



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 356

# LES MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES AU COURS DES MALADIES HEREDITAIRES METABOLIQUES CHEZ L'ENFANT

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2020*

PAR

**Madame Khadija ELAITARI**

*Née le 22 Janvier 1993 à Salé*

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine*

**Mots Clés** : Maladies héréditaires métaboliques; Manifestations dermatologiques;  
Enfant; Diagnostic ; Traitement

Membres du Jury :

**Monsieur Abdelali BENTAHILA**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Fatima JABOURIK**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Saida TELLAL**

Professeur de Biochimie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: آية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT

1. DOYENS HONORAIRES :

2. 1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

\* Enseignants Militaires

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### 3. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des</u>

#### Orangers

---

Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique ___

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

\* Enseignants Militaires

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
FMPA  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie -Obstétrique  
Dermatologie

### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

\* Enseignants Militaires

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie

\* Enseignants Militaires

Pr. BENAMAR Loubna  
 Pr. BENAMOR Jouda  
 Pr. BENELBARHDADI Imane  
 Pr. BENNANI Rajae  
 Pr. BENOUACHANE Thami  
 Pr. BEZZA Ahmed\*  
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 Pr. CHAT Latifa  
 Pr. DAALI Mustapha\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
*Est.*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*

Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad.*  
  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
  
 Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie

\* Enseignants Militaires

Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie *(mise en disponibilité)*  
Pédiatrie  
Radiologie

\* Enseignants Militaires

Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

#### Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

#### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique

\* Enseignants Militaires

Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad \*  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. RABHI Monsef \*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TABERKANET Mustafa \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*

\* Enseignants Militaires

Ophthalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophthalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie Directeur Hôp.des Spécialités  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamyia  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

### Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Anatomie Pathologique

### Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

\* Enseignants Militaires

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss *	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL OUAZZANI Hanane *	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. RAISSOUNI Maha *	Cardiologie

### Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie

\* Enseignants Militaires

Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed \*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed \*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim \*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua \*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan \*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali \*

#### AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

#### MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*

Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique

\* Enseignants Militaires

Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génycologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

#### DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENZAOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

#### *PROFESSEURS AGREGES :*

#### JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

#### JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*

Microbiologie  
Cardiologie

\* Enseignants Militaires

Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Immunologie

### NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*  
Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
Pr. CHAHDI Hafsa \*  
Pr. CHERIF EL ASRI Abad \*  
Pr. DAMIRI Amal \*  
Pr. DOGHMI Nawfal \*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham \*  
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi \*  
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman \*  
Pr. EL KAOUI Hakim \*  
Pr. EL WALI Abderrahman \*  
Pr. EN-NAFAA Issam \*  
Pr. HAMAMA Jalal \*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib \*  
Pr. HJIRA Naoufal \*  
Pr. JIRA Mohamed \*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham \*  
Pr. MAHFOUD Tarik \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie  
Traumatologie-orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-réanimation  
Pharmacie Galénique  
Virologie  
Gynécologie-obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine Interne  
Physiologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale

\* Enseignants Militaires

Pr. MEZIANE Mohammed \*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes \*  
Pr. MOUZARI Yassine \*  
Pr. NAOUI Hafida \*  
Pr. OBTEL Majdouline  
Pr. OURRAI Abdelhakim \*  
Pr. SAOUAB Rachida \*  
Pr. SBITTI Yassir \*  
Pr. ZADDOUG Omar \*  
Pr. ZIDOUH Saad \*

Anesthésie-réanimation  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-réanimation

\* *Enseignants Militaires*

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### 4. PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Mise à jour le 11/06/2020*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

*\* Enseignants Militaires*





*A Allah*

*Le tout puissant, le très miséricordieux*

*Qui m'a donné le courage d'accomplir ce travail*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciement pour votre clémence*





## *A mes chers parents*

*Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma profonde gratitude  
à votre égard*

*Merci de m'avoir tant comblé d'amour, de tendresse durant toute ma vie*

*Sans votre soutien, vos précieux conseils, vos prières, je n'aurais pu  
surmonter ces longues années d'études*

*J'espère avoir réalisé l'un de vos plus grands rêves et couronner vos années  
de sacrifices*

*Que dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue  
vie*





*A mes chers frères et sœurs*

*Plus particulièrement, Mohamed, Dounia, et Soukaina*

*Vous étiez toujours à mes côtés dans les moments difficiles*

*Je vous remercie pour votre amour inconditionnel, vos encouragements et  
votre soutien*

*Nullle dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, et ma grande  
reconnaissance*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé, et de  
réussite*





*A la mémoire de ma grand-mère*

*J'aurais bien voulu que tu sois parmi nous en ce jour mémorable  
Que Dieu t'accorde sa sainte miséricorde et t'accueille dans son vaste  
paradis*





*À mes tantes et mes oncles*

*Mes cousines et mes cousins*

*Et tous les membres de la famille*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la  
plus sincère*





*A mes amies et collègues*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez accepter  
l'expression de mon amour, ma gratitude pour votre amitié, et encouragements*

*Je vous souhaite de réussite et de bonheur, et j'espère que notre amitié  
durera pour toujours*







*A notre maître et président de thèse*

*Monsieur, le professeur BENTAHILA Abdelali*

*Chef de service de pédiatrie IV à l'hôpital d'enfants rabat*

*Nous sommes conscientes de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant  
de présider le jury de cette thèse*

*Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de  
profiter de vos compétences professionnelles*

*Veillez, cher maitre, trouver dans ce travail l'expression de notre haute  
considération et notre profond respect*





*A notre maître et rapporteur de thèse*  
*Madame, le professeur JABOUIRIK Fatima*  
*Professeur de pédiatrie*

*Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour l'honneur  
que vous avez fait en acceptant de diriger ce travail, tout en espérant être à la  
hauteur de vos attentes*

*Nous vous remercions vivement pour la qualité de votre encadrement, votre  
soutien et votre disponibilité*

*Vos compétences scientifiques, vos qualités humaines seront pour nous le  
meilleur exemple à suivre*

*Veillez trouver ici, chère maitre, le témoignage de notre haute  
considération, et de notre profond respect*





*A notre maître et juge de thèse*

*Madame, le professeur TELLAL Saida*

*Professeur de biochimie*

*Nous sommes touchées par la gentillesse avec laquelle vous nous avez reçu  
et accepté de siéger dans notre jury*

*Permettez-nous, chère maitre, de vous présenter dans ce travail, le  
témoignage de notre profond respect et notre grande considération*





*Liste  
des illustrations*

## Liste des figures :

---

<b>Figure 1 :</b> Organisation du diagnostic des MHM dans un laboratoire de biochimie spécialisée [2].....	8
<b>Figure 2 :</b> Embryogenèse de la peau et de ses annexes .....	15
<b>Figure 3 :</b> Image histologique des 4 régions de la peau : .....	17
<b>Figure 4 :</b> Les 4 populations cellulaires de l'épiderme : .....	18
<b>Figure 5 :</b> image histologique des 4 couches de l'épiderme.....	19
<b>Figure 6 :</b> Les mélanocytes de l'épiderme interfolliculaire.....	21
<b>Figure 7 :</b> La jonction dermo-epidermique en ME à faible grossissement : 1-epiderme 2-derme 3- membrane cytoplasmique 4-lamina lucida.....	23
<b>Figure 8 :</b> Les zones du derme .....	24
<b>Figure 9 :</b> Guide diagnostique des désordres métaboliques chez le Nné [11].....	27
<b>Figure 10 :</b> Schéma du métabolisme de la Phe [13].....	28
<b>Figure 11 :</b> Enfant atteint de la PCU : A-Hypopigmentation cutané-phanérienne, B- lésions sclérodermiformes.....	31
<b>Figure 12 :</b> Enfant atteint de SRH : A- Hyperkératose palmaire. B- Hyperkératose plantaire [19]. ....	34
<b>Figure 13 :</b> KPP focale en îlots jaunâtres entourés d'un halo érythémateux [17].....	35
<b>Figure 14 :</b> Kératodermie plantaire arciforme au cours de SRH [12] .....	35
<b>Figure 15 :</b> Voies métaboliques de l'homocystéine. ....	36
<b>Figure 16 :</b> Cycle de l'urée.....	38
<b>Figure 17 :</b> Lésions érythémato-squameuses et érosives au niveau de la région : A. péribuccale et B. anogénitale chez un Nouveau-né de 53 jrs présente un déficit en OCT [26]. ....	40
<b>Figure 18 :</b> Histologie de biopsie cutanée montrant une hyperkératose, une parakératose diffuse et un épiderme supérieur pâle avec une couche granulaire nettement diminuée [26].....	40
<b>Figure 19 :</b> A- lésions péribuccales et Ano-génitales chez un Nné présentant un déficit en ASS. ....	41
<b>Figure 20 :</b> Anomalies de dégradation des AA ramifiés .....	43
<b>Figure 21 :</b> Nourrisson atteint de peeling skin syndrome [32] <b>Figure 22 :</b> biopsie cutanée montre un clivage dans la CC et CG intacte[31] .....	44
<b>Figure 23 :</b> Ulcérations multiples du dos du pied au cours d'un déficit en prolidase [12].....	48
<b>Figure 24 :</b> Panniculite neutrophilique au cours d'un déficit en AAT [12].....	54
<b>Figure 25 :</b> Erythème cutané des zones photo-exposées chez un enfant atteint de la maladie de Hartnup [41] .....	56
<b>Figure 26 :</b> Cycle de biotine .....	58
<b>Figure 27 :</b> Lésions péribuccales au cours de déficit en biotinidase et amélioration de ces lésions après supplémentation en biotine [44].....	61
<b>Figure 28 :</b> Amélioration d'alopécie chez un enfant atteint de déficit en biotinidase après supplémentation en biotine [44].....	62
<b>Figure 29 :</b> Aspect cutané-phanérien et l'hypotonie chez un nourrisson atteint de la maladie de Menkès [47].....	65

<b>Figure 30</b> : Dysmorphie crâniofaciale et aspect remarquable des cheveux chez un nouveau-né atteint d'une forme sévère de maladie de Menkès [48].....	66
<b>Figure 31</b> : Pili torti au microscope en lumière polarisée [12].....	67
<b>Figure 32</b> : Lésions érythémato-squameuses érosives au niveau du visage, siège et extrémités avec alopecie chez un nourrisson qui a une carence en Zn [48].....	71
<b>Figure 33</b> : Lésions érythémato-squameuses en péri-orificiel et acral chez une fille de 8 ans [48] .....	72
<b>Figure 34</b> : Alopecie diffuse au cours d'une acrodermatite entéropathique [12] .....	72
<b>Figure 35</b> : Cicatrisation complète des lésions après traitement par le Zn [48] .....	73
<b>Figure 36</b> : Classification des AE bradykiniques [54] .....	75
<b>Figure 37</b> : Angio-œdème périphérique de la main [12] .....	77
<b>Figure 38</b> : Rash réticulé chez une adolescente [58] .....	77
<b>Figure 39</b> : Nné atteint de SSL avec une érythrodermie et un épaissement cutané [62].....	87
<b>Figure 40</b> : Le même enfant à l'âge d'un an, avec ichtyose diffuse, plus prononcée au niveau des zones de flexions, avec de fines squames [62] .....	87
<b>Figure 41</b> : Même enfant à l'âge de 6 ans, l'ichtyose est plus marquée, la peau est épaissie et prend un coloration typique brun jaune [62] .....	88
<b>Figure 42</b> : Deux aspects palmo-plantaire de gravité différente [62].....	88
<b>Figure 43</b> : Volumineux nodule sous-cutané de la fesse droite : vue de face, aspect avant fistulisation. Chez une fille de 16 ans atteinte de l'HP [71].....	93
<b>Figure 44</b> : Tache mongolique étendue au cours d'une MPS de type I [12].....	97
<b>Figure 45</b> : Morphotype d'une enfant atteinte de la maladie de hurler : Faciès grossier, main en griffe, hernie ombilicale [73]. .....	97
<b>Figure 46</b> : Papules groupées en réseau réticulé au cours de MPS II [12] .....	98
<b>Figure 47</b> : Recommandations thérapeutiques dans la MPS I [77]. .....	100
<b>Figure 48</b> : Angiokératomes au cours de la maladie de Fabry [82].....	101
<b>Figure 49</b> : Image histologique en microscope optique d'un angiokératome (flèche) cutané, montre une dilatation veineuse dans le derme superficiel [83].....	102
<b>Figure 50</b> : Image histologique en ME objective des nombreuses inclusions lamellaires lysosomales, dont certaines concentriques, dans le cytoplasme d'un fibroblaste dermique [85]. .....	103
<b>Figure 51</b> : Nné atteint de la forme létale périnatale de la maladie de Gaucher caractérisée par l'existence d'une ichtyose congénitale [90] .....	105
<b>Figure 52</b> : Aspect morphologique d'un bébé collodion à la naissance [92] .....	105
<b>Figure 53</b> : Cellules de Gaucher avec noyau nucléolé excentré et cytoplasme strié [93]. .....	106
<b>Figure 54</b> : Nodules sous-cutanés situés habituellement sur les interphalangiennes des mains [95] .	107
<b>Figure 55</b> : Faciès pseudohurlerien; et énorme tache mongoloïde chez un nourrisson atteinte de la gangliosidose à GM1 [96] .....	109
<b>Figure 56</b> : Xanthomes tubéreux au cours de l'hypercholestérolémie familiale [100] .....	115
<b>Figure 57</b> : Xanthomes cutanés au cours de sitostérolémie [103] .....	117
<b>Figure 58</b> : Algorithme décisionnel pour le diagnostic de MKD .....	118
<b>Figure 59</b> : Ichtyose cutanée au cours de chondrodysplasie dominante liée à l'X [107]. .....	120

<b>Figure 60</b> : Lésion cutanée inflammatoire périnéale latéralisée au cours de syndrome de CHILD [12]. .....	121
<b>Figure 61</b> : Ichtyose diffuse du tronc au cours du syndrome de Dorfman-Chanarin [12].....	122
<b>Figure 62</b> : Frottis sanguin montre la surcharge en lipides neutres (corps de Jordan) sous forme de vacuoles optiquement vides [108].....	123
<b>Figure 63</b> : Ichtyose à larges squames grisâtres de la jambe au cours de déficit en stéroïde sulfatase [12]. .....	124
<b>Figure 64</b> : Lésions d'eczéma et ecchymoses chez un enfant atteint de WAS [115] .....	126
<b>Figure 65</b> : Hypopigmentation cutanéophanérianne chez fille atteinte de syndrome d'Hermansky-Pudlak [119] .....	128
<b>Figure 66</b> : Hypopigmentation cutanéophanérianne au cours de Chediak-Higashi [12, 120] .....	130
<b>Figure 67</b> : Frottis du sang périphérique montrant des grosses inclusions intracytoplasmiques [120] .....	130
<b>Figure 68</b> : Syndrome pied-main chez nourrisson atteint de drépanocytose [122].....	134
<b>Figure 69</b> : Érythème et brûlure cutanée du dos de la main après une brève exposition solaire au cours de PPE [127].....	137
<b>Figure 70</b> : Œdèmes des mains au cours de PPE [128] .....	138
<b>Figure 71</b> : Érythème solaire du visage et cicatrices déprimées des joues au cours d'une PPE [127]	138
<b>Figure 72</b> : Lésions croûteuses post-bulleuses du visage et des doigts malgré éviction solaire chez un nourrisson atteint de PEC [129] .....	140
<b>Figure 73</b> : Etat sclérodermiforme mutilant des mains et du visage et hypertrichose au cours de PEC [127] .....	140
<b>Figure 74</b> : Onycholyse et érythrodonie chez le même nourrisson [129] .....	141
<b>Figure 75</b> : Lésion nodulaire au niveau du genou chez un enfant atteint de calcinose tumorale [135] .....	145

## Liste des tableaux :

---

<b>Tableau I :</b> Manifestations dermatologiques et biologiques lors des déficits en OCT et en ASS.....	39
<b>Tableau II :</b> Bilan cuivrique chez sujet normal et sujet atteint de Wilson .....	68
<b>Tableau III :</b> Comparaison entre AE bradykinique et histaminique.....	78
<b>Tableau IV :</b> Diagnostic biologique des AE bradykiniques.....	78
<b>Tableau V :</b> Traitement de l'AE bradykinique chez l'enfant .....	80
<b>Tableau VI :</b> Manifestations dermatologiques au cours de la maladie de Gaucher .....	104
<b>Tableau VII :</b> Les principales oligosaccharidoses .....	110
<b>Tableau VIII :</b> Profil lipidique au cours des dyslipoprotéïnémies selon Classification de Frederickson .....	113
<b>Tableau IX :</b> Principales porphyries cutanées chez l'enfant.....	136
<b>Tableau X :</b> Manifestations dermatologiques au cours des CDG : .....	143



*Liste  
des abréviations*

<b>AA</b>	: acide amine
<b>AAH</b>	: aminoacidopathie héréditaire
<b>AAN</b>	: acide aminé neutre
<b>AMM</b>	: acidémie méthylmalonique
<b>AP</b>	: acidémie propionique
<b>AAT</b>	: $\alpha$ -1 antitrypsine
<b>AE</b>	: angio-œdème
<b>AEH</b>	: angio-œdème héréditaires
<b>AINS</b>	: anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>ATP</b>	: adénosine triphosphate
<b>ADP</b>	: adénosine diphosphate
<b>ADN mt</b>	: AND mitochondrial
<b>ADNn</b>	: AND nucléaire
<b>ALD</b>	: adrénoleucodystrophie
<b>AGTLC</b>	: acides gras à très longues chaînes
<b>AGT</b>	: alanine-glyoxylate-aminotransférase
<b>AM</b>	: acidurie mévalonique
<b>ASS</b>	: argininosuccinate-synthase
<b>BH4</b>	: tétrahydrobioptérine
<b>BHE</b>	: barrière hémato-encéphalique
<b>CB</b>	: couche basale
<b>CS</b>	: couche spinieuse
<b>CC</b>	: couche cornée

<b>CG</b>	: couche granuleuse
<b>CBS</b>	: cystathionine $\beta$ -synthase
<b>CAA</b>	: chromatographie des acides aminés
<b>CAO</b>	: chromatographie des acides organiques
<b>CRP</b>	: protéine C réactive
<b>CMH</b>	: complexe majeur d'histocompatibilité
<b>Cu</b>	: cuivre
<b>C1inh</b>	: C1 inhibiteur
<b>CSH</b>	: cellules souches hématopoïétiques
<b>CHILD</b>	: congenital hemidysplasia with ichthyosiform nevus and limb defects
<b>CDG</b>	: congenital disorders of glycosylation
<b>DS</b>	: dermatane-sulfate
<b>EVA</b>	: échelle visuelle analogique
<b>FMO3</b>	: flavine monooxygénase de type 3
<b>FALDH</b>	: fatty aldéhyde déshydrogénase
<b>GR/HPR</b>	: glyoxylate réductase/hydroxypyruvate réductase
<b>GR</b>	: globule rouge
<b>HCS</b>	: holocarboxylase synthétase
<b>HP</b>	: hyperoxalurie primitive
<b>HS</b>	: héparane-sulfate
<b>HSMG</b>	: hépatosplénomégalie
<b>HIDS</b>	: syndrome hyper-IgD
<b>IS</b>	: insuffisance surrénalienne

<b>IRC</b>	: insuffisance rénale chronique
<b>JDE</b>	: jonction dermo-épidermique
<b>KPP</b>	: kératodermie palmoplantaire
<b>LTB4</b>	: leucotriène B4
<b>MHM</b>	: maladies héréditaires métaboliques
<b>ME</b>	: microscope électronique
<b>MPS</b>	: mucopolysaccharidoses
<b>GAG</b>	: glycosaminoglycanes
<b>MO</b>	: microscope optique
<b>mee</b>	: mise en évidence
<b>MKD</b>	: déficit en mévalonate kinase
<b>Nné</b>	: nouveau-né
<b>OCT</b>	: ornithine carbamyl transférase
<b>PCU</b>	: phénylcétonurie
<b>PAH</b>	: phénylalanine hydroxylase
<b>Phe</b>	: phénylalanine
<b>HPA</b>	: hyperphénylalaninémie
<b>PBH</b>	: ponction biopsie hépatique
<b>PPE</b>	: protoporphyrie érythropoïétique
<b>PEC</b>	: porphyrie érythropoïétique congénitale
<b>PV</b>	: porphyrie variegata
<b>RMN</b>	: résonance magnétique nucléaire
<b>SRH</b>	: syndrome de Richner-Hanhart

<b>SSL</b>	: syndrome de Sjögren-Larsson
<b>SL</b>	: sphingolipides
<b>TF</b>	: tonofilaments
<b>TAT</b>	: tyrosine amino-transférase
<b>TG</b>	: triglycérides
<b>TMA</b>	: triméthylamine
<b>TMAO</b>	: triméthylamine-N-oxyde
<b>Tyr</b>	: tyrosine
<b>UJ</b>	: ulcère de jambe
<b>VAS</b>	: voies aériennes supérieures
<b>WAS</b>	: syndrome de Wiskott-Aldrich
<b>Zn</b>	: zinc



<i>Introduction</i> .....	6
<b>A. Généralités</b> .....	7
<b>B. Classification :</b> .....	8
<i>Embryologie de la peau</i> .....	10
<b>A. Epiderme [7]:</b> .....	11
1. Les mélanocytes : .....	12
2. Les cellules de Langerhans : .....	12
3. Les cellules de Merkel : .....	12
<b>B. Derme [7] :</b> .....	12
<b>C. Annexes cutanées [7,8] :</b> .....	13
1. Les follicules pileux :.....	13
2. Les glandes cutanées :.....	14
<i>Histologie de la peau normale</i> .....	16
<b>A. Epiderme [9]:</b> .....	18
1. kératinocytes : .....	18
2. Mélanocytes :.....	20
3. Cellules de Langerhans : .....	21
4. Cellules de Merkel : .....	22
<b>B. Jonction dermo-épidermique [9,10]:</b> .....	22
<b>C. Derme et Hypoderme [9,10] :</b> .....	23
<i>Aminoacidopathies</i> .....	26
<b>A. Phénylcétonurie :</b> .....	28
1. Introduction : .....	28
2. Manifestations dermatologiques : .....	29
3. Diagnostic : .....	29
4. principes thérapeutiques :.....	30
<b>B. Tyrosinose oculocutanée :</b> .....	32
1. introduction :.....	32
2. Manifestations dermatologiques : .....	32

3.	Diagnostic :	33
4.	Principes thérapeutiques :	33
C.	Homocystinurie classique :	36
1.	Introduction :	36
2.	Présentation clinique et manifestations dermatologiques :	37
3.	Diagnostic :	37
4.	Principes thérapeutiques :	37
D.	Déficits enzymatiques du cycle de l'urée :	38
E.	Aminoaciduries organiques :	42
1.	Introduction :	42
2.	manifestations cutanées :	43
3.	Diagnostic :	44
4.	Principes thérapeutiques:	45
	<i>Maladies du métabolisme des peptides</i> .....	46
A.	Déficit en prolidase :	47
1.	Introduction :	47
2.	Manifestations dermatologiques :	47
3.	Diagnostic :	47
4.	Principes thérapeutiques [12]:	48
B.	Triméthylaminurie :	49
1.	Introduction :	49
2.	Physiopathologie :	49
3.	Manifestations dermatologiques:	49
4.	Principes thérapeutiques :	50
	<i>Maladies du transport membranaire</i> .....	51
A.	Déficit en $\alpha$ -1 antitrypsine:	52
1.	Introduction :	52
2.	Manifestations dermatologiques :	52
3.	Diagnostic :	53
4.	Principes thérapeutiques :	54

<b>B. Maladie de Hartnup :</b> .....	55
<b>1. Introduction :</b> .....	55
<b>2. Manifestations dermatologiques et biologiques :</b> .....	55
<b>3. Principes thérapeutiques :</b> .....	56
<i>Anomalie du métabolisme de biotine</i> .....	57
<b>A. Introduction :</b> .....	58
<b>B. Manifestations dermatologiques:</b> .....	59
<b>1. Déficit en biotinidase:</b> .....	59
<b>2. Déficit en holocarboxylase synthétase</b> .....	59
<i>Anomalies du métabolisme des métaux</i> .....	63
<b>A. Anomalie du métabolisme de cuivre :</b> .....	64
<b>1. Maladie de Menkès :</b> .....	64
<b>2. Maladie de Wilson :</b> .....	67
<b>B. Anomalie du métabolisme de zinc :</b> .....	69
<b>1. Acrodermatite entéropathique :</b> .....	69
<i>Anomalie du métabolisme du complément</i> .....	74
<b>A. Angio-œdème héréditaire :</b> .....	75
<b>1. Introduction :</b> .....	75
<b>2. Classification des AE bradykiniques héréditaires (fig36):</b> .....	76
<b>3. Manifestations dermatologiques:</b> .....	76
<b>4. Diagnostic :</b> .....	78
<b>5. principes thérapeutiques [56, 57, 58] :</b> .....	79
<i>Cytopathies mitochondriales</i> .....	81
<b>1. Introduction :</b> .....	82
<b>2. Présentation clinique et dermatologique :</b> .....	82
<b>3. Diagnostic :</b> .....	83
<b>4. Traitement [59] :</b> .....	83
<i>Syndrome de Sjögren-Larsson</i> .....	84
<b>1. Manifestations dermatologiques :</b> .....	85
<b>2. Diagnostic :</b> .....	86

3. Principes thérapeutiques [62] :	86
<i>Maladies peroxysomales</i>	89
A. Adrénoleucodystrophie:	90
1. Présentation clinique et dermatologique:	90
2. Diagnostic :	91
3. Principes thérapeutiques [68] :	91
B. Hyperoxalurie primitive HP :	92
1. Introduction :	92
2. Présentation clinique et dermatologique:	92
3. Diagnostic:	93
4. Principes thérapeutiques [12, 70]	94
<i>Maladies lysosomales</i>	95
A. A. Mucopolysaccharidoses :	96
1. Mucopolysaccharidose de type I :	96
2. Mucopolysaccharidose de type II ou maladie de Hunter:	98
3. Diagnostic :	99
4. Principes thérapeutiques :	99
B. Sphingolipidoses :	100
1. Maladie de Fabry :	100
2. Maladie de Gaucher :	104
3. Lipogranulomatose de Farber	107
4. Gangliosidose à GM1 :	108
C. Glycoprotéinoses [12, 72,79]:	109
D. Cystinose :	111
<i>Maladies du métabolisme lipidique</i>	112
A. Dyslipidémies:	113
1. Classification de Frederickson [99] :	113
2. Dyslipoprotéinémies primitives avec accumulation de stérols anormaux	115
B. Maladies de la synthèse du cholestérol endogène :	117
1. Déficit en mévalonate kinase (MKD) [104, 105] :	117

2.	Chondrodysplasie ponctuée dominante X2 ou Le Syndrome de Conradi-Hunermann-Happle [106, 107, 108] :	119
3.	Syndrome de CHILD [12, 109,110] :	120
C.	Syndrome de Dorfman-Chanarin :	122
D.	Déficit en stéroïde sulfatase [12,113] :	123
<i>Maladies plaquettaires</i> .....		125
A.	Syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) [114]:	126
B.	Albinisme syndromique :	127
1.	Introduction.....	127
2.	Syndrome d'Hermansky–Pudlak :	128
3.	Maladie de Chediak-Higashi :	129
<i>Hémoglobinopathies</i> .....		131
A.	Généralités :	132
B.	Manifestations cutanées :	133
<i>Porphyries cutanées</i> .....		135
A.	Protoporphyrine érythropoïétique [128] :	136
B.	Porphyrie érythropoïétique congénitale :	139
C.	Porphyrie variegata :	141
<i>Déficit de la glycosylation</i> .....		142
A.	Syndromes CDG .....	143
1.	Généralités :	143
2.	Manifestations dermatologiques :	143
3.	Diagnostic :	144
B.	Calcinose tumorale de Teutschländer ou lipocalcinogranulomatose :	144
<i>Conclusion</i> .....		146
<i>Résumés</i> .....		149
<i>Bibliographie</i> .....		153



## A. Généralités

Les maladies héréditaires métaboliques (MHM) ou erreurs innées du métabolisme représentent un groupe d'affections génétiques dues à des mutations génétiques qui altèrent l'activité de protéines (enzymes, transporteurs, protéines de structure) impliquées dans le métabolisme cellulaire [1,2].

Le métabolisme comprend l'ensemble des réactions biochimiques qui permettent la synthèse (ou anabolisme) et la dégradation (ou catabolisme) de composés biochimiques indispensables au bon fonctionnement de l'organisme [3].

L'interruption d'une voie métabolique de synthèse ou dégradation entraîne l'accumulation d'un substrat toxique en amont du bloc métabolique, ou un défaut de synthèse d'un composé indispensable en aval [3].

Plus de 500 maladies métaboliques sont actuellement identifiées, ce nombre ne cesse d'augmenter grâce au développement de techniques diagnostiques [1], il reflète la diversité et la complexité des voies métaboliques [2].

Cependant cette entité d'affections reste rare (fréquence de l'ordre de 1/5 000 à 1/500 000) [1], ce qui explique que ces maladies soient mal connues des médecins.

Les MHM peuvent toucher un seul organe, comme elles peuvent avoir un caractère multisystémique, ce qui explique la diversité et la richesse de sa sémiologie [1].

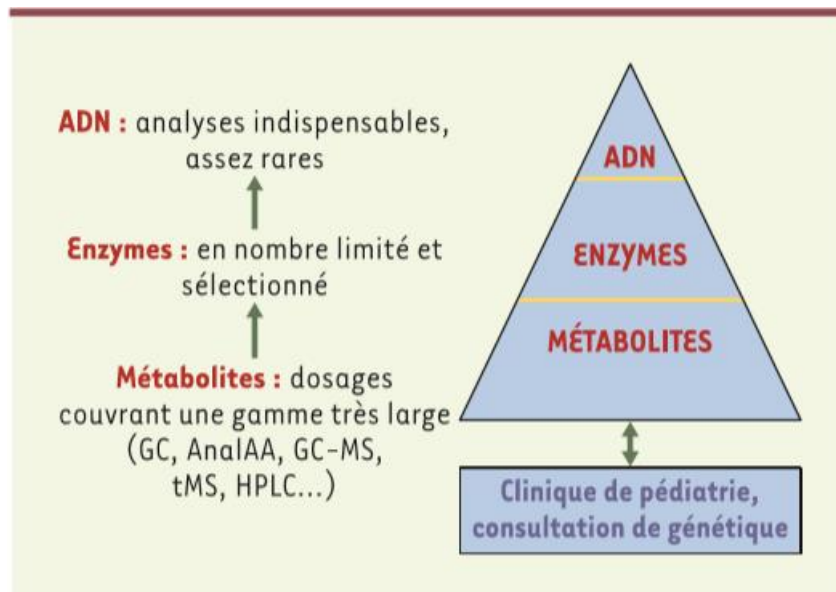
La prise en charge des MHM a été traditionnellement assurée par les pédiatres [6], car ces maladies se révèlent à l'âge pédiatrique dans la grande majorité des cas [4].

Le mode de transmission est habituellement autosomique récessif (80%), parfois lié à l'X, mais exceptionnellement autosomique dominant [5].

Elles sont diagnostiquées par des tests biochimiques spécifiques (Fig1) qui cherchent à mettre en évidence l'accumulation ou le défaut de synthèse d'un composé biochimique, ou bien à mesurer l'activité d'une enzyme donnée. Le diagnostic moléculaire a aussi une place importante pour confirmer le diagnostic et orienter le conseil génétique [2].

Ces maladies sont souvent accessibles à des traitements tels qu'un régime spécial ou un médicament visant à stimuler la voie métabolique perturbée ou une voie parallèle, à remplacer un composé biochimique déficient, à inhiber la synthèse d'un composé toxique ou encore à remplacer l'enzyme elle-même (enzymothérapie) [6].

A travers ce travail nous allons développer les principales MHM ayant une expression dermatologique.



**Figure 1** : Organisation du diagnostic des MHM dans un laboratoire de biochimie spécialisée [2]

## B. Classification :

D'un point de vue physiopathologique, les maladies métaboliques peuvent schématiquement être classées en trois groupes :

### Maladies d'intoxication :

Ce groupe est constitué par les erreurs innées du métabolisme intermédiaire qui donnent lieu à une intoxication aigue ou rapidement progressive après la naissance, secondaires à l'accumulation de métabolites toxiques retenus en amont d'un bloc métabolique. Il s'agit : aminoacidopathies, aciduries organiques, déficits du cycle de l'urée, intolérances aux monosaccharides, intoxications par les métaux, et groupe des porphyries [1].

### **Maladies énergétiques :**

Les maladies énergétiques correspondent aux erreurs innées du métabolisme intermédiaire qui entraînent un déficit de la production ou de l'utilisation énergétique. Il s'agit : glycosénoses hépatiques et musculaires, déficits de l'oxydation mitochondriale des acides gras, déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale [4].

### **Maladies des molécules complexes :**

Des anomalies de synthèse et du catabolisme de molécules complexes, ce groupe rassemble les maladies lysosomales, les maladies peroxysomales, les déficits congénitaux de la glycosylation et les déficits héréditaires sur la voie de synthèse endogène de cholestérol [4].

D'un point de vue biochimique, on peut classer les MHM en deux catégories [2]:

### **Maladies du métabolisme intermédiaire :**

Maladies du métabolisme des acides aminés, maladies de l'oxydation des acides gras et de la céto-genèse, maladies du métabolisme des sucres et de leur transport.

### **Erreurs de biosynthèse ou de dégradation des molécules complexes :**

Maladies peroxysomales, Maladies de surcharge lysosomale, Maladies métaboliques mitochondriales. Maladies des purines et pyrimidines, Erreurs de glycosylation des protéines.



