

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 105

INCONTINENTIA PIGMENTI CHEZ L'ENFANT
ETIOPATHOGENIE ET GENETIQUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Rajane ETTAKI

Née le 05 Août 1985 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Incontinentia Pigmenti – Etiopathogénie – Génétique –
Aspects cliniques – Traitement.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. F. MANSOURI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mme. B. S. BENJELLOUN DAKHAMA

Professeur de Pédiatrie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

- | | | |
|-----|------------------------------|----------------------|
| 13. | Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|--------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-ptisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M' Berek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENS Aid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYA OUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |

48. Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

50. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

51. Pr. BENAMEUR Mohamed*

Radiologie

52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

53. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

54. Pr. CHKOFF Rachid

Pathologie Chirurgicale

55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH

Pédiatrie

56. Pr. HACHIM Mohammed*

Médecine-Interne

57. Pr. HACHIMI Mohamed

Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

59. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

61. Pr. SEDRATI Omar*

Dermatologie

62. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

64. Pr. ATMANI Mohamed*

Anesthésie Réanimation

65. Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM

Néphrologie

67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif

Chirurgie Générale

70. Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

71. Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

72. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

73. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

74. Pr. CHANA El Houssaine*

Ophtalmologie

75. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

76. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

77. Pr. FAJRI Ahmed*

Psychiatrie

78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*

Chirurgie Générale

79. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

80. Pr. NEJMI Maati

Anesthésie-Réanimation

81. Pr. OUAALINE Mohammed*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH

Pharmacologie

83. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale

85. Pr. BENOUDA Amina

Microbiologie

86. Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

- | | |
|---|-------------------------|
| 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib | Radiologie |
| 88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza | Gastro-Entérologie |
| 89. Pr. CHRAIBI Chafiq | Gynécologie Obstétrique |
| 90. Pr. DAOUDI Rajae | Ophtalmologie |
| 91. Pr. DEHAYNI Mohamed* | Gynécologie Obstétrique |
| 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed | Anesthésie Réanimation |
| 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad | Neurochirurgie |
| 94. Pr. FELLAT Rokaya | Cardiologie |
| 95. Pr. GHAFIR Driss* | Médecine Interne |
| 96. Pr. JIDDANE Mohamed | Anatomie |
| 97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 98. Pr. TAGHY Ahmed | Chirurgie Générale |
| 99. Pr. ZOUHDI Mimoun | Microbiologie |

Mars 1994

- | | |
|--|---|
| 100. Pr. AGNAOU Lahcen | Ophtalmologie |
| 101. Pr. AL BAROUDI Saad | Chirurgie Générale |
| 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha | Ophtalmologie |
| 103. Pr. BENJAAFAR Nouredine | Radiothérapie |
| 104. Pr. BENJELLOUN Samir | Chirurgie Générale |
| 105. Pr. BEN RAIS Nozha | Biophysique |
| 106. Pr. CAOUI Malika | Biophysique |
| 107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT | Gynécologie Obstétrique |
| 109. Pr. EL AOUAD Rajae | Immunologie |
| 110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed | Traumato-Orthopédie |
| 111. Pr. EL HASSANI My Rachid | Radiologie |
| 112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne |
| 113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid* | Chirurgie Cardio- Vasculaire |
| 114. Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 115. Pr. ESSAKALI Malika | Immunologie |
| 116. Pr. ETTAYEBI Fouad | Chirurgie Pédiatrique |
| 117. Pr. HADRI Larbi* | Médecine Interne |
| 118. Pr. HASSAM Badredine | Dermatologie |
| 119. Pr. IFRINE Lahssan | Chirurgie Générale |
| 120. Pr. JELTHI Ahmed | Anatomie Pathologique |
| 121. Pr. MAHFOUD Mustapha | Traumatologie – Orthopédie |
| 122. Pr. MOUDENE Ahmed* | Traumatologie- Orthopédie |
| 123. Pr. OULBACHA Said | Chirurgie Générale |
| 124. Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie –Obstétrique |
| 125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 126. Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
128. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
129. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
131. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
134. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
136. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
137. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
138. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
139. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
140. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
142. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
146. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
147. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
148. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
150. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
152. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
153. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
154. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
157. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
159. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
163. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
164. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale

167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-ptisiologie
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
181. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
184. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
186. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
187. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
188. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
191. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
192. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
193. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
194. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-ptisiologie
198. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
199. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
201. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
203. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
---------------------------	-------------

206. Pr. KHATOURI ALI* Cardiologie
 207. Pr. LABRAIMI Ahmed* Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed* Pneumophtisiologie
 209. Pr. AIT OUMAR Hassan Pédiatrie
 210. Pr. BENCHERIF My Zahid Ophtalmologie
 211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd Pédiatrie
 212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie
 213. Pr. CHAOUI Zineb Ophtalmologie
 214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
 215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale
 216. Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie
 217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* Neurochirurgie
 218. Pr. EL OTMANY Azzedine Chirurgie Générale
 219. Pr. GHANNAM Rachid Cardiologie
 220. Pr. HAMMANI Lahcen Radiologie
 221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim Anesthésie-Réanimation
 222. Pr. ISMAILI Hassane* Traumatologie Orthopédie
 223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss Gastro-Entérologie
 224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* Anesthésie-Réanimation
 225. Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation
 226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia Neurologie
 228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed Dermatologie
 229. Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
 230. Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
 231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha Ophtalmologie
 232. Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie
 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation
 234. Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie
 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan Oto-Rhino-Laryngologie
 236. Pr. EL KHADER Khalid Urologie
 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* Rhumatologie
 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 239. Pr. HSSAIDA Rachid* Anesthésie-Réanimation
 240. Pr. LACHKAR Azzouz Urologie
 241. Pr. LAHLOU Abdou Traumatologie Orthopédie
 242. Pr. MAFTAH Mohamed* Neurochirurgie
 243. Pr. MAHASSINI Najat Anatomie Pathologique
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie
 245. Pr. NASSIH Mohamed* Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouada	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique

291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia Pédiatrie
 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* Anatomie Pathologique
 294. Pr. AMEUR Ahmed * Urologie
 295. Pr. AMRI Rachida Cardiologie
 296. Pr. AOURARH Aziz* Gastro-Entérologie
 297. Pr. BAMOU Youssef * Biochimie-Chimie
 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 299. Pr. BENBOUAZZA Karima Rhumatologie
 300. Pr. BENZEKRI Laila Dermatologie
 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* Gastro-Entérologie
 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya Anatomie Pathologique
 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya Psychiatrie
 304. Pr. CHOHO Abdelkrim * Chirurgie Générale
 305. Pr. CHKIRATE Bouchra Pédiatrie
 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair Chirurgie Pédiatrique
 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed Urologie
 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila Gynécologie Obstétrique
 309. Pr. EL HAOURI Mohamed * Dermatologie
 310. Pr. EL MANSARI Omar* Chirurgie Générale
 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid Chirurgie Générale
 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai Gynécologie Obstétrique
 313. Pr. HADDOUR Leila Cardiologie
 314. Pr. HAJJI Zakia Ophtalmologie
 315. Pr. IKEN Ali Urologie
 316. Pr. ISMAEL Farid Traumatologie Orthopédie
 317. Pr. JAAFAR Abdeloihab* Traumatologie Orthopédie
 318. Pr. KRIOULE Yamina Pédiatrie
 319. Pr. LAGHMARI Mina Ophtalmologie
 320. Pr. MABROUK Hfid* Traumatologie Orthopédie
 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* Gynécologie Obstétrique
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* Cardiologie
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid Traumatologie Orthopédie
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid* Médecine Interne
 325. Pr. OUJILAL Abdelilah Oto-Rhino-Laryngologie
 326. Pr. RACHID Khalid * Traumatologie Orthopédie
 327. Pr. RAISS Mohamed Chirurgie Générale
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* Pneumophtisiologie
 329. Pr. RHOU Hakima Néphrologie
 330. Pr. SIAH Samir * Anesthésie Réanimation
 331. Pr. THIMOU Amal Pédiatrie
 332. Pr. ZENTAR Aziz* Chirurgie Générale
 333. Pr. ZRARA Ibtisam* Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
335. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
348. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
349. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
350. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
352. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
353. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
354. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
355. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
356. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
358. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
359. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
360. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
364. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
365. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
367. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie

374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROOUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAoui Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448.Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique

449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhousain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie

490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie

Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamyia	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamyia	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

** Enseignants Militaires*

Dédicaces





A mes très chers parents

A mes êtres chers, je vous témoigne mon profond amour et mes respects les plus dévoués. Merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de vos enfants. Vous avez veillé sur nous avec le plus grand soin. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.





*A ma très chère grand-mère
Lalla Fadila Elamrani Elidrissi*

Pour ton amour exceptionnel, tes prières, tes encouragements et ta générosité que tu portes pour moi depuis mon enfance, et qui m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence et la source de tendresse qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Je suis sûre que tu es fière de moi aujourd'hui.

Il y a tant de chaleur pour la bonté de ton cœur.

Il n'y a aucun mot pour te dire merci, je t'aime énormément et je suis très fière d'être ta petite fille.

Que ce travail soit pour toi le gage de ma profonde reconnaissance et de ma tendre affection.

J'implore DIEU pour qu'il te garde en bonne santé et qu'il nous permette de profiter de ta présence à nos côtés, et j'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours.





A ma chère perle

Lina Semaoui

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut.

Tous les mots ne sauraient exprimer l'amour.

Bref, tu es une très belle chose dans ma vie.

Ta joie de vivre, ton sourire, et ton aide morale ont été pour moi un tonus et un meilleur encouragement.

J'espère que ma thèse soit pour toi source de fierté et qu'elle sera un exemple à suivre.

Que DIEU te garde et te protège.

Que DIEU te réserve le meilleur avenir et beaucoup de bonheur.

Je t'aime ma chérie et je te dédie ce travail.

A mon mari et l'amour de ma vie

Mohamed hamza Boulahsen

Ce travail n'aurait pu voir le jour sans ton soutien, ton attention, ta compréhension, ta gentillesse et ton amour.

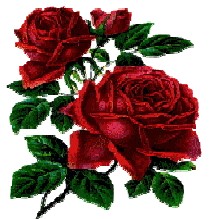
Tu étais toujours présent pour m'orienter et me conseiller.

Je remercie DIEU le clément de m'avoir offert une âme sœur amoureuse, généreuse, tendre et indulgente.

Sans toi ma vie n'aurait pas eu le même goût.

Puisses-tu trouver dans ce travail le témoignage de mon amour le plus sincère.

Je prie DIEU le tout puissant qui nous a réunis sur terre, pour qu'il nous préserve du mal et nous donne bonheur et réussite et qu'il nous procure une longue vie pour le service de DIEU.





A mon cher frère

Ettakî Nabil

En témoignage de ma profonde affection et des profonds sentiments fraternels que je te porte, et de l'attachement qui nous unit.

Je te dédie ce travail et je tiens à t'exprimer mon respect et mon amour éternel.

Je prie DIEU pour qu'il te protège du mal et te procure bonne santé et jouissance.

A ma chère sœur

Ettakî Hind

Ta préoccupation était toujours celle d'une grande sœur.

Merci ma très chère sœur pour ton affection. Merci pour ta présence physique et morale à chaque fois que j'en avais besoin.

Ton grand cœur, tes qualités humaines m'ont toujours impressionnée.

Tu as toujours été pour moi l'amie, la sœur et la confidente sur qui je comptais.

Qu'il me soit permis aujourd'hui de t'exprimer ma profonde reconnaissance.

J'espère que tu retrouves dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mon amour pour toi.

J'implore DIEU pour qu'il te donne la santé, tout le bonheur et le succès que tu mérites.

A ma chère jumelle

Ettakî jihane

Voilà le jour que tu attendais plus impatiemment que moi.

Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma gratitude pour ta gentillesse et ta serviabilité et pour l'épaule inconditionnelle que tu portes pour moi.

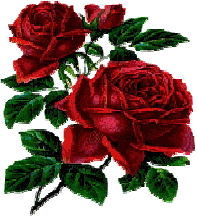
Ton amour, ton aide et ta générosité extrême ont été pour moi une source de courage, de confiance et de patience.

Je suis très fière d'avoir une sœur jumelle aussi tendre et souriante comme toi.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon profond attachement.

J'implore DIEU pour qu'il te porte bonheur, prospérité, santé et que tous tes rêves deviennent réalité.





*A la famille chahid
Lhaja Aziza
Fatiha Chahid et ses enfants*

Mustapha Chahid, son épouse Samira et leurs enfants Je vous dédie ce travail en témoignage de l'aide et du soutien que vous m'avez présenté.

Je vous serai toujours reconnaissante et soyez assurés de mon estime et mon profond respect.

Puisse DIEU vous garder en bonne santé, et vous prêter longue vie pleine de bonheur et de succès.

*A la famille Elbouchouari
Lhaj Lahbib, son épouse et ses enfants*

Je vous remercie vivement pour votre soutien, vos encouragements et vos conseils précieux,

Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi, je vous en serais à jamais reconnaissante.

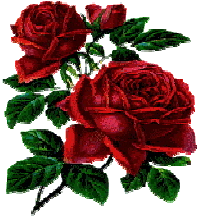
Veillez retrouver en ce travail l'expression de mon respect, ma gratitude et mon grand attachement.

A ma tante Malika Hamdane, son mari Dr Hassan Alirwali et leurs enfants

Pour votre aide si précieuse et votre sympathie, je vous offre ce travail et j'espère qu'il saura vous remercier comme il se doit.

Que DIEU vous protège et vous assure une bonne santé et une longue et heureuse vie.





À tous les membres de ma famille petits et grands

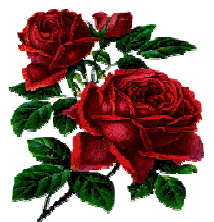
*À toute personne qui a contribué de près ou de loin
à la réalisation de ce travail*

À tous mes enseignants tout au long de mes études

À tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer

À toutes les personnes malades et qui souffrent

Que DIEU vous garde et vous accordent des jours meilleurs



Remerciements





A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le professeur BENTAHILA ABDELALI

Professeur de Pédiatrie

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude.

Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre profonde admiration.

Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.





A NOTRE MAITRE ET RAPORTEUR DE THESE

Madame le professeur JABOUIRIK FATIMA

Professeur de Pédiatrie

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifié à son élaboration avec patience et disponibilité.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse à notre égard, imposent le respect et représentent le modèle que nous serons toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité.

Nous garderons un excellent souvenir de votre sollicitude et de votre dévouement au travail.

Ce petit mot ne pourra certainement pas refléter nos sentiments et notre gratitude, mais soyez assurée que vos efforts envers les malades, les étudiants et les résidents les touchent profondément.

Nous vous renouvelons, notre reconnaissance, notre profonde estime et admiration pour votre bonté et vos qualités humaines.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.





A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Madame le professeur MANSOURI FATIMA

Professeur d'Anatomie pathologique

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous avons été très touchés par la cordialité de votre accueil.

Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration de votre grande compétence professionnelle et de votre généreuse sympathie.

Permettez-nous de vous exprimer notre reconnaissance et notre profond respect.





A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Madame le professeur BENJELLOUN DAKHAMA

BADRSOUOUD

Professeur de Pédiatrie

Nous sommes profondément touchés par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous Vous remercions du grand honneur que vous nous faites.

Veillez nous permettre de vous formuler l'assurance de notre haute considération et de notre estime.





Plan



I - INTRODUCTION	1
A - Définition	2
B - Généralités	2
II - HISTORIQUE	5
III - HISTOLOGIE	8
A - Rappel embryologique de la peau	9
B - Histologie de la peau normale	10
1 - L'épiderme	11
a - les kératinocytes : «de la profondeur à la surface »	13
b - La membrane basale	18
c - les cellules de langerhans	19
d - les mélanocytes	20
e - les cellules de Merkel	22
2 - La jonction dermo-épidermique	23
3 - Le derme	25
a - Collagène	25
b - Fibres élastiques	26
c - Substance fondamentale amorphe	26
d - Cellules dermiques	27
e - Vaisseaux du derme	28
4 - L'hypoderme	29
a - Lobules graisseux	30
b - Septums interlobulaires	30
5 - Les annexes epitheliales de la peau	30
a - Follicules pilo-sébacés	30
b - L'appareil sudoral	32
c - Les ongles	34
IV - LA MELANOGENESE	36
A - Mélanines et leurs rôles	38

B – Mélanocytogenèse	41
C – La mélanogenèse	42
1 - Tyrosinase.....	42
2 - Tyrosinase-related-protein 1.....	42
3 - Tyrosinase-related-protein 2.....	43
D - Biogenese des mélanosomes	43
E - Transport des mélanosomes	44
F - Transfert kératinocytaire	46
G - Signalisation intracellulaire	46
1 - Événements moléculaires précoces.....	46
2 - Stimulation de l'activité de la tyrosinase et régulation de la transcription du gène de la tyrosinase.....	48
H - Contrôle de la couleur de la peau	49
I - Regulation de la mélanogenèse	50
1 - Rayons ultraviolets.....	50
2 - Les effets directs des ultraviolets.....	51
3 - Les effets indirects des ultraviolets.....	51
J - Facteurs de croissance	53
K - Action des fibroblastes	54
V - ETHIOPATHOGENIE	55
A - Incontinentia Pigmenti et principe d'inactivation du chromosome X	57
B - Le gène NEMO	59
1- Structure du gène et fonction.....	59
2 – Pseudogène.....	60
3 - NEMO et voie de signalisation NF- κ B.....	61
4 - Mutations de NEMO.....	63
C - Incontinentia Pigmenti chez le garçon	65
D – Particularités physiopathologiques	66
E - Autres génodermatoses associées à une mutation de NEMO	68
1 - Dysplasie ectodermique anhidrotique avec immunodéficiencie (EDA-DI).....	68

