

DIU de Dermatologie Pédiatrique

Cours n°20-2

Epidermolyses bulleuses héréditaires

Christine Chiaverini

Service de Dermatologie et Centre de Référence
des Maladies Rares de la Peau et des Muqueuses d'Origine Génétique

Hôpital Archet-2
CHU de Nice



UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR 

Les épidermolyses bulleuses héréditaires (EBH) sont des génodermatoses rares caractérisées par une fragilité excessive de la peau et parfois des muqueuses, conduisant à des décollements cutanés et/ou muqueux puis des érosions cicatrisant suivant des modes variables (1). Ces lésions sont le plus souvent secondaires à un traumatisme (frottement, choc, adhésif...) mais parfois spontanées. Elles sont classées en 4 groupes, 3 en fonction du niveau de décollement dans la peau auxquels a été ajoutée une quatrième forme (2). Chacune de ces formes a des particularités cliniques spécifiques et peut donner lieu à des tableaux plus ou moins sévères, allant de formes légères à des atteintes incompatibles avec la vie. Plus de 25 gènes codant pour des protéines impliquées dans la jonction dermo-épidermique (JDE) ou dans l'homéostasie kératinocytaire ont été identifiés à ce jour (2).

1. Epidémiologie

La prévalence des EBH est mal connue (3, 4). Elle est estimée entre 1 cas sur 50.000 et 1 sur 20.000, avec probablement des différences selon les zones géographiques. Plus de la moitié des épidermolyses bulleuses héréditaires sont des **épidermolyses bulleuses simples** (EBS). Parmi ces formes simples, les formes localisées sont les plus nombreuses (environ deux EBS sur trois). Les formes **jonctionnelles** (EBJ), sont plus rares, représentant près de 5 % des EBH. Dans ce sous-groupe, près de 80 % des malades sont atteints de la forme la moins sévère, dite généralisée intermédiaire. Enfin les **épidermolyses bulleuses dystrophiques** (EBD) représentent près de 20 % des EBH. Le **syndrome de Kindler** semble exceptionnel. Les épidermolyses bulleuses héréditaires touchent indifféremment les filles et les garçons.

2. Classification

Les études immuno-histologiques et ultra-structurales ont permis de distinguer **trois groupes selon le niveau de clivage dans la peau** : intra-épidermique basal pour les EBS, dans la JDE au sein de la membrane basale pour les EBJ et sous la membrane basale pour les EBD. Au sein de chacun de ces trois groupes, il existe plusieurs formes cliniques en fonction du mode de transmission notamment. **Le syndrome de Kindler** a un niveau de clivage multifocal. Récemment, une nouvelle classification a été proposée qui introduit le concept de maladies génétiques avec fragilité cutanée dont les EB sont le prototype. Les autres pathologies où la fragilité cutanée n'est pas au premier plan et/ou les bulles non visibles car trop superficielles sont classées séparément (5) ([Table 1](#)).

Table 1 : classification des EBH

Niveau de clivage	Type d'EBH	Sous type	Protéines atteintes
Intra épidermique	EBS	Suprabasale	Transglutaminase 5, plakophiline 1, desmoplakine, plakoglobine, calpastatine
		Basale	Kératines 14 et 5, plectine, exophiline, PBAg 1, kelch-like protein 24
Jonction dermo-épidermique (lamina lucida)	EBJ	Généralisée	Laminine 332, collagène XVII, intégrine $\alpha 6 \beta 4$, sous unité $\alpha 3$ intégrine
		Localisée	Collagène XVII, Laminine 332, intégrine $\alpha 6 \beta 4$
Sous la JDE (sublamina densa)	EBD	Dominante	Collagène VII
		Récessive	Collagène VII
Mixte	Kindler		Homologue famille fermitine 1 (kindlin 1)

3. Physiopathologie

Les EBH sont des maladies génétiques à **transmission autosomique dominante ou récessive**. Elles sont dues à des mutations d'un des gènes codant pour les protéines de la JDE ou pour des protéines permettant la cohésion des kératinocytes épidermiques entre eux ou leur homéostasie (6, 7) (figure 1)

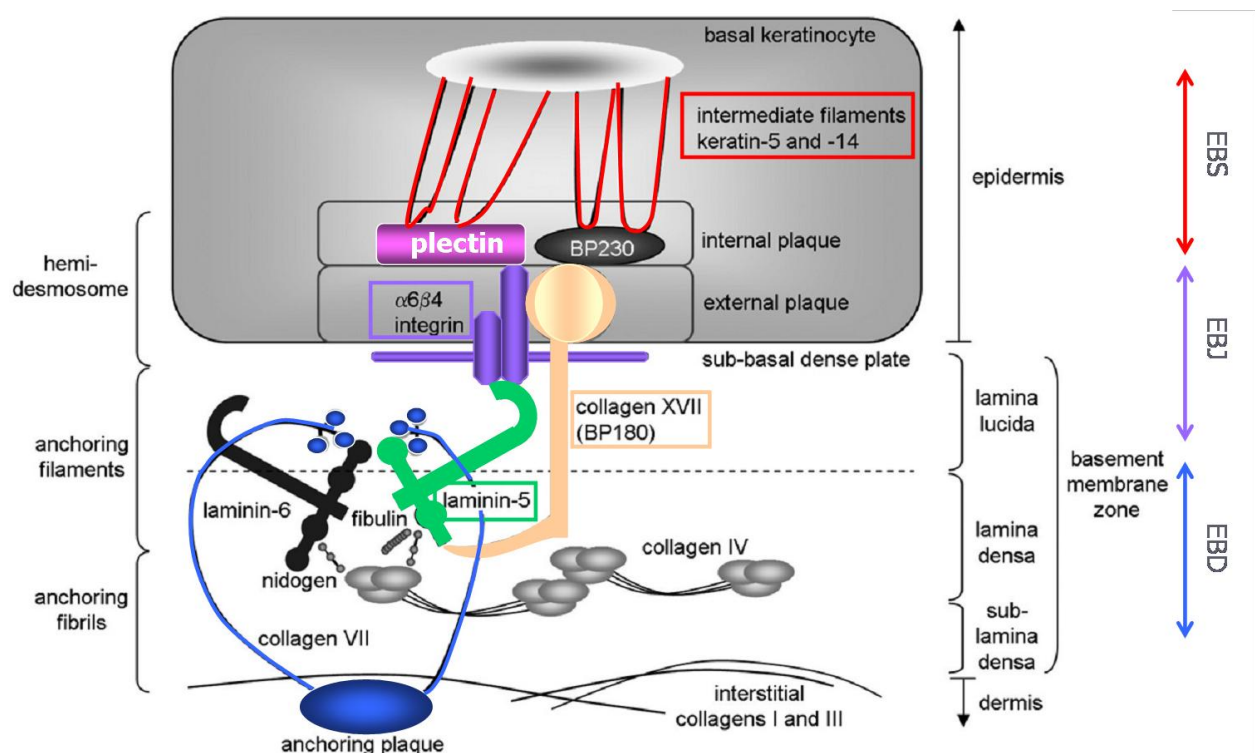


Figure 1 : Représentation schématique de la jonction dermo-épidermique : les kératinocytes basaux de l'épiderme s'ancrent sur le derme grâce aux hémidesmosomes.

Ainsi l'absence ou le mauvais fonctionnement de l'une de ces protéines entraîne une fragilité de la JDE à l'origine des symptômes cutanés et/ou muqueux. D'autres mécanismes secondaires, notamment inflammatoires vont ensuite moduler ou aggraver la symptomatologie. L'implication de certaines de ces protéines dans d'autres fonctions (cutanées ou non) explique les autres symptômes qui peuvent être associés aux signes cutanés dans certaines formes tels que les anomalies dentaires, l'absence de cicatrisation, l'atrésie du pylore, la dystrophie musculaire, la cardiomyopathie ou les troubles pigmentaires (8).

4. Aspects cliniques

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 (il s'agit d'une variation en général modérée de la sévérité). C'est pourquoi connaître le type de la maladie n'est pas suffisant pour savoir à l'avance la façon dont elle se manifestera chez une personne.

