

République Algérienne Démocratique et Populaire



Université Abou Bekr Belkaid
Faculté de Médecine « Dr. Benzerdjeb »

7^{ème} Année Médecine

Thème :

Les Génodermatoses

Handwritten notes in Arabic script, likely a student's signature or identification, written diagonally in blue ink.

Effectué par :

- Dr. SKOUNI KHEIRA
- Dr. ATTAR SAMIR

Encadré par : Dr .HIMEUR

Service de : DERMATOLOGIE -TLEMCEN

Dr. Z. HIMEUR
Assistante en Dermatologie
C.H.U. TLEMCEN

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2012/2013

Pr. O. BOUDGHENE-STAMBOULI
MEDECIN CHEF
SERVICE DERMATO-VENEROLOGIE
C.H.U TLEMCEN
Tél/Fax:043.20.20.52
E-MAIL:OMAR.STAMBOULI@HOTMAIL.COM

Boîte: 648/616.5-29/01

PLAN D'ETUDE :

I-introduction

II-les genodermatoses(partie theorique)

1. Maladie de darier
2. Epiloia
3. Maladie de cowden
4. Syndrome de gardner
5. KPP
6. Ichtyoses
7. Poikilodermie
8. Pityriasis rubra pilaire
9. Dysplasies ectodermiques
- 10.Neurofibromatoses
- 11.Xerodemapigmentosum
- 12.Phacomatoses

III-partie pratique

IV-conclusion generale

V-dedicases

A decorative border consisting of a repeating pattern of small, stylized asterisks or starburst shapes, arranged in a rectangular frame around the central text.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Plusieurs milliers de maladies génétiques ou génopathies peuvent s'accompagner d'anomalies dermatologiques et on connaît plusieurs centaines de maladies génétiques de la peau ou génodermatoses

Au moment où apparaissent les premières thérapeutiques faisant preuve d'une certaine efficacité dans des maladies orphelines – par exemple, la maladie lysosomale décrite par Johannes Fabry, un dermatologue Allemand, qui bénéficie aujourd'hui d'une enzymothérapie substitutive- la reconnaissance la plus précoce possible de ces affections est indispensable.

La lecture dermatologique des maladies, rendue possible par la visibilité des anomalies cutanées et le développement de la dermatopathologie (le terme biopsie fut créé par un dermatologue français, Besnier) dès la fin du XIXème siècle, sont à l'origine d'une approche spécifique qui a suscité des hypothèses fructueuses concernant le déterminisme génétique de certaines affections. Les travaux de R Happle sur le mosaïcisme somatique en sont un exemple frappant au cours des trente dernières années.

L'intérêt des dermatologues en génétique et leur collaboration avec les généticiens ont amené des avancées significatives dans ce domaine, notamment depuis l'arrivée des techniques de biologie moléculaire à partir des années 1980. Depuis quelques années, les connaissances ont considérablement progressé avec l'identification de plusieurs centaines de gènes impliqués dans le déterminisme de génodermatoses, démontrant par exemple l'hétérogénéité déjà supposée sur les bases cliniques et morphologiques des ichtyoses ou des épidermolyses bulleuses. Les gènes de la plupart de ces affections ont été identifiés, ouvrant des pistes pour comprendre leur physiopathologie et envisager une thérapeutique.

On se demande parfois les raisons du regain actuel de l'intérêt pour les maladies rares. Il convient de rappeler les formidables modèles que représentent ces maladies pour des maladies communes et leur apport fondamental pour la recherche. On peut citer l'exemple du syndrome de Gorlin (ou naevomatosebaso-cellulaire) qui prédispose à des tumeurs et notamment au carcinome baso-cellulaire, le plus fréquent des cancers chez l'homme.

L'identification du gène PTCH1 et de la voie sonichedgehog dans le

déterminisme du syndrome de Gorlin a permis d'identifier un mécanisme de perte d'allèles de ce gène dans la causalité des carcinomes baso-cellulaires. Le mécanisme est identique dans certaines formes communes de ce cancer de la peau, en dehors du risque bien moindre en l'absence de la prédisposition génétique. Cette compréhension du mécanisme moléculaire a permis une approche thérapeutique « ciblée » de cette tumeur avec les inhibiteurs de la voie sonichedgehog. Plus récemment, la confirmation de mutations causales du gène de la filaggrine dans l'ichtyose vulgaire a fait progresser notablement notre conception d'une maladie inflammatoire commune de la peau, la dermatite atopique, suggérant que l'anomalie épithéliale précédait le stade inflammatoire et la polarisation du système immunitaire sur le versant allergique, et modifiant ainsi nos conceptions en matière de prévention et de prise en charge.

References :

¹Pr. Didier Lacombe (Service de Génétique Médicale, CHU de Bordeaux)

Pr Alain Taïeb (Service de Dermatologie et Dermatologie Pédiatrique, CHU de Bordeaux).



LES GENODERMATOSES

1. LA MALADIE DE DARIER

La maladie de darier¹

I° Définition :

Il s'agit d'une maladie familiale de transmission autosomique dominante, de pénétrance plus ou moins complète et d'expressivité variable. Cette variation dans le phénotype se retrouve entre les générations et à l'intérieur de chaque génération. Les deux sexes sont touchés avec une égale fréquence. Les cas isolés ne sont pas rares : un cas sur deux dans une série portant sur 163 individus appartenant à 107 familles. La prévalence est de un pour 100 000 en Scandinavie et de un pour 55 000 dans la région d'Oxford en Angleterre. Le gène de la maladie a été localisé sur le chromosome 12q23-24.1. Il s'agit du gène *ATP2A2* codant la synthèse de la protéine SERCA 2 qui possède deux isoformes différents par leur chaîne C-terminale. SERCA 2a est exprimée préférentiellement dans le muscle cardiaque et SERCA 2b dans l'épiderme. SERCA2 est une pompe à calcium ATPase-dépendante localisée sur la paroi du réticulum endoplasmique et sur l'appareil de Golgi des kératinocytes. Elle régule les taux intracellulaires de calcium, le signal calcique participant aux mécanismes d'adhésion kératinocytaire.

À ce jour, 140 mutations ont été identifiées comprenant les cas familiaux et sporadiques de maladie de Darier. Environ 55 % de ces mutations concernent une simple substitution d'acide aminé, 37 % concernent une translation prématurée terminale et 8 % résultent d'insertion ou de délétion. Le mécanisme exact des troubles de l'adhésion et de la différenciation que cette mutation induit est inconnu. Il est probable qu'un défaut de la régulation du taux de calcium intracellulaire influence secondairement le système d'adhésion intercellulaire et/ou l'organisation du cytosquelette.

II° Clinique:

Le début de la maladie peut survenir à tout âge mais, le plus souvent, il se situe entre 6 et 20 ans avec un pic autour de la puberté. Les modifications de la sudation et de l'excrétion sébacéreuse, les changements de la flore bactérienne, peuvent jouer un rôle à cette période.

La lésion élémentaire est une petite papule kératosique de 1 à 3 mm de diamètre, de couleur rosée ou brunâtre, se recouvrant d'une croûte brun

¹Happle R., *Eur. J. Dermatol.*, 2000, 10, 511.

grisâtre, adhérente, donnant un aspect sale et rugueux . Ces papules vont confluer pour former de vastes placards. Une odeur désagréable vient s'ajouter à cet aspect crasseux, posant bien souvent des problèmes sociaux et professionnels.

Ces lésions ont une topographie préférentielle : régions séborrhéiques de la face, tempes, cuir chevelu, faces latérales du cou, région médiane du tronc, grands plis quelquefois aux extrémités, et tout particulièrement sur le dos des mains, les lésions prennent l'aspect

de l'acrokératose verruciforme de Hopf. Dans les régions palmoplantaires, la recherche attentive de minuscules puits (pits) permet d'affirmer le diagnostic de la maladie. Une hyperkératose palmoplantaire filiforme peut être observée ainsi que des macules hémorragiques.

L'onychopathie est aussi très évocatrice du diagnostic : ongles larges et striés, bandes longitudinales rouges alternant avec des bandes blanches, encoches du bord libre de l'ongle, hyperkératose sous-unguéale.

L'atteinte des muqueuses, dans 20 % des cas, s'exprime sous la forme de papules plus ou moins umbiliquées, confluentes, décoloration blanchâtre ou rosée, des muqueuses buccale, oesophagienne, anogénitale ou rectale.

L'atteinte des glandes salivaires est également possible.

III° Formes cliniques:

*Des formes vésiculobulleuses et des formes en plaques végétantes peuvent prêter à confusion avec une maladie de Hailey-Hailey, ou même un pemphigus végétant ou faire craindre une surinfection virale.

*Des lésions dyschromiques peuvent apparaître, notamment un aspect de dépigmentation périfolliculaire ou de papules et de macules blanches .

*Des formes frustes, à type de kératose pileuse ou se limitant à quelques lésions unguéales, peuvent aussi être observées.

La forme acrale est rarement rapportée, celle-ci pouvant précéder la forme classique dans 13 % des cas ou être la seule manifestation de la maladie. Un aspect hémorragique très particulier peut faire évoquer une épidermolyse bulleuse simple.

IV° Lésions associées :

Elles sont relativement rares. Il s'agit de troubles neurologiques :

retard mental, atrophie cérébrale, troubles psychiatriques (notamment dépression et syndrome bipolaire), épilepsie. Ont aussi été observés : des anomalies génito-urinaires, thyroïdiennes, pulmonaires, de la cornée, une dysplasie vasculaire, ainsi que des kystes osseux.

V° Évolution et complications :

L'évolution est chronique avec des poussées en été, déclenchées par la chaleur, la sudation et le soleil. Elle peut être aggravée par le carbonate de lithium ou les corticoïdes généraux. Les règles, la grossesse et la ménopause n'ont pas d'influence sauf exceptions :

aggravation au moment des menstruations, action bénéfique de la pilule contraceptive. La maladie peut s'améliorer avec l'âge, dans un tiers des cas. Les complications sont principalement les surinfections. Il existe une sensibilité particulière aux infections virales, notamment aux virus herpétiques HSV-1 ou 2, pouvant évoluer vers la généralisation sous la forme d'une pustulose varioliforme de Kaposi-

Juliusberg pouvant être exceptionnellement fatale.

Des infections à poxvirus ont aussi été décrites, de même que des surinfections mycosiques (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*) et bactériennes (staphylocoque). Aucun déficit immunitaire spécifique n'a été isolé pour expliquer cette sensibilité particulière.

Il pourrait exister un déficit immunitaire local par altération chronique de la barrière épidermique responsable, entre autres, d'anomalies fonctionnelles des cellules de Langerhans.

Un déficit de l'immunité cellulaire a été trouvé par certains auteurs.

Les anomalies constatées sont une anergie complète aux tests d'hypersensibilité retardée, une augmentation de la capacité de transformation lymphoblastique des lymphocytes in vitro en présence de mitogènes faisant évoquer un déficit fonctionnel des lymphocytes T suppresseurs. Le test de transformation lymphoblastique en présence d'antigènes viraux spécifiques de l'herpès a été trouvé normal dans deux observations.

VI° Diagnostic:

Le diagnostic repose sur la reconnaissance histologique du syndrome de dyskératose acantholytique : des fentes acantholytiques au-dessus de la couche basale sont associées à une maturation anormale de certains kératinocytes (dyskératose), qui s'isolent et forment des « corps ronds ». Ces derniers ont une taille supérieure à celle des autres cellules épidermiques et vont donner en surface des « grains » au sein de la couche cornée.

En microscopie électronique, l'altération primitive se situe au niveau du complexe desmosome-tonofilament. Il existe une séparation des tonofilaments qui ne sont plus fixés aux desmosomes et se disposent en couronne autour du noyau.

VII° Diagnostic différentiel:

La dermatose acantholytique familiale, ou maladie de Hailey-Hailey, principal diagnostic différentiel, débute plus tardivement. Les lésions touchent les plis, et les ongles sont habituellement indemnes. Sur le plan histologique, il n'y a pas d'anomalies de maturation cornée des kératinocytes.

Les fentes intraépidermiques sont plus étendues et l'acantholyse suprabasale plus importante.

La maladie est également de transmission autosomique dominante et en rapport avec une mutation du gène ATP 2C1 qui est une pompe à Ca²⁺ localisée au niveau de l'appareil de Golgi.

Le diagnostic est plus difficile avec la maladie de Grover, où l'on peut trouver les mêmes anomalies anatomopathologiques dans de petits foyers d'acantholyse. Cette maladie apparaît chez l'adulte de plus de 40 ans et se manifeste par une éruption de papules érythémateuses ou de papulovésicules isolées, siégeant électivement sur le tronc, le cou et la partie proximale des membres. Dans la majorité des cas, l'éruption est transitoire.

La localisation des lésions est habituellement différente de celle de la maladie de Darier et il n'y a pas d'histoire familiale. Il faut noter, cependant, que des anomalies des dermatoglyphes ont été observées de manière identique dans la maladie de Darier et dans la maladie de Grover, mais non dans la maladie de Hailey-Hailey.

Certains ont considéré, dans ces conditions, la maladie de Grover comme une forme clinique de maladie de Darier, ce que les recherches en génétique moléculaire n'ont pas confirmé.

Des formes linéaires de maladie de Darier sont présentes dans 10 % des cas et peuvent prêter à discussion avec l'hamartome épidermique acantholytique dyskératosique. Il s'agirait d'une forme fruste due à la pénétrance variable d'un gène non létal survivant par mosaïcisme.

Les mutations intéressent également comme dans la forme classique le gène ATP2A2 .

Enfin, devant des lésions solitaires ou isolées, on peut être amené à discuter le dyskératome verruqueux.

VIII° Traitement:

De nombreux malades avec des formes peu graves ne nécessitent pas de traitement, ou simplement des crèmes émoullientes et quelques précautions vis-à-vis du soleil. Pour ceux atteints d'une forme plus grave, des traitements locaux sont indiqués, qu'ils s'agisse de crèmes émoullientes, kératolytiques (de bons résultats sont à noter avec l'isotrétinoïne, le tazarotène ou l'adapalène), antibiotiques, antiseptiques, voire un essai de traitement par le 5-fluoro-uracile ou plus récemment le tacrolimus. Des antibiotiques généraux sont proposés pour lutter contre les mauvaises odeurs et les surinfections.

Les rétinoïdes par voie générale représentent le meilleur traitement.

L'acitrétine est utilisée à la dose initiale de 0,25 mg/kg/jour ; ces faibles doses peuvent se révéler efficaces et permettent une meilleure tolérance ; les doses de 0,5 mg/kg/jour sont souvent mal tolérées. Pour éviter les effets secondaires, des traitements séquentiels sont parfois proposés pendant la période estivale.

L'isotrétinoïne est conseillée par certains chez la femme jeune. La ciclosporine a été utilisée, compte tenu des anomalies immunologiques trouvées par certains et pour son action inhibitrice sur la prolifération des kératinocytes humains. Les résultats sont

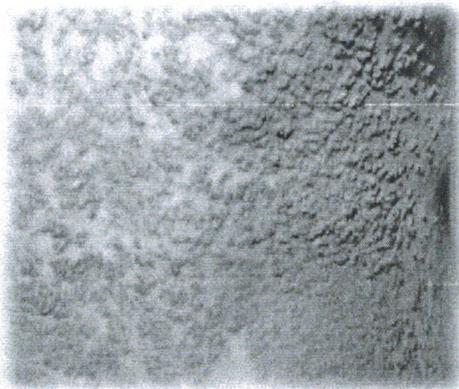
contradictoires : négatifs pour certains et plus satisfaisants pour d'autres .

Ces traitements sont seulement suspensifs et, malheureusement, la maladie récidive très rapidement à leur arrêt. La chirurgie est plus radicale, qu'il s'agisse de dermabrasion,

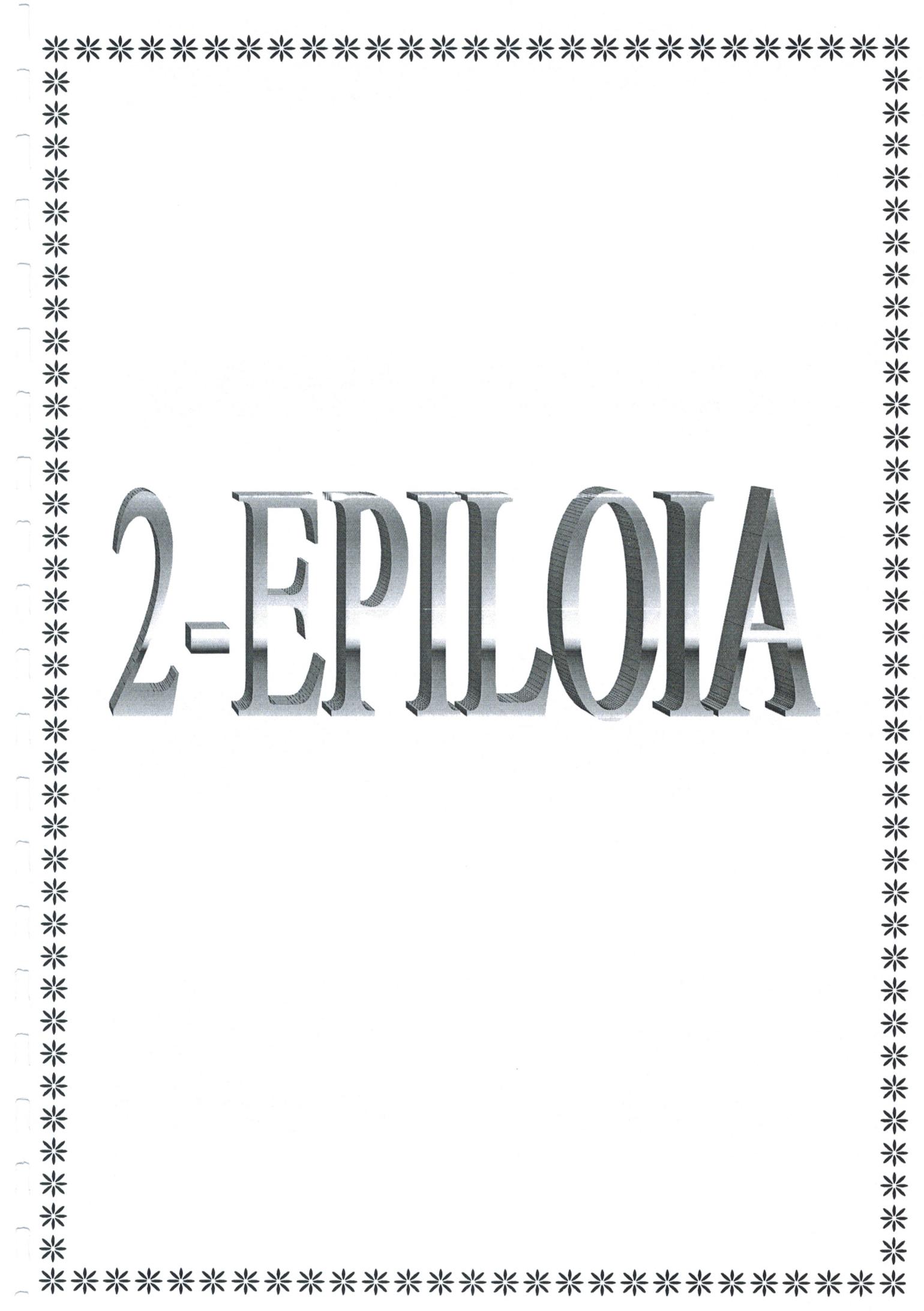
d'exérèse chirurgicale, de vaporisation au laser CO2 ou erbium ou enfin de photothérapie dynamique . Les résultats peuvent être bons avec cependant un risque de phénomène de Köbner ou de récurrence à long terme. Il paraîtrait souhaitable de détruire complètement les follicules pileux et le collagène périfolliculaire si l'on veut espérer une guérison définitive focale .

Enfin, les surinfections herpétiques seront traitées par l'aciclovir, le valaciclovir ou la brivudine, en sachant que le traitement de la maladie de Darier par les rétinoïdes n'augmente pas le risque d'infection virale et que, dans la majorité des cas, on constate une amélioration transitoire des lésions après l'épisode de surinfection.

IX° ICONOGRAPHIE:



Maladie de Darier, forme profuse, lésions du tronc.

A decorative border of small, black, eight-pointed asterisks surrounds the entire page. The border is composed of a top row, a bottom row, and vertical columns on the left and right sides.

2-EPILOIA

Sclérose tubéreuse de Bourneville

I° définition:

(anciennement désignées sous l'acronyme d'**EPILOIA** : *Epilepsy-Low Intelligence-Adenomasebaceum*)[1,2] est une maladie génétique à transmission autosomique dominante. Son incidence est d'environ une naissance sur 10 000.

Deux locus majeurs ont été identifiés, l'un en 9q34 (**TSC1**), l'autre en 16p13 (**TSC2**). Ce sont des *gènes suppresseurs de tumeurs* ; le produit du gène TSC1 a été nommé hamartine[3], le produit du gène TSC2 est la tubérine. Les individus ayant des mutations TSC2 semblent avoir des phénotypes plus graves [4].

II° LES Critères diagnostiques :

LES CRITERES MAJEURS	LES CRITERES MINEURS
angiofibromes/plaques du front	puits dentaires
fibromes unguéaux	polypes rectaux
macules hypopigmentées ;	kystes osseux
plaques peau de chagrin	anomalies de la substance blanche
hamartomes rétiniens	fibromes gingivaux
tubers	hamartomes extrarénaux
nodules sous-épendymaires	taches rétiniennes blanches
astrocytome à cellules géantes	lésions cutanées en confettis
rhabdomyome cardiaque	kystes rénaux
lymphangiomyomatose	
angiomyolipomes rénaux.	

La sclérose tubéreuse est **certaine** en présence de deux critères majeurs ou d'un critère majeur et deux critères mineurs.

Elle est **probable** en présence d'un critère majeur et d'un critère mineur.

Le diagnostic est **possible** en présence d'un critère majeur ou de deux critères mineurs ou plus.

III° DIAGNOSTIQUE POSITIF:

1) Signes cutanés:

1-1) Angiofibromes: (fig01)

ils apparaissent vers 5 à 7 ans, parfois plus tôt ; 85 % des adultes ayant une sclérose tubéreuse de Bourneville en sont porteurs.

Multiples, ils sont un argument majeur en faveur du diagnostic.

Les lésions augmentent en nombre et en taille avec la puberté puis restent stables. Ils sont symétriquement distribués dans les sillons nasogéniens, sur les joues, le nez et la région péribuccale. La lèvre supérieure est en général indemne, mais le menton, le front et les paupières peuvent être atteints.

Ce sont de petites papules, de rose à rouge, avec des fines télangiectasies et de consistance ferme ; leur volume est variable, souvent discret.

Les angiofibromes ne doivent pas être confondus avec un acné.

1-2) Tumeurs de Koenen: (fig02)

sont des excroissances pédiculées rouges de couleur de chair, souvent kératosiques à leur partie distale, qui se développent à partir du lit de l'ongle ; ils n'apparaissent en règle qu'à partir de la puberté ; leur fréquence est estimée selon les séries de 20 à 50 % à l'âge adulte.

Multiples, ils sont pathognomoniques de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

1-3) Plaques « peau de chagrin » (fig03)

Leur incidence varie selon les séries de 20 à 80 %. Ces hamartomes de type collagène sont des plaques épaisses fermes, élastiques, bosselées, à surface « en peau d'orange » de quelques millimètres à plus de 10 cm, de couleur chair ou brun clair ou rose, souvent lombaires. Elles apparaissent à partir de la deuxième décennie.

1-4) Taches achromiques ou macules hypopigmentées: (fig04)

Souvent congénitales, ce sont des macules d'un blanc très contrasté aux contours bien tracés ; les plus typiques sont en feuille de frêne ou de sorbier, mais elles peuvent être parfois très discrètes et mieux visibles sous lumière de Wood. Elles sont présentes dans plus de 90 % des cas ;

leur nombre varie de quelques-unes à plusieurs dizaines évocatrices de sclérose tubéreuse.

elles ne sont pas spécifiques puisque retrouvées assez fréquemment dans la population générale.

1-5) autres signes moins évocateurs:

- ✓ molluscum pendulum des épaules et du haut du dos.
- ✓ des taches café au lait.
- ✓ des tumeurs fibromateuses gingivales.
- ✓ des anomalies de l'émail dentaire(puits).
- ✓ une hyperplasie gingivale.
- ✓ une macroglossie.

2) Signes neurologiques:

2-1) L'épilepsie:

60 % des cas, le plus souvent généralisée, Les spasmes en flexion (syndrome de West) et l'hypsarythmie sont très évocateurs et peuvent être révélateurs.

2-2) Le retard mental:

50 % des cas, souvent aggravé par une épilepsie mal contrôlée, Des troubles du comportement sont fréquents.

2-3) Les tumeurs cérébrales:

80 % des cas, La TDM et l'IRM montre des nodules sous-épendymaires souvent multiples et précocement calcifiés avec pour les plus volumineux des risques d'obstruction du flux cérébrospinal, tubers cérébraux et cérébelleux, corticaux et sous-corticaux, plus rarement astrocytomes, spongioblastomes et gliomes.

3) Signes oculaires:

50 % des cas à l'âge adulte. Les hamartomes ou phacomés rétiniens sont des tumeurs juxta papillaires, taches blanchâtres à limites floues, plus rarement tumeurs muriformes, jaunâtres. Ils retentissent rarement sur la fonction oculaire.

4) Signes viscéraux:

4-1) Les angiomyolipomes multiples rénaux:

60 à 80 % des cas à l'âge adulte. peu de symptômes les accompagnent hormis l'hypertension artérielle chez l'enfant. Ultérieurement, il peut apparaître une hématurie, une protéinurie, une masse lombaire. La transformation maligne est exceptionnelle.

4-2) Les rhabdomyomes cardiaques:

Présentes chez 50% des enfants atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville, la plupart de ces tumeurs régressent dans l'enfance ou à l'adolescence, sont le plus souvent multiples et asymptomatiques, découverts par échographie cardiaque ou imagerie par résonance magnétique ; néanmoins ils peuvent être cause de décès par troubles du rythme ou insuffisance cardiaque par obstruction.

4-3) La lymphangiomyomatose :

Est une atteinte pulmonaire exceptionnelle, se développant dans moins de 1 % des cas, quasi exclusivement chez les femmes. Elle est de survenue tardive et de pronostic gravissime.

4-4) Les atteintes vasculaires:

Sont également très rares à type d'anévrismes des grosses artères.

4-5) Les atteintes osseuses:

2/3 des cas. La radiologie standard permet de visualiser des images pseudokystiques des phalanges, des plages d'ostéosclérose avec aspects pagétoïdes de la voûte crânienne, des autres os plats et des os longs.

Un gigantisme localisé est possible, de même qu'une hypertrophie costale est très évocatrice chez le nouveau-né.

IV° Traitement:

Il n'existe pas de traitement spécifique pour la sclérose tubéreuse de Bourneville. Parce que la maladie peut différer d'une personne à personne, le traitement est basé sur les symptômes.

- En fonction de la gravité de l'incapacité mentale, l'enfant peut avoir besoin d'éducation spéciale.
- Certaines crises sont contrôlées par des médicaments (vigabatrine: **Sabril®**). D'autres enfants peuvent avoir besoin de chirurgie.

- Petites excroissances (adénome sébacé) sur le visage peut être éliminée par un traitement au laser. Ces croissances ont tendance à revenir, et des traitements répétés seront nécessaires.
- Rhabdomyomes généralement disparaissent après la puberté, alors la chirurgie pour enlever les n'est généralement pas nécessaire.
- Les tumeurs cérébrales peuvent être traités avec des inhibiteurs de mTOR médicaments appelés (sirolimus, évérolimus).
- Tumeurs du rein sont traités par chirurgie ou par la réduction de l'approvisionnement en sang à l'aide de rayons X spéciaux techniques. inhibiteurs de mTOR sont à l'étude comme un autre traitement pour des tumeurs rénales.

V° PRONOSTIC:

Parfois, quand un enfant est né avec la sclérose tubéreuse sévère, l'un des parents est reconnu coupable d'avoir eu un léger cas de sclérose tubéreuse qui n'a pas été diagnostiquée.

Les tumeurs de cette maladie ont tendance à être bénignes. Cependant, certaines tumeurs (comme les tumeurs du rein ou du cerveau) peuvent devenir cancéreuses.

VI° PREVENTION:

Le conseil génétique est recommandé pour les couples qui ont des antécédents familiaux de sclérose tubéreuse de Bourneville et qui veulent avoir des enfants.

Le diagnostic prénatal est disponible pour les familles qui sont connus pour avoir un historique de cette condition. Cependant, la sclérose tubéreuse apparaît souvent comme une nouvelle mutation de l'ADN, et ces cas ne sont pas évitables.

VII° BIBLIOGRAPHIE:

- [1] Gomez M.R., éd., Tuberous sclerosis, 2nd ed., Raven Press, New York, 1988.
- [2] Kwiatkowski D.J. et coll., Arch. Dermatol., 1994, 130, 348.
- [3] Van Slegtenhorst M. et coll., Science, 1997, 277, 805.
- [4] Au K.S. et coll., Genet. Med., 2007, 2, 88.
- [5] M. Sahin syndromes neurocutanés. Dans: RM Kliegman, Stanton BF, Saint-Geme JW, Schor NF, Behrman RE, éd. *Textbook of Pediatrics Nelson* . 19e éd. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders, 2011: chap 589.

[6] Northrup H, Koenig MK, Au KS. Sclérose tubéreuse de Bourneville. Dans: Pagon RA, Oiseau TD, Dolan CR, et al, eds.. *GeneReviews* .

VIII° ICONOGRAPHIE:



FIG01: angiomyomes de la face.



FIG02: tumeurs de Koenen.

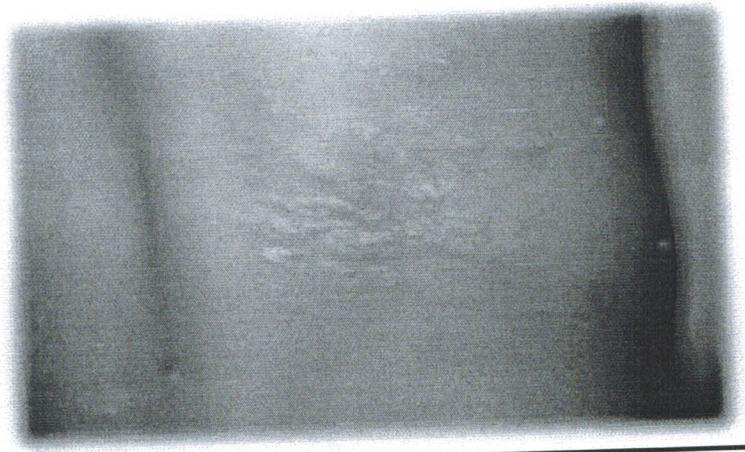


FIG03: peau de chagrin



FIG04:tache achromique.

3-SYNDROME DE COMDEN

Syndrome de Cowden²

I° Définition :

Le syndrome de Cowden (SC) est une maladie à transmission autosomique dominante caractérisée par des hamartomes atteignant de multiples organes, comme la peau, les seins, la thyroïde, le tractus gastro-intestinal, l'endomètre et le cerveau. Il atteint un individu sur 300 000 et son expression clinique est variable. Une mutation du gène PTEN (Phosphatase and TENsin homologue deleted on chromosome TEN), un gène suppresseur de tumeur qui code pour une protéine tyrosine phosphatase nécessaire pour ôter un groupe phosphate de protéines et réguler leur activation, conduit à une prolifération de l'épiderme, de la muqueuse orale et gastro-intestinale, du tissu thyroïdien et du tissu mammaire. Cette mutation a été autant détectée dans le SC que dans le syndrome de Banayan-Riley-Ruvalcaba (BRR). Ces deux syndromes sont phénotypiquement différents mais partagent de nombreuses similitudes. L'identification de familles associées à des mutations identiques de PTEN suggère que ces syndromes peuvent représenter différents phénotypes de la même maladie.

II° Diagnostic clinique:

s'appuie avant tout sur les manifestations muco-cutanées caractéristiques du SC qui sont retrouvées chez pratiquement tous les patients affectés. (tableau 1).

Critères pathognomoniques

Lésions muco-cutanées

- Trichilemmomes de la face
- Kératoses acrales
- Papules papillomateuses
- Lésions des muqueuses

Critères majeurs

- Cancer du sein
- Cancer de la thyroïde
- Macrocéphalie ($\geq 95^{\text{e}}$ percentile)
- Maladie de Lhermitte-Duclos
- Carcinome de l'endomètre

Critères mineurs

- Autres lésions de la thyroïde (adénome ou goitre multinodulaire)
- Retard mental (QI ≤ 75)
- Hamartomes gastro-intestinaux
- Maladie fibrokystique du sein
- Lipomes
- Fibromes

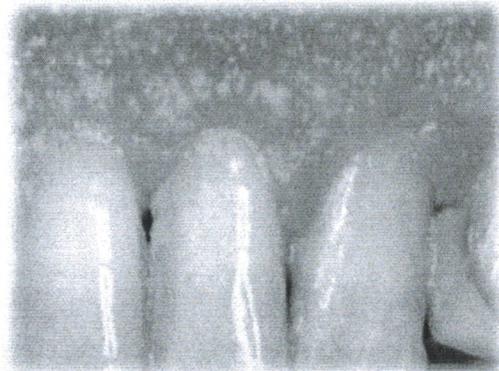
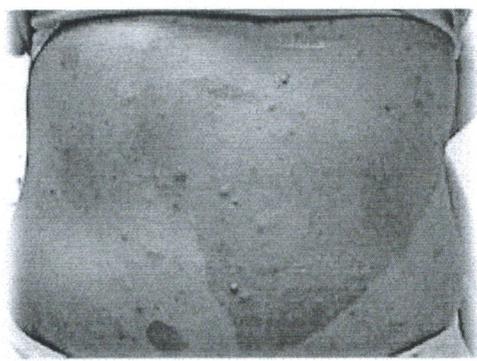
Le diagnostic de syndrome de Cowden nécessite une des conditions suivantes :

- 1) Une lésion muco-cutanée seule si:
 - a) \geq six papules de la face avec \geq trois trichilemmomes, ou
 - b) Papules de la face et papillomatose de la muqueuse orale, ou
 - c) Papillomatose des muqueuses et kératoses acrales, ou
 - d) \geq six kératoses palmaires/plantaires
- 2) Deux critères majeurs mais un avec macrocéphalie ou maladie de Lhermitte-Duclos
- 3) Un critère majeur et trois critères mineurs
- 4) Quatre critères mineurs

Le diagnostic dans une famille avec une personne connue pour une maladie de Cowden nécessite une des conditions suivantes :

- 1) Un critère pathognomonique
- 2) N'importe quel critère majeur
- 3) Deux critères mineurs

²Lloyd KM, Dennis M. Cowden's disease: a possible new system complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med* 1963; 58: 136-42.



