

INTRODUCTION ÉPIDÉMIOLOGIE

Les épidermolyses bulleuses héréditaires (EBH) sont un groupe hétérogène de génodermatoses caractérisées par une fragilité cutanée et/ou muqueuse localisée ou généralisée. On distingue en fonction du niveau de clivage dans la peau du haut vers le bas les formes simples (basales et suprabasales), jonctionnelles et dystrophiques auxquelles s'ajoute le syndrome de Kindler. Leur prévalence, mal connue, est estimée entre 1 cas/50.000 et 1/20.000, avec probablement des différences géographiques. Plus de la moitié des EBH sont des formes simples.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les EBH sont dues à des mutations de gènes codant pour les protéines impliquées dans la jonction dermo-épidermique ou la cohésion épidermique. Plus de 20 gènes sont désormais impliqués (tableau). La transmission est autosomique dominante ou récessive en fonction des formes. La perte de cohésion dermo-épidermique ou intra-épidermique explique la fragilité cutanée et parfois muqueuse. En fonction du gène atteint des manifestations extra-cutanées (musculaire, digestive, rénale...) peuvent être associées.

PRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Les manifestations et la gravité des épidermolyses bulleuses héréditaires sont très variables d'une forme à l'autre; de plus, pour une forme donnée de la maladie, elles peuvent aussi être variables d'une personne à l'autre, y compris au sein d'une même famille. Certaines des manifestations sont communes entre les différentes formes. La fragilité cutanée/muqueuse est à l'origine de bulles, puis d'érosions le plus souvent provoquées par des chocs ou des frottements. La date d'apparition (naissance ou retardée), la taille, le nombre et l'aspect des lésions sont variables d'une forme et d'un patient à l'autre. Une aplasie cutanée congénitale, surtout des membres est possible de même que l'apparition de naevi de grandes tailles (EB nævus) ou d'onychopathie. D'autres signes sont spécifiques de chaque sous-groupe. Les formes simples basales peuvent s'associer à une kératodermie palmoplantaire (KPP), une dystrophie musculaire, des anomalies pigmentaires. Les formes suprabasales à une cardiopathie, une alopecie, une KPP. Une absence de cicatrisation peut se voir dans certaines formes jonctionnelles avec persistance d'un tissu de granulation. D'autres formes s'associent à une atteinte extra-cutanée (atrésie de l'oesophage, atteinte rénale). Une dysplasie de l'émail est fréquente de même qu'une alopecie progressive. Dans les formes dystrophiques, la cicatrisation est lente avec une peau atrophique, rosée parsemée de grains de milium. L'atteinte unguéale est constante, l'évolution peut se faire dans les formes les plus graves vers la rétraction articulaire et la synéchie des mains et pieds.

La sévérité de la pathologie est très variable, allant de formes localisées permettant une vie quasi normale à des formes rapidement létales. Dans les formes sévères généralisées, l'étendue des plaies, l'atteinte muqueuse, les cicatrisations à répétitions sont sources de complications systémiques multiples : dénutrition, douleur, rétractions articulaires, syndrome inflammatoire chronique et amylose, carcinomes épidermoïdes cutanés ou muqueux.

MOYENS DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic suspecté cliniquement est confirmé par la biopsie cutanée avec immunofluorescence directe éventuellement suivie d'une analyse génétique par séquençage traditionnels (Sanger) ou puces dédiées en NGS. L'identification des mutations est nécessaire au conseil génétique et à la réalisation d'un diagnostic prénatal.

PRINCIPES DU TRAITEMENT

Il n'existe pour l'instant pas de traitement curatif. La prise en charge, symptomatique, doit être multidisciplinaire. Les soins consistent à prévenir et traiter les plaies avec des pansements et prévenir, dépister et traiter les complications.

La prévention des plaies est essentielle, par une éducation des parents et du personnel soignant puis des patients. Il est contre indiqué de coller quoi que ce soit sur la peau en dehors des pansements spécifiques. L'habillement, les manipulations des enfants et toute intervention médicale et chirurgicale doivent être adaptés à la peau des patients. Les pansements préventifs peuvent être proposés en fonction des cas. Les soins sont variables d'une personne à l'autre, quotidiens ou pluri-hebdomadaires, si possible avec l'aide d'un infirmier. Des pansements siliconés non adhérents spécifiques, ou des interfaces sont le plus souvent utilisés maintenus par des bandes ou des gazes tubulaires.