*Embryologie  
de la peau*

La peau est constituée par 3 couches : l'épiderme, le derme et l'hypoderme, elle a une double origine embryonnaire : l'épiderme se développe à partir de l'ectoderme de surface embryonnaire et le derme se développe à partir de mésoderme à l'exception de derme de la tête qui est formé par les cellules de crête neurale [7].

Durant les 3 premières semaines l'embryon humain subit au phénomène de gastrulation, qui aboutit à la formation de 3 feuillettes primaires embryonnaires : l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme, c'est la gastrulation [7].

## A. Epiderme [7]:

Entre 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> semaine, L'embryon est délimité par une assise cellulaire : l'épiblaste.

Vers 8<sup>ème</sup> semaine l'ectoderme de surface prolifère pour former 2 couches : une superficielle faite de cellules aplaties, riches en microvillosités, qui permettent les échanges avec le liquide amniotique, et contiennent des microvésicules : c'est le périoderme, et l'autre profonde : c'est la couche basale ou couche germinative, qui est séparée du derme par la lame basale contenant des protéines comme le collagène, la laminine et la fibronectine.

Les cellules de périoderme sont progressivement éliminées dans le liquide amniotique. Dans des conditions normales le périoderme est éliminé complètement à la 21<sup>ème</sup> semaine.

Au cours de la 11<sup>ème</sup> semaine la couche germinative donne naissance à des cellules polygonales qui s'accumulent entre les deux couches primitives et constituent une couche intermédiaire. Cette couche est le précurseur des couches externes de l'épiderme à maturité.

Au cours de la 1<sup>ère</sup> partie du 5<sup>ème</sup> mois à peu près au moment où le périoderme est éliminé, la couche intermédiaire est remplacée par trois couches définitives de l'épiderme externe : le stratum épineux interne (ou couche épineuse ou spino-cellule) le stratum granulosum intermédiaire (ou couche granuleuse) et le stratum corneum (ou couche cornée) externe.

En plus de kératinocytes, l'épiderme contient quelques types de cellules moins abondantes :

### **1. Les mélanocytes :**

Elles se différencient à partir des cellules des crêtes neurales, pour coloniser le périoderme vers 7<sup>ème</sup> semaine et les follicules pilo-sébacés vers 14<sup>ème</sup> semaine.

### **2. Les cellules de Langerhans :**

Elles sont les macrophages immunitaires de la peau, colonisent l'épiderme en provenant de la vésicule vitelline avant la 9<sup>ème</sup> semaine, du foie entre la 9<sup>ème</sup> et la 16<sup>ème</sup> semaine, de l'hématopoïèse médullaire après la 16<sup>ème</sup> semaine.

### **3. Les cellules de Merkel :**

Elles sont des mécanorécepteurs, Dérivent des kératinocytes basaux, apparaissent en même temps que la 3<sup>ème</sup> couche de l'épiderme (7<sup>ème</sup> semaine)

## **B. Derme [7] :**

Il possède une triple origine embryonnaire, le derme du tronc prend son origine de mésoderme plus particulièrement, de la lame latérale (la majeure partie) et des dermomyotomes des somites, le derme de la tête et du cou qui provient de crêtes neurales et de l'ectoderme.

Au cours du 3<sup>ème</sup> mois, la couche externe du derme envoie de développements, qui prolifèrent pour former les papilles dermiques, qui font saillie dans l'épiderme sus-jacent en séparant les zones profondes de l'épiderme appelées crêtes épidermiques. Cette région superficielle du derme est appelée couche papillaire, alors que l'épaisse couche sous-jacente de tissu conjonctif irrégulier est appelée couche réticulaire.

Le derme papillaire est riche en fibres de collagène et en fibres élastiques, il est dense alors que derme réticulaire est plus lâche.

Au cours de développement embryonnaire, les mélanocytes colonisent le derme puis migrent vers l'épiderme par les vaisseaux et les fibres nerveuses

A partir du 4<sup>ème</sup> mois, elles apparaissent les ébauches des annexes cutanées.

## C. Annexes cutanées [7,8] :

### 1. Les follicules pileux :

Ils sont présents, pour la 1<sup>ère</sup> fois, à la fin du 2<sup>ème</sup> mois, au niveau des sourcils, des paupières, de la lèvre supérieure et du menton. Ils n'apparaissent pas dans les autres régions du corps avant le 4<sup>ème</sup> mois. La plupart sinon tous les follicules pileux sont présents au 5<sup>ème</sup> mois. Environ 5 millions de follicules pileux se développent quel que soit le sexe, et la différence notée entre les 2 sexes est liée à la distribution des divers types de poils, qui est contrôlée par les stéroïdes sexuels circulants.

Le follicule pileux apparaît d'abord comme un petit amas de cellules ectodermiques, appelé germe du poil, dans la couche basale de l'épiderme primitif à deux couches.

Ces germes prolifèrent pour former le bourgeon pileux, Chaque bourgeon s'enfonce obliquement dans le derme sous-jacent sous la forme d'un cordon cellulaire plein dont l'extrémité renflée constitue le bulbe pileux.

Les cellules du derme situées juste en dessous de bulbe pileux forment un petit relief, c'est la papille dermique qui se développe et s'invagine à l'intérieur de ce bulbe.

La couche d'ectoderme prolifératif qui recouvre la papille dermique à la base du bulbe pileux est appelée matrice germinative, permet la production de la tige du poil.

La prolifération de la matrice germinative produit des cellules qui subissent un processus spécialisé de kératinisation et sont ajoutées à la base de la tige du poil. Ce qui permet la croissance et la pousse de cette dernière vers la sortie au travers d'un canal folliculaire.

Les cellules épidermiques bordant le canal folliculaire constituent les gaines interne et externe de la racine épidermique

La gaine de la racine dermique du follicule s'associe à un faisceau de cellules musculaires lisses, appelé muscle arrecteur du poil, qui permet d'ériger le poil, à l'exception des sourcils et des cils.

La 1<sup>ère</sup> génération de poils est formée pendant la 12<sup>ème</sup> semaine, ils sont fins et non pigmentés et appelés lanugo. Ils sont pour la plupart éliminés et remplacés par des poils plus rudes au cours de la période périnatale.

Un Nné présente 2 types de poils : les poils non pigmentés et qui ne s'enfoncent pas de façon profonde dans le derme, qui s'appellent le duvet, les poils terminaux qui sont pigmentés, qui pénètrent profondément.

## **2. Les glandes cutanées :**

### **➤ Les glandes sébacées :**

Au cours du 4<sup>ème</sup> mois, un bourgeon se forme à partir de la gaine épithéliale externe de l'ébauche du poil, puis pénètre dans le derme pour se différencier ensuite à des acini séparés par des cloisons. Le sébum se constitue par les débris cellulaires qui correspondent à des cellules anciennes poussées par les cellules dérivées de la CB vers le centre de l'ébauche glandulaire et de la sécrétion graisseuse des cellules plus jeunes. Il ne s'évacue vers l'extérieur qu'à partir du 6<sup>ème</sup> mois par le canal excréteur et la gaine du poil.

Certaines glandes sébacées prennent naissance tardivement à partir de bourgeons épidermiques indépendants des poils.

### **➤ Les glandes sudoripares eccrines :**

Au cours du 4<sup>ème</sup> mois, l'épiderme présente des invaginations sur toute la surface de la peau en particulier les paumes et les plantes, ces invaginations sont profondes arrivant jusqu'au niveau l'hypoderme, où sa partie distale se différencie en unité glandulaire, dont les cellules sécrétrices sont cubiques, disposées sur une seule couche, et entourées par des cellules contractiles (myo-épithéliales). La portion rectiligne initiale sera le canal excréteur, qui s'ouvrira à l'extérieur, après la naissance par un conduit spiralé bordé par les cellules épidermiques.

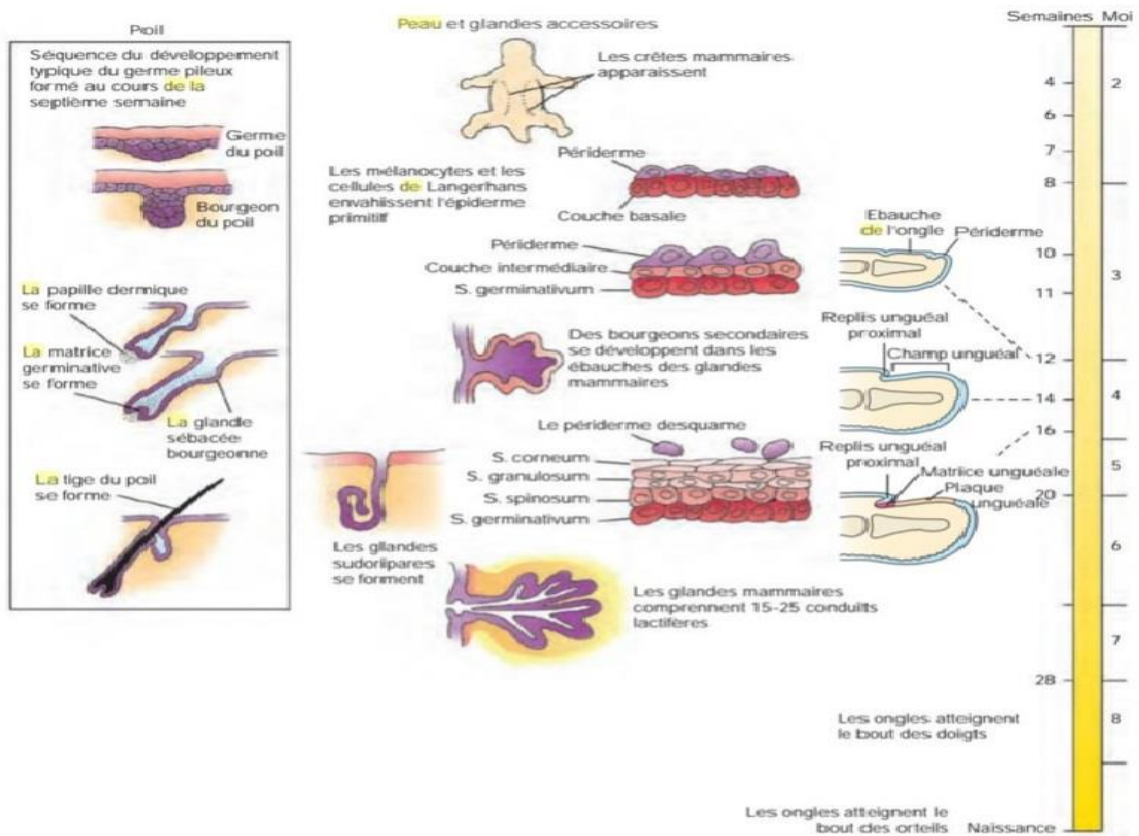
### **➤ Les glandes sudoripares apocrines :**

Elles prennent naissance d'un bourgeon secondaire de l'ébauche du poil, au niveau de la région ano-génitale, plis inguinaux, creux axillaires, et aréole de la glande mammaire.

Leurs unités glandulaires se situées à un niveau plus profond que celui des glandes sudoripares eccrines, le canal excréteur s'ouvre dans le canal pilo-sébacé. Elles continuent Leur développement après la naissance et elles ne deviennent fonctionnelles qu'à partir de la puberté.

➤ **Les glandes mammaires :**

Le développement embryonnaire des glandes mammaires ressemble au celui des glandes sudoripares apocrines.



**Figure 2 :** Embryogenèse de la peau et de ses annexes

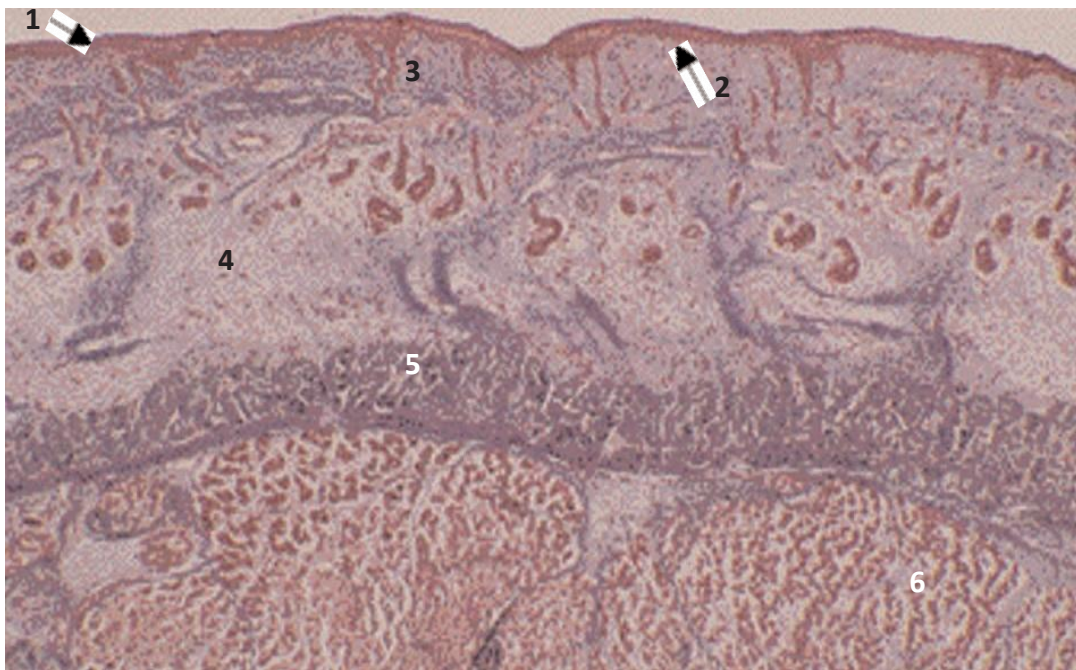


La peau est à la fois l'organe le plus lourd et le plus étendu du corps humain (3 à 3.5 kg, 1.5 à 2 m<sup>2</sup> chez un adulte jeune, de taille moyenne.).

Sa structure histologique lui permet d'assurer la protection de l'organisme contre les différents types d'agression de notre environnement (climatiques, physiques, chimiques et biologiques), l'échange entre les milieux extérieur et intérieur, et la thermorégulation, elle est aussi le vecteur du sens du toucher, et la première image de nous que nous offrons au monde extérieur.

La peau et ses anomalies peuvent donner de précieuses informations sur la santé de notre corps, et constitue parfois un véritable « marqueur » d'une anomalie plus générale.

Sur le plan histologique, la peau est constituée de 4 régions (fig3) : l'épiderme qui est la plus superficielle, la jonction dermo-épidermique (JDE), le derme et l'hypoderme qui est la région la plus profonde [9].



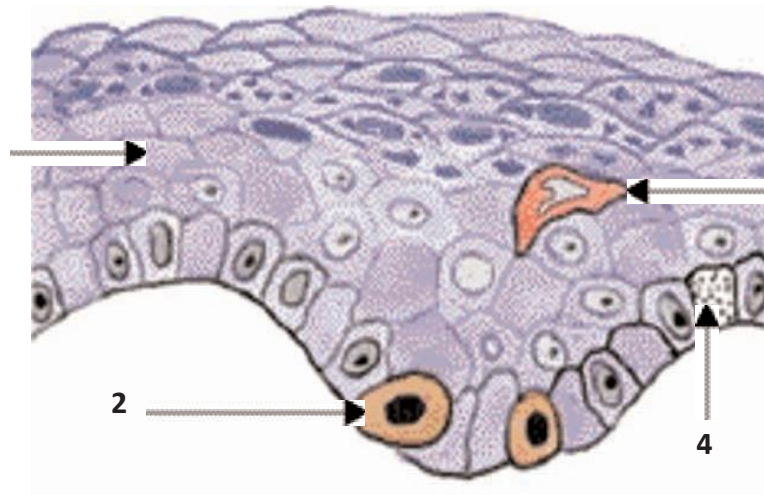
**Figure 3 :** Image histologique des 4 régions de la peau :

1-épiderme 2-JDE 3-derme 4-hypoderme 5-aponévrose 6-tissu musculaire

## A. Epiderme [9]:

Epithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux, orthokératosique, non vascularisé mais innervé.

Il est constitué de quatre types cellulaires (fig4) : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans, et les cellules de Merkel.



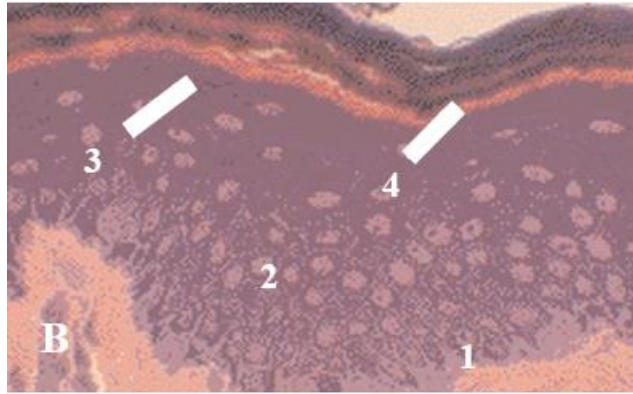
**Figure 4 :** Les 4 populations cellulaires de l'épiderme :

1-kératinocytes 2-mélanocytes 3- cellules immunocompétentes 4-cellules de Merkel

### 1. kératinocytes :

Cellules principales de l'épiderme (80%), qui se différencient en migrant de sa profondeur vers sa superficie, ce qui confère à l'épiderme ses caractéristiques morphologiques: stratification en plusieurs couches et cellules superficielles pavimenteuses et anuclées.

Le MO montre que les kératinocytes de l'épiderme se répartissent en quatre couches (fig5), dénommées de la profondeur à la superficie : basale (CB), spineuse (CS), granuleuse (CG) et cornée (CC).



**Figure 5** : image histologique des 4 couches de l'épiderme

1-CB 2-CS 3-CG 4-CC

**La couche basale**: c'est la couche qui est en contact direct avec la JDE, elle est formée d'une seule assise de kératinocytes cylindriques, claires, avec cytoplasme et noyau allongés, dont le grand axe est perpendiculaire à la JDE.

**La couche spinuse** : formée par les kératinocytes qui migrent de la couche basale, en devenant polygonaux avec un noyau arrondi et un cytoplasme foncé, ils s'accrochent entre eux par les desmosomes qui prennent un aspect épineux sur le MO.

**La couche granuleuse** : formée par des kératinocytes aplatis avec grand axe parallèle à la JDE, ils contiennent des granulations cytoplasmiques basophiles.

**La couche cornée** : caractérisée par la présence des cellules dépourvues de noyau, qui s'appellent les cornéocytes, cette couche est compacte en profondeur et desquamante en surface.

Le ME révèle des structures qui caractérisent les kératinocytes :

**Les mélanosomes** de stade IV, stade ultime de maturation des mélanosomes, ils sont produits par les mélanocytes puis seront phagocytés par les kératinocytes de la CB, ils deviennent de plus en plus moins abondants au niveau des CG et CS, avant de disparaître complètement..

**Les tonofilaments** sont des filaments intermédiaires rassemblés en trousseaux, qui constituent avec d'autres structures le cytosquelette cellulaire, Ils sont plus denses dans CS et

CG que la CB, ils sont remplacés au niveau de la CC par filaments intermédiaires distribuent en réseau, vu en négatif.

**Les hémidesmosomes et les desmosomes** sont des structures symétriques qui se présentent sous formes de deux zones claires de part et d'autre d'une ligne dense, les TF s'accrochent sur ces structures, ce qui permet d'une part la jonction des kératinocytes de la CB et de la matrice extracellulaire par les hémidesmosomes, et d'autre part la jonction des kératinocytes entre eux grâce aux desmosomes. Ils sont abondants au niveau de la CS, ce qui explique les épines vues en MO, ils sont replacés, au niveau de la CC par des cornéodesmosomes qui se caractérisent par une ligne dense plus épaisse.

**Les grains de kératohyaline**, spécifiques de la CG, responsables de son aspect granuleux en MO, ils sont denses, de grande taille, d'aspect étoilé, et non limités par une membrane.

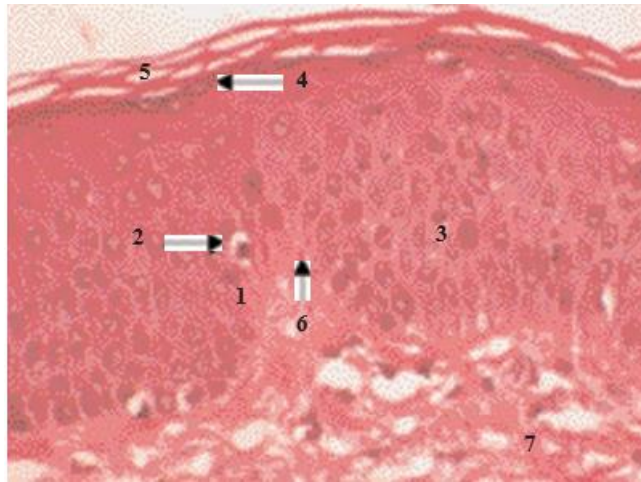
**Les kératinosomes** ne sont visibles qu'en MO, ils sont ovalaires, de petite taille, et limités par une membrane, ils migrent vers la membrane cytoplasmique puis se fusionnent avec laquelle pour libérer leurs contenus dans l'espace extra-cellulaire, ils contiennent de lipides polaires et des enzymes indispensables à leur catabolisme.

**L'enveloppe cornée** est structure spécifique des kératinocytes de la CC, se présente sous forme d'un dédoublement de la face interne de membrane cytoplasmique, il apparaît après la disparition du noyau, des organites intracytoplasmiques, et puis des cornéodesmosomes, ce qui permet la desquamation des cornéocytes.

## 2. Mélanocytes :

Les mélanocytes sont les cellules les plus fréquentes après les kératinocytes, qui permettent la pigmentation cutanée en synthétisant des mélanosomes, ils sont situés au niveau de la CB.

en MO (coloration standard), ils sont visibles sous forme de cellules arrondies, claires, qui font saillie dans le derme, avec un noyau arrondi et dense (fig6). Après coloration spécifique, ils apparaissent sous forme de cellules dendritiques avec un corps cellulaire au niveau de la CB, et des prolongements cytoplasmiques entre les kératinocytes des couches suprabasales. Chaque mélanocyte forme une unité de mélanisation avec les kératinocytes basaux et supra-basaux correspondants.



**Figure 6 :** Les mélanocytes de l'épiderme interfolliculaire

- 1-Couche basale 2- mélanocyte 3- couche spinieuse 4- couche granuleuse 5- couche cornée  
6- JDE 7- le derme

En ME, les mélanocytes présentent des organites pathognomoniques : les mélanosomes à différents stades de maturation. Les stades I, II, III et IV, ce dernier correspondant à un mélanosome complètement mélanisé. Il contient 2 types de mélanines, l'eumélanines et phéomélanines, les premiers sont ovoïdes et contiennent des lamelles, les deuxièmes sont ronds et contiennent des vésicules, leur taille et leur mode de phagocytose par les kératinocytes basaux sont dépends de phénotype.

Les mélanocytes ne possèdent pas un système de jonction avec les kératinocytes et la matrice extracellulaire, en dehors des contacts focaux

### 3. Cellules de Langerhans :

Elles sont des cellules immunitaires cutanées, qui représentent 3 à 8 % des cellules épidermiques, elles permettent la présentation des exo-antigènes aux lymphocytes T grâce aux molécules CMH II.

En MO (coloration standard), les cellules de Langerhans sont visibles sous forme de cellules claires, à noyau encoché, situées le plus souvent au niveau de la CG. Après coloration spécifique, elles apparaissent sous forme de cellules dendritiques avec un corps cellulaire et des prolongements cytoplasmiques entres les kératinocytes des couches suprabasales.

En ME, elles contiennent des filaments intermédiaires constitués de vimentine, et des granules spécifiques dites de Birbeck en raquettes. Elles ne possèdent aucun système de jonction avec les kératinocytes

#### **4. Cellules de Merkel :**

Elles sont des mécanorécepteurs, moins fréquentes que les autres types cellulaires de l'épiderme. Elles sont plus fréquentes au niveau de certaines régions du corps, en particulier les lèvres, et les pulpe des doigts, ou elles peuvent se grouper en amas pour former un disque.

Le MO ne permet pas la visualisation des cellules de Merkel. En ME à faible grossissement, elles apparaissent sous forme de cellules, isolées, ovalaires à noyau dense, dont le grand axe est parallèle à la JDE, situées au contact des terminaison au niveau de la CB. À fort grossissement, elles contiennent de nombreuses « vésicules à cœur dense » caractéristiques, à centre très dense, entouré d'un halo clair. Ces vésicules sont regroupées à un pôle de la cellule, en général à proximité d'une terminaison nerveuse. Elles s'associent aux kératinocytes grâce desmosomes, et possèdent des « cornes » qui s'enfoncent dans le cytoplasme des cellules avoisinantes.

### **B. Jonction dermo-épidermique [9,10]:**

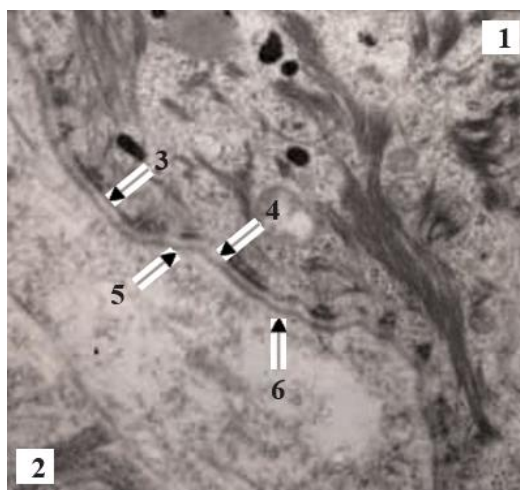
La complexité de sa structure et son importance fonctionnelle font de la jonction dermo-épidermique (JDE) une zone à part entière

En MO, et après coloration spéciales, Elle apparaît sous forme d'une ligne fine, homogène, et ondulée entre la CB et le derme papillaire, cette ondulation correspond à l'alternance des "crêtes épidermiques" et des "papilles dermiques".

La distribution aléatoire des papilles dermiques se traduit en surface de la peau épaisse (paumes et plantes) par les dermatoglyphes.

La JDE se prolonge autour des annexes cutanées, sans solution de continuité.

En ME, elle comprend la membrane des kératinocytes et des mélanocytes, la lamina lucida, claire aux électrons, et la lamina densa, dense aux électrons (fig7).



**Figure 7 :** La jonction dermo-epidermique en ME à faible grossissement :

1-epiderme 2-derme 3-membrane cytoplasmique 4-lamina lucida 5-lamina densa 6 zones des fibrilles d'ancrage

Par rapport aux lames basales, la JDE se caractérise par la présence des hémidesmosomes, structures qui permettent l'ancrage de l'épiderme sur le derme

L'hémidesmosome présente une plaque dense intracytoplasmique, dédoublée avec une partie externe accolée à la membrane cytoplasmique des kératinocytes et une partie interne sur laquelle se fixent les tonofilaments. La ligne dense extracellulaire parallèle à la membrane cytoplasmique, est séparée d'elle par un espace.

Au niveau de la JDE, il existe des molécules spécifiques et indispensables au maintien de l'adhérence dermo-épidermique : l'antigène BP 230 et la plectine, au niveau de la plaque d'ancrage des hémidesmosomes, l'intégrine  $\alpha6\beta4$  et l'antigène BP 180, molécules transmembranaires des hémidesmosome, les laminines 5 et 6 au niveau des filaments d'ancrage et le collagène VII au niveau des fibrilles d'ancrage.

### **C. Derme et Hypoderme [9,10] :**

Ce sont des tissus conjonctifs richement vascularisés et innervés, contient parfois du tissu musculaire lisse ou strié.

L'épaisseur du derme est variable, en moyenne le derme est de 1 à 2 mm d'épaisseur. Plus fin au niveau des paupières et du prépuce, et très épais au niveau des paumes et des

plantes. Il est globalement plus fin à la face ventrale qu'à la face dorsale du corps et chez la femme que chez l'homme.

L'hypoderme est plus profond que le derme, il atteint les plans aponévrotiques ou périostés. Il n'y a pas limite franche entre le derme et l'hypoderme, ce dernier est absent au niveau de certaines régions du corps (paupières, des oreilles et des organes génitaux masculins, où il n'y a pas d'hypoderme).

Le derme comporte deux zones (fig8) : l'une superficielle, entre les crêtes épidermiques, ou « derme papillaire », qui correspond à un tissu conjonctif lâche, qui contient les fibres de collagène, et les fibres élastique dites fibres oxytalanes, les anses capillaires terminales et les terminaisons nerveuses. L'autre profonde, ou « derme réticulaire », qui correspond à un tissu conjonctif dense qui contient des fibres de collagène et les fibres élastiques, aussi de petites artérioles et veinules, des petites fibres nerveuses, des certaines annexes cutanées.



**Figure 8** : Les zones du derme

1-deme papillaire avec capillaires 2-partie superficielle du derme réticulaire

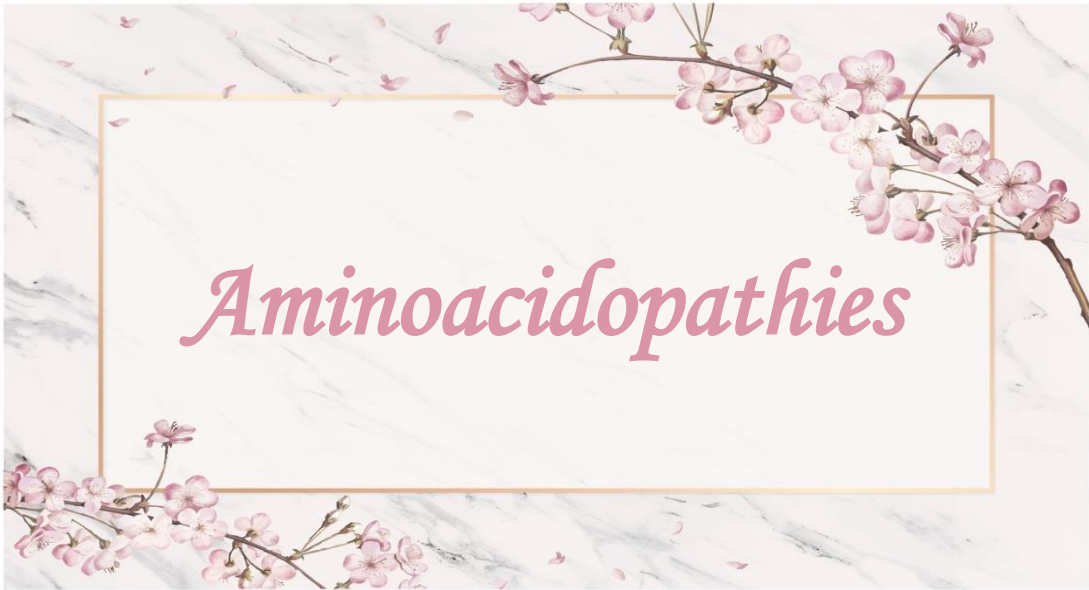
L'hypoderme est constitué de lobules graisseux séparés par des septums interlobulaires qui livrent passage aux vaisseaux et aux nerfs destinés au derme.

Les fibres élastiques du derme réticulaire, s'anastomosent entre elles dans toutes les directions dans des plans grossièrement parallèles à la surface cutanée, elles sont constituées d'élastine, entourées d'un fin manchon de microfibrilles. Les fibres oxytalanes du derme papillaire sont exclusivement formées de microfibrilles

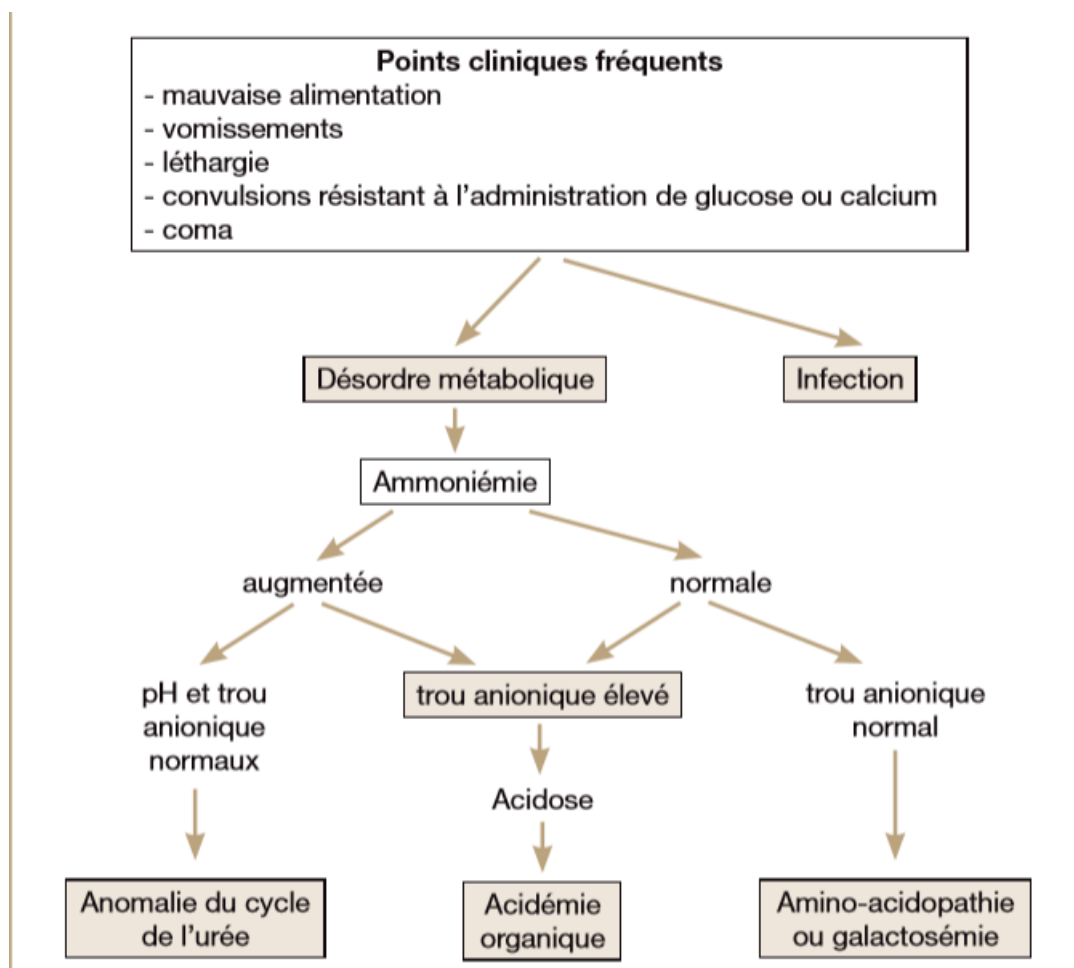
Les fibres de collagène sont fines, isolées et souvent perpendiculaires (parfois obliques) à la membrane basale au niveau du derme papillaire. Et plus épaisses en faisceaux au niveau du derme

réticulaire. Elles sont constituées principalement de collagène type I, III (15 % à 25 %) et V (2 % à 5 %).

les fibroblastes (CD34-) sont plus abondants au niveau du derme papillaire que réticulaire, et les adipocytes à vésicule uniloculaire constitués les lobules graisseux. Ces deux types de cellules, en plus de certaines cellules d'origine hématopoïétique, en particulier les mastocytes et les macrophages, forment la matrice extra-cellulaire avec la substance fondamentale qui est constituée essentiellement de mucopolysaccharides acides, en particulier d'acide hyaluronique.