III° Critères diagnostiques du syndrome de Cowden:

1° Manifestations cutanées:

Plus de 90% des patients atteints présentent des lésions cutanées typiques au plus tard à l'âge de 25 ans mais qui peuvent apparaître entre 4 et 75 ans. Les *trichilemmomes de la face*, papules verruqueuses de couleur chair, sont des tumeurs annexielles bénignes dérivées du follicule pileux (figure 3). La *papillomatose orale* donnant un aspect « pavé » des muqueuses labiale, gingivale, buccale et oropharyngée, et les *fibromes sclérotiques* sont des caractéristiques typiques. Les *kératoses palmoplantaires* sont des papules kératosiques du dos des mains et des pieds. *D'autres signes cutanés* observés sont les lipomes, les angiomes, les macules pigmentées des organes génitaux, les macules café au lait, l'acanthosis nigricans et les acrochordons cutanés.

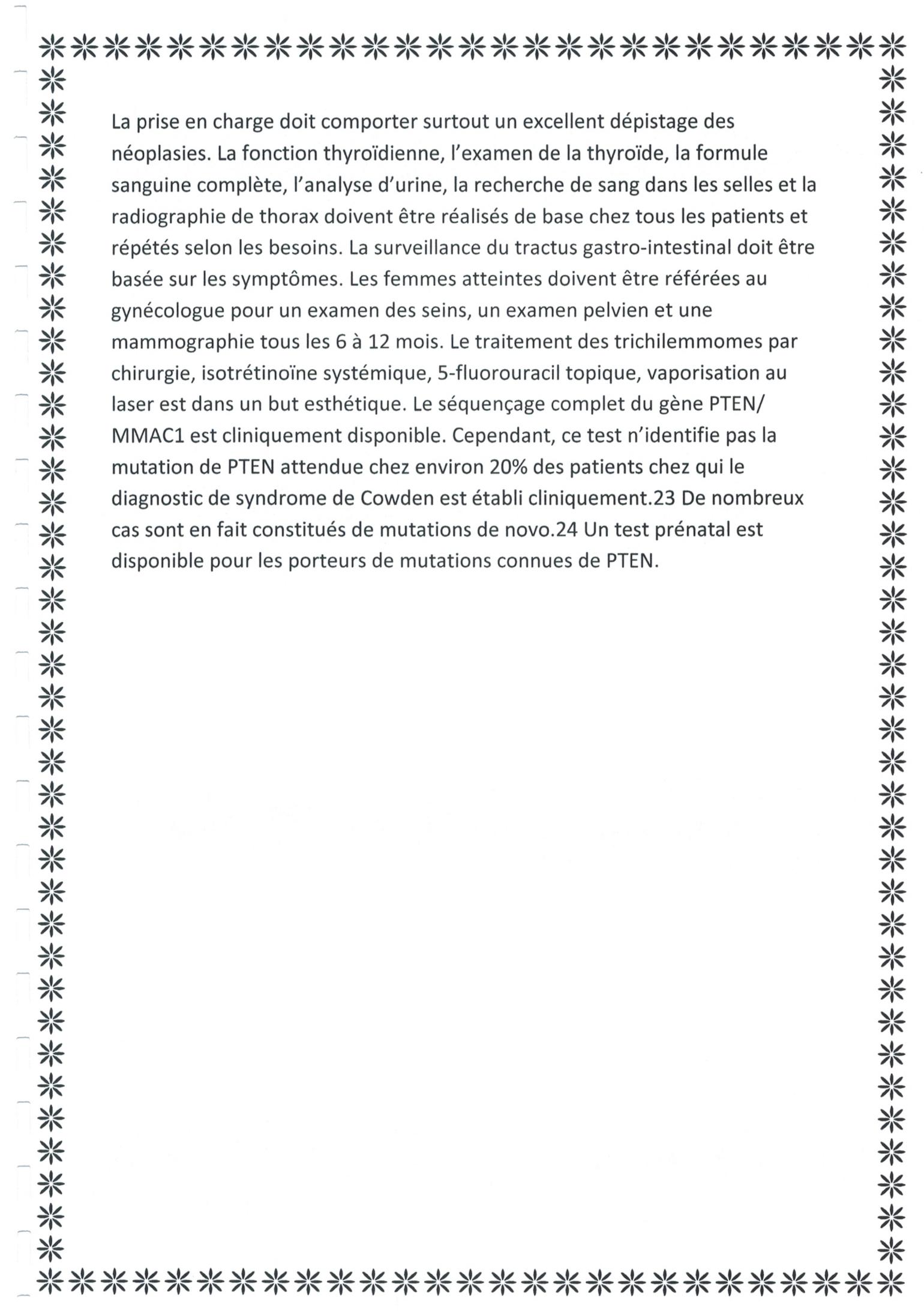


Figure 3 Trichilemmomes de la face dans le syndrome de Cowden

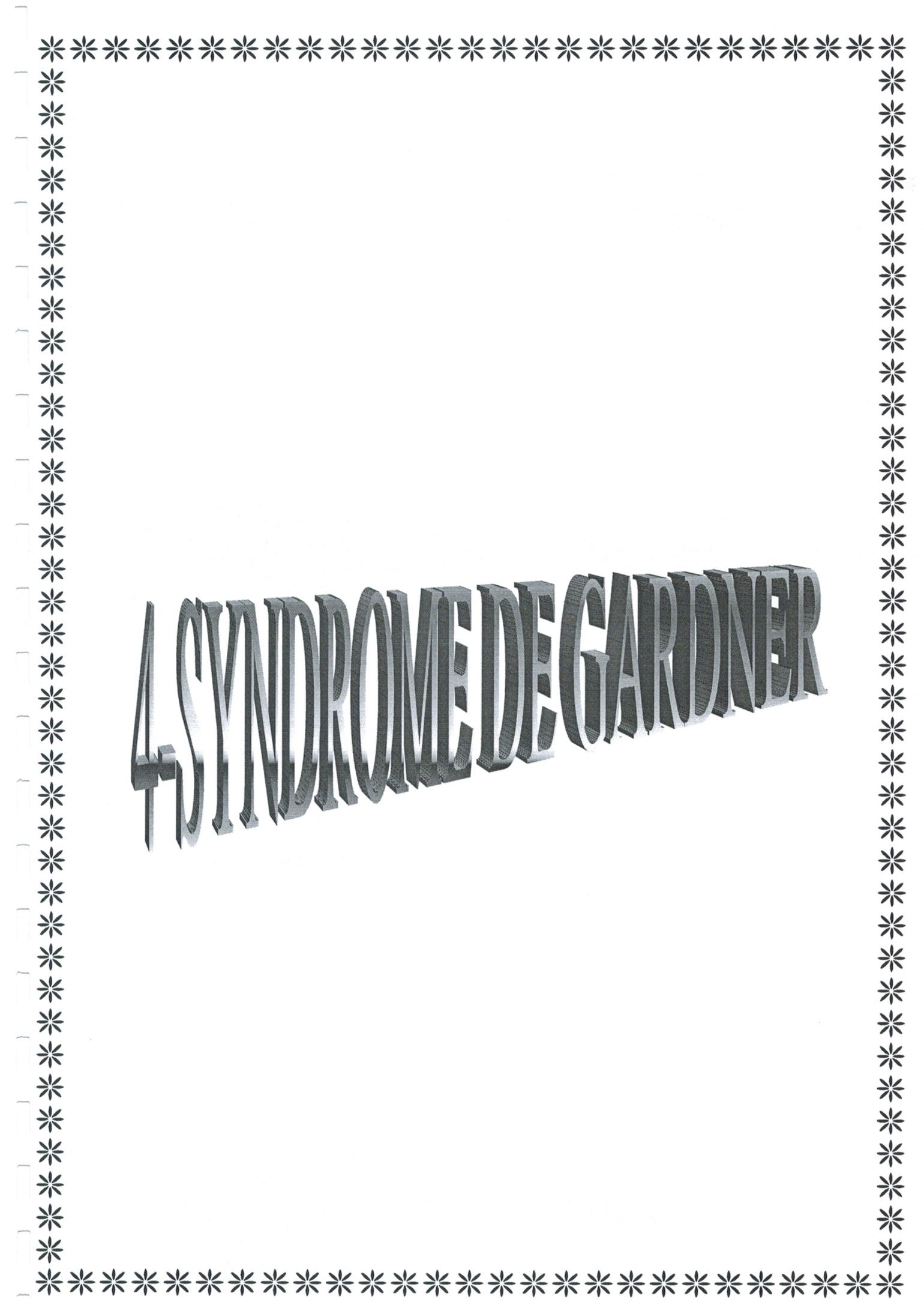
2° Manifestations extracutanées:

Le SC est associé à un risque augmenté de développer des cancers viscéraux (sein, endomètre, tractus gastro-intestinal et glande thyroïde). Par exemple, jusqu'à 76% des femmes présentent une maladie fibrokystique ou des fibroadénomes du sein, et jusqu'à 40% vont présenter un adénocarcinome mammaire. Des anomalies génito-urinaires comme des kystes ovariens, des règles irrégulières sont trouvées. Des leiomyomes utérins se développent chez 44% des patientes et des carcinomes de l'endomètre chez 6% d'entre elles. Chez les hommes, on peut observer une gynécomastie. De plus, des anomalies touchant la thyroïde comme un goitre, des adénomes ou des kystes thyro-glosses sont présentes chez 66% des patients, et des cancers de la thyroïde chez 3-10% des patients. Enfin, des polypes hamartomateux gastro-intestinaux sont présents chez 40% des malades alors qu'une macrocéphalie l'est dans 38% des cas.

IV° Prise en charge:

A decorative border of asterisks surrounds the text. The border consists of a top row, a bottom row, and vertical columns on the left and right sides, all made of small, black, eight-pointed asterisks.

La prise en charge doit comporter surtout un excellent dépistage des néoplasies. La fonction thyroïdienne, l'examen de la thyroïde, la formule sanguine complète, l'analyse d'urine, la recherche de sang dans les selles et la radiographie de thorax doivent être réalisés de base chez tous les patients et répétés selon les besoins. La surveillance du tractus gastro-intestinal doit être basée sur les symptômes. Les femmes atteintes doivent être référées au gynécologue pour un examen des seins, un examen pelvien et une mammographie tous les 6 à 12 mois. Le traitement des trichilemmomes par chirurgie, isotrétinoïne systémique, 5-fluorouracil topique, vaporisation au laser est dans un but esthétique. Le séquençage complet du gène PTEN/MMAC1 est cliniquement disponible. Cependant, ce test n'identifie pas la mutation de PTEN attendue chez environ 20% des patients chez qui le diagnostic de syndrome de Cowden est établi cliniquement.²³ De nombreux cas sont en fait constitués de mutations de novo.²⁴ Un test prénatal est disponible pour les porteurs de mutations connues de PTEN.

A decorative border of small, dark asterisks surrounds the entire page, forming a rectangular frame.

4 SYNDROME DE GARDNER

Syndrome de gardner

I°Definition :

le syndrome deGardner est une variante de la polypose familiale adénomateuse, De transmission autosomique dominante ;liée à la présence d'une mutation sur le gène APC (*AdenomatousPolyposis Coli*) situé sur le bras long du chromosome 5q . À

la polypose rectocolique qui apparaît au moment de la puberté,sont associées des lésions osseuses, oculaires et cutanées : kystesépidermoïdes, en particulier s'ils possèdent des zones de différenciationpilomatricielle, du visage apparaissant dans l'enfance,lipomes, fibromes, et tumeurs desmoïdes localisées en général sur les cicatrices de laparotomie. Les pilomatricomes, lorsqu'ilssont multiples et familiaux, pourraient être un marqueur du syndrome. Ces lésions doivent faire chercher des ostéomes,principalement maxillaires, présents chez plus de 75 % despatients, parfois déjà à la puberté. Des malformations dentaires(dents incluses ou surnuméraires) peuvent être associées et l'hypertrophie de la couche pigmentaire de la rétine serait unmarqueur très spécifique de l'affection.

La polypose digestive doit être dépistée précocement car elleévolue de façon quasi inéluctable vers la transformation maligneentre 20 et 50 ans. Il existe également un risque accru de survenue d'autres néoplasies, en particulier thyroïdiennes, pancréatiques ousurréaliennes .

II°Étiologie:

Le syndrome de Gardner est causé principalement par une mutationdu gène Adenomatouspolyposis coli (APC). Ce gène, identifiéau début des années 90 par plusieurs équipes de chercheurs (Grodnet coll., Joslyn et coll., Kinzler et coll., Nishisho et coll.), se trouvesur le bras long du chromosome numéro 5q. Jusqu'à présent, plus de 200 mutations ont été rapportées. La position de la mutation auniveau de la séquence du code du gène APC peut influencer l'expressiondu phénotype8. Ces mutations ou anomalies génétiques sont habituellementtransmises par un des parents, mais peuvent survenir *de novo* dans untiers des cas. La transmission est autosomique dominante, lapénétrance, très élevée (de 80 à 100 %) et l'expressivité, très variable.Le syndrome de Gardner est très rare, touchant 1 sur 14 000personnes.

III° Manifestations cliniques :

Au cours des années 1950, Gardner nota que plusieurs patients souffrant de polypose familiale du colon étaient aussi atteints de lésions extracoliques (p. ex., ostéomes multiples et tumeurs des tissus mous). Or, on définit maintenant mieux ses signes et ses symptômes cliniques.

1) Neurologie :

Au niveau du système nerveux central, on remarque chez certains patients des degrés variables de retard mental.

2) Faciès :

Des ostéomes de dimensions variables peuvent apparaître au visage, soit à la mandibule, au maxillaire ou au niveau des os frontaux et des sinus éthmoïdes. Certains patients peuvent souffrir d'une fissure palatine et labiale ou d'une lèvre bifide.

3) Dermatologie :

Au niveau cutané, environ la moitié des patients souffrant du syndrome de Gardner présentent des kystes épidermoïdes, qui peuvent apparaître n'importe où sur la tête, le visage, le tronc et même les jambes. La présence de tels kystes devrait susciter un examen de dépistage du syndrome. Ces kystes apparaissent généralement vers l'âge de 13 ans, soit avant l'apparition des polypes intestinaux. Enfin, de nouveaux kystes peuvent apparaître périodiquement. En plus des polypes intestinaux, on observe l'apparition de tumeurs fibreuses de la peau, comme les fibromes et les tumeurs desmoïdes. La tumeur desmoïde, retrouvée chez environ 10 % des patients souffrant du syndrome de Gardner, survient en grande partie au niveau de la cicatrice abdominale lorsqu'il y a eu résection du colon. Elle peut par contre survenir en l'absence de chirurgie. Des lipomes ou lipofibromes de la peau peuvent aussi être observés chez ces patients.

4) Système gastro-intestinal et structures environnantes :

La maladie est caractérisée par la présence de polypes adénomateux au niveau du colon et du rectum. On peut en noter aussi peu qu'une centaine et autant

que quelques milliers⁷. Ces polypes ont définitivement le potentiel de progresser en carcinome du colon, ce qui nous porte à croire que le gène APC joue un rôle inhibiteur important dans le développement du cancer du colon. La portion terminale déficiente du chromosome 5, où se retrouve le gène APC, expliquerait la propension à développer un cancer chez les patients souffrant du syndrome de Gardner. Cette propension pourrait très bien s'expliquer par le fait que ces patients ont un nombre très élevé de polypes adénomateux et seraient donc jusqu'à quelques milliers de fois plus à risque qu'un individu n'en ayant qu'un. Les polypes extracoliques sont fréquemment observés sous forme de polypes du système gastro-intestinal supérieur (exception faite de l'oesophage). Ces polypes sont de deux types histologiquement distincts : les polypes glandulaires fundiques et les polypes adénomateux. Bien que plus communs, les polypes glandulaires fundiques sont en fait des hamartomes et n'ont aucun potentiel malin. Par contre, les polypes adénomateux gastriques, plus rares, sont potentiellement malins et tendent à toucher davantage les Japonais. Les polypes apparaissent habituellement entre 13 et 25 ans et sont associés à un risque extrêmement élevé (presque 100 %) de transformation maligne s'ils ne sont pas traités. Une autre particularité du syndrome de Gardner est la présence de tumeurs desmoïdes, qualifiées de fibromatoses agressives. Elles découlent principalement des cellules mésenchymateuses comme celles situées au niveau des aponévroses musculaires et des fascias. Malgré une infiltration destructrice des tissus environnants, les tumeurs desmoïdes sont généralement considérées comme des tumeurs fibreuses bénignes qui ne produisent pas de métastases. Elles sont composées de cellules fibroblastiques matures et n'ont pas de capsule véritable. La pathogenèse de ces tumeurs demeure incertaine. Par contre, des facteurs traumatiques, génétiques et endocriniens ont été identifiés comme pouvant jouer un rôle. Les tumeurs desmoïdes peuvent apparaître à différents endroits du corps, mais se trouvent principalement dans la région abdominale, à savoir le mésentère du petit intestin ou la cavité abdominale.

Malheureusement, malgré des caractéristiques histologiques bénignes, les récurrences locales sont fréquentes (65 %) après une excision chirurgicale. Si on ne les traite pas, ces tumeurs, trois fois plus communes chez les femmes que chez les hommes, peuvent mener à une morbidité locale voire à la mort.

Enfin, on a observé des léiomyomes dans la région rétro-péritonéale et au niveau de l'estomac chez les patients atteints du syndrome de Gardner.

5) Système endocrinien :

L'incidence précise des néoplasies endocriniennes chez les patients souffrant du syndrome de Gardner est inconnue, car elles peuvent être non fonctionnelles ou occultes. Le carcinome papillaire de la thyroïde est la néoplasie la plus commune chez ces patients. Le ratio femme/homme dans ces cas est de 17 pour 1. La détection se fait habituellement vers l'âge de 30 ans. Enfin, ces tumeurs sont souvent multifocales.

6) Système bucco-dentaire :

Comme nous l'avons déjà mentionné, des ostéomes multiples (exostoses et énéostoses) peuvent apparaître un peu partout au visage, affectant surtout l'os frontal, le maxillaire, l'angle de la mandibule et le bord inférieur de la mandibule. Un ostéome localisé à l'angle de la mandibule est hautement caractéristique du syndrome de Gardner.

Au microscope, cet os est mature et consiste en des systèmes de Havers bien développés. Ce syndrome est aussi associé à de multiples dents surnuméraires incluses et à des odontomes complexes (surtout près des racines des prémolaires). Souvent, l'analyse de ces tissus montre des cellules au stade actif. Enfin, on observe parfois des kystes dentifères (ou folliculaires), de l'hypercémentation et des dents surnuméraires. Quant à la protéine APC, on la trouve à différents stades du cycle de formation de l'odontoblaste. Toutes ces anomalies bucco-dentaires sont de 10 à 20 % plus communes chez les patients souffrant du syndrome de Gardner que dans la population en général, et 50 % de ces patients développeront au moins l'une de ces anomalies.

7) Système oculaire :

Une dernière caractéristique des patients souffrant du syndrome de Gardner est la présence d'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire de la rétine¹⁸. L'examen du fond de l'oeil révèle qu'environ 90 % de ces patients en souffrent. Ces lésions maculaires sont bilatérales et multiples (de 1 à 30) et constituent un marqueur clinique spécifique et sensible du syndrome de Gardner⁹. Il est à noter également que certains patients souffrent d'une atrophie du nerf optique.

IV° Critères diagnostics et traitement :

Souvent, à cause de troubles ou de retards psychomoteurs et de l'apparence faciale particulière, des analyses cytogénétiques sont pratiquées à un très jeune âge. Par contre, lorsqu'il n'y a pas de retard mental et que les deux parents sont normaux, la maladie est détectée plus tard, à l'adolescence. Les radiographies dentaires panoramiques peuvent nous aider à établir un diagnostic si on note des lésions radiopaques à un ou aux deux maxillaires ou si on observe des dents surnuméraires et/ou incluses. Ces pathologies peuvent être observées périodiquement et ne nécessitent habituellement pas de chirurgie.

Si on soupçonne un nodule thyroïdien ou un autre problème au niveau de cette glande, il est conseillé d'effectuer des examens de fonction thyroïdienne, des ultrasons ou une scintigraphie. L'examen cytologique par biopsie à l'aiguille fine pourra aider à préciser la présence de cellules atypiques.

En général, lorsqu'on soupçonne un diagnostic de syndrome de Gardner, une évaluation en gastro-entérologie est indiquée. La recto-sigmoïdoscopie aidera à confirmer la présence ou l'absence de polypes intestinaux. Ces polypes peuvent causer la diarrhée, la constipation, des douleurs intestinales ou des saignements rectaux.

Si nécessaire, une biopsie de ces polypes peut être faite. Tel que spécifié auparavant, si aucun traitement prophylactique n'est prodigué, un carcinome du colon et/ou du rectum pourra se développer chez ces patients vers l'âge de 40 ans. Certains auteurs suggèrent la résection du colon dès le diagnostic établi, quel que soit l'âge du patient.

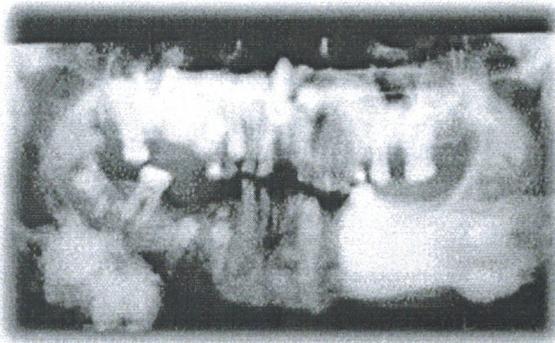
La colectomie avec anastomose iléo-rectale semble être le traitement recommandé pour les patients souffrant du syndrome de Gardner avec polypes du colon.

Pour ce qui est des tumeurs desmoïdes, puisqu'elles sont souvent invasives, l'ablation complète peut être très difficile. Certains suggèrent l'usage de médicaments, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (sulindac), le tamoxifen ou l'ascorbate, afin de réduire temporairement le nombre et le volume des polypes¹⁵. La chimiothérapie et la radiothérapie sont aussi utilisées. Or, souvent, il est difficile de contrôler ces tumeurs de nature récurrente et d'incidence morbide ou même fatale.

V° ICONOGRAPHIE:



Présence d'un ostéome dans la région vestibulaire inférieure droite causant un déplacement de la prothèse complète inférieure.



VI°REFERENCES:

[1]Perniciaro C. Gardner’s syndrome.DermatolClin 1995; 13: 51–6.

[2]Tsao H. Update on familial cancer syndromes and the skin. J Am AcadDermatol 2000; 42: 939–69.

[3]Wirtzfeld DA, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. Hamartomatouspolyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. Ann SurgOncol 2001; 8: 319–27.

[4]Wehrli BM, Weiss SW, Yandow S, Coffi n CM. Gardner-associated fi bromas (GAF) in young patients: a distinct fi brous lesion that identifies unsuspected Gardner syndrome and risk for fi bromatosis. Am J SurgPathol 2001; 25: 645–51.

5-K.P.P

Kératodermiespalmoplantaires

I°Kératodermiespalmoplantaires héréditaires et syndromes associés:

Les kératodermiespalmoplantaires (KPP) constituent un groupe de maladies hétérogènes caractérisées par des lésions hyperkératosiques des paumes et des plantes.

Historiquement, les différentes entités des KPP reposent sur les descriptions cliniques et histologiques des lésions, le mode de transmission, l'âge d'apparition des premiers symptômes, la présence de lésions extrapalmoplantaires, l'association à d'autres maladies, les défauts biochimiques et les mutations génétiques.

Quoi qu'il en soit, il existe de grands recouvrements cliniques et la génétique moléculaire permet des diagnostics beaucoup plus précis pour un nombre croissant de KPP (**tableau 01**). Actuellement, les KPP peuvent être classifiées en groupes fonctionnels : mutations d'une protéine de structure (kératine), de l'enveloppe cornée (loricrine, transglutaminase), de la cohésion (plakophiline, desmoplakine, desmogléine 1), de la communication cellulaire (connexines) et de la transduction du signal transmembranaire (cathepsine C)[1].

Tableau 01 – KPP avec mutation identifiée

KPP focales type I (kératodermie en stries, type Brünauer-Fuhs-Siemens, kératoses palmoplantaires variées type Wachter)	Liées aux gènes pour la cadhérine, la desmogléine et la desmocolline des desmosomes sur le chromosome 18q12
KPP épidermolytiques et non épidermolytiques diffuses (type Voerner et Thost-Unna)	Mutation de la kératine 9
KPP avec kératine tonotubulaire	Mutation de la kératine 1
Erythrokratodermie variable et KPP de Greither	Connexines Kératine 1
KPP en îlots (Buschke-Fischer-Brauer)	Liaison avec les <i>gene clusters</i> (12q, 17q) exclue
Pachyonychie congénitale Jadassohn-Lewandowski	Mutation de la kératine 16 et 6a
Pachyonychie congénitale Jackson-Lawler	Mutation de la kératine 17
Tylosis, Howel-Evans	Liés aux <i>gene clusters</i> sur le chromosome 17q
Syndrome de Vohwinkel	Lié à la loricrine (1q21) dans un cas, hétérogénéité documentée
Dysplasie ectodermique hidrotique	Liée à la région péricentromérique du chromosome 13q
KPP avec surdité, Bart-Pumphrey	Connexine 26
Maladie de Papillon-Lefevre	Liée à la cathepsine C
Maladie de M�l�da	Liée au gène <i>SLURP-1</i>

Les KPP héréditaires ont de nombreuses expressions cliniques.

Les variantes localisées peuvent être linéaires, en îlots, ou suivre les plis. Une production excessive de kératine normale ou altérée est trouvée dans la peau des paumes et des plantes chez toute personne souffrant d'une kératodermie. La kératine 9 est trouvée exclusivement dans la peau palmoplantaire. Les desmosomes ont des qualités spécifiques aux paumes et aux plantes. Les génodermatoses résultant des mutations des desmosomes ont souvent une KPP comme traduction clinique.

1-1 Classification:

A KPP transmises sur le mode autosomique dominant:

Elles représentent un groupe de maladies h trog nes (**tableau 02**).

Tant que les défauts génétiques étaient inconnus, il existait une confusion quant à leur classification. Ces dernières années, plusieurs entités ont été identifiées précisément grâce à la documentation des défauts génétiques. Le premier pas dans cette direction fut fait par Reis et coll. qui découvrirent un

gène pour la KPP épidermolytique en analysant le chromosome 17q11-q23. L'analyse de la kératine y a montré des mutations de la kératine 9[2].

Tableau 02– Classification des KPP transmises sur le mode autosomique dominant sans maladie associée

Diffuses	Maladie de Thost-Unna et kératodermie épidermolytique type Voerner
	KPP à kératine tonotubulaire
	KPP diffuse de type Norrbotten
	KPP de Greither
	Syndrome de Vohwinkel
	Syndrome d'Olmsted
Focales	Kératodermies palmoplantaires maculeuses, papuleuses, nummulaires
	Kératoses palmoplantaires en stries
	Callosités héréditaires avec bulles
	<i>Porokeratosis punctata palmaris et plantaris</i> (cf. § sur les porokératoses)
	<i>Porokeratosis plantaris et palmaris et disseminata</i> (cf. § sur les porokératoses)
	Acrokératoélastoïdose

1) Le type Voerner et Unna: est une KPP diffuse jaune avec un liséré érythémateux bordant et à l'examen histologique une hyperkératose épidermolytique. Certaines manifestations moins connues telles les kératoses du dos des articulations phalangiennes des doigts et des anomalies des ongles sont bien documentées.

Occasionnellement, des hyperkératoses palmoplantaires épidermolytiques sont observées chez des malades ayant une sclérodermie, un ulcère de jambe ou un carcinome.

Lucker et coll. ont obtenu de bons résultats avec le calcipotriol dans le traitement des kératodermies de type Voerner. Hamm et coll. ont fait une

étude rétrospective et ont conclu que la KPP épidermolytique de type Voerner est de loin la plus fréquente et ont mis en doute l'existence de la maladie de Thost-Unna.

De nouvelles recherches dans la famille d'origine ont montré que des formes épidermolytiques existaient dans cette famille. On observe souvent une hyperhidrose et des crevasses douloureuses. Menni et coll. ont eu de bons résultats chez trois sujets traités par biotine par voie orale [3].

2) La KPP à kératine tonotubulaire: est une kératodermie diffuse similaire à la KPP épidermolytique mais avec des lésions ultrastructurales propres. Une mutation de la kératine 1 a été trouvée récemment.

3) La KPP diffuse associée à une ichtyose: Cette affection est très proche de la maladie de Thost-Unna ; Le gène pour la KPP diffuse de type Norrbotten a été localisé sur le chromosome 12q11-q13.³

4) La KPP de Greither: les premières lésions apparaissent après l'âge de 2 ans, plus tard que dans la maladie de Thost-Unna.

Les kératoses des paumes et des plantes sont souvent très discrètes ou même absentes, mais elles débordent obligatoirement sur les faces dorsales des mains et des pieds. Une accentuation des tendons d'Achille est typique [4]. Parfois, on peut voir une hyperhidrose et un érythème livide.

Souvent, il y a des kératoses érythémateuses sur les faces d'extension des genoux et des coudes.

Une mutation de la kératine 1 a été trouvée dans cette maladie [5].



Irrégulières taches hyperkératosiques sur les genoux, les coudes et dans la région de l'Achille tendon

³Lind L., *Hum. Mol. Genet.*, 1994, 3, 1789.



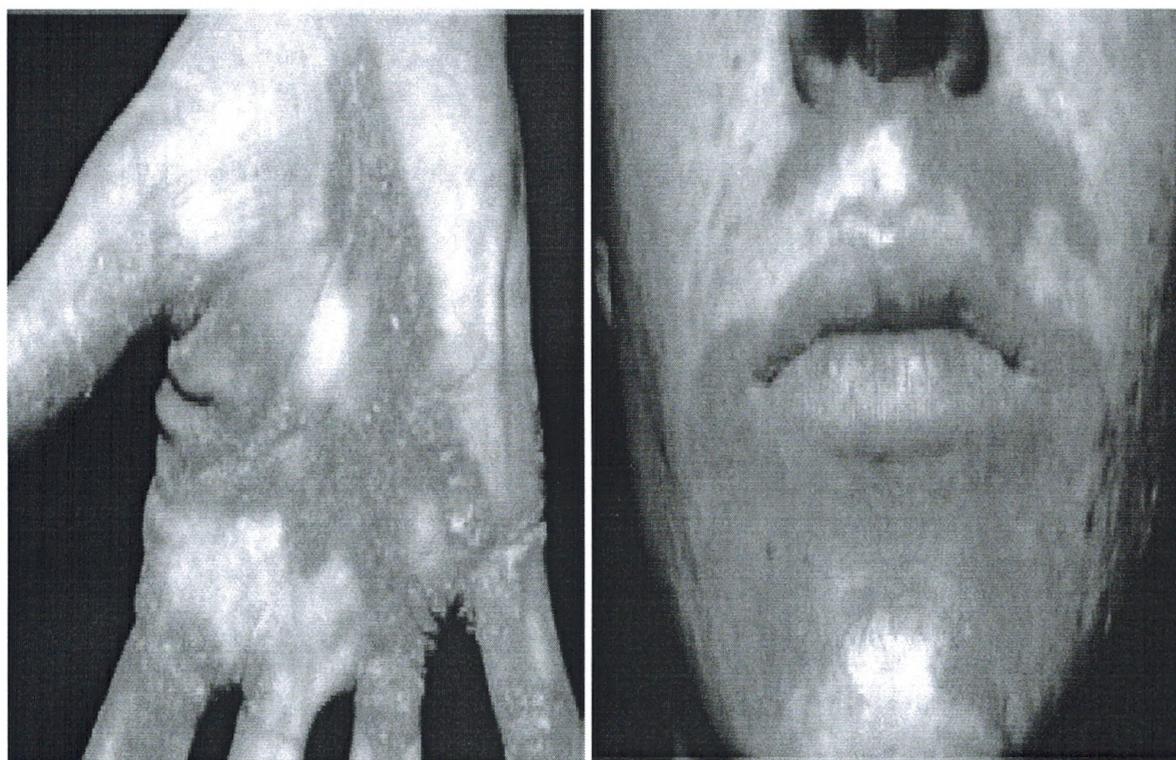
kératodermiepalmo-
plantaire diffuse avec une
bordure érythémateuse,
avec atteinte progressive
du dos des mains et des
pieds.

5)Syndrome de Olmsted: est une autre KPP diffusecomprenant une
kératodermie mutilante parfois linéaire et unedermatose périorificielle.

Une alopecie ou une laxité des articulationspeuvent y être associées.

Kress et coll. [6] ont trouvé uneanomalie de la kératine avec, dans la couche
suprabasale, dessignaux positifs pour les anticorps AE1. Un traitement avec de

l'acitrétine peut s'avérer utile. Une affection similaire avec en plusune dysplasie
de l'épithélium cornéen a été décrite par Judge etcoll. [7].



6) syndrome de Vohwinkel: est une KPP rare.

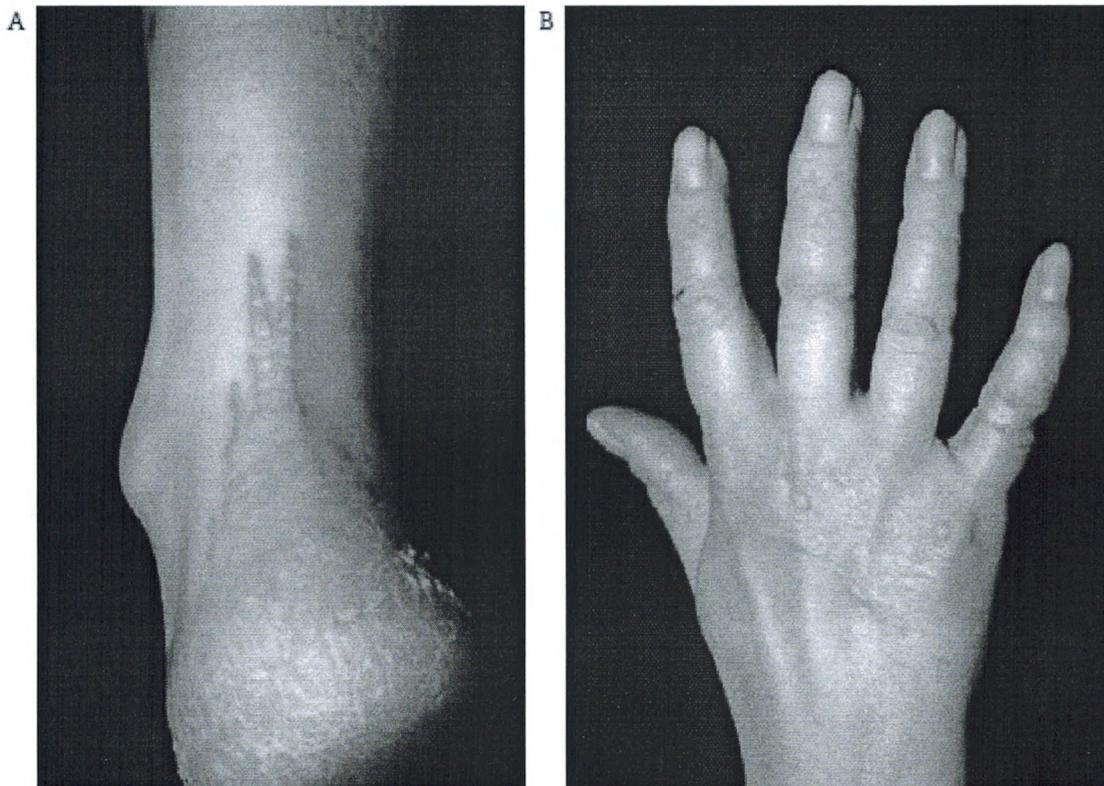
Une hyperkératose en nid d'abeille et des kératoses stellaires sont typiques. Des collets de striction des doigts peuvent aboutir à la chute spontanée des orteils et des doigts et à un aspect aïnhumöide. Les ongles ne sont généralement pas atteints.