Certaines des manifestations sont communes entre les différentes formes. D'autres sont spécifiques de chaque sous-groupe.

4.1. Signes communs

- Fragilité cutanée

Les EBH se caractérisent par une **fragilité de la peau** à l'origine de l'apparition de **bulles**, puis **d'érosions** cutanées le plus souvent provoquées par des chocs ou des frottements (vêtements, couches, chaussures, siège...) mais parfois spontanées (**figure 2**).



Figure 2 : Bulle d'un nourrisson atteint d'épidermolyse bulleuse héréditaire

La formation de bulles est habituellement favorisée par la chaleur. Leur taille est très variable, de quelques millimètres de diamètre à plusieurs centimètres. Leur contenu est le plus souvent séreux mais parfois hémorragique. Le type de cicatrisation, le nombre et la localisation des bulles sont très variables en fonction de la forme et de la sévérité de l'EBH. Les extrémités (mains et pieds) sont souvent atteintes, en particulier dans la petite enfance. Dans ce cas, les ongles peuvent tomber puis repousser normaux ou dystrophiques ou ne plus repousser.

Les premières bulles peuvent être très précoces dès la naissance ou les premiers jours de vie ou être retardées dans les premiers mois de vie (marche à quatre pattes par exemple).

- - Aplasie cutanée congénitale (ACC)

Les zones d'aplasie cutanée congénitale (ou syndrome de Bart) se situent en général sur les pieds et la face antérieure des jambes et peuvent remonter jusqu'au genou (figure 3).



Figure 3 : Aplasie cutanée congénitale du pied droit chez un nourrisson avec EBDH généralisée sévère.

Les membres supérieurs sont beaucoup plus rarement atteints. Il existe parfois une atrophie initiale du membre atteint qui persiste toute la vie (9). L'ACC peut se voir **dans toutes les formes d'EBH sauf le syndrome de Kindler**. Elle serait due à un traumatisme *in utero*. La cicatrisation se fait en général en quelques semaines mais la peau reste souvent plus fragile à ce niveau.

- - Atteinte des muqueuses

Des bulles peuvent aussi apparaître sur les muqueuses, principalement de l'oropharynx (Figure 4), du larynx, de l'œsophage, de l'anus et plus rarement de l'œil. Une atteinte des organes génitaux externes est possible avec risque de phimosis chez le garçon et de dyspareunie dans les deux sexes. De rares atteintes vésicales ont été décrites. Les lésions muqueuses sont très souvent douloureuses et sources de multiples complications parfois létales (difficultés alimentaires, dyspnée, lésions dentaires, etc...).



Figure 4 : Atteinte muqueuse au cours d'une EBD avec microstomie, malpositions dentaires et une bulle du palais. Noter les caries des molaires.

4.2. Signes spécifiques

- 4.2.1. EBS

Elles se caractérisent par des **bulles superficielles**, se rompant facilement et cicatrisant rapidement sans séquelle (10). Ces formes **s'améliorent en général lentement avec le temps**. Le mode de transmission est **le plus souvent autosomique dominant**. On distingue les formes localisées aux régions palmo-plantaires (ex Weber-Cockayne) et les formes généralisées (ex formes de Koebner et de Dowling Meara).

Les formes localisées ne touchent que la peau. Le principal problème est la survenue de bulles surtout plantaires pendant la période chaude de l'année ou en cas de marche prolongée (figure 5), parfois très douloureuses et très handicapantes.



Figure 5 : EBS localisée se traduisant par de grandes bulles des plantes des pieds favorisée par la chaleur, la transpiration et les frottements

Dans les formes généralisées, il peut y avoir une atteinte de la cavité buccale et de l'oropharynx pendant les premières années de vie qui disparaît ensuite. Dans la forme la plus sévère de d'EBS (EBS gen sev, ex Dowling Meara), les enfants peuvent à la naissance avoir de grands décollements cutanés (aspect de bébé ébouillanté) ou avoir de nombreuses bulles (>200). Il existe un risque de surinfection, de douleur et de retard de croissance à l'origine d'une élévation du taux de mortalité en période néonatale. L'aspect clinique des lésions est très particulier avec des bulles à disposition arciformes ou en rosette (herpétiforme) (figure 6). Il existe des anomalies des ongles et une kératodermie palmo-plantaire irrégulière.



Figure 6. EBS généralisée sévère. Noter l'atteinte herpétiforme en rosette des lésions.

Enfin, il existe une forme rarissime d'EBS qui s'associe soit à une atteinte musculaire (EBS avec dystrophie musculaire) soit à une atrésie du pylore (EBS-AP) parfois dépistée sur les échographies anténatales (hydramnios). Une forme avec atteinte cutanée et cicatrisation réticulée a récemment été décrite en rapport avec une mutation dans un gène spécifique, avec risque d'atteinte cardiaque associée.

Les formes supra-basales sont désormais classées dans les « autres pathologies avec fragilité cutanée et regroupées sous le terme maladies avec « desquamation (peeling skin) » ou « fragilité cutanée érosive » (5).

• 4.2.2. EBJ

Les formes jonctionnelles se divisent en formes **localisées** et **généralisées sévères** (ex EBJ Herlitz) ou **intermédiaires** (ex non Herlitz). Très rares, elles sont à **transmission autosomique récessive**. Elles se caractérisent par des bulles tendues, parfois hémorragiques et un retard de cicatrisation.

Dans la forme la plus sévère (11), il n'y a pas ou très peu de cicatrisation possible et la peau lésée reste rosée à vif et un peu surélevée : c'est le tissu de granulation. Une **atteinte muqueuse sévère** se développe dans les premiers jours de vie entraînant des difficultés alimentaires, un risque d'asphyxie par bulle laryngée et des douleurs intenses. **L'atteinte unguéale**, parfois congénitale est évocatrice avec des ongles décollés, des plaies péri-unguéales ne cicatrisant pas. Le décès survient en général en quelques semaines ou mois (figure 7).



Figure 7 : Lésions crouteuses, extensives ne cicatrisant pas chez un enfant avec EBJ généralisé sévère. Atteinte avec tissu de granulation du pouce droit. L'enfant est décédé à 5 semaines de vie.

Dans les formes généralisées intermédiaires (12), l'atteinte muqueuse est inconstante. Une alopecie cicatricielle peut se développer à partir de l'adolescence. Les ongles sont épaissis, anormaux et tombent sans repousse. Les dents sont également anormales avec un défaut de l'émail entraînant des dents jaunes, fragiles et sensibles aux caries (figure 8).



Figure 8 : A : lésions du visage cicatrisant lentement avec petite atrophie cutanée. B : anomalies de l'émail au cours d'une EBJ nH, entraînant des dents jaunes, fragiles et sensibles aux caries.

On distingue également des **formes de survenue tardive** (Late Onset EBJ), des **formes inversées** (EBJ-inversa), des **formes oculo-laryngées et cutanées** (LOC syndrome), **avec atrésie du pylore** (EBJ-AP) et **avec atteinte respiratoire et rénale** (13).

• 4.2.3. EBD

Les EBD se divisent en **formes à transmission autosomique dominante ou récessive** (14). Les bulles sont tendues, parfois hémorragiques, souvent de grande taille, laissant place à des érosions cutanées cicatrisant en quelques jours. La cicatrisation est anormale avec une peau atrophique, rosée, fragile, papyracée, en particulier aux zones de flexion, avec souvent des grains de milium ([figure 9](#)).



Figure 9: EBDR généralisée intermédiaire: atteinte d'un bras avec ulcérations cutanées, bulles, cicatrisation atrophique avec peau fine et rosée.

Avec le temps, le principal risque est le développement de **synéchies** et de **rétractions en flexion des articulations**. Les **muqueuses** sont souvent atteintes ainsi que les **ongles**. Il n'y a pas d'anomalie de l'émail dentaire mais les patients ont souvent des caries sans doute dues à la difficulté des soins dentaires ainsi qu'à une parodontite.

