que les formes dominantes sont surtout liées à des mutations faux-sens de substitution de la glycine, alors que les formes récessives sont liées à des combinaisons de mutations non-sens, faux-sens et au niveau de sites d'épissage. Nous rapportons une observation d'EBD touchant surtout les extrémités, dont le phénotype peu sévère s'explique par une synthèse résiduelle de collagène VII. N. est hétérozygote composite avec une mutation faux-sens R2791W (exon 113) héritée du père et une mutation sur un site d'épissage c. 6900 +1 G>A (intron 87) sur l'allèle maternel, survenue *de novo* et responsable d'un saut de l'exon 87 avec synthèse de polypeptides raccourcis de collagène VII. La présence de dystrophies unguéales isolées chez le père révèle une forme a minima d'EB, en faveur d'une transmission dominante de la mutation R2791W. La mutation c. 6900+1 G>A l'est probablement également. La présence de deux mutations dominantes chez N. fait émettre l'hypothèse d'une forme double dominante d'EBD. Le risque de récurrence lors d'une prochaine grossesse d'un enfant porteur des 2 mutations est négligeable, mais ne peut être exclu compte tenu d'un possible mosaïcisme de la lignée germinale.

---

**TITRE EN ANGLAIS** : A particular case of dystrophic epidermolysis bullosa

---

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2011

---

**MOTS CLÉS** :

épidermolyse bulleuse dystrophique, double dominance, mutation faux-sens, mutation d'épissage

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR** :

**UNIVERSITÉ HENRI-POINCARÉ, NANCY-1**

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---