Plusieurs maladies associées comme une ichtyose, une alopecie, une surdité ou des problèmes neurologiques peuvent être observées.

La cause de cette maladie est un défaut moléculaire de la loricrine [8].

Une hétérogénéité clinique et génétique a été documentée récemment dans trois familles avec une mutation de la connexine 26 [9].

De bons résultats ont été obtenus avec un traitement chirurgical [10].



(A) Hyperkératose Starfish de talon et (B) des excroissances verruqueuses sur le dos de la main avec des bandes de constriction.

7) Il existe un grand nombre de KPP à transmission autosomique dominante qui sont associées à d'autres maladies: représentées dans le tableau suivant :

Diffuses	KPP avec dystrophie de la cornée
	KPP avec surdité
	KPP avec cancer (incl. syndrome de Howel-Evans)
	KPP avec clinodactylie
	KPP avec sclérodactylie (syndrome de Huriez)
	KPP diffuse avec acrocyanose
	KPP avec érythrokératodermie variable
	Kératodermie, ichtyose et glucuronidase élevée
	KPP avec doigts en baguettes de tambour, hypotrichose, hypohidrose, dysplasie dentaire

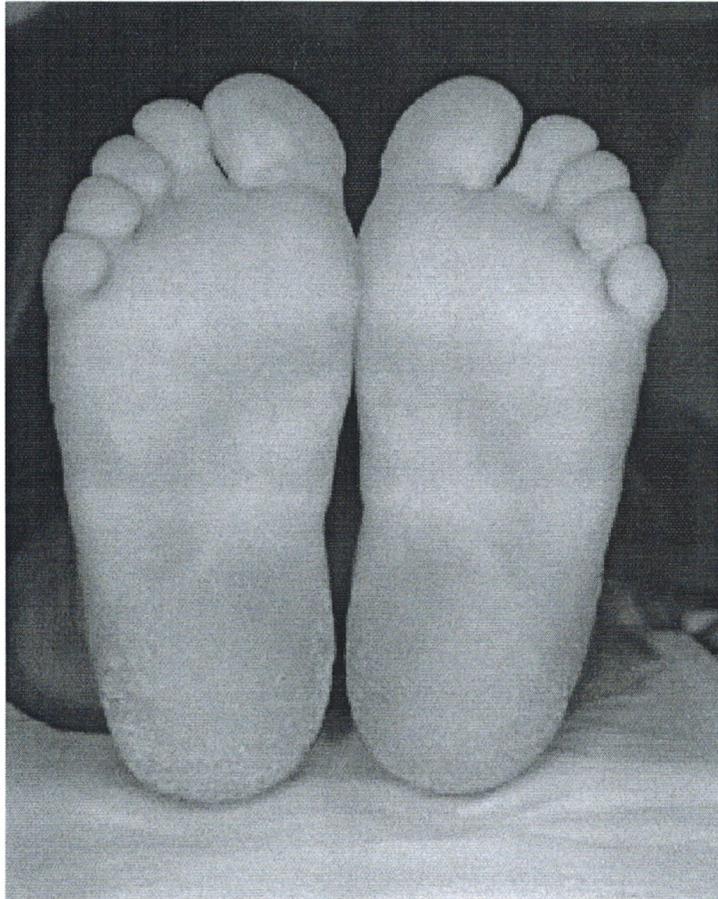
Focales	Épidermolyse bulleuse dystrophique et <i>keratosis punctata</i>
	Épidermolyse bulleuse herpétiforme avec pigmentation tachetée et kératodermie en îlots
	KPP avec amyotrophie
	KPP avec paralysie spastique
	Syndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn
	Syndrome de Weary-Kindler
	<i>Dermatopathia pigmentosa reticularis</i>
	Acrokératodermie en îlots avec éphélides
	Syndrome KID
	Dysplasie ectodermique hidrotique
	Pachyonychie congénitale
	Syndromes cardiofaciocutanés
	KPP avec hyperkératose gingivale
	KPP avec cheveux roulés ou en spirales
Plusieurs dysplasies ectodermiques avec des KPP inconstantes	

7-1°Le syndrome de Howel-Evans:

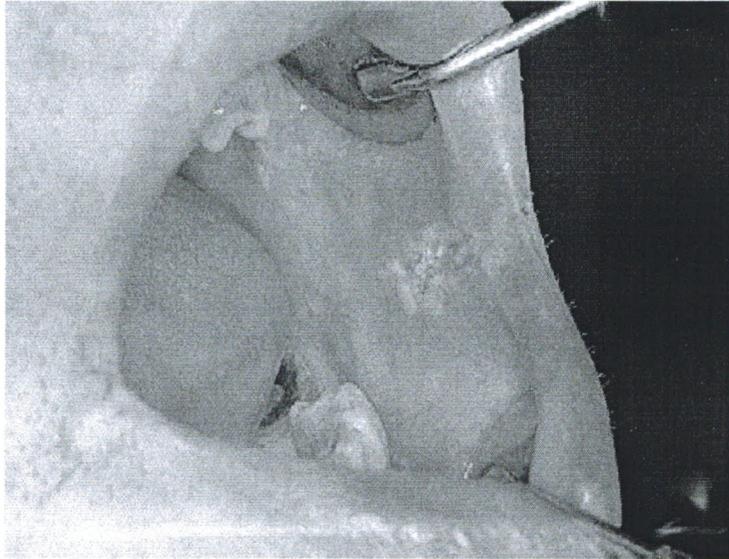
se manifeste par une kératodermie diffuse associée à un cancer de l'oesophage transmise sur le mode autosomique dominant. Peu de familles atteintes ont été observées.

Les membres de ces familles ont un risque de 90 % de développer un cancer de l'oesophage avant l'âge de 65 ans [11].

Blanchet-Bardon et coll. [12] ont décrit une KPP associée à un cancer du sein et des ovaires dans une grande famille.



(a)



(b)

Howel-Evans' syndrome:

(a)keratoderma; and

(b)oral mucosal lesions.

(Courtesy of Professor W.R. Tyldesley,
Liverpool University School of
Dentistry, Liverpool, UK and Dr M.S.
Lewis-Jones, Ninewells Hospital,
Dundee, UK.)

7-2°Le syndrome KID:

Est une autre dysplasie ectodermique associée à une KPP.

A part une kératite (K), une ichtyose (I) et une surdité (deafness : D), on peut souvent observer une KPP, une alopecie et une absence des dermatoglyphes. La cause de cette maladie est une mutation de la connexine 26 [13].



Figure 1

Figure 1: KID syndrome in an 8-year-old boy.
(Courtesy of Dr D.J. Atherton, Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK.)

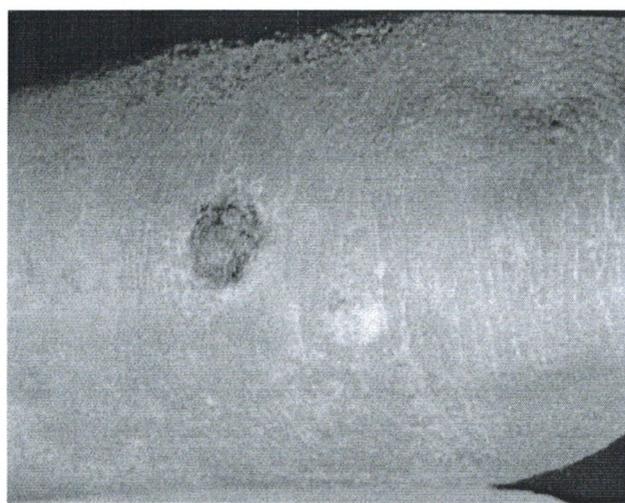


Figure 2

Figure 2: KID syndrome: adult with squamous cell carcinoma on the arm.
(Courtesy of Dr D.J. Atherton, Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK.)

8°KPP avec clinodactylie: on trouve des signes neurologiques, une surdité de perception, une hyperkératose gingivale et une acrocyanose.

9°KPP avec sclérodactylie (syndrome de Huriez): on trouve une Scléroatrophie des mains avec sclérodactylie et une Légère kératodermie palmo-plantaire (comme caractéristique principale) (**fig03**); modifications unguéales consistant hypoplasie, hippocratisme digital et la décoloration blanchâtre (comme principale option); une hypohidrose palmaire (50% cas); plaques atrophiques sur le dos des mains et des doigts avec apparence sclérodermique (**fig4, 5**); des Téliangiectasies sur les lèvres.

Des Manifestations extracutanées (Contractures en flexion du petit doigt, les dents sont normales) [14]. D'autres signes de cette maladie transmise sur le mode autosomique dominant incluent des carcinomes spinocellulaires de la peau atrophie [15]. Le gène responsable a été localisé sur le chromosome 4q23 [16].

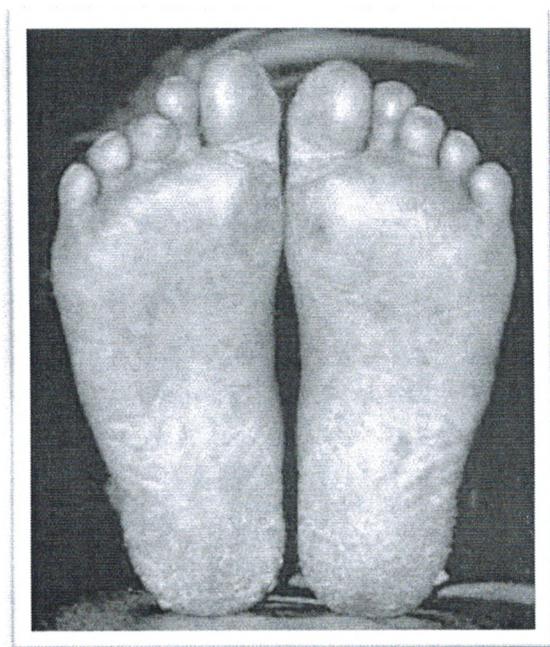


Figure 3

Figure 3:

Légère kératodermie palmo-plantaire

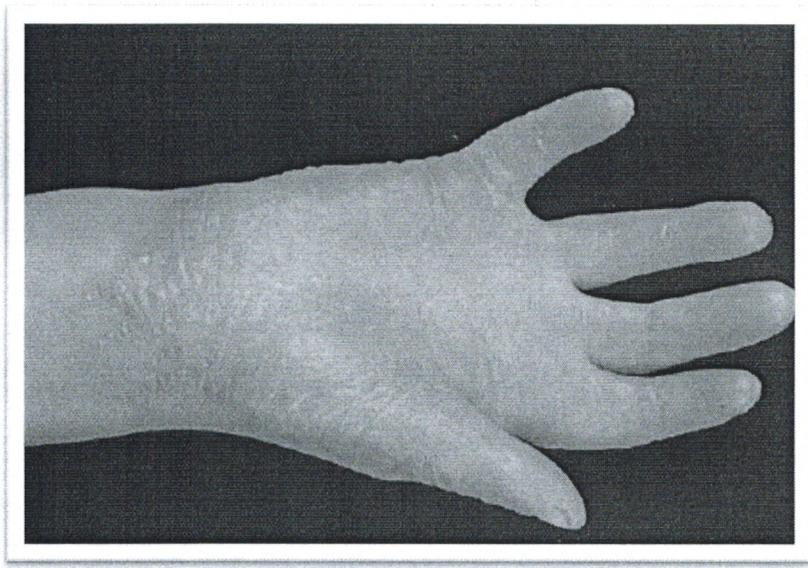


Figure 4



Figure 5

Huriez syndrome:
(Figure 4)keratoderma;
and
(Figure 5) atrophy skin
over dorsa of hand and
sclerodactyly.

(Courtesy of Dr M. van
Steensel, Department
of Dermatology,

University of
Maastricht, the
Netherlands.)

B°KPP transmises sur le mode autosomique récessif:

Représentées dans le tableau suivant :

Tableau 5.8 – Classification des KPP à transmission autosomique récessive

Diffuses	KPP épidermolytiques
	Maladie de Meleda
	Maladie de Papillon-Lefèvre
	KPP de type Gamburg-Nielsen
	Syndrome de Schöpf (hidrocystomes des paupières, hypodontie, hypotrichose)
	Syndrome Klick
	KPP avec onychogryphose, périodontose, arachnodactylie et acro-ostéolyse
	Dysplasies ectodermiques avec des KPP inconstantes
Focales	Naxos disease
	Syndrome de Richner-Hanhart
	Kératodermie avec déformation du squelette
	Kératodermie acrale

1°La maladie de Papillon-Lefèvre :est une KPP rare associée à une Grave périodontopathie. De nombreux agents microbiens différents ont été identifiés dans la bouche de ces malades [17].

En plus, il peut y avoir une calcification de la dure-mère, une arachnodactylie ou un vitiligo. Des lésions érythémateuses et hyperkératosiques peuvent déborder sur les faces dorsales des mains et des pieds et le long du tendon d'Achille (fig 6,7). Une hyperhidrose et une mauvaise odeur sont fréquentes. Des lésions psoriasiformes des coudes et des genoux sont aussi observées (fig 8).

La périodontopathie s'associe souvent à une chute prématurée des dents (fig 9,10). Un traitement avec de l'acitrétine peut préserver pendant longtemps les dents des personnes atteintes de la maladie de Papillon-Lefèvre.

Des examens ultrastructuraux montrent des vacuoles dans les cellules des couches granuleuse et cornée ainsi qu'un nombre réduit de tonofilaments et des grains de kératohyaline anormaux [18].

Toomes et coll. [19] ont trouvé une mutation de la cathepsine C.



Figure 6



Figure 7



Figure 8

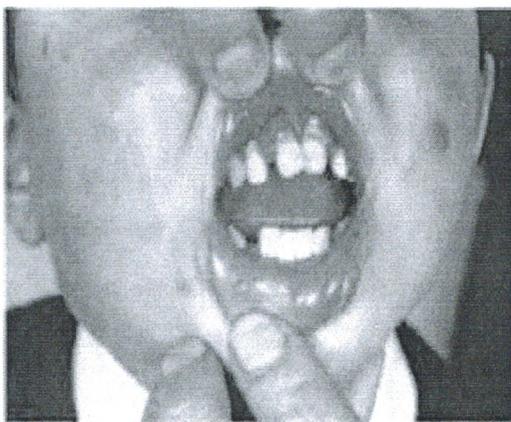


Figure09

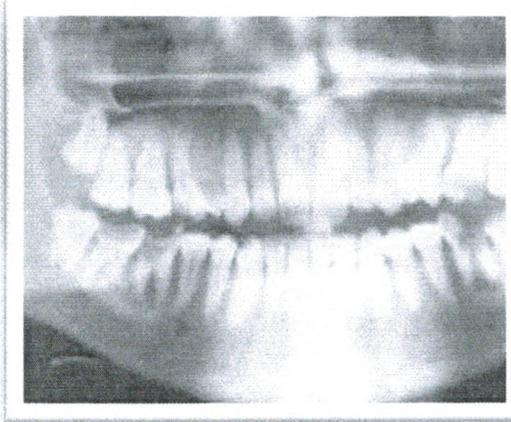


Figure 10

2°La maladie de Meleda: se caractérise par une kératodermie qui apparaît à la naissance ou peu après et qui progresse lentement. Souvent, on peut observer une macération, une mauvaise odeur ou des anomalies des ongles [20]. Des kératoses du dos des articulations phalangiennes des doigts et des kératodermies aïnhumoïdes ont été décrites chez ces patients. Fischer et coll. ont décrit une mutation dans le gène SLURP-1 (secreted Ly-6/uPAR related protein 1) [21]. La quasi-totalité des cas surviennent chez consanguins et les familles de la Croatie (y compris Meleda), L'Algérie et la Tunisie partagent très peu haplotypes ancestraux, indiquant mutations fondatrices [22].

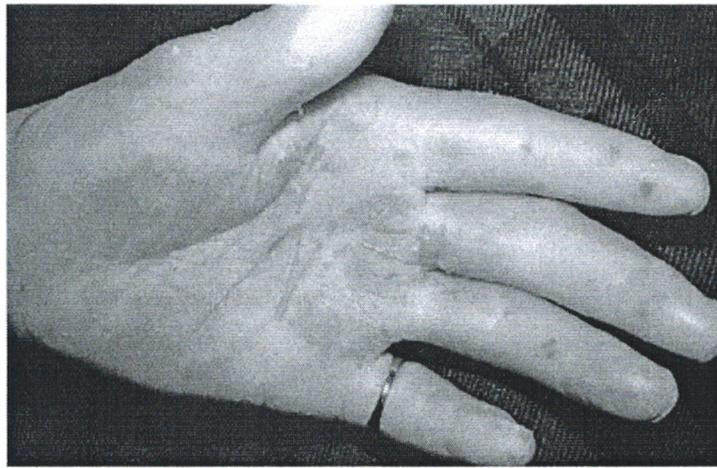


Figure 11: Mal de meleda: Des plaques de cire jaune-ivoire hyperkératosique.



Figure 12: (mal de meleda): KPP se développant sur une base érythémateuse et s'étendant aux pieds avec une de distribution «en chaussette»

3°La KPP de type Gamborg-Nielsen: qui est également transmise sur le mode autosomique récessif, est moins grave que la maladie de Meleda et les kératoses extrapalmoplantaires sont très rares.

L'histologie de la KPP de type Gamborg-Nielsen montre une anomalie des grains de kératohyaline. Cela n'est pas le cas pour la maladie de Meleda[23]. Un traitement systémique avec des rétinoïdes donne de très bons résultats chez les sujets atteints de maladie de Meleda.

4°La maladie de Naxos: est caractérisée par une KPP avec une cardiomyopathie et des cheveux incoiffables (fig 13, 14, 15). La cause de cette maladie est un défaut moléculaire de la plakoglobine[24].

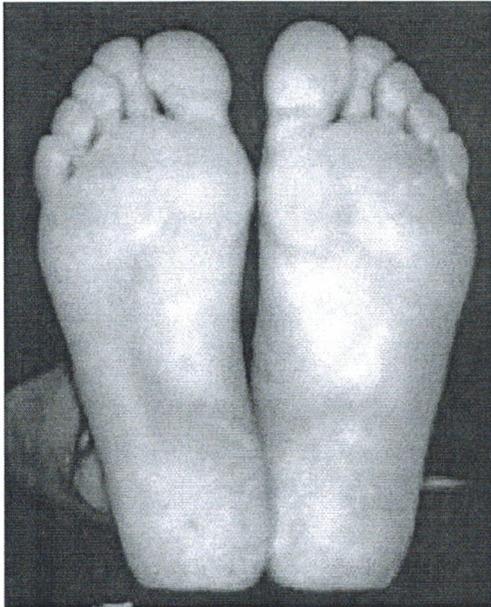


Figure 13

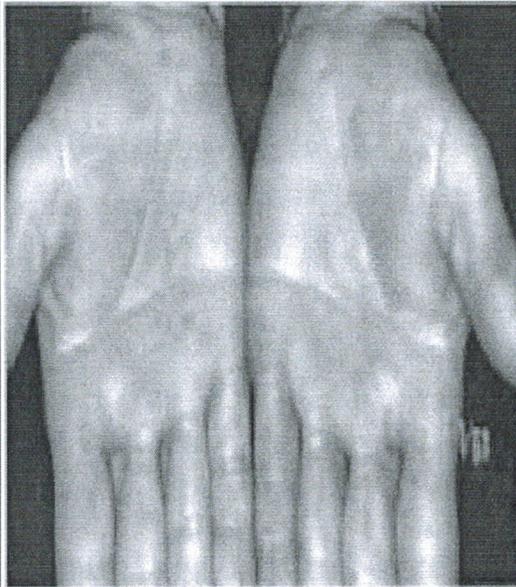


Figure 14



Figure 15

5°Le syndrome de Schoepf-Schulz-Passarge: est une variante rare d'une dysplasie ectodermique transmise sur le mode autosomique récessif. Il est caractérisé par une hypodontie, une hypotrichose, une hypoplasie des ongles et de nombreux kystes des paupières [25].

1-2°Traitement:

En l'absence de thérapie génique efficace disponible, le traitement symptomatique de ces KPP héréditaires est nécessaire. Les kératolytiques tels que la vaseline salicylée à 10 % et les gels uréiques de 10 à 30 % sont encore toujours un traitement acceptable. Daoud et coll. [26] ont réalisé, avec de bons résultats, une dermabrasion des pieds hyperkératosiques. L'acitrétine a un bon effet sur l'hyperkératose et quelquefois l'étréinate peut avoir un effet là où l'acitrétine a échoué [27]. La thérapie photodynamique n'a pas donné de résultats favorables chez les patients atteints du syndrome Papillon-Lefèvre. Les injections des plantes avec de la toxine botulique peuvent améliorer les symptômes des patients atteints de KPP avec hyperhidrose. La keratosis punctata palmaris et plantaris a été améliorée avec un traitement local de 5-fluorouracile [28-30].

2°Kératodermies palmoplantaires acquises:

Se définit par l'épaississement de la peau des paumes et des plantes survenant tardivement dans la vie, sans caractère familial et souvent attribuée à une maladie sous-jacente. Elle peut être isolée ou faire partie d'une maladie à expression plus générale. Les caractères sémiologiques et histologiques de la kératodermie sont souvent peu spécifiques et ne permettent pas toujours de la rattacher à sa véritable cause (encadré 01).

Kératodermies induites par des facteurs mécaniques
KPP infectieuses (chapitre 3) : trichophytie, gale croûteuse, verrue, syphilis, lèpre, trépanomatose endémique (pian crabe)
KPP d'origine médicamenteuse
KPP en rapport avec une maladie systémique : hypothyroïdie (chapitre 19), lymphœdème, troubles circulatoires, phéochromocytome
KPP paranéoplasique (chapitre 19)
KPP et lymphome T épidermotrope (chapitre 11)
KPP en rapport avec une dermatose : psoriasis (chapitre 5.8), syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (chapitre 11), pityriasis rubra pilaire (chapitre 5.4.4), dermatite atopique (chapitre 2), pemphigus [2] (chapitre 6), acanthosis nigricans (chapitre 19), eczéma kératodermique Lichen (chapitre 7), lichen nitidus (chapitre 7), lupus (chapitre 7) Kératodermie aquagénique
KPP d'origine toxique
KPP par malnutrition
Autres KPP : climatérique, idiopathique

Encadre01

Le diagnostic de KPP repose sur un interrogatoire minutieux précisant en particulier la date de début, les circonstances d'apparition, les activités manuelles, les prises médicamenteuses et les antécédents familiaux.

L'aspect clinique de la kératodermie doit être analysé précisément : aspect diffus, focal ou ponctué, caractère transgrediant (extension en deçà de la ligne de Wallace, dépassant le territoire des paumes et des plantes de façon contiguë ou non), pachydermatoglyphie, etc. Un examen dermatologique de l'ensemble de la peau est indispensable et il est complété par un examen clinique général.

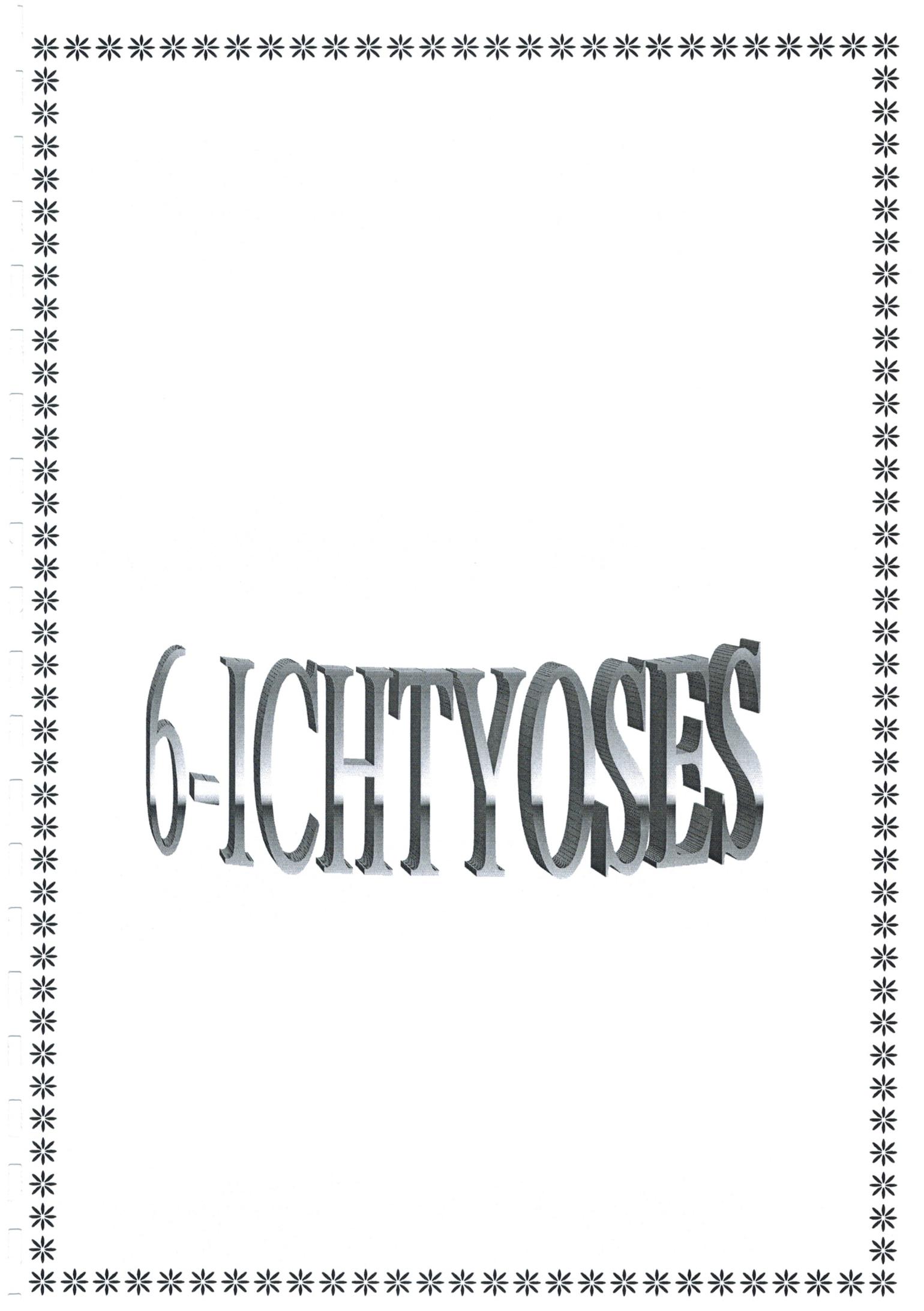
Quelle que soit la cause, il faut d'abord commencer par un traitement symptomatique pour réduire l'hyperkératose qui, par sa fissuration, entraîne une gêne douloureuse à la marche et une difficulté croissante à l'extension des doigts et à l'ouverture des paumes (contractures dites dermatogéniques).

On a d'abord recours à des préparations kératolytiques appliquées sous pansement (crèmes à l'urée à 20 ou 30 % ou à l'acide salicylique à 10 ou 20 %) facilitant ensuite le décapage mécanique de couches de corne ramollie. On peut ensuite prendre le relais par des préparations hydratantes et plus faiblement kératolytiques, à base d'urée (10 %) et d'acides alpha-hydroxylés (acide lactique) avant de passer au traitement spécifique selon la

cause identifiée. La (balnéo) PUVA thérapie régionale ou l'acitrétine peuvent être efficaces dans les formes rebelles.

3° BIBLIOGRAPHIE:

- [1]. Itin P.H., *Clin. Dermatol.*, 2005, 23, 15.
- [2]. Chiu H.C., *J. Dermatol. Sci.*, 2007, 45, 63.
- [3]. Lucker G.P.H., *Br. J. Dermatol.*, 1994, 130, 543. Hamm H., *Dermatologica*, 1988, 177, 138. Menni S., *Clin. Exp. Dermatol.*, 1992, 17, 337.
- [4]. Flückiger R. et coll., *Dermatology*, 1993, 187, 309.
- [5]. Gach J.E., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, 53, S225.
- [6]. Kress D.W., *Arch. Dermatol.*, 1996, 132, 797.
- [7]. Judge M.R., *Br. J. Dermatol.*, 1991, 125, 186.
- [8]. Maestrini E., *Nature Genet.*, 1996, 13, 70.
- [9]. Maestrini E., *Hum. Mol. Genet.*, 1999, 8, 1237.
- [10]. Atabay K. et coll., *Plast. Reconstr. Surg.*, 2001, 108, 1276.
- [11]. Marger R.S., *Cancer*, 1993, 72, 17.
- [12]. Blanchet-Bardon C., *Br. J. Dermatol.*, 1987, 117, 363.
- [13]. Richard G. et coll., *Am. J. Human. Genet.*, 2002, 70, 1341.
- [14]. *Atlas of GENODERMATOSES 2006; 148-151*
- [15]. Riggio E., *Plast. Reconstr. Surg.*, 2005, 116, 689.
- [16]. Lee Y.A. et coll., *Am. J. Human. Genet.*, 2000, 66, 326.
- [17]. Clerhugh V., *J. Clin. Pathol.*, 1996, 49, 255.
- [18]. Nazzaro V., *Arch. Dermatol.*, 1988, 124, 533.
- [19]. Toomes C., *Nat. Genet.*, 1999, 23, 421.
- [20]. Lestringant G.G., *Pediatr. Dermatol.*, 1997, 14, 186.
- [21]. Fischer J. et coll., *Human. Mol. Genet.*, 2001, 10, 875.
- [22]. *Rook's Textbook of Dermatology VOLUME 2010, 19.100.*
- [23]. Kastl I., *Arch. Dermatol. Res.*, 1990, 282, 363.
- [24]. Protonotarios N. et coll., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 1477.
- [25]. Hampton P.J., *Clin. Exp. Dermatol.*, 2005, 30, 528.
- [26]. Daoud M.S., *Dermatol. Surg.*, 1995, 21, 243.
- [27]. Bleiker T.O., *Br. J. Dermatol.*, 1997, 136, 368.
- [28]. Fernandez-Guarino M., *Eur. J. Dermatol.*, 2007, 17, 456.
- [29]. Swartling C., *Br. J. Dermatol.*, 2006, 154, 763.
- [30]. Yancovitz M., *Keratosis Arch. Dermatol.*, 2006, 142, 172.

A decorative border of small, black, eight-pointed asterisks surrounds the entire page. The border is composed of a top row, a bottom row, and two vertical columns on the left and right sides.

6-ICHTYLOSES

Les Ichtyoses héréditaires

I° DEFINITION:

Les ichtyoses sont des maladies cutanées héréditaires et monogéniques apparaissant durant les premiers mois ou les premières années et persistant toute la vie. Ces anomalies héréditaires de la kératinisation forment un groupe hétérogène de maladies caractérisées par l'accumulation de squames épidermiques avec ou sans hyperprolifération épidermique ou inflammation du derme.

Leur classification a donné lieu à de nombreuses discussions nosologiques [1-4]. Ces désaccords sont causés par l'hétérogénéité des images cliniques très similaires, voire identiques de certaines ichtyoses et la complexité pathogénique et moléculaire inattendue de leurs causes. (**tableau 01**).

Maladie	Gene	Incidence	Mode d'hérédité	Date d'apparition	Symptômes cutanés	Symptômes associés
Ichtyose vulgaire	FLG	~ 1/400 (2 allèles), 1/10 (1 allèle)	Autosomique semi-dominant	Première enfance (1 ^{re} ou 2 ^e année)	Squames fines, grands plis normaux, kératose pileaire, paumes ichtyosiques (chipped hands)	Atopie (~ 35-50 %)
Ichtyose récessive liée à l'X	STS	~ 1/2 000 (sexe masculin)	Récessif lié à l'X	Congénitale ou premier trimestre	Squames polygonales, ichtyose noire, visage, cuir chevelu et grands plis parfois atteints	Opacité cornéenne (~ 50 %) Cryptorchidie (~ 25 %)
Ichtyose lamellaire	TGM1, ABCA12, CYP4F22, ICLN	> 1/300 000	Diverses formes autosomiques récessives	Congénitale (souvent bébé collodion)	Hyperkératose avec grandes squames brunes et lamellaires	Ectropion dermatogène, Hyperépidermotrophie (ongles, cheveux)
Erythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse	ALOX12B, ALOXE3, ABDH5	> 1/300 000	Diverses formes autosomiques récessives	Congénitale (parfois bébé collodion)	Erythrodermie avec petites squames fines et blanchâtres	Hyperépidermotrophie (ongles, cheveux)
Erythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse	KRT10, KRT1	> 1/300 000	Autosomique dominant	Congénitale (aspect de nouveau-né ébulliant)	Première enfance, erythrodermie avec bulles, vers l'âge de 2 ans, apparition des hyperkératoses et régression des poussées bulleuses	
Ichtyose bulleuse	KRT2	rare	Autosomique dominant	Congénitale	Première enfance bulles, plus tard hyperkératoses discrètes avec « Mauserung »	

Tableau 1: Signes cliniques et transmission génétique des principales ichtyoses héréditaires

II° Principaux types d'ichtyose héréditaires:

1° Ichtyose vulgaire:

1-1) Génétique et Pathogénie:

L'ichtyose vulgaire est transmise selon un mode autosomique dominant.

Elle existe en deux formes :

1- la forme classique (fréquence de 1/400) causée par l'atteinte des deux allèles de la profilaggrine.

2-La forme légère et commune est due à l'atteinte d'un seul allèle hétérozygote qui touche 10 % environ de la population européenne, Celle-ci se présente souvent comme «xérose» et se manifeste particulièrement en hiver et en climat sec.

L'ichtyose vulgaire est causée par des mutations semi-dominantes du **gène de la profilaggrine**. Il existe une grande variabilité clinique et morphologique qui pourrait s'expliquer par des mutations non encore identifiées situées à l'intérieur des 10 à 12 unités de filaggrine (FLAG) contenue dans le gène de la profilaggrine (Locus génique: 1q21)

Au niveau biochimique, ces défauts se traduisent dans une expression variable de l'ARN et des produits protéiques de la profilaggrine [5].