Les maladies héréditaires métaboliques des acides aminés (AA), ou aminoacidopathies héréditaires (AAH), regroupent un ensemble de désordres affectant le métabolisme des AA. Ces maladies sont rares et souvent graves, elles concernent chacune moins d'une naissance sur 10 000 mais considérées dans leur globalité, elles représentent une part considérable de la pathologie néonatale et pédiatrique et elles peuvent revêtir un large spectre phénotypique, elles s'expriment dans la période néonatale, souvent par des manifestations neurologiques et s'accompagnent de perturbations métaboliques (fig9), ou elles peuvent apparaître plus tard dans la vie de l'enfant voire de l'adulte [11].



**Figure 9 :** Guide diagnostique des désordres métaboliques chez le Nné [11]

Les AAH sont le plus souvent des maladies d'intoxication liées à un déficit enzymatique sur la voie de dégradation des AA [11]. Lorsque le déficit implique une enzyme située au début de la voie de dégradation, l'aminocidopathie se traduit par une accumulation d'AA. Les exemples sont la phénylcétonurie et la leucinose. Lorsque le déficit implique une enzyme distale dans la voie de dégradation, il peut y avoir accumulation d'AA, mais il y a aussi une accumulation d'acides organiques produits à partir de dérivés du coenzyme A. On parle alors d'acidémies organiques, ou d'aciduries organiques (aciduries propionique, méthylmalonique, glutarique...), car elles sont souvent diagnostiquées à partir de dosages urinaires [2].

Les enzymes de cycle de l'urée permettent la détoxification et l'élimination de l'ammonium (produit de dégradation des AA) sous forme d'urée, donc un déficit de ces enzymes induit un état d'hyperammoniémie dangereuse pour le cerveau [2].

## A. Phénylcétonurie :

### 1. Introduction :

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie génétique, due à un déficit plus au moins complet en phénylalanine hydroxylase (PAH), enzyme indispensable pour l'hydroxylation de la phénylalanine (Phe) en tyrosine (Tyr) (fig10). C'est la forme la plus fréquente d'hyperphénylalaninémies (HPA) héréditaires, Dans les autres cas c'est le déficit en cofacteur de la PAH appelé tétrahydrobioptérine (BH4) qui est responsable de l'HPA héréditaire [12,13].

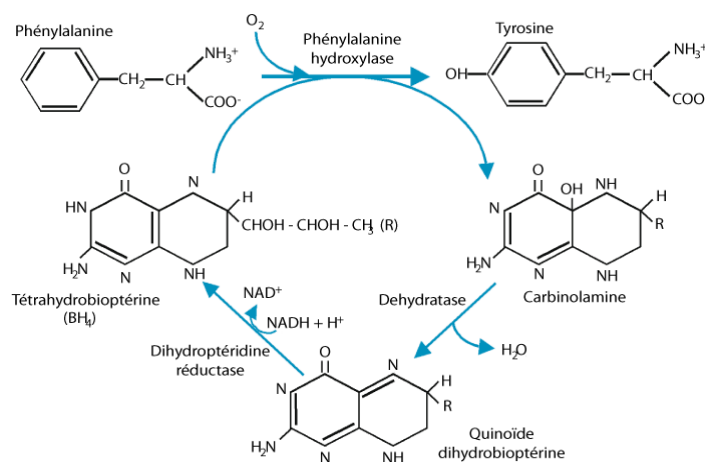


Figure 10 : Schéma du métabolisme de la Phe [13]

La PCU est une maladie d'intoxication à la Phe, de transmission autosomique récessive, entraînant l'accumulation de Phe dans le plasma et dans le cerveau. Cette maladie résulte de mutations du gène de la PAH, situé sur le chromosome 12, en position 12q24.1 [12].

Elle fait l'objet d'un dépistage systémique néonatal par le test de Guthrie en France depuis 1972 [14], mais il n'est pas encore instauré au Maroc.

La prévalence de la maladie varie en fonction des ethnies. Elle est comprise entre 8 (Japon) et 385 (Turquie) cas par million d'habitants. En France la fréquence est estimée à 1/17 292 [14]. Alors qu'en Europe la PCU touche 1 nouveau-né sur 10000 [12].

La pathogénie de la PCU s'explique essentiellement par l'augmentation de la Phe, qui est responsable de la toxicité neurologique. Le déficit en Tyr, précurseur de nombreux neurotransmetteurs et de la mélanine participe à la pathogénie neurologique et cutanée [14].

## **2. Manifestations dermatologiques :**

La PCU non traitée se caractérise par l'association d'une atteinte psycho-neurologique et d'une atteinte cutanée, cette dernière se traduit par une hypopigmentation globale (fig11A) : peau pâle, cheveux blonds, yeux bleus, une diminution du nombre de nævi pigmentaires. Une odeur de souris de la peau, de la sueur et des urines. Un eczéma à type de dermatite 25% des cas. Dans des rares cas, on peut noter un syndrome sclérodermiforme ou atrophodermie (fig11B). Certains cas de kératose pilaire ont également été rapportés [12,15].

## **3. Diagnostic :**

La PCU est dépistée en période néonatale en dosant la Phe plasmatique à partir d'un prélèvement sanguin sur carton Guthrie. Le dépistage est déclaré positif lorsque les concentrations en Phe sont supérieures à 3mg/dl ( $> 180 \mu\text{mol/l}$ ).

Après le dépistage, un contrôle de taux de Phe et une étude du BH4 seront pratiquer. En plus de ces examens spécifiques, la confirmation du diagnostic se fait par l'étude du génotype grâce à une analyse des mutations du gène PAH (sensibilité  $> 98\%$ ), la présence de mutations sur les 2 allèles permet de confirmer un déficit en PAH et peut apporter des renseignements sur le degré de sévérité attendu [16].

Une classification a été proposée en fonction de la concentration plasmatique de Phe :

- PCU typique: Phe  $\geq$  20 mg/100 ml
- PCU atypique: 10  $\leq$  Phe  $\leq$  20 mg/100 ml

Ces deux formes nécessitent un régime restrictif contrôlé.

- hyperphénylalaninémie modérée: 3  $\leq$  Phe  $\leq$  10 mg/100 ml)

Le régime pour cette forme ne comporte pas de produits spéciaux mais les enfants doivent être suivis et les familles informées, notamment s'il s'agit d'une fille car leurs grossesses futures devront être surveillées [13].

#### 4. principes thérapeutiques :

Le traitement repose essentiellement sur un **régime pauvre en Phe**. L'apport journalier en Phe ne doit pas dépasser le seuil de tolérance, qui se définit par la quantité maximale de Phe que le patient peut consommer tout en restant dans l'intervalle de 2 à 5 mg/dl (120 à 300  $\mu$ mol/l) de Phe sanguine [16].

Il est prescrit pour environ 10 ans, ensuite Le régime est progressivement élargi car après 10 ans, la tolérance neurologique aux taux élevés de Phe plasmatiques est bien meilleure. Il est recommandé en France de maintenir les taux  $\leq$  15 mg/100 ml jusqu'à 18 ans et  $\leq$  20-22 mg/100 ml au-delà [13]. Cette approche thérapeutique permet la réversibilité de la majeure partie des symptômes cutanés et mentaux [12].

Le suivi nutritionnel devra être optimal pendant la grossesse chez les femmes PCU car il existe un risque majeur d'embryofœtopathie [14].

Les patients dits « BH4 sensible », peuvent éventuellement bénéficier d'un traitement à base de **BH4** (Kuvan®). Cette sensibilité au BH4 se détermine par une baisse de la Phe plasmatique de 30% par rapport à la concentration initiale de Phe, après une charge de 20 mg/kg de BH4. Il est possible que le BH4 puisse être utilisé pour les grossesses chez les femmes PCU sensibles au BH4 mais il n'existe pas de données sur l'innocuité du BH4 à dose pharmacologique pendant la grossesse [13,14].

**Les acides aminés neutres AAN** (la tyrosine, la leucine, l'isoleucine, la valine, le tryptophane, la méthionine et l'histidine) possèdent un transporteur commun avec la Phe. Ils permettent donc de diminuer le passage de Phe au niveau intestinal et au niveau de la BHE en rentrant en compétition au niveau de ce transporteur. Peu d'études ont montré l'efficacité des AAN (Neophe®) sur le plan biologique et clinique [14].

**Phénylalanine ammonia lyase** est une enzyme qui catalyse la conversion de Phe en acide trans-cinnamique et en ammonium, produits non toxiques et éliminés dans les urines. Il est encore du domaine de la recherche [14].



A

B

**Figure 11** : Enfant atteinte de la PCU : A-Hypopigmentation cutanéophanéarienne, B- lésions sclérodermiformes

Images retirées des archives de service de pédiatrie P4, Hôpital d'enfants Rabat

## **B. Tyrosinose oculocutanée :**

### **1. introduction :**

La tyrosinose oculo-cutanée ou tyrosinémie type II ou Le syndrome de Richner-Hanhart (SRH) est un syndrome associé de façon variable une kératodermie palmoplantaire (KPP) douloureuse, une kératite dendritique bilatérale et un retard mental [17,18].

Elle est secondaire à un déficit en tyrosine amino-transférase (TAT) hépatique, enzyme nécessaire pour le catabolisme de Tyr, ce qui entraîne une accumulation de la Tyr en particulier au niveau de la peau et du cristallin [17].

Ce déficit est secondaire à une mutation du gène TAT situé au niveau de chromosome 16 en position 16q22.1.1q22.3, dont le mode de transmission est autosomique récessif [18].

Le SRH est une génodermatose rare, sa fréquence est estimée à moins de 1/250.000, il est rapporté dans différents groupes ethniques, en particulier dans les pays méditerranéens ou arabes. Ce syndrome a été également décrit aux États-Unis, en Allemagne, au Japon [18,19].

### **2. Manifestations dermatologiques :**

La clinique est évocatrice, ce qui permet un diagnostic et une prise en charge thérapeutique précoce, l'atteinte cutanée se voit dans 80 % des cas, elle se caractérise par l'installation progressive, dès l'âge d'un an d'une KPP (fig12) douloureuse, bilatérale et asymétrique, généralement en « îlots » (fig13) ou punctiforme, rarement linéaire ou arciforme (fig14). Elle touche avec prédilection les pulpes des doigts et les zones d'appui plantaire, cependant des plaques hyperkératosiques localisées aux genoux et aux coudes ont été rapportées. L'aspect est variable, homogène squameux ou verruqueux, ou non homogène avec un centre translucide et une périphérie érythémateuse. L'hyperkératose peut être de coloration jaune-verdâtre. Elle est parfois d'aspect fissuré, ou le siège de discrètes vésicules. Le début peut se faire par des éruptions bulleuses et érosives des paumes et des plantes évoluant progressivement vers des papules et des plaques hyperkératosiques blanc-jaunâtres. Une atteinte muqueuse à type de leucokératose en pastille au niveau de la langue a été notée. L'évolution de la kératodermie est cyclique, spontanément favorable en quelques semaines à quelques mois. Une influence saisonnière est parfois notée avec une amélioration estivale. Une hyperhidrose est fréquemment présente [18,17].

La biopsie des lésions hyperkératosiques montre une hyperkératose partiellement parakératosique avec des kératinocytes multinuclés et une dyskératose. Le ME met en évidence des agrégations de tonofilaments dans la CS et des inclusions intracytoplasmiques interprétées comme des cristaux de tyrosine [17].

### **3. Diagnostic :**

la chromatographie des AA sanguins objective une augmentation importante de la tyrosinémie. Les autres AA notamment la Phe et la méthionine sont normaux. La chromatographie des acides organiques urinaires met en évidence une excrétion élevée des métabolites urinaires de la tyro (acides phénoliques) : acides parahydroxy-phénylpyruvique, parahydroxyphénylacétique, et parahydroxyphényllactique. L'étude de déficit en TAT sur PBH n'est pas indispensable au diagnostic [18,12].

### **4. Principes thérapeutiques :**

Le traitement repose sur un régime hypoprotidique restrictif en Tyr et en Phe. L'instauration précoce de ce régime permet la régression des lésions cutanées et oculaires et une prévention à long terme du retard mental [17,19].

Un traitement de la kératodermie par des rétinoïdes et des greffes cutanées plantaire sont également été proposés en cas de résistance thérapeutique au régime ou d'atteinte cutanée prédominante [12].



A



B

**Figure 12** : Enfant atteint de SRH : A- Hyperkératose palmaire. B- Hyperkératose plantaire [19].



**Figure 13** : KPP focale en îlots jaunâtres entourés d'un halo érythémateux [17].



**Figure 14** : Kératodermie plantaire arciforme au cours de SRH [12]

## C. Homocystinurie classique :

### 1. Introduction :

C'est la forme la plus fréquente de l'Homocystinurie (80%) résulte d'un déficit en cystathionine  $\beta$ -synthase CBS enzyme vitamine B6 dépendante, indispensable pour la conversion de l'homocystéine en cystéine, Les autres formes sont liées à une anomalie de la conversion de l'homocystéine en méthionine (fig15) [12].

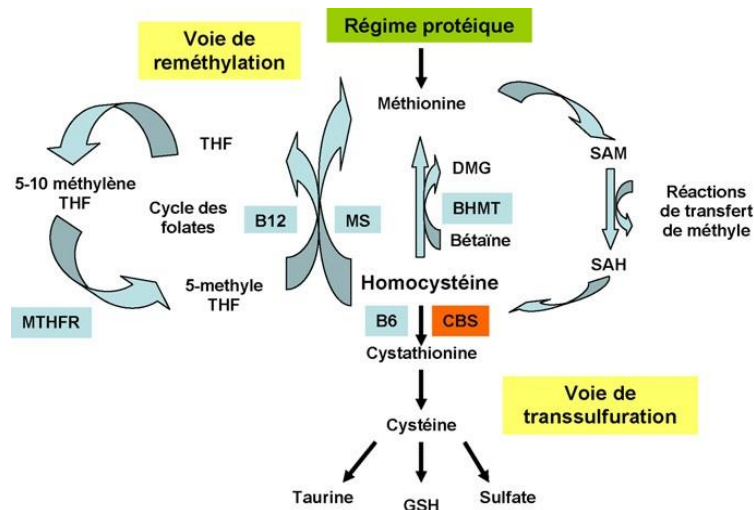


Figure 15 : Voies métaboliques de l'homocystéine.

Sa transmission est autosomique récessive, dont le gène responsable CBS est situé sur chromosome 21 en position 21q22.3. Son incidence a été estimée à environ 1/344 000 dans la population mondiale, à environ 1/50 000 dans certains pays occidentaux et à 1/17 800 dans la population allemande [20].

Ce déficit enzymatique bloc la voie de transsulfuration, ce qui entraîne une hyperhomocystéinémie majeure avec homocystinurie et ainsi une augmentation plasmatique de méthionine, accompagnée d'une diminution des taux de cystéine et de cystine. Homocystéine est un AA soufré hautement thrombogène par l'augmentation de l'adhésivité plaquettaire [12,20].

## 2. Présentation clinique et manifestations dermatologiques :

Les signes cliniques sont hétérogènes, plus ou moins importants selon le degré de déficit enzymatique :

Manifestations cutanées : cette affection peut se manifester par une peau fine voir atrophie des téguments avec visibilité anormale du réseau veineux sous-cutané, une hypopigmentation cutanée, des cheveux fins rares, très clairs et clairsemés, cassants, un livedo réticulaire des membres, un érythème violacé des pommettes [20,21,22], et un ulcère chronique de jambe [23]. L'histologie de biopsie cutanée montre des fibres de collagènes grumeleuses et non fasciculées en superficie et relativement rares en profondeur, et un réseau élastique superficiel normal tandis que le réseau moyen et profond est épaissi et fragmenté [21].

Autres manifestations : Accidents thrombo-emboliques artérielles et veineuses, ectopie du cristallin, et déformations squelettiques [20].

## 3. Diagnostic :

Le diagnostic est suspecté devant une Homocystinurie, hyperhomocystéinémie  $> 100 \mu\text{mol/l}$  (normale  $<20 \mu\text{mol/l}$ ) et hyperméthioninémie à la CAA sanguins et urinaires. La confirmation de diagnostic se fait par l'étude de l'activité enzymatique de CBS dans les fibroblastes cutanés en culture, et surtout par la biologie moléculaire qui objective la mutation du gène CBS [20].

Le diagnostic prénatal est possible par dosage enzymatique de la CBS sur culture d'amniocytes et/ou sur les villosités choriales [12,22].

## 4. Principes thérapeutiques :

L'objectif thérapeutique est la normalisation du phénotype biochimique de la maladie par diminution de l'homocystéine et de la méthionine en amont du bloc enzymatique tout en augmentant en aval la cystathionine et la cystéine:

La pyridoxine orale (vitamine B6 coenzyme de la CBS) est efficace dans 50% des cas, elle permet la stimulation de l'activité enzymatique résiduelle et des voies métaboliques alternatives [12].

Les formes résistantes à la vitamine B6 nécessitent un régime hypoprotidique strict pauvre en méthionine (de réalisation pratique difficile) enrichi en cystine, associé à des suppléments en pyridoxine, acide folique et vitamine B12 [22,24].

La bétaine anhydre est utilisée en complément du régime, elle agit comme un donneur de groupe méthyle et peut permettre de diminuer les taux d'homocystéine [24].

## D. Déficiences enzymatiques du cycle de l'urée :

Les déficiences enzymatiques du cycle de l'urée sont les affections héréditaires métaboliques les plus fréquentes, leur incidence cumulée est de 1/20 000 à 1/25 000, dont le plus fréquent est le déficit en OCT : 1/14 000 [11]. Les signes cliniques sont en majeure partie liés à une intoxication par l'ammoniaque, Le cycle de l'urée (fig16) constitue la voie métabolique principale permettant d'épurer l'ammoniaque, qui est un déchet toxique de notre catabolisme protéidique [25].

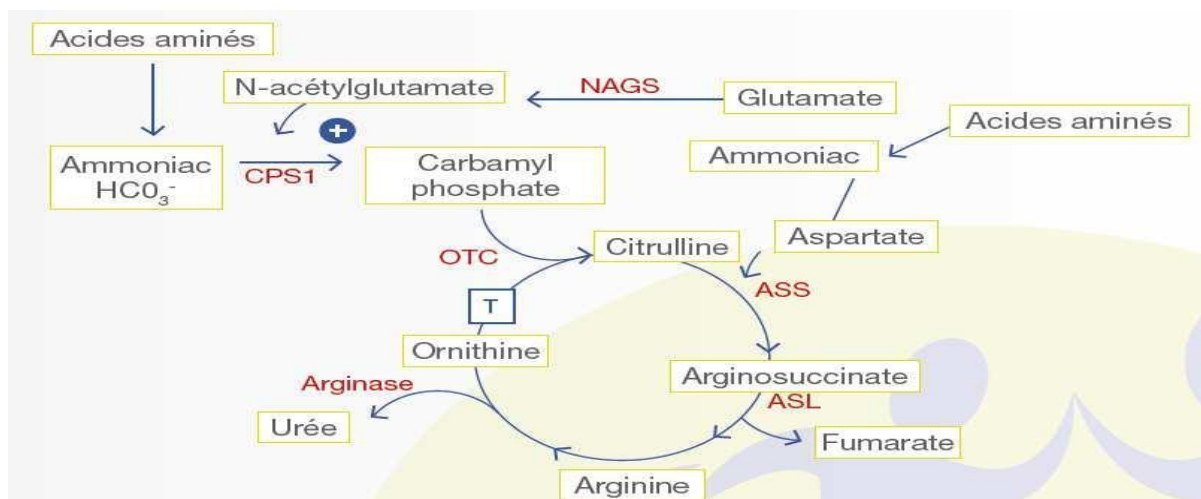


Figure 16 : Cycle de l'urée

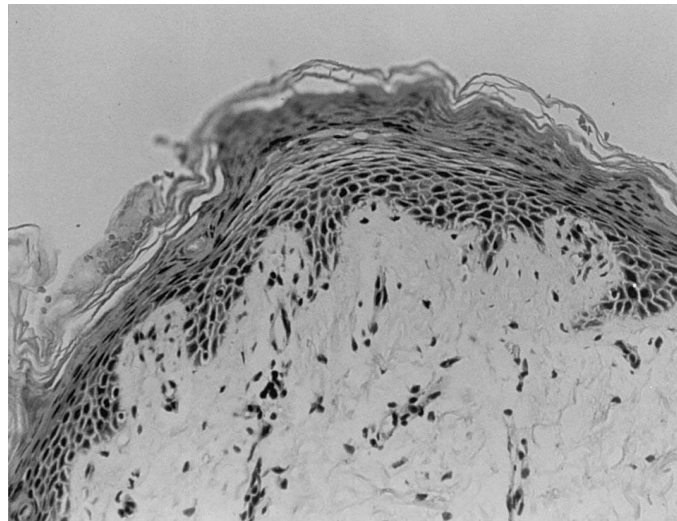
Ce groupe d'affections se manifeste par des signes neuro-psychiatriques et digestifs [11]. Les signes cutanés sont rarement rapportés [12]. Ils se voient surtout au cours du déficit en ornithine carbamyl transférase (OCT) et de la citrullinémie par déficit en Argininosuccinate-synthase (ASS).

**Tableau I : Manifestations dermatologiques et biologiques lors des déficits en OCT et en ASS**

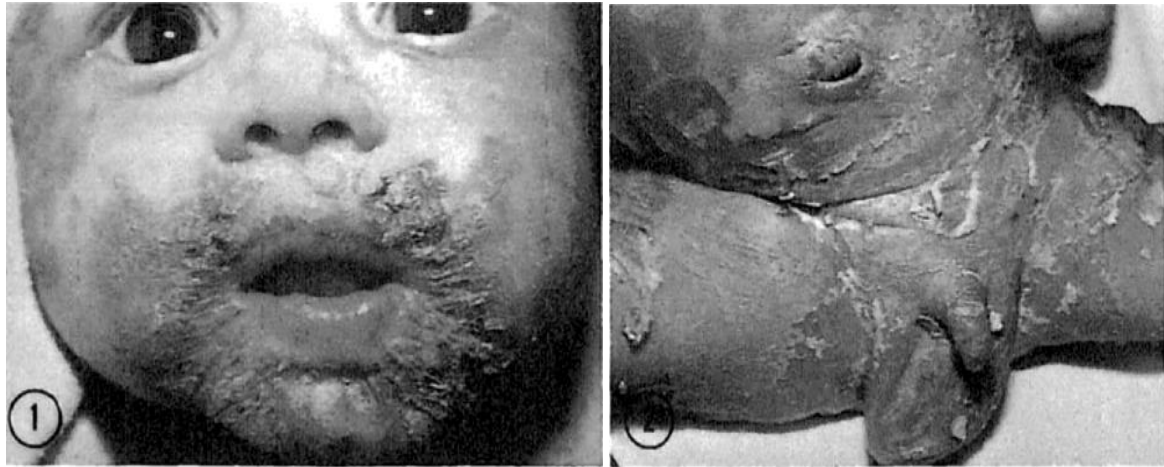
<b>Enzyme déficitaire</b>	<b>OCT [11,25]</b>	<b>ASS [11.25]</b>
<b>Transmission</b>	Liée à l’X récessive ou dominante	Autosomique récessive
<b>Manifestations dermatologiques</b>	<p>Pseudo Acrodermatite Entéropathique (fig17)</p> <p>Biopsie cutanée montre une hyperkératose, une parakératose diffuse et un épiderme supérieur pâle avec une CG nettement diminuée (fig18) [26].</p>	<p>Anomalies pilaires avec alopecie, monilethrix et trichorrhexie noueuse [12].</p> <p>Cheveux blonds, rares et cassants [27].</p> <p>Lésions érythémateuses et squameuses, humides, prédominant au niveau de la région péribuccale, ano-génitale et le bas de l’abdomen (Fig 22,23) [28].</p>
<b>Biologie</b>	<p>Hyperammoniémie</p> <p>Acidurie orotique</p> <p>Augmentation de glutamine</p> <p>Augmentation alanine</p>	
	<p>Diminution de citrulline</p> <p>Augmentation de lysine</p>	<p>Augmentation de citrulline</p> <p>Diminution de l’arginine</p>
<b>Diagnostic</b>	<p>Dosage de l’activité enzymatique sur biopsie hépatique ou intestinale</p> <p>Le diagnostic de certitude se fait par biologie moléculaire.</p>	<p>Dosage de l’activité enzymatique sur culture de fibroblaste</p> <p>Le diagnostic de certitude se fait par biologie moléculaire.</p>
<b>Principes thérapeutiques</b>	<p>Limitation des apports protidiques</p> <p>Supplémentation en AA devenus essentiels en raison du déficit de leur synthèse et du régime hypoprotidique: arginine pour les 2 formes et supplémentation en citrulline pour déficit en OCT</p> <p>Epurateurs de l’ion ammonium : benzoate de sodium, phénylacétate et phénylbutyrate de sodium</p> <p>Epuration extra-rénale dans la forme aigue si nécessaire</p> <p>Transplantation hépatique.</p>	



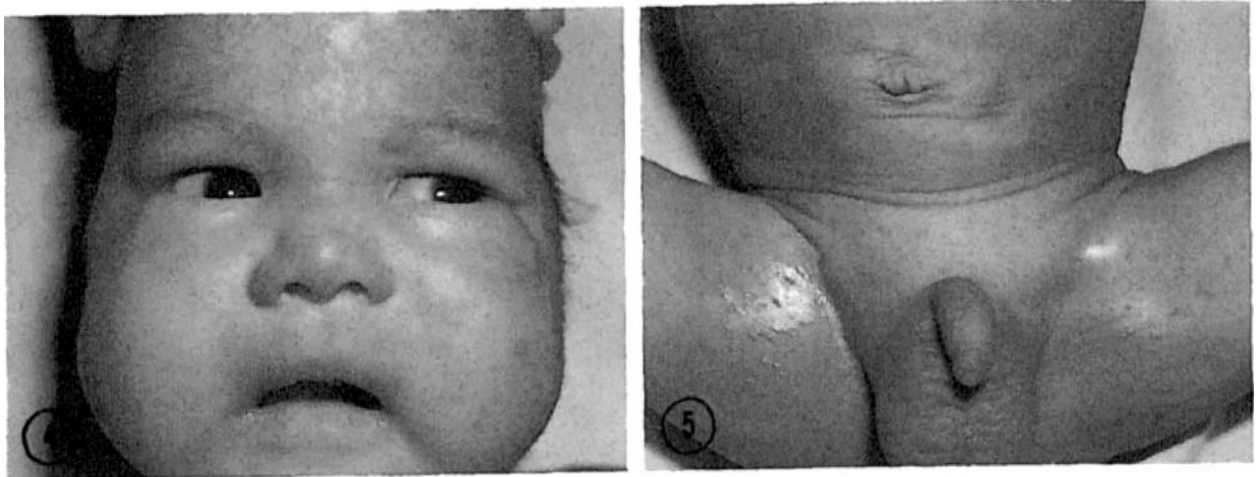
**Figure 17** : Lésions érythémato-squameuses et érosives au niveau de la région : A. péribuccale et B. anogénitale chez un Nouveau-né de 53 jrs présente un déficit en OCT [26].



**Figure 18** : Histologie de biopsie cutanée montrant une hyperkératose, une parakératose diffuse et un épiderme supérieur pâle avec une couche granulaire nettement diminuée [26].



A



B

**Figure 19 :** A- lésions péribuccales et Ano-génitales chez un Nné présentant un déficit en ASS.

B-Amélioration des lésions cutanées après une supplémentation en arginine [28].

## E. Aminoaciduries organiques :

### 1. Introduction :

La plupart des acides organiques proviennent du catabolisme des AA ramifiés produisant de l'acétyl-CoA ou du succinyl-CoA, qui entrent dans le cycle de Krebs. De nombreuses enzymes peuvent être déficientes et entraîner l'accumulation du précurseur, qui s'élimine ensuite sous forme d'acide(s) organique(s) dans le sang puis les urines, d'où le terme acidurie organique [29].

Dans la plupart du temps, elles se révèlent de façon aiguë par un tableau de détresse respiratoire en période néonatale rapidement létale. Elles sont de transmission autosomique récessive, dont le diagnostic prénatal est possible [12,29].

Les acidémies propionique et méthylmalonique sont les plus fréquentes. Liées à un défaut de dégradation des 4 AA essentiels (la valine, l'isoleucine, la méthionine et la thréonine) (fig20) [12] :

**Acidémie méthylmalonique AMM :** Affection génétique de transmission autosomique récessive, liée à un déficit en Méthylmalonyl CoA mutase enzyme commune au catabolisme des valine, isoleucine, méthionine et thréonine transformant le méthylmalonate en succinate, ou à son cofacteur la 5'-désoxy adénosyl cobalamine (forme sensible à la vitamine B12) [12,11].

**Acidémie propionique AP ou la glycinémie cétosique:** Maladie héréditaire de métabolisme de transmission autosomique récessive, liée à des mutations dans les gènes PCCA (chromosome 13) ou PCCB (chromosome 3), qui codent pour les sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  de la propionyl-CoA carboxylase [30].

ire 1

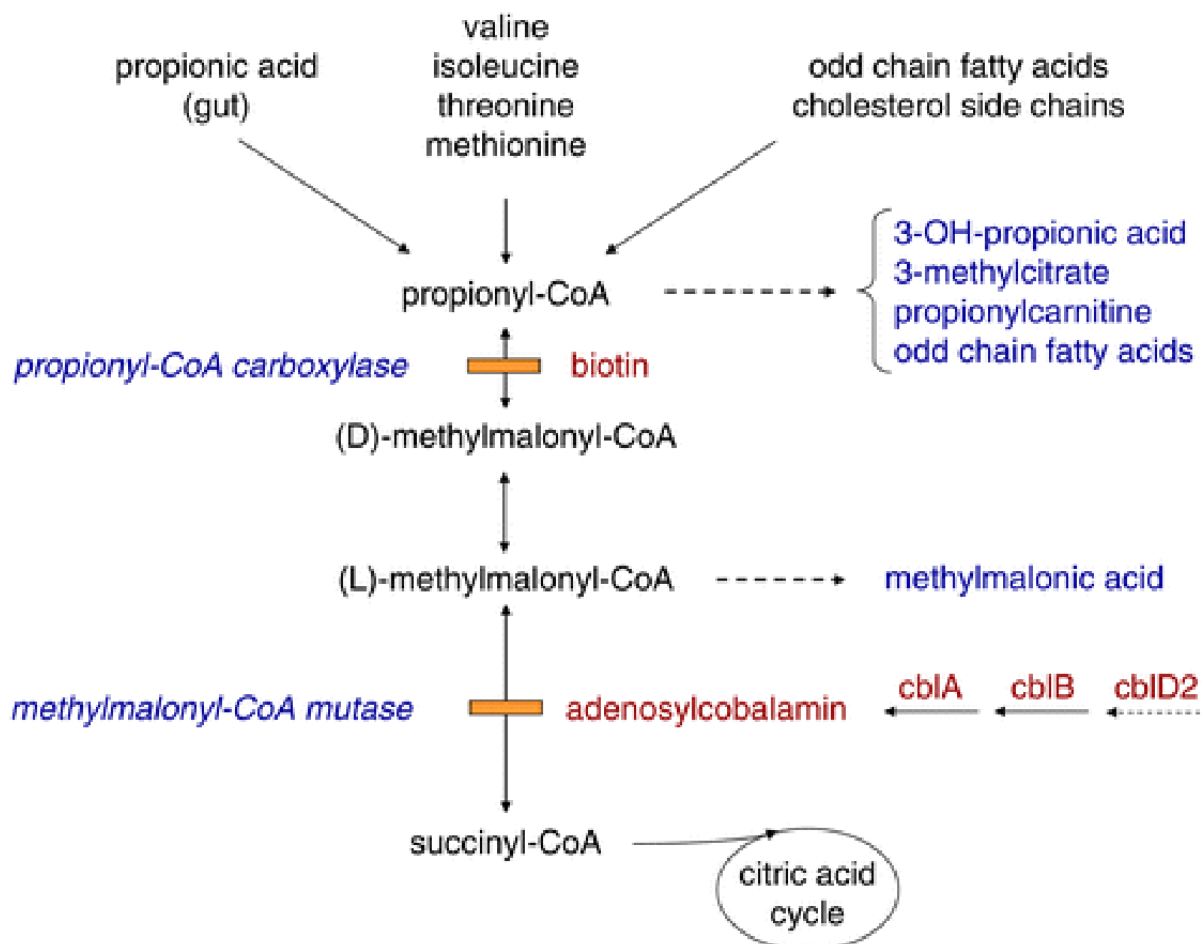


Figure 20 : Anomalies de dégradation des AA ramifiés

## 2. manifestations cutanées :

Les signes cutanés sont fréquents mais peu spécifiques, d'ordre carenciel, parfois à type de:

- Pseudoacrodermatite entéropathique [12]
- Syndrome de desquamation continue de la peau ou peeling skin syndrome (fig21, 22) [31]
- Érythrodermie [30]

### 3. Diagnostic :

AMM : Le diagnostic repose sur la chromatographie des acides organiques (CAO) urinaire et le profil des acylcarnitines plasmatiques qui montrent l'accumulation d'acide méthylmalonique et de propionylcarnitine. La CAA montre une hyperglycinémie. Il y a généralement une hypocarnitinémie libre et totale profonde. Le diagnostic est confirmé par le dosage enzymatique de la méthylmalonate-CoA mutase [11].