2 - Dysplasie ectodermique avec ostéopétrose et lymphoedème (OL-EDA-ID).....	72
3 - Déficits immunitaires sans EDA.....	73
VI - ETUDE CLINIQUE	74
A - La dermatose	75
1 – Lésions cutanées typiques.....	75
a - Stade 1 : stade vésiculo-bulleux ou inflammatoire.....	76
b – Stade 2 : stade verruqueux ou prolifératif.....	83
c – stade 3 : stade pigmentaire.....	86
d – stade 4 : stade atrophique.....	91
2 – Lésions cutanées atypiques.....	92
a – au stade vésiculo-bulleux.....	92
b – au stade pigmentaire.....	92
c – stade dépigmenté voire achromique.....	93
3 – Atteinte des phanères.....	93
a – atteinte du cuir chevelu.....	93
b – atteinte des ongles.....	95
B - Les manifestations extra-cutanées	96
1 – Atteinte dentaire.....	96
2 – Atteinte oculaire.....	98
3 – Atteinte neurologique.....	100
4 – Autres manifestations.....	101
VII - ETUDE PARACLINIQUE	102
A - Etude biologique	103
B - Bilan immunologique	104
C - Etude anatomopathologique	104
1- Au stade 1 (vésiculo-bulleux).....	104
2- Au stade 2 (verruqueux).....	106
3- Au stade 3 (hyperpigmenté).....	108
4- Au stade 4 (hypopigmentation linéaire avec atrophie).....	108
D - Etude génétique	110

1- La recherche du biais d'inactivation du chromosome X.....	111
2- La recherche de la mutation prévalente.....	112
3- La recherche de micro-réarrangements intra-géniques	112
4- Diagnostic prénatal.....	113
VIII - CRITERES DIAGNOSTIQUES DE L'IP	115
IX - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	117
A - Au stade vésiculo-bulleux initial.....	118
B - Au stade verruqueux.....	121
C - Au stade 3 et 4 : anomalies pigmentaires linéaires	124
X - TRAITEMENT.....	131
A - Prise en charge de la maladie	132
1 - Concernant l'atteinte cutanée.....	132
2 - Concernant l'atteinte unguéale	133
3. Concernant l'atteinte dentaire	133
4 - Concernant l'atteinte ophtalmologique	134
5 - Concernant l'atteinte neurologique.....	134
B - Enquête familiale et conseil génétique.....	135
CONCLUSION.....	139
RESUME	144
BIBLIOGRAPHIE	148

LISTE DES ABREVIATIONS

IP	: Incontinentia Pigmenti
PAS	: Periodic Acid schiff
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CD1a	: Cluster of differentiation 1a
DOPA	: Dihydroxyphénylalanine
JDE	: Jonction dermo-épidermique
HE	: Hématéine éosine
HES	: Hématéine éosine safran
MITF	: Microphthalmia associated transcription factor
Bcl2	: B-cell lymphoma 2
PAX3	: Paired box 3
SOX10	: Sex determining region Y-box 10
SCF	: Stem Cell growth Factor
TRP1	: Tyrosinase related protein
AOC	: Albinisme oculo-cutané
DHICA	: 5, 6-dihydroxyindole-2-carboxylique
DHI	: 5, 6-dihydroxyindole
LYST	: Lysosomal trafficking regulator
AP3	: Adaptor Protein complex 3
BLOC	: Biogenesis of lysosome-related organelle complex
SGP	: Syndrome de Griscelli-Prunieras
PAR-2	: Protease Activated Receptor-2
MSH	: Melanocyte Stimulating Hormone
CRE	: Responsive element

CREB	: Responsive element binding protein
USF	: Upstream Stimulator Factor
ET1	: Endothéline 1
HGF	: Hepatocyte Growth Factor
I κ B	: Inhibitor of kappa B
NEMO	: Nuclear factor-kappa B essential modulator
IKBKG	: Inhibitor light polypeptide gene enhancer in B-cells
IKK	: Inhibitor of kappa B kinase
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor alpha
TGF- β	: Transforming Growth Factor beta
GM-CSF	: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
DEA	: Dysplasie ectodermique anhidrotique
EDA-DI	: Dysplasie ectodermique anhidrotique avec immunodéficience
EDA1	: Ectodysplasine
EDAR	: Ectodysplasine A Receptor
NK	: Natural killer
M.avium	: Mycobactérium avium
IPA	: Incontinentia Pigmenti Achromians
EGMBP	: Eosinophil Granule Major Basic Protein
FMR1	: Fragil X Mental Retardation 1
DPN	: Diagnostic prénatal
KRT14	: Humain type 1 keratin
PORCN	: Porcupine homolog
EBP	: Emopamil Binding Protein
FGFR3	: Fibroblast Growth Factor Receptor 3



I - Introduction :



A - Définition :

L'Incontinentia Pigmenti (IP) ou syndrome de Bloch-Sulzberger est une génodermatose rare de transmission dominante liée au chromosome X, qui touche essentiellement les nouveau-nés de sexe féminin, avec une expressivité variable et est habituellement létale in utero chez le garçon.

C'est une affection mutlisystémique caractérisée par des anomalies des tissus ectodermiques : peau et phanères, dents, yeux, et système nerveux central. Ces deux dernières atteintes font la gravité de l'affection (1, 2, 3).

Elle est liée à des mutations du gène NEMO, localisé en Xq28, codant pour un facteur de transcription essentiel de la voie NF-κB qui régule les processus inflammatoires, immunitaires et apoptotiques cellulaires. La variabilité phénotypique résulte d'un mosaïcisme fonctionnel, lui-même conséquence du phénomène de lyonisation (inactivation aléatoire d'un des deux chromosomes X chez la femme) (4).

L'atteinte cutanée est généralement typique et précoce dès la naissance, elle reste le critère diagnostique majeur de l'Incontinentia Pigmenti.

B - Généralités :

Le nom Incontinentia Pigmenti provient des anomalies observées au niveau de la peau à l'examen microscopique (incontinence pigmentaire).

Les lésions cutanées disposées selon les lignes de Blaschko sont classées en quatre stades successifs dans le temps parfois intriqués : vésiculeux à la naissance puis verruqueux, hyperpigmenté et enfin atrophique. La succession des 4 stades cliniques est habituelle. Cependant, certains stades peuvent manquer ou être présents simultanément. Les lésions des trois premiers stades disparaissent classiquement pendant l'enfance et l'adolescence du fait de l'élimination apoptotique progressive des

cellules mutées. Les lésions du stade 4 persistent toute la vie, et par conséquent, représentent un bon marqueur clinique chez la femme adulte (5, 6).

L'atypie et la discrétion de ces lésions peuvent égarer le clinicien et c'est ici que la découverte des autres anomalies extra cutanées prend toute sa valeur. Aussi, l'étude anatomopathologique complète le tableau des signes cutanés et permet d'établir le diagnostic de certitude de l'IP. Puisque l'IP est un terme histologique qui décrit les mécanismes conduisant au transfert de mélanosomes dans le derme au cours d'états inflammatoires comportant une atteinte des cellules basales épidermiques.

L'atteinte dentaire est la manifestation extra-cutanée la plus fréquente, elle est responsable d'une gêne esthétique et fonctionnelle importante, d'où la nécessité d'une correction orthodontique précoce.

Les lésions neurologiques et ophtalmologiques surviennent dans environ 30% des cas. Elles sont le plus souvent sévères, ce qui peut altérer de façon grave la qualité de vie de ces patients et de la famille. Le diagnostic de ces anomalies doit être précoce pour permettre une prise en charge thérapeutique correcte et moins dramatique (7,8).

En effet, une prise en charge pluridisciplinaire est nécessaire. Les filles atteintes doivent bénéficier d'un suivi régulier, dermatologique, dentaire, neurologique et ophtalmologique surtout durant les premières années de vie (9).

L'IP est souvent létale chez les garçons. Néanmoins, de véritables cas de ce syndrome ont été rapportés chez des sujets de sexe masculin. Certains d'entre eux présentent un syndrome de Klinefelter (47, XXY). Il est donc nécessaire de pratiquer un caryotype chez tout garçon suspect d'IP (10).

Bien que la prévalence de l'IP soit inconnue, plus de 1200 cas ont été à ce jour rapportés, et on estime la prévalence à 1/50 000 naissances (11). Cependant, il n'est pas évident qu'un même individu n'ait été rapporté plusieurs fois. Par ailleurs, de nombreux cas rapportés n'ont pas été confirmés sur le plan moléculaire et les critères

diagnostiques ainsi que le cadre nosologique précis n'ont été redéfinis que récemment. Ceci laisse supposer que certains patients rapportés avec une IP pourraient présenter une autre pathologie proche. Par ailleurs, le diagnostic n'étant pas toujours posé en période prénatale, il est probable qu'un nombre non négligeable de patients atteints d'IP ne soit pas diagnostiqué.

Bien que la majorité des cas décrits l'ait été dans la population caucasienne, cette génodermatose a été décrite dans toutes les populations (2).

Plus de 97% des individus malades sont de sexe féminin, puisque l'IP est théoriquement létale *in utero* chez le garçon. Cependant, à ce jour, on compte approximativement 73 cas chez le garçon dont 8 cas également atteints d'un syndrome de Klinefelter, les autres cas de sexe masculin étant attribués soit à des mutations post-zygotiques responsables d'un mosaïcisme somatique, soit à des allèles « hypomorphes », nouveau concept proposant que certaines mutations soient compatibles avec la survie (mutations moins sévères) (12,13).

En l'absence de complications neurologiques et ophtalmologiques dans la petite enfance, l'espérance de vie semble identique à la population générale.



II - Historique :



Le terme Incontinentia Pigmenti (IP) ou syndrome de Bloch-Sulzberger a été proposé par Bruno Bloch(14), dermatologue suisse en 1926. Il faisait référence à l'image observée en microscopie optique : la fuite de pigment mélanique de l'épiderme vers le derme, incontinence pigmentaire constatée à la phase tardive de l'éruption cutanée. Il rapportait l'observation d'une fillette de 2 ans dont le tronc et les membres inférieurs étaient parsemés de lésions maculeuses pigmentées disposées en stries et en éclaboussures, associées à une alopécie et un décollement de rétine.

La première observation rapportée dans la littérature d'IP fut attribuée rétrospectivement à Garrod (15) qui, en 1906, rapporta l'observation d'une fillette atteinte de troubles pigmentaires, associés à une déficience mentale et une tétraplégie.

Le terme d'IP fut définitivement adopté après la publication de Marrion Sulzberger, une américaine dermatologue, en 1928 (16).

En 1954, Franceschetti et Jadassohn reprennent les 82 cas publiés, permettant d'individualiser trois entités cliniques bien différentes sous la même appellation d'IP qui sont le syndrome de Bloch sulzberger, le plus fréquent, la forme de Ito (17) et celle de Naegeli (18).

En 1964, Kuester et Olbing rapportent l'association à des anomalies dentaires(19).

En 1976, Carney et al, rapportent la première série de 653 patients chez qui un diagnostic d'Incontinentia Pigmenti a été porté parmi lesquels 16 garçons (3).

En 1980, Nishimura et Coll rapportent le cas d'un nouveau-né de sexe féminin présentant une atteinte rétinienne évolutive à court terme dont l'analyse clinique et angiographique ont permis de progresser dans la compréhension pathogénique de la maladie au niveau rétinien (20).

En 1987, Spollone rapporte la notion d'avortement de fœtus mâles chez des familles atteintes d'IP ; il propose une origine génétique à cette pathologie et précise l'association à des anomalies oculaires et notamment rétiniennes (21).

En 1991, Stefiani et al évoquent un lien entre l'IP et une anomalie génétique au locus Xq28. Ils la différencient des troubles pigmentaires liés à des anomalies du locus Xp11 qui avaient été proposées précédemment (22).

En 1993, Landy et Donnai proposent des critères diagnostiques sur la base de l'examen clinique. Ils précisent l'évolution en 4 stades de la maladie (5).

En 1998, Happle déclare que la dénomination IP de type 1 (correspondant à l'hypomélanose de Ito) et IP de type 2 (l'Incontinentia Pigmenti) sont des termes obsolètes et doivent être abandonnés (23).

En 2000, une mutation du gène NEMO est associée au phénotype d'Incontinentia Pigmenti (4), responsable d'une perte de fonction du gène, dans 80% des cas.

En 2003, Hadj Rabia et al (24) proposent que l'analyse histologique fasse partie intégrante des critères diagnostiques définis par Landy et Donnai et précisent, en 2009, avec Fraïtag (25) les spécificités histologiques de chaque stade de la maladie.

Depuis la découverte de la mutation prévalente du gène NEMO (délétion des exons 4 à 10), plus de 40 nouvelles mutations ont été décrites (11,26).

Plus d'un millier d'observations ont été rapportées dans la littérature à ce jour.



III - Histologie :



A - Rappel embryologique de la peau :

La peau a une origine double, ectoblastique et mésoblastique.

A la fin de la gastrulation, à la troisième semaine du développement, on distingue trois feuillettes : le neuréctoblaste superficiel, le mésoblaste intermédiaire et l'entoblaste ou feuillet profond.

Au moment de la formation du tube neural, des cellules s'isolent de chaque bord de la plaque neural pour former les crêtes neurales ; celles-ci, sans connexion avec l'ectoblaste, sont parallèles au tube neural et se métamérisent en segments aussi nombreux que les somites qui, eux, se forment au dépens de la plaque interne du mésoblaste.

Les mélanocytes et les cellules mésenchymateuses du derme céphalique ont une origine neuroblastique contrairement à celles du derme du reste du corps.

A la fin de la neurulation, l'ectoblaste ou ectoderme, séparé du tube et des crêtes neurales, donne naissance à l'épiderme.

Le derme et l'hypoderme sont issus des plaques cutanées ou dermatomes qui se forment dès la quatrième semaine à partir de la paroi externe des somites.

Les premiers poils sont lanugineux et les tiges pilaires n'auront leur morphologie définitive qu'après le defluvium postnatal du lanugo fœtal. Les ongles suivent à peu près la même évolution que les poils.

Les glandes sudorales eccrines apparaissent au quatrième mois à partir de bourgeons épidermiques différents des bourgeons pilosébacés et apocrines, d'abord dans les régions palmoplantaires, plus tardivement ailleurs.

B - Histologie de la peau normale :

La peau est le plus lourd des organes du corps humain, avec une surface d'environ 2 m² pour un poids moyen représentant 15 % du poids total.

C'est un organe complexe qui enveloppe la surface du corps et se continue au niveau des orifices naturels par une muqueuse.

Elle comprend quatre régions qui sont de la surface vers la profondeur : l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme. Les follicules pilo-sébacés sont des annexes de la peau provenant de l'épiderme embryonnaire, mais principalement situés dans le derme et l'hypoderme. (27,28) (figure 1).

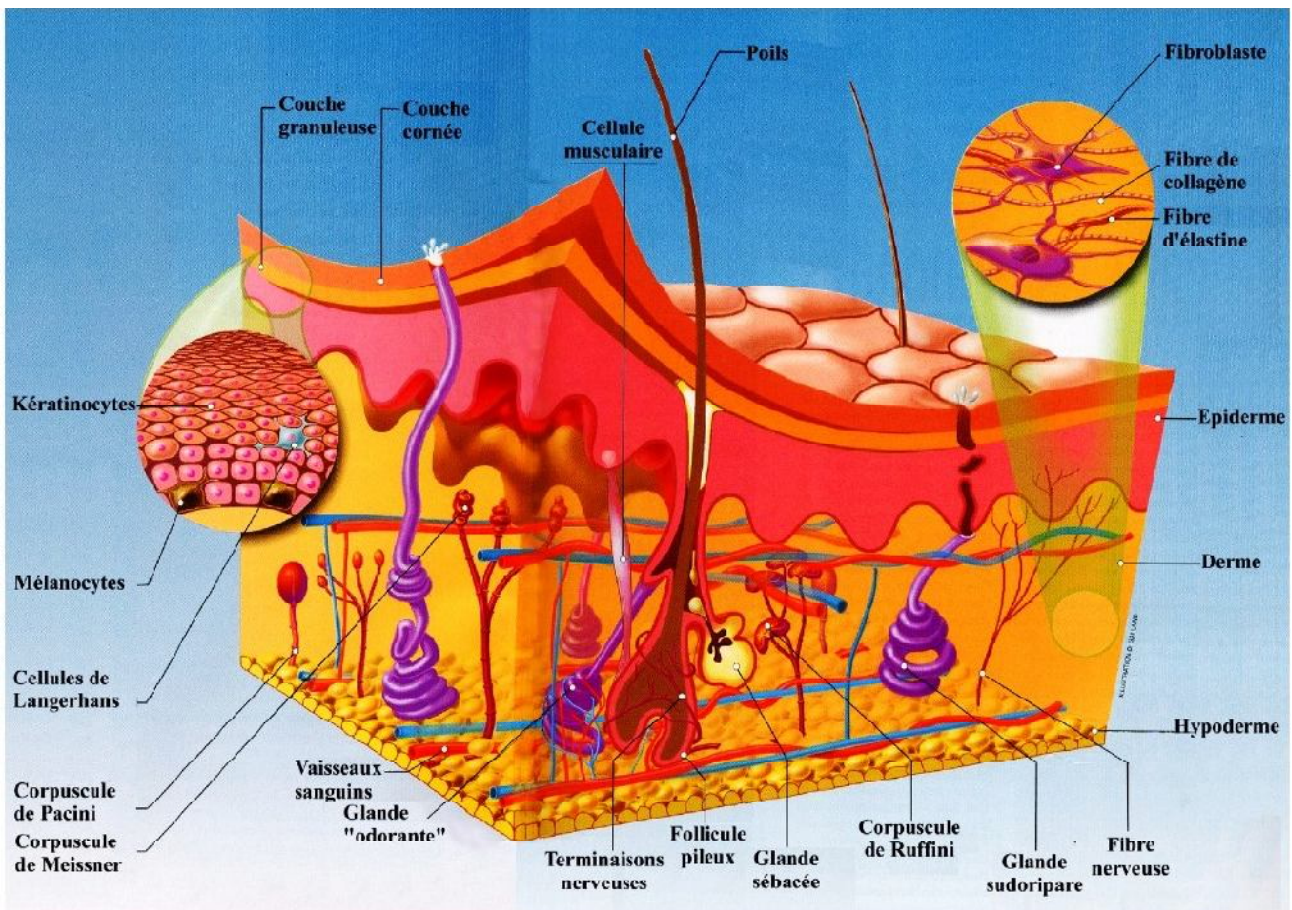


Fig.1: structure de la peau (183).

1 - L'épiderme :

L'épiderme est un épithélium pavimenteux pluristratifié, kératinisé, non vascularisé mais innervé, qui constitue la structure externe de la peau. En contact avec l'environnement extérieur, il assure une fonction de protection de l'organisme. Son épaisseur de l'ordre de quelques centaines de μm varie en fonction des territoires anatomiques.