1-2) Clinique:

Elle se manifeste dans la première ou la deuxième année et persiste toute la vie [6]. Son expression clinique varie des formes minimales (hétérozygotes), surtout localisées à la face d'extension des jambes, à des formes complètes (homozygotes ou hétérozygotes composées) [8]. Elle atteint surtout les faces d'extension des membres de façon symétrique. Les grands plis sont respectés :

ce signe est un critère clinique important de *diagnostic différentiel* avec les érythrodermies congénitales ichtyosiformes et l'ichtyose lamellaire. Les paumes sont sèches avec exagération des plis palmaires contrairement à

l'ichtyose récessive liée à l'X où elles sont normales. L'importance de

l'atteinte palmaire est un excellent signe clinique prédictif pour distinguer les deux formes d'ichtyose vulgaire causées par l'atteinte de un ou deux allèles du gène FLG codant pour la profilaggrine. Dans la plupart des cas il n'existe qu'une légère xérodermie sur le visage avec les lignes des lèvres de Parrot accentuées.

Une kératose pileuse est souvent associée sur les faces d'extension des bras et des cuisses et sur les fesses.

Le cuir chevelu est légèrement pityriasique ; Si l'atteinte est plus importante, associée à une kératose pileuse, on peut observer une alopecie cicatricielle diffuse (alopecia ichthyotica).

L'ichtyose vulgaire s'aggrave en hiver et s'améliore spontanément en été et dans les climats humides.

Enfin, il existe une association fréquente de l'ichtyose vulgaire avec différentes formes d'atopie (eczéma atopique, asthme bronchique, rhinite allergique), qui est estimée à 35-50% [9, 11].

2° L'ichtyose récessive liée à l'X:

2-1) Génétique et pathogénie:

L'ichtyose liée à l'X, de transmission génétique sur le mode récessif lié au sexe; Cette ichtyose est provoquée par un **déficit en stéroïde-sulfatase (ARSC/STS)**. Songène, résistant à l'inactivation de l'X, est localisé sur le chromosome Xp22.3. La grande majorité des cas d'ichtyose récessive liée au sexe est causée par des délétions infra microscopiques comprenant le gène complet de la STS (plus de 90 %).

Moins de 10 % des patients avec déficience en STS présentent des mutations ponctuelles dans le gène STS. De rares patients (1 %) ont des phénotypes complexes, résultant de la présence d'un syndrome de gène contigu. Dans ce cas, les délétions concernent des gènes additionnels localisés sur le chromosome Xp22.3, tels que les gènes de *l'albinisme oculaire liés à l'X (OA1)*, du *syndrome de Kallmann*, du *syndrome de Rud* et de *la chondrodysplasie ponctuée récessive liée à l'X* [12].

Le blocage enzymatique cause une accumulation du sulfate de cholestérol. En conséquence, la différenciation de l'épiderme est perturbée sur différents niveaux : le sulfate de cholestérol active la protéine-kinase C et ainsi induit l'activité transcriptionnelle de l'involucrine et de la transglutaminase 1 par des sites AP-1, le sulfate de cholestérol intervient dans la formation des lamelles lipidiques intercellulaires et enfin, il est un inhibiteur de protéases, ce qui résulte dans une rétention des cornéodesmosomes dans la couche cornée. Le test biochimique enzymatique ainsi que des tests moléculaires à type de PCR [12] sont d'une grande utilité diagnostique en clinique pour la différenciation de cas graves d'ichtyose récessive liée à l'X et de formes discrètes d'ichtyose lamellaire.

2-2) Clinique:

Elle se manifeste à la naissance ou peu après [6]. Cette génodermatose s'exprime de façon complète beaucoup plus fréquemment chez l'homme [1]. Les femmes transmettrices (porteuses hétérozygotes du gène) ont souvent comme seul symptôme une *sécheresse cutanée des jambes*. Nombreux de

ces Caractères cliniques sont similaires à ceux de l'ichtyose autosomique dominante.

Dans sa forme complète (hétérozygote chez l'homme ou homozygote chez la femme), l'ichtyose récessive liée à l'X atteint les membres supérieurs et inférieurs de façon symétrique de même que les faces latérales du visage et du tronc.

Les grands plis sont moins respectés que dans l'ichtyose vulgaire.

Engénéral ; les squames sont plus grandes et plus épaisses que dans le type dominant.

En revanche, les paumes sont normales et il n'y a pas de kératose pileaire [6].

Les formes extensives correspondent à l'« **ichtyose noire** » des anciens auteurs. Parfois, l'ichtyose récessive liée à l'X et l'ichtyose vulgaire sont associées. Dans ces cas, l'ichtyose se présente déjà à la naissance sous forme d'ichtyose vulgaire discrète aux squames blanches, fines et peu adhérentes.

Plus tard, l'image se prononce en prenant l'aspect d'une ichtyose noire importante.

L'ichtyose récessive liée à l'X est une maladie héréditaire plus grave que l'ichtyose vulgaire. Dans plus d'un tiers des cas, on trouve à la lampe à fente une dystrophie de la lame limitante postérieure de la *cornée* (membrane de Descemet) qui, heureusement, n'a aucun retentissement sur l'acuité visuelle.

Il n'existe pas dans l'ichtyose récessive liée à l'X d'association à des maladies atopiques [1, 6].

En raison d'un déficit génétique en stéroïde-sulfatases affectant également le placenta, on note un plus grand nombre de *complications obstétricales chez les mères transmettrices* par la difficulté de l'effacement du col utérin avec accouchements prolongés.

L'incidence des *cryptorchidies* est également plus élevée chez les garçons atteints [4]. En cas de phénotype complexe (nystagmus, strabisme, photophobie, hypogonadisme, anosmie, retard mental, épilepsie, calcifications focales du cartilage et hypoplasie nasale ou phalangéale), un possible syndrome de gène contigu doit être recherché par analyse cytogénétique et moléculaire avec des marqueurs situés au chromosome Xp22.3.

3°érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse:

3-1 génétique:

Les Études génétiques ont confirmé une transmission autosomique dominante, et ont révélé une liaison à l'un des groupes de gènes kératiniques sur les chromosomes 12q et 17q.⁴

3-2) Pathogénie:

L'image histologique est définie par une *hyperkératose épidermolytique* avec dégénérescence granuleuse des couches suprabasales de l'épiderme due à une condensation périnucléaire des tonofilaments, composés de filaments intermédiaires de kératine [2, 3, 7]. Au niveau moléculaire, des mutations ponctuelles des kératines 1 et 10 ont été identifiées dans la grande majorité des cas [13].

3-3) Clinique:

L'aspect clinique varie selon l'âge du malade. A la naissance, le nouveau-né semble atteint de brûlures généralisées dans les cas sévères.

Peu après s'installe une érythrodermie avec grande tendance à la formation de bulles flasques et de larges décollements qui sont sources d'infections parfois létales.

Entre 2 et 4 ans, les bulles diminuent et une hyperkératose jaune brun et noirâtre diffuse mais inhomogène apparaît.

Dans les plis et sur le dos des mains et des pieds, l'hyperkératose prend un aspect « **en peau de serpent** ».

La variété clinique de l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse est plus grande entre les différentes incidences qu'au sein d'une seule famille.

Il existe au moins une variante à prédominance tronculaire et une variante à prédominance acrale.

En dehors de ces formes généralisées, existe **une forme naevoïde**, représentant une mosaïque génétique dont les porteurs risquent de transmettre des mutations des kératines 1 et 10 en cas de présence dans la ligne germinale [14].

Dans ce cas, l'enfant sera atteint d'une érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse généralisée.

Dans les deux cas, le visage est pratiquement respecté. Avec l'âge, les bulles spontanées et post-traumatiques disparaissent et l'hyperkératose devient le seul symptôme.

Cependant, l'odeur nauséabonde due à la surinfection microbienne de cette hyperkératose persiste toute la vie et rend l'intégration sociale de ces patients très difficile.

⁴Bonifas JM, Bare JW, Chen MA et al. Linkage of the epidermolytic hyperkeratosis phenotype and the region of the type II keratin cluster on chromosome 12. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 524-7.

Ainsi, chez l'adulte, cette ichtyose ressemble de plus en plus à l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse. Cependant, elle n'est jamais comme cette dernière associée à d'autres anomalies complexes.

4° Icthyose bulleuse de Siemens:

4-1) Génétique:

La transmission se fait sur le mode autosomique dominant [4], lié au site chromosomique des gènes de kératine de la classe II sur le chromosome 12. Elle a été souvent considérée comme variante de l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse.

4-2) Pathogénie:

L'image histologique est superposable à celle de l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse, mais se localise *plus superficiellement* dans la couche granuleuse. Les mutations ponctuelles se retrouvent particulièrement dans la région carboxyterminale du domaine α -hélicoïdal central [15].

4-3) Clinique:

L'image clinique est très similaire à celle de l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse, mais plus discrète [4]. L'érythrodermie est absente ou très limitée et les hyperkératoses sont moins prononcées et localisées aux sites de stress physique (notamment sur les articulations).

Selon des auteurs allemands, le phénomène particulier de desquamation exfoliative serait spécifique de l'ichtyose bulleuse de Siemens [4]. Néanmoins, ce signe clinique est observé dans des cas d'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse porteurs de mutations des kératines 1 et 10.

5° Icthyoses congénitales non bulleuses:

Il s'agit d'un groupe d'ichtyoses nosologiques et pathogéniques hétérogènes, principalement de transmission autosomique récessive [16]. L'image clinique est typiquement sèche, sans bulles, et se situe entre les deux extrêmes : l'ichtyose lamellaire et l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse.

5-1) l'ichtyose lamellaire:

5-1-1) génétique:

Les ichtyoses congénitales lamellaires se transmettent principalement sur le mode autosomique récessif. Elles sont caractérisées par une hétérogénéité clinique et moléculaire.

La majorité des cas appartient à l'ichtyose lamellaire de type 1 provoquée par des mutations du gène de la transglutaminase 1 (TGM1) dans le chromosome 14q11 [16,17]. L'ichtyose lamellaire de type 2 est liée à des mutations de l'ABCA12 dans le

chromosome 2q31 [19] et le type 3 causé par des mutations du CYP4F22 dans le chromosome 19p12 [22].

Enfin, les mutations de l'**ICHYN** avec absence protéique de l'ichthyine se présentent par une atteinte lamellaire modérée d'aspect réticulaire [23].

5-1-2) pathogénie:

L'image histologique de l'ichtyose lamellaire est caractérisée par une hyperkératose de prolifération [2]. Le déficit enzymatique en transglutaminase 1 cause un trouble de la formation de l'enveloppe cornée, ce défaut se traduisant en ultrastructure par une enveloppe cornée amincie ou absente et des dépôts de cristaux solubles dans les cornéocytes similaires aux cristaux de cholestérol [24].

La pathogénie du reste de ce groupe de maladies est reliée à des altérations des lipides.

Il s'agit très probablement d'une pompe de lipides puisque son déficit résulte en une malformation des granules lamellaires et une rétention cytoplasmique des glucosylcéramides [18, 19]. Il est imaginable que ces lipides agissent comme ligands de récepteurs.

5-1-3) Clinique:

C'est un groupe hétérogène de plusieurs ichtyoses congénitales autosomiques récessives de phénotype sec, sans bulles et lamellaires [4].

La plupart des enfants naissent comme *bébé collodion*, notamment dans les ichtyoses lamellaires de type 1 (TGM1) [17] et de type 2 (ABCA12) [18].

Une érythrodermie congénitale est moins fréquente. Elle est typique dans l'ichtyose lamellaire type 3 [22], et se trouve souvent dans les cas d'ichtyose lamellaire surmutation d'ICHYN [23].

Le phénotype spécifique se développe après quelques semaines de vie [20, 26].

L'ichtyose lamellaire se caractérise par de grandes squames lamellaires, de couleur brun foncé, avec atteinte souvent généralisée et constante au niveau des grands plis.

Il existe des variantes mitigées de l'ichtyose lamellaire de type 1 qui ne touchent que le tronc [27] ou guérissent presque complètement après la naissance comme les *bébé collodions* [4, 20].

Malgré la prédominance clinique de grandes squames lamellaires, un érythème, parfois révélé seulement lors d'un traitement par rétinoïdes, peut être associé à

l'ichtyose lamellaire Et L'absence d'érythème ne constitue donc pas un symptôme clé dans la définition de l'ichtyose lamellaire.

Les squames sont de grande taille et adhérentes avec tendance aux fissures douloureuses particulièrement à proximité des petites articulations et au niveau palmoplantaire.

L'ichtyose lamellaire est fréquemment associée à un ectropion, une hyperkératose palmoplantaire, une alopecie cicatricielle et une hypoplasie du cartilage des oreilles ; Les cheveux et les ongles, souvent plus secs et fragiles, montrent une croissance élevée.

En revanche, les dents ne subissent aucun changement.

L'ichtyose lamellaire représente non seulement un problème esthétique mais également des problèmes psychologiques avec isolation, dépression et alcoolisme.

5-2) érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse:

5-2-1) Génétique:

Il s'agit également d'un groupe hétérogène d'ichtyoses congénitales à transmission autosomique récessive. Plusieurs gènes sont responsables: les gènes *ALOXE3* et *ALOX12B* des lipoxigénases 3 et 12 sur le chromosome 17p13 [29] et le gène *ABDH5* de la CGI-58 sur le chromosome 3p21.

5-2-2) Pathogénie:

L'image histologique est caractérisée par une hyperkératose de prolifération moins marquée que dans l'ichtyose lamellaire avec parakératose et discrète inflammation de l'épiderme superficiel avec des vaisseaux dilatés.

Le mécanisme biologique de base n'est connu avec certitude ni pour les lipoxigénases mutées [29], ni pour le produit protéique du gène CGI-58 de fonction inconnue [21].

Il est probable que l'absence des lipoxigénases résulte en un métabolisme lipidique altéré du kératinocyte, notamment du métabolisme des acides arachidoniques et linoléiques [25]. Le mécanisme pathogénique Pour la protéine codée par CGI-58, est identique à celui du syndrome de Dorfman-Chanarin [défaut de stockage des lipides neutres avec atteinte d'autres organes (foie, cerveau)] et puisqu'il est causé par des mutations du même gène, Cela implique que l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse liée au

3p21 et le syndrome de Dorfman-Chanarin peuvent être interprétés comme un spectre d'une seule maladie avec deux extrêmes caractérisés d'une part par l'atteinte monosymptomatique cutanée érythrodermique et de l'autre par l'atteinte multisystémique sévère [21].

5-2-3) Clinique:

Les enfants naissent souvent porteurs d'une érythrodermie congénitale et parfois comme bébé collodion, et développent leur phénotype spécifique après quelques semaines de vie [29]. L'érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse est caractérisée par une érythrodermie prédominante et foncée.

L'atteinte est généralisée et les squames sont plus petites, blanchâtres et moins adhérentes à la peau que dans l'ichtyose lamellaire. Elle s'améliore souvent au cours de l'enfance.

La desquamation s'étend sur l'ensemble du corps mais montre souvent des squames petites, blanchâtres et peu adhérentes sur le haut du tronc et la tête, tandis que les membres inférieurs peuvent avoir un aspect plus lamellaire en squames plus larges.

L'hyperkératose palmo-plantaire ainsi que l'ectropion sont associés à l'érythrodermie infantile mais peuvent persister jusqu'à l'âge adulte et comportent le risque de développer une kératite sèche.

Comme dans l'ichtyose lamellaire, l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse (sèche) peut toucher les phanères (cheveux, paupières, ongles). Et en revanche, la croissance accrue des poils et des ongles est davantage observée.

6° Bébé collodion:

6-1) Génétique et Pathogénie:

Dans certains cas, la consanguinité n'a été rapportée. En outre, certaines mutations du gène de transglutaminase-1 sont liées à ce tableau clinique.

Le phénomène est lié à l'activation de cette enzyme après la naissance.

La Transglutaminase-1 semble être bloquée en quelque sorte par la chaleur ou la pression du liquide amniotique pendant la grossesse, entraînant une

différenciation pathologique et clinique liée à la présentation à la naissance («phénotype dynamique»)⁵.

En fait, la pathologie de base d'un bébé collodion ne se réalise qu'après quelques semaines de vie. L'ichtyose lamellaire (TGM1, ABCA12, ICHYN) [17, 19, 23] et l'érythrodermie

ichtyosiforme congénitale non bulleuse (ALOXE3, ALOX12B, ABDH5) [21, 30] sont à l'origine de la majorité des bébés collodions.

Rarement, le bébé collodion guérit spontanément. Cette variante bénigne suit une transmission autosomique récessive sur mutations particulières avec *déficit a minima* soit de la transglutaminase 1, soit des lipoxgénases.

Enfin, différentes ichtyoses rares associées peuvent montrer un phénotype de bébé

collodion à la naissance [26], telles que l'ichtyose linéaire circonflexe de Comel (syndrome de Netherton) [30], le syndrome de Sjgren-Larsson, la trichothiodystrophie, la kératodermie de la loricine, les syndromes de Chanarin-Dorfman, NISCH [31] et Neu-Laxova et de façon segmentaire sur les extrémités le syndrome de Conradi-Hünemann [32].

6-2) clinique:

Le bébé collodion naît souvent prématurément, enrobé dans une enveloppe tendue d'aspect de cellophane rouge jaunâtre, associée à un eclabion, un ectropion et des oreilles souvent hypoplasiques [26].

La peau est luisante, tendue et vernissée comme du collodion desséché.

La membrane rigide est responsable d'un syndrome dysmorphique avec ectropion, eclabion, oreilles recroquevillées et doigts fixés en demi-flexion.

La naissance d'un bébé collodion nécessite l'intervention et la coopération de plusieurs spécialistes (dermatologue, néonatalogue, pédiatre, généticien).

Le bébé collodion est un nouveau-né à haut risque. Les principales causes de cette mortalité sont: la déshydratation avec hyponatrémie, les infections généralisées, soit par staphylocoques, soit par *Candida*, et les intoxications transcutanées causées par des traitements topiques obsolètes. La prévention des complications métaboliques et infectieuses a permis d'améliorer le pronostic vital.

Pour ces raisons, le bébé collodion représente un diagnostic à risques

⁵Raghunath M, Hennies HC, Ahvazi B, et al. Self-healing collodion baby: a dynamic phenotype explained by a particular transglutaminase-1 mutation. *J Invest Dermatol* 2003; 120:224-8

vitaux et nécessite un traitement dans une unité de néonatalogie bien équipée. Il faut particulièrement veiller à une bonne hydratation et régulièrement contrôler l'état général pendant les premiers jours de vie.

Il faut également éviter les infections et effectuer régulièrement des contrôles microbiologiques par culture de frottis cutanés.

7° Kératome malin ou foetus arlequin:

7-1) Génétique:

C'est le phénotype le plus sévère des ichtyoses congénitales autosomiques récessives. Contrairement aux hypothèses antérieures, il s'agit très probablement d'une maladie liée à un seul gène, l'ABCA12 [19]. Récemment, des mutations du gène ABCA12 ont été trouvées dans dix patients non apparentés⁶.

Le phénotype massif est réalisé par l'absence complète, la troncation sévère ou l'ablation

de domaines essentielles pour la fonction de l'ABCA12.

L'ABCA12 est responsable pour la formation des granules lamellaires, enzymes de transformation, des protéases et leurs inhibiteurs. Il est donc essentiel dans le développement de la fonction de la barrière de l'épiderme et la desquamation⁷.

Heureusement, le kératome malin est une maladie très rare.

7-2) Pathogénie:

L'image histologique du foetus arlequin est caractérisée par une acanthose et une hyperkératose gigantesques. Le signe clé ultrastructural et spécifique pour cette maladie est l'absence de disques lipidiques dans les corps lamellaires d'Odland.

Une absence d'immunomarquage pour l'ABCA12 peut être observée dans certains cas [19].

7-3) Clinique:

L'enfant, prématuré et hypotrophe est recouvert de larges plaques hyperkératosiques séparées par de profondes fissures. Il présente un ectropion

⁶Kelsell DP, Norgett EE, Unsworth H, et al. Mutations in ABCA12 underlie the severe congenital skin disease harlequin ichthyosis. *AM J Hum Genet* 2005; 76:794–803.

⁷Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K et al. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. *J Clin Invest* 2005; 115: 1777–84.

et un eclabion trèsmarqués. Un autre signe fiable du foetus arlequin est la malformation grossière des oreilles. La rigidité de la peau hyperkératosiqueprovoque des contractures dermatogènes et entrave la respiration.La plupart des cas sont mortels mais certains malades surviventsans traitement, d'autres grâce aux rétinoïdes.

8° Ichtyoses rarissimes, érythrokératodermies et syndromes complexes avec ichtyose:

Ces maladies héréditaires sont résumées dans les tableaux ci-dessous:

Nom du syndrome	Mode d'hérédité	Type clinique de l'ichtyose	Symptômes associés	Biologie moléculaire
Syndrome de Sjögren-Larsson	Autosomique récessif lié au chromosome 17q12	Érythrodermie ichtyosiforme congénitale non bulleuse	Paralysie spastique, épilepsie, retard mental, dégénérescence de la rétine	Mutations de la déshydrogénase microsomique des aldéhydes gras ALDH3A2 (FALDH)
Syndrome (maladie) de Reïsum	Autosomique récessif lié aux chromosomes 10p11 et 6q22	Ichtyose vulgaire tardive	Polynévrite progressive, rétinite pigmentaire, surdité	Acide phytanique sérique d'origine végétale élevé par mutations de la phytanoyl-CoA hydroxylase (PHYH/PAHX) ou le PEX7 codant pour le récepteur PTS2. La PAHX contient un signal péroxisomique de type 2 (PTS2)
Syndrome NISCH	Autosomique récessif (chr 3q26)	Érythrodermie néonatale, puis de type ichtyose vulgaire	Alopécie cicatricielle et cholangite sclérosante néonatale transitoire, koïlonychie, émail dentaire dysplasique	Mutations de la CLDN1 avec absence totale de la claudine 1, composante des jonctions <i>tight</i> Barrière d'eau déficiente
Syndrome de Dorfman-Chanarin	Autosomique récessif	Érythrodermie ichtyosiforme congénitale non bulleuse	Retard de croissance, stéatose nucléaire — hépatomégalie — Vacuolisation lipidique des PNN par stockage de graisses neutres	Vacuoles lipidiques d'origine inconnue et recyclage de l'acylglycérol déficient causé par des mutations du gène ABDH5 (CGI-58) situé sur le chr 3p21 et codant une estérase/lipase/thioestérase impliqué dans la biosynthèse des eicosanoïdes épidermiques
Trichothiodystrophie (syndrome de Tay)	Autosomique récessif	Souvent bébé collodion, plus tard érythrodermie ichtyosiforme congénitale non bulleuse avec grands plis épargnés, kératose palmoplantaire	Alopécie avec dysplasie pileaire (trichoschisis et pseudotrichorhexie noueuse), figure de progeria, retard psychomoteur et de croissance, cataracte, cryptorchidie, photosensibilité	Mutations des gènes de la réparation transcriptionnelle de l'ADN (ERCC2 et ERCC3; cf. <i>xeroderma pigmentosum</i> , chapitre 8.1)
Syndromes associés à une chondrodysplasie ponctuée	Dominant lié à l'X (type Conradi-Hünermann)	Érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse avec hyperkératoses folliculaires en lignes, plus tard atrophodermie folliculaire	Chondrodysplasie ponctuée, dysplasies squelettiques et cataractes Dominant lié à l'X : mosaïque asymétrique et variable!	Mutations du gène de la stéroïd- $\Delta 8\Delta 7$ -stéroïd- isomérase, enzyme intermédiaire de la biosynthèse du cholestérol

	Récessif lié à l'X	Identique à l'ichtyose liée à l'X	Chondrodysplasie ponctuée, dysplasies squelettiques et cataractes Correspond au syndrome de gène contigu	Syndrome de gène contigu des arylsulfatases C et E (STS/ARSC et ARSE, Xp22)
	Autosomique récessif, type rhizomérique 1 (6q22)	Érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse systématisée discrète	Chondrodysplasie ponctuée, dysplasies squelettiques et cataractes Retard mental et psychomoteur sévère, souvent létale avant l'âge de 2 ans	Mutations du gène PEX7 codant le récepteur de signal peroxisomique de type 2 (PTS2)
Maladie de Gaucher	Autosomique récessif (1q21)	Bébé collodion et ichtyose de type érythrodermie congénitale ichtyosiforme	Atteintes SNC diverses avec signes bulbaires et pyramidaux, hépatosplénomégalie, cytopénie, manifestation pulmonaire	Forme sévère de la maladie de Gaucher, mutations de la glucocérébrosidase (GBA)
Syndrome de Rud	Syndrome mal défini, dans la plupart des cas correspondant à des syndromes de gène contigu de la stéroïde-sulfatase (cf. <i>supra</i> « Ichtyose liée à l'X »)			

Tableau 01—Quelques syndromes complexes avec ichtyose

Maladie	Mode d'hérédité	Symptômes cutanés	Symptômes associés	Biologie moléculaire	
Ichtyoses hystrix					
- type Lambert	Autosomique dominant			Inconnue (evtl. kératines 1 et 10)	
- type Curth-Macklin	Autosomique dominant			Parfois kératine 1	
- type Bäfverstedt	Inconnu			Oligophrénie, épilepsie, retard mental	Inconnue
- type Rheydt ¹	Autosomique récessif			Surdité	Connexine 26
Ichtyose linéaire circonflexe de Comel ou maladie de Netherton	Autosomique récessif	Érythrodermie congénitale et ichtyose linéaire circonflexe avec squames circinées exfoliatives	<i>Trichonhexis invaginata, pili torti</i> , symptômes atopiques, déficit immunitaire, retard de croissance, rachitisme	Mutation du SPINK5 (chr 5q32) codant LEKTI, inhibiteur des sérine-protéases kallikréine 5, 7 et 14 impliquées dans la dégradation des cornéodesmosomes	
Ichtyose avec hypotrichose	Autosomique récessif	Ichtyose de type vulgaire sans kératose folliculaire	Hypotrichose avec dysplasie pileaire, photophobie, opacités cornéennes	Mutations du gène ST14 de type II sérine-protéase membranaire, matriptase1 Persistance des cornéodesmosomes	
Syndrome CEDNIK	Autosomique récessif	Ichtyose de type vulgaire sévère, keratoderme palmoplantaire	Dysgénésie cérébrale avec microcéphalie et neuropathie, discrète surdité sensorineurale	Mutation de SNAP29, une protéine de la famille protéique SNARE impliquée dans la fusion de vésicules et des granules lamellaires	

Érythrokeratodermie	Variable	Autosomique dominant	Plaques érythémateuses variables et plaques hyperkératosiques persistantes		Mutation des connexines 31 et 30.3 situées sur le chromosome 1p34
	Progressive ²	Autosomique dominant	Érythrokeratoses symétriques et progressives		Hétérogène, une variante apparentée à la kératose palmoplantaire de Camisa est causée par une mutation de la loricrine
	De Burns et Schnyder ¹	Autosomique dominant	Érythrokeratoses persistantes		Surdité, retard mental, dégénérescence cornéenne

¹ Syn. : syndrome KID ou HID : *KeratosiS, Ichthyosis, Deafness*. ² Syn. : Loricrin Keratoderma, Vohwinkel.

Tableau 02 -Ichtyoses rarissimes et érythrokeratodermies

III° Diagnostic des ichtyoses héréditaires:

1° Clinique:

L'anamnèse exacte et un examen cutané incluant les phanères et un examen interne détaillé sont primordiaux. L'âge de l'apparition des symptômes cutanés permet de distinguer les ichtyoses vulgaires des ichtyoses congénitales.

L'absence ou la présence des symptômes associés différencie les ichtyoses isolées des ichtyoses complexes.

Un arbre généalogique détaillé permet d'identifier le mode de transmission héréditaire (ichtyose autosomique ou liée à l'X, dominante ou récessive).

2° Examens de laboratoire:

Elle repose sur les examens suivants :

1. *L'histologie conventionnelle.*
2. *La microscopie électronique:* Très utile dans l'hyperkératose épidermolytique et le kératome malin.
3. *Un trichogramme :* pour l'investigation d'une ichtyose congénitale et permet d'identifier la trichorrhexis invaginata de la maladie de Netherton
4. *Les tests enzymatiques :* permettent de poser le diagnostic d'une ichtyose récessive liée au sexe et d'une ichtyose lamellaire déficitaire en transglutaminase kératinocytaire
5. *examens moléculaires:* permettent de poser un diagnostic très précis mais actuellement coûteux.

Maladie	Histologie	Ultrastructure	Biologie moléculaire
Ichyose vulgaire	Hyperkératose de rétention : – absence de la couche granuleuse – hyperkératose folliculaire	Couche granuleuse amincie ou absente Kératohyaline poudreuse	Maladie semi-dominante sur mutations du gène FLG avec expression variable de la profilaggrine
Ichyose récessive liée à l'X	Hyperkératose de rétention : couche granuleuse bien développée	Pas de défaut structural	Mutations de la stéroïde-sulfatase (ARSC/STS) résultant d'une activité enzymatique abaissée
Ichyose lamellaire de type 1 (chr. 14q11)	Hyperkératose de prolifération	Enveloppe cornée amincie et dépôts de cristaux solubles	Mutations de la TG1 causant une activité enzymatique abaissée
Ichyose lamellaire de type 2 (chr. 2q32)	Hyperkératose avec faible prolifération	Corps lamellaires vides ou anormaux	Mutations de l'ABCA12
Ichyose lamellaire de type 3 (chr 19p12)	Hyperkératose avec faible prolifération	Inconnue	Mutations de la CY4F22
Ichyose lamellaire (chr. 5q33)	Hyperkératose avec faible prolifération	Corps lamellaires anormaux et lamelles lipidiques allongées	Mutations de l'ichthyine
Érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse de type 1 (chr. 17p13)	Hyperkératose de prolifération	Vésicules de taille variable avec lamelles membranaires attachées	Mutation des enzymes lipoxygénases-3 et 12 impliquée dans l'oxygénation des acides gras polysaturés
Érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse de type 2 liée au chr 3p21	Hyperkératose de prolifération	Inconnue	Forme oligosymptomatique du syndrome de Dorfman-Chanarin avec des mutations du gène CGI-58 (cf. tableau 5.3)
Érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse	Hyperkératose épidermolytique dans les couches malpighiennes	Agrégation des tonofilaments	Mutations des kératines K1 et K10
Ichyose bulleuse	Hyperkératose épidermolytique dans la couche granuleuse	Agrégation des tonofilaments	Mutations de la kératine K2e

Tableau 03–Résultats des examens de laboratoire dans les ichtyoses héréditaires isolées.

3° Diagnostic prénatal:

Le diagnostic biochimique et moléculaire prénatal de l'ichtyose récessive liée à l'X est possible mais peu raisonnable car la faible expressivité de cette génodermatose ne justifie guère une interruption de grossesse.

En revanche, l'ichtyose lamellaire, l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse, l'ichtyose bulleuse et le foetus arlequin sont des maladies graves.

Pour la majorité de ces maladies nous pouvons maintenant offrir un diagnostic prénatal moléculaire dès la 10-12e semaine de grossesse par réaction PCR génomique sur matériel des villosités du chorion [28].

IV° Traitement:

Le traitement des ichtyoses dépend de leur intensité. Dans les formes légères ou modérées comme l'ichtyose vulgaire de type autosomique dominant et l'ichtyose récessive liée à l'X, on peut se contenter d'un *traitement local* avec pommades ou gels contenant 10 à 12 % d'urée ou 5 à 10 % d'acide lactique. Le traitement topique peut être complété par des bains émollients suivis d'applications de laits hydratants ou de lotions à base d'acide lactique ou de glycérolé d'amidon salicylé.

Les préparations à base d'acide salicylique sont contre-indiquées chez le nourrisson et l'enfant à cause du risque d'intoxication salicylée grave.

Pour les hyperkératoses localisées, une solution aqueuse de 40 à 60 % de propylène-glycol sous occlusion nocturne peut être très efficace. Elle ne doit pas être utilisée chez le nourrisson et l'enfant car le propylène-glycol absorbé en trop grande quantité est néphrotoxique; De plus une sensibilisation de contact est possible.

Dans les ichtyoses graves comme l'ichtyose lamellaire et l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse, le traitement local peut être complété par un *traitement général*. Grâce aux rétinoïdes, de grands progrès ont été réalisés dans le traitement des ichtyoses héréditaires et d'autres maladies héréditaires de la kératinisation.

Les rétinoïdes sont indiqués dans les ichtyoses graves telles que les ichtyoses lamellaires et les érythrodermies congénitales ichtyosiformes.

Actuellement, on utilise l'acitrétine (*Néotigason*, *Soriatane*).

Une dose de 35 mg (0,5 mg/kg) d'acitrétine par jour chez l'adulte améliore nettement la kératinisation pathologique avec un minimum de complications dans l'ichtyose lamellaire.

Concernant les ichtyoses épidermolytiques, un dosage plus prudent est conseillé au début en raison du possible déclenchement de poussées bulleuses. Pour la surveillance clinique, biochimique et radiologique de ce traitement à long terme, Une récente acquisition thérapeutique prometteuse est le liarozole à 150 mg par jour. Il s'agit d'une nouvelle classe de molécules RAMBA (*Retinoic Acid Metabolism Blocking Agents*).

V° BIBLIOGRAPHIE:

- [1] Wells R.S. et coll., Arch. Dermatol., 1965, 92, 1.
- [2] Frost P., J. Invest. Dermatol., 1973, 60, 541.
- [3] Schnyder U.W., Schweiz Rundsch. Med. Prax., 1986, 75, 185.
- [4] Oji V. et coll., Eur. J. Dermatol., 2006, 16, 349.
- [5] Sybert V.P. et coll., J. Invest. Dermatol., 1985, 84, 191.
- [6] Mevorah B. et coll., Acta Derm. Venereol., 1991, 71, 431.
- [7] Anton-Lamprecht I., J. Invest. Dermatol., 1994, 103, 6S.
- [8] Smith F.J. et coll., Nat. Genet., 2006, 38, 337.
- [9] Sandilands A. et coll., Nat. Genet., 2007, 39 (5), 650.
- [10] Hohl D., Am. J. Dermatopathol., 1993, 15 (1), 20-7.
- [11] Irvine A.D. et coll., J. Invest. Dermatol., 2006, 126, 1200.
- [12] Ballabio A. et coll., in : Scriver E, ed., The metabolic and molecular bases of inherited disease. McGraw-Hill, New York, 1995, 2999.
- [13] Rothnagel J.A. et coll., Science. 1992, 257, 1128.
- [14] Paller A.S., Arch. Dermatol., 2001 Sep, 137 (9), 1236-8.
- [15] Rothnagel J.A. et coll., Nat. Genet., 1994, 7, 485.
- [16] Huber M. et coll., J. Invest. Dermatol., 1995, 105, 653.
- [17] Huber M. et coll., Science. 1995, 267, 525.
- [18] Lefevre C. et coll., Hum. Mol. Genet., 2003, 12, 2369.
- [19] Akiyama M. et coll., J. Clin. Invest., 2005, 115, 1777.
- [20] Frenk E. et coll., Pediatr. Dermatol., 1992, 9, 95.
- [21] Caux F. et coll., Am. J. Med. Genet. A., 2004, 129, 214.
- [22] Lefevre C. et coll., Hum. Mol. Genet., 2006, 15, 767.
- [23] Lefevre C. et coll., Hum. Mol. Genet., 2004, 13, 2473.
- [24] Kanerva L. et coll., Am. J. Dermatopathol., 1983, 5, 555.
- [25] Yu Z. et coll., Lipids. 2007, 42, 491.
- [26] Larregue M. et coll., Ann. Dermatol. Venereol., 1986, 113, 773.
- [27] Petit E. et coll., Eur. J. Hum. Genet., 1997, 5, 218.