AP: la CAO urinaire et le profil des acylcarnitines plasmatiques montrent l'accumulation de l'acide propionique et ses dérivés caractéristiques [11].



**Figure 21** : Nourrisson atteint de peeling skin syndrome [32] **Figure 22** : biopsie cutanée montre un clivage dans la CC et CG intacte[31]

#### **4. Principes thérapeutiques:**

Le traitement repose sur un régime hypoprotidique sévère à poursuivre à vie, associé à la carnitine et aux antibiotiques. La carnitine est nécessaire au vu de son élimination rénale augmentée, elle a aussi un effet neuroprotecteur. Les antibiotiques visent à limiter la prolifération de la flore intestinale propiogène.

Les formes compliquées d'une insuffisance rénale nécessitent la transplantation rénale isolée ou combinée à la transplantation hépatique [11,30].



*Maladies du métabolisme  
des peptides*

## **A. Déficit en prolidase :**

### **1. Introduction :**

Maladie très rare, de transmission autosomique récessive, sa prévalence est inconnue : quelques 50 cas sont publiés dans la littérature, due à un déficit en exopeptidase prolidase [33], l'imidopeptidase (ou peptidase D) déficitaire est codée par le gène PEPD localisé sur le chromosome 19 en position 19p13.2 [12].

### **2. Manifestations dermatologiques :**

Les ulcérations de la jambe (fig23) représentent la manifestation cutanée la plus fréquente et la plus typique : elles apparaissent précocement avant la puberté, parfois durant la première enfance. Elles sont sévères, récidivantes et très douloureuses et se développent sur le tiers inférieur de la jambe et le dos du pied. Elles ont un aspect granuleux sur une base nécrotique, torpide tandis que la peau avoisinante est épaissie, indurée. Elles surinfectent fréquemment. L'évolution est chronique et guérissent très lentement en laissant des cicatrices marquées [12].

La peau abdominale est souvent fine, translucide accompagnée d'une visibilité anormale du réseau vasculaire [12].

D'autres signes cutanés sont rapportés : exanthème maculo-papuleux, dermite eczématiforme, télangiectasies abondantes, photosensibilité, poliose [12].

D'autres anomalies peuvent être également associées : une dysmorphie faciale, anomalies squelettiques, un retard mental, troubles immunitaires [12,33].

### **3. Diagnostic :**

Le diagnostic repose sur l'association d'une iminopeptidurie massive (10-30mmol/j) et d'un déficit enzymatique en imidopeptidase recherché sur les érythrocytes, les leucocytes ou les fibroblastes [12].

#### 4. Principes thérapeutiques [12]:

Le traitement des ulcères de jambe nécessite un recours aux :

Préparations topiques à base de : corticoïdes, hormone de croissance d'effet transitoire, et association topique de vitamine C, glycine et proline à parties égales à 5% en crème.

Traitements généraux comme: supplémentation en vitamine C, AA essentiels, manganèse, proline

Transfusion de globules rouges, aphérèse érythrocytaire.

Traitement substitutif par prolidase «liposomale» est à l'étude.



**Figure 23 :** Ulcérations multiples du dos du pied au cours d'un déficit en prolidase [12]

## **B. Triméthylaminurie :**

### **1. Introduction :**

Le fish odor syndrome est un symptôme rare qui peut être lié à une triméthylaminurie primaire ou secondaire [34].

La triméthylaminurie primaire est due à un déficit en flavine monooxygénase de type 3 (FMO3), codée par le gène FMO3, ce gène est situé en position 1q23-q25, dont sa transmission est autosomique récessive. La prévalence des porteurs hétérozygotes de cette affection est estimée à 1% en Grande-Bretagne, mais reste sous-estimé car elle est mal connue par les professionnels de santé [35,12].

Les triméthylaminuries secondaires sont décrites dans les défaillances hépatiques et rénales, l'intoxication à la choline et dans circonstances où l'expression de FMO3 peut être réduite de façon transitoire : petite enfance et phase prémenstruelle [34].

### **2. Physiopathologie :**

Sur le plan physiologique, la choline et ses précurseurs, contenus en grande majorité dans la viande, le poisson et les œufs sont transformés en triméthylamine TMA (malodorante) par le microbiote intestinal puis oxydés en triméthylamine-N-oxyde TMAO (non odorant) sous l'action de FMO3 située essentiellement au niveau hépatique. Le déficit en FMO3 conduit à un excès de TMA dans l'organisme qui sera éliminé par tous les fluides de l'organisme (salive, urines, transpiration, sécrétions génitales...) [35].

### **3. Manifestations dermatologiques:**

Cette affection se caractérise par une forte odeur corporelle de poisson pourri, parfois plus marquée avec l'hypersudation et les périodes menstruelles et s'aggrave lors de l'ingestion de certains aliments riches en triméthylamine. Cette odeur est handicapante et peut être à l'origine d'un isolement scolaire et social, d'une dépression ou de tendance suicidaire [12,34].

Le diagnostic doit impérativement être confirmé par la spectroscopie RMN des urines qui permet de mesurer simultanément la TMAO et la TMA dans l'urine et de déterminer le rapport TMAO/TMAO+TMA (N>92 %), et par l'étude génétique [34].

#### **4. Principes thérapeutiques :**

Le traitement repose sur l'exclusion des précurseurs de TMA, notamment la choline (régime adapté, excluant l'œuf, les poissons et les crustacés) et carnitine [35], associée à une supplémentation en folates et en riboflavine, cofacteur de la FMO3. Une décontamination digestive séquentielle par antibiotiques peut être utile [34]. Une toilette avec un savon à pH acide. Les médicaments ayant une action sur le métabolisme hépatique doivent être évités [12].



*Maladies du transport  
membranaire*

## A. Déficit en $\alpha$ -1 antitrypsine:

### 1. Introduction :

L' $\alpha$ -1 antitrypsine AAT est produite par le foie, c'est la principale glycoprotéine qui intervient dans la régulation de l'équilibre protéase-antiprotéase au sein de nombreux tissus de l'organisme, en inhibant plusieurs protéases dont la trypsine, la chymotrypsine et l'élastase leucocytaire. Elle participe à l'inflammation aiguë, la coagulation et aux réactions immunitaires [12].

Le déficit en AAT est un désordre héréditaire à transmission autosomique codominante caractérisé par une réduction de la concentration plasmatique en AAT [36].

Cette affection présente une grande hétérogénéité allélique, plusieurs mutations survenues au niveau du gène SERPINA1 codant pour l'AAT ont été identifiées, Les plus fréquentes sont Pi S et Pi Z, qui entraînent un déficit incomplet, et produisent une protéine anormale mal secrétée par le foie. L'allèle Nul se caractérise par l'absence complète de cette protéine [36,37].

Ce déficit est fréquent en Europe : 1/3500 [12], mais reste sous-diagnostiqué partout dans le monde, surtout dans les pays du Nord de l'Afrique, où les études antérieures ont démontré la rareté ou l'absence totale des mutations communes Pi S et Pi Z [36].

### 2. Manifestations dermatologiques :

Manifestations cutanées : Les panniculites sont les plus fréquentes des atteintes cutanées, mais restent exceptionnelles. Elles s'observent chez sujets homozygotes ZZ, parfois MZ (M : allèle normal), MS ou SZ [12].

La panniculite, synonyme de l'hypodermite, désigne une inflammation de l'hypoderme dont la lésion élémentaire est une plaque ou un nodule à extension profonde dermo-hypodermique, en cas d'atteinte dermique la peau au-dessus de la lésion ne se laisse plus plisser, alors qu'elle reste mobilisable si elle est située exclusivement dans l'hypoderme ou plus profondément. Au niveau de l'hypoderme la graisse est constituée de lobules adipeux qui sont séparés les uns des autres par des septums. Les septums contiennent des vaisseaux, des

nerfs et du tissu conjonctif. Selon l'atteinte primitive et/ou prédominante, il est possible de classer les panniculites en : panniculites à prédominance septales (ex : érythème noueux) ou lobulaires (ex : déficit en AAT), avec ou sans atteinte vasculaire [38].

Les panniculites lobulaires siègent le plus souvent dans les zones où le pannicule adipeux est épais. Elles ne passent pas par les teintes de la biligénie et en guérissant, elles peuvent laisser une cicatrice déprimée en cupule, très caractéristique, ce qui permet rétrospectivement d'affirmer une atteinte lobulaire. Elles peuvent également se fistuliser ou s'ulcérer [38].

Les panniculites observées lors de déficit en AAT sont des panniculites lobulaires sans atteinte vasculaire avec infiltrat à prédominance neutrophiles (fig24). Et se présentent cliniquement sous forme de lésions très inflammatoires, récidivantes qui s'évoluent par poussées souvent fébrile rythmées par les traumatismes, elles sont situées à la partie haute du corps et se fistulisent dans 50% des cas et laissent des cicatrices déprimées cupuliformes. Des douleurs ostéoarticulaires, thoraciques ou abdominales accompagnent parfois les poussées cutanées [38,12].

D'autres dermatoses peuvent être associées à un déficit en AAT : urticaire au froid, angioœdème, psoriasis, lupus érythémateux, pemphigus et vascularite [12].

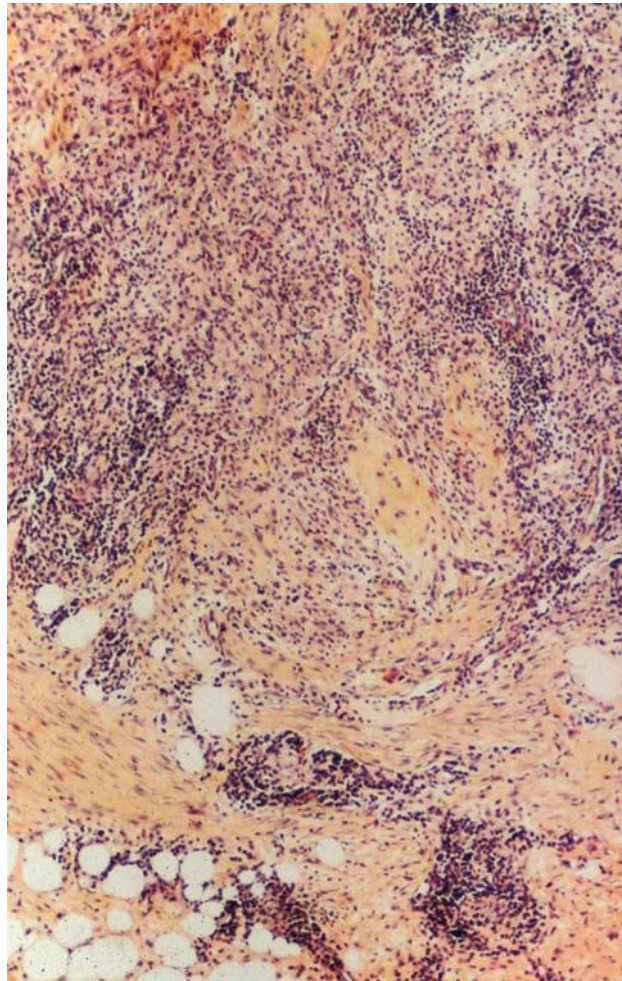
Chez les sujets Pi Nul Nul dont le déficit est total la peau est veloutée modérément hyperextensible et hyper-élastique [22].

Autres manifestations : un emphysème panlobulaire précoce [22]. Cholestase néonatale voire la cirrhose infantile [12].

### **3. Diagnostic :**

L'électrophorèse des protéines sériques objective une diminution du taux des alpha-globulines dont l'AAT représente 90 %. Mais le diagnostic de certitude est fondé sur le dosage pondéral de l'AAT. Cependant, la concentration plasmatique en AAT décrit des variations importantes surtout au cours de l'inflammation, d'où l'intérêt du dosage simultané du CRP pour résultat plus fiable [36].

L'étude moléculaire n'est pas indispensable au diagnostic, elle vise en premier lieu la recherche des deux mutations les plus fréquentes Pi S et Pi Z. Les mutations rares sont par la suite détectées par séquençage du gène SERPINA1 [36].



**Figure 24 :** Panniculite neutrophilique au cours d'un déficit en AAT [12]

#### **4. Principes thérapeutiques :**

Le traitement repose sur l'administration répétée d'injections intraveineuses d'AAT humaine purifiée (Alfalastin), cette approche thérapeutique reste l'apanage de quelques pays développés, et n'est indiquée qu'exceptionnellement au cours des atteintes cutanées (surtout au cours des formes graves pulmonaires, hépatiques) [12,36].

La dapsonne, la doxycycline, le danazol et la colchicine ont montré leur intérêt dans le traitement des panniculites. Avec un rapport bénéfice/risque plus élevé au cours de traitement au long cours des formes hétérozygotes par doxycycline en comparaison avec dapsonne et danazol [38,12].

La stratégie la plus récente dans ce contexte est la thérapie génique. Les essais qui ont été réalisés chez l'homme dans ce domaine sont très prometteurs [36].

## **B. Maladie de Hartnup :**

### **1. Introduction :**

C'est une photodermatose génétique très rare, touche 1/24000 naissances, de transmission autosomique récessive [39].

Elle est liée à une mutation du gène SLC6A19 situé sur le chromosome 5 en position 5p15, responsable d'une anomalie de la protéine qui transporte les AA neutres à travers la muqueuse intestinale et le tubule rénal proximal, ce qui entraîne une diminution du taux sanguin de ces AA dont le tryptophane, et une augmentation de leur taux urinaire [12,40].

Du point de vue physiologique, le tryptophane est responsable des différents signes cliniques. C'est un AA essentiel, précurseur de la vitamine B3 (acide nicotinique = vitamine PP). Son déficit est à l'origine de l'atteinte cutanée. Le tryptophane non absorbé au niveau intestinal sera dégradé en indole, acide pyruvique et ammoniacque par certaines bactéries intestinales. La formation des dérivés indoliques est à l'origine d'une diarrhée et d'une toxicité sur le système nerveux central [12,40].

### **2. Manifestations dermatologiques et biologiques :**

La plupart des cas reste asymptomatique dans les pays développés en raison de la richesse de l'alimentation en AA. Les sujets symptomatiques manifestent leur maladie dès l'enfance généralement entre 3 et 9 ans, avec aggravation de la symptomatologie lors de besoins accrus en tryptophane comme au cours de fièvre, de stress, de la prise de sulfamides ou d'exposition solaire [12].

Cette affection se caractérise par des éruptions cutanées inconstantes des zones découvertes photo-exposées à type pellagre ou syndrome pellagroïde (fig25) : lésions érythémato-squameuses, voire bulleuses, ou parfois de type hydroa vacciniforme. Associés à des signes neuropsychiques [12,39].

Le diagnostic est définitivement établi par la détection d'une hyperaminoacidurie neutre sur chromatographie des urines, qui est absente lors de pellagre qui est due à une carence en acide nicotinique et représente le principal diagnostic différentiel [12,39].

### 3. Principes thérapeutiques :

Le traitement inclut un régime alimentaire riche en protéine. Une supplémentation en nicotinamide (50 à 250 mg par jour) [12].

Une protection solaire est préconisée, et les médicaments photosensibilisants sont fortement déconseillés [39] .



**Figure 25 :** Erythème cutané des zones photo-exposées chez un enfant atteint de la maladie de Hartnup [41]



*Anomalie du métabolisme  
de biotine*

## A. Introduction :

La biotine représente un cofacteur enzymatique des carboxylases mitochondriales (pyruvate carboxylase, acétyl-CoA-carboxylase, propionyl-CoA carboxylase, méthylcrotonyl - CoA-carboxylase), donc tout déficit en biotine d'origine carenciel ou par anomalie héréditaire métabolique, est responsable d'un déficit multiple en carboxylases mitochondriales (Fig 26).

Deux déficits héréditaires en biotine ont été identifiés : Le déficit en biotinidase et Le déficit en holocarboxylase synthétase. Ils sont responsables d'une acidurie organique majeure. Tout retard de la supplémentation en biotine entraîne une acidose métabolique aux conséquences graves et irréversibles sur le système nerveux central [12].

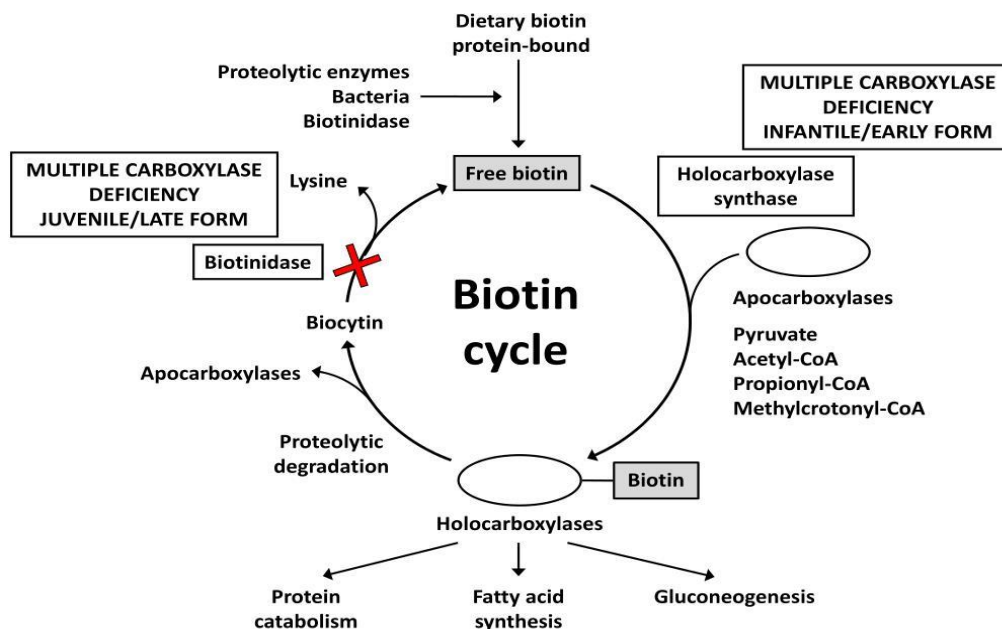


Figure 26 : Cycle de biotine

## **B. Manifestations dermatologiques:**

### **1. Déficit en biotinidase:**

Affection rare, dont La prévalence est estimée à 1/61.000, de transmission autosomique récessive. Elle est due à des mutations du gène BTD, qui est situé sur chromosome 3 en position 3p25 (plus de 150 mutations connues) [42].

Les manifestations cliniques débutent généralement après l'âge de 1 à 3 mois, elles sont variables selon le degré de déficit (partiel ou profond). Typiquement, il s'agit de symptômes neuro-cutanés associent biologiquement à une acidose lactique [43].

Elle se caractérise sur le plan dermatologique par [12,44] :

Dermite péri-orificielle érythémato-squameuse, croûteuse et érosive, extensive (fig27)

Alopécie avec cheveux fins, mais sans anomalie au microscope à polarisation, dermatite séborrhéique (fig28)

Surinfection cutanée fongique fréquente, notamment une candidose

Le diagnostic est suspecté par la CAO urinaires qui met en évidence une accumulation caractéristique de lactate, de métabolites du propionate, d'acide méthylcrotonique ainsi que des dérivés conjugués à la carnitine [12]. Le diagnostic est confirmé par le dosage de la biotinidase sérique [42].

Le traitement repose sur l'administration précoce (pour éviter les complications neurologiques), à vie de biotine sous forme libre, non liée aux protéines par voie orale (5à10mg/j) [12].

### **2. Déficit en holocarboxylase synthétase**

C'est une maladie génétique de transmission autosomique récessive, très rare, dont La prévalence exacte est inconnue, L'incidence annuelle à la naissance est estimée à moins de 1/200.000 naissances vivantes. Ce déficit en HCS est dû à des mutations du gène HLCS qui est situé sur chromosome 21 en position 21q-22, comme le déficit en biotinidase, cette affection est à l'origine d'un déficit multiple en carboxylases [4 5].

HCS est une enzyme essentielle à la liaison covalente de la biotine aux multiples carboxylases biotine-dépendantes qui nécessitent cette vitamine pour être actives [45].

Le tableau clinique de même les signes cutanés sont proches du déficit en biotinidase avec une dermatite séborrhéique extensive au visage, au scalp et aux plis de flexion, et une alopecie progressive avec des cheveux fins parfois complète en quelques mois [12].

Le diagnostic est suspecté sur CAO qui met en évidence une hyperlactacidémie et l'apparition d'une acidurie organique caractéristique (3-hydroxyisovalérique, 3-méthylcrotonylglycine, méthylcitrate, 3-hydroxypropionate, propionylglycine, triglylglycine) liée au déficit des 4 carboxylases. La concentration en biotine plasmatique est normale, ce qui la différencie du déficit en biotinidase. Il est confirmé par le dosage enzymatique des carboxylases sur lymphocytes ou fibroblastes [46]. Le dépistage néonatal est systématique dans de nombreux pays en raison de caractère traitable de cette maladie [12].

Le traitement consiste en l'administration définitive, quotidienne de biotine par voie intramusculaire puis per os. Dont la dose pharmacologique sera définie pour chaque patient selon son déficit enzymatique [12,46].



**Figure 27** : Lésions péribuccales au cours de déficit en biotinidase et amélioration de ces lésions après supplémentation en biotine [44]



**Figure 28 :** Amélioration d'alopecie chez un enfant atteint de déficit en biotinidase après supplémentation en biotine [44]



*Anomalies du métabolisme  
des métaux*

## A. Anomalie du métabolisme de cuivre :

Le cuivre Cu est un cofacteur d'un grand nombre de protéines impliquées dans les réactions d'oxydoréduction. Le Cu joue un rôle important dans : L'élasticité du tissu conjonctif en permettant la réticulation de l'élastine et du collagène par la lysyl oxydase, la pigmentation par l'intermédiaire de tyrosinase car il est nécessaire à la synthèse de mélanine, l'érythropoïèse, la biosynthèse de myéline et la gustation [47].

### 1. Maladie de Menkès :

Maladie de Menkès ou « Kinky hair disease » ou encore trichopolyodystrophie, est une maladie héréditaire récessive liée au sexe, due à des mutations du gène ATP7A situé en Xq13.3 et codant pour une protéine du transport intracellulaire du cuivre, Elle est rare, et touche 1/25 000 naissances [12].

Elle se caractérise par un défaut d'absorption intestinale du Cu, ce qui entraîne un déficit cuprique général responsable d'un dysfonctionnement des enzymes cuprodépendantes [47].

#### **Présentation clinique et dermatologique:**

La forme classique, ou forme sévère, elle se manifeste chez le nourrisson par une atteinte cutané-phanérienne, qui se traduit par une anomalie de la peau, qui est sèche et relâchée, une dermite séborrhéique épaisse et écailleuse est fréquemment présente, on peut noter des taches claires en rapport avec un défaut de pigmentation. L'atteinte des cheveux est assez évocatrice du diagnostic, ils sont durs, clairsemés, dépigmentés, rares et ont tendance à se casser (fig29, 30) [47].

Le trichogramme révèle des pili torti (fig31), de la trichorrhexie noueuse, et des aspects de monilethrix qui correspondent à un effet d'optique, il n'y a pas de vrai monilethrix. Ces anomalies ne sont pas pathognomoniques mais oriente le diagnostic [47].

L'examen anatomopathologique cutané montre des fibres élastiques raréfiées et courtes [22].

Autres manifestations : troubles neurologiques avec hypotonie, dysmorphie crânio-faciale... [47].

Le syndrome des cornes occipitales représente la forme atténuée de maladie de Menkès, il est de meilleur pronostic, dû à des mutations de même gène cependant l'activité de protéine reste partiellement conservée [47].

**Diagnostic** est confirmé par une cuprémie effondrée (N = 80-140 pg/100 ml) et un taux sérique réduit en céruloplasmine (N = 15-35 mg/100 ml), protéine dont la synthèse hépatique dépend de la cuprémie [22], complété par la recherche de la surcharge cuprique sur culture de fibroblastes ou placenta [12].

**Traitement** de la maladie de Menkès consiste à administrer, par voie parentérale, du Cu sous forme de Cu-histidine. S'il est instauré précocement (avant l'apparition des convulsions et de la détérioration neurologique), ce traitement peut limiter le développement des troubles neurologiques et prolonger la survie de l'enfant [48]. En l'absence de traitement adéquat, L'évolution est péjorative, souvent fatale à court terme.



**Figure 29** : Aspect cutané-phanérien et l'hypotonie chez un nourrisson atteint de la maladie de Menkès [47]



**Figure 30 :** Dysmorphie crâniofaciale et aspect remarquable des cheveux chez un nouveau-né atteint d'une forme sévère de maladie de Menkès [48]



**Figure 31 :** Pili torti au microscope en lumière polarisée [12]

## 2. Maladie de Wilson :

Maladie génétique de transmission autosomique récessive, caractérisée par une accumulation toxique de Cu, notamment au niveau du foie, du cerveau et de la cornée [49].

Elle est liée à la mutation du gène ATP7B situé en 13q14.3-q21.1, qui code pour une ATPase-7B, transporteur de Cu, et induit une incapacité de la cellule hépatique à évacuer le Cu par le pôle biliaire ainsi qu'une baisse de céruléoplasmine [49].

La prévalence est de 1/30 000. Plus de 1 % de la population mondiale est porteur hétérozygote d'un gène de la maladie [39].

### **Présentation clinique et dermatologique :**

Les signes cutanés rencontrés au cours de la maladie de Wilson, sont soit en rapport avec la maladie elle-même comme une hypermélanose -lésions brunes, noires ou bleu foncé, caractérisées sur le plan histologique par un excès de mélanine et/ou de mélanocytes- linéaire ou réticulaire au niveau des membres inférieurs [50]. Soit en rapport avec l'utilisation au long cours de la D-pénicillamine qui peut induire certaines dermatoses comme le pemphigus [51], des tableaux de « pseudo-pseudoxanthome élastique », de cutis laxa, d'élastome perforant serpigineux et d'anéodermie [12].

En plus de l'atteinte cutanée, la maladie de Wilson se caractérise principalement par une hépatopathie chronique évoluant vers la cirrhose [48]. Des troubles neuropsychiatrique, D'anneau péricornéen de Kayser-Fleischer [12].

### Diagnostic :

Le diagnostic repose sur des arguments cliniques, des anomalies biologiques, et des anomalies moléculaires, ces dernières permettent de réaliser une identification précoce voire présymptomatique lors d'un dépistage familial. Les anomalies biologiques se caractérisent par un bilan cuivrique altéré (tableau 2) qui objective un taux bas voire effondré de céruléoplasmine, une cuprurie élevée, un taux modérément abaissé de Cu total sérique, cependant le Cu libre est élevé expliqué par la diminution de céruléoplasmine. Associé à une élévation de la concentration du Cu tissulaire sur biopsie hépatique [49].

**Tableau II** : Bilan cuivrique chez sujet normal et sujet atteint de Wilson [49]

	SUJET NORMAL	SUJETS AYANT LA MALADIE DE WILSON
■ Céruléoplasmine sérum (g/L)	0,2 à 0,4	< 0,1g/L
■ Cuivre total sérum ( $\mu\text{mol/L}$ )	14 à 21	< 10
■ Cuivre libre sérum ( $\mu\text{mol/L}$ )	< 2,1	> 3
■ Cuivre sang total ( $\mu\text{mol/L}$ )	13 à 22	< 10
■ Cuivre urines ( $\mu\text{mol}/24\text{h}$ )	< 0,8	> 2
■ Cuivre foie ( $\mu\text{mol/g}$ tissu sec)	0,3 à 0,9	> 4

### Traitement :

Cette maladie est l'une des rares affections génétiques à pouvoir être traitées avec efficacité, lorsque son traitement est instauré précocement. Il comporte un régime alimentaire évitant les aliments riches en Cu (éviter champignons, foie, fruits de mer, noix, chocolat) [48].

Associé à l'utilisation de chélateurs de Cu : **D-pénicillamine** qui favorise la séquestration de Cu intrahépatique non toxique et la formation de complexes cupriques ou bien l'induction de métallothionéines qui favorisent la séquestration de Cu dans les cellules épithéliales intestinales. Et **Trientine** qui augmente son excrétion urinaire et diminue son absorption intestinale [49].

Le zinc agit par l'induction de métallothionéines, son utilisation est réservée aux formes résistantes ou en cas d'intolérance aux autres chélateurs [49].

En cas d'échec ou bien dans les formes fulminantes hépatiques, la transplantation hépatique doit être envisagée [49].

## **B. Anomalie du métabolisme de zinc :**

Le Zn est un oligoélément essentiel pour le bon fonctionnement de l'organisme, il intervient dans de nombreuses fonctions catalytiques, structurales et régulatrices. Sa carence est responsable d'un ensemble de manifestations surtout dermatologiques. L'étiologie peut être héréditaire (acrodermatite entéropathique) ou acquise (pseudo-acrodermatite entéropathique) [48].

### **1. Acrodermatite entéropathique :**

Anomalie génétique de transmission autosomique récessive. Sa distribution est mondiale avec une incidence estimée à 1 enfant sur 500 000, sans prédilection de race ou de sexe [12]. Elle est secondaire à une anomalie de l'absorption intestinale du Zn par mutation du gène SLC39A4, situé en 8q24.3, et qui code pour une protéine de transport du Zn, le transporteur Zip4, qui est nécessaire pour l'absorption de zinc par les entérocytes [52].

#### **Manifestations dermatologiques:**

Les signes dermatologiques dominent le tableau clinique, ils se révèlent chez un nourrisson après le sevrage de l'allaitement maternel [12] par une lésion érythémato-squameuse, parfois psoriasiforme, mais rapidement croûteuse, érosive et parfois bulleuse. Ces lésions impliquent habituellement la région acrale et périorificielle, et typiquement la zone anogénitale (fig32, 33). En absence de traitement, les lésions cutanées peuvent devenir des érosions et sont sensibles aux infections secondaires par le Staphylocoque et *Candida* [12,52]. Associés à une alopecie diffuse (fig34), des lignes de Beau-Reil sur les ongles et une paronychie [52].

Les atteintes des muqueuses sont fréquentes, douloureuses, inflammatoires parfois érosives : Stomatite érosive, perlèche, anite, et vulvite [12,48].

## **Diagnostic**

Il se base sur les données cliniques, et les analyses biologiques qui montrent une faible concentration de Zn plasmatique et de faibles taux de phosphatase alcaline sérique (métalloenzyme Zn dépendante) [52]. L'analyse génétique du gène SLC39A4 permet la distinction avec des formes acquises d'acrodermatite entéropathique parfois dites « acrodermatite like » consécutives à une prématurité et une carence en Zn du lait maternel par allaitement au sein prolongé, une nutrition parentérale déséquilibrée, ou une malabsorption [53].

## **Traitement :**

Il se repose sur une supplémentation à vie en Zn, qui permet une amélioration rapide de l'ensemble des signes (fig35), à dose de 3mg/kg/j d'élément Zn. Le sulfate de Zn est la préparation la mieux tolérée dans la plupart des cas (50mg d'élément Zn pour 220mg de sulfate de Zn). Les doses doivent être augmentées durant les phases accélérées de la croissance, la grossesse et la lactation [12,52].



**Figure 32 :** Lésions érythémato-squameuses érosives au niveau du visage, siège et extrémités avec alopécie chez un nourrisson qui a une carence en Zn [48].



**Figure 33** : Lésions érythémato-squameuses en péri-orificiel et acral chez une fille de 8 ans [48]



**Figure 34** : Alopécie diffuse au cours d'une acrodermatite entéropathique [12]



**Figure 35 :** Cicatrisation complète des lésions après traitement par le Zn [48]



*Anomalie du métabolisme  
du complément*

## A. Angio-œdème héréditaire :

### 1. Introduction :

Angio-œdème (AE) est une infiltration liquidienne localisée des tissus sous cutanés ou sous muqueuses, il survient dans les zones où les tissus sont lâches (visage, mains, organes génitaux...). Le terme d'œdème de Quincke n'est que le synonyme d'AE cervico-faciale [54].