L'épiderme est constitué à plus de 90% de cellules épithéliales appelées kératinocytes, les autres cellules épidermiques correspondant à des mélanocytes, des cellules de Langerhans (issues de la moelle hématopoïétique) et des cellules de Merkel (dérivant des cellules souches de l'épiderme embryonnaire) (29). (figure2)

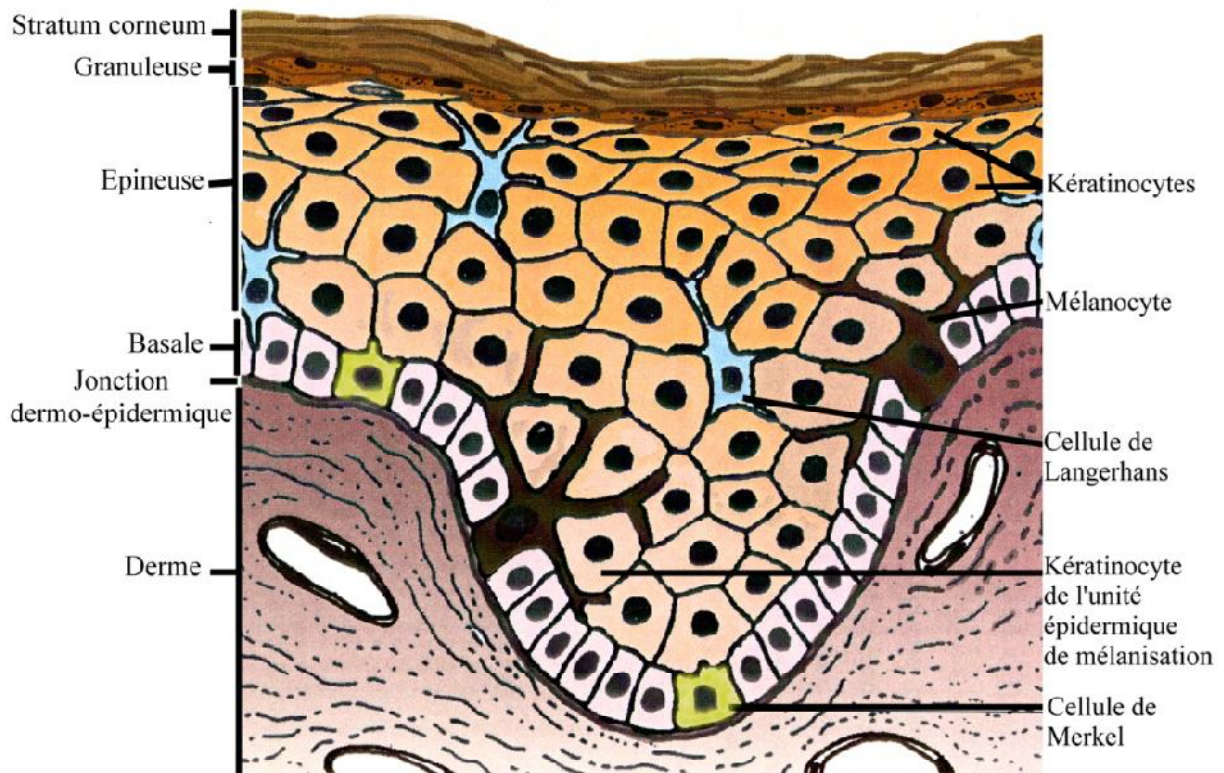


Fig.2 : Structure de l'épiderme (184).

▪ **Architecture générale de l'épiderme : (30)**

L'épiderme est organisé en cinq couches superposées qui se différencient par leur aspect morphologique : la couche basale (ou stratum basale), qui repose sur la membrane basale à la jonction dermo-épidermique, la couche épineuse (ou stratum spinosum), la couche granuleuse (ou stratum granulosum), le stratum lucidum et enfin tout à fait en surface la couche cornée (ou stratum corneum) (figure 3).

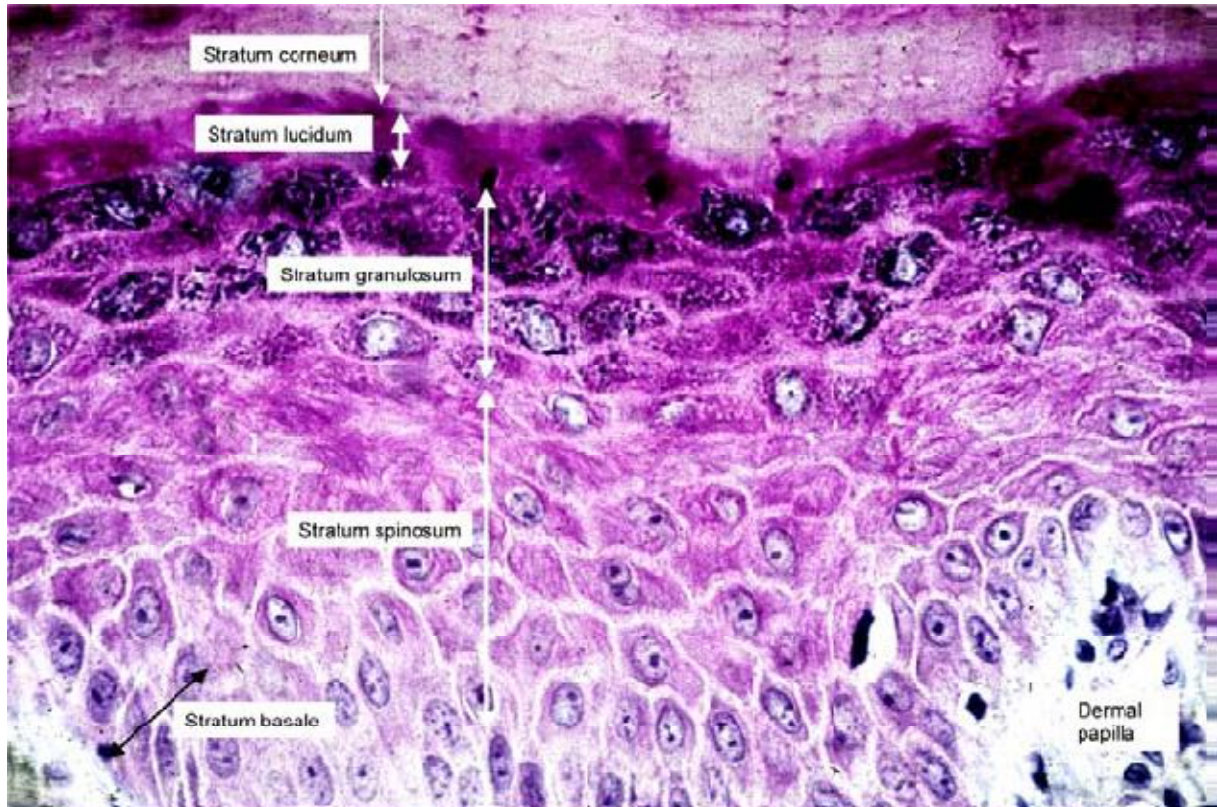


Fig.3 : coupe histologique de l'épiderme colorée à l'hématoxyline-éosine (185).

A sa face profonde, l'épiderme n'a pas un aspect rectiligne, mais est au contraire constitué d'une alternance de crêtes épidermiques qui semble plonger dans le derme sous-jacent, et séparées les unes des autres par les papilles dermiques. L'épiderme est en réalité déprimé à sa partie inférieure par les papilles dermiques.

Toute cette face inférieure est aussi tapissée par de petits prolongements cytoplasmiques qui forment de petites « racines » ou pédicelles d'insertion, permettant d'augmenter la cohésion dermo-épidermique.

A la partie superficielle de l'épiderme, on trouve de multiples orifices correspondant aux ostiums des follicules pileux et des glandes sudorales eccrines. De plus, il existe dans les zones palmoplantaires des sillons qui constituent les dermatoglyphes.

a - les kératinocytes : « de la profondeur à la surface » : (31,32)

✚ Les kératinocytes de la couche basale :

Ces kératinocytes ont une forme cubique ou cylindrocubique, et ils sont implantés perpendiculairement sur la membrane basale, ils y sont étroitement engrenés par les pédicelles d'insertion. Leur largeur moyenne est d'environ 6 μm (figure 4).

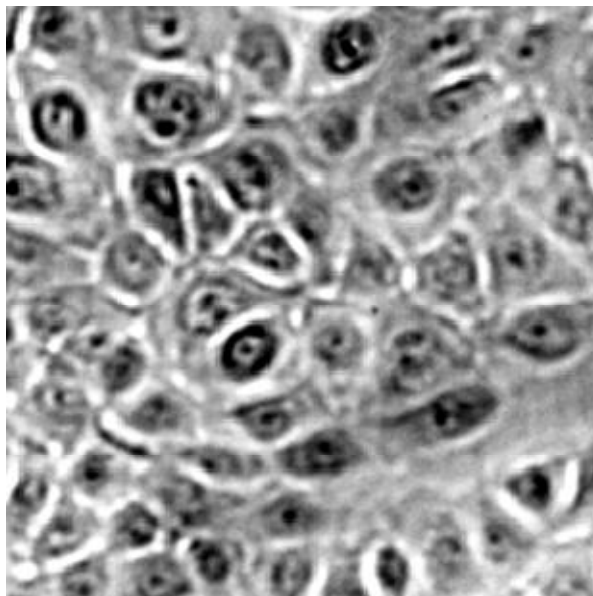


Fig.4 : Kératinocytes confluents en culture observés en microscopie photonique (x200) (184).

Ces cellules sont plus basophiles que les kératinocytes des couches supérieures. Le noyau est dense, ovalaire ou allongé et le cytoplasme peu abondant. On peut y trouver des grains de mélanine, ainsi que des faisceaux de filaments périnucléaires « filaments spiralés de Herxheimer ».

Ce sont les cellules basales qui assurent le renouvellement de l'épiderme. Elles expriment une combinaison caractéristique de cytokératines ou kératinocytes, le couple 5,14.

Les kératinocytes de la couche épineuse :

Les cellules sont plus volumineuses (10 à 15 µm) dans cette couche et ont un aspect polyédrique. Le cytoplasme est moins dense que celui des couches basales, le noyau est vésiculeux et renferme habituellement deux nucléoles bien visibles.

Au sein du cytoplasme, on peut observer même en microscopie optique le réseau des tonofibrilles, de tonofilaments visibles en microscopie électronique (figure 5).

On trouve habituellement 5 ou 6 couches de kératinocytes polyédriques dans la couche épineuse. Cette couche cellulaire est appelée ainsi en raison de l'aspect particulier des espaces intercellulaires, souvent particulièrement visibles même en microscopie optique : on y observe des ponts intercellulaires qui semblent hérissier les cellules « d'épines ».

Les kératinocytes en ont fait de multiples prolongements cytoplasmiques papillaires ou digitiformes qui entrent en contact avec des structures similaires d'une cellule voisine.

Les zones de contact étroit sont les desmosomes ; les espaces intercellulaires sont légèrement colorés par le PAS (« periodic acid- Schiff ») ou le bleu alcian, témoignant de leur contenu en mucopolysaccharides acides (glycosaminoglycanes) ou neutres.

Sur le plan des cytokératines ou kératinocytes, plus on monte dans la couche épineuse, plus l'expression des kératines 5,14 diminue, alors que celle des kératines 1,10,11 augmente.

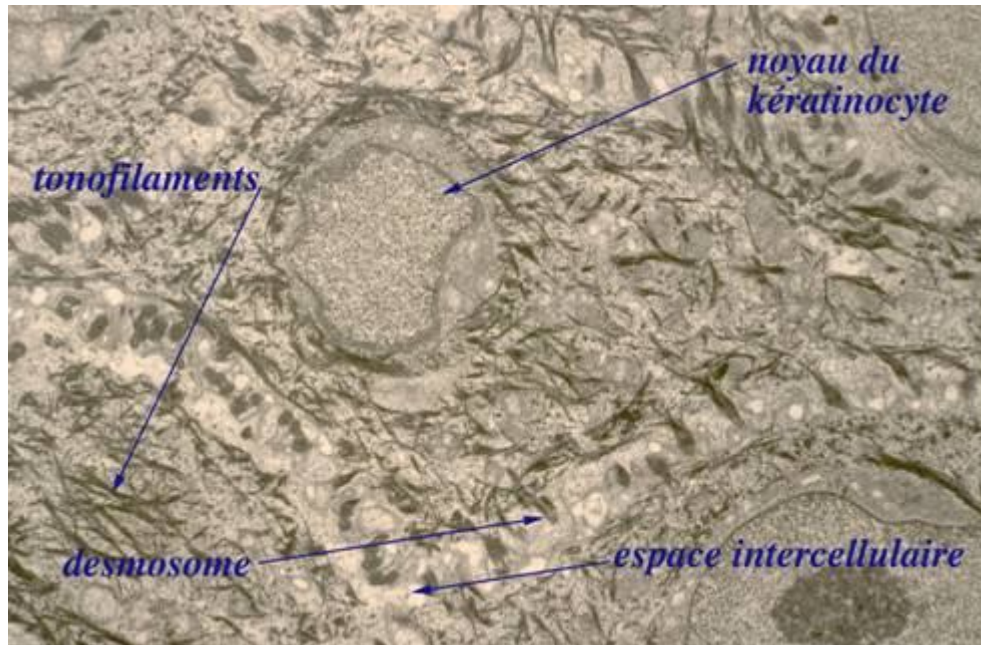


Fig.5 : kératinocyte de la couche épineuse.

✚ Les kératinocytes de la couche granuleuse :

Les cellules changent de forme et deviennent ici plus aplaties, avec un diamètre horizontal de 25 μm . cette couche cellulaire tire son nom des grains de kératohyaline très caractéristiques présents dans les kératinocytes : ce sont des granulations très denses, basophiles, de 1 à 2 μm de diamètre, dispersées dans tout le cytoplasme (figure 6).

Les desmosomes sont beaucoup moins visibles, ainsi que l'appareil tonofilamentaire.

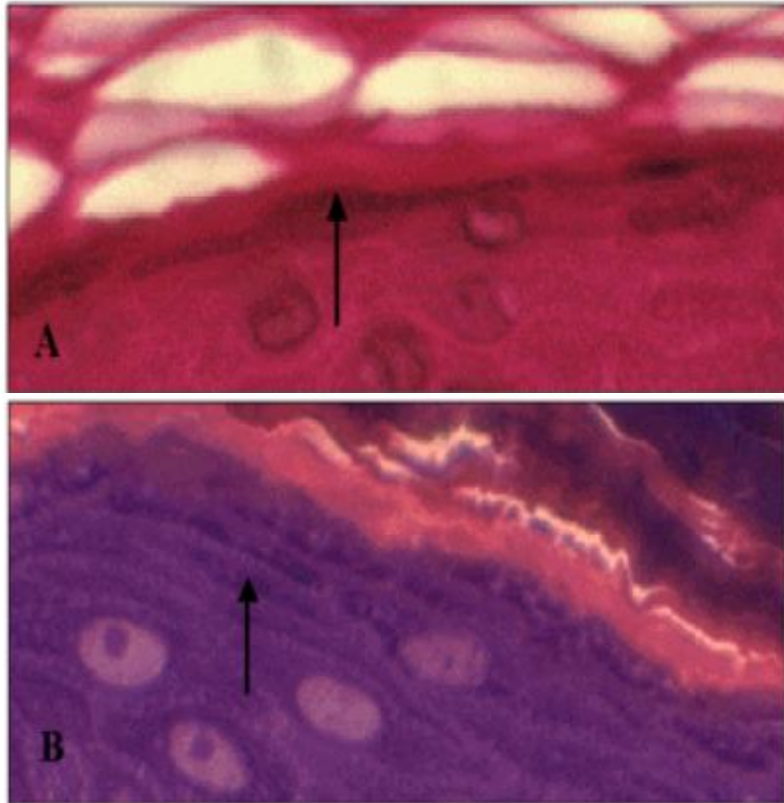


Fig.6 : les kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme formant une à deux assises de cellules en peau fine A) trois à quatre assises en peau épaisse B) (186).

Il existe en plus dans ces cellules des grains dits lamellaires ou corps d'Odland, encore appelés kératinosomes, qui vont fusionner avec la membrane et déverser leur contenu dans l'espace intercellulaire. Ils contiennent des hydrolases, des sucres liés à des lipides ou à des protéines et des stérols libres.

La couche granuleuse est faite de 1 à 5 couches de cellules, et son épaisseur est proportionnelle à l'épaisseur totale de l'épiderme. Les cytokératines 1,10 et 11 sont exprimés dans cette couche.

✚ Les kératinocytes du stratum lucidum :

Cette couche n'est pas toujours bien visible sur les coupes, mais elle apparaît nettement dans les zones palmoplantaires. Il s'agit d'une couche de transition entre les cellules granuleuses et les cornéocytes.

Les cellules y sont brillantes, très claires et aplaties. Cette couche est éosinophile et homogène.

Le cytoplasme contient des granulations lipidiques, correspondant aux lipides contenus dans le stratum lucidum.

Les kératinocytes de la couche cornée : les cornéocytes

Le processus de formation de la couche cornée est une suite de réactions chimiques qui se produisent dans l'épiderme.

Selon des examens histochimiques, la kératinisation débute dans les tonofibrilles, qui sont très abondantes dans les cellules basales et servent de support à la chaîne polypeptidique sulfurée. C'est dans la couche granuleuse que les tonofibrilles se destructurent. Rappelons que la kératinisation est la transformation des cellules des couches profondes de la peau en cellules chargées, de kératine de la couche cornée superficielle (figure 7).

La couche cornée comprend 4 à 8 couches de cellules lamelleuses anuclées et aux limites cytoplasmiques indistinctes. La taille d'un cornéocyte est de 30 à 35 µm et sa forme est grossièrement hexagonale.

La couche cornée entière apparaît éosinophile, elle est très épaisse dans les zones palmo-plantaires.

Les cornéocytes peuvent contenir des grains de mélanine, surtout chez les patients à peau noire.

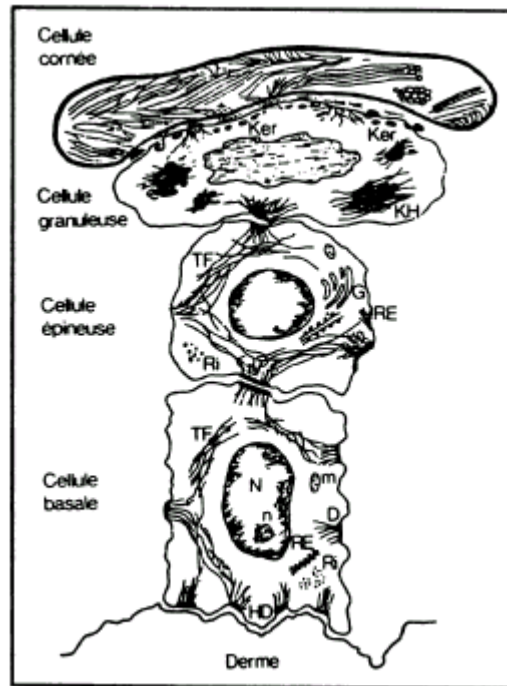


Fig.7 : Le processus de kératinisation (184).