[28] Schorderet D.F. et coll., Prenat. Diagn., 1997, 17, 483.

[29] Jobard F. et coll., Hum. Mol. Genet., 2002, 11, 107.

[30] Bitoun E. et coll., Hum. Mol. Genet., 2003, 12, 2417.

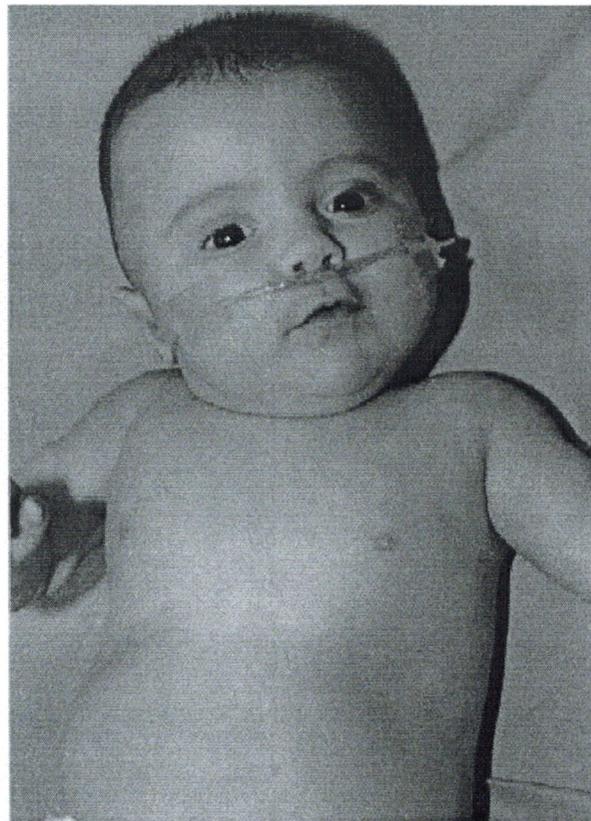
[31] Feldmeyer L. et coll., Hum Mutat., 2006 May, 27, 408.

[32] Feldmeyer L. et coll., Br. J. Dermatol., 2006, 154, 766.

VI° ICONOGRAPHIE:



(a)



(b)

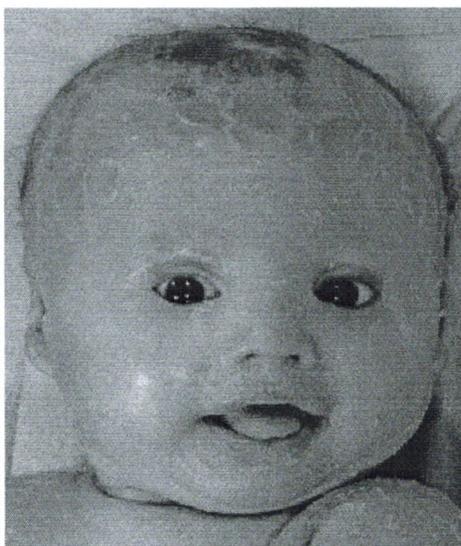
Figure:(a)Bébé collodion, né avant 25 semaines de gestation. (b) le même bébé âgé de 6 mois.



(a)



(b)

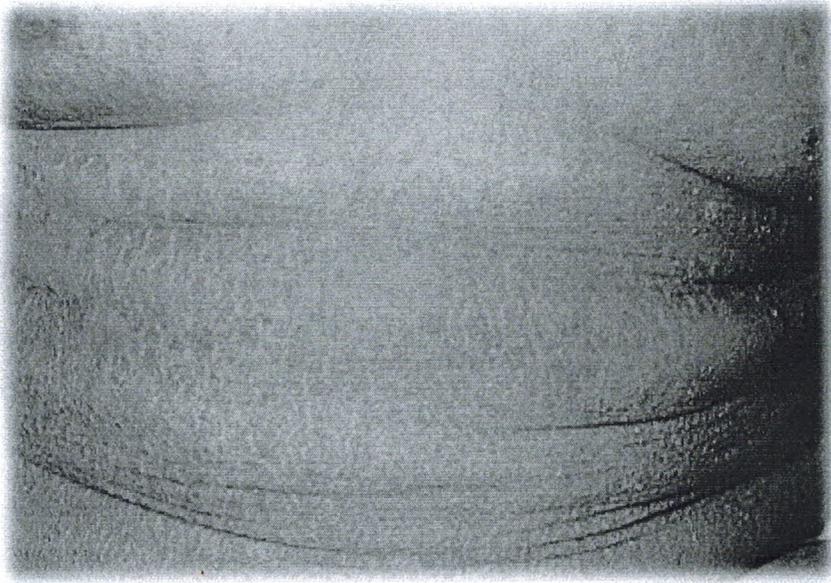


(c)

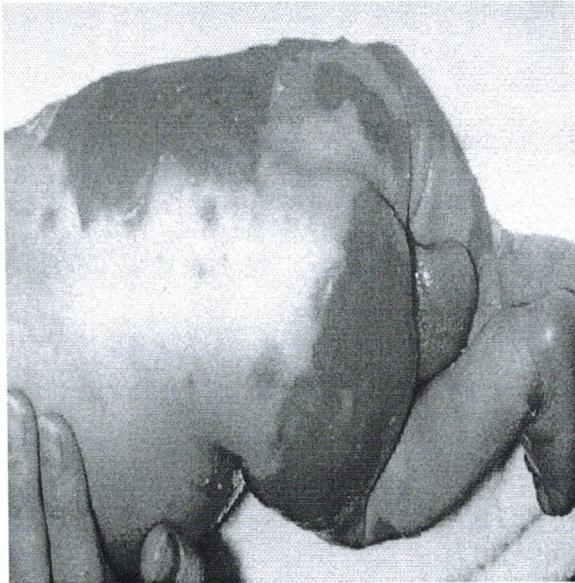
Kératome malin:(a)nouveau-né, (b)âgés de 6 semaines sous traitement par rétinoïde et (c)6 mois après.



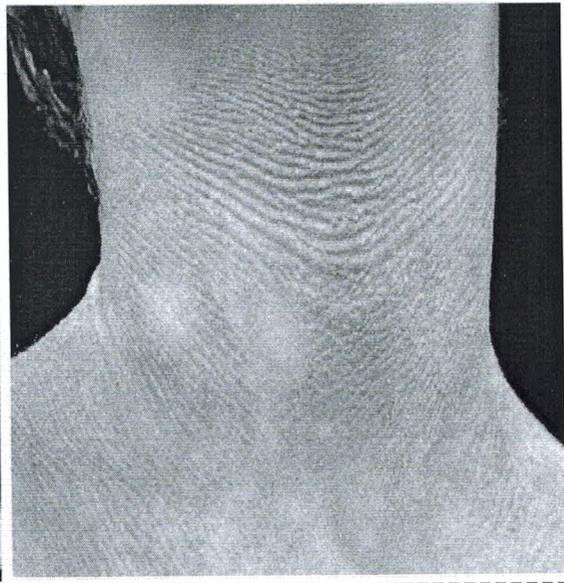
Ichtyose vulgaire associée à l'hyper linéarité de la paume des mains.



Ichtyose récessive liée au sexe sur le tronc.



(a)

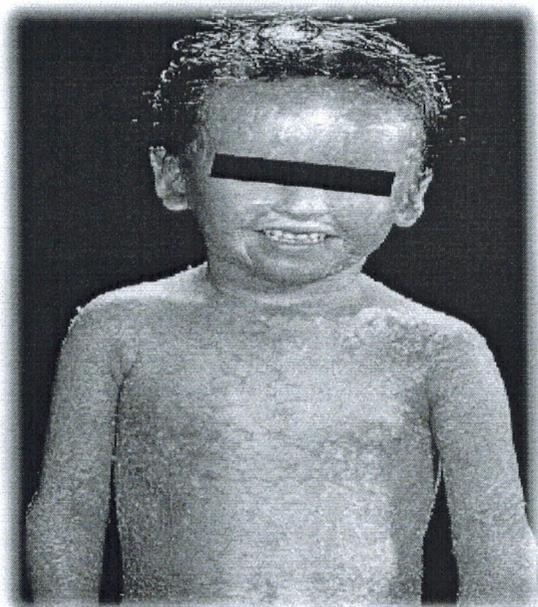


(b)

Érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse:(a)chez un nné(b)au niveau du cou.



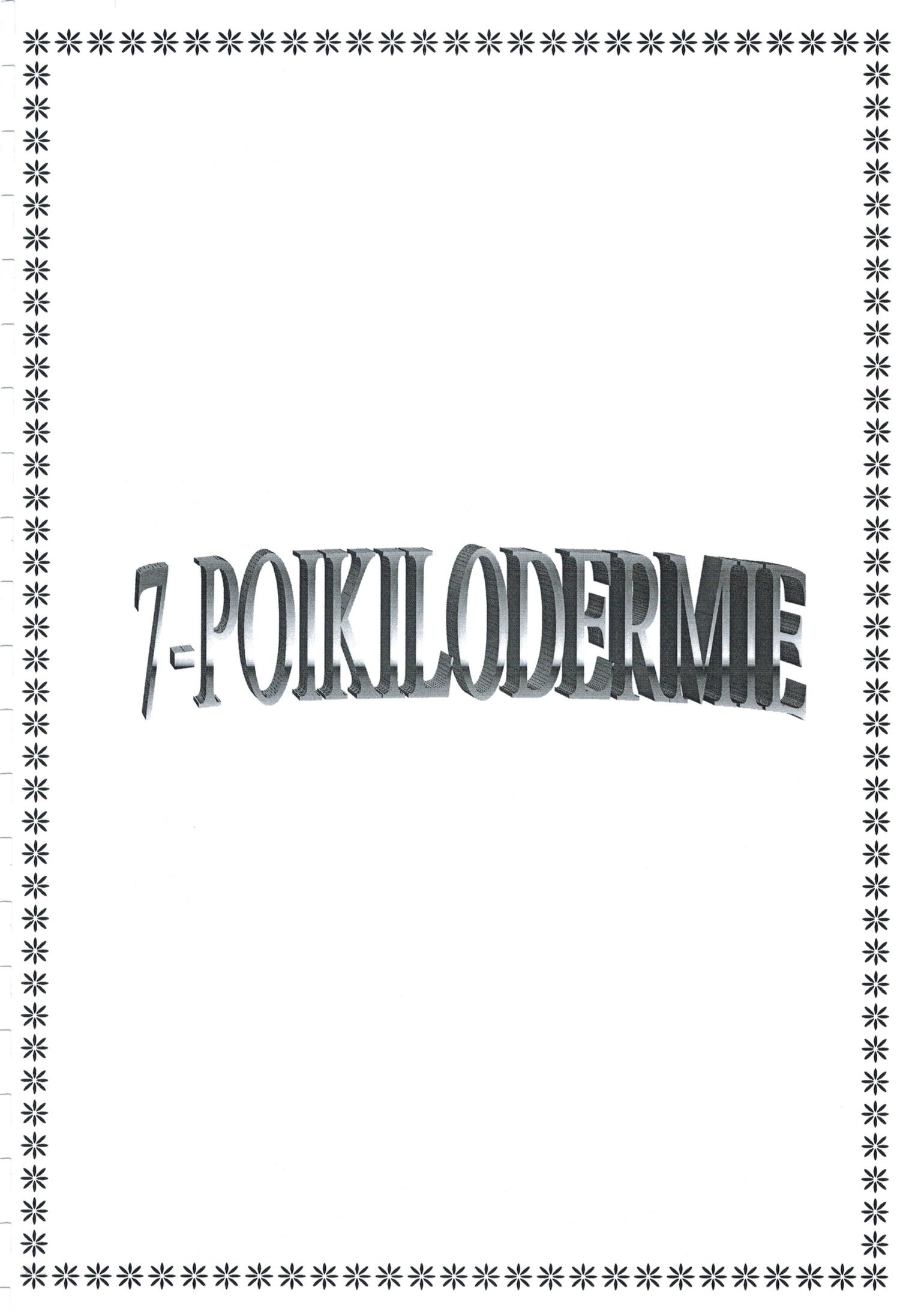
Ichtyose bulleuse de Siemens



**Ichtyoses congénitales non bulleuses
chez un garçon de 4 ans.**



Ichtyose lamellaire chez une jeune fille de 10 ans

A decorative border consisting of a repeating pattern of small, stylized asterisks or starburst shapes, arranged in a rectangular frame around the central text.

7-POIKILODERMIE

La poïkilodermie⁸

I° Définition :

Le terme de poïkilodermie désigne une altération composite de la peau où s'associent : atrophie épidermique, taches pigmentées et leucodermiques réticulées, télangiectasies. Les poïkilodermies sont acquises, les prototypes en sont la dermatomyosite chronique évoluée et certains parapsoriasis en plaques ou congénitales constituant des syndromes rares et complexes. Les premiers signes, dans l'enfance, peuvent être des télangiectasies en nappe, sans atrophie, notamment au niveau des joues.

II° Manifestations cliniques:

La peau est normale à la naissance, mais vers l'âge de trois à six mois se développe une poïkilodermie au niveau des joues du visage qui peut s'étendre aux bras, aux jambes et aux fesses. La poïkilodermie est une rougeur très caractéristique du SRT dont sont porteurs tous les gens atteints. La poïkilodermie (« érythème télangiectasique », en anglais on dit « rash ») est créée par une pigmentation de la peau qui varie en ces endroits, de minces vaisseaux sanguins apparents à la surface de la peau et un amincissement de la peau. Certains érythèmes comportent aussi des gonflements ou décollements épidermiques (ampoule) au niveau du visage ou des points d'appui (fesses). Ces manifestations cutanées inaugurent des signes de vieillissement prématuré incluant des troubles de la pigmentation (hypopigmentation ou hyperpigmentation), une atrophie et apparition de télangiectasies. Les anomalies du squelette comprennent une formation anormale de l'os ou même une absence totale d'os comme le radius et d'autres déformations des os. D'autres manifestations sont des anomalies des dents et des ongles, des vomissements et des maux de ventre, des cataractes juvéniles, une petite taille, des cheveux, cils et sourcils absents ou épars et clairsemés et des cancers de la peau et des os.

III° Traitements symptomatiques:

1) Traitements topiques :

⁸Haber RM, Hanna WM. Clinical and ultrastructural findings. Arch Dermatol 1996; 132:1487-90

Ils ont un effet limité ; les rétinoïdes sont des traitements de premier choix ; leur mode d'action théorique associe l'inhibition du VEGF au niveau transcriptionnel à l'induction d'une hyperplasie épidermique et d'une réparation des éléments de la matrice extracellulaire dermique. Dans ces conditions on comprend que l'effet ne soit pas immédiat et presque toujours très incomplet ; l'acide rétinoïque est souvent mal supporté, d'où l'utilisation du rétinaldéhyde. Ces traitements médicaux sont utiles en association avec les traitements physiques. Actuellement, il n'existe pas d'autres traitements réellement efficaces des télangiectasies, seules les mesures préventives qui visent à diminuer l'intensité et la fréquence des récurrences dépendant de l'étiologie peuvent être proposées aux patients (par exemple, arrêt d'une corticothérapie injustifiée, photoprotection, etc.).

2) Traitements physiques:

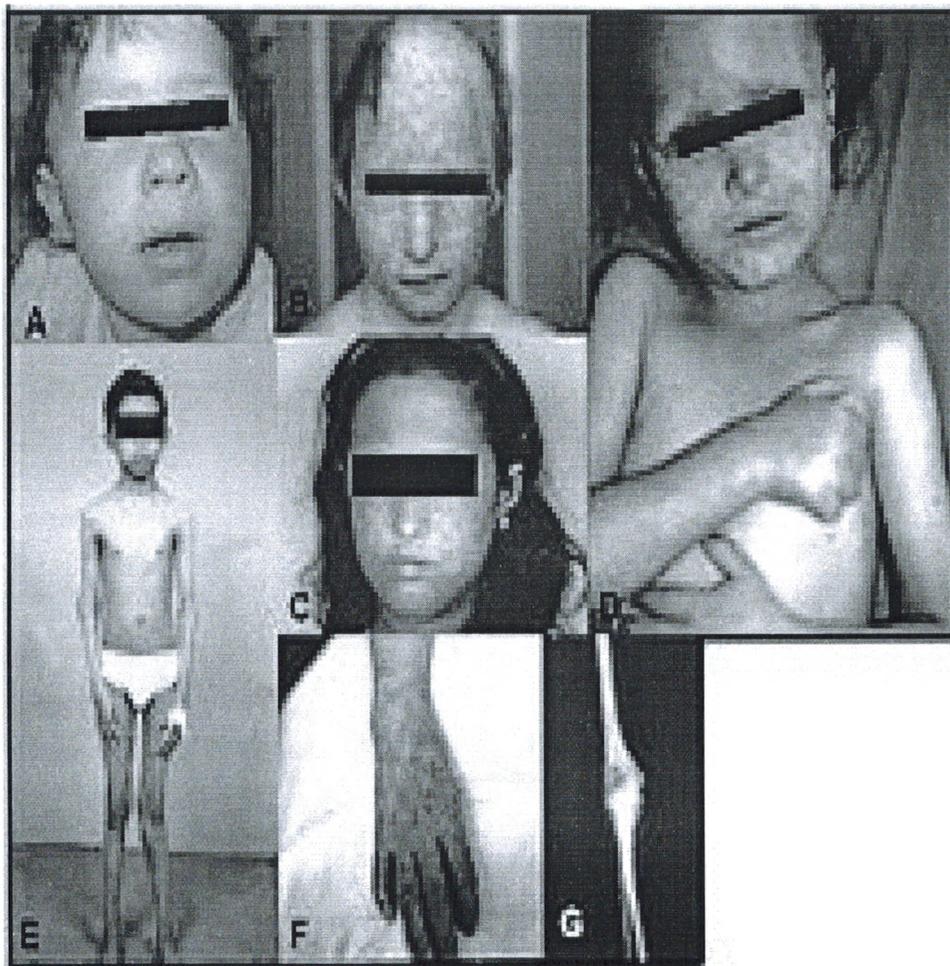
Les mesures d'effacement des télangiectasies ont longtemps été limitées à l'électrocoagulation et aux techniques plus anciennes comme la cryothérapie ou même les scarifications avec le risque d'un résultat imparfait, voire cicatriciel. Elles sont dominées actuellement par le développement de techniques lasers, progrès indiscutable, même si les résultats sont encore inconstants en fonction du type de télangiectasies et de l'appareil utilisé.

Les télangiectasies du visage et les angiomes acquis sont traités avec efficacité par différents types de lasers vasculaires ; Le spectre d'absorption de l'hémoglobine se situe entre 490-690 nm permettant ainsi l'utilisation des lasers suivants : laser argon (490 nm), laser KTP (kalium-titanyl-phosphate 532 nm), laser colorant pulsé (585-600 nm), lampe pulsée filtrée (580-610 nm). Il existe également un pic au environ de 1 050 nm, raison de l'utilisation du laser Yag (1 064 nm). Chacun de ces appareils présente des spécificités en relation avec la dimension et la profondeur des vaisseaux devant être photocoagulés.

Historiquement d'autres lasers vasculaires ont été utilisés pour ces traitements (laser Alexandrite, laser krypton ou laser à vapeur de cuivre), mais sont actuellement abandonnés.

Il faut cependant signaler qu'avec l'utilisation de chaque laser, il est très important de refroidir l'épiderme (avec un système de refroidissement interne

de l'appareil et l'application de gel réfrigéré directement sur la peau) dans le but de diminuer les effets thermiques pouvant conduire à des nécroses épidermiques . Les lasers permettent de coaguler efficacement les vaisseaux du visage avec un minimum d'effets indésirables pour le patient, mais restent encore actuellement onéreux en raison du prix des appareils. Les résultats sont moins probants pour les membres inférieurs, la sclérothérapie restant la technique de choix.



8-PITYRIASIS RUBRA PILARE

Pityriasis rubra pilaire

I° Définition:

Le pityriasis rubra pilaire (PRP) est un syndrome cutané particulier dont la lésion élémentaire est une papule cornée folliculaire. Il associe des lésions érythémato-squameuses et une kératodermie palmoplantaire. L'aspect histologique, évocateur, n'est pas spécifique et la cause est inconnue. Cette affection, rare, touche les deux sexes à même fréquence. Elle concerne toutes les races mais paraît plus rare chez les sujets noirs. Elle survient de la première enfance à la vieillesse avec deux pics de fréquence : les 10 premières années de la vie et entre 40 et 60 ans. Le PRP est acquis, sporadique ; les formes familiales sont exceptionnelles. Il survient habituellement sans circonstance déclenchante particulière, parfois après une exposition solaire (il existe aussi des formes photo-aggravées), une infection bactérienne ou virale notamment chez l'enfant, une vaccination. La classification de Griffiths décrit cinq types de PRP, selon l'âge de survenue et la clinique

II° Clinique:

1° Pityriasis rubra pilaire de l'adulte:

1-1) Le PRP classique de l'adulte (type 1):

est le plus fréquent. Le début est souvent progressif. L'éruption débute par une macule érythémateuse, souvent discrètement squameuse, siégeant en général à la partie supérieure du corps. En quelques semaines, les macules se multiplient et deviennent confluentes tandis que se constitue une kératodermie palmoplantaire et qu'apparaissent les papules cornées folliculaires. La progression est descendante. L'éruption. La lésion élémentaire est une papule folliculaire, érythémateuse, de la taille d'une tête d'épingle, centrée par un cône corné blanc, parfois noirâtre, s'enfonçant dans l'orifice folliculaire et donnant à la palpation une sensation de râpe. Ces papules cornées se multiplient et sont noyées progressivement par un érythème péri- et interfolliculaire légèrement orangé, plus ou moins squameux. Ainsi, se constituent de vastes placards érythémateux ou

érythématosquameux psoriasiformes qui peuvent être hérissés de papules folliculaires bien visibles autour de l'érythème.

Le cuir chevelu est le siège d'une importante desquamation. La face est érythémateuse, la peau parfois tendue jusqu'à provoquer un ectropion ou encore érythématosquameuse d'aspect « plâtreux ».

Aux coudes et aux genoux, les lésions sont psoriasiformes, mais réalisent parfois un aspect en écusson caractéristique.

Aux paumes et plantes existe une kératodermie diffuse marquée, lisse, particulière par sa couleur jaune orangé. Les papules folliculaires sont souvent très visibles à la face dorsale des mains et des premières phalanges. Les ongles sont fréquemment atteints avec

des crêtes longitudinales, une hyperkératose sous-unguéale, maissans onycholyse, ni tache saumonée comme dans le psoriasis.

Les localisations muqueuses, orales ou génitales, sont rares, réalisant des lésions leucokératosiques. L'évolution se fait habituellement en 2 ou 3 mois vers une érythrodermie,

particulière par la persistance d'îlots conservés de peau saine souvent ponctués de papules folliculaires. L'éruption n'est pas prurigineuse mais peut s'accompagner d'une sensation de

cuisson intense. L'état général est conservé sauf parfois dans

les formes érythrodermiques. La guérison spontanée survient dans 80 % des cas en 1 à 3 ans

1-2) La forme atypique de l'adulte (type 2):

est rare. Elle se distingue de la forme classique par un aspect plus ichtyosiforme, des zones

eczémateuses, parfois une alopecie, et enfin une évolution prolongée sur de nombreuses années.

2° Pityriasis rubra pilaire de l'enfant:

2-1) Le PRP juvénile classique (type 3):

reproduit chez l'enfant l'aspect de la forme typique de l'adulte. Il débute dans les premières

années de la vie, parfois plus tard.

2-2) Le PRP juvénile circonscrit (type 4):

est la plus fréquente des formes infantiles. Il débute en période prépubertaire mais peut

être plus précoce. Il associe des placards en écusson des coudes et des genoux, bien limités, érythémateux ou érythématosquameux psoriasiformes avec une hyperkératose folliculaire, une kératodermie palmoplantaire et, parfois, des lésions sur le reste du corps.

L'évolution de ces formes pédiatriques est le plus souvent régressive en quelques mois, en particulier dans les cas survenus après une infection aiguë, bactérienne ou virale. Parfois, l'affection se prolonge 2 à 3 ans, voire davantage.

2-3) Le PRP juvénile atypique (type 5):

est rare. Il se caractérise par son apparition dès la naissance ou dans les premières années de la vie, la prééminence des lésions kératosiques folliculaires sur l'érythème, un fréquent aspect sclérodermique des mains et des pieds et la chronicité de l'évolution. Les frontières de cette forme avec l'ichtyose folliculaire et les érythrodermies sont parfois mal définies.

III° Formes particulières:

1) Pityriasis rubra pilaire associée à une infection à VIH:

le type 6 pour certains; Plusieurs observations de PRP ont été rapportées chez des sujets séropositifs pour le VIH. L'éruption de PRP est en général atypique par son association à des lésions nodulokystiques et pustuleuses. L'efficacité de la thérapie antivirale est parfois nette, mais ceci est inconstant.

2) Formes familiales:

Quelques cas familiaux ont été signalés. Il s'agit le plus souvent de formes atypiques. La transmission se fait sur le mode autosomique dominant. L'intégration de telles formes dans le cadre du PRP est parfois controversée.

3) Pathologies associées:

Diverses pathologies associées au PRP ont été, rarement, décrites: arthrites inflammatoires, néoplasies viscérales, pathologies auto-immunes. Dans un cas avec hypothyroïdie, le PRP s'est amélioré rapidement avec l'opothérapie. Une surinfection herpétique des lésions cutanées a été mentionnée.

IV° Histopathologie:

L'image histologique est évocatrice sans être spécifique et permet d'éliminer d'autres affections. L'aspect varie suivant le stade de la maladie et peut être

différent d'un endroit à l'autre chez le même malade. La papule cornée folliculaire est constituée d'une importante hyperkératose feuilletée s'enfonçant dans l'infundibulum pileux et engainant le poil qui peut être atrophié. Il existe souvent une parakératose périfolliculaire. L'épiderme adjacent est le siège d'une acanthose modérée, irrégulière mais parfois psoriasiforme, et d'une hyperkératose comportant souvent des foyers de parakératose. Il peut exister des images d'acantholyse. Il n'y a pas de microabcès à polynucléaires, ni d'amincissement du toit suprapapillaire comme dans le psoriasis. On note parfois une discrète spongiose épidermique et une vacuolisation de la membrane basale. Le derme est le siège d'un infiltrat lymphohistiocytaire modéré, périfolliculaire et périvasculaire. Les anomalies observées en microscopie électronique sont sans spécificité. L'examen en immunofluorescence directe est négatif.

V° Étiopathogénie:

Elle reste inconnue. L'hétérogénéité clinique traduit peut-être des facteurs étiologiques différents. Il n'y a pas d'anomalies des examens biologiques. Le renouvellement épidermique est accéléré mais de façon moins marquée que dans le psoriasis. L'hypothèse d'un déficit ou d'un trouble du métabolisme de la vitamine A n'a pas reçu de confirmation. On ne trouve pas d'association à un groupe HLA particulier.

VI° Diagnostic:

Il peut être difficile à affirmer quand le tableau n'est pas caractéristique, en particulier au début ou en fin d'évolution. On se fonde sur la clinique, et sur des biopsies, éventuellement répétées dans le temps. Le psoriasis, dans sa forme folliculaire, est le principal diagnostic différentiel en particulier chez l'enfant. Le diagnostic de PRP atypique doit être considéré comme un diagnostic d'attente, pouvant être modifié en fonction de l'évolution.

VII° Traitement:

Traitements systémiques. Les rétinoïdes sont un traitement efficace du PRP classique de l'adulte ou de l'enfant. On utilise l'acitrétine. La dose est de 0,5 mg/kg/jour qu'il convient

d'atteindre très progressivement pour éviter les intolérances. Le méthotrexate (10 à 25 mg/semaine) procure de bons résultats dans le PRP de l'adulte. La PUVAthérapie ou la ré-PUVAthérapie, la photothérapie UVB à large spectre, si elles ont à leur actif quelques succès, sont en règle sans efficacité, parfois même aggravantes. Il existe peu de données concernant la photothérapie UVB à spectre étroit ; elle a été efficace chez un enfant de 12 ans. L'azathioprine a obtenu des résultats favorables dans deux courtesséries. La ciclosporine a été utilisée dans quelques cas avec de bons résultats mais aussi des échecs. Quelques observations font état de l'efficacité de l'infliximab. Traitements locaux. Les émoullients peuvent être largement utilisés. Les dermocorticoïdes ne sont qu'inconstamment efficaces. La pommade au calcipotriol peut entraîner une amélioration substantielle. Indications. L'évolution variable de l'affection et sa guérison habituelle rendent difficile une appréciation des traitements. Lorsque la dermatose est étendue ou la kératodermie palmoplantaire gênante, un traitement oral par l'acitrétine est justifié et son utilisation précoce semble souhaitable. En cas d'échec, le méthotrexate peut être utilisé. Dans les formes peu étendues, on privilégiera les traitements locaux.

9-DYSPLASIES ECTODERMAL

Dysplasies ectodermiques

I° DEFINITION:

Les dysplasies ectodermiques forment un groupe hétérogène de plus de 220 maladies rares caractérisées par l'atteinte des dérivés du tissu embryonnaire ectodermique (tableau 01) : dents, ongles, glandes sudorales et cheveux.

L'incidence, toutes formes confondues, est estimée à 7 pour 10 000 naissances

[1]. Si la plupart des formes associent des anomalies des seuls dérivés ectodermiques (formes « pures »), d'autres plus complexes rassemblent, en plus, des manifestations disparates : signes ophtalmologiques, fente labiopalatine, anomalies du développement des extrémités, ...etc.

Trois classifications différentes sont utilisées. La plus ancienne repose sur les informations cliniques recueillies et distingue les dysplasies ectodermiques « pures » des formes syndromiques [2]. Les plus récentes incluent les mécanismes biochimiques ou moléculaires [3, 4]. Les informations moléculaires ont été récemment colligées [5].

Épiderme

Xérose et desquamation superficielle
Dermatose proche de la dermatite atopique

Fonction sudorale

Trouble de la régulation thermique : hyperthermie parfois maligne ou hypothermie
Absence ou réduction de la sudation

Follicule pileux

Cheveux clairs semés, bouclés et/ou blonds
Alopécie en relation avec une hypotrichose ou une fragilité pileaire
Raréfaction des cils et des sourcils

Ongles

Leuconychie
Dystrophie, hypoplasie

Denture

Hypodontie, anodontie
Anomalies coronaires : conique
Susceptibilité aux caries du fait de la dysplasie de l'émail et la xerostomie

Œil

Dysplasie cornéenne
Hypolacrymie, alacrymie, sécheresse oculaire
Hypoplasie des canaux lacrymaux
Cataracte

Tableau 02: Principales manifestations évocatrices de dysplasie

II° Formes pures:

1) Dysplasie ectodermique hypo/anhidrotique:

Le diagnostic clinique le plus aisé est celui de la dysplasie ectodermique anhidrotique (DEA), forme la plus fréquente désignée initialement sous le nom de **syndrome de Christ-Siemens-Touraine**. (fig01 et02)

Elle est caractérisée par:

- ✓ une hypo ou une anodontie constante,
- ✓ une dysplasie unguéale,
- ✓ une alopécie,
- ✓ une dysmorphie plus ou moins marquée : bosses frontales, yeux cernés, hyperpigmentation péri-orificielle, hypoplasie des ailes du nez.
- ✓ L'atteinte pileaire est constante : raréfaction des cils et du tiers externe des sourcils, cheveux, souvent clairs, fins, cassants et courts.
- ✓ L'hypo ou une anhidrose, associées à une intolérance à la chaleur, sont caractéristiques.

La sudation est parfois limitée à quelques zones : front, cou, extrémités.

Cette hyposécrétion concerne également les glandes salivaires et lacrymales, les muqueuses nasosinusiennes et bronchiques.

La photophobie n'est pas rare.

La xérose s'accompagne de manifestations cutanées fréquentes de type *dermatite atopique* et la sécheresse muqueuse entraîne des épistaxis récidivantes, des rhinites croûteuses, une constipation et pourrait expliquer les habituelles sinusites, otites et surinfections bronchiques, et crises d'asthme. L'alimentation est rendue difficile par les anomalies dentaires et une relative *chétivité* est classique. Des anomalies de l'ostéogénèse déterminent un phénotype maxillofacial particulier et entraînent des difficultés dans la prise en charge prothétique ou implantoprothétique.

Le développement psychomoteur est normal.

Pour ce même phénotype, plusieurs modes de transmission sont décrits : récessif lié au chromosome X, et plus rarement autosomique dominant ou récessif (hétérogénéité génétique).

Trois gènes sont identifiés :

–**ED1 (ou EDA1)**: pour la forme liée au chromosome X, code pour l'*ectodysplasine*.

–**EDAR (Ectodysplasin A Receptorgene)**: localisé sur le chromosome 2q11-13, impliqué dans des DEA transmises sur les modes autosomiques dominant et récessif.

–**EDARADD**: localisé sur le chromosome 1q42, code pour une protéine adaptatrice de EDAR (EDAR Associated Death Domain). Il est également impliqué dans des formes transmises selon le mode autosomique dominant ou récessif [6].

Ainsi ; la DEA peut concerner filles et garçons. le sexe-ratio est équilibré.

La transmission père/fils est possible au cours des formes autosomiques dominantes.

La transmission liée au chromosome X, majoritaire, explique la forte prévalence de la maladie chez le garçon.

Un quatrième gène est impliqué dans des formes de DEA associées à un déficit immunitaire, il est localisé sur le chromosome Xq28 et code la **protéine NEMO** déjà impliquée dans l'**incontinenti pigmenti**. Dans cette dernière situation une susceptibilité aux *infections cutanées* et aux *aphtes* est fréquente.

2) Dysplasie odonto-onychodermique:

forme rare, associe cheveux secs, hypodontie sévère, langue lisse et dépapillée, onychodysplasie, kératodermie et hyperhidrose des paumes et des plantes et hyperkératose diffuse. Elle est transmise sur le mode autosomique récessif et est liée à des mutations du gène WNT10A [7].