AE est causé par l'augmentation brutale et localisée de la perméabilité vasculaire, cette augmentation est secondaire au relargage de substances diverses dont les plus fréquentes sont issues de mastocytes : histamine, dans de rares cas, il peut s'agir de bradykinine [54]

Les AE bradykiniques (fig36) comprennent les AE héréditaires (AEH) de type I et II associés à un déficit en C1 inhibiteur, les AEH de type III (sans déficit en C1inh). Et les AE acquis [55]

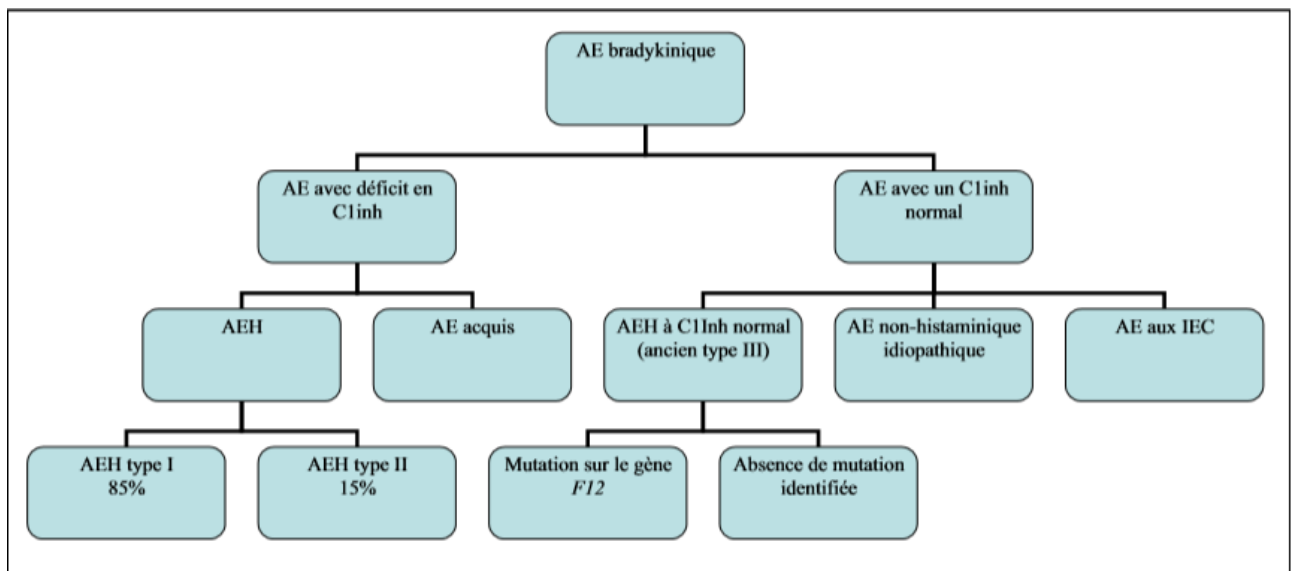


Figure 36 : Classification des AE bradykiniques [54]

## 2. Classification des AE bradykiniques héréditaires (fig36):

**AEH avec déficit en C1inh** : appelés anciennement œdèmes angioneurotiques, sa prévalence dans toutes les populations est d'environ 1/50 000 [54]. Il est transmis sur un mode autosomique dominant, dus à des anomalies du gène SERPING1, situé sur le chromosome 11 (11q12-q13-1) qui code pour C1Inh. Dans 30 % des cas, il s'agit de mutations de novo [56,57]. Il faut faire la distinction entre une diminution quantitative du C1-Inh (AEH type1, 85% des patients) et son déficit fonctionnel (AEH type 2, 15%) [56].

**AEH à C1inh normal** : anciennement appelé AEH de type III, exceptionnel, génétiquement lié à l'X, sa physiopathologie est mal connue, la mutation F12 est détectée chez moins de 20% des cas, cette mutation peut induire une augmentation d'activité du facteur XII, ou lui ferait échapper au contrôle par le C1Inh. L'AEH à C1inh normal est un diagnostic d'élimination, il présente la même symptomatologie que les AEH avec un déficit en C1Inh, cependant il est d'apparition tardive, et touche plus les femmes, la face et les voies aériennes supérieures sont plus souvent touchées [12,54].

## 3. Manifestations dermatologiques:

Les AEH se manifestent généralement à la puberté, il peut être spontané, cependant un facteur déclencheur est souvent identifié, tels qu'une intervention dentaire, une activité physique intense, un stress psychique, l'alcool ou des facteurs hormonaux [56].

Il est caractérisé par une triade clinique classique faite d'œdème périphérique, d'œdème laryngé et d'œdème des muqueuses digestives, cependant cette triade est souvent incomplète chez l'enfant ce qui rend le diagnostic difficile surtout devant une dyspnée laryngée ou des douleurs abdominales isolées et en absence des cas familiaux identifiés [58].

Les œdèmes périphériques (fig37) sont fréquents chez l'enfant, non prurigineux, non inflammatoires, sans urticaire associée, douloureux aux endroits où le tissu sous-cutané est peu abondant, ils touchent fréquemment les membres, le visage (surtout les régions périorale et périoculaire), les parties génitales et le siège. Les œdèmes peuvent se développer lentement, sur 12–36 heures, et persister plusieurs jours [56,58].



**Figure 37 :** Angio-œdème périphérique de la main [12]

Le rythme des crises est très irrégulier et souvent imprévisible, variant de 1 à 2 fois par semaine, mois ou année [12]. La crise peut être précédée d'un malaise, d'une asthénie de 24h à 48h [12], et d'un rash cutané réticulé (fig38) non prurigineux [55].



**Figure 38 :** Rash réticulé chez une adolescente [58]

## 4. Diagnostic :

Devant une présentation clinique qui oriente vers AE bradykinique (tableau3), le diagnostic biologique (tableau 4) nécessite un dosage pondéral et fonctionnel de C1inh et un dosage de C4 [55]. Le dosage du C4 est un bon examen de screening, car dans un AEH non traité, il est également généralement abaissé durant les intervalles libres [56]. Le dosage du C1q peut être utile pour éliminer une forme acquise [55].

Le dosage de la protéine C1inh et de la protéine C4, dans un laboratoire de référence, est possible dès l'âge de 3 mois, car à cet âge que le C1inh atteignant les normes physiologiques pondéral et fonctionnel. La recherche de la mutation SERPING1 est possible dès la naissance mais n'est pas indispensable au diagnostic [58].

**Tableau III :** Comparaison entre AE bradykinique et histaminique.

	AE bradykinique	AE histaminique
Urticaire superficielle	NON	OUI mais non constant
Durée de la crise	Quelques jours	Quelques heures
Crise abdominale	Fréquente	Absente
Contexte	Familial, IEC, œstrogènes	Atopie, AINS
Antihistaminique au long cours	Inefficace	Efficace

**Tableau IV :** Diagnostic biologique des AE bradykiniques

Angioedème	Déficit en C1Inh			C1Inh normal	
	AEH type I	AEH type II	AE acquis	AEH (type III)	AE aux IEC
Dosage pondéral du C1Inh	< 50 %	Normal	< 50 %	Normal	Normal
Dosage fonctionnel du C1Inh	< 50 %	< 50 %	< 50 %	Normal	Normal
C4	Bas	Bas	Bas	Normal	Normal
C1q	Normal	Normal	Bas (70 %)	Normal	Normal
Anticorps anti-C1inh	Négatif	Négatif	Positif (50 %)	Négatif	Négatif
Mutation	SERPING1 (90 %)	SERPING1 (90 %)	Aucune	F12 (15 %)	Aucune

## 5. principes thérapeutiques [56, 57, 58] :

### Moyens thérapeutiques:

- les concentrés de C1inh : habituellement efficace en 15 à 60 min, et aucun effet indésirable notoire n'est rapporté.

- L'écallantide (inhibiteur de kallikréine), il est utilisé aux États-Unis après 16 ans. L'icatibant, antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine.

- L'acide tranexamique : c'est un antifibrinolytique qui bloque l'activation de la plasmine, contre indiqué en cas d'antécédents de thrombose ou de facteurs de thrombophilie connue.

- Le danazol : augmente la synthèse hépatique du C1inh, indiqué uniquement dans les types I et II, de nombreux effets indésirables dose-dépendants sont rapportés, dont prise de poids, virilisation, myalgies, céphalées, dépressions, troubles du cycle et perturbations des fonctions hépatiques.

- symptomatique : repos, réhydratation, analgésie par AINS au cours des crises abdominales. Intubation au cours des crises laryngée.

### Indications (tableau 5) :

Dans tous les cas, il faut contrôler les facteurs déclenchants. La prophylaxie par des moyens médicamenteux est justifiée en cas de geste invasif, et pour les enfants très symptomatiques qui présentent des crises sévères et/ou fréquentes, une ou plus par mois. Les crises sévères comportent les manifestations qui se situent au-dessus des épaules, l'œdème des VAS et les crises abdominales avec EVA supérieure à 5.

Les enfants n'ayant que des crises périphériques modérées et peu fréquentes nécessitent un traitement à la demande par l'acide tranexamique et concentré de C1inh, avec réévaluation régulière.

**Tableau V : Traitement de l'AE bradykinique chez l'enfant [58]**

	Crises modérées	Crises sévères	Prophylaxie courte	Traitement de fond
<b>Types I/II</b>	<p>Acide tranexamique (EXACYL®, SPOTOF®)</p> <p>Formes galéniques disponibles : ampoules buvables 1g/10 ml, comprimés 500 mg, ampoules injectables IV 500 mg/5 ml</p> <p>Posologie : 10 mg/kg/6h pendant 12 à 24 h (maximum 3 g)</p> <p>Le plus tôt possible dès les prodromes</p>	<p>Concentrés de C1inh :</p> <p><b>BERINERT®</b></p> <p>Formes galéniques disponibles : flacons 500 UI</p> <p>Posologie : 15 à 30 UI/kg IVL (1500 UI au-delà de 50 kg)</p> <p><b>CINRYZE®</b> après 12 ans</p> <p>Formes galéniques disponibles : flacons 500 UI</p> <p>Posologie : 1000 UI</p>	<p><b>Interventions mineures</b></p> <p>Danazol (<b>DANATROL®</b>) 2,5 à 10 mg /kg/j (maximum 600 mg/j), 5 j avant le geste jusqu'à 2 j après.</p> <p>Concentré C1 inh disponible pour le geste.</p> <p><b>Interventions à risque (face, cou, soins dentaires et intubations)</b></p> <p>Concentré C1inh : <b>BERINERT®</b> 15 à 30 UI/kg dans les 6 h précédant l'intervention, avec deuxième dose disponible <b>CINRYZE®</b> après 12 ans 1000 UI dans les 24 h précédant l'intervention</p> <p><b>Si intervention urgente</b></p> <p><b>BERINERT®</b> 15 à 30 UI/kg</p>	<p><b>Crises fréquentes (1 ou plus /mois) ou ATCD crises sévères</b></p> <p>Acide tranexamique (EXACYL®, SPOTOF®) 20 à 40 mg/kg/j en 3 prises (maximum 3 g/j) avec évaluation de l'efficacité, individuelle</p> <p><b>En 2<sup>e</sup> intention dans les formes sévères ne répondant pas à l'acide tranexamique et aux mesures préventives, à valider en RCP</b></p> <p>Danazol (<b>DANATROL®</b>) 2,5 mg/kg (50 à 200 mg/maximum), dose minimale efficace à réduire si possible à 1j/2 jusqu'à 1 prise/7 j si efficace, à éviter chez la fille</p> <p><b>Adolescente pubère</b> discuter traitement progestatif <b>LUTERAN®</b> ou <b>LUTENYL®</b> 21 j/mois</p> <p>Concentré de C1inh <b>CINRYZE®</b> après 12 ans 1000 UI tous les 3 à 4 j IVL</p>
<p>Angioedème à C1inh normal</p> <p><b>Concentrés C1inh hors AMM pour types non I/II</b></p>	<p>Acide tranexamique (EXACYL®, SPOTOF®)</p> <p>Formes galéniques disponibles : Ampoules Buvables 1g/10 ml, comprimés 500 mg, ampoules injectables IV 500 mg/5 ml</p> <p>Posologie : 10 mg/kg/6h pendant 12 à 24 h (maximum 3g)</p> <p>Le plus tôt possible dès les prodromes</p>	<p>Concentrés de C1inh :</p> <p><b>BERINERT®</b></p> <p>Formes galéniques disponibles : flacons 500 UI</p> <p>Posologie : 15 à 30 UI/kg IVL (1500 UI au-delà de 50 kg)</p> <p><b>CINRYZE®</b> après 12 ans</p> <p>Formes galéniques disponibles : flacons 500 UI</p> <p>Posologie : 1000 UI</p>	<p><b>Interventions mineures</b></p> <p>Acide tranexamique (EXACYL®, SPOTOF®)</p> <p>Posologie 20 à 40 mg /kg/j en 2 à 3 prises, 5 j avant jusque 2 j après</p> <p><b>Interventions à risque (face, cou, soins dentaires et intubations)</b></p> <p>Concentré C1inh : <b>BERINERT®</b> 15 à 30 UI/kg dans les 6 h précédant l'intervention, avec deuxième dose disponible <b>CINRYZE®</b> après 12 ans 1000 UI dans les 24 h précédant l'intervention</p> <p><b>Si intervention urgente</b></p> <p><b>BERINERT®</b> 15 à 30 UI/kg</p>	<p><b>Crises fréquentes 1 ou plus /mois ou ATCD crises sévères</b></p> <p>Acide tranexamique (EXACYL®, SPOTOF®) 20 à 40 mg/kg/j en 3 prises (maximum 3 g/j) avec évaluation de l'efficacité, individuelle</p> <p><b>En 2<sup>e</sup> intention dans les formes sévères ne répondant pas à l'acide tranexamique et aux mesures préventives, à valider en RCP</b></p> <p><b>Adolescente pubère</b> discuter traitement progestatif <b>LUTERAN®</b> ou <b>LUTENYL®</b> 21 j/mois</p> <p>Concentré de C1inh <b>CINRYZE®</b> après 12 ans 1000 UI tous les 3 à 4 j IVL</p> <p><b>Icatibant ( FIRAZYR®)</b> seringues de 30 mg, voie sous cutanée, utilisé préférentiellement chez l'adulte atteint de type III, en cours d'étude pharmacocinétique pédiatrique, son utilisation peut être considérée dans certaines situations chez l'adolescent et doit faire l'objet d'une concertation avec le centre de référence ou un centre de compétence des AOH et d'une traçabilité</p>



## 1. Introduction :

Les maladies mitochondriales sont considérées comme les plus fréquentes des maladies métaboliques, Elles touchent environ 2,5 personnes /10 000, peuvent se manifester à tout âge et peuvent toucher n'importe quel tissu ou organe notamment la peau, d'où l'expression clinique très hétérogène [59].

Groupe hétérogène des pathologies dues à un défaut de la chaîne respiratoire mitochondriale, cette chaîne permet de produire l'ATP nécessaire à toutes les cellules de l'organisme, grâce aux réactions de la phosphorylation oxydative, qui fait intervenir, d'une part, des réactions d'oxydation aboutissant à une consommation d'oxygène, et d'autre part, une réaction de phosphorylation de l'ADP intra-mitochondrial en ATP. La CR est constituée de 5 complexes fonctionnant principalement comme des transporteurs d'électrons [59,60].

Tous les complexes de la CR ont un double contrôle génétique, principalement par le génome nucléaire mais également par l'ADN mitochondrial (ADNmt), à l'exception du complexe II qui est exclusivement nucléaire [59]. Donc les maladies mitochondriales peuvent avoir tous les modes de transmission (sporadique et maternelle pour l'ADNmt, autosomique récessive ou dominante ou liée à l'X pour l'ADNn) [60].

## 2. Présentation clinique et dermatologique :

L'expression clinique de ces affections est très hétérogène, et l'atteinte est multisystémique, cependant le système nerveux et les muscles sont les plus symptomatiques. « En principe toute association illégitime de symptômes qui vont s'additionner sur un mode évolutif doit faire suspecter une pathologie mitochondriale » [59,60].

Elles se manifestent sur le plan dermatologique par [12,61]:

Pigmentation anormale des zones exposées au soleil,

Trichothiodystrophie, alopecie, cheveux secs, épais et cassants,

Acrocyanose.

### 3. Diagnostic :

Le diagnostic est difficile reposant sur des explorations biochimiques, d'imagerie (IRM cérébrale), de l'histopathologie et de génétique :

**Bilan métabolique** : la mise en évidence d'une accumulation des substrats en amont de la CR comme lactate dans le sang et LCR avec rapport lactate/pyruvate  $>20$  (importants pour les diagnostics différentiels d'acidose lactique congénitale qui dû à un déficit en pyruvate déshydrogénase), et les corps cétoniques avec un rapport 3hydroxybutyrate/acétoacétate  $> 2$ . La CAA sanguins peut révéler indirectement une hyperlactacidémie par élévation de l'alanine et de la proline. L'absence de ces anomalies n'élimine pas le diagnostic et ne doit pas conduire à l'arrêt des explorations [59,60].

**Etude histologique et histoenzymatique** : la biopsie est réalisée essentiellement dans le muscle, elle objective une prolifération anormale de mitochondries donnant un aspect caractéristique de fibres rouges déchiquetées. Histoenzymologie permet l'étude de l'activité des complexes II et IV. Histologie est fréquemment normale dans les déficits en complexes I et V et chez les enfants [60].

La mesure des activités des complexes de la CR seuls ou par groupe par mesure de la respiration associée ou non à la synthèse d'ATP permet de mettre en évidence un déficit isolé ou combiné, qui orientera l'études génétiques [60,61].

**Etudes génétiques** : seule l'identification du gène responsable permet d'affirmer le diagnostic, le diagnostic génétique est difficile, car toutes les transmissions sont possibles et le gène causal peut être porté par l'ADNmt ou nucléaire. Selon les recommandations, il faut commencer par l'analyse de l'ADNmt en raison de la fréquence de ses mutations, si cette recherche est négative, l'analyse des gènes nucléaires sera envisagée [60].

### 4. Traitement [59] :

Le déficit primaire en coenzyme Q10 est la seule maladie mitochondriale qui peut bénéficier d'un traitement spécifique par coenzyme Q10. Le traitement de la majorité des maladies mitochondriales est essentiellement symptomatique et ne modifie pas de façon significative l'évolution de la maladie : adopter un régime riche en lipides et pauvre en glucose, et éviter tout jeûne prolongé. Correction de l'acidose lactique.



Le SSL est une affection neurocutanée de transmission autosomique récessive, est liée à un déficit enzymatique de la FALDH (fatty aldéhyde déshydrogénase) qui permet l'oxydation des alcools gras en acides gras. Il est dû à des mutations du gène ALDH3A2 situé en 17q11.2. En Suède, l'incidence était estimée à 10.2/100 000 naissances, dans les autres populations l'incidence est beaucoup plus faible estimée à < 1/100 000naissances [62].

## **1. Manifestations dermatologiques :**

Le diagnostic de SSL est porté devant l'association d'une ichtyose congénitale, d'une diplégie spastique révélée dans les 3 premières années de vie et d'un retard psychomoteur.

L'ichtyose est le signe clinique le plus précoce, souvent présent dès la naissance ou se manifeste durant les premiers jours de vie, associée parfois à une érythrodermie qui est plus marquée chez le Nné (fig39) et qui régresse avec le temps. Une véritable membrane collodionnée n'a jamais été décrite. A l'âge d'un an (fig40) l'ichtyose sera complète, généralisée et plus épaisse sur les faces latérales de l'abdomen, du cou et des zones de flexion, qui prennent une coloration jaune à brun foncé avec une apparence lichénifiée (fig41), le visage est relativement épargné. L'ichtyose peut se présenter sous forme de fines squames ou encore comme une hyperkératose de type lamellaire avec des squames épaisses. Le prurit est quasi constant, très évocateur car il est habituellement absent au cours des autres ichtyoses. Associée à une hyperkératose palmoplantaire diffuse (fig42), avec altérations des dermatoglyphes comme une hyperlinéarité palmaire [12,62]. Des cas de troubles trophiques précoces type ulcère de jambe, ainsi que des anomalies pigmentaires de la peau ont été rapportés [63,64].

L'histologie cutanée est peu spécifique, montre une hyperkératose avec parakératose, une acanthose, une papillomatose et un infiltrat inflammatoire lymphocytaire diffus dans le derme. Le ME révèle des inclusions intracytoplasmiques lamellaires anormales dans les cellules épineuses, granulaires et cornées. L'appareil de Golgi semble volumineux. Les mitochondries sont en grand nombre. Parfois des gouttelettes lipidiques sont visibles dans la couche cornée [62].

## 2. Diagnostic :

Le diagnostic est évoqué devant la présentation clinique, et l'augmentation du taux des alcools gras plasmatiques (hexadécanol et octadécanol) et des plasmalogènes érythrocytaires. La mise en évidence du déficit enzymatique de la FALDH par la mesure de son activité enzymatique sur des fibroblastes en culture permet de confirmer le diagnostic. L'analyse des métabolites urinaires du LTB<sub>4</sub> constitue un outil diagnostique non invasif, et objective une concentration élevée de LTB<sub>4</sub> et 20-OH-LTB<sub>4</sub> alors que le 20-COOH-LTB<sub>4</sub> est absent. Le séquençage direct du gène permet de rechercher les mutations en cause mais n'est pas indispensable au diagnostic. Le diagnostic prénatal est réalisé par l'étude enzymatique de la FALDH à partir de biopsie de peau fœtale, ou par la recherche directe de la mutation sur des cultures cellulaires de villosités chorales [12,62].

## 3. Principes thérapeutiques [62] :

La prise en charge des patients atteints de SSL est purement symptomatique repose sur :

L'instauration précoce d'un régime pauvre en graisses et supplémenté en acides gras à chaînes moyennes, qui permet une amélioration cutanée. Mais reste insuffisant vue l'existence d'une voie de synthèse d'alcools gras endogène. Les rétinoïdes systémiques ont une efficacité démontrée sur le prurit et l'hyperkératose. L'application de kératolytiques à base d'urée et d'émollients et calcitriol a une action favorable sur l'hyperkératose et la xérose.

Les LTB<sub>4</sub> sont synthétisés à partir de l'acide arachidonique via la 5-lipoxygénase, leur accumulation peut expliquer le prurit. L'utilisation des inhibiteurs de la 5-lipoxygénase (Zileuton®) permet une réduction considérable du prurit. Cependant l'ichtyose et l'atteinte cutanée ne s'améliore pas de façon significative. La thérapie génique est en développement.



**Figure 39 :** Nné atteint de SSL avec une érythrodermie et un épaissement cutané [62]



**Figure 40 :** Le même enfant à l'âge d'un an, avec ichthyose diffuse, plus prononcée au niveau des zones de flexions, avec de fines squames [62]



**Figure 41** : Même enfant à l'âge de 6 ans, l'ichtyose est plus marquée, la peau est épaissie et prend un coloration typique brun jaune [62]



**Figure 42** : Deux aspects palmo-plantaire de gravité différente [62]



Les peroxysomes sont des organites intracellulaires de distribution ubiquitaire. Les maladies peroxysomales sont des affections génétiques, qui affectent la formation du peroxysome ou altèrent une fonction enzymatique ou de transport. Elles sont transmises selon un mode autosomique récessif à l'exception de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X [65].

## **A. Adrénoleucodystrophie:**

L'adrénoleucodystrophie (ALD) est une maladie métabolique héréditaire neurodégénérative liée à l'X, qui se caractérise par une démyélinisation de système nerveux, et une atteinte endocrinienne à type insuffisance surrénalienne périphérique. L'ALD est due à un défaut de la protéine ALD, qui permet le transport des acides gras à très longues chaînes (AGTLC) dans les peroxysomes pour qu'ils soient catalysés grâce au processus de la bêta-oxydation. Cette protéine est codée par le gène ABCD1 situé en Xq28, et son anomalie entraîne l'accumulation des AGTLC dans l'organisme. Son incidence est de 1/17 000 naissances, incluant les hémizygotés et les formes symptomatiques chez les femmes hétérozygotés [66, 67,68].

### **1. Présentation clinique et dermatologique:**

Plusieurs formes cliniques sont décrites :

L'insuffisance surrénalienne isolée ou associée à une atteinte cérébrale, qui touche d'abord la fonction glucocorticoïde, puis la fonction minéralocorticoïde, elle est responsable d'une mélanodermie [66,68].

L'atteinte gonadique se manifeste par une diminution de la pilosité dans 50 % des cas, une gynécomastie, une diminution du volume testiculaire [66]. Une séborrhée, une desquamation ichtyosiforme, sont également décrits [12].

La forme cérébrale touche principalement les garçons, et se caractérise par une dégradation neurologique cérébrale rapidement progressive [68].

## **2. Diagnostic :**

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'une augmentation des AGTLC dans le plasma ou les fibroblastes, mais certaines femmes conductrices peuvent avoir un taux normal des AGTLC. L'analyse de la protéine ALD dans les fibroblastes ou les monocytes/ lymphocytes (65 % des mutations du gène ABCD1 conduisent à une absence de protéine ALD) peut être utilisé pour identifier les femmes à risque d'être hétérozygotes. Cependant l'étude génétique permet d'identifier avec certitude ces femmes [68].

## **3. Principes thérapeutiques [68] :**

La greffe allogénique de la moelle osseuse est le seul traitement qui permet de stabiliser, voire de faire régresser les lésions cérébrales à condition qu'il soit effectué à un stade précoce de la maladie. Cette approche thérapeutique n'est indiquée qu'à un nombre limité de patients : ceux chez lesquels la maladie s'est révélée au premier plan par une IS, ceux diagnostiqués au cours d'un conseil génétique, dont la surveillance radiologique a permis un diagnostic précoce d'une atteinte cérébrale par IRM, Rarement chez les enfants qui présentent des difficultés scolaires ce qui mène à un diagnostic précoce.

Malgré l'efficacité de ce traitement, il est difficile de trouver un donneur HLA compatible à temps, et la greffe allogénique de la moelle osseuse reste associée à une mortalité assez importante (15 à 20 % chez l'enfant), d'où l'intérêt de l'autogreffe de CSH génétiquement corrigées, les résultats précliniques obtenus sont encourageants.

Un régime diététique qui repose sur une restriction alimentaire d'AGTLC et la prise d'huile enrichie en acide oléique et en acide érucique permet de normaliser en 3 mois les taux plasmatiques d'AGTLC et pourrait, dans certains cas seulement, d'atténuer la sévérité de l'atteinte cérébrale 4 ans plus tard s'il est instauré à titre préventif avant l'âge de 6 ans.

Le traitement de l'IS est assez simple repose sur l'hydrocortisone.

## **B. Hyperoxalurie primitive HP :**

### **1. Introduction :**

Groupe d'anomalies héréditaires de transmission autosomique récessive, qui se caractérisent par une production endogène excessive et une accumulation d'oxalate dans l'organisme, particulièrement le rein. Trois types sont identifiés : HP1, HP2, et HP3. Dont L'HP1 est la plus fréquente avec une prévalence estimée à 1-3 cas/million d'habitants [69].

L'HP1 est liée à des mutations du gène AGXT situé en 2q37.3, codant pour l'alanine-glyoxylate-aminotransférase (AGT). Responsable soit d'un déficit quantitatif en AGT dans les peroxysomes hépatiques, soit d'un déficit fonctionnel par délocalisation de sa production dans la mitochondrie. L'HP2 est lié à des mutations du gène GRHPR situé en 9q13.2, codant pour une enzyme cytosolique, la glyoxylate réductase/hydroxypyruvate réductase GR/HPR. L'HP3 se définit par l'association des manifestations cliniques typiques de l'hyperoxalurie, avec test génétiques négatifs pour l'HP1 et l'HP2, récemment la mutation du gène HOGA1 a été identifiée, situé en 10q24.2, entraînant indirectement une inhibition de glyoxylate réductase. Avec tableau clinique proche de L'HP2 [69].

### **2. Présentation clinique et dermatologique:**

Au début l'HP se manifeste par des signes urinaires en rapport avec une pathologie lithiasique, puis évolue progressivement vers l'IRC responsable d'installation d'oxalose, c'est-à-dire les dépôts d'oxalate deviennent systémiques, et peuvent se précipiter dans tous les organes, notamment la peau [69,70]. L'atteinte cutanée au cours de l'hyperoxalurie primitive est extrêmement rare, dans la majorité des cas il s'agit de livedo réticularis. Les lésions nodulaires (fig43) sont rarement décrites, ils s'agissent des tuméfactions multiples, dures, de taille variable, douloureuses, avec parfois des signes inflammatoires en regard. Qui siègent le plus souvent au niveau de la face ou des doigts, l'évolution se fait vers la nécrose ou la fistulisation en faisant sourdre une substance crayeuse, elles constituent un point d'appel diagnostique par la découverte, dans le produit d'écoulement ou à la biopsie cutanée, de cristaux d'oxalate visibles en lumière polarisée [71]. Certaines lésions de nécrose cutanée observées sont en rapport avec une atteinte vasculaire [12].



**Figure 43 :** Volumineux nodule sous-cutané de la fesse droite : vue de face, aspect avant fistulisation.  
Chez une fille de 16 ans atteinte de l'HP [71].

### 3. Diagnostic:

**Biologique:** HP1 se caractérise par une hyperoxalurie importante associée à l'augmentation de l'acide glycolique urinaire, alors que l'oxalémie est modérée tant que la fonction rénale est conservée, en cas d'insuffisance rénale l'oxalurie se normalise alors que l'oxalémie augmente. HP2 se caractérise par une oxalurie moins importante et s'associe à une augmentation de L-glycérate urinaire [70].

**Moléculaire:** la recherche des mutations des gènes AGXT, GRHPR, et HOGA1 permet de confirmer le diagnostic et de préciser le type génétique, et de pratiquer un diagnostic anténatal. La réalisation de cette étude moléculaire reste difficile en raison de variété des mutations, sauf au sein des familles dont la mutation en cause est déjà identifiée [69].

**Enzymatique:** l'étude de l'activité enzymatique de l'AGT sur biopsie hépatique est indiquée en cas de normalité des tests génétiques, elle peut s'avérer normale en cas de délocalisation de sa production dans la mitochondrie [69].

## 4. Principes thérapeutiques [12, 70]

Le traitement de l'HP consiste à :

Diminuer la quantité d'oxalate de l'organisme en diminuant sa synthèse endogène par pyridoxine ou par transplantation hépatique, la thérapie génique est une voie d'avenir.

Empêcher la cristallisation par hydratation et inhibiteurs de la cristallisation (magnésium, citrate, orthophosphate, voire lithotritie).

Traiter l'IRC par dialyse ou transplantation rénale, cette dernière doit être réalisée le plus tôt possible et en association avec la transplantation hépatique pour éviter la récurrence et les complications extra-rénales.



Les lysosomes sont des organelles intracellulaires contenant des enzymes dont la fonction essentielle est de dégrader des molécules complexes afin d'en assurer le recyclage ou l'élimination. Les maladies lysosomales sont des affections génétiques rares, caractérisées par l'accumulation progressive de composés normalement éliminés au sein des lysosomes. L'anomalie génétique responsable de cette accumulation concerne le plus souvent une enzyme lysosomale, parfois une protéine membranaire, un récepteur intracellulaire ou une protéine activatrice. Environ 40 maladies lysosomales différentes ont été identifiées à ce jour. Elles touchent environ 5000 à 8000 naissances par an aux États-Unis ou en Europe [72].

## **A. A. Mucopolysaccharidoses :**

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des maladies de surcharge lysosomique. Se caractérisent par une grande hétérogénéité clinique et biologique, ce qui rend leur diagnostic difficile. Elles sont dues à des déficits enzymatiques qui aboutissent à une accumulation intralysosomique de glycosaminoglycanes GAG (11 enzymes différentes impliquées dans le catabolisme des GAG), et entraînent leur excrétion accrue dans les urines [73,74]. Il existe sept types de MPS (I, II, III, IV, VI, VII, IX) parmi lesquelles certaines peuvent résulter de déficits différents [75].

L'incidence des MPS est variable. Elle est estimée entre 1/25 000 et 1/30 000 naissances. La MPS de type I est la plus fréquente des MPS, avec une incidence comprise entre 0.69 et 1.66 pour 100 000 nouveau-nés [76].

### **1. Mucopolysaccharidose de type I :**

La MPS I est une maladie génétique, transmise selon le mode autosomique récessif. Liée à une mutation du gène IDUA, localisé sur le chromosome 4 en position 4p16.3, qui code pour l'alpha-L-iduronidase, le déficit de cette enzyme responsable de l'accumulation progressive dans les lysosomes des différents tissus de l'organisme de deux mucopolysaccharides, le dermatane-sulfate (DS) et l'héparane-sulfate (HS) [73]. Elle se présente se forme d'un continuum phénotypique allant du syndrome de Hurler (forme sévère) avec atteinte cognitive au syndrome de Scheie (forme modérée) sans atteinte cognitive en passant par le phénotype intermédiaire de Hurler-Scheie (forme intermédiaire) [77].

### Présentation clinique et dermatologique :

Dans vingtaine d'observations, une atteinte dermatologique à type de taches mongoliques a été rapportées, ces taches sont étendues, non régressives du tronc, et à contours effilochés (fig44). L'examen histologique cutané met en évidence une mélanocytose dermique, avec des mélanocytes remplis de vacuoles lysosomiales. Des papules du tronc peuvent être aussi associées [12,78]. Les enfants atteints de MPS I se présentent avec des cheveux épais [79].



**Figure 44 :** Tache mongolique étendue au cours d'une MPS de type I [12].

Les MSPI se caractérisent aussi par une dysmorphie faciale avec des traits grossiers et macroglossie, des déformations squelettiques avec des doigts en flexion irréductible, un retard mental, hernies ombilicales et inguinales (fig45) [79].



**Figure 45 :** Morphotype d'une enfant atteinte de la maladie de hurler : Faciès grossier, main en griffe, hernie ombilicale [73].

## 2. Mucopolysaccharidose de type II ou maladie de Hunter:

La MPS II est une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X, donc pratiquement, elle ne s'exprime que chez les hommes (dans des rares cas les femmes peuvent exprimer la maladie en cas d'inactivation déséquilibrée de l'X). Elle est liée à des mutations du gène IDS, localisé en Xq28, et qui code pour l'enzyme iduronate sulfatase, qui est indispensable pour le catabolisme de DS et HS.

L'incidence de la maladie est de 1 sur 100 000 à 150 000 naissances et semble un peu plus élevée en Australie, Allemagne, Irlande du Nord et Pays Bas [74].

### Présentation clinique et dermatologique:

Cette maladie est proche de la MPS I, avec une présentation clinique allant de la forme sévère qui ressemble à la maladie de Hurler, à la forme modérée qui ressemble à la maladie de Scheie (ou de Hurler-Scheie) [79].