*-N: noyau -n: nucléole -m: mitochondries -Ri: ribosomes -RE: réticulum endoplasmique
-G: appareil de Golgi -HD: hémidesmosomes -D: desmosomes -KH: kératohyaline
-TF: tonofilaments*

b - La membrane basale : (30,33)

En microscopie optique, la membrane basale est une lame continue intercalée entre les cellules de la couche basale et le derme. Elle est particulièrement bien visible à la coloration au PAS, en raison de sa richesse en mucopolysaccharides neutres. Son épaisseur normale est de 1 à 2 μm .

On y trouve aussi des fibres de réticuline mises en évidence par des techniques d'argentation.

Cette membrane a une fonction très importante dans l'intégrité de l'épiderme. Quand elle est lésée, on voit apparaître des phénomènes de souffrance des cellules basales ainsi qu'une incontinence pigmentaire.

c - les cellules de langerhans : (34)

Les cellules de Langerhans représentent 3 % à 8 % des cellules épidermiques. Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigène aux lymphocytes T, et sont transépithéliales.

Dans l'épiderme, leur fonction est de capturer les exo-antigènes par la voie des endosomes, de les apprêter et de les réexprimer en surface avec les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Elles migrent ensuite dans les ganglions lymphatiques.

En microscopie optique, après fixation et coloration standard, elles apparaissent comme des cellules claires, à noyau encoché, situées le plus souvent au niveau de la couche granuleuse. Après congélation et immunohistochimie, elles prennent un aspect dendritique, avec un corps cellulaire entouré de prolongements s'insinuant entre les kératinocytes suprabasaux (figure 8).

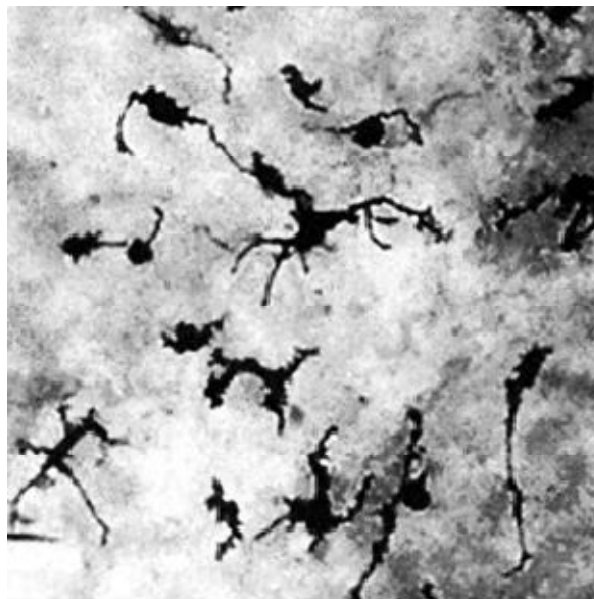


Fig.8 : Cellules de Langerhans sur le feuillet épidermique reconstruit (184).

En microscopie électronique, elles se caractérisent par un cytoplasme clair aux électrons, contenant des filaments intermédiaires différents des tonofilaments (constitués de vimentine), un appareil de Golgi très développé et, surtout, les granules de Birbeck en raquettes, qui leur sont spécifiques. Elles n'établissent pas de desmosomes avec les kératinocytes avoisinants.

Les cellules de Langerhans de l'épiderme possèdent des marqueurs spécifiques qui n'ont pas les autres cellules dendritiques : le *skin homing antigen* CLA (*lymphocyte-associated antigen*), la E-cadhérine et la langerine (associée aux granules de Birbeck). Elles expriment également beaucoup d'autres marqueurs, en particulier les molécules de classe II (et I) du CMH, le CD1a et la protéine S100.

d - les mélanocytes : (35)

Les mélanocytes constituent, par leur nombre, la 2^{ème} population cellulaire de l'épiderme. Leur fonction est la synthèse des mélanines, eumélanines et phéomélanines, qui donnent à la peau sa couleur constitutive.

En microscopie optique, après fixation et coloration standard ou coupes semi-fines (SF), les mélanocytes se présentent comme des cellules arrondies, claires, à noyau rond et dense, situées exclusivement entre les kératinocytes de la couche basale (contrairement aux mélanocytes embryonnaires, fœtaux et tumoraux). Les dendrites ne sont pas observables, tandis que le pigment mélanique n'est visible que dans les peaux foncées (figure 9).

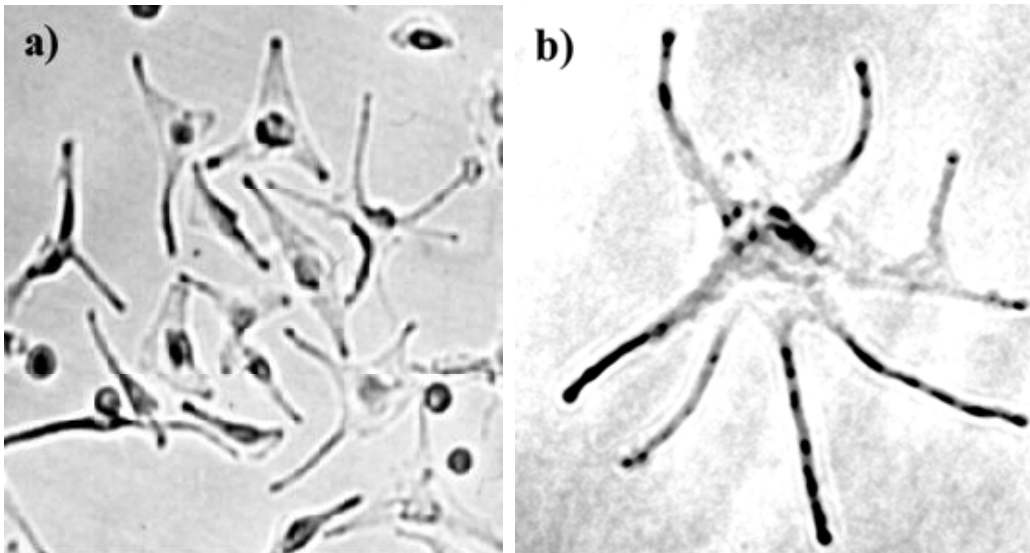


Fig.9: Mélanocytes en culture observés en microscopie photonique. a) x200, b) x600 (184).

Après congélation et DOPA (dihydroxyphénylalanine) réaction, les mélanocytes apparaissent dendritiques, avec un corps cellulaire situé entre les kératinocytes de la couche basale et des prolongements entre les kératinocytes suprabasaux. L'ensemble forme une unité de mélanisation, avec en moyenne 1 mélanocyte pour 10 kératinocytes basaux et 36 kératinocytes basaux et suprabasaux. Le phototype cutané ne dépend pas de la densité en mélanocytes : celle-ci est identique chez tous les individus pour une zone cutanée donnée, mais plus forte qu'ailleurs au niveau du visage (2 000/mm²), du cuir chevelu et des zones génitales (1 000/mm²).

La microscopie électronique met en évidence les organites pathognomoniques où s'effectue la synthèse des mélanines, les mélanosomes à différents stades de maturation.

Les mélanosomes à eumélanine sont ovoïdes et contiennent des lamelles, tandis que les mélanosomes à phéomélanine sont ronds et contiennent des vésicules. Leur taille et leur mode de capture par les kératinocytes varient avec le phototype : petits et captés sous forme de complexes dans les peaux blanches, gros et captés isolément les

uns des autres dans les peaux noires. Les mélanocytes n'établissent ni desmosomes avec les kératinocytes avoisinants, ni hémidesmosomes avec la matrice extracellulaire. En revanche, ils possèdent des contacts focaux.

e - les cellules de Merkel : (36)

Les cellules de Merkel constituent la population cellulaire minoritaire de l'épiderme.

Elles sont relativement abondantes au niveau des lèvres, des paumes et du dos des pieds. Ce sont des mécanorécepteurs, mais elles ont aussi des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées.

Impossible à identifier avec certitude en microscopie optique standard, elles sont repérées, en microscopie électronique à faible grossissement, comme des cellules à noyau dense et contourné, situées entre les kératinocytes de la couche basale, au contact d'une terminaison nerveuse (figure 10).

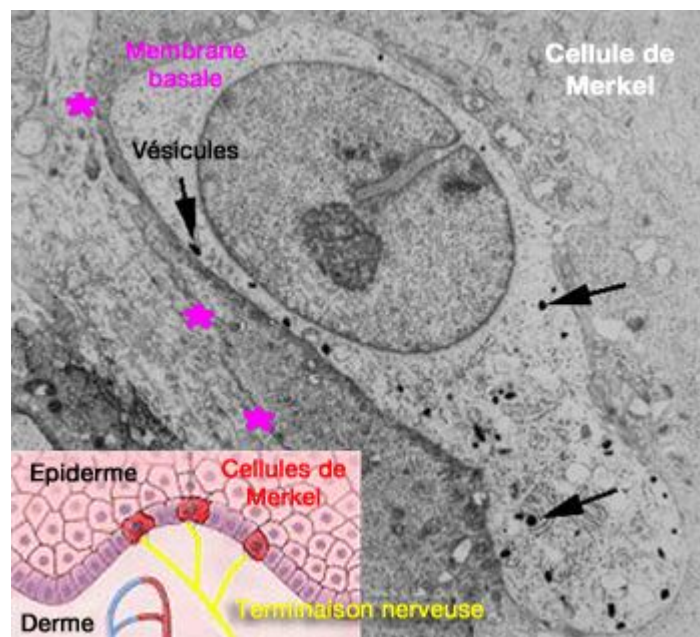


Fig.10 : cellule de Merkel (187).

À fort grossissement, leur cytoplasme contient de très nombreuses « vésicules à coeur dense », de 80 à 100 nm de diamètre, caractéristiques. Elles établissent des desmosomes avec les kératinocytes avoisinants, et présentent à leur surface des « cornes » qui s'enfoncent dans le cytoplasme des cellules avoisinantes. Les cellules de Merkel expriment des marqueurs de cellules nerveuses et de cellules épithéliales, notamment la kératine K20.

2 - La jonction dermo-épidermique: (37,38)

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

En microscopie optique, après fixation et coloration standard, la JDE n'est pas individualisée.

Après colorations spéciales (PAS ou Giemsa lent), elle apparaît comme une ligne ondulée où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme, dites « crêtes épidermiques », et celles du derme dans l'épiderme, dites « papilles dermiques », dont l'ensemble forme le derme papillaire.

En microscopie électronique, la JDE comprend la membrane des kératinocytes et des mélanocytes, la *lamina lucida* (LL), claire aux électrons, et la *lamina densa* (LD), dense aux électrons. En plus de cette ultrastructure de base, similaire à celle des autres lames basales de l'organisme, la JDE présente, au niveau des kératinocytes, des complexes d'ancrage de l'épiderme sur le derme, constitués par un hémidesmosome avec une plaque sur laquelle s'insèrent les tonofilaments, des filaments d'ancrage et des fibrilles d'ancrage insérées sur des plaques d'ancrage dermiques (figure 11).

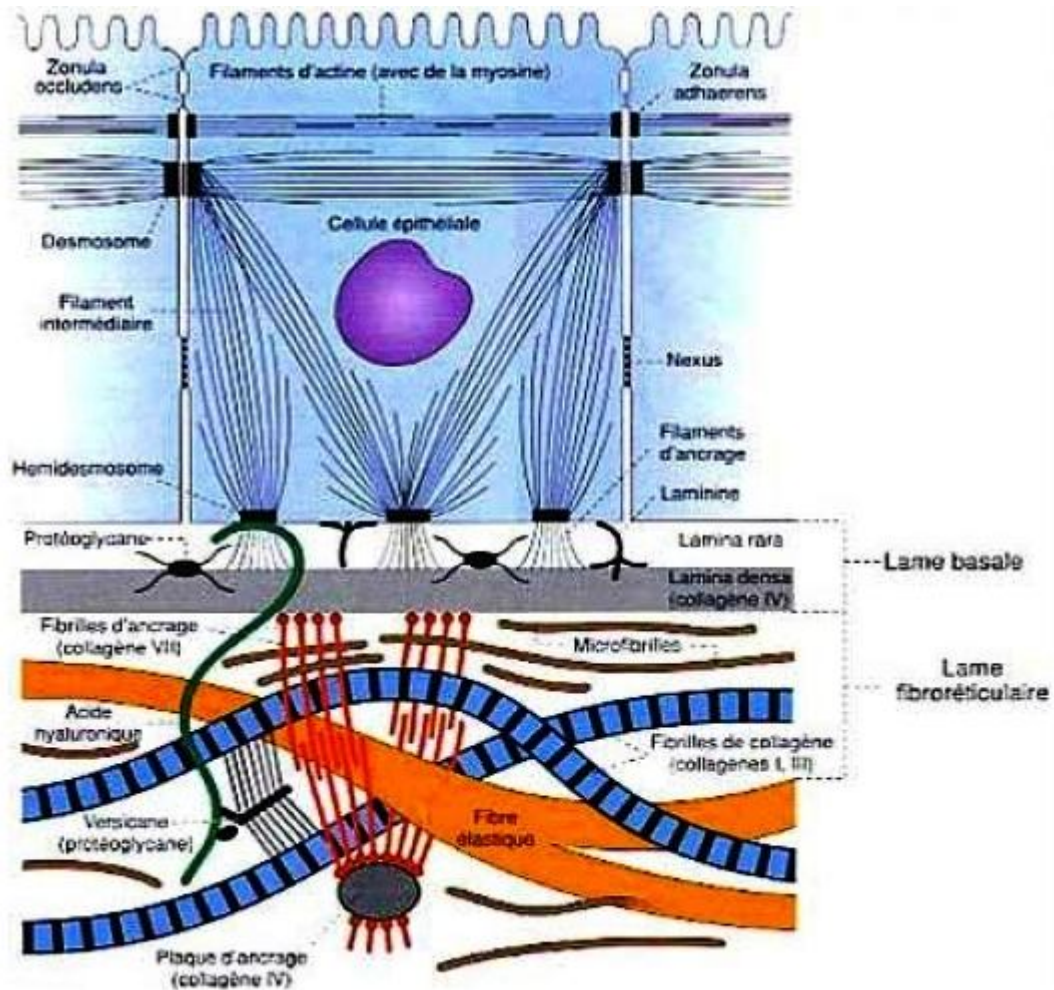


Fig.11: Rappel sur les systèmes de jonction (186).

Les études immunohistochimiques ont montré qu'il existait, au niveau de la JDE, des constituants spécifiques, différents des constituants universels des membranes basales, particulièrement importants dans le maintien de l'adhérence dermo-épidermique : l'antigène BP 230 (*bullous pemphigoid antigen 230 kDa*) et la plectine, au niveau de la plaque d'ancrage des hémidesmosomes, l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ et l'antigène BP 180 (ou collagène XVII), 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.

3 - Le derme : (30,32)

Le derme est un tissu conjonctif fait principalement de collagène et de fibres élastiques entourés d'une substance fondamentale dite « amorphe ». Son rôle est de soutenir et nourrir l'épiderme lui donnant résistance, élasticité et tonicité (figure 12).

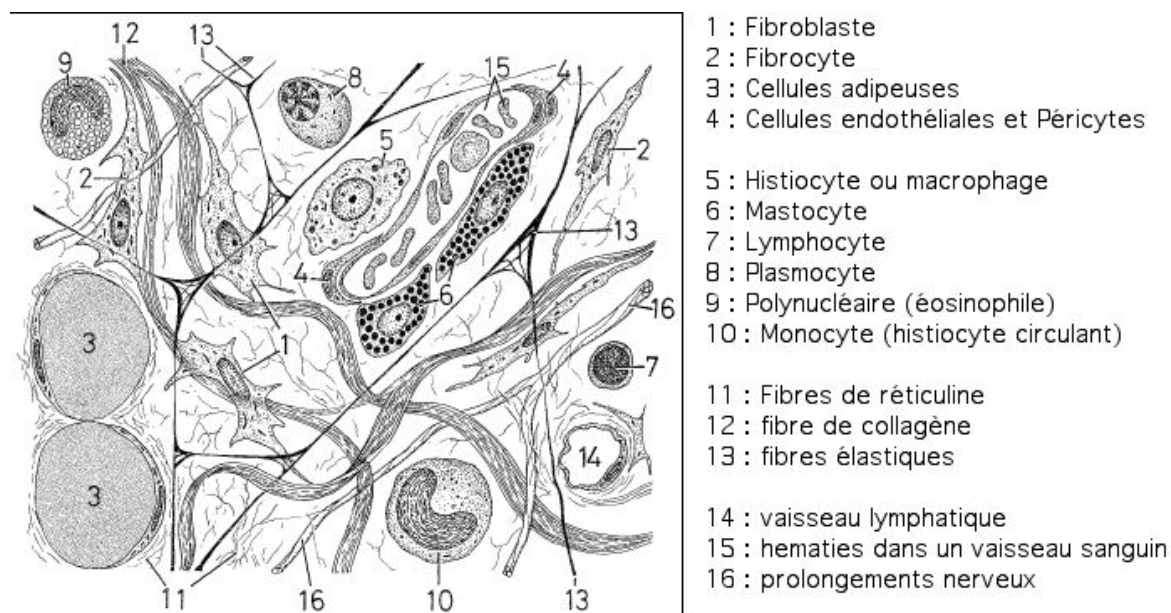


Fig.12: Aspect général du tissu conjonctif en microscopie optique (188).

a - Collagène :

Les fibres de collagène représentent 98 % de la masse totale du derme. Elles apparaissent comme de gros faisceaux éosinophiles en coloration HE mais jaune orangé en coloration HES. Elles sont nettement biréfringentes en lumière polarisée. Ces faisceaux sont entrecroisés dans les plans horizontaux à tous les étages du derme. Leur diamètre est variable de 2 à 15 μm .