Les formes dominantes ont tendance à être moins sévères, souvent sans atteinte muqueuse ou avec une atteinte localisée à la cavité buccale, et à s'améliorer avec le temps. Les formes récessives sont de gravité très variable allant de formes modérées (EBDR intermédiaire) à des formes très sévères à l'origine de lourds handicaps (EBDR généralisée sévère, ex EDBR de Hallopeau Siemens).

Quelques formes cliniques particulières sont à connaître :

- les **EBD prétibiales**, avec une fragilité cutanée modérée de la face antérieure des tibias et des lésions lichénoïdes extrêmement prurigineuses ([figure 10](#)). Une atteinte unguéale est souvent associée.



Figure 10 : EBDD pré-tibiale associant bulles, croûtes et lésions lichéniennes très prurigineuse de la face antérieure des tibias

- L'**EBD transitoire** est une forme guérissant spontanément dans la première année de vie.
- L'**EBD-inversa** qui se caractérise par une amélioration progressive de l'atteinte cutanée avec le temps qui prédomine aux grands plis et une aggravation progressive de l'atteinte muqueuse. Elle pourrait être due à des mutations thermosensibles de COL7A1(15).

• 4.2.4. Le syndrome de Kindler

Le syndrome de Kindler (16, 17) associe une **photosensibilité** avec une **fragilité cutanée** prédominant aux extrémités, une **atrophie cutanée** et une **poïkilodermie**. Une kératodermie palmo-plantaire est possible. La fragilité cutanée s'améliore avec l'âge. Une inflammation des muqueuses buccales (gencives surtout) et parfois du tube digestif est présente. Les ongles sont dystrophiques, il n'y a pas d'atteinte dentaire. Cette affection à transmission autosomique récessive semble extrêmement rare.

4.3. Complications

• 4.3.1. Complications communes à toutes les formes d'EBH

Infections

La rupture de la barrière cutanée et la chronicité des plaies favorisent la colonisation de la peau par des germes qui peuvent être à l'origine de surinfection cutanée (17). Les bulles deviennent alors purulentes, parfois malodorantes, suintantes, croûteuses avec un pourtour inflammatoire (figure 11).



Figure 11 : Lésions croûteuses mélicériques, avec zone pustuleuse en bordure, malodorante, douloureuse, ne cicatrisant pas et d'extension rapide signant la surinfection bactérienne.

Elles sont souvent douloureuses et ont du mal à cicatriser. Il y a parfois une extension des lésions bulleuses en linge mouillé (phénomène toxinique) ou des lésions à distance (impétigo). Les principaux germes en cause sont le staphylocoque doré, le streptocoque du groupe A et le pyocyanique. Une septicémie avec fièvre et altération de l'état général est possible, mais rare.

Douleur, dépression, prurit

- La survenue de bulles et les érosions cutanées qui en résultent ainsi que les soins sont sources de douleurs aiguës parfois intenses. Parfois se surajoutent des douleurs neuropathiques en particuliers des pieds qu'il y ait ou non des plaies. Des carences vitaminiques doivent être dépistées et traitées. Les rétractions articulaires, les plaies chroniques, les surinfections sont, elles, sources de douleurs chroniques (18, 19).

- Un syndrome dépressif réactionnel est souvent présent.

- Le prurit est fréquent quel que soit la forme (20). Il est favorisé par la sécheresse de la peau et la cicatrisation. Parfois très intense il peut retentir sur le sommeil. Le grattage est lui-même source de nouvelles bulles. C'est le principal facteur d'altération de la qualité de vie des patients. Il est peu accessible aux traitements classiques.

● 4.3.2. Complications des formes sévères (21)

Complications digestives

L'atteinte des muqueuses digestives entraîne plaies et douleurs, souvent accentuées lors du passage des aliments à l'origine d'épisodes de dysphagie aigue partielle ou complète. L'alimentation est difficile et doit être adaptée à la sévérité de l'atteinte muqueuse.

Avec le temps, l'atteinte des muqueuses peut conduire, surtout dans les formes dystrophiques sévères, à une microstomie et une ankyloglossie qui limitent d'autant plus l'alimentation. Des sténoses œsophagiennes (figure 12), à l'origine de dysphagie chronique d'abord aux solides puis aux liquides avec vomissements et sensation de

blocage sont possibles, souvent haut situées parfois multiples.

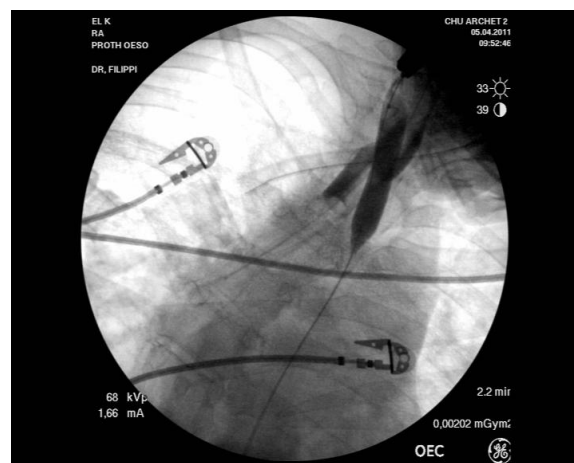


Figure 12 : Sténoses œsophagiennes en cours de dilatation avec ballonnet sur fil guide.

Une constipation, parfois opiniâtre est souvent notée. La présence de fissures anales rendant la défécation douloureuse doit être recherchée et traitée car elle entretient et aggrave la constipation (22-24).

Dénutrition

L'association difficultés alimentaires/ pertes protido-énergétiques cutanées font courir un risque important de dénutrition (25). Elle se manifeste chez l'enfant par d'abord une mauvaise prise de poids puis de taille (retard staturo-pondéral). De plus, des apports alimentaires insuffisants peuvent entraîner des carences en certains oligo-éléments et vitamines tels que le fer avec risque d'anémie. Une carence en vitamine D est souvent présente (26) avec un risque d'ostéopénie ou d'ostéoporose. Ces différentes carences retentissent elles même sur la qualité de la peau et de la cicatrisation.

Chez l'adulte, la dénutrition se manifeste par un BMI faible puis l'apparition d'une fatigue et d'œdèmes, d'une insuffisance rénale, d'une anémie ou des neuropathies. C'est parfois une cause de décès, en particulier en cas d'évènement intercurrent aigu.

Difficultés respiratoires

Dans les formes très sévères, comme l'EBJ-gen sev et à un moindre degré les EBJ-gen une bulle laryngée peut provoquer un rétrécissement avec une dyspnée laryngée qui se traduira par : un tirage, un bruit rauque produit au passage de l'air dans le larynx, une dysphonie. Cette complication rare est une cause de décès possible.

Atteinte oculaire

Dans certaines formes d'EBH (EBJ-gen sev, EBDR-gen sev), des bulles peuvent se former soit sur les paupières, soit sur la conjonctive de l'œil soit sur la cornée. L'atteinte de la cornée est très douloureuse, avec une photophobie majeure. A terme elle peut compromettre l'intégrité de la cornée et l'acuité visuelle. L'atteinte conjonctive elle, est moins douloureuse mais peut être à l'origine de cicatrices synéchiants et d'ectropions (21, 27).

Atteinte des voies urinaires

L'atteinte des muqueuses peut conduire à une obstruction de l'urètre créant une dysurie et favorisant les infections urinaires hautes et basses. La survenue d'un phimosis par cicatrices synéchiants est possible. De rares atteintes de la paroi vésicale avec hématurie et douleurs mictionnelles ont été décrites (21, 28).

- 4.3.3. Complications tardives des formes sévères (essentiellement EBD récessives généralisées sévères et certaines formes d'EBJ-généralisées) (29)

Rétractions

La cicatrisation pathologique des lésions cutanées peut conduire à des rétractions articulaires ou à des synéchies. Dans les cas les plus sévères d'EBD, les doigts des mains et les orteils apparaissent comme soudés entre eux (« mains ou pieds en moufle ») (figure 13).



Figure 13 : a : début de synéchies et rétraction des doigts chez un patient avec EBDR intermédiaire. B : pieds en moufle : synéchie de tous les orteils rétractés en flexion.