III° Formes syndromiques:

1) Difficultés sensorielles :

1-1) SYNDROME de CLOUSTON : transmise sur le mode autosomique dominant et son expressivité est variable : petite taille, atteinte oculaire (cataracte, photophobie, strabisme, conjonctivite, blépharite), unguéale (hypoplasie, onycholyse, etc.), pileaire (alopécies axillaire, pubienne), anomalies de structure des cheveux (alopécie totale chez les femmes adultes et partielle chez les hommes, diminution des ponts disulfures) et kératodermie palmoplantaire. Les dents et les glandes sudorales sont normales. (fig 03,04).

1-2) Le syndrome KID:

Transmis sur le mode autosomique dominant. Il associe:

- ✓ une atteinte oculaire (dystrophie cornéenne avec néo vascularisation, risque de cécité),
- ✓ une surdité de perception d'intensité variable,
- ✓ une atteinte cutanée qui comprend une kératodermie palmoplantaire transgrediente en « nid d'abeille », une hyperkératose des convexités et des ongles hypoplasiques épaissis.

La survenue de carcinomes spinocellulaires est une complication non exceptionnelle.

2) Anomalies morphologiques : syndrome EEC et apparentés:

2-1) le syndrome EEC (Ectrodactyly-Ectodermal Dysplasia-Cleft Lip/Palate Syndrome): (fig05, 06)

caractérisé par des anomalies variables du développement du sillon médian des extrémités (ectrodactylie), une dysplasie ectodermique et une forme complète, ou non, de fente labio-palatine. Une radiographie des extrémités permet de détecter les formes discrètes. L'atteinte oculaire n'est pas classique.

2-2) le syndrome AEC (Ankyloblepharon-Ectodermal Dysplasia-Clefting): (fig07,08)

Appelé aussi **syndrome de Hay-Wells** ; défini par l'association à la *dysplasie ectodermique* d'une fusion palpébrale (*ankyloblépharon*), un cuir chevelu inflammatoire parfois siège d'*aplasie puis d'alopecie* à l'âge adulte. Les anomalies des canaux lacrymaux expliquent l'atteinte cornéenne.

Des anomalies génito-urinaires sont rapportées : hypoplasie rénale, phimosis, hypospadias, fusions labiales, sécheresse vaginale.

Des anomalies du ventricule gauche et des conduits auditifs sont rapportées.

2-3) le syndrome de Rapp-Hodgkin:

C'est une variante du syndrome de Hay-Wells. Une atrésie des conduits auditifs et une hypoplasie maxillaire ne sont pas rares.

2-4) le syndrome ADULT (acro-dermato-unguéo-lacrymo-dentaire):

associant à la dysplasie ectodermique des extrémités courtes, des lentigines et une hypoplasie mammaire.

Ces quatre formes sont transmises selon le mode autosomique dominant. Elles résultent de mutation du gène TP63. Le gène TP63 appartient à la famille des gènes suppresseurs de tumeurs p53 [8].

2-5) le syndrome orofaciodigital de type 1:

appelé aussi **syndrome de Papillon-Léage et Psaume**, transmis sur le mode dominant lié au chromosome X ; Il concerne les filles : fente palatine, brides gingivales et linguales, anomalies des extrémités, kystes épidermiques multiples du visage en période néonatale, hypotrichose, dysmorphie et polykystose rénale. (fig 09,10)

3) Autres formes de dysplasies ectodermiques:

3-1) Le syndrome trichodento-osseux:

transmis sur le mode autosomique dominant, est caractérisé par une hypotrichose avec cheveux crépus, dysplasie de l'émail, une taurodontie et une ostéosclérose de la base du crâne.

3-2) Le syndrome trichorhinophalangien (Langer-Gieddon) :

Associe hypotrichose néonatale, dysplasie conique des épiphyses des phalanges médianes et nez **en poire**.

3-3) Une forme de dysplasie ectodermique:

avec fragilité cutanée en période néonatale a été décrite et rapportée à la plakophiline 1.

3-4) Les dysplasies ectodermiques avec aplasie cutanée.

IV° TRAITEMENT:

C'est le travail d'une équipe médicale pluri-disciplinaire:

1. Dermatologue pédiatrique.
2. Odontologiste pédiatrique/spécialiste en orthopédie dento-faciale.+++
3. Gastro-entérologie pédiatrique.
4. Génétique médicale.
5. Pneumologie pédiatrique.
6. Ophtalmologie pédiatrique.
7. Neuro-psychologue.

V° ICONOGRAPHIE:

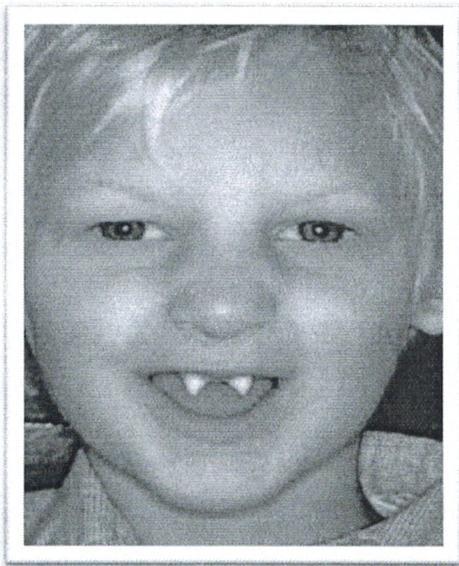


Fig01: child with hypohidrotic ectodermal dysplasia.

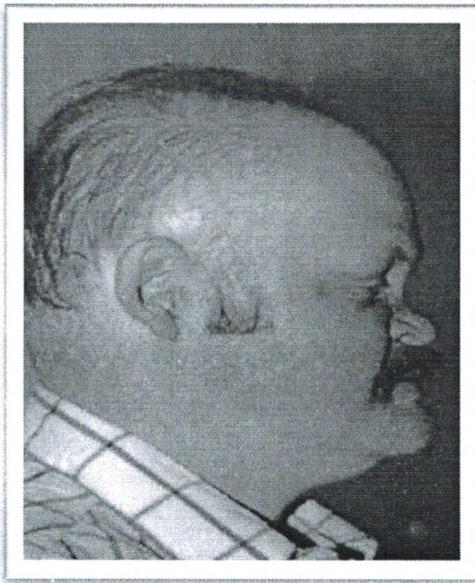


Fig02: shows saddle nose deformity and normal facial hair.

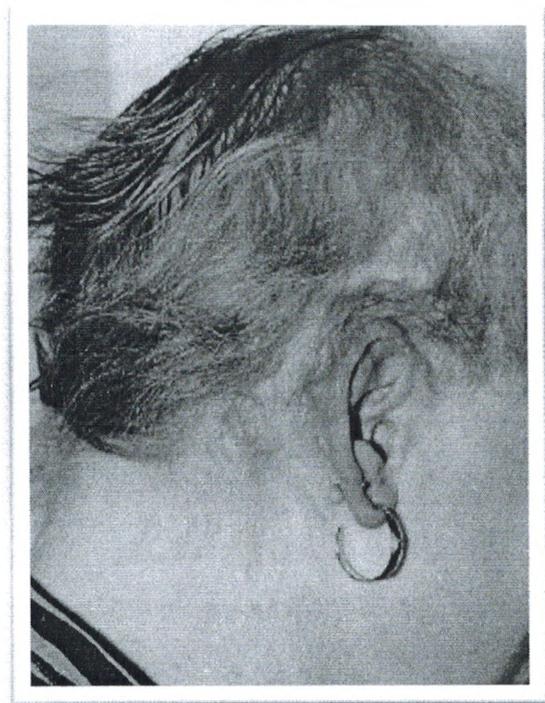


Fig03: Les cheveux sont rares, fines et fragiles chez cette femme atteinte du syndrome de Clouston. (Avec l'aimable autorisation du Dr V.P. Sybert, Seattle, WA, USA).

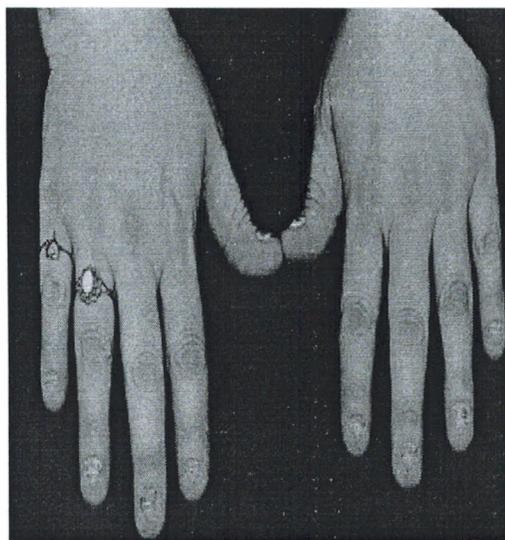


Fig04: Les plaques des ongles sont épaisses, courtes et décolorées dans chez cette individu atteinte du syndrome de Clouston (Avec l'aimable autorisation du Dr V.P. Sybert, Seattle, WA, USA).

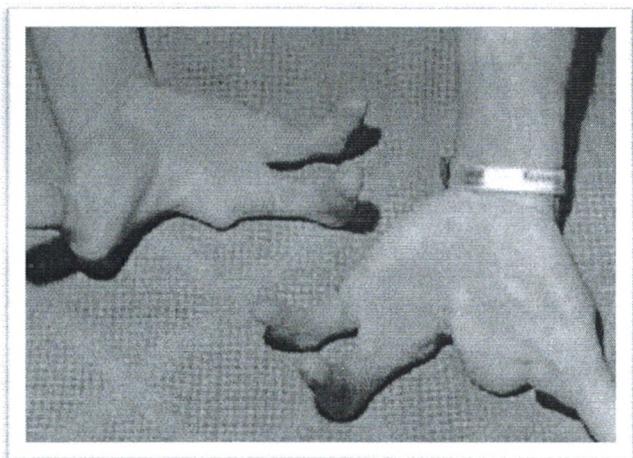


Fig05:Ectrodactylie des mains d'un jeune homme atteint du syndrome EEC (Courtesy of Dr V.P. Sybert, Seattle, WA, USA.)

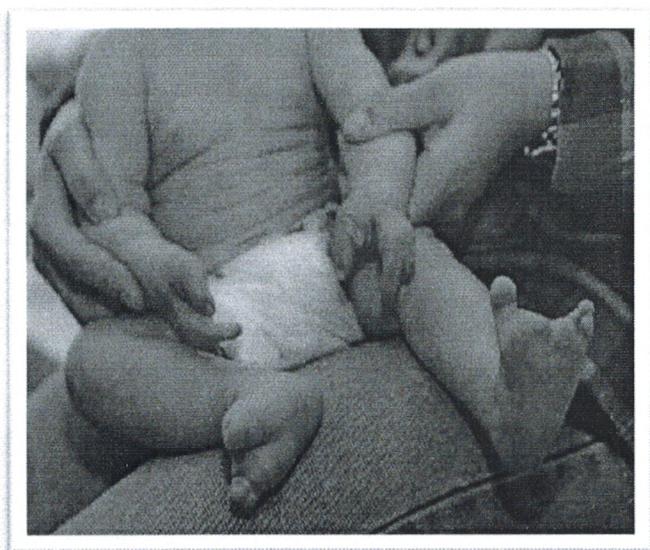


FIG06:syndrome EEC(atteinte des mains et pieds chez ce nourrisson).



Fig07:Érosions sévères du cuir chevelu avec hypoplasie maxillaire. (De Vanderhooft et al., 1993).



Fig08:Ankyloblépharon filiforme adnatum avant la lyse chirurgicale chez un nné.



Fig09:Langue lobulée. (De Gorlin et Psaume, 1962.)

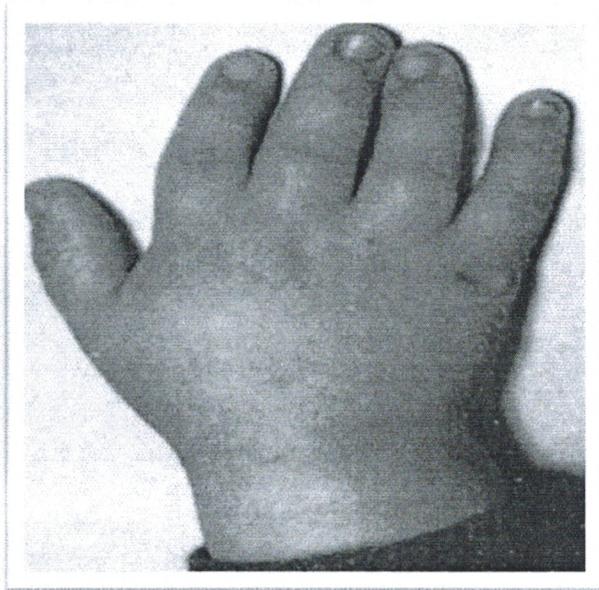
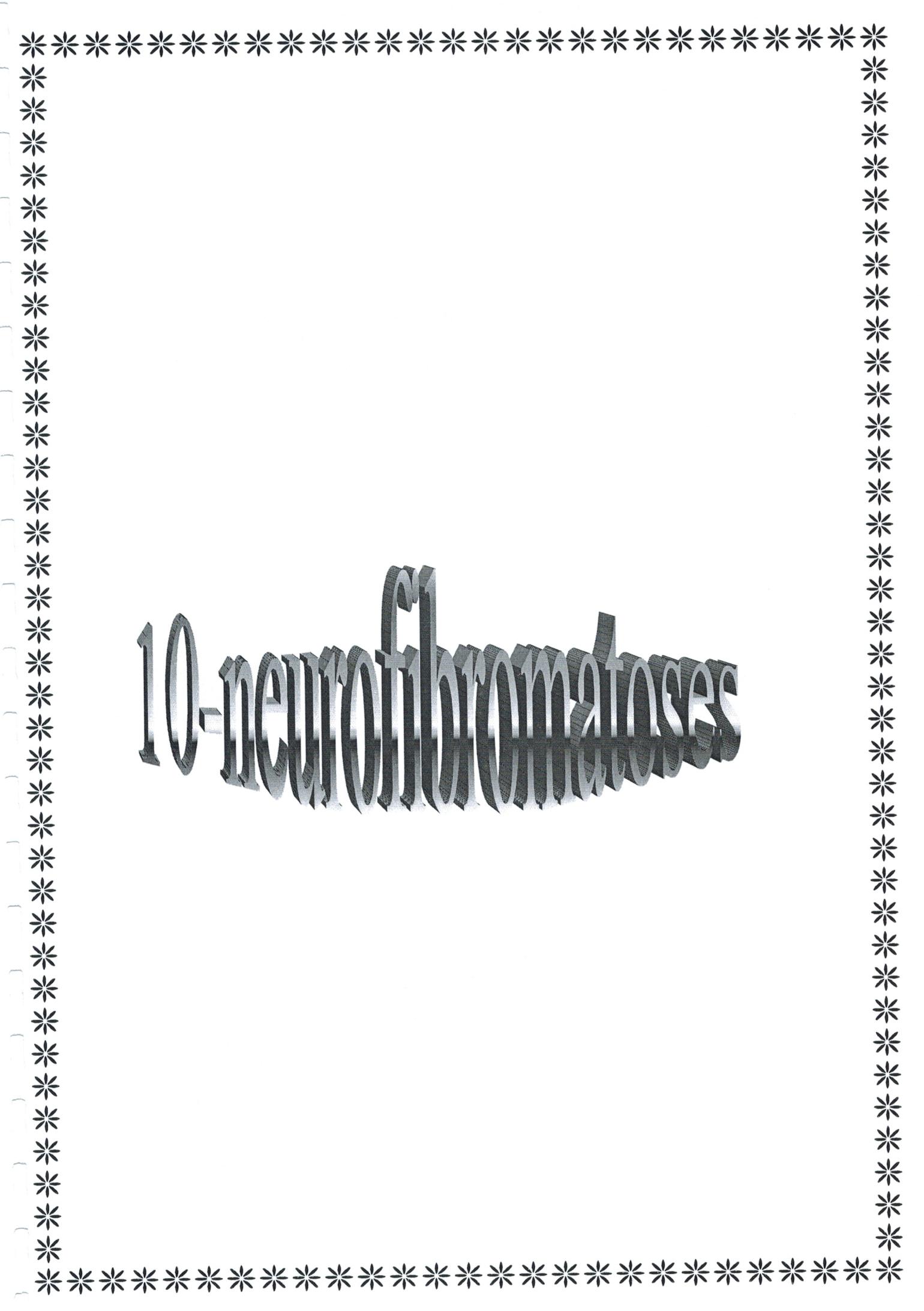


Fig10:Doigts courts avec clinodactylie
et une syndactylie.(De Gorlin et
Psaume, 1962.)

VI° Bibliographie:

- [1] Itin P.H. et coll., Am. J. Med. Genet. Part C, 2004, 131C, 45.
- [2] Freire Maria N. et coll., Am. J. Med. Genet., 2001, 104, 84.
- [3] Priolo M. et coll., J. Med. Genet., 2001, 38, 579.
- [4] Lamartine J., Clin. Exp. Dermatol., 2003, 28, 351.
- [5] Leech S.N. et coll., Br. J. Dermatol., 2007, 156, 1115.
- [6] Bal E. et coll., Hum. Mutat., 2007, 28, 703.
- [7] Adaimy L. et coll., Am. J. Hum. Genet., 2007, 81, 821.
- [8] Van Bokhoven H. et coll., Am. J. Hum. Genet., 2002, 71, 1.

A decorative border of small, black, eight-pointed asterisks surrounds the entire page. The border is composed of a top row, a bottom row, and vertical columns on the left and right sides, all connected at the corners.

10-neurofibromatose

Neurofibromatose

I° Introduction :

Les neurofibromatoses recouvrent des entités bien distinctes, n'ayant en commun que certains signes cutanés dus à une origine embryonnaire commune. Elles regroupent au moins deux maladies différentes à transmission autosomique dominante, la neurofibromatose 1, ou maladie de von Recklinghausen (NF1), et la neurofibromatose 2 (NF2).

La classification des neurofibromatoses la plus utilisée est celle de Riccardi. Elle est fondée sur des critères cliniques. Cette classification permet de distinguer clairement NF1 et NF2 dont les critères diagnostiques sont bien codifiés ; la notion de NF3 est plus floue, définie comme une neurofibromatose mixte tenant à la fois de la NF1 et de la NF2. La NF4 permet de classer les formes variantes. La NF5 est une neurofibromatose segmentaire. La NF6 est définie par la présence de nombreuses taches café au lait sans autre symptôme. La NF7 désigne une forme de NF1 à début tardif, après la troisième décennie.

II° Neurofibromatose 1 (maladie de von Recklinghausen):

C'est la plus fréquente des neurofibromatoses avec une incidence d'environ un pour 3 000 à 3 500 naissances. La NF1 est transmise sur le mode autosomique dominant. Son gène a été localisé sur le chromosome 17 dans la région 17q11.2. Sa pénétrance est quasiment de 100 % à l'âge de 8 ans et les mutations *de novo* en représentent environ la moitié des cas. L'existence de deux enfants atteints de NF1 issus de deux parents indemnes doit faire discuter un mosaïcisme de la lignée germinale, notamment chez le père ; il s'agit d'observations exceptionnelles. Son expression phénotypique est variable même au sein d'une même famille. Le produit du gène *NF1*, la neurofibromine, est une protéine intervenant dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire, régulatrice de p21ras.

III° Critères diagnostiques de la neurofibromatose 1:

Le diagnostic de NF1 peut être porté chez un individu si au moins deux de sept critères :

1. Présence d'au moins six taches café au lait de plus de 5 mm dans leur plus

grand diamètre chez des individus prépubères et de plus de 15 mm chez des individus pubères.

2. Présence d'au moins deux neurofibromes de type quelconque ou d'un neurofibromeplexiforme.

3. Présence de pseudo-éphélides (lentigines) axillaires ou inguinales.

4. Présence d'un gliome optique.

5. Présence d'au moins deux nodules de Lisch (hamartomes iriens).

6. Présence d'une lésion osseuse caractéristique comme une dysplasie sphénoïde,

un amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose.

7. Un parent du premier degré atteint de NF1 suivant les critères précédents.

Parmi ces sept critères diagnostiques, trois sont dermatologiques.

1° Taches café au lait :

Elles sont les premières manifestations de la NF1. Elles sont souvent congénitales, et apparaissent rarement après l'âge de 2 ans. Leur répartition est aléatoire, leurs

contours sont nettement tracés et leur teinte marron plus ou moins foncée parfois à la limite de la visibilité. Le diamètre des taches café au lait varie de 0,5 à 50 cm mais la majorité d'entre elles font moins de 10 cm. Histologiquement, les taches café correspondent à une hypermélaninose épidermique avec parfois présence de macromélanosomes et un nombre normal de mélanocytes. À l'âge adulte, les taches café au lait sont présentes dans plus de 90 % des cas. Ensuite, leur nombre semble se stabiliser, voire diminuer.

2° Pseudo-éphélides (lentigines) :

elles ressemblent à des taches café au lait de petite taille, 1 à 3 mm de diamètre. Rarement présentes avant l'âge de 2 ans, elles apparaissent après les taches café au lait et sont présentes dans plus de 80 % des cas à l'âge adulte. La présence de pseudo-éphélides axillaires multiples, de grande valeur diagnostique, est connue sous le nom de signe de Crowe.

3° Neurofibromes cutanés :

deux types de neurofibromes cutanés doivent être individualisés : les neurofibromes dermiques (ou superficiels) et les neurofibromes nodulaires périphériques isolés

ou en grappe (parfois désignés sous le terme de neurofibromesplexiformes nodulaires).

Les neurofibromes dermiques (superficiels) sont de petites tumeurs molles, mobiles avec la peau, de couleur rosée ou violacée. Les neurofibromes varient en taille, de 0,1 cm à quelques centimètres, et en nombre, de quelques-uns à plusieurs milliers. Certains de ces neurofibromes ressemblent à des molluscs pendulum. Leur siège principal est le tronc, mais les autres parties du corps ne sont pas épargnées. Les neurofibromes dermiques se développent à partir de la puberté ; 95 % des malades en ont à l'âge adulte. Dans un quart des cas, ces neurofibromes sont prurigineux, parfois douloureux.

4° Les neurofibromes nodulaires périphériques (profonds, plexiformes, nodulaires) :

sont présents chez une minorité de malades atteints de NF1, environ 15 %. Ils se développent sur les troncs nerveux et ont une consistance ferme. La pression de ces neurofibromes peut provoquer des paresthésies. Ils peuvent conduire à une neuropathie motrice ou sensitive. Ils sont distincts histologiquement et cliniquement des neurofibromes dermiques.

Ce sont des tuméfactions sous-cutanées de taille variable, de quelques centimètres à une partie entière du corps. La peau en regard est souvent anormale, combinaison d'hypertrophie, de pigmentation café au lait voire d'hypertrichose. Un tiers des malades atteints de NF1 ont un *neurofibrome plexiforme*, présent chez la majorité d'entre eux dès la première année de vie. Les sièges de ces tumeurs sont, par ordre de fréquence, le tronc, la tête, les membres et le cou. Les grands *neurofibromes plexiformes* *schalazodermiques* sont souvent encore dénommés « tumeurs royales ». Leur retentissement esthétique est considérable.

Histologiquement, la croissance intrafasciculaire des cellules tumorales conduit à une tuméfaction du nerf.

5° Nodules de Lisch :

Ces hamartomes iriens, sans conséquence fonctionnelle, peuvent parfois se voir à l'œil nu mais leur présence est précisée par un examen minutieux à la lampe à fente.

Leur taille et leur nombre augmentent avec l'âge : on les trouve chez 10 % des sujets avant 6 ans et dans plus de 90 % des cas après 16 ans.

6° Gliome des voies optiques:

Quand il est recherché systématiquement par imagerie cérébrale, il est trouvé dans 15 % de cas de NF1. Exceptionnellement dans environ 1 % des cas de NF1, cette tumeur peut engager gravement le pronostic visuel, entraîner une protrusion oculaire, une hydrocéphalie, des perturbations hypothalamo-hypophysaires, notamment une puberté précoce. Son évolutivité est le plus souvent limitée aux 6 premières années de la vie. Les gliomes des voies optiques correspondent histologiquement à des astrocytomes pilocytiques de bas grade. Pour certains auteurs, une diffusion extensive subarachnoïdienne avec respect ou discrète atteinte du nerf serait corrélée à la NF1.

7° Atteintes osseuses caractéristiques :

les dysplasies des os longs, le plus souvent du tibia, sont congénitales. Leurs manifestations

cliniques peuvent être précoces (courbure congénitale d'une jambe), ou n'apparaître qu'à la marche comme les fractures avec pseudarthroses secondaires de traitement long et difficile qui touchent 1 à 3 % des malades.

Les dysplasies des ailes sphénoïdes sont souvent associées à un neurofibrome plexiforme orbitaire ; elles peuvent entraîner exophtalmie ou énoptalmie ; elles sont rares (moins de 1 % des malades) mais très évocatrices de NF1.

La dysplasie vertébrale la plus caractéristique est l'accentuation de la concavité postérieure (aspect en feston ou *scalloping*) du corps vertébral. Ces dysplasies sont souvent associées à une scoliose ou cyphoscoliose majeure nécessitant une chirurgie ; elles peuvent être associées à des méningocèles ou à des neurofibromes paravertébraux.

IV° Complications de la NF1:

Dans les grandes séries de la littérature, les complications les plus fréquentes associées à la NF1 sont des neurofibromes plexiformes et des difficultés d'apprentissage dans 30 à 40 % des cas. Les autres complications comme les pseudarthroses, les scolioses nécessitant une chirurgie, l'hydrocéphalie, les phéochromocytomes, les tumeurs carcinoïdes, les gliomes des voies optiques agressifs, les

glioblastomes cérébraux (astrocytomes de haut grade de malignité) et les neurofibromes internes nodulaires compressifs, sont rares, environ 3 % des cas. Les tumeurs malignes des gaines nerveuses constituent la complication majeure à partir de l'adolescence par sa gravité ; la dégénérescence ne survient jamais à partir de neurofibromes cutanés mais à partir des neurofibromes nodulaires périphériques ou plexiformes, le risque serait d'environ 15 % au cours d'une vie de malade atteint de NF1. L'association NF1, xanthogranulome juvénile et leucémie myélomonocytaire est exceptionnelle. Des complications vasculaires, des anévrysmes et des sténoses de l'aorte, des artères rénales et des artères mésentériques principalement, surviennent rarement.

V° Prise en charge de la NF1 :

Outre le traitement des manifestations cutanées de la NF1 qui constitue la demande prioritaire des malades adultes du fait de leur impact en termes de qualité de vie, un suivi est nécessaire pour la détection précoce des complications. La NF1 est, en effet, une maladie à *évolution imprévisible* tout au long de la vie. Quinze pour cent des malades souffrent d'une NF1 grave. *Le suivi doit être essentiellement clinique*, les examens effectués à titre systématique étant peu rentables pour le malade. L'examen clinique peut facilement identifier des complications comme une scoliose ou une pseudarthrose, ou comme l'hypertension artérielle liée à une sténose de l'artère rénale ou à un phéochromocytome. Les examens complémentaires ne sont à effectuer que sur des arguments cliniques. La seule exception controversée est peut-être *l'imagerie systématique par résonance magnétique nucléaire des voies optiques*, en particulier chez les enfants de moins de 6 ans pour détecter et suivre un gliome des voies optiques évolutif. Compte tenu de la diversité des atteintes liées à la NF1, la prise en charge multidisciplinaire offre un avantage certain. Une attention particulière doit être portée aux malades ayant des neurofibromes nodulaires multiples en grappes. La présence de ces neurofibromes est corrélée à la masse tumorale interne et à la transformation maligne ; il s'agit donc d'un phénotype à risque élevé de complication.

Il n'existe actuellement pas de traitement spécifique de la NF1 ; le conseil génétique est donc un élément important. *Il n'est pas possible d'évaluer la gravité future d'une NF1* : les variations intrafamiliales sont la règle. Le diagnostic anténatal n'est possible que si la mutation peut être identifiée c'est-à-dire essentiellement dans les formes familiales. Après conseil génétique, la démarche de diagnostic anténatal est rare.

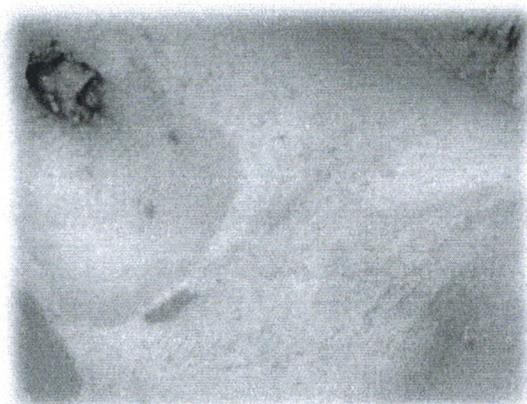
Les techniques chirurgicales (chirurgie plastique et reconstructrice, laser CO2, etc.) demeurent le traitement quasi exclusif des manifestations cutanées de la neurofibromatose¹. L'exérèse chirurgicale des neurofibromes cutanés et plexiformes ne s'accompagne pas d'un risque accru de cancérisation ou de poussée évolutive de la maladie. Le kétotifène (*Zaditen*) semble avoir un effet sur le prurit lié aux neurofibromes cutanés. L'augmentation d'un neurofibrome nodulaire ou plexiforme ou l'apparition de douleurs doivent faire suspecter une tumeur maligne des gaines nerveuses : la biopsie chirurgicale de la masse suspecte doit être systématique. La chirurgie plastique des neurofibromes plexiformes est complexe, souvent accompagnée de complications hémorragiques.

VI° Conseil génétique au cours de la NF1:

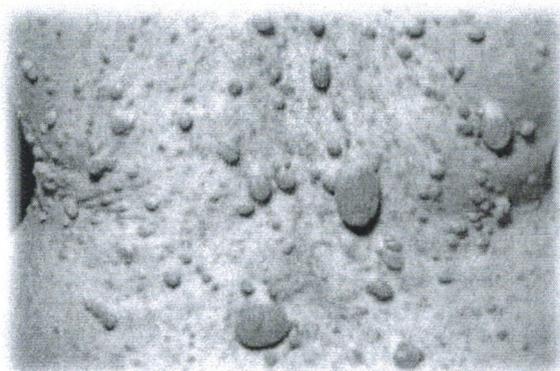
La NF1 se caractérise par sa grande variabilité phénotypique interet intrafamiliale. Le risque de transmission à la descendance est de 50 % mais la gravité du phénotype transmis est imprévisible.

Le diagnostic moléculaire permet d'identifier maintenant environ 90 % des mutations. Les couples ayant un projet parental et informés de ce risque choisissent de plus en plus l'option du diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

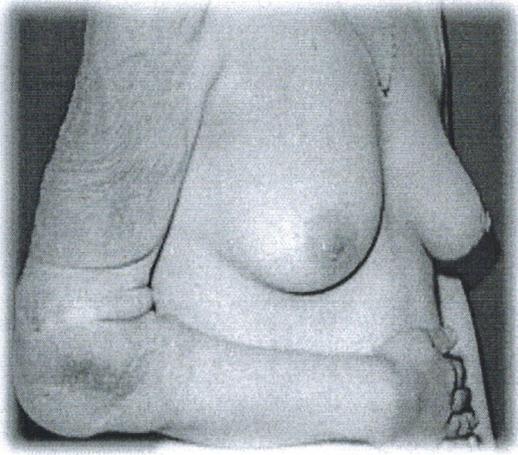
VII° ICONOGRAPHIE:



Neurofibromatose : taches café au lait et pseudo-éphélides



neurofibromes dermiques.



Neurofibrome
plexiforme chéalo-dermique du
bras (tumeur royale)

VIII° BIBLIOGRAPHIE:

- [1] Huson S.M., éd., The neurofibromatoses : a pathogenetic and clinical overview. 1st ed., Chapman & Hall, London, 1994.
- [2] Riccardi V.M., éd., Neurofibromatosis : phenotype, natural history, and pathogenesis. 2nd ed., Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1992.
- [3] Zeller J. et coll., Ann. Dermatol. Vénérolog., 1992, 119, 405.
- [4] Lazaro C. et coll., N. Engl. J. Med., 1994, 331, 1403.
- [5] Gutmann D.H. et coll., JAMA, 1997, 278, 51.
- [6] Leroy-Viard K. et coll., Arch. Dermatol., 2001, 137, 908.
- [7] Wolkenstein P. et coll., Arch. Dermatol., 2001, 137, 1421.
- [8] Pinson S. et coll., Ann. Dermatol. Vénérolog., 2001, 128, 567.
- [9] Tucker T. et coll., Neurology, 2005, 65, 205.
- [10] Brems H. et coll., Nat. Genet., 2007, 39, 1120.
- [11] Wolkenstein P. et coll., Dermatology, 1997, 195, 228.

11-XERODERMA PIGMENTOSUM

Xeroderma pigmentosum

I°Caractéristiques de la maladie:

Il s'agit d'une affection autosomique récessive rare caractérisée par une sensibilité extrême aux rayons ultraviolets (UV) du soleil (coup de soleil grave avec cloques, un érythème persistant sur exposition minime au soleil, marquée de rousseur comme la pigmentation du visage avant l'âge de deux ans), une atteinte oculaire (photophobie, kératite, une atrophie de la peau des paupières), et un risque fortement accru de tumeurs cutanées (carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde, mélanome).

Environ 25% des individus concernés ont des manifestations neurologiques (microcéphalie acquise, diminution ou absence des réflexes d'étirement des tendons profonds, une surdité de perception progressive, et un troubles cognitifs). Les causes les plus fréquentes de décès sont le cancer de peau, la dégénérescence neurologique, et le cancer interne.

L'âge médian au moment du décès chez les personnes atteintes XP avec la neurodégénérescence (29 ans) a été trouvé à être plus jeunes que chez les personnes atteintes XP sans neurodégénérescence (37ans). [1].

II°Epidémiologie :

Elle varie de 1 à 4 cas pour 1 000 000 en Europe et aux Etats-Unis à 1 cas pour 100 000 au Japon, dans les pays du Maghreb ou au Moyen-Orient.

Le XP affecte aussi bien les garçons que les filles, et touche toutes les populations avec une fréquence variable.

III°Pathogénie:

Le XP est une maladie génétique héréditaire qui se traduit par une sensibilité extrême à la lumière du soleil, et plus particulièrement aux rayons ultraviolets (UV). Les UV (comprenant les UVA et les UVB) sont des rayons invisibles émis par le soleil (et par certaines lumières artificielles), qui ne chauffent pas mais sont nocifs pour la peau à forte dose.

A court terme, ils provoquent des brûlures de la peau et des yeux, et à long terme, ils sont responsables du vieillissement prématuré de la peau en cas d'expositions trop intenses au soleil, et de l'apparition de cancers cutanés. En fait, les UV endommagent l'ADN des cellules exposées et provoquent l'altération (mutation) de certains gènes.