Dans la partie superficielle du derme ou derme papillaire, les fibres de collagène sont fines, alors que dans le derme réticulaire, les fibres sont groupées en faisceaux épais (figure 13).

b - Fibres élastiques :

Elles ne sont pratiquement pas visibles en coloration de routine, mais apparaissent en noir après coloration à l'orcéine (figure 13). Elles s'intercalent entre les fibres de collagène, mais sont beaucoup plus fines. On en distingue plusieurs types : les plus épaisses sont les fibres d'élastine situées dans la partie profonde du derme. Plus on monte vers l'épiderme, plus les fibres élastiques deviennent fines. Elles forment un plexus de fibres de taille intermédiaire, les fibres d'élaunine sous la jonction dermo-épidermique. De ce plexus naissent de petites fibres qui vont occuper les papilles dermiques : ce sont les fibres oxytalanés.

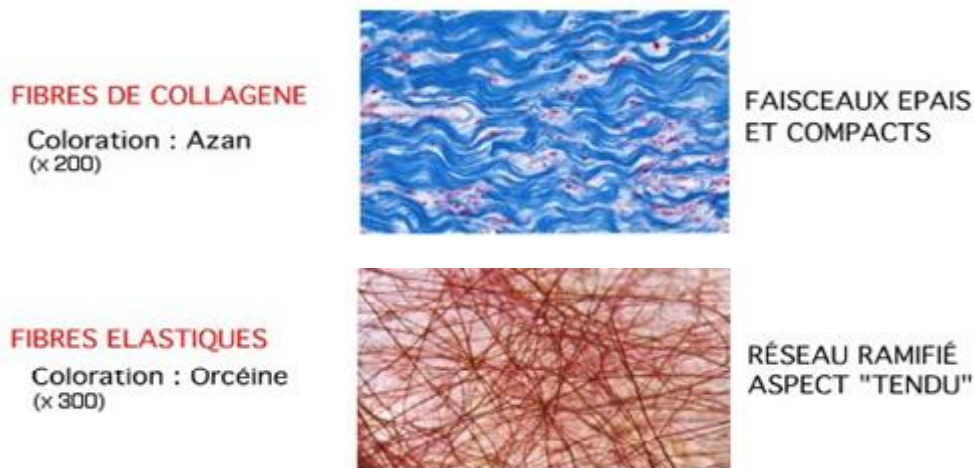


Fig.13 : les types de fibres du tissu conjonctif en microscopie optique (188).

c - Substance fondamentale amorphe :

Elle est constituée de mucopolysaccharides acides en particulier d'acide hyaluronique. En coloration de routine, cette substance n'est pas colorée et apparaît comme un vide entre les faisceaux de collagène. En quadrichromie (HESA) ou avec des colorations des mucines comme le bleu alcian, on peut visualiser cette substance fondamentale colorée en bleu.

d - Cellules dermiques : (39)

▪ ***Fibroblastes : (figure 14)***

Ce sont les cellules les plus abondantes qui donnent naissance aux fibres de collagène et d'élastine ainsi qu'à la substance fondamentale.

Ils sont plus volumineux dans le derme papillaire, souvent polyédriques ou triangulaires avec un noyau dense ; dans le derme réticulaire ils sont plus allongés, mêlés aux faisceaux de collagène. Le cytoplasme est riche en organites témoignant de leur activité de synthèse importante.



Fig.14 : ultrastructure du fibroblaste (189).

▪ ***Macrophages :***

Il s'agit de cellules volumineuses à cytoplasme abondant et pourvu d'un grand noyau central. Les macrophages peuvent être identifiés en immunohistochimie. Certaines de ces cellules à activité macrophagique sont dendritiques : il s'agit de cellules de Langerhans dermiques.

▪ ***Mastocytes :***

Ils font partie des cellules normales du derme. Ils sont principalement situés autour des capillaires du derme papillaire. Ce sont de grandes cellules polyédriques

remplies de granulations bien visibles au bleu de Toluidine ou à la coloration de Giemsa qui leur donne une coloration fushia.

e - Vaisseaux du derme :

➤ Artères :

Elles sont formées de 3 couches :

- L'intima, composée de cellules endothéliales et d'une limitante élastique interne ondulée reconnaissable en coloration à orcéine.
- La média, faite d'une ou de plusieurs couches musculaires.
- L'adventice, partie la plus externe faite de tissu conjonctif.

➤ Capillaires :

Particulièrement bien visibles au niveau des papilles dermiques. Ils ont une membrane basale visible en coloration au PAS, une couche de cellules endothéliales et en périphérie une couche de péricytes.

➤ Veines :

Les parois veineuses sont en général plus minces que celles des artères qui les accompagnent, mais elles ont une lumière plus aplatie et souvent coupées longitudinalement.

La distinction entre artère et veine n'est pas toujours facile à faire : la lumière de l'artère est plus ronde, et c'est la limitante élastique interne ondulée qui permet de la reconnaître.

➤ Vaisseaux lymphatiques :

Ils débutent par des sinus borgnes dans le derme papillaire. On ne les distingue que difficilement en situation normale, mais ils sont bien visibles quand ils sont dilatés : ce sont des cavités optiquement vides limitées par une simple couche de cellules endothéliales, ils n'ont ni membrane basale ni péricytes à leur périphérie.

➤ Nerfs cutanés :

On ne les voit habituellement pas sur les colorations de routine jusqu'à leurs terminaisons motrices et sensitives. Pour mettre en évidence l'innervation cutanée, il faut user de techniques d'imprégnation argentique.

Les nerfs cutanés sont constitués d'un axone entouré de cellules de Schwan, avec ou sans gaine de myéline.

Les nerfs intra-épidermiques sont particulièrement nombreux dans la peau fœtale.

Les nerfs sont visibles dans le derme au voisinage des artères et des veines, sous forme de petits amas de cellules ondulées colorées en jaune en HES.

L'innervation centrifuge de la peau assure la vasomotricité, le contrôle des sécrétions sudorales et la pilo-sécrétion.

L'innervation centripète est sensitive. Les nerfs sensitifs ont des terminaisons libres isolées au contact des cellules de Merkel ; elles peuvent aussi être annexées aux poils ou aux corpuscules tactiles de Wagner-Meissner ou de Vater-Pacini :

- ❑ corpuscules de Wagner-Meissner occupent la hauteur d'une papille, ovalaires, constitués de l'empilement horizontal de cellules de Schwan entre lesquelles un axone passe en spirale.
- ❑ corpuscules de Vater-Pacini siègent dans l'hypoderme des régions palmoplantaires et génitales, ont une structure concentrique en bulbe d'oignon.

4 - L'hypoderme : (30,32)

On y distingue trois composants : le tissu graisseux formé d'adipocytes groupés en lobules, les septums interlobulaires qui sont des tractus conjonctifs qui séparent les lobules graisseux, et enfin les vaisseaux et les nerfs.

a - Lobules graisseux :

Ils sont composés par des adipocytes. Ce sont de volumineuses cellules dont le cytoplasme est optiquement vide, elles sont arrondies, et possèdent un noyau vacuolaire allongé refoulé contre la membrane.

Les adipocytes sont groupés en lobules primaires qui à leur tour sont organisés en lobules secondaires. Les lobules sont séparés par les septums interlobulaires.

b - Septums interlobulaires :

Ils sont constitués de lames plus ou moins larges faites de tissu conjonctif avec quelques fibrocytes. Ces septums sont vascularisés et innervés ; ils servent de lieu de passage aux vaisseaux qui vont assurer la vascularisation de la peau.

5 - Les annexes épithéliales de la peau :

On distingue trois types : les follicules pilo-sébacés auxquels sont annexés les muscles lisses pilomoteurs, les glandes sudorales eccrines et apocrines et enfin les ongles.

a - Follicules pilo-sébacés : (40,41) (figure 15)

Les follicules pilo-sébacés sont distribués sur toute la surface de la peau, à l'exception des paumes, des plantes et des faces latérales des doigts et des orteils.

Les rapports entre le poil et les glandes sébacées déterminent trois types de FPS : (1) terminaux, au niveau des cheveux, de la barbe, du pubis et des aisselles, (2) velus (lanugineux), les plus nombreux, principaux producteurs de sébum, et (3) sébacés, présents sur le visage et le haut du tronc, et impliqués dans la pathogénie de l'acné. Les premiers, implantés dans la peau jusqu'à l'hypoderme, ont des poils raides, épais et longs, occupant toute la largeur de l'infundibulum, et des glandes sébacées rudimentaires ; les deuxièmes sont des follicules miniatures, donnant un duvet chez la femme, des poils plus épais et plus longs chez l'homme ; les troisièmes sont

caractérisés par un petit poil insignifiant au sein d'un infundibulum très profond, à la partie basse duquel s'abouchent de nombreuses et volumineuses glandes sébacées.

Les Poils et gaines dérivent d'une invagination de l'épiderme, avec ses quatre types cellulaires dans le derme. Cette invagination constitue d'abord la paroi de l'infundibulum, puis la gaine épithéliale externe (GEE), respectivement dans les régions sus et sous-isthmiques. Au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la surface cutanée, ces deux structures semblent s'amincir par disparition progressive de la couche granuleuse, puis de la couche épineuse : la gaine épithéliale externe est alors réduite à une seule assise de cellules volumineuses et riches en glycogène, ce qui leur donne un aspect vacuolaire. À son extrémité profonde, l'invagination épidermique se renfle et forme le bulbe pileux, constitué de cellules matricielles mêlées à de très nombreux mélanocytes. Il est creusé d'une cavité, la papille folliculaire, occupée par un tissu conjonctif richement vascularisé et innervé.

Les cellules matricielles, en proliférant puis en progressant vers la surface de la peau, renouvellent le poil proprement dit et sa gaine épithéliale interne (GEI), lors de la phase anagène du cycle pileux. Les cellules médianes donnent la racine, puis la tige du poil. La racine des poils de gros calibre comprend, du centre vers sa périphérie, trois couches concentriques (la médullaire, le cortex et la cuticule), tandis que celle des poils fins et les tiges pileuses ne présente pas de médullaire. Les cellules latérales, quant à elles, donnent la gaine épithéliale interne, située entre la gaine épithéliale externe et la racine du poil, uniquement dans la région sous-isthmique. Pendant les phases catagènes, puis télogènes du cycle pileux, il y a respectivement résorption de la région sous-isthmique, puis élimination de la vieille tige pileuse. Le follicule pileux est entouré par une lame basale analogue à celle de l'épiderme et par une gaine fibreuse, constituée de trousseaux denses de fibres de collagène et de très nombreux fibroblastes CD34+.

Les glandes sébacées sont des glandes exocrines tubuloalvéolaires à sécrétion holocrine. Leur portion sécrétrice située dans le derme, produit le sébum constitué de lipides ; le canal excréteur, bordé d'un épithélium malpighien, déverse le sébum au niveau de l'isthme des follicules pilo-sébacés.

Le muscle arrecteur du poil est un muscle lisse tendu entre la jonction dermo épidermique et la région sous-isthmique du poil ; il longe la face externe de la glande sébacée. Sa contraction provoque la verticalisation du poil, ou horripilation.

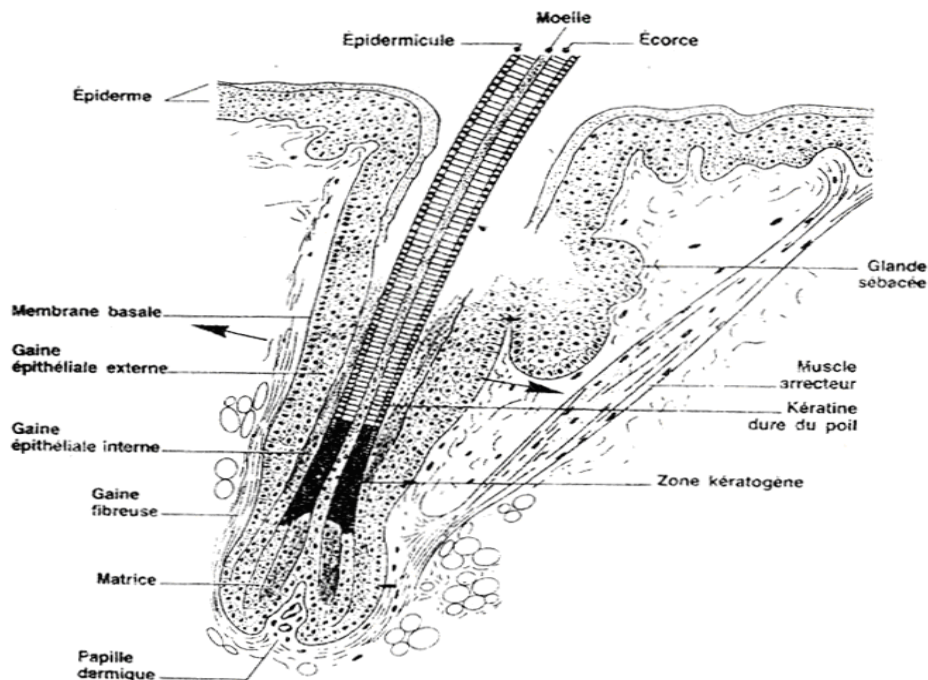


Fig.15 : Le follicule pilo-sébacé en coupe longitudinale (190).

b - L'appareil sudoral : (figure 16)

On distingue les glandes sudorales eccrines, présentes sur l'ensemble du revêtement cutané, et les glandes sudorales apocrines qu'on trouve uniquement dans certains territoires et dont la sécrétion est sous contrôle hormonal.

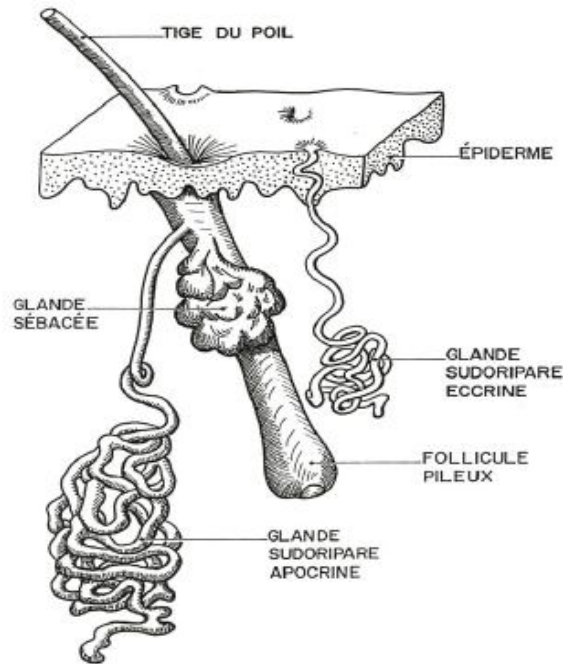


Fig.16 : schéma de l'appareil sudoral (186).

▪ **Les glandes sudorales eccrines :**

Elles sont situées en grande partie dans les paumes et les plantes, elles sont formées de deux parties :

- Une partie sécrétrice (ou glomérule) est située dans la partie haute de l'hypoderme. C'est un acinus pelotonné. La partie sécrétrice proprement dite est une glande tubuleuse à extrémité borgne formée par 2 types cellulaires : cellules périphériques claires et cellules sombres. Le tiers terminal du peloton sudoral fait partie du canal excréteur, connecté à la partie sécrétante par l'ampoule sudorale de l'Oewenthal.
- Une partie excrétrice : composée d'une double rangée de cellules sombres.
- Le canal excréteur se termine par le pore sudoral situé à l'aplomb d'une crête épidermique.

La glande sudorale eccrine sécrète une solution aqueuse hypotonique par rapport au plasma (sueur), son rôle principal est la thermorégulation. (30,32)

▪ **Les glandes apocrines :**

Elles sont situées dans les zones périnéales et génitales, dans les creux axillaires, sur les aréoles mammaires et autour de l'ombilic.

Elles ont une partie sécrétrice profonde, le glomérule constitué de grandes cavités, et bordées par une seule couche de cellules cylindriques.

La sueur est éliminée par un conduit sudorifère à double couche cellulaire, qui s'abouche à la partie infundibulaire d'un follicule pileux axillaire ou génital.

La glande sudorale apocrine sécrète une solution laiteuse, épaisse, malodorante par action de bactéries commensales. (32)

c - Les ongles : (figure 17)

Ce sont des plaques de cellules épithéliales kératinisées situées à la face dorsale de chaque phalange distale. Il s'agit d'une région spécialisée de la peau apparaissant au 4^{ème} mois de la vie intra-utérine quand l'épiderme des dernières phalanges pénètre obliquement dans le derme en arrière et vers le bas de la phalange.

La partie proximale de l'ongle cachée, sous le repli sus-unguéal, est la racine de l'ongle.

L'épithélium qui recouvre la racine comporte les couches habituelles ;

Le stratum corneum forme l'éponychium ou cuticule. La tablette de l'ongle (correspond au stratum corneum de la peau) repose sur un lit épidermique appelé lit de l'ongle (constitué uniquement de la couche basale et de la couche des cellules à épines).

La tablette provient de la prolifération et de la différenciation de la matrice de l'ongle.

La transparence de la tablette et la faible épaisseur de l'épithélium du lit, constituent une véritable fenêtre sur le derme (information sur l'oxygénation du sang).

Les ongles jouent un rôle mécanique dans la perception tactile.

La tablette de l'ongle est composée de trois zones :

- Table externe : ou couche dorsale, faite de cellules polyédriques très aplaties issues du fond de la matrice.
- Table interne : souche intermédiaire, constituée de cellules cornées, elle naît de la partie distale de la matrice.
- Kératine hyponychiale : partie ventrale, la corne en est de type épidermique, elle naît de l'épithélium du lit unguéal. (30,32)

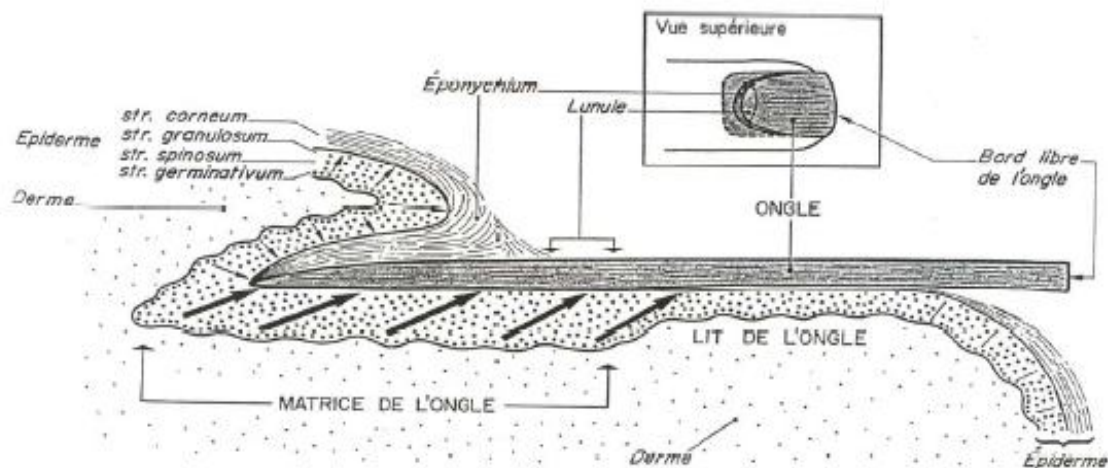


Fig.17 : structure de l'ongle (186).