Les cicatrisations anormales des membres peuvent être à l'origine de rétractions, les bras ou les jambes ne peuvent alors plus s'étendre complètement et restent bloqués en flexion. La marche et les gestes de la vie courante deviennent de plus en plus difficiles. Ces complications entraînent des handicaps très importants (29).

Atteinte rénale et cardiaque

L'inflammation chronique peut être à l'origine de l'accumulation de protéines dites amyloïdes dans certains tissus dont les reins (amylose rénale) avec un risque d'insuffisance rénale chronique (29). Dénutrition et amylose peuvent se compliquer d'insuffisance cardiaque à type de cardiomyopathie dilatée. Cette complication peut causer le décès du patient (30). Certaines formes d'EBS peuvent se compliquer de cardiomyopathie du sujet jeune, d'autres EBS ou EBJ de néphropathies sans amylose (31).

Cancérisation

Certains patients, en particulier ceux avec une EBDR ou une EBJ-gen risquent de développer des **carcinomes épidermoïdes** probablement du fait de l'inflammation et du processus de cicatrisation chronique. Le rôle direct des gènes impliqués dans les EBH est à l'étude. Il s'agit souvent de carcinomes de mauvais pronostic, infiltrant et métastasants rapidement. C'est une **cause importante de mortalité**. Ce diagnostic doit être suspecté et une biopsie réalisée en cas de plaie ne cicatrisant pas ou de lésions en relief sur ou en bordure d'une plaie, ou des « croûtes » chroniques ([figure 14](#)) (32-34).

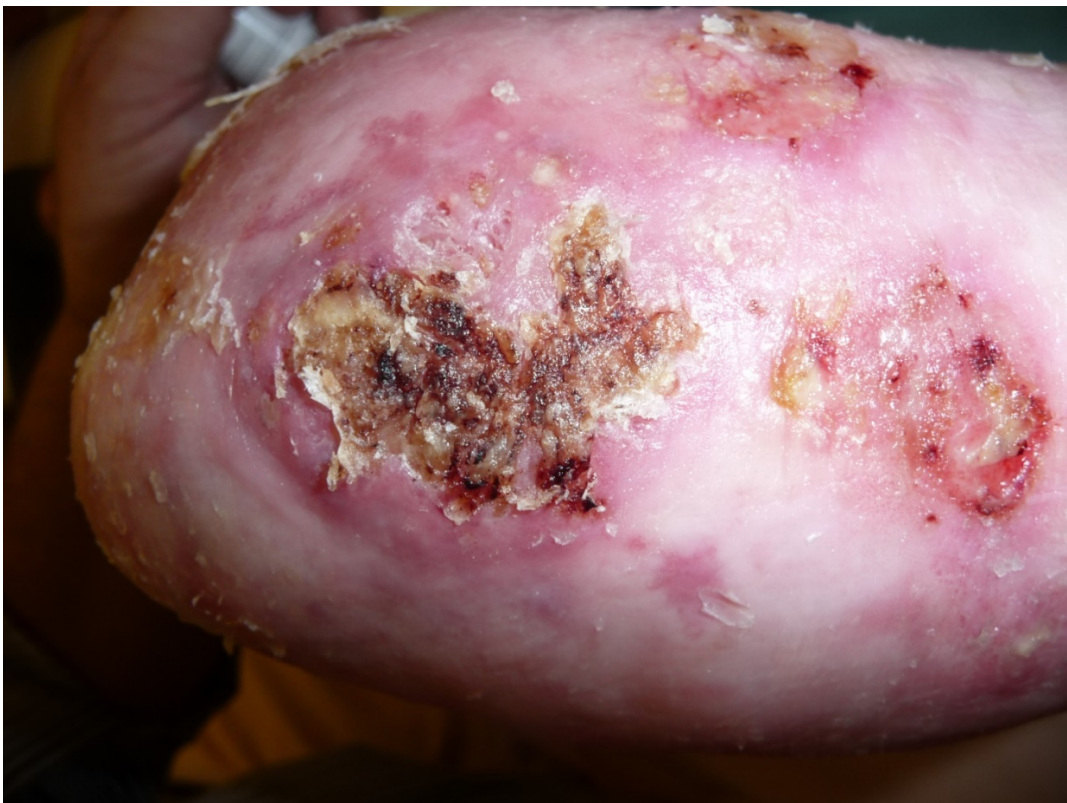


Figure 14: Carcinome spinocellulaire invasif du genou se manifestant par une lésion crouteuse spiculée à bordure surélevée du genou.

5. Diagnostic positif

Le diagnostic d'EBH est souvent clinique devant l'apparition chez un nouveau-né ou un nourrisson de bulles des zones de frottement et/ou d'une fragilité cutanée associée ou non à des signes extra-cutanés.

Une biopsie cutanée à cheval sur une lésion bulleuse récente pour examen en immunofluorescence directe dans un laboratoire spécialisé confirme le diagnostic et précise le type d'EBH. D'autres examens sont parfois nécessaires pour éliminer d'autres causes de bulles néonatales, en particulier des prélèvements bactériologiques, virologiques, la recherche d'anticorps anti-peau chez l'enfant et sa mère, la réalisation d'une biopsie cutanée pour examen en microscopie optique (cf chapitre diagnostic différentiel).

5.1. Biopsie cutanée

La **détermination du niveau de clivage** est l'étape première au diagnostic d'une EBH. Elle n'est pas réalisable de façon fiable par la microscopie optique classique. La microscopie électronique est la méthode de référence mais n'est que très peu disponible. **L'immunofluorescence sur coupes de peau congelée** avec utilisation d'anticorps dirigés contre les différentes protéines de la JDE permet de déterminer le niveau de clivage et de chercher des défauts d'expression de l'une de ces protéines ([figure 15](#)) (35, 36).

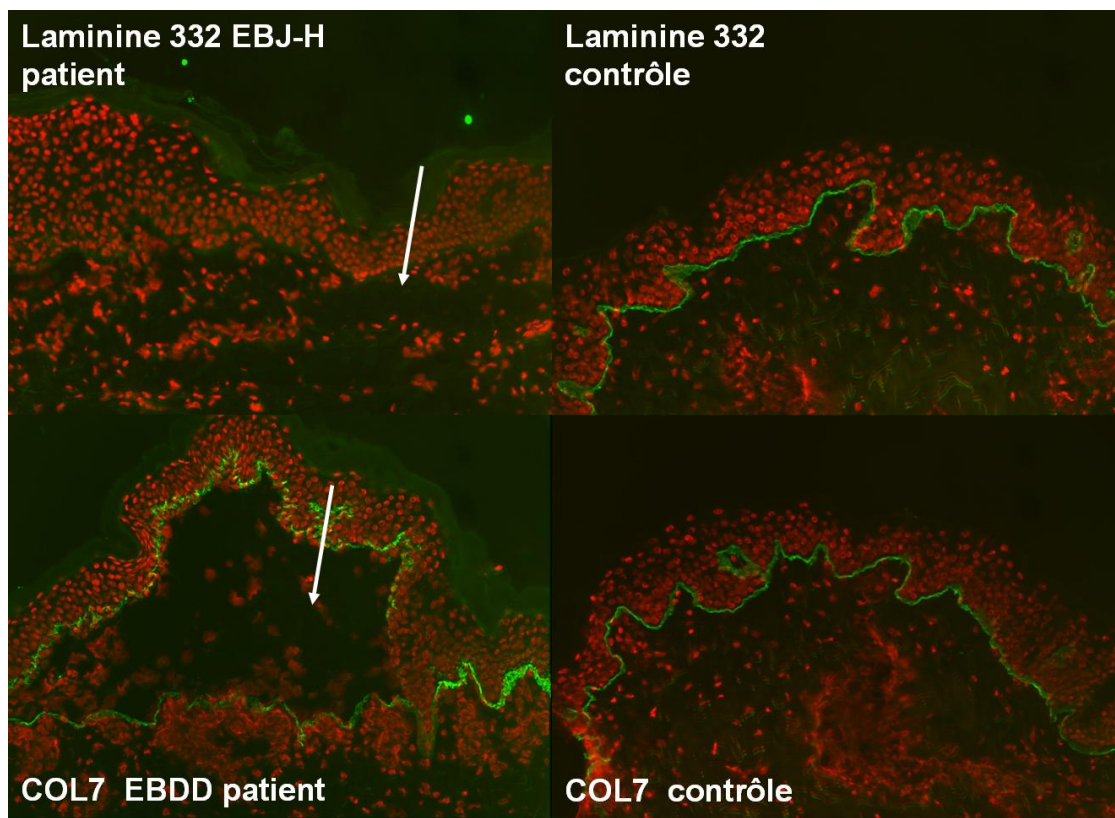


Figure 15 : Immunofluorescence directe de biopsie cutanée de patients (à G) et de contrôles (à droite). Les bulles sont indiquées par les flèches. Noter l'absence d'expression de laminine 332 chez l'enfant avec EBJ généralisé sévère et le clivage dans le collagène VII pour l'enfant avec EBDD acrale.