Dans les cellules normales, l'élimination des gènes endommagés est assurée par un système de réparation de l'ADN. Chez les personnes atteintes de XP, ce processus de réparation de l'ADN fonctionne mal, car les gènes qui le contrôlent sont porteurs d'une erreur (mutation) transmise de manière héréditaire.

Par conséquent, les dégâts causés par l'ADN non réparé s'accumulent et entraînent des modifications des cellules qui deviennent rapidement cancéreuses.

En fait, le XP constitue un groupe de maladies, puisqu'on a dénombré en tout 8 gènes différents (situés sur des chromosomes différents) qui, lorsqu'ils sont mutés, entraînent un XP.

Il existe 7 groupes de XP classique (de A à G, voir tableau 1) et un pour le XP variant (survenant à l'âge adulte). Il est souvent difficile de distinguer les différents types juste en se basant sur les symptômes, mais il existe tout de même quelques différences en fonction du gène muté (notamment au niveau de la sévérité des symptômes et de l'âge d'apparition).

Le type C, dit « classique », est le plus fréquent en France.[2]

Tableau 3

Type	Fréquence	Signes cutanés	Clinique	Gène	Chromosome	M.I.M
A	25 %	Oui	Signes neurologiques	XPA	9q22.3	278700 [2]
B	Rare	Pas obligatoire	Syndrome de Cockayne	ERCC3	2q21	133510 [2]
C	25 %	Oui	Troubles des ongles et des cheveux	XPC	3p25	278720 [2]
D	15 %	Pas obligatoire	Troubles des ongles et des cheveux-Syndrome de Cockayne-Syndrome de Pena-Shokeir-Signes neurologiques	ERCC2	19q13.2-q13.3	278730 [2]
E	Rare	Oui	Pas de signes neurologiques	DDB2	11p12-p11	278740 [2]
F	6 %	Oui	Pas de signes neurologiques	ERCC4	16p13.3-p13.13	278760 [2]
G	6 %	Oui	Syndrome de Cockayne	ERCC5	13q33	278780 [2]
Variant	21 %	Oui	Pas de signes neurologiques	POLH	6p21.1-p12	200150 [2]

IV° Les aspects génétiques:

IV-1° les risques de transmission:

Le Xerodermapigmentosum (XP) est transmise selon le **mode autosomique récessif** par les parents à leurs enfants, ce qui signifie que les personnes atteintes sont porteuses du gène défectueux (muté) en deux exemplaires (l'un transmis par le père, l'autre par la mère). Les parents, eux, ne sont pas malades puisqu'ils ne portent qu'un exemplaire du gène muté (figure 2).

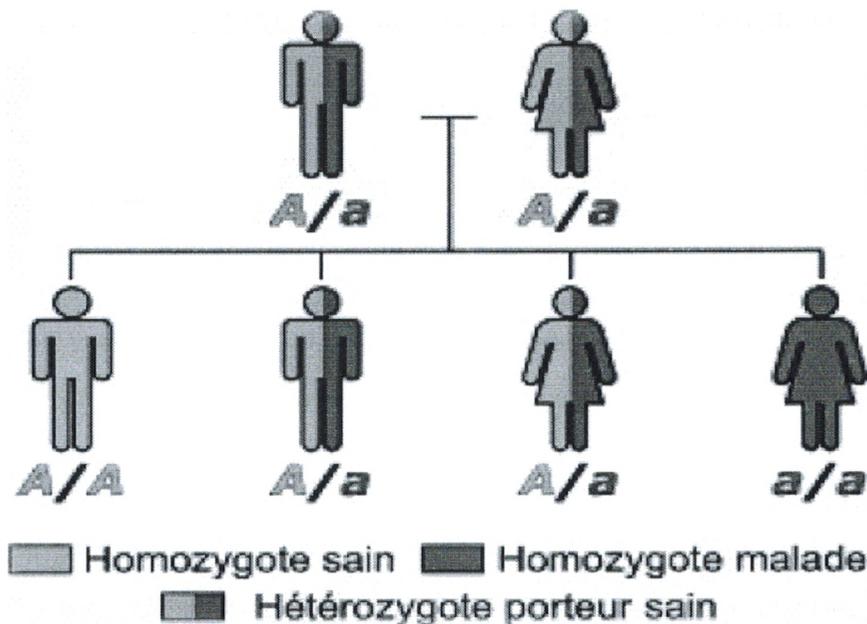


figure 2

Pour un couple ayant déjà donné naissance à un enfant malade, la probabilité d'avoir un autre enfant atteint de XP est de 1/4 à chaque grossesse. Il est donc fortement conseillé de consulter un spécialiste dans un centre de génétique médicale.

IV-2° diagnostic prénatal:

Si le couple a déjà eu un enfant atteint de XP (et que les mutations précises ont été identifiées), il est, en principe, possible de réaliser un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures.

Le but du diagnostic prénatal est de déterminer, au cours de la grossesse, si l'enfant à naître est atteint ou non de la maladie, et d'avoir éventuellement recours à une interruption médicale de grossesse (IMG) en cas de résultat positif et si le couple le souhaite.

Une consultation de conseil génétique répondra aux questions des parents, de l'enfant atteint et des apparentés à propos du risque de transmission dans la famille. Elle est indispensable avant toute discussion de diagnostic anténatal.

IV-3° Dépistage de l'entourage:

Lorsqu'un diagnostic de XP a été porté chez un patient, l'entourage familial doit être examiné par un dermatologue afin de rechercher les symptômes évocateurs de la pathologie. Ce dépistage systématique doit concerner au moins les frères et sœurs, mais peut être étendu à d'autres membres selon les liens de parenté et les possibilités de plusieurs boucles de consanguinité. La réalisation d'un arbre généalogique est indispensable à cette démarche.

IV° Diagnostic clinique:

Le diagnostic de xeroderma pigmentosum (XP) est posé cliniquement. Trois grands domaines sont concernés:

1) Peau: Dans une étude à long terme de 106 personnes avec XP examinées au NIH de 1971 à 2009, Bradford et al [2011] a signalé que le diagnostic peut souvent être fait dans les premières années de vie.

Environ 60% des enfants concernés ont démontré sensibilité aiguë (coup de soleil grave avec cloques ou érythème persistant sur l'exposition au soleil minime).

Les autres enfants touchés ne brûlent pas facilement, mais au point marqué de rousseur comme la pigmentation.

Ces taches de rousseur inhabituelles (lentigos), lorsqu'ils sont présents sur la face avant l'âge de deux ans, sont typiques de XP et rarement vus chez les enfants qui ont un système enzymatique de réparation d'ADN normal.

2) yeux: les anomalies ophtalmologiques sont généralement limitées à la partie antérieure, exposée aux UV, des yeux (la chambre antérieure de l'œil): conjonctive, de la cornée et les paupières [Dollfus et al 2003].[3]

- La photophobie est souvent présente et peut être associée à une atteinte conjonctivale importante.
- Une kératite sévère (due à l'exposition aux UV continue de l'œil) peut entraîner une opacification de la cornée.
- Les paupières développent une pigmentation accrue avec perte de cils, Atrophie de la peau des paupières dans ectropion, entropion, ou dans les cas graves, la perte complète de la paupière.

3) Système nerveux: Bradford et al [2011] a rapporté que 25% des personnes concernés avaient des caractéristiques progressistes de manifestations neurologiques qui s'aggravent lentement et peut se manifester plus tard que les changements de la peau [Rapin et al 2000 , Kraemer et al 2007]. Il s'agit notamment de:

- ✓ Diminution ou absence des réflexes d'étirement des tendons profonds. L'EMG et la vitesse de conduction nerveuse peut montrer une neuropathie axonale (ou mixte).
- ✓ Une perte auditive neurosensorielle Progressive ; l'Audiométrie peut révéler tôt cette perte auditive.
- ✓ Microcéphalie acquise: TDM et IRM cérébrale peut montrer une dilatation des ventricules avec amincissement du cortex et l'épaississement des os du crâne.
- ✓ Des troubles cognitifs Progressive.

4) Cancer: Bradford et al [2011] [4] ont trouvé que les individus atteints de XP et qui ont moins de 20 ans présentaient un risque accru de cancers suivants:

- ❖ *Cancer de la peau autre que le mélanome (carcinomes basocellulaire et squameux) à des sites exposés au UV:* un risque de 10.000 fois plus élevé a été associé à un âge médian de survenue de neuf ans ; près de 60 ans plus tôt que dans la population générale américaine.
- ❖ *Le mélanome cutané:* un risque de 2000 fois plus élevé a été associé à un âge médian de survenue de 22 ans, plus de 30 ans plus tôt que dans la population générale américaine.

Généralement le diagnostic est évoqué dans la petite enfance, à l'âge de 1 ou 2 ans, Il est confirmé par une analyse permettant de quantifier le taux de

réparation de l'ADN à partir de cellules situées dans la peau en profondeur (fibroblastes).

Elles sont obtenues par biopsie (prélèvement d'un petit échantillon de peau), Plus tôt la maladie est diagnostiquée, plus tôt peuvent être mises en place des mesures de prévention (protection vis-à-vis des rayons UV, dépistage précoce des tumeurs).



FIG01: Enfant de 8 ans atteinte de X.P au Guatemala



FIG02: XP CHEZ UN ENFANT.



Fig03: XP dans sa forme sévère.

V° Diagnostic différentiel:[5]

1. **Bloom Syndrome (érythème télangiectasique congénitale)**:Le syndrome de Bloom (érythème télangiectasique congénitale) est une affection autosomique récessive rare caractérisée par des télangiectasies et retard de croissance photosensibilité, de début prénatal, des degrés variables de déficit immunitaire, et une susceptibilité accrue aux tumeurs de nombreux sites et de types.
2. **Syndrome de Cockayne**:Le syndrome de Cockayne (CS) couvre un spectre qui inclut le syndrome de **Cockayne type 1**, la forme classique, le syndrome de **Cockayne type 2**, une forme plus sévère avec des symptômes présents à la naissance (c.-à-d le syndromecerebrooculofacial-squelettique [CSE], syndrome de Pena-Shokeir de type 2); le syndrome de **Cockayne type 3**, une forme atténuée, et **xeroderma pigmentaire-syndrome de Cockayne (CS-XP)**. L'objet de cet article est limitée à Cockayne syndrome de types 1 et 2, également appelés types de syndrome de *Cockayne A et B*, respectivement.

Le syndrome de Cockayne type 1 (CKN1; ligne Hérité mendélienne chez l'homme [OMIM] Numéro 216400) et le syndrome de Cockayne type 2 (CSB, le numéro OMIM 133540) sont des maladies autosomiques récessives rares qui se caractérisent par le retard de croissance, le vieillissement prématuré et la dégénérescence rétinienne pigmentaire.

Le syndrome de Cockayne type 1 se présente à la naissance, alors que le type syndrome de Cockayne 2 apparaît pendant la petite enfance.

3. Éphélides (taches de rousseur):

Éphélides (taches de rousseur) sont des macules tannées trouvés sur la peau.Éphélides sont généralement multiples en nombre. Bien que les éphélides sont majoritairement bénignes, elles peuvent être observés en association avec une maladie systémique. Les Ephélides sont associés à la peau claire et les cheveux roux ou blonds. Contrairement aux lentigos solaires, éphélides ne sont pas fortement lié à l'âge (image ci-dessous).



4. **Maladie de Hartnup:**

Maladie de Hartnup est une maladie autosomique récessive causée par des troubles de neutre (c.-à-monoaminomonocarboxylique) ,le transport des acides aminés dans la membrane de bordure en brosse apicale de l'intestin grêle et le tubule proximal du rein. Les patients présentent des éruptions cutanées pellagralike, ataxie cérébelleuse, et aminoacidurie brut.La consanguinité est fréquente.

5. **Hydroavacciniforme(H.V):**est une maladie rare, c'est une photodermatose chroniques d'origine inconnue survenant dans l'enfance.La plupart des cas remettre spontanément fin de l'adolescence.

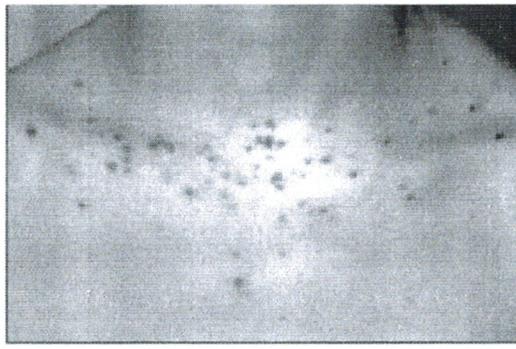


FIG: H.V

6. **Syndrome de LEOPARD:**est un trouble complexe dysmorphogénétique avec pénétrance et expressivité variable, se caractérise par une Lentiginose multiples , Anomalies de la conduction de

l'électrocardiogramme, Hypertélorisme, Sténose pulmonaire, Anomalies des organes génitaux, Retard de croissance et Surdité.

7. Lupus érythémateux aigu.

8. Syndrome de Rothmund-Thomson.

9. Syndrome de Werner.

10. Acanthosis nigricans.

VI TRAITEMENT:

VI-1 Objectifs:

1. Prévenir et / ou contrôler précocement les complications Dermatologiques, et leurs conséquences.
2. Traiter les complications.
3. Assurer une éducation thérapeutique pour le patient et/ou la famille.
4. Assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille.

VI-2 La photoprotection:

- La photoprotection est la première mesure à instaurer afin de prévenir les lésions précancéreuses et cancéreuses.
- La photoprotection horaire consiste à être particulièrement prudent lors des sorties des patients entre 8 et 18 heures, surtout pendant la période estivale.

Cette photoprotection doit être optimale, comportant une photoprotection vestimentaire et des lieux de vie (habitat, voiture,  cole, travail, etc.) et de soins, complétée par des produits topiques de protection solaire.

-  viction des sources lumineuses artificielles émettant des UV comme les néons ordinaires ou les halogènes. Le contrôle de ces émissions à l'aide d'un dosimètre (recalibré une fois par an) est nécessaire.
- La pose de filtres anti-UV sur les vitres des véhicules, sur les fenêtres des habitations et des salles de classe dans les écoles est indispensable (  remplacer tous les 10 ans). Ces filtres doivent exister dans toutes les salles de consultation et d'hospitalisation où ces patients sont pris en charge.
- Photoprotection vestimentaire : le port de vêtements longs, couvrant toutes les parties du corps, de gants, de chaussures fermées, de chapeaux à bords larges et de lunettes de soleil avec des verres détaillée suffisante filtrant les UV avec des montures latérales larges est indispensable.

- La prise de vitamine D peut être conseillée en particulier chez l'enfant.
- Photoprotection par produits topiques de protection solaire : le choix portera sur des produits présentant un indice de photoprotection de 50 ou supérieur (classés 50+, c'est-à-dire de très haute protection selon la recommandation 2006/647/CE de la Commission des Communautés européennes du 22 septembre 2006 relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité). L'application devra être renouvelée toutes les deux heures. Le produit doit être appliqué à la dose recommandée (2 mg / cm²), ce qui représente environ 50 ml pour recouvrir les zones exposées (visage et mains) pour une journée.
- Dans l'attente d'un équipement de l'environnement par filtre anti-UVaux fenêtres d'efficacité contrôlée ou en cas de doute de protectionsuffisante, l'application d'un photoprotecteur externe devra êtrepratiquée.

VI-3 Autres traitements préventifs:

Les rétinoïdes oraux ne sont plus prescrits en pratique en France (avis du groupe de travail), du fait des posologies nécessaires élevées mais mal tolérées (2 mg/kg/j), et des phénomènes de rebond à l'arrêt avec développement de tumeur.

VI-4Suivi:

Il s'effectue par le Centre spécialisé à un rythme fonction de la nature et de la sévérité de l'atteinte, et de la thérapeutique suivie.

VII° BIBLIOGRAPHIE:

[1]GeneReviews:Kenneth H Kraemer, MD et John J DiGiovanna, MD. PMID: 20301571.

[2] www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/XerodermaPigmentosum-FRfrPub3253v01.pdf | Juin 2008

[3]Dollfus et coll. Ocular manifestations in the inherited DNA repair disorders. *SurvOphthalmol.* 2003 Jan-Feb;48(1):107-22.

[4] Bradford et coll. CANCER AND NEUROLOGIC DEGENERATION IN XERODERMA PIGMENTOSUM. *J Med Genet.* 2011 March; 48(3): 168–176.

[5] A HafeezDiwan, MD, PhD Associate Professor, Department of Pathology, University of Texas MD Anderson Cancer Center A HafeezDiwan, MD, PhD is a

member of the following medical societies: College of American Pathologists
and Southern Medical Association.

12-PHACOMATOSES

Les Phacomatosepigmentovasculaires

I° GENERALITE⁹:

L'Âge d'apparition à la naissance, mais souvent complet après quelques années de vie.¹⁰

Les phacomatosepigmentovasculaires sont caractérisées par la survenue simultanée de naevus télangiectasiques et pigmentaires.

La proximité topographique de ces Naevus traduit une étiologie commune et les a fait classer dans les naevus jumeaux ou *twinnævi* ou didymose avec la phacomatose pigmentokératosique.

Les phacomatosepigmentovasculaires résulteraient de phénomènes de recombinaison lors de l'embryogenèse, ce qui bouleverse le concept classique de dysembryoplasie de l'extrémité céphalique de la crête neurale.

À l'extrémité céphalique, la crête neurale donne naissance à des structures classiquement considérées comme d'origine mésodermique: squelette facial, vaisseaux de la face, odontoblastes voire une partie du mésenchyme céphalique.

Les phacomatosepigmentovasculaires qui associent angiomes plans et troubles pigmentaires résulteraient d'une dysembryoplasie de l'extrémité céphalique de la crête neurale.

II° Les Phacomatosepigmentovasculaires simples:

Les phacomatosepigmentovasculaires simples associent le plus souvent de manière non systématisée une mélanose dermique donnant une pigmentation bleutée, naevus de Ota de situation oculocutanée ou naevus de Ito de situation thoracoscapulaire, des taches café au lait, un naevus spilus, un naevus pigmentaire, un hamartome verruqueux et un angiome plan.

Pour certains, seules les associations suivantes existent : la

phacomatose cesioflammea

(cesio = bleu gris), qui associe une mélanocytose dermique et une malformation capillaire rouge foncée, la phacomatose pilovasculaire ou

⁹Happle R., Eur. J. Dermatol., 2005, 15, 231.

¹⁰Van Gysel D, Oranje AP, Stroink H, Simonsz HJ. Phacomatose pigmentovasculaire. *Pediatr Dermatol* 1996; 13:33-5.

spilorosea, qui associe un naevus pilus et un naevus télangiectasique pâle (naevus roseus) et la phacomatose cecisio marmorata qui associe une mélanocytose dermique et une ecchymose marmorata [8].

III° Phacomatoses pigmentovasculaires complexes:

Ces phacomatoses complexes peuvent associer aux manifestations cutanées une atteinte oculaire et/ou cérébrale.

Elles regroupent surtout le syndrome de *Sturge-Weber-Krabbe* et le syndrome de *Klippel-Trenaunay*.

Les phacomatoses pigmentovasculaires sont l'association d'angiomes plans et de lésions pigmentées (taches mongoliennes ectopiques, naevus de Ota, Ito, naevus pilus, etc.) et, parfois, de manifestations neurologiques, d'hypertrophie d'un membre, voire de polyposse colique.

1) le syndrome de Sturge-Weber-Krabbe:

S'associe dans 10 % des cas environ à des anomalies oculaires (buphtalmie, glaucome) et

neurologiques (comitialité) en rapport avec une malformation vasculaire profonde, choroïdienne et de la leptoméninge, homolatérale à l'angiome cutané. Les calcifications, l'angiome pial et l'hémiatrophie cérébrale sont facilement mis en évidence à l'examen précocement, grâce à l'IRM avec injection de gadolinium.

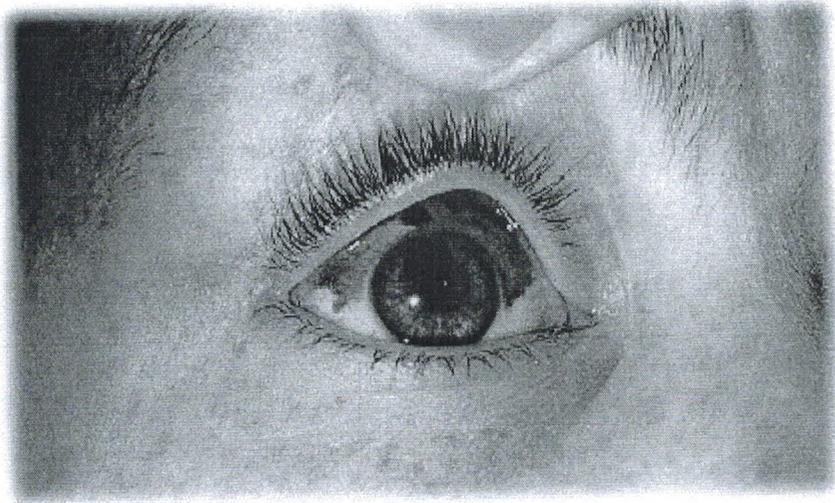
Le traitement prophylactique des crises d'épilepsie réduit significativement le retard mental mais pas le risque de déficit moteur¹¹. Les indications neurochirurgicales ont été réévaluées et restent conseillées en cas d'épilepsie non contrôlée par le traitement médical.

2) le syndrome de Klippel-Trenaunay:

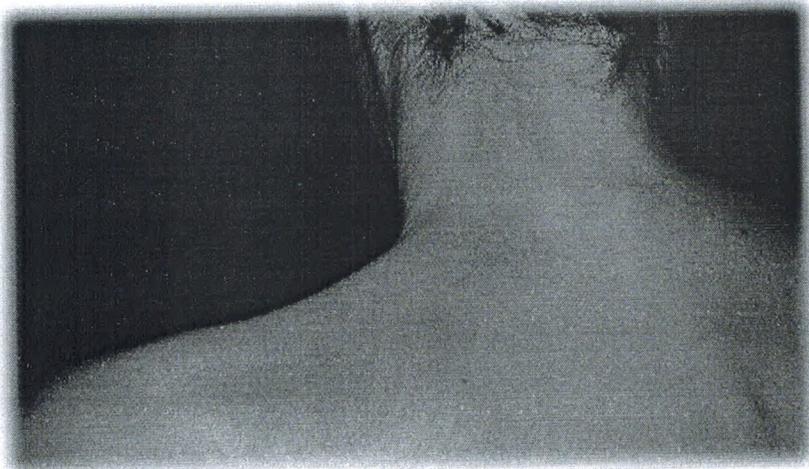
Est un syndrome qui se caractérise par l'association d'une hypertrophie des tissus osseux et mous, d'angiomes cutanés et de veines variqueuses.

IV° ICONOGRAPHIE:

¹¹Ville D., *Seizure*, 2002, 11, 1945.



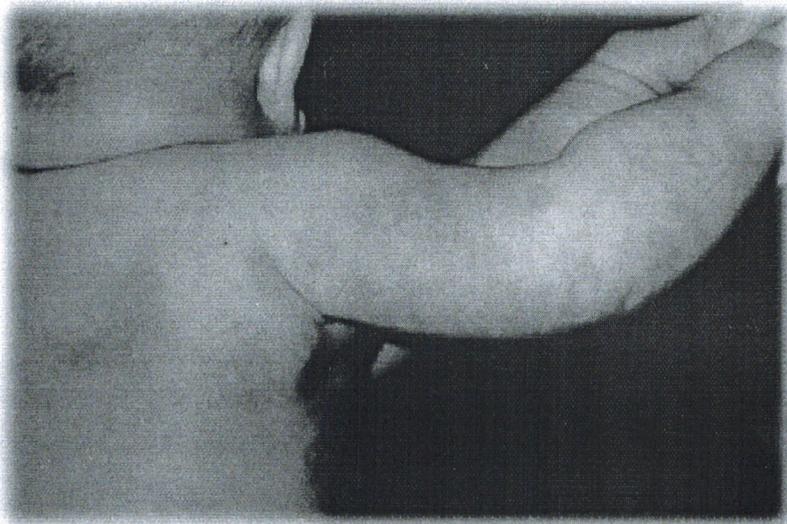
Naevus de Ota



Naevus de Ito



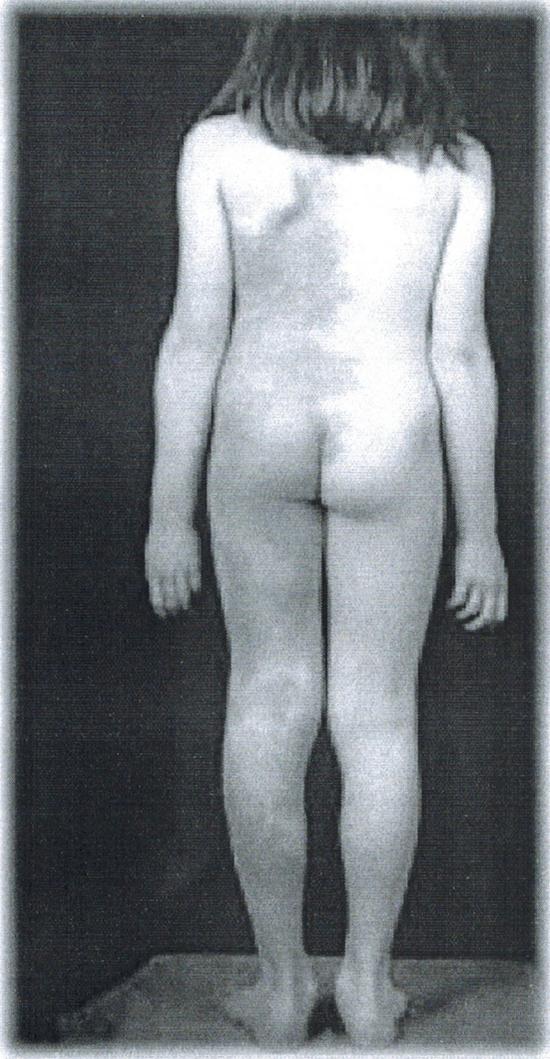
Naevus spilus



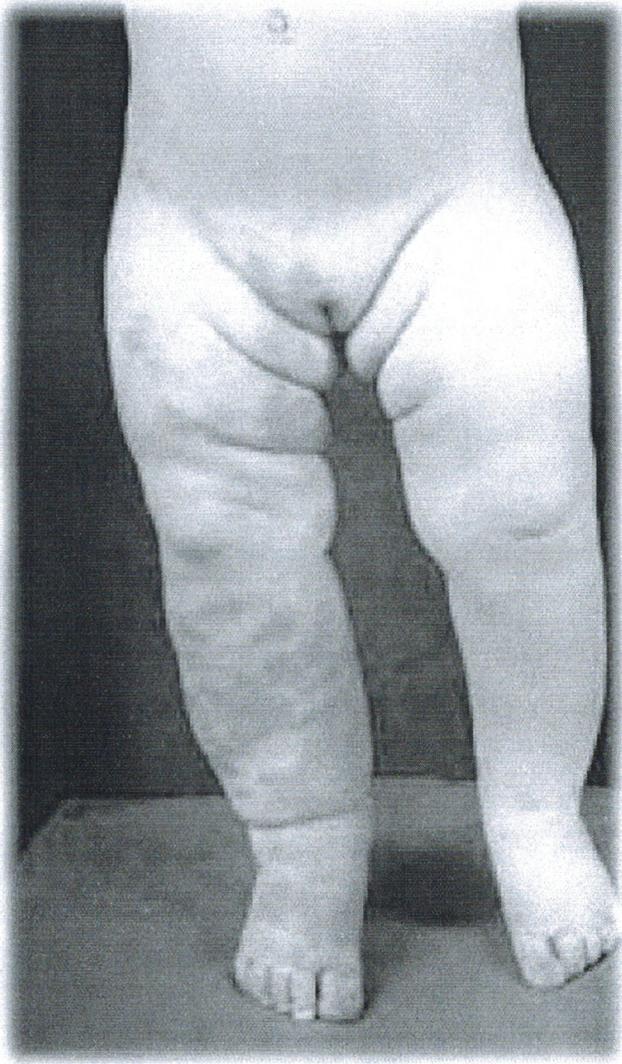
Cutis marmorata
Telangiectatica
congénitale



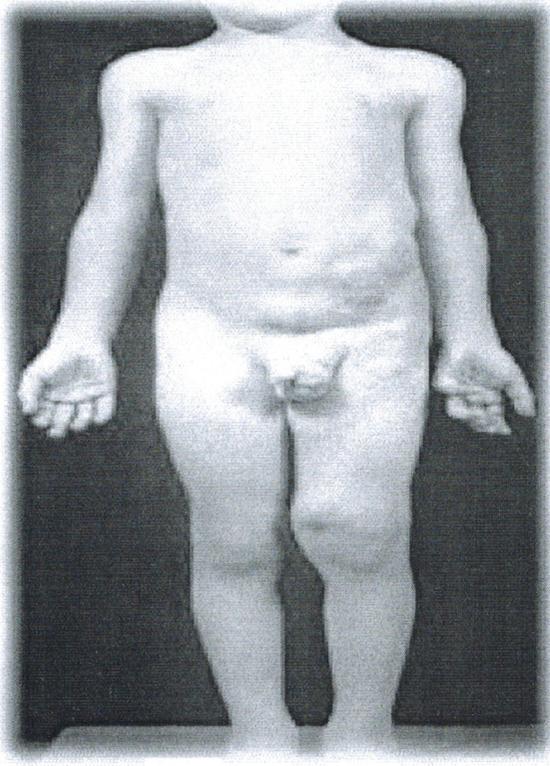
Syndrome de Sturge-
Weber-Krabbe



01



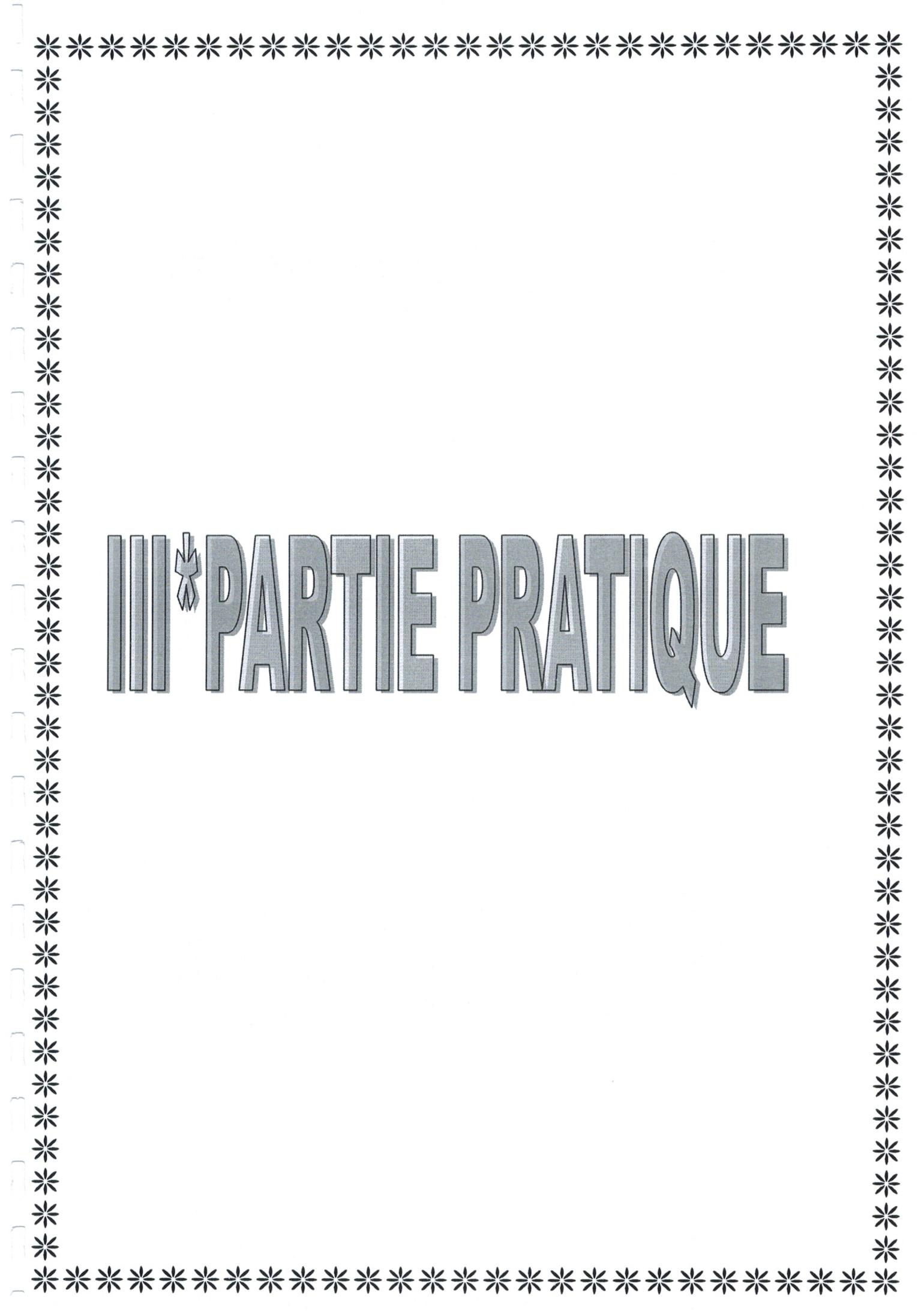
02



03

Fig(01,02,03):

Syndrome de Klippel-Trenaunay

A decorative border of small, black, eight-pointed asterisks surrounds the entire page, forming a rectangular frame.