IV - La mélanogenèse :



La couleur de la peau est le résultat d'un subtil mélange de pigments. Ainsi les dérivés de l'hémoglobine ou la présence anormale de pigment d'origine endogène ou exogène modifient la teinte du tissu cutané. L'épaississement de l'épiderme peut également entraîner des variations de couleur.

Cependant, l'essentiel de la pigmentation de la peau, des poils et des yeux résulte des variations quantitatives et qualitatives du pigment mélanique, cette mélanine est produite puis sécrétée par des cellules spécialisées appelées mélanocytes. Les mélanocytes sont présents dans la peau et les follicules pileux mais se retrouvent également dans certains organes sensoriels tels que la rétine ou l'oreille interne et dans le système nerveux central (leptoméninges). Les mélanoblastes sont les précurseurs des cellules mélanocytaires. Ils migrent durant la vie embryonnaire, des crêtes neurales jusqu'à leurs territoires distaux, puis se multiplient et se différencient en mélanocytes. Ils acquièrent alors la capacité de synthétiser et de transporter la mélanine dans des organelles spécifiques appelés mélanosomes. Finalement, ces mélanosomes seront distribués aux kératinocytes adjacents afin de jouer leur rôle physiologique (figure 18).

L'acquisition d'une pigmentation suffisante et homogène est un processus complexe n'est possible que si la mélanocytogenèse (développement embryonnaire du système pigmentaire) s'est déroulé correctement et que l'ensemble des éléments impliqués dans le processus de pigmentation (mélanogenèse, biogenèse et transport des mélanosomes, et finalement transfert des mélanosomes aux kératinocytes) est fonctionnel.

Ce processus complexe est aujourd'hui mieux appréhendé, notamment grâce à la meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques des hypomélanoses génétiques.

La pigmentation mélanique est génétiquement prédéterminée, cependant, elle peut être régulée par les rayonnements ultraviolets (UV), ainsi que par de nombreux agents (hormones, peptides et médiateurs chimiques) qui sont capables de stimuler ou d'inhiber la pigmentation cutanée. (42)

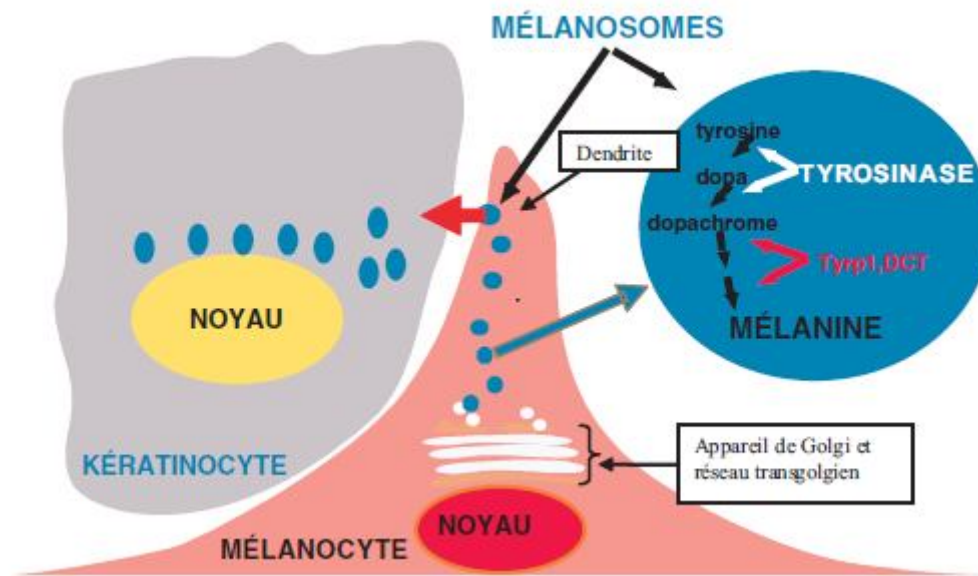


Fig.18 : du mélanocyte au kératinocyte. Les pigments mélaniques sont synthétisés et transportés dans des organelles spécifiques appelés mélanosomes. Une fois à l'extrémité des dendrites, ils sont finalement transférés aux kératinocytes adjacents pour jouer le rôle physiologique (42).

A – Mélanines et leurs rôles :

Les mélanines produites sont de deux types : les eumélanines et les phaéomélanines. En général, les mélanines correspondent chez l'homme à un mélange d'eumélanines et de phaéomélanines en différentes proportions.

Les eumélanines sont des mélanines de couleur brune ou noire, à haut poids moléculaire, insolubles dans la plupart des solvants, formées par la polymérisation de plusieurs centaines de radicaux phénols oxydés en fonction quinone, elles se cyclisent

pour former un corps chimique absorbant totalement la lumière, d'où leur couleur noire ou foncée.

Les phaéomélanines sont caractérisées par leur couleur jaune orangée. Elles sont solubles dans les bases. Elles contiennent de l'azote et du soufre, et proviennent de la polymérisation oxydative des cystéinyldopas (46).

Les eumélanines et les phaéomélanines proviennent de la transformation enzymatique de la tyrosinase en dihydroxyphénylalanine (dopa), puis en dopaquinone sous l'action de la tyrosinase. Par la suite, les voies de synthèse divergent, impliquant soit les enzymes *tyrosinase-related protein* (TRP) 1 et TRP2 dans l'eumélanogénèse, soit l'incorporation de dérivés soufrés pour la phaéomélanogénèse (figure 19).

Sous l'effet des UV, la synthèse de mélanine augmente et leur transfert aux kératinocytes est accéléré. La production de mélanine constitue une réponse adaptative de l'organisme à des expositions prolongées au soleil. Ainsi, après stimulation par les rayons UV, les mélanocytes produisent une stimulation facultative traduisant la capacité de chaque individu à développer un bronzage ; le mécanisme naturel de protection de la peau.

La pigmentation mélanique est le système photoprotecteur le plus important. Il absorbe plus de 90% des UV ayant franchi la couche cornée. Malgré les processus d'absorption, environ 15% des UVB parviennent encore jusqu'à la couche basale de l'épiderme et 50% des UVA atteignent le derme. Les UVB induisent la formation de dimères dans les chaînes d'acide désoxyribonucléique (ADN), entraînant des défauts métaboliques (vieillessement), la mort cellulaire ou l'acquisition de propriétés de multiplication désordonnées (cancers).

On sait aujourd'hui que les UVA jouent un rôle au moins aussi important que les UVB dans ces phénomènes, notamment dans la production de radicaux libres. Les mélanines constituent alors un filtre pour les rayonnements visibles et UV. Lors d'une

irradiation, les mélanosomes se rassemblent au-dessus du noyau (phénomène de capping) et protègent ainsi le matériel génétique des kératinocytes (42).

Les eumélanines ont un pouvoir photoprotecteur environ 1000 fois supérieur à celui des phaémélanines. Elles sont capables d'absorber les radicaux libres générés dans les cellules par les radiations UV, empêchant que l'ADN soit endommagé, et protègent ainsi la peau des effets nocifs des radiations UV.

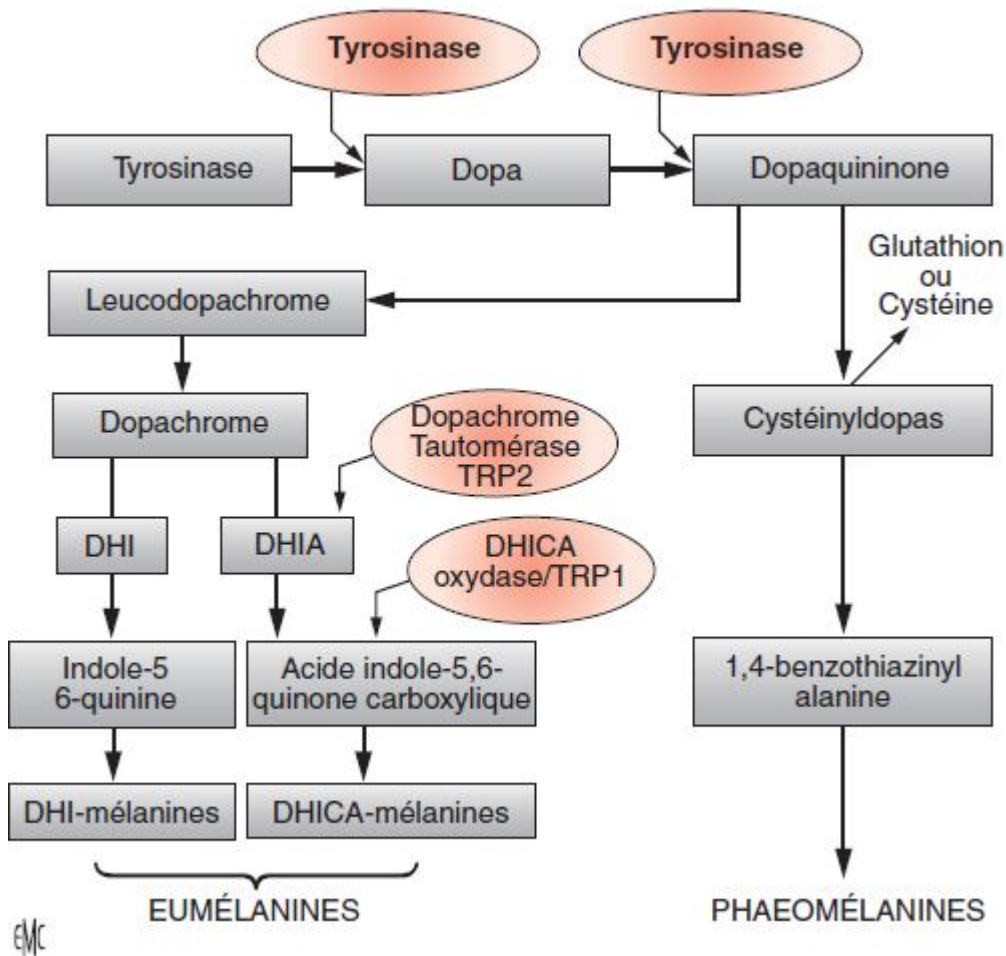


Fig.19 : Voie de synthèse des mélanines. Dopa : dihydroxyphénylalanine; DHI : 5,6-dihydroxyindole ; DHICA : 5,6-dihydroxyindole-2 carboxylique; TRP : tyrosinase-related protein (42).

B – Mélanocytogenèse :

Les mélanocytes sont des cellules issues de la crête neurale. Durant l'embryogenèse, les cellules de cette crête neurale devront être soumises à une cascade de stimulations pour finalement devenir des mélanocytes fonctionnels. Les acteurs de cette stimulation et leur rôle exact sont encore imparfaitement connus ; cependant, l'importance de certaines molécules est aujourd'hui clairement identifiée. *Microphthalmia-associated transcription factor* (MITF) est un facteur transcriptionnel qui active la transcription de certaines protéines mélanocytaires dont les enzymes-clés de la mélanogenèse, tyrosinase et TRP1, et qui intervient dans la survie des mélanocytes par le biais de la régulation de Bcl2 (B-cell lymphoma 2) (44).

Le gène PAX3 joue également un rôle primordial dans la différenciation mélanocytaire. De même, SOX10 qui code pour un facteur de transcription qui, avec PAX3, régule la transcription de MITF, intervient dans la survie des cellules issues de la crête neurale (42).

Plus en aval dans cette cascade, le récepteur à la tyrosinase kinase situé à la surface des mélanocytes, appelé c-kit et son ligand, le *stem cell factor* (SCF) produit par les kératinocytes, sont également impliqués dans la prolifération et la survie des mélanoblastes (45). Enfin, le produit du gène SLUG (un facteur transcriptionnel exprimé par les cellules de la crête neurale, y compris par les mélanoblastes) mais aussi le récepteur de l'endothéline B (EDNRB), et son ligand, l'endothéline 3 (EDN3), semblent également intervenir dans la différenciation et la survie mélanocytaires au cours de l'embryogenèse. Cliniquement, les mutations touchant les gènes codant pour ces protéines sont responsables du syndrome de Waardenburg (43).

C – La mélanogenèse :

La fonction principale des mélanocytes différenciés est la synthèse des mélanines ou mélanogenèse. Ce processus met en jeu différentes enzymes qui catalysent chacune des réactions conduisant à la formation des pigments mélaniques dans des organites spécialisés appelés les mélanosomes.

Les enzymes les mieux caractérisées sont la tyrosinase, la TRP1 et la TRP2. Bien que ces enzymes possèdent environ 40% d'homologie de structure et des caractéristiques communes, elles sont codées par des gènes distincts et possèdent des activités catalytiques différentes (47).

1 - Tyrosinase :

Elle est codée par le locus albino présent sur le chromosome 11 chez l'homme (11q14.21). La tyrosinase est l'enzyme limitante de la mélanogenèse. Elle catalyse les deux premières réactions de la voie de synthèse des mélanines, l'hydroxylation de la tyrosine en 3,4-dopa et l'oxydation de la dopa en dopaquinone. Une activité dihydroxyindole oxydase lui a également été associée.

De nombreuses mutations au locus albino ont été identifiées. Chez l'homme, ces mutations conduisent au phénotype clinique de l'albinisme oculocutané (AOC) de type 1. L'absence totale ou la diminution de la pigmentation mélanique reflète l'inactivité résiduelle de la tyrosinase mutée (42).

2 - Tyrosinase-related-protein 1 :

Codée par le locus brown, la TRP1 a été cartographiée sur le chromosome 9 (9p23) chez l'homme. C'est une protéine dont la fonction principale est d'oxyder l'acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique (DHICA) en acide indole-5,6-quinone-2-carboxylique.

La mutation brown résulte de la substitution d'un résidu cystéine par une tyrosine dans le premier domaine riche en cystéine. Cette mutation entraîne une réduction de 40% de l'activité enzymatique de TRP1 et la formation de mélanines marron plutôt que noires. Chez l'homme, ces mutations sont responsables de l'AOC de type 3.

3 - Tyrosinase-related-protein 2 :

La TRP2 est codée par le locus slaty présent sur le chromosome 13 chez l'homme (13q31-q32). La TRP2 possède la capacité d'isomériser la dopachrome en DHICA. En l'absence de TRP2, la dopachrome est spontanément convertie en 5,6-dihydroxyindole (DHI).

D - Biogenèse des mélanosomes :

Les mélanosomes font partie de la famille des lysosomes sécrétoires. Ils résultent de l'association de protéines de structure membranaire et des différentes enzymes mélanogéniques.

Schématiquement, les protéines de structure sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique et assemblées les premières pour former des « prémélanosomes ». Les enzymes, contenues dans des vésicules en provenance du trans-Golgi, viennent ensuite fusionner avec ces prémélanosomes et sont activées, conduisant à la synthèse des mélanines.

Plusieurs stades de maturation peuvent être observés lors de l'étude des mélanosomes en microscopie électronique : « prémélanosomes » de stade I de forme sphérique et de stade II de forme ovulaire à matrice filamenteuse ; mélanosomes de stade III où des dépôts matriciels opaques de mélanine denses aux électrons sont retrouvés (début de la synthèse) ; mélanosomes « matures » de stade IV à matrice uniformément opaque.

Parmi les protéines qui sont impliquées dans la biogenèse des mélanosomes, mais également des lysosomes et des granules denses des plaquettes, il faut citer la protéine LYST impliquée dans la pathogénie du syndrome de Chediak-Higashi (42). Le syndrome d'Hermansky-Pudlak est également secondaire à des anomalies de la biogenèse des mélanosomes. Un complexe protéique hétérotétramérique appelé AP3 est impliqué dans le routage des protéines émanant de l'appareil de Golgi vers les vésicules de transport telles que les lysosomes et les mélanosomes (48). Des complexes protéiques appelés *biogenesis of lysosome-related organelles complex-1* (BLOC1), BLOC2 et BLOC3 sont également impliqués dans la biogenèse des lysosomes sécrétoires par des mécanismes différents d'AP3 (49,50). Des mutations dans certains des gènes qui encodent pour les protéines cytosoliques qui forment ces complexes sont aujourd'hui identifiées et sont responsables des sept types décrits de syndrome d'Hermansky-Pudlak.

E - Transport des mélanosomes :

Les mélanocytes possèdent des expansions cytoplasmiques appelées «dendrites mélanocytaires», qui leur permettent de rentrer en contact avec les kératinocytes des couches suprabasales. Chaque mélanocyte est en relation avec environ 36 kératinocytes, formant ainsi « une unité épidermique de mélanisation ». En même temps que se déroule la synthèse des mélanines, les mélanosomes sont transportés vers l'extrémité des dendrites mélanocytaires.

Les mélanosomes sont transportés le long des fibres d'actine et de tubuline (figure 20). Des protéines motrices sont associées aux microtubules et sont impliqués dans la migration des mélanosomes. Ainsi, la kinésine permet le transport antérograde des mélanosomes tandis que la dynéine est impliquée dans le transport rétrograde.

L'importance du transport le long des fibres d'actine a récemment été mise en évidence par la meilleure connaissance d'une autre hypomélanose génétique appelée le

syndrome de Griscelli-Prunieras (SGP). Le transport sur les fibres d'actine se fait grâce à un complexe moléculaire associant au minimum un moteur moléculaire, la myosine Va (mutée dans les SG1) (51), une petite guanosine triphosphatase (GTPase), Rab27a (mutée dans les SG2) (52) et la mélanophiline (mutée dans les SG3) qui pourrait servir pour l'encrage aux fibres d'actine aux extrémités des dendrites (53).

Plus récemment, il a été démontré qu'un phénotype de SG3 pouvait être également observé en cas de délétion dans l'exon F de la myosine Va (53). L'exon F est essentiellement exprimé par les mélanocytes, ce qui expliquerait l'expression purement cutanée de cette mutation.