5.2. Etude moléculaire

Après détermination du gène candidat par la biopsie cutanée, une étude moléculaire par séquençage direct du gène permet de chercher la ou les mutations responsables de la maladie. Ils permettent de trouver les mutations responsables dans environ 80% des cas. Les techniques de séquençage rapide des principaux gènes impliqués dans les EB sur puces sont parfois utiles mais plus chers (37).

6. Diagnostic différentiel

Les EBH peuvent être confondues avec d'autres maladies se manifestant par des bulles sur la peau et/ou les muqueuses en particulier en période néonatale et/ou de fragilité cutanée. Il peut s'agir de maladies :

6.1. Génétiques

- L'*incontinentia pigmenti* touche essentiellement les filles. Les lésions bulleuses néonatales sont à disposition **linéaire**, très **inflammatoires** et laissent place à des croûtes puis une hyper puis hypopigmentation. Il n'y a pas de fragilité cutanée ni d'atteinte muqueuse. D'autres signes (neurologiques, ophtalmiques et dentaires) peuvent être associés.

- L'*ichtyose kératinopathique* se caractérise à la naissance par un « bébé ébouillanté » avec vastes décollements cutanés en linge mouillé sans atteinte muqueuse s'améliorant progressivement pour laisser place à une hyperkératose et parfois une kératodermie palmoplantaire.

6.2. Infectieuses

- Un *impétigo bulleux néonatal*, généralement dû à une infection par le staphylocoque doré peut entraîner des lésions bulleuses, extensives parfois purulentes. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse ([figure 16](#)).



Figure 16 : Impétigo bulleux et pustuleux du nourrisson. Notez la présence de pus dans le liquide de la bulle et l'extension rapide en dehors de tout traumatisme

- D'autres infections congénitales bactériennes comme la [syphilis congénitale](#) (bulles palmo-plantaires) ou virales comme [l'herpès congénital](#) sont facilement diagnostiquées par le contexte maternel et l'association à d'autres signes extra-cutanés d'infection sévère.

6.3. Auto-immunes

En période néonatale il faudra éliminer des [dermatoses bulleuses auto-immunes](#) transmises par la mère : pemphigoïde gestationnelle, pemphigus. La mère présente habituellement elle-même des signes avec prurit et bulles. Dans ces cas l'immunofluorescence sur la biopsie cutanée montre des dépôts d'immunoglobulines sur la JDE et la recherche d'AC circulants dans le sang par différentes techniques peut être positive.

6.4. Médicamenteuses

Dans de rares cas, un médicament peut être incriminé, l'histologie, l'évolution, et la notion de prise médicamenteuse suspecte font porter le diagnostic.

6.5. Traumatiques

La succion vigoureuse d'une ou des 2 mains pendant la grossesse ou l'utilisation de spatules pour un accouchement difficile peut entraîner des bulles. Le contexte, la localisation des bulles et leur guérison spontanée sans récurrence orientent le diagnostic.

7. Traitement

Il n'existe pas de traitement curatif des EBH. En revanche, une prise en charge adaptée permet de soulager au mieux la personne et de prévenir les complications. Ses modalités diffèrent selon la sévérité de la maladie et selon l'âge du patient, chaque période de la vie posant des problèmes spécifiques. Seront détaillés ci-dessous la prise en charge des formes les plus sévères (38). Pour les formes les plus légères les conseils donnés seront à adapter au niveau de fragilité cutanée et à la présence ou non d'une atteinte muqueuse.

Quels que soient l'âge ou la forme d'EBH, quelques points essentiels sont à noter :

- 1- Il s'agit d'enfants/adultes normaux avec une maladie dermatologique ce qui signifie que le suivi médical « standard » de tout enfant/adulte doit être effectué (cela comprend les vaccins, les vitamines, etc...)
- 2- Il faut absolument éviter de coller quoi que ce soit sur la peau et éviter de frotter
- 3- Le contact (baisers et câlins) et le jeu sont possibles et nécessaires
- 4- La prise en charge est pluridisciplinaire et doit associer un centre de référence ou de compétence hospitalier à un réseau de soignants de proximité formés par ce centre.

5- Les soins seront dans la mesure du possible délégués à des professionnels de santé et non aux parents

7.1. Préventif

Le but du traitement préventif est d'éviter les bulles. Cela passe par une éducation des parents et du personnel soignant puis des patients.

- Les manipulations doivent être douces et certains gestes, comme prendre l'enfant sous les bras, par les chevilles (pour changer une couche) ou prendre la température rectale, doivent être évités. L'environnement doit être frais car la chaleur augmente le risque de lésions.

- L'habillement : quel que soit l'âge, les vêtements, draps et serviettes doivent être les plus doux et souples possible. Le frottement étant source de bulles de même que la chaleur, les vêtements doivent être adaptés. Il faut privilégier les vêtements en coton, qui se mettent et s'enlèvent facilement (prohiber les cols serrés, préférer les fermetures devant,...), éviter les élastiques qui serrent, préférer un peu plus grand et couper les étiquettes. Chez les patients à la peau très fragile, les sous-vêtements doivent être mis à l'envers pour éviter le frottement des coutures. Les couches doivent être bien grandes, avec les collerettes bien dégagées. Il peut être nécessaire de graisser la peau au niveau des cuisses pour éviter le frottement et de protéger le ventre et le dos par des pansements spécifiques.

- Chez les sujets plus grands s'ajoutent les problèmes de marche et de chaussage. Les chaussures doivent être souples, bien aérées, sans coutures internes et un peu grandes. Parfois des chaussures sur mesure sont nécessaires. L'utilisation de semelles siliconées peut apporter un certain confort.

- En cas d'hospitalisation et/ou de chirurgie, il est bien sûr prohibé de coller quoi que ce soit sur la peau (pansement, poche pipi, électrode...), de frotter (désinfection...) ou de serrer trop fort (garrot, brassard...). Des documents spécifiques sont disponibles sur le site orphanet (www.orpha.net) et ceux des centres de référence.

- En cas d'atteinte muqueuse, contre-indiquer les comprimés/gélules. Eviter la voie rectale.

- Sur le plan alimentaire, la difficulté pour le nourrisson à avaler peut rendre la prise des biberons ou les tétées longues et difficiles. Il est important de quand même essayer de maintenir une alimentation par la bouche, en fractionnant les prises alimentaires, et en s'aidant des traitements anti-reflux et anti-acides si besoin. Les tétines molles en caoutchouc sont à privilégier. La diversification alimentaire peut se faire normalement. Il ne faut pas hésiter à mixer un maximum de plats si l'enfant donne l'impression d'avoir du mal à manger. Les aliments ne doivent pas être chauds mais tièdes. Parfois des compléments alimentaires hyperprotidiques et hypercaloriques sont prescrits. Une vitaminothérapie D est systématique et souvent prolongée.

- Les soins dentaires doivent être rigoureux même s'ils sont parfois difficiles en utilisant une brosse à dent la plus douce possible, complétés par des bains de bouche. Un traitement préventif par fluor est

recommandé ainsi que des visites très régulières chez le dentiste. Les règles hygiéno-diététiques doivent être strictes.

- En cas de fragilité oculaire l'utilisation régulière de collyres hydratants permet de prévenir les bulles. La surveillance ophtalmologique est nécessaire.