Les signes cutanés se présentent chez 20% des cas, sous forme des papules qui se distribuent en réseau réticulé (fig46), au niveau du tronc plus particulièrement la région scapulaire, les faces externes des bras et les faces antérieures des cuisses donnant un aspect spécifique. Ces papules sont de 3-4mm de couleur ivoire, ferme. La biopsie objective des dépôts mucineux dermiques. La présence des taches mongoliques étendues et persistantes est possible [12].



**Figure 46 :** Papules groupées en réseau réticulé au cours de MPS II [12]

### 3. Diagnostic :

La présentation clinique et la présence des lymphocytes vacuolées (cellules de Gasser) orientent les examens complémentaires vers le dosage des GAG urinaires. Ce dosage objective au cours de la MPS I et la MPS II une excrétion urinaire accrue de DS et HS. La détection du déficit enzymatique sur leucocytes, fibroblastes, trophoblastes ou amniocytes en l'alpha-L-iduronidase lors de MPS I (Ce dernier est total au cours de Hurler et partiel au cours Scheie), et en iduronate sulfatase lors de maladie de Hunter, permet de confirmer le diagnostic. La mutation génétique en cause peut être identifiée afin de faciliter un dépistage dans la fratrie ou un diagnostic anténatal [73,79].

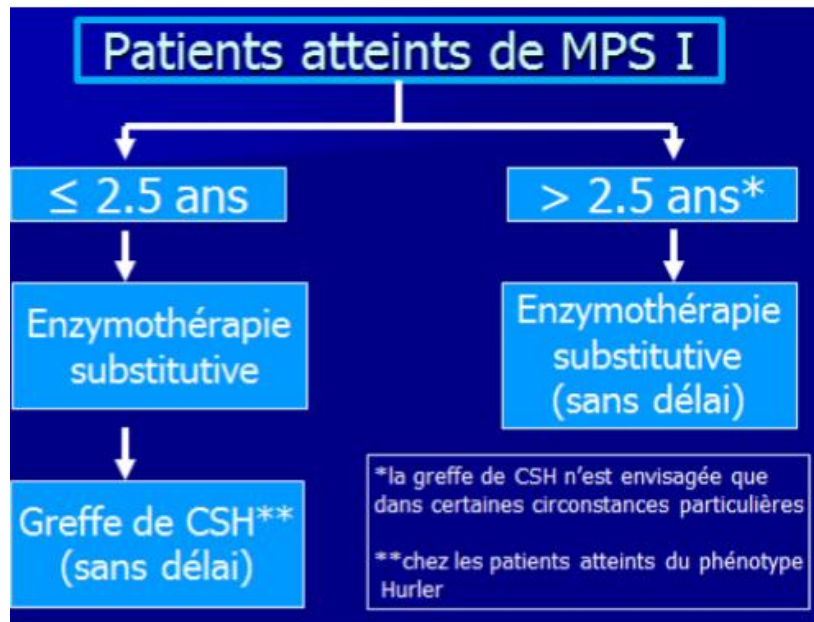
### 4. Principes thérapeutiques :

#### **Traitements spécifiques** (fig47):

Thérapies substitutives : la MPS I a bénéficié dès 2003 d'une enzymothérapie basée sur l'utilisation de la laronidase, analogue de l' $\alpha$  L iduronidase humaine. L'enzymothérapie de la MPS II a été instaurée depuis 2006, basée sur l'idursulfase. Elle permet une régression des lésions cutanées [75,12].

Transplantation de CSH : elle consiste en administration de la moelle osseuse d'un donneur histocompatible par voie intra-veineuse. Les CSH injectées deviennent une source de production de l'enzyme déficitaire, qui sera délivrée aux différents tissus et organes par le biais du recaptage spécifique aux enzymes lysosomales. La greffe précoce est recommandée en cas de maladie de Hurler [75], mais reste peu efficace en cas de maladie de Hunter [79].

**Traitements symptomatiques** : repose sur la correction des différentes complications évolutives des MPS [75].



**Figure 47 :** Recommandations thérapeutiques dans la MPS I [77].

## B. Sphingolipidoses :

Ce sont des maladies de surcharge des sphingolipides SL, molécules lipidiques complexes, qui constituent les membranes plasmiques cellulaires. C'est un groupe d'affections qui ont comme point commun une anomalie qui affecte l'une des étapes de dégradation des SL, dues dans la plupart des cas, à une diminution de l'activité catalytique d'une ou de plusieurs hydrolases lysosomales [80].

### 1. Maladie de Fabry :

La maladie de Fabry, ou angiokeratoma corporis diffusum universale, c'est la maladie lysosomale la plus fréquente après la maladie de Gaucher. Cependant, elle est rare, plus fréquente chez les Européens. Son incidence est estimée entre 1/60 000 et 1/40 000 chez les hommes. Elle est liée à un déficit en alpha-galactosidase A (alpha Gal A ou céramide trihexosidase), qui est codée par le gène Gal, situé sur le chromosome X en position Xq22.1. Elle s'exprime surtout chez les hommes, et aboutit à une accumulation progressive intralysosomale et plasmatique de glycosphingolipides neutres non dégradés, comme Le globotriaosylcéramide Gb-3 [81].

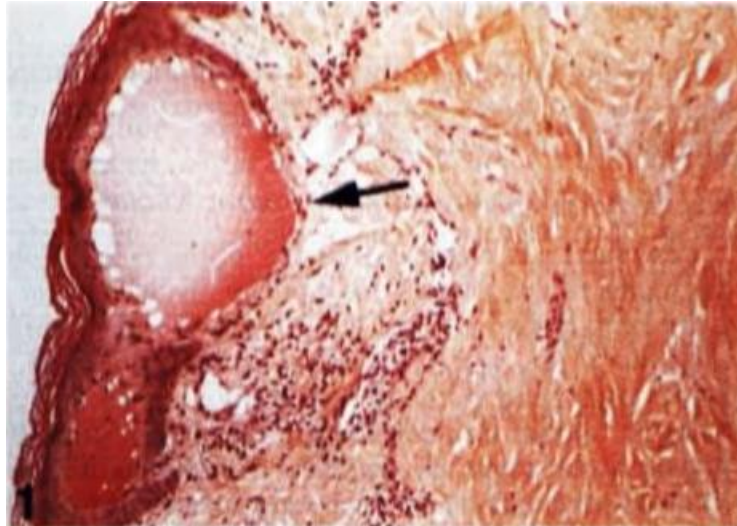
**a. Manifestations dermatologiques :**

La forme classique débute typiquement dans l'enfance, chez les garçons ayant un déficit enzymatique complet, par des angiokératomes, une hypohidrose, des acroparesthésies, et/ou des dépôts cornéens [81].

Les angiokératomes : représentent la manifestation cutanée la plus fréquente, apparaissent entre 4 et 12 ans ce qui permet un diagnostic précoce. Ce sont des maculopapules rouge foncé (fig48), persistantes, non prurigineuses, parfois hyperkératosiques, ne disparaissent que partiellement à la vitropression, avec distribution dite « en caleçon » : au niveau de l'ombilic, de la partie basse de l'abdomen, des lombes, du pénis, du scrotum et de la racine des cuisses, avec une certaine symétrie bilatérale, parfois ils peuvent être généralisés, comme ils peuvent toucher les muqueuses et les conjonctives. Ces lésions ne sont pas pathognomoniques et leur absence n'exclut pas le diagnostic, ils peuvent être présents dans d'autres lipidoses, ou être isolés en dehors de toute maladie. Histologiquement, Ils correspondent à des foyers de dilatations (fig49) et parfois de thromboses des vaisseaux du derme, surmontés de kératinocytes laminés. Les vaisseaux pathologiques sont le siège d'une surcharge intéressant les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses périvasculaires [81, 83, 84].



**Figure 48 :** Angiokératomes au cours de la maladie de Fabry [82]



**Figure 49 :** Image histologique en microscope optique d'un angiokératome (flèche) cutané, montre une dilatation veineuse dans le derme superficiel [83].

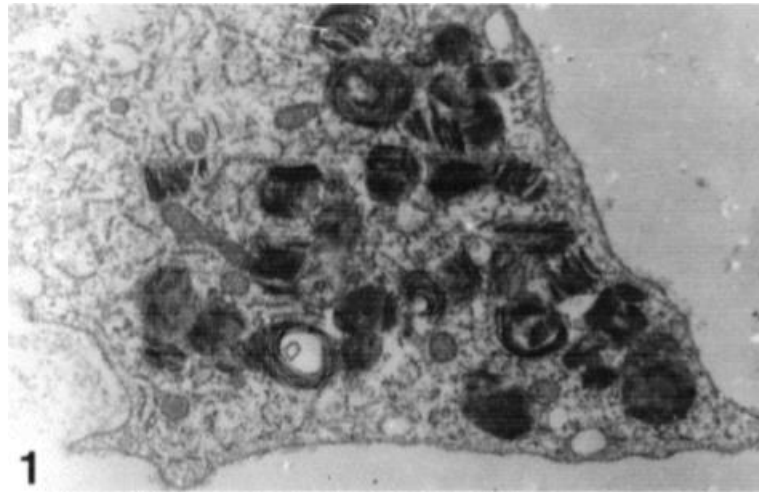
Les troubles de sécrétion sudorale : très fréquente (80% des cas), il s'agit le plus souvent d'une hypohidrose, parfois anhidrose. Elle se traduit par une xérose cutanée, une intolérance à la chaleur et à l'effort physique, et une fièvre d'origine inconnue conduisant à une sédentarité et à une baisse de la qualité de vie. Associée parfois à une réduction de la sécrétion lacrymale et salivaire. Le ME montre un dépôt de glycosphingolipides dans les glandes sudoripares avec une dégénérescence des cellules sécrétoires et myoépithéliales. Certains cas d'hyperhidrose ont été rapportés [81,83].

Autres manifestations dermatologiques :\_cheveux fins et dépilation généralisée [81], une absence de prurit ou d'érythème lors des piqûres d'insectes en rapport avec une atteinte sympathique [85]. érythème palmaire, acrocyanose, lymphœdème (mains, pieds, paupières) [86].

**b. Diagnostic :**

Chez les hommes, le diagnostic de certitude est basé sur la détection d'une activité enzymatique effondrée de l'alpha-Gal A dans le plasma ou les leucocytes. Cette étude peut être réalisée sur des fibroblastes cutanés en culture ou les cellules rénales. Cependant cette activité est normale chez les femmes hétérozygotes asymptomatiques, d'où l'intérêt de la biologie moléculaire qui permet la détection de la mutation en cause. L'étude histologique

d'une biopsie cutanée ou rénale, met en évidence, en utilisant Le MO des inclusions intra lysosomales PAS positives, biréfringentes en lumière polarisée et soudanophiles. En ME, la surcharge apparaît plus diffuse (fig50) [84].



**Figure 50 :** Image histologique en ME objective des nombreuses inclusions lamellaires lysosomales, dont certaines concentriques, dans le cytoplasme d'un fibroblaste dermique [85].

### c. **Principes thérapeutiques [81]:**

**Traitements symptomatiques :** reposent sur la cryothérapie, l'électro-coagulation ou chirurgie excisionnelle pour le traitement des angiokératomes, le laser est le traitement de choix de ces lésions, il est très efficace mais douloureux et ne permet pas d'éviter les récurrences. Les hydratants permettent de prévenir la survenue des fissures secondaires à l'hypohidrose. Les antalgiques pour les accès algiques...

**Traitements spécifiques :** l'enzymothérapie substitutive représente la pierre angulaire du traitement, deux enzymes sont disponibles : l'agalsidase alpha (Replagal) et l'agalsidase bêta (Fabrazyme), données toutes les deux semaines à des doses respectivement de 0,2 et 1 mg/kg. Cette approche thérapeutique doit être instaurée précocement pour éviter les complications évolutives. Elle prévient et réduit la sévérité des angiokératomes et d'hypohidrose, améliore la qualité de vie, et réduit les acroparesthésies.

## 2. Maladie de Gaucher :

C'est la plus fréquente des maladies lysosomales génétiques, dont la prévalence est estimée à 1/100 000 dans la population générale, cependant elle est plus élevée chez les juifs ashkénazes avec une prévalence estimée à 1/855. Cette maladie est de transmission autosomique récessive, secondaire à un déficit en bêta-glucocérébrosidase, enzyme qui hydrolyse le glucosylcéramide, en céramide et glucose, dont le gène codant : GBA est situé en 1q21, ou exceptionnellement en son activateur la saposine C, qui entraîne une accumulation du glucosylcéramide dans le système réticuloendothélial [87,88].

### a. Présentation clinique et dermatologique:

La maladie de Gaucher est classée en trois types selon l'absence (type 1) ou la présence (type 2 et 3) des signes neurologiques :

**Tableau VI :** Manifestations dermatologiques au cours de la maladie de Gaucher

	Manifestations dermatologiques	Autres manifestations
<b>Type 1</b>	Une pigmentation brun-jaune des téguments du visage et des jambes est fréquente [89]. Avec un risque de développer mélanome malin supérieur à celui de la population générale [90].	HSMG précoce et progressive, douleurs abdominales, crises osseuses douloureuse de Gaucher [91].
<b>Type 2 :</b> forme aigue neurologique (sous type forme périnatale)	<b>La forme périnatale</b> est exceptionnelle, létale, se manifeste par un état une ichtyose congénitale (fig51) à type bébé collodion [87,91]. Le bébé collodion est un Nné qui présente une peau semblable à du collodion desséché : peau érythémateuse, luisante, tendue et vernissée est responsable d'un ectropion, d'un éclabion, d'un hélix aplati et d'une flexion des doigts et des orteils. Les plis sont fissurés, parfois érosifs (fig52) [92].	une atteinte du tronc cérébral avec paralysie oculo-motrice, un stridor et des apnées troubles de la déglutition [91].  Forme périnatale : état d'anasarque, immobilisme fœtal, organomégalie et thrombopénie [87,91]
<b>Type 3 :</b> forme neurologique subaiguë		proche initialement de type 1 jusqu'à l'apparition lentement progressive des signes neurologiques [87].



**Figure 51 :** Nné atteint de la forme létale périnatale de la maladie de Gaucher caractérisée par l'existence d'une ichtyose congénitale [90]



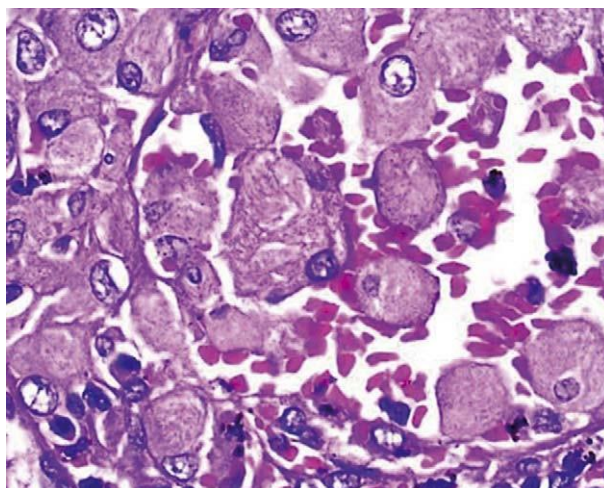
**Figure 52 :** Aspect morphologique d'un bébé collodion à la naissance [92]

### **b. Diagnostic :**

La mise en évidence sur myélogramme ou biopsie ostéoméduillaire des cellules de Gaucher (fig53), qui sont des grosses cellules macrophagiques à cytoplasme plissé, traduisant une accumulation lysosomale de glucosylcéramide. Ce signe histologique n'est pas spécifique de la maladie. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'une activité enzymatique effondrée de la glucocérébrosidase sur les leucocytes, les fibroblastes cutanés en culture, les amniocytes, ou les trophoblastes. Le diagnostic peut être complété par une enquête familiale et un génotypage, en cherchant les mutations les plus fréquentes, leur absence n'exclut pas le diagnostic [87,88].

### **c. Principes thérapeutiques :**

Le traitement symptomatique est basé essentiellement sur le soulagement de la douleur osseuse par des antalgiques et immobilisation. Le traitement spécifique repose sur l'enzymothérapie substitutive par imiglucérase. Elle est indiquée systématiquement chez les enfants atteints de la maladie de Gaucher type 1, et inefficace dans les formes aiguës de type 2 [88], elle peut être prescrite dans les formes neurologiques type 3 en absence des signes neurologiques significatifs [91]. Le miglustat agit par inhibition de la glucosylcéramide synthétase, ce qui permet la réduction de substrat (glucosylcéramide), il est contre indiqué chez les patients moins de 18 ans [88].



**Figure 53 :** Cellules de Gaucher avec noyau nucléolé excentré et cytoplasme strié [93].

### 3. Lipogranulomatose de Farber

C'est une maladie très rare (environ 200 cas dans le monde). De transmission autosomique récessive, due à un déficit en céramidase acide lysosomale, qui hydrolyse la céramide en sphingosine et en acide gras libre, ce qui entraîne une accumulation intracellulaire de céramides dans la peau, les reins, le foie, les poumons et les ganglions lymphatiques Cette enzyme est codée par le gène ASAH1 situé en 8p22 [93,94].

Cliniquement, elle se caractérise par une triade classique qui apparaît dès les premiers mois de la vie faite : de nodules sous-cutanés qui évoluent en augmentant en taille et en nombre, situés habituellement sur les interphalangiennes des mains (fig54), des poignets, des coudes et des chevilles. Des déformations articulaires douloureuses. Et d'une atteinte laryngée. Cette affection conduit au décès dans les premières années de la vie [93].



**Figure 54 :** Nodules sous-cutanés situés habituellement sur les interphalangiennes des mains [95]

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une activité enzymatique effondrée de la céramidase, sur les leucocytes circulants ou sur fibroblastes cutanés en culture. Il peut être confirmé en déterminant la concentration cellulaire de céramide, ou en étudiant le catabolisme des céramides lysosomales. La biologie moléculaire permet aussi de confirmer le diagnostic en identifiant la mutation en cause. Le diagnostic prénatal est possible, par le dosage de l'activité de la céramidase dans les amniocytes. Ou par étude moléculaire au sein des familles dont la mutation responsable est connue [94].

Actuellement, il n'existe pas de traitement spécifique de la maladie de Farber. Donc la prise en charge est purement symptomatique, comme le traitement chirurgical des nodules [12].

#### **4. Gangliosidose à GM1 :**

C'est une maladie neurodégénérative, de transmission autosomique récessive. Secondaire à un déficit en bêta-galactosidase lysosomale, dont le gène responsable est situé sur le chromosome 3 en position 3p21.33, qui provoque l'accumulation des gangliosides de types GM1 [12].

Elle s'exprime sur le plan dermatologique mais de façon inconstante par des taches mongoliques (fig55) (des taches pigmentaires congénitales, d'un bleu gris, qui traduisent une accumulation de mélanocytes) abondantes, extensives et persistantes [12,96]. Associé à une encéphalopathie, une dysostose au cours de type 1 et 2, une HSMG et une dysmorphie faciale au cours de type 1 [79].

Le diagnostic est orienté par la détection des cellules vacuolées sur biopsie cutanée, puis confirmer par l'étude de l'activité enzymatique ou l'étude moléculaire.



**Figure 55** : Faciès pseudohurlerien; et énorme tache mongoloïde chez un nourrisson atteinte de la gangliosidose à GM1 [96]

### C. Glycoprotéinoses [12, 72,79]:

Les glycoprotéinoses ou oligosaccharidoses représentent un groupe d'affections, de transmission autosomique récessive, qui est due à la dégradation incomplète des chaînes glucidiques complexes constituant des glycoprotéines, ce qui entraîne une accumulation d'oligosaccharides non dégradés dans les tissus. Elles sont difficiles à distinguer les unes des autres en se basant sur la clinique, qui est souvent multisystémique, et comprend un syndrome dysmorphique, une atteinte viscérale, une atteinte osseuse et une atteinte neurologique. Le test diagnostique de dépistage consiste en général à rechercher une excrétion anormale d'oligosaccharides dans les urines. Le diagnostic est ensuite confirmé par le dosage d'activités enzymatiques spécifiques.

**Tableau VII : Les principales oligosaccharidoses**

	<b>Pathogénie</b>	<b>Signes dermatologiques</b>	<b>diagnostic</b>
<b>Fucosidose</b>	Maladie très rare, due à un déficit en alpha-L-fucosidase secondaire à une mutation du gène FUCA1 situé en en 1p36p34.	angiokératomes diffus, devient plus abondants avec l'âge, Des troubles sudoraux, une bande pourpre transversale unguéale et une acrocyanose. L'histologie de la peau objective des vacuoles claires, intracellulaires au sein de l'endothélium et des fibroblastes.	La présence d'oligosaccharides riches en fucose dans les urines, la mesure de l'activité de l'a-fucosidase dans les leucocytes ou sur les villosités choriales (diagnostic prénatal) confirme le diagnostic
<b>Béta-mannosidose</b>	Maladie exceptionnelle, due à un déficit en bêta-mannosidase lysosomale, dont le gène est situé en 4q22-25	infections cutanées, des angiokératomes disséminés. La mee des vacuoles cytoplasmiques des cellules endothéliales sur biopsie cutanée.	la présence anormale dans les urines d'un disaccharide : le mannosyl-b 1-4 acétylglucosamine l'activité de bêta-mannosidase est effondrée
<b>Galacto-sialidose</b>	liée à un déficit en neuraminidase et bêta galactosidase. le gène responsable est localisé en 20q13.1. codant la synthèse de la protéine protectrice des activités enzymatiques	des angiokératomes disséminés, des télangiectasies périarticulaires, parfois des taches mongoliques, un nævus de Ito, des taches café au lait, et hyperextensibilité de type Ehlers-Danlos	mee des inclusions denses sur fibroblastes ou les lymphocytes associées à un profil caractéristique des oligosaccharides urinaires L'activité de l'alpha-D-neuraminidase et de la bêta-galactosidase est effondrée
<b>Sialidose de type 2</b>	due à un déficit en alpha-D-neuraminidase, dont le gène NEU1 est localisé en 6p21	Les angiokératomes disséminés sont observés au cours des formes progressives à début juvénile.	excrétion anormale d'oligosaccharides urinaires sialylés le dosage de l'α-neuraminidase sur leucocytes ou fibroblastes confirme le diagnostic

## D. Cystinose :

C'est une maladie génétique due à une mutation du gène CTNS, situé sur le chromosome 17p13, qui code une protéine de membrane lysosomale : la cystinosine, qui est responsable du transport de cystine hors des lysosomes, ce défaut de transport entraîne une accumulation intra lysosomale de cystine dans les différents tissus. Elle est transmise selon un mode autosomique récessif. Sa prévalence est estimée à 1/200 000 [11].

Il y'a 3 formes cliniques, dont deux touchent l'enfant (infantile, juvénile) et une touche l'adulte (oculaire). Elle se manifeste sur le plan dermatologique par une hypopigmentation cutanéophanéérique congénitale inconstante en rapport avec un défaut de la régulation du ratio eu/phaeomélanine et du pH des mélanosomes, assurée normalement par la cystinosine. Un pseudo vieillissement prématuré de la peau lié à une infiltration fibroblastique par des cristaux de cystine. Et une diminution de la sudation [97,98]. En plus de ces signes, la cystinose se caractérise par atteinte rénale sévère qui s'évolue vers l'IRC [11].

Le diagnostic est confirmé par la mesure de la quantité de cystine contenue dans les leucocytes, qui est 50 à 100 fois supérieure à celle d'un individu normal chez les homozygotes. La cystinose peut être diagnostiquée par la mise en évidence des dépôts de cristaux de cystine au niveau de la cornée, cet examen rapide et facile se pratique à l'aide de la lampe à fente [98]. Le diagnostic anténatal est possible par l'étude génétique ou par mesure de l'incorporation de cystine radiomarquée dans des fibroblastes issus d'une biopsie de trophoblaste ou de prélèvement de liquide amniotique [11].

Le traitement comporte l'administration de cystéamine qui diminue le taux de cystine leucocytaire, associée à des suppléments hydro-électrolytiques et vitaminiques, et à l'indométacine qui entraîne une amélioration de l'état général et de la croissance staturale. La transplantation rénale a transformé radicalement le pronostic, elle n'est pas suivie de récurrence sur le greffon. [11].



*Maladies du métabolisme  
lipidique*

## A. Dyslipidémies:

Les dyslipoprotéinémies familiales primitives représentent un groupe d'affections métaboliques héréditaires, résultant d'un déficit dans l'une des étapes du métabolisme lipidique. Elles sont classées en 5 types selon leur profil lipidique (tableau8). Il faut rajouter les dyslipoprotéinémies familiales liées à une accumulation des stérols anormaux. Elles font partie des xanthomatoses, qui se caractérisent par l'apparition des xanthomes : néoformations cutanées jaunâtres, constituées essentiellement de cellules macrophagiques riches en granulations lipidiques faites de cholestérol et de triglycérides.

### 1. Classification de Frederickson [99] :

**Tableau VIII :** Profil lipidique au cours des dyslipoprotéinémies selon Classification de Frederickson

Type	Aspect du sérum et anomalies lipoprotéinémiques	Modification du cholestérol et des triglycérides
I	Sérum lactescent Hyperchylomicronémie LDL et HDL normales ou diminuées	Triglycérides augmentés
IIa	Sérum clair LDL augmentées Apo-B augmentée	Cholestérol augmenté
IIb	Sérum clair LDL et VLDL augmentées Apo-B augmentée	Cholestérol et triglycérides augmentés
III	Sérum lactescent Présence IDL HDL diminuées	Cholestérol augmenté Triglycérides très augmentés
IV	Sérum lactescent VLDL augmentées	Cholestérol augmenté Triglycérides très augmentés
V	Sérum lactescent Hyperchylomicronémie VLDL augmentées	Cholestérol augmenté Triglycérides très augmentés

#### a. **Hyperchylomicronémie (type I):**

Maladie exceptionnelle, de transmission récessive, liée à un déficit en lipoprotéine lipase, ou en son cofacteur, apoprotéine CII, qui entraîne une accumulation des chylomicrons non hydrolysés dans le sang. Elle s'exprime dès l'enfance par des **xanthomes éruptifs** qui correspondent aux papules jaune bruns entourés d'un halo rouge d'apparition brutale et situées le plus souvent sur les fesses et les faces d'extension des coudes et des genoux, parfois ils sont douloureux ou prurigineux, puis disparaissent en laissant une hyperpigmentation transitoire. L'enfant présente des douleurs abdominales secondaires à une pancréatite. Le régime restrictif en graisses est la seule possibilité thérapeutique.

#### b. **Hypercholestérolémie (type IIa)**

Maladie de transmission autosomique dominante, secondaire à un déficit partiel ou total des récepteurs aux LDL, qui entraîne une surcharge en LDL. Il existe deux formes l'une hétérozygote d'expression tardive, et l'autre homozygote exceptionnelle. Cette dernière se manifeste dès l'enfance par des xanthomes cutanées (fig56) notamment: **les xanthomes cutanés plans interdigitaux**, qui sont très évocatrices, et correspondant aux lésions maculopapuleuses orangées disposées en plaques. **Les xanthomes tendineux** qui sont des lésions cutanées profondes, mobiles, indolores, souvent symétriques, avec une peau en regard normale, localisées principalement au niveau du tendon d'Achille et des extenseurs des doigts. **Les xanthomes palpébraux ou Xanthélasmas** sont des papules jaunes, bilatérales et symétriques, débutent sur l'angle des paupières supérieures et inférieures et pouvant confluer en nappes. Associés à signes vasculaires (cardiopathie ischémique).



**Figure 56 :** Xanthomes tubéreux au cours de l'hypercholestérolémie familiale [100]

## **2. Dyslipoprotéinémies primitives avec accumulation de stérols anormaux**

### **a. Maladie de Tangier:**

C'est maladie exceptionnelle, de transmission autosomique récessive, liée à une mutation du gène ABCA1, situé en 9q31, qui code pour le récepteur membranaire cellulaire ABCA1, qui permet un passage du cholestérol intra-tissulaire vers le milieu sanguin pour être capté par les HDL, ce qui entraîne une disparition subtotale de HDL plasmatiques et d'une accumulation multi-tissulaire d'esters de cholestérol [12, 99].

L'enfant atteint de cette maladie présente des xanthomes cutanés, associés à un signe très évocateur, c'est l'hypertrophie amygdalienne, volumineuses et orangées [99, 101].

Le diagnostic est évoqué devant l'association d'un taux bas de cholestérol et un taux normal de triglycérides, et confirmé par dosage d'apolipoprotéine A1 [101].

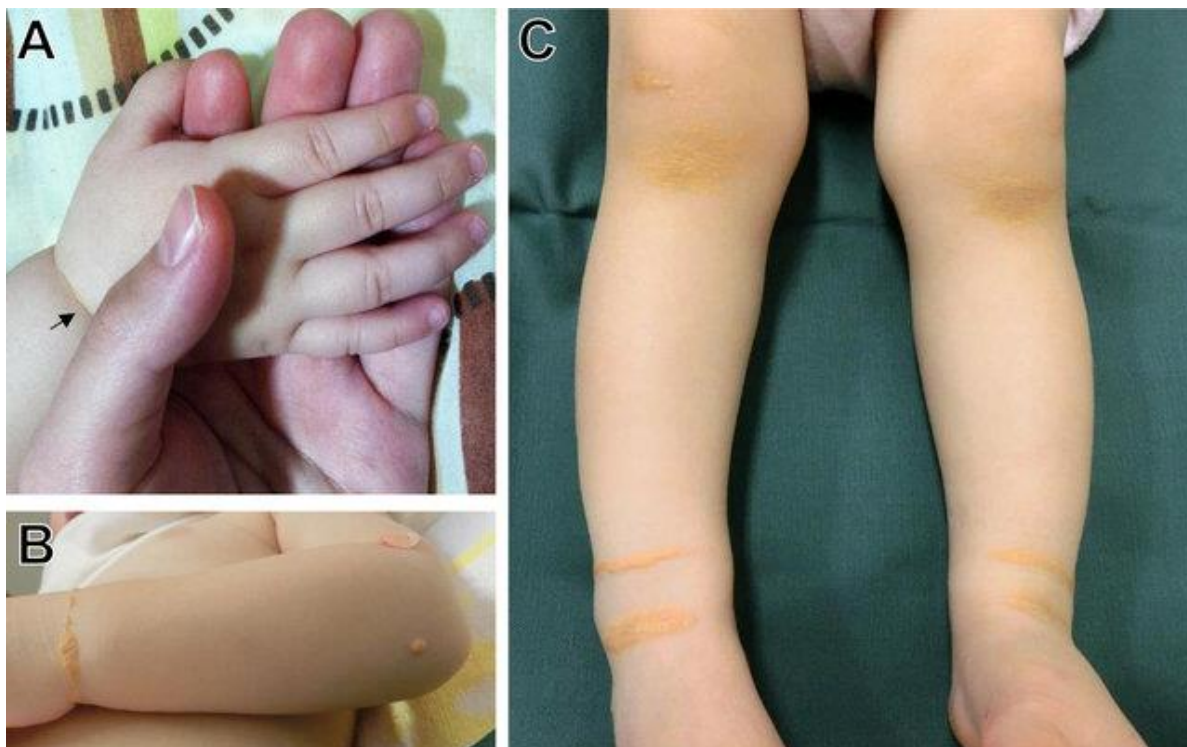
Il n'existe pas de traitements spécifiques de cette affection, en dehors d'un régime pauvre en graisse [12]

### **b. Sitostérolémie:**

Maladie rare, de transmission autosomique récessive, liée à des mutations des 2 gènes situés en 2p21, codant pour les transporteurs ABCG5/ABCG8, ce qui entraîne un défaut d'élimination dans l'intestin grêle et les voies biliaires des stérols végétaux (phytostérols) réabsorbés par les entérocytes via le transporteur NCP1L. Ces patients présentent des xanthomes (fig57) de type **tendineux**, **palpébraux** et **tubéreux**, ces derniers correspondent aux nodules parfois centimétriques, indolores, lisses à bords réguliers, siègent habituellement aux niveaux du coude, genoux et fesses. Et développent une cardiopathie ischémique infantile. Le diagnostic est posé par l'élévation des phytostérols plasmatiques. Le traitement repose sur l'utilisation de l'ézétimibe bloquant NCP1L1, associé à un régime pauvre en stérols végétaux. Certaines situations sévères nécessitent l'association d'ézétimibe et cholestyramine [99,102].

### **c. Xanthomatose cérébrotendineuse:**

Maladie rare, autosomique récessive, de pronostic sombre, due à une mutation du gène CYP27A1, situé sur le bras long du chromosome 2 codant pour stérol 27-hydroxylase mitochondriale, assurant la formation des acides biliaires. Elle se caractérise chez l'enfant par l'apparition inconstante vers l'âge de 10 ans des **xanthomes tendineux** au niveau d'Achille, parfois les **xanthomes palpébraux** et **tubéreux** sont aussi notés. Associés à un retard mental, une cataracte et une diarrhée chronique. Le diagnostic repose sur la détection d'un taux élevé sanguin et des alcools biliaires urinaires. L'objectif de la prise en charge est de ralentir la progression de la maladie en utilisant comme moyens thérapeutiques : un inhibiteur de HMG-CoA, l'acide chénodésoxycholique avec une aphérèse des LDL [99].



**Figure 57** : Xanthomes cutanés au cours de sitostérolémie [103]

## **B. Maladies de la synthèse du cholestérol endogène :**

### **1. Déficit en mévalonate kinase (MKD) [104, 105] :**

#### **a. Introduction**

C'est une maladie auto-inflammatoire très rare, de transmission autosomique récessive, liée à des mutations du gène MVK situé sur le chromosome 12 en position 12q24, codant pour le mévalonate kinase, qui intervient en amont dans la synthèse des isoprénoïdes et du cholestérol, ce qui entraîne une accumulation et une carence en isoprénoïdes, responsable de l'inflammation. Cette affection est plus fréquente chez la population française et hollandaise par rapport à la population générale.