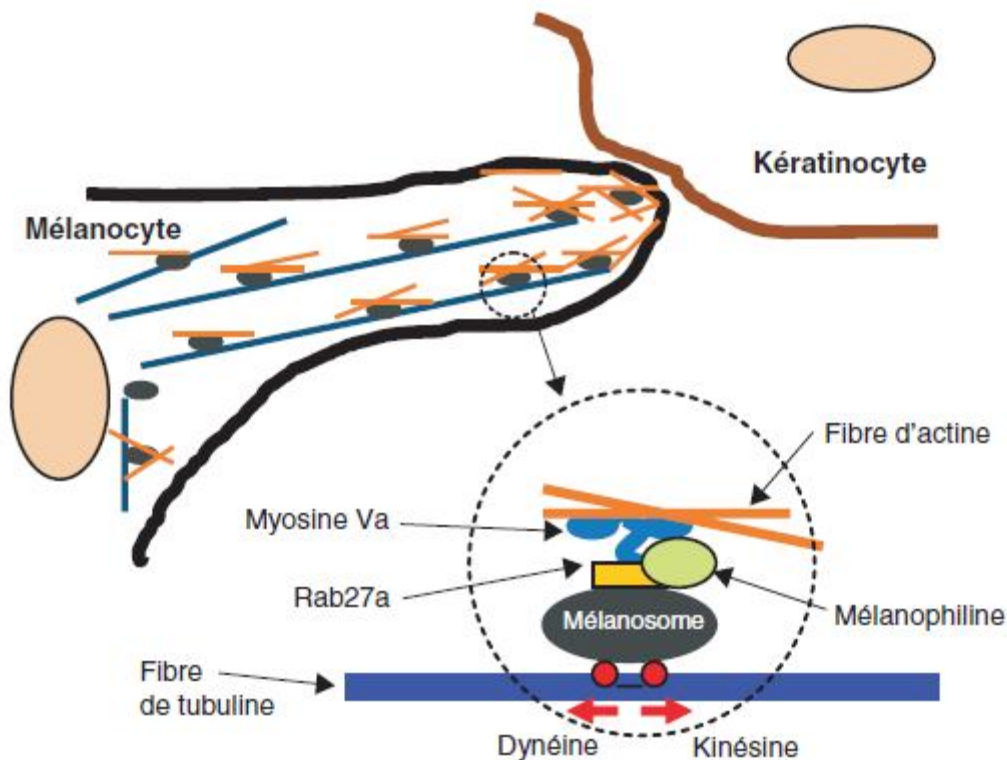


Fig.20 : Transport des mélanosomes. Le transport des mélanosomes se fait conjointement sur les fibres d'actine par un complexe comprenant au moins Rab27a, myosine Va et mélanophiline et sur le réseau de microtubules avec la kinésine comme moteur antérograde et la dynéine comme moteur rétrograde (42).

F - Transfert kératinocytaire :

Après avoir atteint la pointe des dendrites, les mélanosomes sont ensuite transférés en kératinocytes. Les mécanismes impliqués dans ce transfert sont encore inconnus.

Plusieurs hypothèses concernant cette translocation sont avancées, dont celle la plus souvent retenue est une cytophagocytose directe par les kératinocytes de l'extrémité des dendrites. La protéine *protease activated receptor-2* (PAR-2) ainsi que les lectines et des glycoprotéines de surface encore non identifiées faciliteraient ce transfert (54).

Les vacuoles une fois transférées subissent une dégradation, avec relargage cytoplasmique des mélanosomes, qui sont ensuite progressivement éliminés avec les kératinocytes lors de leur ascension vers la surface épidermique.

G - Signalisation intracellulaire :

1 - Evénements moléculaires précoces :

La principale voie de signalisation fait intervenir la protéine-kinase dépendante de l'acide adénosine monophosphorique cyclique (AMPc), et la protéine kinase (PK) A, qui serait activée par l'augmentation intracellulaire en AMPc. En effet, les récepteurs de l'*α-melanocyte stimulating hormone* (MSH) et de la prostaglandine E2, deux agents kératinocytaires qui stimulent fortement la mélanogenèse, sont couplés positivement à l'adénylate cyclase par l'intermédiaire d'une protéine G de type α_s , entraînant une augmentation du taux intracellulaire en AMPc. De plus, les agents pouvant induire une augmentation de la concentration intracellulaire en AMPc, tels que la forskoline, l'IBMX ou la toxine cholérique, sont capables de stimuler la mélanogenèse. L'AMPc interagit avec les voies de signalisation impliquant les *mitogen activated protein* (MAP) kinases et la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K). Les MAP kinases sont des sérine/thréonine protéines kinases qui sont impliquées dans la régulation de l'expression de certains gènes par l'intermédiaire des

facteurs de transcription, *activating protein* (AP1) et SRE. Les MAP kinases interviennent également dans la régulation de la croissance et de la différenciation cellulaires. Enfin, elles sont impliquées dans le contrôle de la synthèse du glycogène et des prostaglandines. Lors de l'induction de la mélanogénèse par l'AMPC, il existe une activation des MAP kinases et du facteur de transcription AP1, suggérant un rôle de la voie des MAP kinases dans la régulation de la mélanogénèse. La PI3K est un lipide kinase qui phosphoryle le noyau inositol des phospho-inositides en position 3. Cette enzyme est impliquée dans la régulation de certaines isoformes de la PKC, des petites protéines G de la famille de p21 Rho et de la p70S6 kinase qui phosphoryle la sous-unité S6 des protéines ribosomales, contrôlant ainsi la traduction protéique. L'induction de la mélanogénèse par l'AMPC s'accompagne d'une inhibition de la voie de la PI3K (figure 21).

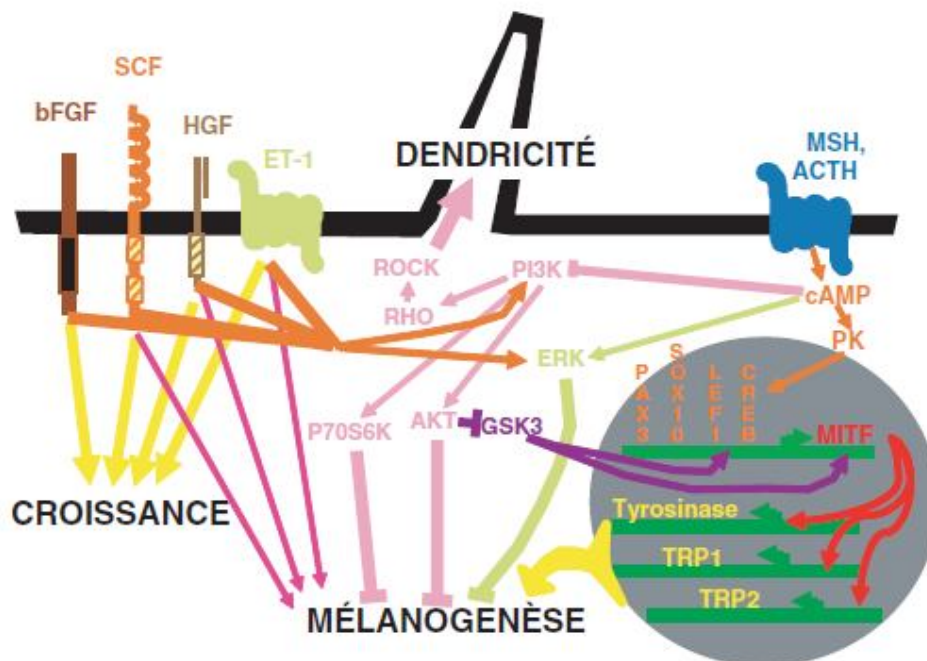


Fig.21 : Signalisation intracellulaire. La mélanogénèse mais aussi la croissance cellulaire et la dendricité sont contrôlées de façon très fine par un réseau complexe de régulations positives et négatives. Le schéma ci-dessus représente de façon simplifiée les principales interactions connues (cf. détails dans le texte). MTF : *Microphthalmia-associated transcription factor* ; TRP : *tyrosinase-related protein* ; FGF : *fibroblast growth factor* ; SCF : *stem cell factor* ; HGF : *hepatocyte growth factor* ; ET: endothéline ; PI3K : phosphatidylinositol-3-kinase ; MSH : *-melanocyte stimulating hormone* ; ACTH : *adrenocorticotropic hormone* ; PK : protéineprotéine kinase ; AMPC : acide adénosine monophosphoriqueacide adénosine monophosphorique cyclique.

2 - Stimulation de l'activité de la tyrosinase et régulation de la transcription du gène de la tyrosinase :

Dans tous les cas, lors de l'augmentation de la mélanogénèse : on observe une augmentation de l'activité de la tyrosinase qui contrôle l'étape limitante de la synthèse des mélanines, l'hydroxylation de la tyrosine en dopa. L'induction de l'activité tyrosinase est due en partie à l'activation de l'enzyme déjà présente dans la cellule. Cette régulation post-traductionnelle peut faire intervenir des réactions de phosphorylation ou de glycosylation de l'enzyme. De même, la synthèse d'un activateur ou le déplacement d'un inhibiteur de la mélanogénèse ont été envisagés.

L'augmentation de la mélanogénèse implique aussi une synthèse de novo de la tyrosinase. Cette synthèse a été corrélée à une augmentation de l'acide ribonucléique messager de l'enzyme, qui est due à activation de la transcription du gène de la tyrosinase.

Enfin, il est important de noter que tous les agents mélanogéniques augmentent l'expression du gène de la tyrosinase, qui semble être le point de convergence de toutes les voies de signalisation. L'augmentation du taux intracellulaire en AMPc entrainerait une stimulation de la transcription du gène de la tyrosinase. Généralement l'AMPc régule l'expression des gènes par l'intermédiaire des facteurs de la transcription de la famille de *cAMP responsive element binding protein* (CREB) qui se lient sur des séquences spécifiques appelées *cAMP responsive element* (CRE). Des délétions et des mutations dans le promoteur de la tyrosinase ont montré que la sensibilité à l'AMP n'était pas due à des CRE classiques, mais à la présence de deux motifs CATGTG entourant la boîte TATA (55). La séquence CATGTG est réminiscence de la séquence clé CANNTG (boîte E) qui lie les facteurs de la transcription de la famille hélice-boucle-hélice. Cette famille de facteurs de transcription comprend des protéines exprimées de façon ubiquiste telles que myc, max, *upstream stimulator factor* (USF), mais aussi les protéines qui s'expriment de

façon tissu-spécifique telles que les facteurs myogéniques. L'AMPc induit une augmentation de l'expression MITF, permettant ainsi une augmentation de la liaison MITF aux éléments régulateurs CATGTG et une stimulation de l'expression du gène de la tyrosinase (56).

MITF est nécessaire à la survie et à la migration des mélanoblastes lors du développement embryonnaire et semble jouer un rôle essentiel dans le processus de différenciation mélanocytaire. Sa mutation est responsable du syndrome de Waardenburg de type 2.

H - Contrôle de la couleur de la peau :

Encore peu d'études sont disponibles sur les différences entre peaux blanches et peaux noires. Les différences de couleur sont dues à l'intensité de la pigmentation mélanique. Dans les phénotypes les plus foncés, le pigment mélanique est retrouvé tout le long de la membrane basale et persiste jusque dans le stratum corneum.

Si le nombre de mélanocytes est identique, ce sont le nombre et le type de mélanosomes qui vont varier en fonction du phototype. Dans les peaux blanches, les mélanosomes sont peu nombreux et leur maturation souvent incomplète (stade I et III). Ils sont par ailleurs rapidement dégradés. Dans les peaux noires, leur nombre augmente et surtout, ils sont majoritairement de stade IV. La distribution des mélanosomes au sein des kératinocytes joue également un rôle déterminant dans la couleur de la peau (57).

Enfin, le type de mélanine est différent avec une proportion d'eumélanine beaucoup plus grande en peaux noires tandis que les phototypes les plus clairs ont majoritairement des phaéomélanines.

De façon intéressante, il a été démontré que les dégâts sur l'ADN induits par les UV étaient plus corrélés à la dose érythémateuse minimale (DEM) qu'au phototype ou à la race des personnes. Par ailleurs, les capacités de réparation de l'ADN après

exposition aux UV ne sont pas liées au phototype et joueraient un rôle-clé dans la prédisposition aux cancers cutanés photo-induits (58).

Les anthropologistes estiment que les variations de la couleur de la peau humaine résultent largement de l'influence de l'environnement rencontré au cours des migrations des différentes ethnies qui ont colonisé la Terre en quittant l'Afrique orientale où l'humanité aurait vu le jour (59).

L'identification des gènes de pigmentation a permis de réaliser des études génétiques des différentes ethnies et de découvrir la signature de certains d'entre eux qui ont contribué aux changements de couleur de peau humaine au cours de l'évolution.

Bien entendu, il ne s'agit que d'hypothèses, mais une publication suggère que les premiers hominidés d'Afrique orientale avaient une peau noire ou foncée et que l'évolution vers une peau claire au cours de la colonisation de la terre est secondaire. En effet, plusieurs études ont démontré que des polymorphismes dans les gènes ont contribué à l'éclaircissement de la peau humaine en Europe et dans l'Est asiatique (60).

I - Régulation de la mélanogénèse :

1 - Rayons ultraviolets :

In vivo, la mélanogénèse est régulée principalement par les rayonnements UVA et UVB de la lumière solaire. Les rayonnements UVA et UVB pénètrent jusqu'à la couche basale de l'épiderme ; ils peuvent donc agir sur les mélanocytes et les kératinocytes. Des arguments expérimentaux montrent que les UV, et plus particulièrement les UVB, peuvent agir directement sur les mélanocytes pour stimuler la mélanogénèse. Par ailleurs, il est clair que l'exposition des kératinocytes aux UVB entraîne la production de nombreux agents qui régulent la croissance, la différenciation et la mélanogénèse des mélanocytes épidermiques.

L'action coordonnée de ces différents facteurs ainsi que l'effet direct des UV sur les mélanocytes aboutit aux effets finaux des UV, à savoir la stimulation de la croissance des mélanocytes, de leur activité mélanogénique, aboutissant à une augmentation de la pigmentation cutanée, c'est-à-dire au bronzage.

2 - Les effets directs des ultraviolets :

Les UVB induisent de nombreuses lésions sur l'ADN, parmi lesquelles la formation de dimères de pyrimidine est la plus fréquente. Des travaux ont montré que des agents chimiques qui induisent des lésions de l'ADN sont capables de stimuler la mélanogénèse (61). De plus, l'addition de dimères de thymine qui sont généralement excisés par des enzymes de réparation entraînait une augmentation de la synthèse de mélanine. Ces résultats suggèrent que l'excision des dimères de la thymine est un événement essentiel dans la régulation de la mélanogénèse photo-induite.

3 - Les effets indirects des ultraviolets :

a -peptides pro-opiomélanocortiques :

Chez les mammifères, deux hormones, l' α MSH et l'*adrenocorticotropic hormone* (ACTH), ont été largement impliqués dans la régulation de la pigmentation (62). En effet, dans les conditions physiologiques, la mélanogénèse est principalement stimulée par les radiations UV du spectre solaire. Les UV qui pénètrent jusqu'à la couche basale de l'épiderme peuvent agir directement sur les mélanocytes ou indirectement en stimulant la production d'agents mélanogéniques par les kératinocytes.

Parmi les agents d'origine kératinocytaire dont la production est stimulée par les UV, l' α MSH et l'ACTH sont les plus puissants activateurs de la mélanogénèse. L'hyperpigmentation cutanée associée aux maladies d'Addison et de Cushing semble être la conséquence d'une hypersécrétion d'ACTH. Dans la maladie d'Addison, l'absence du rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'hypophyse entraîne une

hyperproduction secondaire d'ACTH. Un cas d'hyperpigmentation cutanée due à hypersécrétion d' α MSH a été également décrit. Ces données montrent le rôle-clé de l' α MSH et l'ACTH dans la régulation de la mélanogenèse.

b -monoxyde d'azote (NO) :

Le NO est un gaz diffusible dont la production est assurée par les NO synthases à partir de l'arginine. Le NO est impliqué dans de nombreux processus biologiques comme la réponse immunitaire, l'inflammation et la vasodilatation.

Dans l'épiderme, les UV activent une NO-synthase de type neuronal et augmentent la production de NO qui semble être impliqué dans l'apparition des érythèmes cutanés et également dans la transmission du signal mélanogénique des UV (63).

Le NO, qui produit par les mélanocytes et les kératinocytes, stimule la mélanogenèse des mélanocytes en culture. D'autre part, la stimulation de la mélanogenèse induite par les UV sur des monocultures mélanocytaires ou sur des cocultures mélanocytes-kératinocytes, est bloquée par des inhibiteurs de NO-synthase.

Ces données montrent que le NO sécrété à la fois par les mélanocytes et les kératinocytes est impliqué dans une régulation autocrine et paracrine de la mélanogenèse, via une augmentation du contenu intramélanocytaire en GMPc.

Comme pour l'AMPc, la cible moléculaire finale du NO et du GMPc est la tyrosinase dont ils augmentent l'expression et l'activité. En revanche, ils n'ont pas d'effets sur la croissance mélanocytaire.

J - Facteurs de croissance :

Certains facteurs de croissance, tels que le *basic fibroblast growth factor* (bFGF), le *stem cell growth factor* (SCF), l'*hepatocyte growth factor* (HGF) et l'endothéline-1 (ET1) présents dans la circulation ou sécrétés par les kératinocytes, stimulent fortement la croissance mélanocytaire, mais induisent des effets divers sur l'activité mélanogénique des mélanocytes. L'injection de SCF humain recombinant chez des volontaires humains induit une hypermélanocytose et une augmentation de l'activité mélanocytaire. Les effets du SCF sont induits par la liaison à un récepteur transmembranaire (c-kit) possédant une activité tyrosinase kinase.

Récemment, des hypopigmentations cutanées ont été rapportées avec les inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés dans certaines pathologies tumorales, soulignant encore l'importance de SCF et de c-kit dans la pigmentation cutanée (64).

L'HGF ne semble pas avoir l'effet sur l'activité mélanogénique des mélanocytes, son effet pigmentogène est dû à une hypermélanocytose.