7.2. Symptomatique

• 7.2.1. Plaies (39)

- Les soins de la peau sont indispensables pour prévenir les surinfections et obtenir la meilleure cicatrisation possible. Leur rythme (de tous les jours à tous les trois jours) et leur durée (de 30 minutes à plus de 2 heures) varient en fonction de l'âge de la personne atteinte et de l'étendue des lésions. Les soins sont propres (lavage des mains avec solution hydro-alcoolique, blouse non stérile) mais non stériles.

- L'enfant doit être reposé et ne pas avoir faim. Tout doit être préparé à l'avance pour ne pas perdre de temps (pansements prédécoupés, linge, etc.), la salle de bain correctement chauffée, la lumière douce et l'ambiance calme.

- Les soins consistent à panser les lésions de la peau en enlevant les pansements déjà présents pour les remplacer par des nouveaux. Lorsqu'un pansement reste collé à la peau, il n'est pas enlevé : le tissu est découpé autour, il se décollera dans le bain. La peau est lavée en douceur dans le bain, parfois à l'aide d'un savon antiseptique lorsque les lésions sont infectées. L'enfant est ensuite séché, en évitant au maximum les frottements.

- Les soins spécifiques font appel à des pansements non adhésifs siliconés de type MEPILEX® parfois associés à un tulle siliconé (MEPITEL®) ou vaseliné (URGOTUL®, JELONET®...), maintenus en place soit par un tube gaze extensible (TUBIFAST®) soit par des bandes en coton fixées sur elles même. Les bulles doivent être désinfectées puis soit percées de part en part avec une aiguille soit incisées avec des ciseaux. Il ne faut pas retirer le toit de la bulle (Figure 17). En cas de bulle « sale » c-à-d purulente, malodorante, croûteuse ou douloureuse : faire un prélèvement bactériologique, appliquer une pommade antibiotique (FUCIDINE®, CICAZINE®).



Figure 17 : Exemple de pansement : protection par du MEPILEX EM® de la zone de frottement des couches. Pansements tenus en place par un tube gaze extensible : TUBIFAST®

- Certaines formes avec atteinte des mains (EBDR sévères) ont tendance à cicatriser en faisant des synéchies et des rétractions. Il est donc important de faire des pansements qui écartent les doigts pour retarder au plus cette complication.

- Enfin certains patients préfèrent ne pas mettre de pansement, inducteur de bulle et sécher la bulle avec un spray (ex CYTELIUM) après l'avoir percée ou mettre un simple tulle.

- **7.2.2. Douleur**

- Pour les douleurs les plus légères, le paracétamol est souvent suffisant. En cas d'échec, la codéine ou le tramadol (pas d'accoutumance mais à partir de 3 ans) ou dans les cas les plus sévères, des dérivés de la morphine sont utiles (18).

- Les anesthésiques topiques sont parfois utiles pour les soins ou les douleurs chroniques localisées.

- La douleur neuropathique devra être dépistée et traitée de façon appropriée (18).

- **7.2.3. Prurit**

- Le prurit est parfois un problème majeur de prise en charge. Les traitements émollients, les anti-histaminiques et dans de rares cas, les dermocorticoïdes peuvent apporter une certaine aide.

- Les médicaments utilisés dans les douleurs neuropathiques (ex Laroxyl®, Neurontin®) sont en cours d'évaluation avec des résultats prometteurs, de même que certains anti-émétiques (serlopitant) ou biothérapie (dupilumab).

- **7.2.4. Troubles digestifs**

Dans les formes sévères plusieurs complications doivent être dépistées et traitées (21) :

- **Dénutrition** : une surveillance régulière de la courbe staturo-pondérale ainsi qu'un bilan biologique régulier doivent être réalisés pour rechercher des carences et les substituer. L'enquête alimentaire réalisée par la diététicienne permet d'améliorer les prises quotidiennes et de proposer des compléments alimentaires. Un bon état dentaire est important. En cas de dénutrition persistante, une nutrition entérale peut être proposée (25).

- La **sténose œsophagienne** suspectée devant une dysphagie doit être confirmée par une un transit gastro-oesophagien. Une dilatation au ballonnet de ces sténoses parfois multiples et souvent hautes est possible sous anesthésie générale. Les résultats sont d'autant meilleurs que la prise en charge est précoce. Les récurrences sont malheureusement fréquentes (23).

- La **constipation** est multifactorielle : une alimentation trop souvent non adaptée, mauvaise hydratation, douleur à la défécation et à son appréhension qu'elle crée, morphiniques, etc ... Un laxatif peut être nécessaire.

- Les fissures anales qui aggravent la constipation doivent être recherchées et traitées.

• 7.2.5. Autres

- En cas de bulle oculaire des traitements antalgiques seront prescrits ainsi que des collyres cicatrisants et de pommade à la vitamine A.
- Les rétractions articulaires doivent être prévenues en pratiquant une activité physique régulière dès le plus jeune âge. Kinésithérapeutes, psychomotriciens et ergothérapeutes sont utiles dans la prise en charge. Des aides techniques sont parfois nécessaires pour faciliter les déplacements (déambulateur, fauteuil roulant, etc.) ou l'écriture (ordinateur par exemple). Des orthèses sont parfois prescrites.
- Les synéchies des doigts des mains sont prises en charge le plus tôt possible. La prévention passe par la réalisation de pansements spéciaux visant à écarter les doigts au cours de la journée et la nuit. Le port d'orthèses siliconées de repos ou active est parfois proposé pour éviter les rétractions. Lorsque la fonction de la main est très altérée une intervention chirurgicale peut être proposée.
- Un soutien psychologique est indispensable pour le malade et son entourage.

7.3. Urgences

En cas d'urgence, le personnel soignant doit être informé du diagnostic de la maladie et du traitement en cours. Cette information est primordiale en cas d'intervention chirurgicale urgente car l'anesthésie générale nécessite des précautions particulières. Des fiches spécifiques existent, elles sont disponibles sur les sites des centres de référence et orphanet.

7.4. Social

En France, les personnes atteintes d'épidermolyse bulleuse bénéficient d'une prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale au titre des Affections de Longue Durée (ALD) hors liste. Les personnes en situation de handicap dans leur vie quotidienne peuvent s'informer sur leurs droits et les prestations existantes auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) de leur département. Différentes allocations, aides et adaptation de la scolarisation ou du travail sont possibles.

7.5. Association de malades et centres de référence français

DEBRA France est une association de patients, filière française d'une organisation internationale DEBRA international (www.debra-international.org).

Il existe 3 centres de références en France : Bordeaux-Toulouse (www.maladiesrarespeau.fr), Nice (www.cmrp.fr) et Paris (www.magec.eu).

8. Perspectives

Les voies de recherches actuelles portent sur différentes approches thérapeutiques (40-41), elles sont référencées sur le site www.clinicaltrials.gov (42):

8.1. La thérapie pharmacologique consiste à traiter soit les conséquences de la mutation du gène qui aggravent la maladie comme l'inflammation, soit de permettre à la cellule d'outrepasser les mutations à type de codon stop. Plusieurs études pour des produits topiques ou oraux sont en cours dans diverses formes d'EBH pour diminuer l'intensité de la maladie (43).

8.2. La thérapie protéique consiste à apporter la protéine déficiente par voie locale (injection intra dermique) ou générale (perfusion). Dans cette thérapie, des injections régulières de la protéine de substitution sont nécessaires (44-45).

8.3. La thérapie cellulaire consiste à apporter dans l'organisme des cellules capables de produire la protéine déficiente :

- l'injection locale de fibroblastes cutanés à partir de donneurs sains fait l'objet de recherches pour le traitement des EBD. Les fibroblastes injectés dans les plaies sont capables de fabriquer du collagène 7. Cependant l'injection de cellules non allo-compatibles expose à un risque de rejet des cellules transplantées et un traitement médicamenteux antirejet serait nécessaire. De plus, les injections devraient être répétées car la durée de vie des fibroblastes transplantés est limitée (45, 46).