III * PARTIE PRATIQUE

1* Maladie de darier :

nombre de cas	1
région géographique	ghazaouet
notion de consanguinité	non
cas similaire dans la famille	non
age de survenu	15 ans

Il s'agit du patient S.M agé de 35 ans sans profession célibataire originaire et demeurant à ghazaouat ;hospitalisé au niveau du service de dermatologie pour des lésions en nappes papulo-kératosique disséminées au niveau du visage, le tronc et les membres évoluant depuis 20 ans

Antécédants :

*personnels :

- tuberculose pulmonaire en avril 2009 traité pendant 6 mois
- deux épisodes de syndrome dépressif en 1999 et 2007

*familiaux :

- tuberculose pulmonaire chez le père et le frère
- pas de cas similaire dans la famille

Pas de cicatrice BCG

Histoire de la maladie :

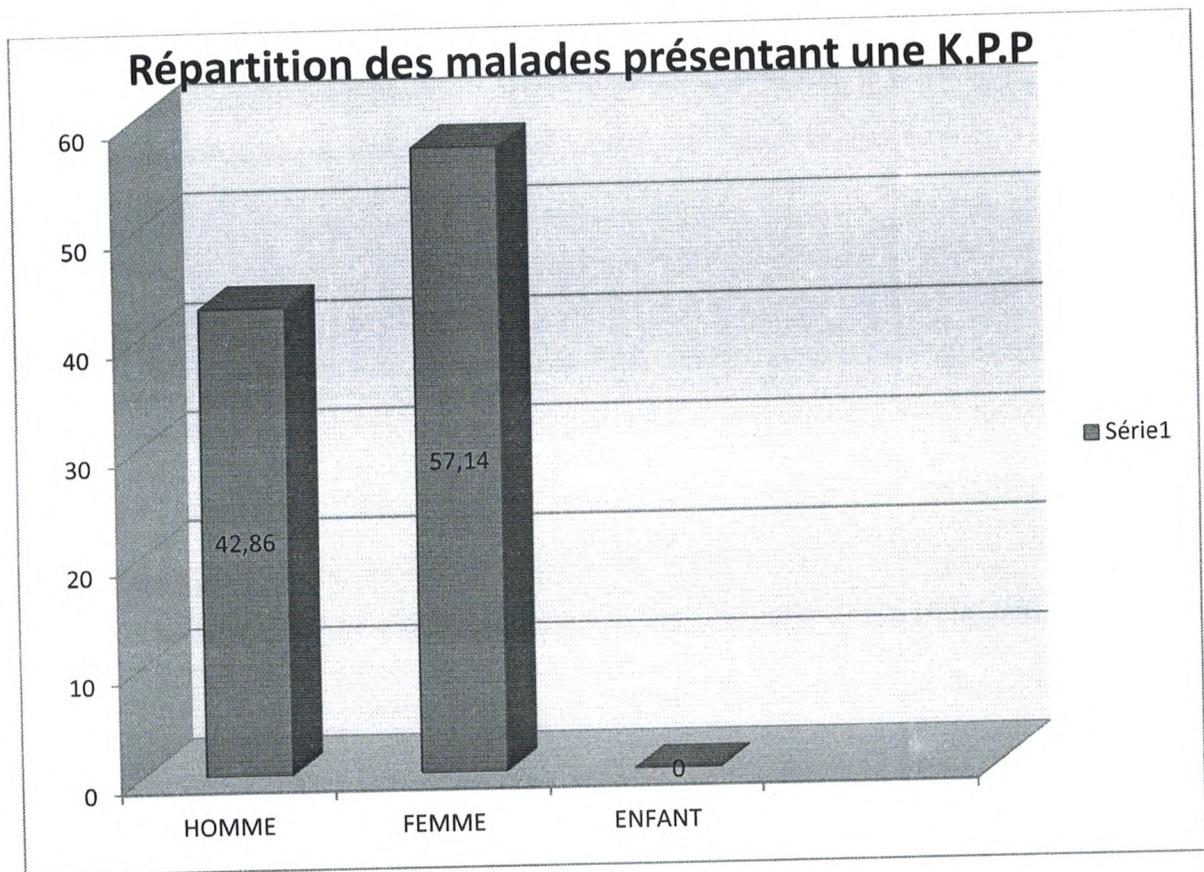
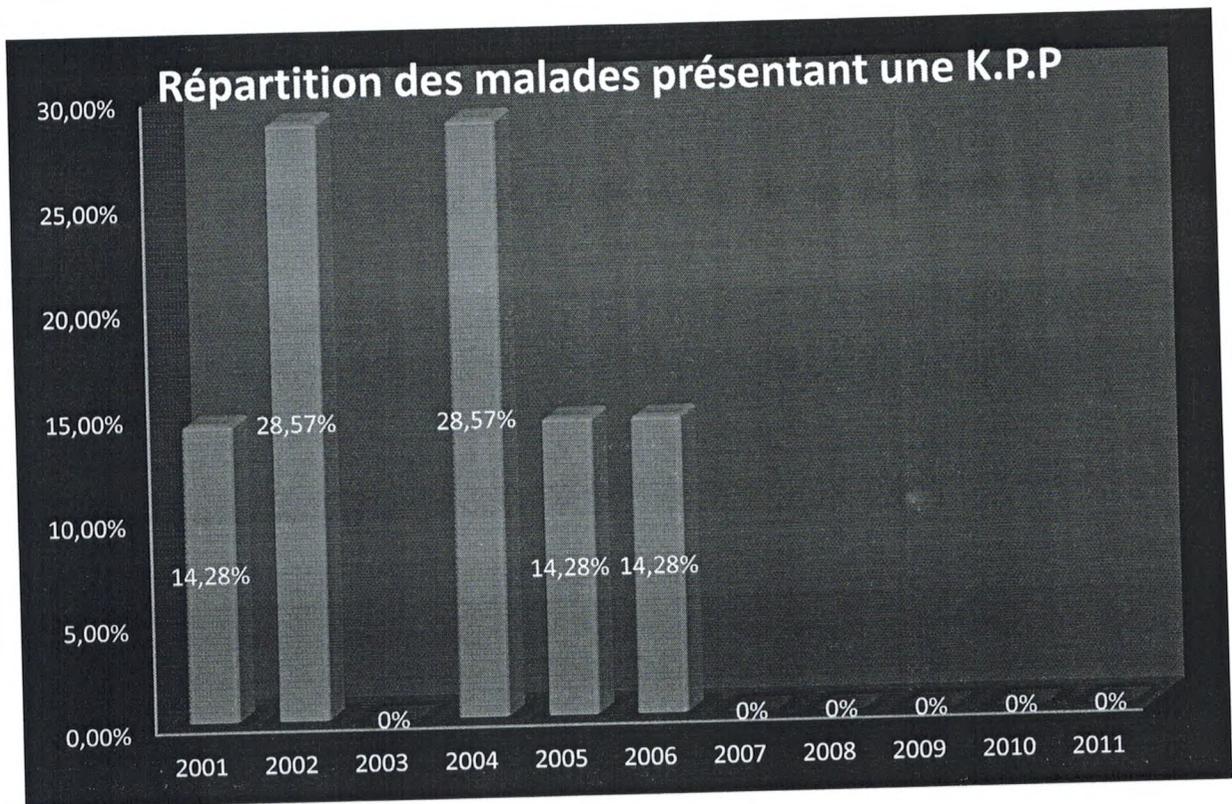
Le début de la maladie remonte à 20 ans par l'apparition des lésions papulo-kératosique au niveau du front ramenant le patient à consulter à titre externe d'où un traitement antiseptique a été prescrit

2* KPP:

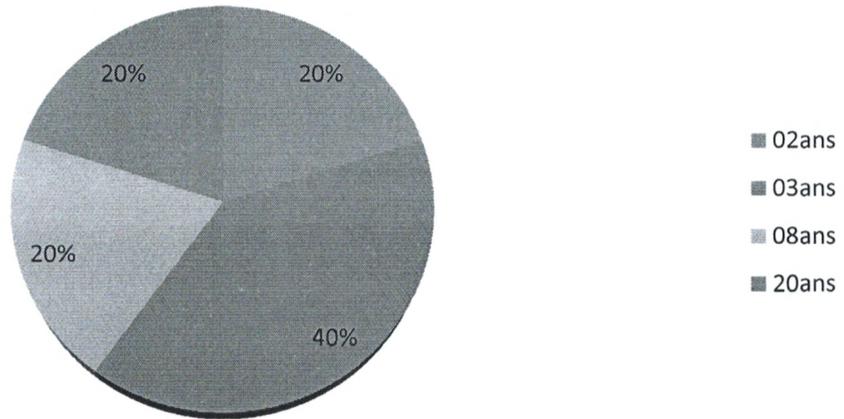
	HOMME	FEMME	ENFANT(01-12ans)	TOTAL	%AN
2001	1	0	0	1	14,28%
2002	2	0	0	2	28,57%
2003	0	0	0	0	0%
2004	0	2	0	2	28,57%
2005	0	1	0	1	14,28%
2006	0	1	0	1	14,28%
2007	0	0	0	0	0%
2008	0	0	0	0	0%
2009	0	0	0	0	0%
2010	0	0	0	0	0%
2011	0	0	0	0	0%
TOTAL	3	4	0	7	100,00%
%SEXE-AGE	42,86	57,14	0		100%

AGE DE SURVENUE	02ans	03ans	08ans	20ans
NOMBRE DES CAS	1	2	1	1

REGION	Beni-ouarsous	Abou-tachfine	Tlemcen	Maghnia	sebdou
NOMBRE DES CAS	1	1	1	1	2

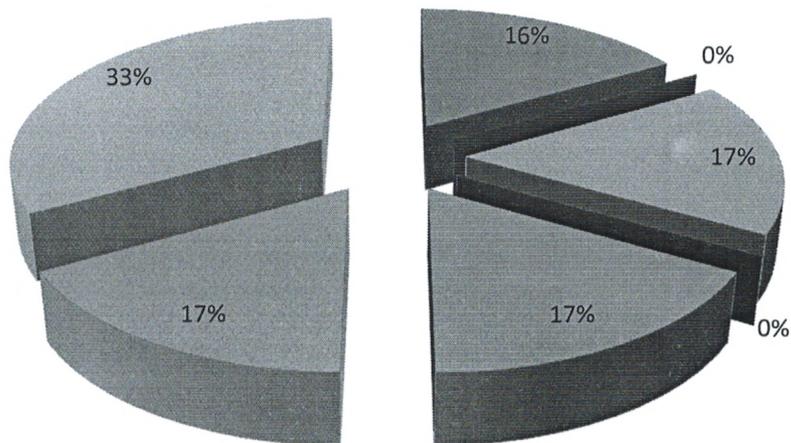


Répartition des malades présentant une X.P selon l'age de survenue



Répartition des malades présentant une X.P selon les regions

■ Beni Ouarsous ■ ABOU TACHFINE ■ TLEMCEN ■ MAGHNIA ■ SEBDOU

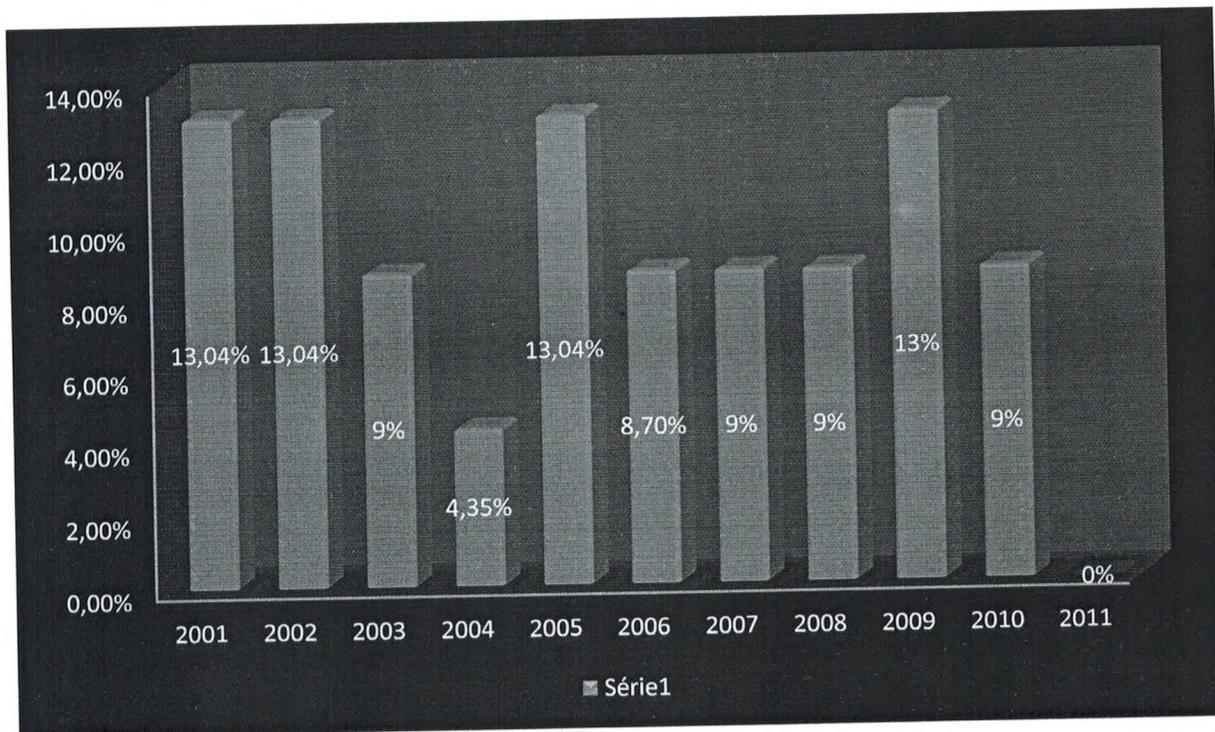


3* Ichtyoses :

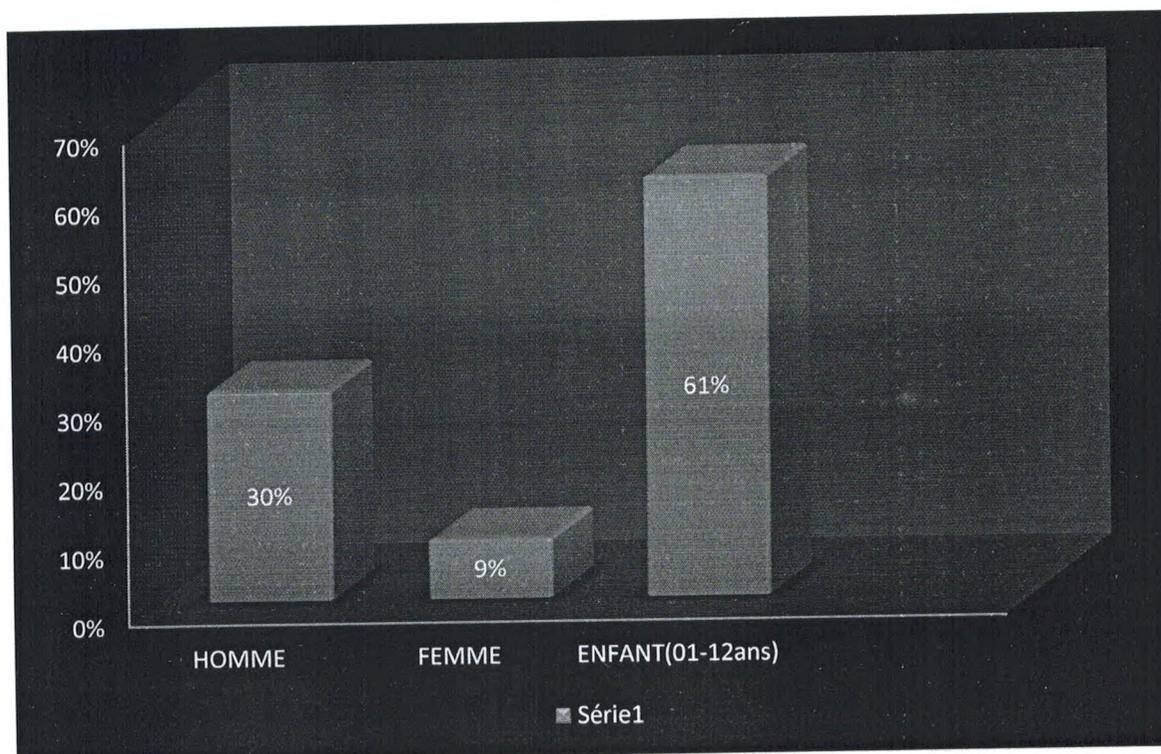
	HOMME	FEMME	ENFANT(01-12ans)	TOTAL	%AN
2001	1	0	2	3	13,04%
2002	2	0	1	3	13,04%
2003	0	0	2	2	9%
2004	0		1	1	4,35%
2005	0	1	2	3	13,04%
2006	1	1	0	2	8,70%
2007	0	0	2	2	9%
2008	1	0	1	2	9%
2009	1	0	2	3	13%
2010	1	0	1	2	9%
2011	0	0	0	0	0%
TOTAL	7	2	14	23	100,00%
%SEXE-AGE	30%	9%	61%		100%

notion de cosanguinité	01éredegré	02éme degré
nombre des cas	4	5

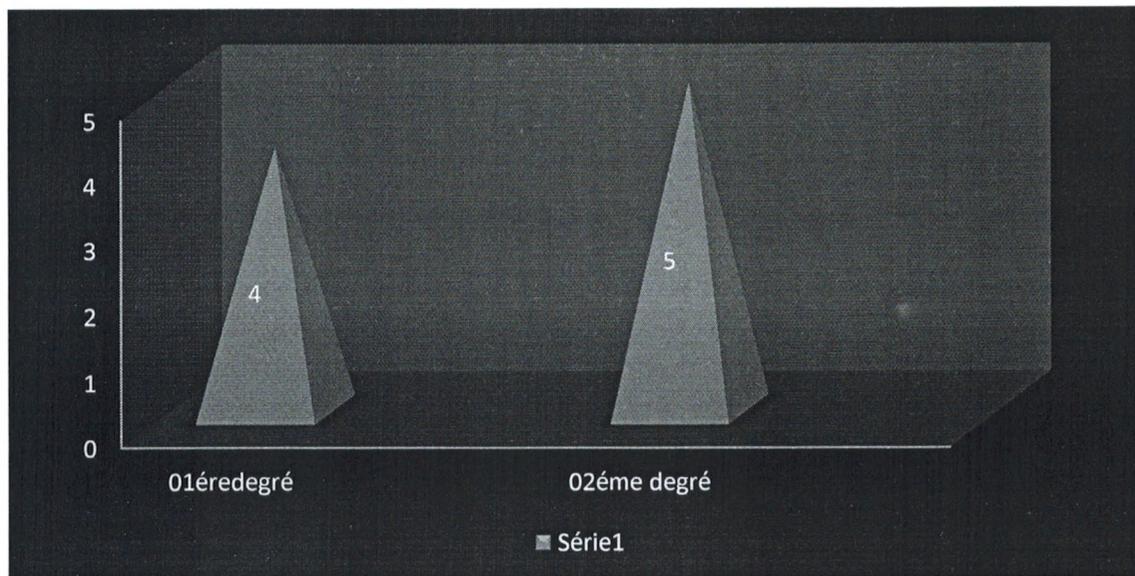
REGION	NOMBRE DES CAS
Chetouane	1
remchi	2
Amieur	2
Ain hout	1
Beni Ouarsous	1
Tlemcen	1
Bechar	2
Hounaine	1
Beni-saf	1
maghnia	2



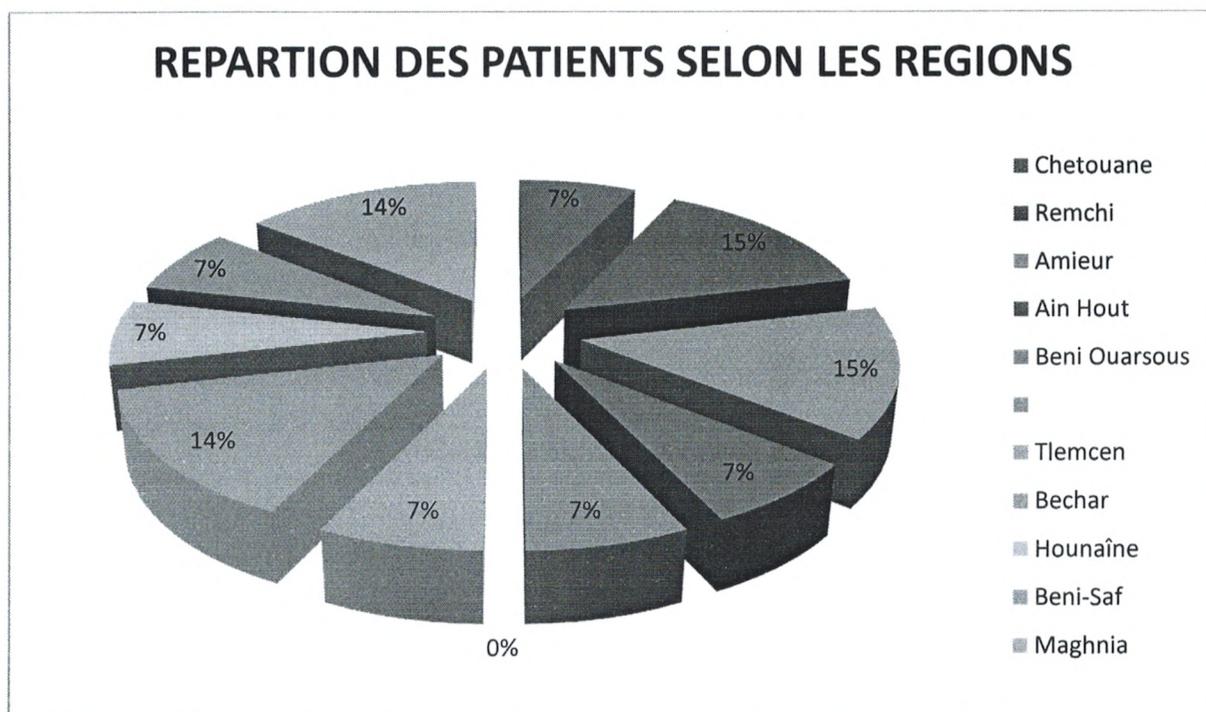
Répartition des malades présentant des ichtyoses



REPARTITION DES MALADES PRESENTANT LES ICTHYOSES



REPARTITION DES MALADES SELON LA NOTION DES COSANGUINITE

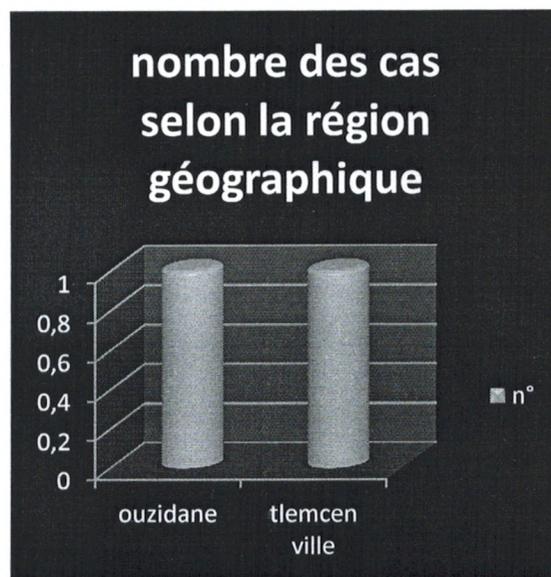
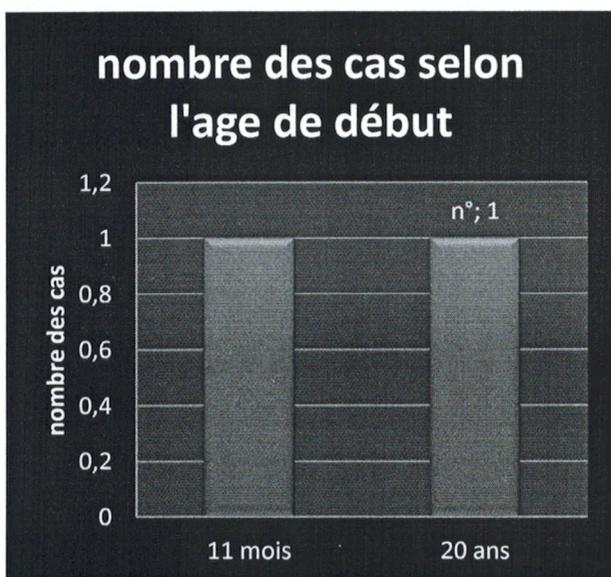


4*POIKILODERMIE:

age de début	n°
11 mois	1
20 ans	1

région géographique	n°
ouzdane	1
tlemcen ville	1

consanguinité	N°
notion de consanguinité	1
pas de notion de consanguinité	1



5*Pityriasis rubra pilaire :

nombre de cas	1
région géographique	SIDI ABDELLI
notion de consanguinité	non
cas similaire dans la famille	non
age de survenu	10 ans

6*Neurofibromatoses :

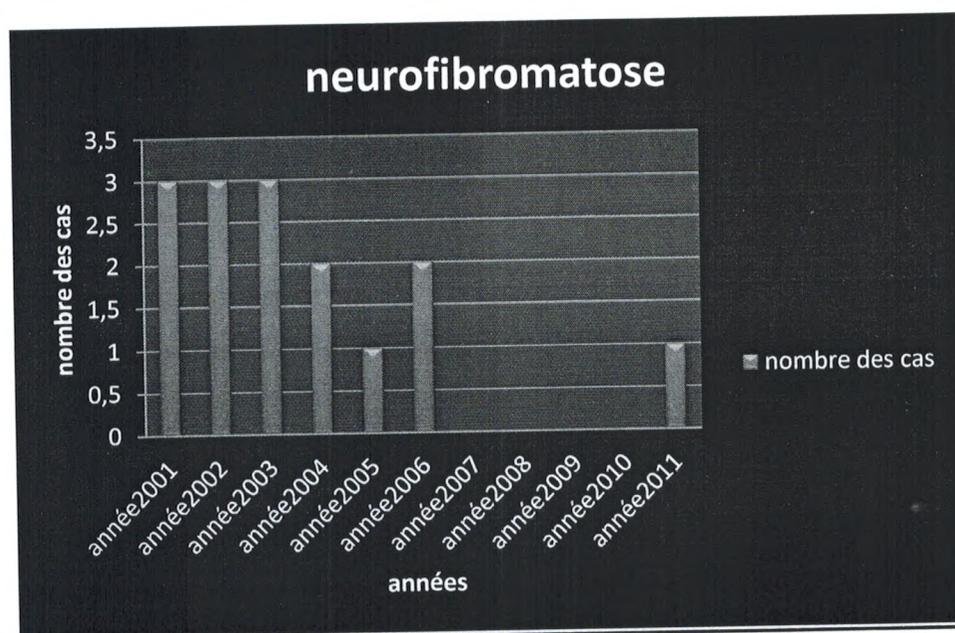
ANNEE	nombre des cas
année2001	3
année2002	3
année2003	3
année2004	2
année2005	1
année2006	2
année2007	0
année2008	0
année2009	0
année2010	0
année2011	1
Total	15

région géographique	n°
tlemcen(ville)	8
el gor	1
nedroma	1
hennya	1
remchi	1
sidi el djilali	1
ghazouat	1
sidi bel abbes	1

age de début	n°
naissance	4
1 an-5 ans	5
6 ans-10 ans	1
11 ans-15 ans	1
16 ans-20 ans	3
21 ans-30 ans	1

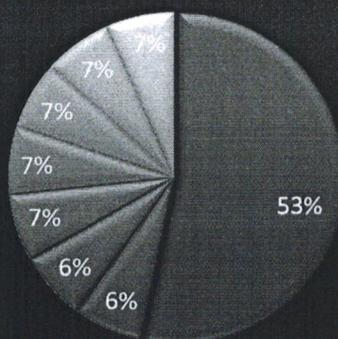
consanguinité	N°
notion de consanguinité	5
pas de notion de consanguinité	10

similarité	N°
cas similaire dans la famille	3
pas de cas similaire dans la famille	12



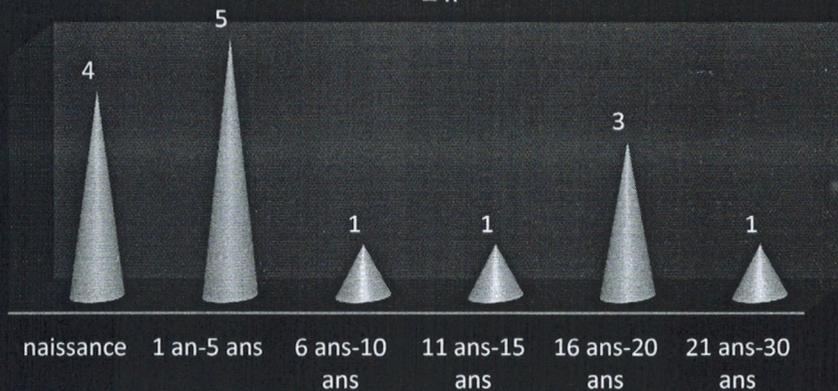
nombre des cas par région géographique

■ tlemcen(ville) ■ el gor ■ nedroma ■ hennya
■ remchi ■ sidi el djilali ■ ghazouat ■ sidi bel abbes

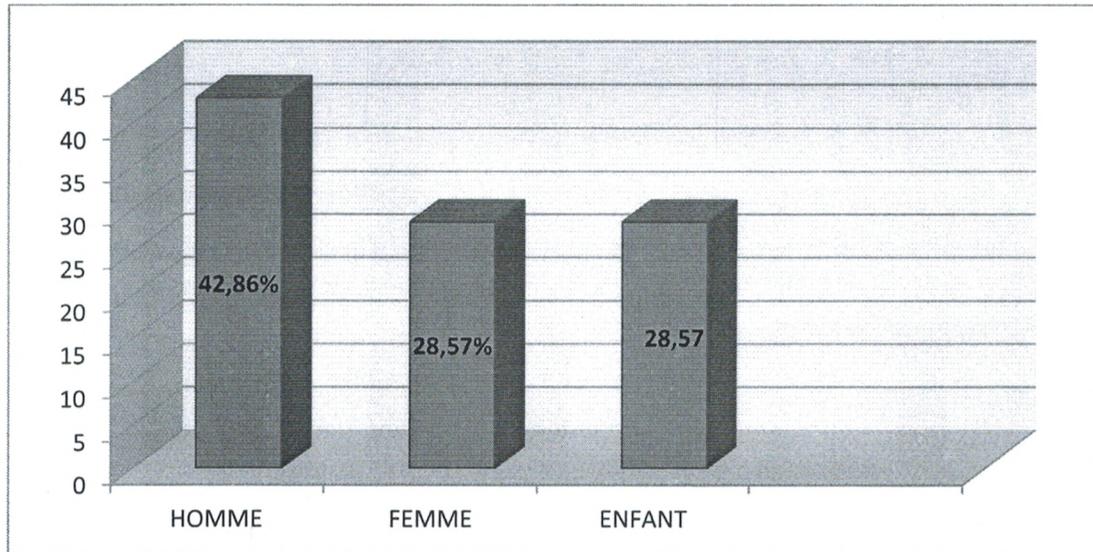
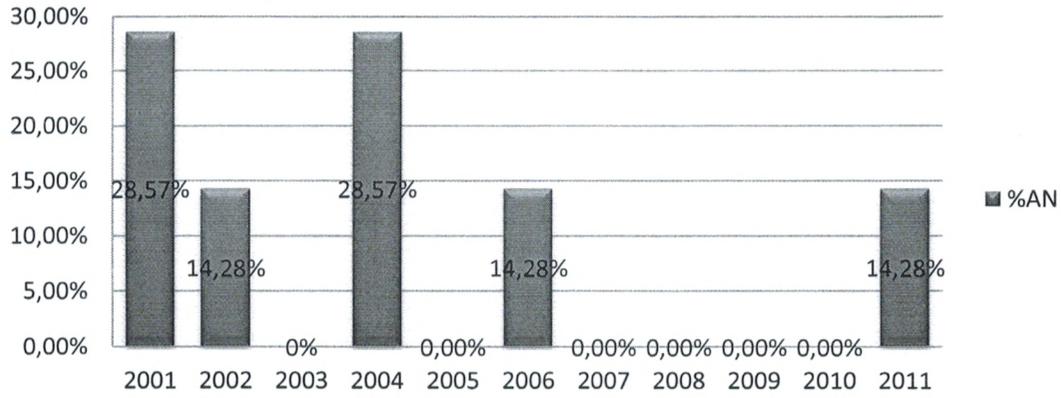


nombre des cas selon l'age de début

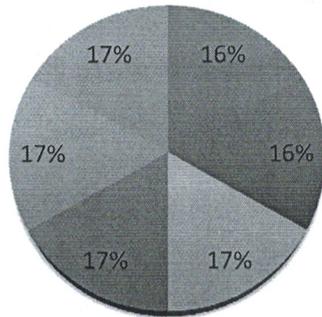
■ n°



Répartition des malades présentant une X.P

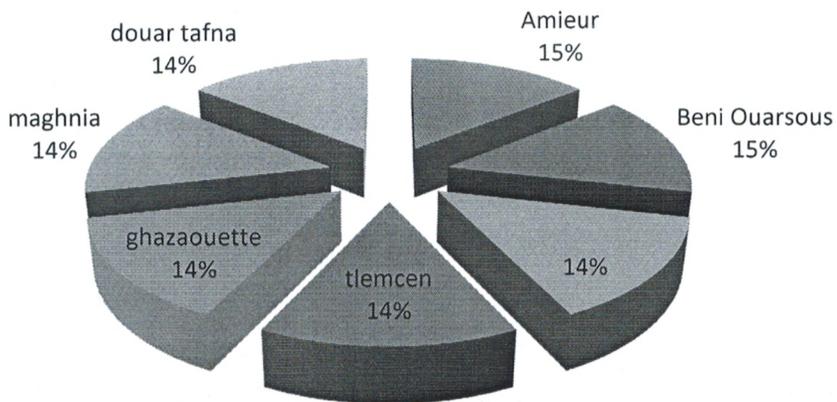


Répartition des malades présentant une X.P selon l'age de survenue



- 02 mois
- 03 mois
- 18 mois
- 04ans
- 09 ans
- 13 ans

Répartition des malades présentant une X.P selon les regions



Remerciment

Au terme de Sept années d'études au sein du Département de Médecine, achevées par la réalisation de ce mémoire de fin d'études, nous tenons à remercier toutes les personnes qui, par leur concours scientifique ou plus simplement par leurs encouragements, ont contribué à son bon déroulement.

La première personne que nous tenons à remercier est notre encadrante **Dr. Himeur** ; pour l'orientation, la confiance, la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port. Qu'il trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.

***Professeur Boudghene Stambouli**, Chef de service de dermatologie CHU Tlemcen qui nous a proposé ce sujet et qui a suivi son élaboration avec grand soins ; grace à ses larges connaissances et ses encouragement.*

Remerciement special a dr .dahmani et surtout dr.achachi.

Tout les assistans et residents du service de dermatologie :Dr smahi,Dr Bentifour,Dr Klouche, Dr Mahi,Dr sari ,Dr Bouchenak ;Dr Bounakhela,Dr Hidra ,Dr Belhachemi,Dr Berrichi ;Dr Benichou,Dr Azzouni qui nous ont transmis leur savoir faire et nous ont appris l'amour du métier.

Ces remerciements vont aussi au corps administratif et surtout monsieur belifa et MR.bourras.

Nos chères collègues et camarades de la promotion avec qui nous avons vécu nos plus belles années, ainsi que tous ceux qu'ont a eu l'honneur de connaitre et de travailler avec eux durant nos trois mois de stage.

Ces remerciements ne seraient pas complets sans une pensée pour nos très chers parents a qui nous devons notre réussite, leur soutien et leur compréhension étaient pour nous un solide appui durant nos années d'étude.

Merci 

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

Mes tres chers parents pour leurs bienveillance, patience, tolérance et surtout leurs prières étaient pour moi un solide appui durant les années passées dans la formation médicale

En temoignage de l'amour et du respect que je leurs porte

Mes sœurs à qui je dois un soutien morale indéfectible durant les moments difficiles

Mes freres et sœurs de ma promotion avec qui j'ai passé d'agreable moment durant mon cursus et durant mon stage

Enfin à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin dans la réalisation de cette étude .

Merci