L'antalgie et les traitements anti-prurigineux sont essentiels.

Divers essais thérapeutiques sont en cours. Il s'agit de traitements pharmacologiques topiques (allantoïne, écorce de bouleau, diacereine) ou systémiques (cathéchines, antibiotiques) pour lutter contre l'inflammation cutanée et/ou favoriser la cicatrisation, de traitements cellulaires (injection de fibroblastes auto ou hétérologues, membrane amniotique, pansements avec cellules souches mésenchymateuses) ou de thérapie génique. Des protocoles de greffe de moelle osseuse allogénique sont également en cours.

RÉDACTION

C. CHIAVERINI & LE GROUPE DE TRAVAIL FIMARAD

CLASSIFICATION DES ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES HÉRÉDITAIRES

TYPE D'EB	SOUS TYPE	FORME CLINIQUE	GÈNE(S) (PROTÉINE)
EBS	Suprabasale	Acral peeling skin syndrome	TGM 5 (transglutaminase 5)
		EBS superficialis	Inconnu
		EBS acantholytique	DSP (desmoplakine), JUP (plakoglobine)
		Syndromes de fragilité cutanée et :	
		Woolly hair syndrome (EBS desmoplakine)	DSP
		Déficit en plakoglobine (EBSplakoglobine)	JUP
		Ectodermal dysplasia syndrom (EBS-plakophiline)	PKP1 (plakophiline 1)
		PLACK syndrome	CAST (calpastatine)
	Basale	Localisée (ex : Weber Cockayne)	KRT 5 ; KRT 14 (Kératine 5 ou 14)
	Basale	Généralisée sévère (ex : Dowling Meara)	KRT 5 ; KRT 14 (Kératine 5 ou 14) KRT14
	Basale	Généralisée intermédiaire (ex : Koebner)	KRT 5 ; KRT 14 (Kératine 5 ou 14) KLHL24
		Avec pigmentation mouchetée	KRT 5 ; KRT 14
		Migratoire circinée	(Kératine 5 ou 14)
		Autosomique récessive (K14)	KRT14
		Avec dystrophie musculaire	PLEC1 (Plectine)
		Avec atrésie du pylore	PLEC1, intégrine $\alpha 6\beta 4$
		Ogna	PLEC1
Autosomique récessive BP230		BP 230 (Bullous pemphgoid antigen 230)	
Autosomique récessive exophiline 5	EXO5 (exophiline 5)		

TYPE D'EB	SOUS TYPE	FORME CLINIQUE	GÈNE(S) (PROTÉINE)
EBS	Basale	Sévère (ex : Herlitz)	LAMA3, LAMB3, LAMC2 (chaînes alpha 3, beta 3 et gamma deux de la laminine 332 respectivement)
		Intermédiaire	LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A (Collagène XVII)
	Généralisée	Avec atrésie du pylore	ITGA6, ITGB4 (chaîne alpha 6 et bêta 4 de l'intégrine A6B4)
EBJ	<ul style="list-style-type: none"> • Généralisée • Localisée • Localisée • Récessive 	À survenue retardée (Late onset)	COL17A
		Avec atteinte respiratoire et rénale	ITGA3 (chaîne alpha 3 de l'intégrine)
		Localisée	LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A, ITGB4
		Inversée	LAMA3, LAMB3, LAMC2
	<ul style="list-style-type: none"> • Localisée • Récessive • Récessive • Dominante 	Avec atteinte oculo-laryngocutanée (LOC syndrome)	LAMA3
		Généralisée sévère	COL7A1 (collagène VII)
		Généralisée intermédiaire	COL7A1 (collagène VII) FERMT1 (kindline 1)
		Inversée	COL7A1 (collagène VII)
EBD	<ul style="list-style-type: none"> • Récessive • Dominante • Dominante • Récessive 	Prétilbiale	COL7A1 (collagène VII) FERMT1 (kindline 1)
		Localisée	
		Prurigineuse	
		Avec atteinte transitoire du nourrisson	
		Centripète	
		Généralisée	
		Acrale	
	Prétilbiale		
	<ul style="list-style-type: none"> • Dominante • Récessive 	Atteinte unguéale isolée	
	Avec atteinte transitoire du nourrisson		
KINDLER			