- l'injection locale de cellules souches est également à l'étude. Ces cellules ont la propriété de se multiplier un grand nombre de fois et de se « spécialiser » en tel ou tel type de cellule selon l'organe où elles sont localisées. L'avantage par rapport à l'injection de fibroblastes sains serait d'avoir moins besoin de renouveler les injections. Ces cellules souches pourraient provenir :

- soit d'un donneur sain (un traitement médicamenteux associé serait nécessaire pour éviter le risque de rejet) ;

- soit de la propre peau du malade, dont il serait possible de « reprogrammer » les cellules pour qu'elles perdent leur spécialisation et se transforment en cellules souches (cellules souches induites) et de corriger l'ADN muté. Cette thérapie ne comporterait pas de risque de rejet puisque l'on réinjecterait au malade ses propres cellules.

- l'injection par voie intraveineuse de cellules stromales mésenchymateuses allogéniques a donné des résultats prometteurs dans de petites séries et est en cours d'évaluation.

8.4. La thérapie génique (47) : cette thérapie consiste à introduire grâce à un vecteur viral inactivé et sécurisé la copie normale du gène responsable de la maladie dans des cellules afin de compenser le manque créé par le gène muté. Des essais avec le gène COL7A1 et de la LAMB3 sont en cours d'évaluation chez l'homme, avec un succès très médiatisé (48). De nouvelles technologies telles que

le saut d'exon (pour outrepasser la mutation) ou l'utilisation de siRNA (pour neutraliser la mutation dans les formes dominantes) sont en cours d'évaluation.

8.5. La greffe de moelle osseuse a été essayée chez certains patients atteints d'EBDR sévère avec des résultats encourageants (amélioration de la symptomatologie) mais aux dépens d'effets secondaires graves (mortalité élevée). Une amélioration des techniques de greffe permettra certainement d'utiliser plus largement cette technique prometteuse (49).

-

9. Conseil génétique ⁽⁵⁰⁾

-

9.1. Risque de transmission

- Dans les formes à transmission autosomique récessive (EBJ, certaines EBD et rares EBS) les deux exemplaires du gène doivent être mutés pour que la maladie apparaisse. Ainsi, les parents d'un enfant atteint de la maladie ne sont pas malades eux-mêmes, mais ils sont tous les deux porteurs sains d'un exemplaire muté du gène en cause (figure 18). Le risque pour les parents d'avoir à nouveau un enfant atteint d'une forme récessive d'EBH est de 1 sur 4 (25 %).

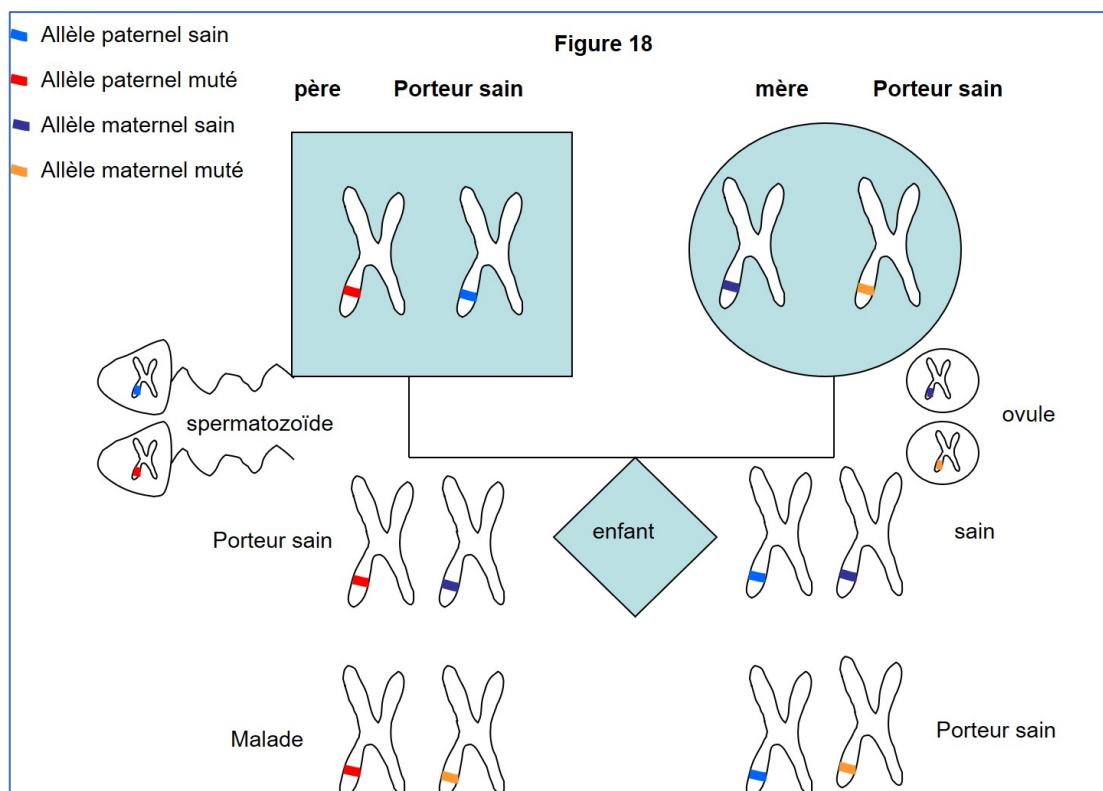


Figure 18 : transmission autosomique récessive. Chaque personne a 22 paires de chromosomes + 2 chromosomes sexuels (X et ou Y). Chaque paire de chromosome porte différents gènes qui sont donc en double exemplaire (une copie sur chaque chromosome). Dans les cellules sexuelles, sont rangées au hasard un chromosome de chaque paire. Lors de la rencontre d'un ovule avec un spermatozoïde il existe donc 4 combinaisons possibles pour chaque gène

Un adulte atteint de la maladie, s'il choisit de fonder une famille, transmet l'une des deux copies mutées du gène à son enfant. Celui-ci ne sera lui-même atteint que s'il reçoit une autre copie mutée de son autre parent. S'agissant de maladie rare, le risque que l'autre parent soit porteur d'une mutation sur ce même gène est extrêmement faible (sauf s'il est de la même famille).

Dans les formes à transmission autosomique dominante (EBS et certaines EBD) la présence d'une seule copie mutée du gène, transmise soit par la mère soit par le père, suffit à entraîner l'apparition de la maladie. Une personne atteinte a un risque sur deux de transmettre la maladie à ses enfants à chaque grossesse et quel que soit leur sexe.

Quel que soit le mode de transmission, le risque pour les frères et sœurs d'un enfant atteint d'EBH de transmettre plus tard la maladie s'ils n'ont aucune manifestation est très faible sauf si leur conjoint est de la même famille.

9.2. Le diagnostic prénatal

Si le couple a déjà eu un enfant atteint d'une EBH et que la (les) mutation(s) est (sont) connue(s), il est techniquement possible de réaliser un diagnostic prénatal (DPN) pour les grossesses ultérieures, afin de déterminer si l'enfant à naître est porteur ou non de la maladie. Un conseil génétique avec un généticien est nécessaire avant d'initier cette démarche.

POINTS ESSENTIELS

- Maladies génétiques rares par fragilité cutanée et/ou muqueuse
- Importance de ne pas traumatiser la peau (pansement, frottement, etc..)
- Prise en charge médicale, psychologique et sociale, pluridisciplinaire en centre spécialisé
- Pansements et soins spécifiques
- Formes de gravité très variable quel que soit le type d'EBH.
- Nécessité d'un suivi standard par ailleurs
- Multiples complications infectieuses, digestives, cancéreuses, physiques à craindre pour les formes sévères, avec diminution de l'espérance de vie.
- Nombreux axes de recherche en cours.