#### **b. Manifestations dermatologiques :**

Il existe 2 formes cliniques, une sévère appelée acidurie mévalonique (AM) liée à un déficit enzymatique complet, et l'autre modérée appelée syndrome hyper-IgD (HIDS) liée à un déficit partiel.

Le MKD se caractérise par l'apparition de crises récurrentes avant l'âge d'un an, et qui durent typiquement entre 3 et 6 jours, ces crises se caractérisent dans 80% des cas par des éruptions cutanées polymorphes: maculo-papuleuse, urticarienne, érythème noueux, purpura, associées à une fièvre élevée, un malaise intense, des adénopathies cervicales, et des aphtes buccaux dans 50% des cas.

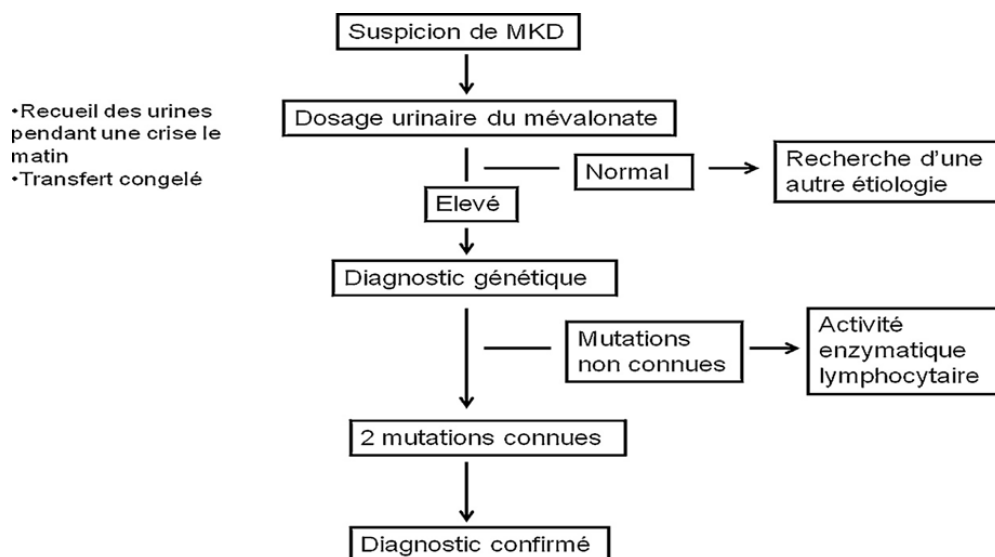
### c. Diagnostic:

Les pics fébriles sont marqués par un syndrome inflammatoire biologique, associé à un taux élevé d'IgD, mais ce signe n'est pas spécifique de la maladie, de même il peut être absent chez certains patients atteints de HIDS, donc le dosage d'IgD ne permet ni de confirmer ni d'exclure le diagnostic de MKD. En plus un taux élevé d'IgA est souvent associé.

Le mévalonate est présent dans les urines uniquement lors des crises pour HIDS, est constamment au cours d'AM.

L'identification de mutation en cause confirme la maladie, mais au moment où les tests génétiques ne permettent pas d'établir un diagnostic de certitude, le recours à l'étude de l'activité enzymatique de mévalonate kinase sera indispensable.

Le dosage de mévalonate urinaire et l'activité MKV permettent de différencier l'AM de l'HIDS.



**Figure 58 :** Algorithme décisionnel pour le diagnostic de MKD

#### **d. Traitement :**

Traitement de la crise par les corticoïdes, les AINS ne sont pas efficaces, la prise de l'anakinra à la demande permet aussi une réduction des symptômes au cours des crises

Traitement de fond se base sur la biothérapie, il est indiqué pour le contrôle des formes sévères. Les anti-IL1 (anakinra et canakinumab) sont utilisés en première intention, et leur efficacité est démontrée. L'anti TNF est utilisé pour les patients résistants aux anti-IL1.

Certains auteurs rapportent le succès de la greffe de la moelle osseuse allogénique.

## **2. Chondrodysplasie ponctuée dominante X2 ou Le Syndrome de Conradi-Hunermann-Happle [106, 107, 108] :**

C'est une génodermatose de transmission dominante. Liée à une mutation du gène EBP, situé en Xp11.23-p11.22, qui code pour les 3  $\beta$ -hydroxystéroïde-delta-8 et delta-7 isoméras, qui interviennent dans la biosynthèse de cholestérol. Cette maladie est rare dont l'incidence est estimée à  $<1/400\ 000$  naissances, elle est plus fréquente chez le sexe féminin (95%). Cependant elle est souvent létale chez les garçons.

Elle se manifeste typiquement en période néonatale, par une érythrodermie ichthyosiforme congénitale (fig59) dont l'érythème est généralisé et l'ichtyose est « blaschkoïde », c'est-à-dire suivent les lignes de Blaschko, elle régresse avec l'âge. Histologiquement, il existe dans les lésions ichtyosiques un épaissement du CC, une diminution du CG et une cornification incomplète. Associée à des kératoses folliculaires évoluant vers une atrophodermie folliculaire alopeciante du scalp. Une kératodermie palmo-plantaire peut être observée. L'atteinte osseuse est marquée par des déformations osseuses, un raccourcissement asymétrique des membres, une petite taille. Un syndrome dysmorphique est aussi présent.



**Figure 59 :** Ichtyose cutanée au cours de chondrodysplasie dominante liée à l’X [107].

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la chondrodysplasie ponctuée (la présence de calcifications en pointillés des épiphyses osseuses), et l’augmentation des taux des précurseurs de cholestérol. La biologie moléculaire confirme le diagnostic en identifiant la mutation en cause.

La prise en charge repose sur le traitement de l’ichtyose par l’utilisation d’émollients, kératolytiques. Lovastatine et cholestérol semblent aussi efficaces. La chirurgie orthopédique et d’autres interventions peuvent compléter la prise en charge.

### **3. Syndrome de CHILD [12, 109,110] :**

Syndrome d’hémidysplasie congénitale-naevus ichtyosiforme-anomalies des membres, maladie très rare (< 60 cas rapportés), de transmission dominante liée à l’X. Liée à une mutation du gène NSDHL situé en Xq28, entraînant un déficit en 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase, enzyme qui intervient dans la biosynthèse de cholestérol. Elle touche presque exclusivement les femmes, parce qu’elle est létale chez les garçons.

Elle se manifeste chez le Nné ou le nourrisson par des lésions cutanées unilatérales à type des nævi ichtyosiformes de couleur jaune sous forme de taches avec une démarcation médiane, touche préférentiellement les plis cutanés (fig60) et épargnant le visage. Une onychodystrophie en forme de griffe et une hyperkératose péri-unguéale sont fréquentes et des plaques alopéciques ipsilatérales peuvent être observées. Associés à des malformations ipsilatérales : anomalies des membres et osseuses et anomalies des viscères.



**Figure 60** : Lésion cutanée inflammatoire périnéale latéralisée au cours de syndrome de CHILD [12].

Diagnostic : la latéralisation des lésions détectées cliniquement ou par l'imagerie est en faveur de diagnostic. L'histologie des lésions cutanées révèle une hyperkératose et une parakératose avec infiltrats inflammatoires. Cependant, les biopsies des lésions papillomateuses des plis montrent une histologie de xanthome verruciforme très caractéristique, avec des histiocytes chargés en lipides dans le derme papillaire. Le test génétique confirme le diagnostic.

Traitement : L'atteinte cutanées nécessite l'application d'une préparation faite de lovastatine 2 % cholestérol 2 % ce qui permet une régression des lésions. Des autogreffes cutanées ont été réalisées avec succès. La prise en charge des malformations osseuses et viscérale est principalement chirurgicale.

### C. Syndrome de Dorfman-Chanarin :

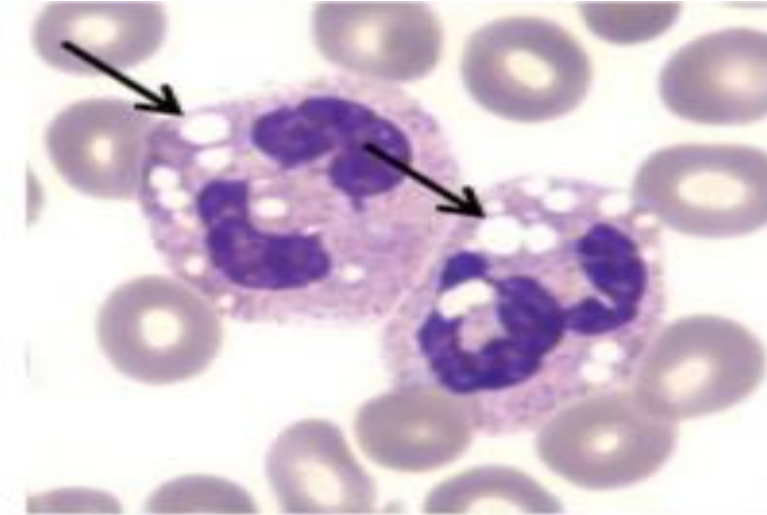
C'est une forme très rare d'ichtyose syndromique, de transmission autosomique récessive, liée à une mutation du gène ABHD5, situé en 3p21, et qui a comme rôle la stimulation d'ATGL, une lipase dont la réduction de son activité entraîne une accumulation de triglycérides dans différents organes [108].

Il se manifeste cliniquement par une érythrodermie ichtyosiforme congénitale non bulleuse (fig61). Associée à une stéatose hépatique, une myopathie, cataracte, surdité, le taux sanguin de TG et cholestérol sont normaux. [108,111]



**Figure 61** : Ichtyose diffuse du tronc au cours du syndrome de Dorfman-Chanarin [12]

Le diagnostic repose sur la présence quasi pathognomonique de vacuoles lipidiques dans les polynucléaires neutrophiles (corps de Jordan: fig62) Les vacuoles lipidiques sont aussi observées dans les différentes couches de l'épiderme en ME [108].



**Figure 62 :** Frottis sanguin montre la surcharge en lipides neutres (corps de Jordan) sous forme de vacuoles optiquement vides [108]

L'acitrétine a montré son efficacité sur l'ichtyose et l'amélioration de qualité de vie sans majoration significative de la cytolyse hépatique. L'utilisation de l'alitrétinoïne est jugée aussi efficace [111, 112].

#### **D. Déficit en stéroïde sulfatase [12,113] :**

Il s'appelle aussi l'ichtyose récessive liée à l'X, c'est une génodermatose rare, en rapport avec des mutations du gène STS situé en Xp22.32, qui code pour la stéroïde sulfatase, enzyme qui permet l'hydrolyse du sulfate de cholestérol en cholestérol. C'est l'accumulation du sulfate de cholestérol au niveau de l'épiderme qui est responsable des manifestations cutanées. Cette affection touche presque exclusivement l'homme, avec une prévalence estimée entre 1/200 000 à 1/600 000.

Il se manifeste en période néonatale ou chez nourrisson par le développement d'une ichtyose composée d'écailles non-érythémateuses, polygonales, grisâtres voire noirâtres (fig63). Elle est diffuse, distribuée symétriquement sur les régions préauriculaires des joues, du cou, les faces latérales du tronc et sur les extrémités, mais respectant la zone médiofaciale, les grands plis, les paumes et les plantes. L'évolution est marquée par l'amélioration de l'ichtyose avec l'âge. Associée parfois à des opacités cornéennes, et une cryptorchidie.

Le diagnostic est évoqué devant un signe biologique important, c'est l'élévation considérable dans le sang du sulfate de cholestérol. Et confirmé par le dosage de l'activité enzymatique en stéroïde sulfatase (fibroblastes, placenta, cellules du liquide amniotique)

Le traitement consiste à hydrater la peau à l'aide d'huiles de bain lubrifiantes et d'émollients et de kératolytiques (le lactate d'ammonium à 12% est bien toléré et assez efficace).



**Figure 63 :** Ichtyose à larges squames grisâtres de la jambe au cours de déficit en stéroïde sulfatase [12].



## A. Syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) [114]:

Le WAS est un déficit immunitaire héréditaire récessif lié à l’X, secondaire à des mutations du gène WAS situé en Xp11.22-p11.23 et qui code pour la protéine WASp. Cette protéine est impliquée dans l’organisation du cytosquelette et la signalisation cellulaire. Ce syndrome affecte essentiellement les garçons, et exceptionnellement les filles. Avec une incidence qui est estimée entre 1-5/1 000 000 naissances.

Le WAS est caractérisé par une triade clinique faite d’eczéma qui ressemble à celui de dermatite atopique (fig64) mais plus exfoliant, il peut être absent ou présent quelle que soit la forme, et régresse avec l’âge. De déficit immunitaire et des anomalies plaquettaires (thrombopénie-thrombopathie-microplaquettes) responsables d’un syndrome hémorragique. Cette triade n’est complète que chez 27% des patients.



**Figure 64 :** Lésions d’eczéma et ecchymoses chez un enfant atteint de WAS [115]

Le diagnostic repose sur la clinique, la mise en évidence des anomalies plaquettaires, le profil altéré des immunoglobulines (IgG normal ou bas, IgA normal, bas ou augmenté, IgM bas, IgE augmenté), l’expression partielle ou nulle de protéine WAS, et la mise en évidence du gène WAS muté.

Le traitement symptomatique consiste à traiter l'eczéma localement en utilisant des crèmes hydratantes et des corticostéroïdes, prévenir les infections, et éviter l'hémorragie.

La greffe de CSH est le seul traitement curatif, indiquée précocement en cas de formes sévères ou thrombopénie réfractaire.

La thérapie génique fait l'objet de recherche scientifique, et représente une solution prometteuse pour les patients sans donneur compatible.

## B. Albinisme syndromique :

### 1. Introduction

L'albinisme est une affection génétique, qui associe une atteinte oculaire et une hypopigmentation de la peau et des phanères de degré variable, secondaire à une production limitée ou absente de mélanine alors que les mélanocytes sont présents. Les personnes avec albinisme ont un phototype I, et leur peau ne bronze pas et ils développent un érythème cutané après exposition au soleil. Une exposition solaire excessive provoque un vieillissement accéléré de la peau, avec développement de kératoses actiniques et un risque accru de cancer cutané, principalement à type de carcinome spinocellulaire ou basocellulaire. Cliniquement on distingue 3 formes d'albinisme : l'albinisme oculocutané, l'albinisme oculaire lié au chromosome X et l'albinisme syndromique (syndrome d'Hermansky–Pudlak, et syndrome de Chediak–Higashi), qui s'accompagne selon les cas de symptômes supplémentaires [116].

Tableau9: Gènes impliqués dans les différentes formes d'albinisme syndromique [116] :

Gène	Classification	Type d'albinisme
LYST	CH51	Syndrome de Chediak-Higashi de Type 1
HP51	HP51	Syndrome d'Hermansky-Pudlak de Type 1
AP3B1	HP52	Syndrome d'Hermansky-Pudlak de Type 2
HP53	HP53	Syndrome d'Hermansky-Pudlak de Type 3
HP54	HP54	Syndrome d'Hermansky-Pudlak de Type 4
HP55	HP55	Syndrome d'Hermansky-Pudlak de Type 5
HP56	HP56	Syndrome d'Hermansky-Pudlak de Type 6
DTNBP1	HP57	Syndrome d'Hermansky-Pudlak de Type 7
BLOC153	HP58	Syndrome d'Hermansky-Pudlak de Type 8
BLOC156	HP59	Syndrome d'Hermansky-Pudlak de Type 9
AP3D1	HP510	Syndrome d'Hermansky-Pudlak de Type 10

## 2. Syndrome d'Hermansky-Pudlak :

C'est une maladie génétique de transmission autosomique récessive, très hétérogène sur le plan génétique (tableau9). La prévalence est estimée entre 1/500 000 à 1/1 000 000 dans la population générale [116,117], cependant, il est plus fréquent chez la communauté portoricaine où la prévalence est de 1/1 800 [118]. Il se caractérise par une triade faite d'albinisme oculo-cutané (fig65), de syndrome hémorragique et d'accumulation macrophagique de pigments céroïdes [116,118]. Sur le plan cutané : en plus d'albinisme oculo-cutané, 70% des cas présentent une trichomégalie, et 30% présentent un acanthosis nigricans [12]. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence sur ME d'une absence des granules denses plaquettaires, et par le test génétique [117]. L'albinisme oblige les patients à porter des vêtements longs, des chapeaux à large bord, et à utiliser des écrans solaires anti-UVA et anti-UVB à haute protection afin d'éviter le cancer cutané [116,117].



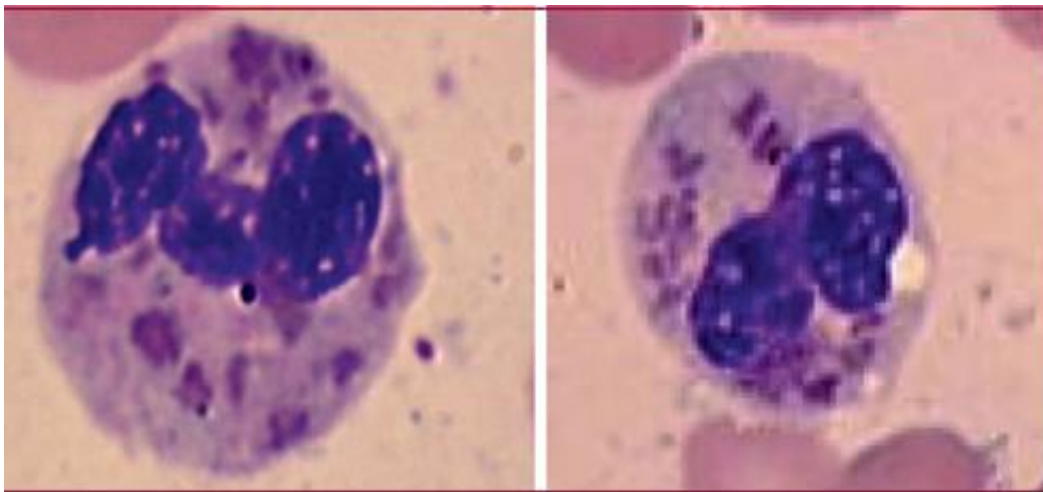
**Figure 65 :** Hypopigmentation cutanéophanéarienne chez fille atteinte de syndrome d'Hermansky-Pudlak [119]

### **3. Maladie de Chediak-Higashi :**

Maladie exceptionnelle (environ 200 cas décrites dans la littérature), de transmission autosomique récessive, liée à des mutations du gène *LYST*, localisé sur le bras long du chromosome 1, codant pour la protéine CHS. Elle se manifeste par un albinisme oculocutanée partiel (fig66) avec des cheveux blonds/argentés, un déficit immunitaire qui se traduit par des infections cutanéorespiratoires récurrentes à pyogènes et un syndrome hémorragique. Le diagnostic repose sur un critère biologique principal c'est l'identification sur frottis sanguin des granulations géantes au niveau des leucocytes pathognomonique de cette affection (fig67). Le traitement symptomatique repose sur une antibiothérapie, des transfusions de dérivés du sang. La phase d'accélération nécessite un recours à l'étoposide, aux corticoïdes, et aux injections intrathécales de méthotrexate qui ne permet qu'une rémission transitoire. La greffe allogénique des CSH représente le traitement de choix, permettant la correction des troubles hématologiques et immunologiques [120].



**Figure 66 :** Hypopigmentation cutanéophanérienne au cours de Chediak-Higashi [12, 120]



**Figure 67 :** Frottis du sang périphérique montrant des grosses inclusions intracytoplasmiques [120]



## A. Généralités :

**Drépanocytose:** anémie falciforme, c'est une maladie héréditaire de transmission autosomique récessive, touche essentiellement les populations noires d'Afrique équatoriale et tropicale, elle se caractérise par la formation de l'hémoglobine S responsable de la déformation des hématies en faucille, ce qui entraîne des microthrombi vasculaires, qui se traduisent cliniquement par des crises douloureuses osseuses et abdominales paroxystiques, dites crises vaso-occlusives ou drépanocytaires, ces crises sont déclenchées ou aggravées par les infections, le stress et l'hypoxie. Associées à une anémie hémolytique et une prédisposition aux infections. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'hémoglobine S sur l'électrophorèse de l'hémoglobine et l'observation des hématies en faucille sur frotti sanguin.

**Thalassémie:** maladie génétique affectant la synthèse des chaînes alpha de la globine (alpha-thalassémie) ou chaînes bêta (bêta-thalassémie). L'expression clinique est variable, allant de forme mineure asymptomatique jusqu'à forme majeure avec une anémie hypochrome microcytaire hémolytique, associés à une splénomégalie. Le diagnostic repose sur l'électrophorèse de l'hémoglobine,

**Sphérocytose héréditaire:** Minkowski-Chauffard est une maladie héréditaire, de transmission essentiellement autosomique dominante, parfois récessive. Elle est liée à une anomalie des protéines de la membrane des GR, responsable de la formation des hématies fragiles de forme sphérique. Elle se manifeste par un ictère, une anémie hémolytique et une splénomégalie. L'aspect des GR sur frotti sanguin et test d'hémolyse permettent d'affirmer le diagnostic.

## B. Manifestations cutanées :

**Syndrome pied-main ou dactylite** se manifeste chez le nourrisson atteint de drépanocytose, c'est un œdème douloureux des pieds et des mains (fig68), secondaire à des crises vaso-occlusives. Le traitement de ces crises repose sur l'hydratation, les antalgiques, et l'application des compresses chaudes [121].

**Ulcère de jambe (UJ)** est une perte de substance cutanée chronique sans tendance à la cicatrisation spontanée. Les UJ au cours des hémoglobinopathies héréditaires (drépanocytose, thalassémie et sphérocytose héréditaires) sont assez rares et apparaissent précocement dès le jeune âge. Ils ont un retentissement majeur sur la qualité de vie, ils sont très douloureux, bilatéraux, chroniques, et récidivants [123]. Au cours de drépanocytose l'UJ survient spontanément ou après un traumatisme mineur. Il se situe le plus souvent au niveau des malléoles internes et externes, et débute par une hyperpigmentation de la zone concernée, puis l'apparition d'une papule prurigineuse et douloureuse évoluant vers l'ulcération, avec une zone périulcéreuse hyperpigmentée. Il se complique fréquemment de surinfection. L'effet de l'hydroxyurée reste un sujet de débat, pour certains auteurs l'administration de cette molécule a un effet aggravant, pour d'autre au contraire l'hydroxyurée permet une cicatrisation complète à dose modérée [124].

Le traitement symptomatique de l'UJ vise 4 volets : la lutte contre la surinfection, la détersion mécanique et chimique par l'association streptokinase – streptodornase, le bourgeonnement grâce à l'utilisation de produits hydrocolloïdes ou de peroxyde de Benzoyle à 20 %, et l'épidermisation par les greffes en pastilles qui sont bénéfiques dans la thalassémie ou les greffes en lambeaux dans la drépanocytose [125].



**Figure 68 :** Syndrome pied-main chez nourisson atteint de drépanocytose [122]

**Pseudoxanthome élastique like acquis** est une forme acquise et moins sévère, simulant le pseudoxanthome élastique héréditaire, qui se caractérise par une anomalie du tissu élastique, qui se traduit cliniquement par des lésions nodulopapulaires jaunes au niveau du cou, creux inguinaux et axillaires, et abdomen, avec une peau épaisse et lâche . D'après la littérature, le pseudoxanthome survient chez des enfants atteints de béta-thalassémie après l'âge de 12 ans [39, 126].



Les porphyries constituent un groupe d'affections métaboliques, liées à des altérations de la voie de synthèse de l'hème. Cette voie implique sept enzymes, le déficit de l'une d'entre elles entraîne une accumulation des porphyrines, à l'origine des différentes manifestations cliniques notamment cutanées [127]. Ce chapitre ne traite que les porphyries à manifestations cutanées chez l'enfant, qui sont : la protoporphyrie érythropoïétique (PPE), La porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC), et la porphyrie variegata (PV).

**Tableau IX :** Principales porphyries cutanées chez l'enfant [127] :

Porphyries aiguës	Enzyme déficiente	Gène (symbole) et locus Transmission	
Porphyrie variegata	Protoporphyrinogène oxydase	<i>PPOX</i> , 3q12	AD
Porphyries non aiguës	Enzyme déficiente	Gène (symbole) et locus Transmission	
Protoporphyrie érythropoïétique	Ferrochélatase	<i>FECH</i> , 18q21.3	AD (rarement AR)
Porphyrie érythropoïétique congénitale	Uroporphyrinogène III cosynthétase	<i>UROS</i> , 10q25.2-q26.3	AR

## A. Protoporphyrie érythropoïétique [128] :

La PPE est une génodermatose rare, dont l'incidence est estimée entre 1/75 000 à 1/200 000, c'est la première cause de porphyrie chez l'enfant. Liée à un déficit en ferrochélatase responsable de l'excès des protoporphyrines dans les organes notamment la peau et le foie.

Elle apparaît dès l'enfance, souvent avant 5ans par un syndrome de photosensibilité chronique important qui se traduit par l'apparition des lésions érythémateuses, œdémateuses (fig69, 70) parfois vésiculo-bulleuses, douloureuses, avec sensation de cuisson intense, parfois prurigineuses, sur les zones photoexposées, survenant quelques heures après exposition solaire, associées parfois à une altération fébrile de l'état général. Lors des premières poussées, les lésions régressent sans cicatrices, puis elles laissent place à des cicatrices déprimées (fig71) en cupules et un épaissement cireux de la peau des zones photoexposées s'installe progressivement, marqué par des sillons au niveau du nez, de la zone péribuccale et en regard des articulations du dos des mains, donnant un aspect de vieillissement prématuré. Certaines anomalies unguéales comme l'absence de lunule, une

coloration gris bleu, et la photoonycholyse peuvent être associées. L'évolution est marquée par la régression des poussées à l'âge adulte. Les complications hépatobiliaires conditionnent le pronostic, et peuvent apparaître chez 25% des cas.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une élévation du taux des protoporphyrines dans les érythrocytes et/ou dans les selles. Cependant le taux urinaire est normal.

La prise en charge repose sur les mesures préventives en évitant l'exposition solaire, les écrans solaires sont souvent mal tolérés. L'utilisation des caroténoïdes permet de diminuer l'intensité de la photosensibilité. Aussi l'efficacité de cystéine sur la tolérance solaire a été démontée. Les substances hépatotoxiques sont déconseillées. L'utilisation de chélateurs des porphyrines voire la transplantation hépatique peut être envisagée lors des atteintes hépatiques.



**Figure 69 :** Érythème et brûlure cutanée du dos de la main après une brève exposition solaire au cours de PPE [127]



**Figure 70 :** Œdèmes des mains au cours de PPE [128]



**Figure 71 :** Érythème solaire du visage et cicatrices déprimées des joues au cours d'une PPE [127]

## B. Porphyrurie érythropoïétique congénitale :

La PEC est une génodermatose très rare (près de 150 cas mondiaux décrits), liée à un déficit en uroporphyrinogène III synthase, responsable d'une accumulation de l'uroporphyrinogène I et le coproporphyrinogène I, dans le derme, la moelle osseuse, les hématies, les os, les dents. Ces métabolites sont excrétés et oxydés dans les urines (donnant un aspect des urines rouges) et les matières fécales sous formes d'uroporphyrine I et de coproporphyrine I [127,129]

Elle se caractérise par une photosensibilité cutanée extrêmement sévère et mutilante, qui se traduit par la survenue précoce dès les premiers mois de la vie, des bulles, d'érosions (fig72) et d'ulcérations laissant des cicatrices déprimées, cupuliformes, hypo ou hyperpigmentées au niveau des zones photoexposées, ces cicatrices s'évaluent secondairement à une hyperkératose et à un état sclérodermiforme. Une hypertrichose (fig73) est fréquemment présente. Parfois une perte des cils, des sourcils, une alopécie cicatricielle et des anomalies unguéales à type de koïlonychie, d'onycholyse (fig74) ou de pigmentation brune ont été décrites [127]. Associés à une érythrodonie, des déformations osseuses invalidantes. De troubles hématologiques [129].

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de taux élevés d'uro- et de coproporphyrines I dans les urines et de coproporphyrine I dans les selles, et par une diminution de l'activité uroporphyrinogène synthétase III [127].

Le traitement repose sur la photoprotection qui est indispensable, et consiste en éviction solaire, et en utilisation des écrans solaires à base d'oxyde de Zn et de dioxyde de titane en couche épaisse (les écrans solaires classiques sont inefficaces). Les formes avec une hémolyse sévère nécessitent un recours aux transfusions sanguines voire splénectomie. La greffe des CSH allogéniques est le seul traitement curatif de cette affection, elle permet une disparition des signes cliniques avec absence de nouvelle bulle, cicatrisation des lésions [129].



**Figure 72 :** Lésions croûteuses post-bulleuses du visage et des doigts malgré éviction solaire chez un nourrisson atteint de PEC [129]



**Figure 73 :** Etat sclérodermiforme mutilant des mains et du visage et hypertrichose au cours de PEC [127]



**Figure 74 :** Onycholyse et érythrodonatie chez le même nourrisson [129]

### **C. Porphyrurie variegata :**

Maladie héréditaire dominante de pénétrance incomplète, faisant partie du groupe de porphyrie aigue. Liée à un déficit en protoporphyrinogène oxydase. Elle se caractérise par l'apparition des crises neuro-viscérales et des lésions cutanées. Celles-ci surviennent précocement après la puberté, souvent isolées en dehors de toute crise aigüe. L'atteinte cutanée associe une photosensibilité qui se traduit par des lésions bulleuses, qui s'évoluent vers l'érosion puis l'hyperpigmentation cicatricielle, touchant les zones photoexposées. Avec hypertrichose dans 10 % des cas. Certaines formes homozygotes se caractérisent par une photosensibilité dès les premiers jours de la vie, qui se traduit par des lésions bulleuses et une fragilité cutanée néonatale compliquée de cicatrices mutilantes. Le diagnostic de PV est confirmé par la mise en évidence de taux urinaires d'acide delta-aminolévulinique et de porphobilinogène élevés pendant les crises et normaux en période de rémission. La prise en charge repose sur la photoprotection et l'éviction des agents hépatotoxiques, les crises aiguës sont traitées par des dérivés de l'hème [127].



*Déficit  
de la glycosylation*

La glycosylation est une étape post-traductionnelle complexe qui permet la synthèse des glycoprotéines en branchant des oligosaccharides sur un acide aminé des protéines (asparagine dans la N-glycosylation, sérine ou thréonine dans l'O-glycosylation). Ces chaînes glucidiques modifient les propriétés physiques, antigéniques et fonctions biologiques des protéines humaines.

## A. Syndromes CDG

### 1. Généralités :

C'est un groupe d'affections récemment identifiées, de transmission récessive, dues à des anomalies de la N-glycosylation des protéines. Il y'a deux types de CDG, le type I est en rapport avec des anomalies de synthèse, d'assemblage ou d'accrochage de l'oligosaccharide, qui se déroulent au niveau de cytoplasme puis dans le réticulum endoplasmique, le type II est en rapport avec une anomalie de maturation des glycoprotéines qui se poursuit dans l'appareil de Golgi [130].

La N-glycosylation est un processus ubiquitaire, ce qui explique le caractère multisystémique de l'atteinte au cours de CDG [130]. Le nombre des patients atteints de CDG est estimé entre 700-1000 cas dans le monde, le CDG Ia représente 70% des CDG I, les autres types de CDG I et les CDG II sont rares [131].

### 2. Manifestations dermatologiques :

**Tableau X :** Manifestations dermatologiques au cours des CDG : [12+131]

<b>Type de CDG</b>	<b>Manifestations dermatologiques</b>
<b>CDG Ia</b>	une lipodystrophie prédominant à la racine des membres, sous forme de pseudolipome liée à une mauvaise répartition des graisses et des mamelons ombiliqués.
<b>CDG Ie</b>	télangiectasies, hémangiomes, peau d'orange
<b>CDG If</b>	peau d'orange, ichtyose
<b>CDG Im</b>	Ichtyose
<b>CDG Ix</b>	ongles hypoplasiques, plis cutanés de la nuque et purpura pétéchial et ecchymotique.
<b>CDG Iia</b>	malformation capillaire médio-frontale
<b>CDG Iic</b>	cellulites localisées sans suppuration

### 3. Diagnostic :

Le diagnostic est évoqué devant un tableau clinique qui associe une atteinte cutanée, une atteinte neurologique, une atteinte hépato-digestive, et rétinite pigmentaire. La mise en évidence des anomalies de glycosylation des N-glycoprotéines sériques, le dosage de l'activité des enzymes en cause, l'étude moléculaire du gène correspondant, permettent de confirmer le diagnostic [132].

#### **B. Calcinose tumorale de Teuschländer ou lipocalcinogranulomatose :**

C'est une affection métabolique rare, autosomique récessive, liée à des mutations des gènes : FGF23, KLOTHO, GALNT3, ce dernier code pour une glycosyltransférase. Elle survient habituellement chez l'adolescent ou l'adulte jeune, de sexe masculin à peau noire. Cependant, des formes pédiatriques sont aussi rapportées dans la littérature. Elle se caractérise comme tous les autres types de calcinose par la formation de dépôts calciques dans la peau. Qui se traduisent cliniquement par l'apparition des masses pseudotumorales de consistance ferme, non douloureuses, situées en juxta-articulaires notamment autour des trochanters, des épaules, des coudes ou des genoux, les mains sont plus rarement atteintes. Elles peuvent atteindre jusqu'à 20 cm, à l'origine des compressions musculo-nerveuses et peuvent aussi limiter dans des rares cas les mouvements de l'articulation concernée. La peau en regard est en général normale, mais elle peut être tendue ou inflammatoire, voire ulcérée laissant échapper une concrétion calcaire. Cette forme de calcinose est liée typiquement à des dents hypoplasiques [133-134]. Parfois des lésions cutanées érythémateuses sont observées au cours de cette affection [134].

Sur le plan biologique, elle se caractérise par une hyperphosphorémie, malgré une calcémie et une fonction rénale normales. La radiographie montre d'énormes masses radio-opaques. L'examen histologique révèle des calcifications hypodermiques de grande taille, arrondies, entourées d'histiocytes épithélioïdes. Le traitement est chirurgical en cas de complications. L'hydroxyde d'aluminium ou les diphosphonates peuvent améliorer la maladie. L'évolution est marquée par les récurrences dans plus de 90 % malgré l'ablation chirurgicale [133].



**Figure 75 :** Lésion nodulaire au niveau du genou chez un enfant atteint de calcinose tumorale  
[135]



Les maladies héréditaires métaboliques sont des affections rares, très nombreuses, plus de 500 maladies sont actuellement identifiées. Liées à des mutations génétiques qui entraînent dans la majorité des cas un dysfonctionnement enzymatique.

Dans ce travail nous avons abordés aborder les principales maladies héréditaires du métabolisme, dont les manifestations dermatologiques font une partie de tableau clinique. Au total 40 pathologies sont traitées.

Il y'a des affections métaboliques héréditaires, dont les manifestations dermatologiques représentent un critère clinique majeur, comme : phénylcétonurie, tyrosinose oculo-cutanée, homocystinurie classique, déficit en prolidase, maladie de Hartnup, maladie de Menkès, acrodermatite entéropathique, angioedème héréditaire, syndrome de Sjögren Larson, la maladie de Fabry, Lipogranulomatose de Farber, les glycoprotéinoses, les dyslipidémies, déficit en mévalonate kinase, chondrodysplasie ponctuée dominante X2, le syndrome CHILD, syndrome de Dorfman-Chanarin, déficit en stéroïde sulfatase, syndrome de Wiskott Aldrich, syndrome de Hermansky-Pudlak, maladie de Chediak Higashi, les porphyries cutanées, et calcinose tumorale familiale.

Les principaux signes cliniques dermatologiques rencontrés au cours de ce groupe d'anomalies génétiques : hypopigmentation cutanéophanéennes, ichtyose, photosensibilité, angiokératomes, anomalies des cheveux et alopecie, kératose palmo-plantaire, troubles de sudation, odeur corporelle atypique, xanthomes, nodules sous-cutanés, les ulcérations cutanées, hypotrophie cutanée, taches mongoliques, acrocyanose.

L'atteinte au cours des maladies héréditaires métaboliques est souvent multisystémique, intéressant plusieurs organes. Donc l'association inexplicée des manifestations dermatologiques avec d'autres signes d'allure multisystémique doit orienter les investigations vers la recherche d'une maladie métabolique héréditaire.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'accumulation ou le défaut de synthèse des certains métabolites, liés à l'interruption de la voie métabolique concernée. La mesure de l'activité enzymatique. Certaines pathologies nécessitent le recours au diagnostic moléculaire pour confirmer le diagnostic.

La prise en charge de cette entité d'affections est pluridisciplinaire, repose essentiellement sur un régime alimentaire adapté, pauvre en molécules accumulées et/ou riche en moléculaires déficientes. L'utilisation de certaines moléculaires qui permettent la stimulation de l'activité enzymatique résiduelle (cofacteur), voire l'enzymothérapie substitutive. L'administration des molécules qui permettent la diminution de la synthèse ou l'absorption du composé toxique. Parfois, le recours à un traitement symptomatique ou préventif est avéré essentiel pour le traitement des différentes manifestations cliniques, notamment cutanées comme : ichtyose, angiokératomes, xanthomes, et photoprotection.



## Résumé

<**Titre** : les manifestations dermatologiques au cours des maladies héréditaires métaboliques chez l'enfant

**Rapporteur** : Pr Fatima JABOUIRIK

**Auteur** : Khadija ELAITARI

**Mots-clés** : maladies héréditaires métaboliques - manifestations dermatologiques - enfant – diagnostic - traitement

Les maladies héréditaires métaboliques MHM sont des maladies très nombreuses, mais rares, liées à des mutations génétiques, responsables d'un déficit enzymatique, qui bloque une voie métabolique avec accumulation d'un substrat toxique en amont, et un défaut de synthèse d'un composé indispensable en aval.

Ces maladies sont transmises dans la majorité des cas selon un mode autosomique récessif. Parfois la transmission est liée à l'X, ou autosomique dominante.

Au cours des MHM, l'expression clinique est hétérogène et multisystémique. Certaines affections parmi lesquelles se manifestent par des signes dermatologiques qui caractérisent leurs tableaux cliniques.

Le diagnostic repose essentiellement sur la mise en évidence de l'accumulation ou défaut de synthèse de certains métabolites, la détection du déficit enzymatique concerné, et parfois l'identification des mutations du gène incriminé.

La prise en charge est pluridisciplinaire, repose essentiellement sur un régime adapté à l'affection concernée, une enzymothérapie substitutive. En association avec un traitement symptomatique des différentes atteintes, notamment cutanée.

## **Summary**

**Title:** dermatological manifestations during Inherited metabolic diseases in children

**Reporter:** Pr Fatima JABOUIRIK

**Author:** Khadija ELAITARI

**Keywords:** Inherited metabolic diseases - dermatological manifestations – children – diagnosis – treatment

Inherited metabolic diseases are very numerous, but rare, linked to gene mutations, responsible for an enzyme deficiency. leading to a block of a metabolic pathway with accumulation of a toxic substrate upstream, and a failure to synthesize an essential compound downstream.

These diseases are transmitted in the majority of cases by an autosomal recessive mode. Sometimes the transmission is X-linked, or autosomal dominant.

During inherited metabolic diseases, clinical expression is heterogeneous and multisystemic. Sometimes they are manifested by dermatological signs that characterize their clinical presentation.

The diagnosis is essentially based on the demonstration of the accumulation or synthesis defect of some metabolites, the detection of the enzyme deficiency concerned, and sometimes the identification of mutations.

The treatment of inherited metabolic diseases is multidisciplinary, mainly based on a diet adapted to the affection concerned, enzyme replacement therapy. In association with a symptomatic treatment of the various clinical signs, in particular cutaneous.

## ملخص

**العنوان :** الأعراض الجلدية أثناء الإضطرابات الأيضية الموروثة عند الأطفال

**المشرف :** فاطمة جابوريك

**المؤلف :** خديجة العيطاري

**الكلمات الأساسية :** الإضطرابات الأيضية الموروثة - الأعراض الجلدية - الطفل - التشخيص -

العلاج

الإضطرابات الأيضية الموروثة هي أمراض متعددة، ولكنها نادرة، ناتجة عن طفرات جينية مسببة لعجز أنزيمي، مما يتسبب في انسداد مسارات أيضية مع تراكم مادة سامة في بدايته، وخلل تخليق مركب أساسي في نهايته.

تنتقل هذه الأمراض في معظم الحالات بطريقة وراثية متنحية وفي بعض الأحيان تكون مرتبطة بالصبغي الجنسي

أو سائدة. X

أثناء الإضطرابات الأيضية الموروثة، يكون التعبير السريري غير متجانس ومتعدد النظم . وتتصف بعضها بأعراض جلدية تميزها على المستوى السريري.

يعتمد التشخيص بشكل أساسي على إثبات تراكم أو نقص تخليق نواتج معينة، وإكتشاف نقص الأنزيم المعني، وأحيانا تحديد الطفرات في الجين المسؤول.

علاج هذه الأمراض يكون متعدد التخصصات ، يعتمد بشكل أساسي على نظام غذائي يتكيف و نوع الإضطراب ، وإستعمال بدائل الأنزيمات، مع علاج مختلف الأعراض خاصة الجلدية.



- [1]. J-M Saudubray, F Sedel. Ce Qui N'est Pas Une Maladie Métabolique – Classification et Circonstances de Découverte des Maladies Héréditaires du Métabolisme. Dans B Chabrol, et al. Maladies métaboliques héréditaires, 2011, doin.
- [2]. D Ricquier. Maladies héréditaires du métabolisme et apports de la métabolomique. MEDECINE/SCIENCES, 2005 ; 21 : 512-6
- [3]. T Cascales, J Baruteau. Prise en charge psychologique des enfants avec une maladie héréditaire du métabolisme. Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence 2013, 61 : 259-266.
- [4]. J-M Saudubray, F Sedel. les maladies héréditaires du métabolisme à l'age adulte. annales d'Endocrinologie 70, 2009, 14-24.
- [5]. J Baruteau. Maladies héréditaires du métabolisme. Dans : A bourillon. Pédiatrie, 2011 : 567-586 .
- [6]. F Sedel. Maladies métaboliques: quand y penser, comment raisonner? La Lettre du Neurologie, vol. IX, n°8, octobre 2005 : 276-282.
- [7]. William Larsen. Embryologie humaine de Larsen, 2017, deboeck superieur.
- [8]. RABINEAU Didier, et al . Développement du tégument et de ses dérivés. 2014 [en ligne] unf3s, disponible sur : [campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/embryo\\_14/site/html/1.html](http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/embryo_14/site/html/1.html)
- [9]. 9)Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2005 ; 132 : 8S7-8S32.
- [10]. C Prost-Squarcioni . Histologie de la peau et des follicules pileux. MEDECINE/SCIENCES,2006 ; 22: 131-137.
- [11]. E Thioulousea, et al. Les aminoacidopathies héréditaires (AAH). Revue Francophones Des Laboratoires, septembre-octobre 2010, N°425 : 53-64.
- [12]. J Chevrant-Breton, D Bessis. Maladies métaboliques héréditaires. Dans D. Bessiss, manifestaions dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques, 2008, p : 42-2-42-32, paris: Springer.
- [13]. F Feillet. La phénylcétonurie. La presse médicale, 2006, 35 : 502-508.
- [14]. F Feillet, C Bonnemains. phénylcétonurie. Dans B. Chabrol, Maladies métaboliques héréditaires, 2011,doin.

- [15]. S Deshayes, et al. les syndromes sclérodermiformes. la revue de médecine interne, 37, 2016 : 616-624.
- [16]. Laure Moyrand. Dépistage et suivi au long terme, d'une cohorte de phénylcétonurie et hyperphénylalaninémie modérée permanente en Normandie. Sciences pharmaceutiques. 2015. <dumas-01266117>
- [17]. H Zribi et al. Syndrome de Richner-Hanhart. la presse médicale, février 2016, tome 45, n°2 : 264-265.
- [18]. M MOKNI, et al. Les kératodermies palmo-plantaires héréditaires. Med Chir Pied, 2005, 21 : 14-30.
- [19]. A.I BENATIYA, et al. La tyrosinémie type II. à propos d'un cas. Bull. Soc. belge Ophtalmol, 2005, 296 : 57-61.
- [20]. R Levasseur. Tissu osseux et hyperhomocystéinémie. Revue du Rhumatisme, 2009, 76 : 390-396.
- [21]. J Meynadier, et al. Homocystinurie. Étude histologique et ultrastructurale. Dermatologica, 1981 , 163 : 34-41.
- [22]. M Ledoux-Corbusier. Les élastolyses héréditaires. Dermatologica, 1985, 171 : 407-418.
- [23]. M studer, et al. Hyperhomocystéinémie et ulcères de jambes: étude prospective de 68 observations. annales de dermatologie et de vénéréologie, 2011, 138 : 645-651.
- [24]. S Yap. Homocystinurie Classique, juillet 2007. [en ligne]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=fr&Expert=394](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=394)
- [25]. D Dobbelaere, K Mention. Déficiences du Cycle de L'urée. Dans B Chabrol, Maladies métaboliques héréditaires, 2011, doin.
- [26]. J.Y Lee, et al. A case of acrodermatitis enteropathica-like dermatosis caused by ornithine transcarbamylase deficiency. JA M ACAD DERMATOL, 2002; V46; n°6 : 965-967.
- [27]. J.L Bonafe, et al. Skin, Hair and Nail Changes in a Case of Citrullinemia with Late Manifestation. Dermatologica, 1984; 168: 213-218.

- [28]. O.M Goldblum, et al. (1986). Neonatal citrullinemia associated with cutaneous manifestations and arginine deficiency . Journal of the American Academy of Dermatology, 1986; V 14; n°2; part 2: 321-326.
- [29]. B. Chabrol. Aciduries Organiques «cérébrales». Dans Maladies métaboliques héréditaires, 2011; doin.
- [30]. Caroline Dejean de la Bâtie. Acidémie propionique, troubles neurodéveloppementaux et psychopathologiques. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01305676
- [31]. A.C Inamadar, et al. Peeling Skin Syndrome with Aminoaciduria. Pediatric Dermatology, 2005 ; V22 ; n°4 : 314-316.
- [32]. D Gorczyca et al. Hypercalciuria in a Child with Acral Peeling Skin Syndrome: A Case Report. Acta Dermatovenerol Croat, 2015; 23(1):59-62
- [33]. M Asly, et al. syndrome de déficit en prolidase et handicap à propos de deux cas. Annals of Physical and Rehabilitation Medecine, 2009; 52S : e156.
- [34]. S Nicolas, et al. Fish Odor Syndrome : À propos d'un cas. La revue de medecine interne, 2018 ; 39 : A173
- [35]. F Rocher, et al. Traitement par L-Carnitine et mauvaise odeur corporelle : un effet secondaire à connaitre. revue neurologique, 2011 ; 167 : 541-544.
- [36]. S Denden, et al. Diagnostic biochimique et moléculaire du déficit en alpha 1 antitrypsine dans une famille tunisienne. Ann Bio Clin, 2009 ; 67 (4): 441-445.
- [37]. Généralité sur le déficit en alpha-1 antitrypsine. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.alpha1-france.org/generalite-sur-le-deficit.php#mw999>
- [38]. C Velter, D Lipsker. Panniculites cutanées. la revue de médecine interne, 2016 ; 37 : 743-750.
- [39]. C Prudhomme, J-F D'ivernois. dictionnaire des diagnostics difficiles, 2012 ; MALOINE.
- [40]. F Pillon. Les photodermatoses. Actualités pharmaceutiques, juin 2016; n°557 : 38-42.
- [41]. W Jouidi. xéroderma pigmentosum : Etiopathogénie et manifestations cliniques. Thèse de médecine N° 139/16, FMPF 2016

- [42]. B. Wolf. déficit en biotinidase. Juillet 2011 [en ligne]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=79241](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=79241)
- [43]. R Ben Abdelaziz, et al. Déficit en biotinidase : cause curable d'encéphalopathie convulsivante. *Revue neurologique*, 2018 ; 174 : S118-S119.
- [44]. D Mukhopadhyay et al. Multiple carboxylase deficiency (late onset) due to deficiency of biotinidase. *Indian journal of dermatology*, 2014; V 59; Issue 5: 502-504
- [45]. B. Wolf. Déficit en holocarboxylase synthétase. Juillet 2011 [en ligne]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=fr&Expert=148](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=148)
- [46]. V Valayannopoulos, et al. Maladies héréditaires du métabolisme vitaminosensibles chez l'adulte. Implications diagnostiques et thérapeutiques. *Réanimation*, 2007; 16 : 337-342.
- [47]. S BAHLOUL. La maladie de Menkès à propos d'un cas et revue de la littérature. Thèse de médecine N° 360, FMFR 2018
- [48]. A Harboul. L'intérêt des oligoéléments en dermatologie pédiatrique. Thèse de médecine N° 257, FMFR 2019
- [49]. J. Ch Duclos-Vallée, et al. la maladie de Wilson. *la revue praticien*, 2006 ;56 : 469-74
- [50]. D Lipsker, C Lenormand. hyperpigmentations. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2019 ; 146 : 666-682.
- [51]. B Chouvet, et al. pemphigus induit par la D-pénicillamine. *Dermatologica*, 1980 ;160 : 297-310.
- [52]. B DRÉNO. Acrodermatite entéropathique. Mars 2014 [en ligne]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=37#:~:text=L%27acrodermatite%20ent%C3%A9ropathique%20\(AEZ\),retard%20de%20croissance%20stature%2Dpond%C3%A9rale](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=37#:~:text=L%27acrodermatite%20ent%C3%A9ropathique%20(AEZ),retard%20de%20croissance%20stature%2Dpond%C3%A9rale)
- [53]. C.S Gandon, et al. Acrodermatite entéropathique par isodisomie uniparentale . *JDP* 2014 : S343
- [54]. L Bouillet. Diagnostic des angioedèmes héréditaires. *Presse Med*, 2015; 44 : 52-56.

- [55]. I Boccon-gibod. Urticaire/angioedème histaminique ou bradykinique. revue française d'allergologie, 2012; 52 : 327-332.
- [56]. K Scherer, A. J Bircher. Allergologie: Lorsque ça serre – nouvelles options thérapeutiques dans l'angio-oedème héréditaire. Forum Med Suisse, 2008;8 (51-52) : 992-994.
- [57]. L Bouillet, et al. L'angio-œdème non allergique : mise au point. Rev Méd Interne, 2002 ; 23 : 533-541.
- [58]. A Pagnier. l'angioedème héréditaire en pédiatrie: enjeux diagnostic et thérapeutique. Presse Med, 2015 ;44 : 89-95.
- [59]. A Rötig, V Paquis-Flucklinger. Progrès Dans les Pathologies Mitochondriales. Dans B. brigitte, Maladies métaboliques héréditaires, 2011, doin.
- [60]. C Jardel, B Rucheton. Diagnostic des maladies mitochondriales. Revue francophone des laboratoires, avril 2018 ; N°501 : 36-48.
- [61]. A Rötig, et al. Maladies mitochondriales. Université Paris Descartes, 2010-2011, disponible sur : <file:///C:/Users/acer/Desktop/maladies%20metaboliques/14%20complement%20+%20mitochondrie/mithoc.pdf>
- [62]. F MORICE, C LÉAUTÉ-LABRÈZE. Syndrome de Sjögren-Larsson . Ann Dermatol Venereol, 2006; 133 : 83-90.
- [63]. J Gottlieb, et al. Ulcères chroniques de jambe au cours d'un syndrome de Sjögren-Larsson : une nouvelle caractéristique phénotypique ? JDP, 2016 : S281-S282.
- [64]. A FRANCESCHETTI, et al. Dégénérescence tapéto-rétinienne dans un cas de syndrome de Sjogren-Larsson (hyperkératose ichtyosi- forme congénitale, diplégie spastique, retard mental) avec dysplasies osseuses et ectodermiques associées à une «incontinentia pigmenti histológica». 22e Réun. Oto-Neuro-Ophtal. Neurochir. romands, Berne 1962 Confín, *neurologia*. 23: 334-342 (1963)
- [65]. Astudillo L, et al. Maladies peroxysomales. Presse Med. (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2015.05.009>
- [66]. C Douillard. Adrénoleucodystrophie liée à l'X et atteintes endocriniennes . Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition, 2011 : 38-40.

- [67]. D.G AVODE et al. ADRENOLEUCODYSTROPHIE LIEE A L'X OBSERVE A COTONOU (BENIN) . African Journal of Neurological Sciences, 2015; V 33; N°2 : 53-57.
- [68]. P Aubourg. Adrénoleucodystrophie liée à l'X. Annales d'Endocrinologie, 2007; 68 : 403-411.
- [69]. Bouzidi H, et al. Hyperoxalurie primitive : une revue de la littérature. Néphrol ther (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.nephro.2016.03.005>
- [70]. G Chalès, P Guggenbuhl. Glycogénoses, hyperoxaluries, aminoacidopathies et hyperlipidémies. EMC-Rhumatologie Orthopédie, 2004 ; 1 : 423-435
- [71]. N Zouari, et al. Manifestations cutanées de l'hyperoxalurie primitive. Annales de dermatologie et de vénéréologie, 2008 ; 135 : 796—797
- [72]. F Sedel, J-C Turpin, et al. Présentations neurologiques des maladies lysosomales chez l'adulte. Revue Neurologique, 2007 ; V 163 ; issue 10 : 919-929
- [73]. B Imessaoudene, S Hallal, et al. La maladie de Hurler : à propos de 30 cas. revue francophone des laboratoires, 2011 ; N°436 : 73-76.
- [74]. D Lacombe, D.P Germain. Génétique des mucopolysaccharidoses. Archives de Pédiatrie 2014 ; 21 : S22-S26.
- [75]. C Caillaud. Principes des approches thérapeutiques pour les mucopolysaccharidoses. Archives de Pédiatrie 2014 ; 21 : S39-S45.
- [76]. Michaud M, et al. Mucopolysaccharidoses : quand y penser ? Rev Med interne (2020), <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.11.010>
- [77]. Leroux S, et al. syndrome de Hurler : diagnostic et prise en charges précoces. Archives de pédiatrie, 2014 ; 21 : 501-506.
- [78]. Rybojad M, et al. Tache mongolique étendue révélant une maladie de Hurler. Annales de dermatologie et vénéréologie, 1999 ; V126, N°1 : 35-7.
- [79]. G Chalès, P Guggenbuhl. Mucopolysaccharidoses et oligosaccharidoses. EMC-Rhumatologie Orthopédie, 2004 ; 1 : 395–405.
- [80]. A.H Futerman. Les maladies lysosomales : mécanismes pathologiques et options thérapeutiques. MEDECINE/SCIENCES, 2005 ; V 21 : 16-19.

- [81]. Stephan F, Haber R. Maladie de Fabry. *Ann Dermatol Venereol* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2016.10.010>
- [82]. M Demczko. Maladie de Fabry, avril 2020 [en ligne]. Le manuel MSD . Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/maladies-h%C3%A9r%C3%A9ditaires-du-m%C3%A9tabolisme/maladie-de-fabry>
- [83]. Germain D.P. Maladie de Fabry (déficit en alpha-galactosidase A) : Physiopathologie, signes cliniques et aspects génétiques. *Journal de la Société de Biologie*, 2002 ; 196 (2) : 161-173
- [84]. C Masson, et al. La maladie de Fabry. *Revue du Rhumatisme*, 2004 ; 71 : 759-762.
- [85]. D.P Germain. La maladie de Fabry. Aspects cliniques et génétiques. Perspectives thérapeutiques. *Rev Méd Interne*, 2000 ; 21 : 1086-1103.
- [86]. J.F Cuny. L'angiokératome dans le diagnostic de la maladie de Fabry. *MEDECINE/SCIENCES*, 2005 ; 21 : 40-42.
- [87]. N Guffon. La maladie de Gaucher chez l'enfant. *Presse Med*, 2009 ; 38 : 2S24-2S27.
- [88]. P Guggenbuhl, et al. la maladie de Gaucher. *Revue du Rhumatisme*, 2008 ; 75 : 198-206.
- [89]. M Klein, et al. *Rev Med Interne*, 1995; 16: 447-456.
- [90]. D-P Germain, K Benistan. Le diagnostic prénatal de la maladie de Gaucher. *La revue de médecine interne*, 2007 ; 28 : S193–S197.
- [91]. V Levrat, et al. Maladie de Gaucher : particularités cliniques chez l'enfant. *La revue de médecine interne*, 2007 ; 28: S183–S186.
- [92]. R Fatnassi, et al. Le bébé collodion : aspects cliniques et intérêt du diagnostic anténatal. *The Pan African Medical Journal*, 2017; 26 :118. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5429425/>
- [93]. G Chalès, et al. Histiocytoses héréditaires et sporadiques. *EMC-Rhumatologie Orthopédie* 2004; 1: 406–422.
- [94]. T. LEVADE. Farber disease, April 2019 [En ligne]. In Orphanet. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=12](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=12)
- [95]. A Halima. Farber lipogranulomatosis, octobre 2017 [en ligne]. Phoenix. Disponible sur : <https://www.phoenix-cr.com/2017/10/17/farber-lipogranulomatosis/>

- [96]. R Abilkassem, A Agadr. Tache mongoloïde extensive : un signe clinique qui mérite une attention particulière. Pan African Medical Journal, 2013; doi:10.11604/pamj.2013.16.41.3062.
- [97]. Laura Sillard. Etude clinique de l'atteinte cutanée dans la cystinose infantile. Thèse de doctorat en médecine. Nice. Université de Nice-Sophia Antipolis. Faculté de Médecine. 2010.
- [98]. JOËLLE BRASSARD. ÉTUDE CLINIQUE, GÉNÉTIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE DU SYNDROME DE ZELLWEGER ET DE LA CYSTINOSE AU SAGUENAY-LAC-ST-JEAN. Mémoire en médecine expérimentale (volet génétique). l'Université du Québec à Chicoutimi. 1993.
- [99]. H Adamski. Xanthomatoses. In : D. Bessis. Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques. Paris : Springer, 2008, p : 45.1-45.9.
- [100]. Hypercholestérolémie familiale [en ligne]. Pédiatrie.be. Disponible sur : <https://www.pediatrie.be/fr/hypercholesterolemie-familiale/953/2>
- [101]. A Lachaux, et al. les manifestations précoces de la maladie de Tangier. Arch Pédiatr, 1995 ; 2 : 447-451
- [102]. R Jouini, B. Vergès. La sitostérolémie. Médecine des maladies Métaboliques, Novembre 2016 ; V 10 ; N°7 : 650-653
- [103]. S Ono, et al. A case of sitosterolemia due to compound heterozygous mutations in ABCG5: Clinical features and treatment outcomes obtained with colestimide and ezetimibe. Clinical Pediatric Endocrinology, 2017; 26 (1):17-23
- [104]. Galeotti C, et al. Le déficit en mévalonate kinase en 2016. Rev Med Interne (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.08.019>
- [105]. A Nombel, et al. Un cas de syndrome hyper-IgD. Revue francophone des laboratoires, 2019; N° 509 : 69-73.
- [106]. J CANUETO, R G SARMIENTO. Chondrodysplasie ponctuée dominante liée à l'X. 2014 [en ligne], In Orphanet. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=35173#:~:text=La%20chondrodysplasie%20ponctu%C3%A9e%20dominante%20li%C3%A9e,membres%20et%20une%20petite%20taille.](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=35173#:~:text=La%20chondrodysplasie%20ponctu%C3%A9e%20dominante%20li%C3%A9e,membres%20et%20une%20petite%20taille.)

- [107]. H Hohl, F Fellmann. La consultation génétique. Revue médicale suisse. 2008 : 1084-1088
- [108]. B Roussel. ÉTUDE BIOCHIMIQUE D'ABHD5 DANS LE SYNDROME DE DORFMAN-CHANARIN ET EN CONDITION PHYSIOLOGIQUE. Biologie moléculaire. Paris : UNIVERSITÉ PARIS 13. 2016.
- [109]. R Happle. Syndrome CHILD. 2013 [en ligne], In Orphanet. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=139#:~:text=Le%20syndrome%20CHILD%20\(a cronyme%20pour,unilat%C3%A9rales%20squameuses%20et%20inflammatoires%20C%20avec](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=139#:~:text=Le%20syndrome%20CHILD%20(a%20cronyme%20pour,unilat%C3%A9rales%20squameuses%20et%20inflammatoires%20C%20avec)
- [110]. S Hadj-Rabia. Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique en 2011. Annales de dermatologie, 2011 ; 138, supplément 4 : S245- S252.
- [111]. M Dumas, U Warzocha, et al. Syndrome de Dorfman-Chanarin : analyse d'une série de 10 patients. Annales de dermatologie et de vénéréologie, 2014 ; V 141 ; issue12 : S370-S371.
- [112]. C Valette, S Hill, et al. Syndrome de Dorfman-Chanarin : caractéristiques phénotypiques et génotypiques d'une série de 21 patients. Annales de dermatologie et de vénéréologie, 2019 ; V 146 ; issue 12 : A116.
- [113]. Vinzenz OJI. Ichtyose récessive liée à l'X. 2012 [en ligne], In Orphanet. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=42&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=ORPHA&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=461&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Deficit-en-steriode-sulfatase&title=Deficit-en-steriode-sulfatase&search=Disease\\_Search\\_Simple#:~:text=Le%20d%C3%A9ficit%20en%20OSTS%20conduit,des%20cellules%20corn%C3%A9es%20avec%20hyperk%C3%A9ratose](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=42&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=461&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Deficit-en-steriode-sulfatase&title=Deficit-en-steriode-sulfatase&search=Disease_Search_Simple#:~:text=Le%20d%C3%A9ficit%20en%20OSTS%20conduit,des%20cellules%20corn%C3%A9es%20avec%20hyperk%C3%A9ratose).
- [114]. I Pellier, et al. Le syndrome de Wiskott-Aldrich. Une maladie à présentation variable : du diagnostic aux traitements. Revue d'oncologie hématologique pédiatrique, 2015; 3 : 13-19.

- [115]. Wiskott-Aldrich syndrome, 2020, [en ligne] Wikipédia. Disponible sur : [https://en.wikipedia.org/wiki/Wiskott%E2%80%93Aldrich\\_syndrome](https://en.wikipedia.org/wiki/Wiskott%E2%80%93Aldrich_syndrome)
- [116]. B Arveiler et al. Clinique et génétique de l'albinisme. La presse médicale, 2017; tome 46 : 648-654
- [117]. W GAHL, M HUIZIG. Syndrome de Hermansky-Pudlak. 2010 [en ligne], In Orphanet. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=11456&Disease\\_Disease\\_Search\\_disease\\_Group=le-syndrome-d-Hermansky-Pudlak&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Hermansky-Pudlak&title=Syndrome%20de%20Hermansky-Pudlak&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=11456&Disease_Disease_Search_disease_Group=le-syndrome-d-Hermansky-Pudlak&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Hermansky-Pudlak&title=Syndrome%20de%20Hermansky-Pudlak&search=Disease_Search_Simple)
- [118]. V.T de Montpréville, et al. La fibrose pulmonaire du syndrome de Hermansky-Pudlak n'est pas totalement commune. Ann Pathol 2006; 26: 445-449
- [119]. J Scholtz. Dermatologic Manifestations of Hermansky-Pudlak Syndrome, 2019 [en ligne]. Medscape. Disponible sur : <https://emedicine.medscape.com/article/1069291-overview>
- [120]. S Chouchene, et al. la maladie de Chediak-Higashi : à propos d'un cas et revue de la littérature. Hématologie, 2014 ; V 20 ; N° 3: 161-165
- [121]. 121) Drépanocytose. MSF medical guidelines [en ligne]. Disponible sur : [https://medicalguidelines.msf.org/viewport/CG/francais/drepanocytose-18484698.html#:~:text=Manifestations%20aigu%C3%ABs%20graves-,Crise%20douloureuse%20vaso%2Docclusive%20\(CVO\),un%20abdomen%20aigu%20et%20membres](https://medicalguidelines.msf.org/viewport/CG/francais/drepanocytose-18484698.html#:~:text=Manifestations%20aigu%C3%ABs%20graves-,Crise%20douloureuse%20vaso%2Docclusive%20(CVO),un%20abdomen%20aigu%20et%20membres)
- [122]. C Guillaumat. La drépanocytose en 2015, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.docself.net/demo/dms/pro/docres.asp?asv=32&bas=03-0053&bar=550&cmd=3243203064583483703803004104386764344044304323003063083003083063003103063083163003103063083163083063103103083183163123063183024344104141&opt=vsc&bus=4444404303323443883023423403763783563483664584444404203323223203224584064044403323063123003063063163123163163061&lan=fr&sep=&par=0>

- [123]. C Debure. Ulcères et hémopathies. *Journal des Maladies Vasculaires*, 2005; V30; supplément 1:17
- [124]. J.F Mouba, et al. Ulcères de jambe chez le drépanocytaire à Libreville (Gabon) : aspects cliniques et prise en charge. *Médecine et Santé Tropicales* 2014 ; 24 : 107-110
- [125]. K. SENOUCI-BELKHADIR, et al. Ulcères de jambe et hémoglobinopathie à propos de 3 observations. *Médecine du Maghreb*, 1992 ; N°33: 16-18
- [126]. F Vuotto, et al. Syndrome pseudoxanthome élastique like et drépanocytose : à propos d'un cas ? *La Revue de médecine interne*, 2008 ; 29: 315–318
- [127]. Bessis B, Marque M, Dereure O. Porphyries cutanées. Dans : Bessis D, Francès C, Guillot B, Guilhou JJ. *Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques*. Springer, France, 2007: 43.1-43.14
- [128]. S. PESSEL, et al. la protoporphyrie érythropoïétique. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131:213-216
- [129]. I. Lebreuilly-Sohyer, et al. Porphyrie érythropoïétique congénitale traitée par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2010 ; 137: 635-639
- [130]. F Sedel. CDG syndromes. *La Lettre du Neurologue*, 2006 ; vol. X ; n° 6 : 213-214
- [131]. P de Lonlay, et al. Anomalies congénitales de glycosylation. *Archives de Pédiatrie*, 2008; 15 : 602-605
- [132]. N Seta. Le CDG syndrome. *Encyclopédie Orphanet*. Septembre 2004.
- [133]. Cribier B. Calcinoses et ossifications cutanées. In: Bessis D, Francès C, Guillot B, Guilhou JJ. *Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques*. Springer, France, 2007: 46.1-46.8.
- [134]. T.S BENCHEKROUN, et al. La calcinose tumorale- à propos d'un cas et revue de la littérature. *Médecine du Maghreb*, 1999 ; n°76 : 5-8
- [135]. L Douira et al. Calcinose tumorale d'Inclan. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* Volume 134, Issue 5, Part 1, May 2007, Pages 464-467

# Serment

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم 356

سنة 2020

# الأعراض الجلدية أثناء الإضطرابات الأيضية الموروثة عند الأطفال

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

## من طرف

السيدة خديجة العيطاري

المزودة في 22 يناير 1993 بسلا

## لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: الإضطرابات الأيضية الموروثة؛ الأعراض الجلدية؛

الطفل؛ التشخيص؛ العلاج

## أعضاء لجنة التحكيم:

السيد عبد العالي بنتهيبة

أستاذ في طب الأطفال

السيدة فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

رئيس

مشرف

عضو