Références

- 1. Chiaverini C, Meneguzzi G, Lacour JP. Epidermolyses bulleuses héréditaires. In: Masson, editor. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. 2017. 318-25.
- 2. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jun;70(6):1103-26.
- 3. Hernandez-Martin A, Aranegui B, Escamez MJ, de Lucas R, Vicente A, Rodriguez-Diaz E, et al. Prevalence of dystrophic epidermolysis bullosa in Spain: a population-based study using the 3-source capture-recapture method. Evidence of a need for improvement in care. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Dec;104(10):890-6.
- 4. Kho YC, Rhodes LM, Robertson SJ, Su J, Varigos G, Robertson I, et al. Epidemiology of epidermolysis bullosa in the antipodes: the Australasian Epidermolysis Bullosa Registry with a focus on Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*. 2010 Jun;146(6):635-40.
- 5. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling M, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus re-classification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020 Feb 4.
- 6. Burgeson RE, Christiano AM. The dermal-epidermal junction. *Curr Opin Cell Biol* 1997 Oct;9(5):651-8.
- 7. Ko MS, Marinkovich MP. Role of dermal-epidermal basement membrane zone in skin, cancer, and developmental disorders. *Dermatol Clin* 2010 Jan;28(1):1-16.
- 8. Chiaverini C, Charlesworth A, Meneguzzi G, Lacour JP, Ortonne JP. Epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. *Dermatol Clin* 2010 Apr;28(2):245-55.
- 9. Chiaverini C, Charlesworth A, Fernandez A, Barbarot S, Bessis D, Bodemer C, et al. Aplasia cutis congenita with dystrophic epidermolysis bullosa: clinical and mutational study. *Br J Dermatol*. 2014 Apr;170(4):901-6.
- 9 bis. Polivka L, Bodemer C, Hadj-Rabia S. Keratoderma and hair shaft anomalies, the warning signal of severe arrhythmogenic cardiomyopathy: a systematic review on genetic desmosomal diseases. *J Med Genet*. 2015.
- 10. Sprecher E. Epidermolysis bullosa simplex. *Dermatol Clin*. 2010 Jan;28(1):23-32.
- 11. Laimer M, Lanschuetzer CM, Diem A, Bauer JW. Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Jan;28(1):55-60.
- 12. Yancey KB, Hintner H. Non-herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Jan;28(1):67-77.
- 13. Has C, Sparta G, Kiritsi D, Weibel L, Moeller A, Vega-Warner V, et al. Integrin alpha3 mutations with kidney, lung, and skin disease. *N Engl J Med*. 2012 Apr 19;366(16):1508-14.
- 14. Bruckner-Tuderman L. Dystrophic epidermolysis bullosa: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin*. 2010 Jan;28(1):107-14.
- 15. Chiaverini C, Charlesworth AV, Youssef M, Cuny JF, Rabia SH, Lacour JP, et al. Inversa dystrophic epidermolysis bullosa is caused by missense mutations at specific positions of the collagenic domain of collagen type VII. *J Invest Dermatol*. 2010 Oct;130(10):2508-11.
- 16. Lai-Cheong JE, McGrath JA. Kindler syndrome. *Dermatol Clin*. 2010 Jan;28(1):119-24.
- 17. Mellerio JE. Infection and colonization in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010 Apr;28(2):267-9.
- 18. Goldschneider KR, Lucky AW. Pain management in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Apr;28(2):273-82.
- 19. Goldschneider KR, Good J, Harrop E, Liossi C, Lynch-Jordan A, Martinez AE, et al. Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. *BMC Med* 2014 Oct 9;12(1):178.
- 20. Snauwaert JJ, Yuen WY, Jonkman MF, Moons P, Naulaers G, Morren MA. Burden of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2014 Jul;171(1):73-8.
- 21. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep;61(3):367-84; quiz 85-6.

- 22. Freeman EB, Kogelmeier J, Martinez AE, Mellerio JE, Haynes L, Sebire NJ, et al. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. *Br J Dermatol*. 2008 Jun;158(6):1308-14.
- 23. Mortell AE, Azizkhan RG. Epidermolysis bullosa: management of esophageal strictures and enteric access by gastrostomy. *Dermatol Clin*. 2010 Apr;28(2):311-8.
- 24. 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 Feb;46(2):147-58.
- 25. Haynes L. Nutrition for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010 Apr;28(2):289-301, x.
- 26. Martinez AE, Mellerio JE. Osteopenia and osteoporosis in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Apr;28(2):353-5.
- 27. Figueira EC, Murrell DF, Coroneo MT. Ophthalmic involvement in inherited epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Jan;28(1):143-52.
- 28. Almaani N, Mellerio JE. Genitourinary tract involvement in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Apr;28(2):343-6.
- 29. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol* 2009 Sep;61(3):387-402.
- 30. Lara-Corrales I, Pope E. Dilated cardiomyopathy in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Apr;28(2):347-51.
- 31. Vahidnezhad H, Youssefian L, Saeidian AH, Uitto J. Phenotypic Spectrum of Epidermolysis Bullosa: The Paradigm of Syndromic versus Non-Syndromic Skin Fragility Disorders. *J Invest Dermatol*. 2019 Mar;139(3):522-527.
- 32. Mallipeddi R. Epidermolysis bullosa and cancer. *Clin Exp Dermatol* 2002 Nov;27(8):616-23.
- 33. South AP, O'Toole EA. Understanding the pathogenesis of recessive dystrophic epidermolysis bullosa squamous cell carcinoma. *Dermatol Clin*. 2009 Jan;28(1):171-8.
- 34. Mallipeddi R, Keane FM, McGrath JA, Mayou BJ, Eady RA. Increased risk of squamous cell carcinoma in junctional epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004 Sep;18(5):521-6.
- 35. Intong LR, Murrell DF. How to take skin biopsies for epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Apr;28(2):197-200.
- 36. Pohla-Gubo G, Cepeda-Valdes R, Hintner H. Immunofluorescence mapping for the diagnosis of epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010 Apr;28(2):201-10.
- 37. Castiglia D, Zambruno G. Molecular testing in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Apr;28(2):223-9.
- 38. El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, Ciasulli A, Buisson C, Hadj-Rabia S, et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:76.
- 39. Denyer JE. Wound management for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Apr;28(2):257-64.
- 40. Uitto J, Bruckner-Tuderman L, McGrath JA, Riedl R, Robinson C. EB2017-Progress in Epidermolysis Bullosa Research toward Treatment and Cure. *J Invest Dermatol*. 2018 May;138(5):1010-1016.
- 41. Titeux M, Bonnet des Claustres M, Izmiryan A, Ragot H, Hovnanian A. Emerging drugs for the treatment of epidermolysis bullosa. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020 Dec;25(4):467-489.
- 42. Proding C, Bauer JW, Laimer M. Translational perspectives to treat Epidermolysis bullosa - where do we stand? *Exp Dermatol*. 2020 Oct 11;29(11):1112-22.
- 43. Wally V, Reisenberger M, Kitzmüller S, Laimer M. Small molecule drug development for rare genodermatoses - evaluation of the current status in epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Oct 19;15(1):292.
- 44. Nystrom A, Bruckner-Tuderman L, Kern JS. Cell- and protein-based therapy approaches for epidermolysis bullosa. *Methods Mol Biol*. 2013;961:425-40.
- 45. Woodley DT, Wang X, Amir M, Hwang B, Remington J, Hou Y, et al. Intravenously injected recombinant human type VII collagen homes to skin wounds and restores skin integrity of dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2013 Jul;133(7):1910-3.

- 46. Yan WF, Murrell DF. Fibroblast-based cell therapy strategy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010 Apr;28(2):367-70.
- 47. Petrof G, Martinez-Queipo M, Mellerio JE, Kemp P, McGrath JA. Fibroblast cell therapy enhances initial healing in recessive dystrophic epidermolysis bullosa wounds: results of a randomized, vehicle-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2013 Nov;169(5):1025-33.
- 48. Marinkovich MP, Tang JY. Gene Therapy for Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol*. 2019 Jun;139(6):1221-1226.
- 49. Hirsch T, Rothoef T, Teig N, Bauer JW, Pellegrini G, De Rosa , et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature*. 2017 Nov 16;551(7680):327-332.
- 50. Tolar J, Wagner JE. Allogeneic blood and bone marrow cells for the treatment of severe epidermolysis bullosa: repair of the extracellular matrix. *Lancet*. 2013 Oct 5;382(9899):1214-23.
- 51. Sybert VP. Genetic counseling in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010 Apr;28(2):239-43.