L'ET1 est un peptide de 21 acides aminés décrit initialement comme un puissant vasoconstricteur produit par les cellules endothéliales. Il est maintenant clairement établi que l'ET1 induit de nombreux autres effets, notamment en dehors du système vasculaire. En effet, des études montrent que les kératinocytes produisent de l'ET1 qui peut agir sur les mélanocytes voisins. Des études réalisées uniquement *in vitro* sur des cultures de mélanocytes humains ont montré que l'ET1 stimule la croissance des mélanocytes et l'expression de la tyrosinase, suggérant que l'ET1 pourrait être, *in vivo*, un stimulateur de la pigmentation. À la surface des mélanocytes, l'ET1 interagit avec deux types de récepteurs de l'endothéline, EDNRA et EDNRB. Ces deux récepteurs sont des protéines à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G qui activent la voie de la protéine kinase C (PKC) et augmentent les taux intracellulaires de calcium (42).

Ces différents facteurs sont impliqués dans plusieurs troubles pigmentaires, par exemple, SCF/c-kit joue un rôle dans les lentigos actiniques, les taches « café au lait » et le vitiligo, tandis que l'ET1 est impliqué dans les lentigos actiniques et les kératoses séborrhéiques (65).

K - Action des fibroblastes :

Le rôle des fibroblastes dans la mélanocytogenèse et la mélanogenèse a très récemment été mis en évidence. Une étude comparative des fibroblastes des zones palmoplantaires et des fibroblastes du reste du corps a montré que les fibroblastes palmoplantaires exprimaient de forts taux de dickkopf (DKK1) les autres fibroblastes exprimaient majoritairement DKK3 (66).

Les auteurs ont ensuite montré que DKK1 diminuait la croissance et la différenciation mélanocytaire probablement en agissant sur MITF.

Ces résultats montrent pour la première fois l'implication des fibroblastes dans la mélanogenèse et suggèrent une possible explication de la plus faible pigmentation généralement observée sur les paumes et les plantes.



V - Etiopathogenie



Le mode de transmission dominante à l'X de l'IP avec létalité masculine et expressivité variable a été proposé dès 1961 (67).

L'IP (Online Mendelian Inheritance of Man [OMIM] N° 308300) est en effet létale chez le fœtus de sexe masculin alors que les individus de sexe féminin survivent grâce au chromosome X non muté et à la sélection négative des cellules exprimant le chromosome X muté. Ainsi, l'inactivation biaisée du chromosome X est l'un des critères diagnostiques en faveur de l'Incontinentia Pigmenti.

Deux localisations, Xp11 et Xq28, étaient initialement suspectées, devant la constatation de plusieurs aberrations chromosomiques touchant ces régions dans les cas d'IP.

Les premières études de liaison génétique permirent d'exclure le bras court du chromosome X (en particulier Xp11), avant de mettre en évidence une liaison significative sur son bras long, confirmant la localisation suspectée au locus Xq28 (22,68).

Le gène NEMO, situé en Xq28, dont les mutations sont responsables de l'Incontinentia Pigmenti a été identifié en 2000. Ce gène code pour une protéine régulatrice indispensable à l'activation de la voie de signalisation NF- κ B, impliquée dans la réponse immunitaire, inflammatoire, l'adhésion cellulaire, dans l'oncogenèse et dans la régulation de l'apoptose (69).

La mutation prévalente du gène NEMO, retrouvée dans 70% à 80% des IP est une délétion des exons 4 à 10 (4).

A - Incontinentia Pigmenti et principe d'inactivation du chromosome X :

La survie et l'expressivité variable de l'IP chez les femmes atteintes, y compris au sein d'une même famille, s'explique essentiellement par l'inactivation de l'X.

En effet, le phénomène de lyonisation ou inactivation du chromosome X permet, chez toutes les femmes de rétablir le dosage génétique. Cette inactivation est, en l'absence d'anomalie génétique gonosomique, précoce, aléatoire et équilibrée. Le nombre moyen de cellules contenant un chromosome X paternel inactive est comparable à celui des cellules contenant le chromosome X maternel inactive (1).

En cas d'IP chez un sujet de sexe féminin, ce mécanisme d'inactivation débute « normalement » (70). Néanmoins, les cellules contenant le chromosome X muté ne peuvent pas survivre. Ce phénomène d'apoptose est visible histologiquement, ce sont les corps apoptotiques visualisés en microscopie optique (25).

En conséquence, l'inactivation du chromosome X perd son caractère aléatoire(70). Ce biais d'inactivation est un marqueur moléculaire essentiel de l'Incontinentia Pigmenti.

Ce sont les différences entre différents tissus chez un même individu et entre un même tissu chez différents individus qui ont suggéré que la sélection de cellules dans lesquelles le chromosome X normal échappait à l'inactivation et devenait le chromosome X actif.

Certains tissus semblent subir cette sélection tôt dans le développement et sont donc épargnés expliquant le phénotype au moment de la naissance. D'autres tissus, tels que les cheveux et les dents, font l'objet d'une sélection après la naissance, au cours de leur prolifération (69).

Cela conduit à des anomalies telles que l'anodontie et l'alopecie, dans lesquelles les cellules porteuses de la mutation NEMO ont arrêté de proliférer. Ces cellules ne sont apparemment pas affectées par la mutation de NEMO jusqu'à leur différenciation en dents ou cheveux, ce qu'elles sont incapables de faire. Des cellules porteuses d'un chromosome X normal contribuent à la formation de ces tissus, expliquant l'alopecie inégale et la forme irrégulière des dents lorsque la population cellulaire est composée de cellules portant le chromosome X muté et le chromosome X normal, ou de dents normales lorsque la population cellulaire est effectivement composée de cellules portant le chromosome X normal. L'absence d'inactivation aléatoire du chromosome X dans l'IP peut ainsi conduire à des phénotypes inhabituels associant plusieurs anomalies ou co-morbidités. Coleman et al ont rapporté un cas illustrant bien les conséquences de ce biais d'inactivation en décrivant un nourrisson de sexe féminin porteur d'une hémophilie liée à la transmission de la mutation maternelle de l'IP et à la transmission de la mutation paternelle du facteur VIII. Ses deux sœurs avaient un bilan d'hémostase normal alors qu'elles avaient hérité du même chromosome X paternel. Dans ce cas précis, la présence de la mutation du gène NEMO sur l'X d'origine maternelle a démasqué la mutation de l'hémophilie par inactivation du chromosome X maternel (71). L'IP est donc un mosaïcisme génétique.

Cette perte du caractère aléatoire est quasi constante (98% des cas), non spécifique de l'IP mais constitue un argument moléculaire utile pour le conseil génétique et le diagnostic prénatal.

B - Le gène NEMO :

1- Structure du gène et fonction : (figures 22,23)

Le gène NEMO (Nuclear Factor-Kappa B Essential Modulator) est également dénommé IKBKG pour Inhibitor light polypeptide gene enhancer in B-cells, Kinase Gamma ou encore gène IKK- γ . Le gène est situé sur le bras long du chromosome X au locus Xq28 (figure 22). Il s'étend sur 23 kilobases (kb) et est composé de 10 exons (1a, 1b, 1c et exons 2 à 10). Il code pour une sous-unité régulatrice, protéine d'environ 50kDa, du complexe enzymatique I-K β -kinase (IKK). Notons que les exons 1a, 1b, 1c sont des exons alternatifs et non codants (4).

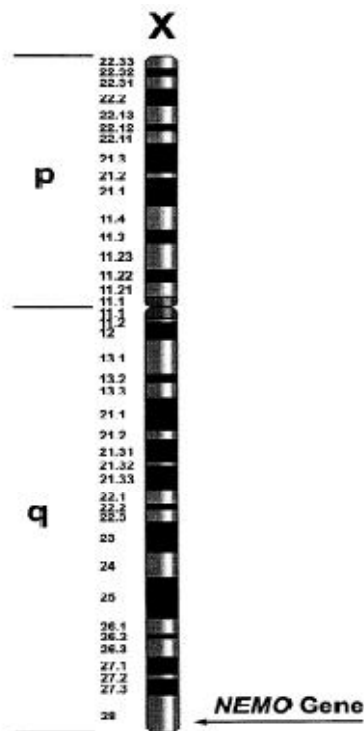


Fig.22: diagramme schématisique représentant l'emplacement du gène NEMO sur le chromosome X (191).

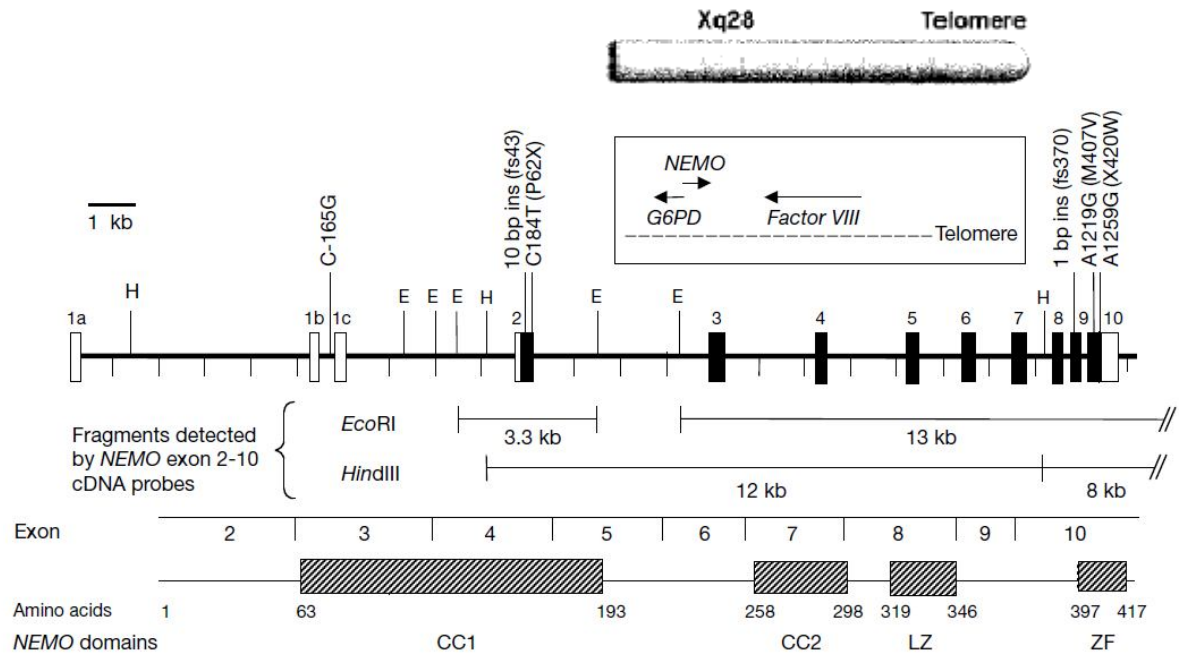


Fig.23 : structure génomique du gène NEMO et carte de restriction partielle (H, HindIII; E, EcoRI). Les 10 exons s'étendent sur 23kb de la séquence génomique. Des exons non-codants (case ouverte) et d'autres codants (case pleine) sont présents. Les 3 premiers exons 1a, 1b et 1c sont raccordés à l'exon 2 (192).

Ce complexe enzymatique est indispensable à l'activation de NF- κ B, facteur de transcription dont le rôle est de contrôler l'activité de nombreux gènes cibles codant pour des cytokines, des molécules d'adhésion, des chémokines et des molécules anti-apoptotiques (69).

2 – Pseudogène :

Il existe également un pseudogène NEMO (72). Il s'agit d'une copie tronquée du gène NEMO appelée IKBKGP ou delta NEMO (Δ NEMO) ne contenant que les exons 3 à 10 du gène. Il lui manque la région promotrice et la région contenant les exons 1a, 1b, 1c, 2 et les introns correspondants.

Ce pseudogène est localisé à proximité (séparé de l'exon 10 de NEMO par 31 kb) du gène NEMO au locus Xq28 mais séquence en sens inverse. Il ne produit pas de protéine. Le gène NEMO et son pseudogène présentent donc tous deux de grandes homologies de séquences. Cela pose des problèmes techniques en biologie moléculaire car lors du séquençage, en l'absence d'amorces spécifiques, on ne sait pas si on amplifie NEMO ou son pseudogène (figure 24).

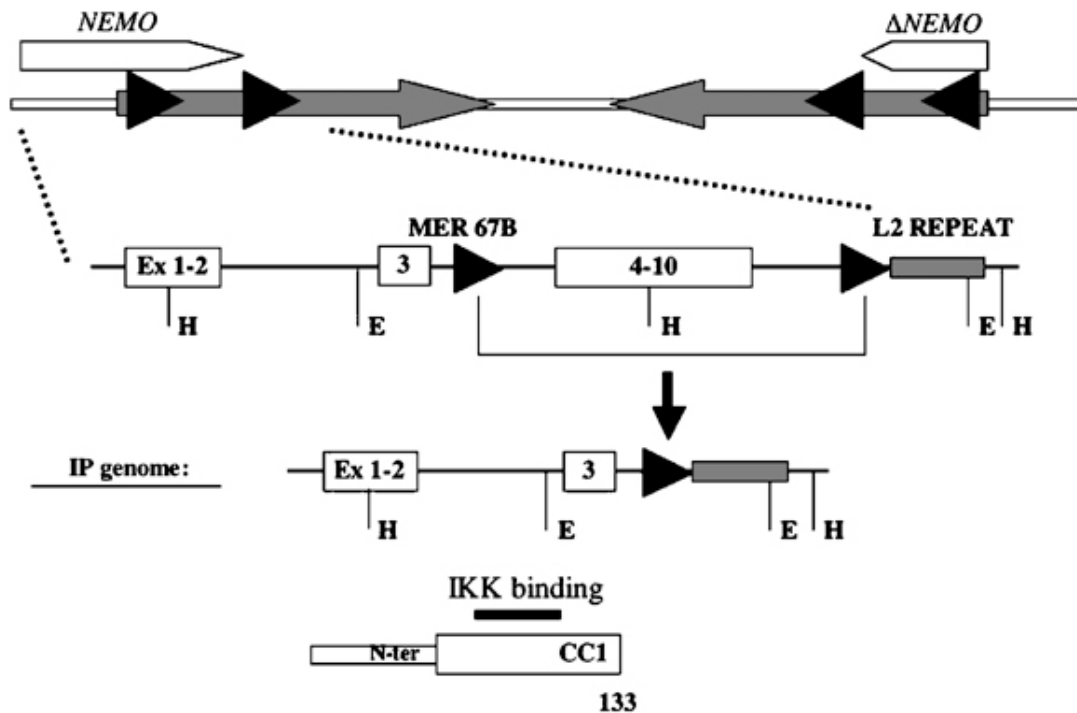


Fig.24 : Réarrangement génomique de NEMO dans IP. La duplication génomique qui contient NEMO et DeltaNEMO est représentée par une flèche grise (193).

3 - NEMO et voie de signalisation NF- κ B :

Le facteur de transcription NF- κ B (2,73,74) est séquestré dans le cytoplasme des cellules par des protéines inhibitrices appelées I κ B.

En réponse à des stimuli variés comme des cytokines inflammatoires (TNF α ou Tumor Necrosis Factor alpha), des lipopolysaccharides bactériens (LPS), une infection virale, un stress, le complexe inhibiteur I κ B est phosphorylé. Cette modification

entraîne une destruction de ces molécules inhibitrices par l'intermédiaire d'un protéasome. Le NF- κ B se retrouve libre, ce qui permet sa translocation dans le noyau de la cellule où il va activer la transcription de multiples gènes cibles codant pour des protéines intervenant dans l'immunité, la réponse inflammatoire, l'adhésion cellulaire, la croissance cellulaire et l'apoptose (figure 25).

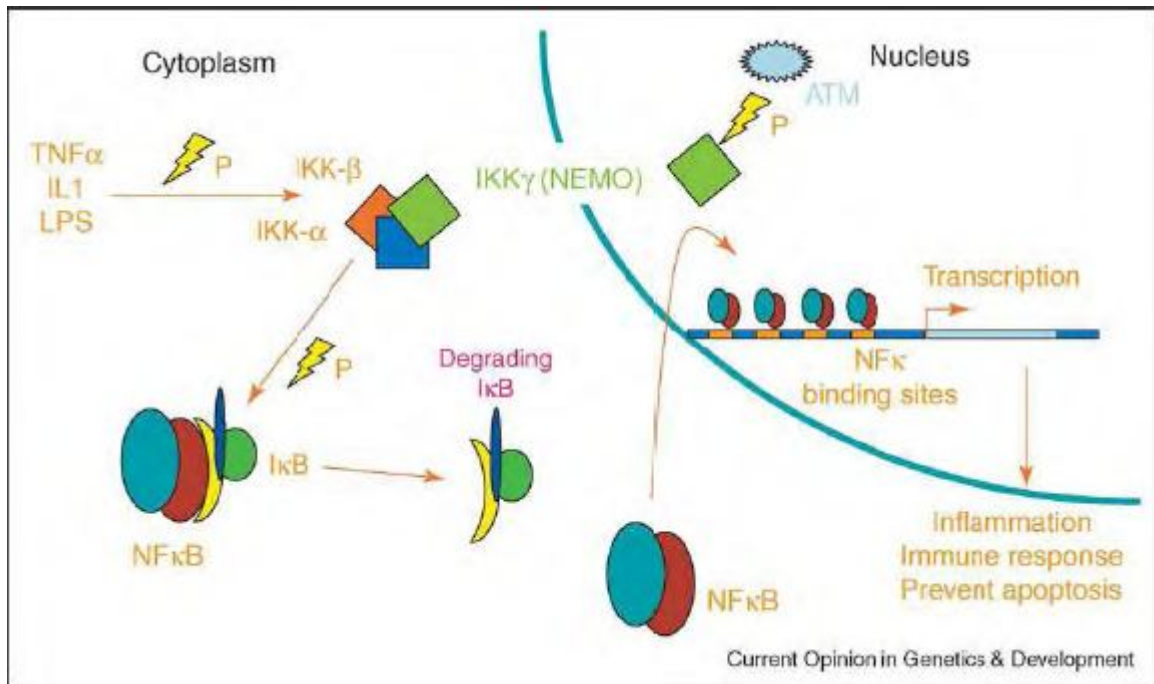


Fig.25: implications du gène NEMO dans la voie de signalisation NF κ B (194).

IKK est une molécule complexe formée de plusieurs sous-unités (figure 26). La protéine NEMO/IKK γ est une sous-unité régulatrice liée à deux protéines kinases (IKK α et IKK β) qui forment le complexe enzymatique IKK. Ainsi, à la différence d'IKK α et d'IKK β , la protéine NEMO n'a pas de propriété enzymatique. Cependant, les cellules déficitaires en protéine NEMO ne peuvent plus activer la voie de signalisation NF- κ B, malgré la présence de stimuli divers. Ce qui prouve que la présence de la protéine NEMO fonctionnelle est indispensable dans la voie de signalisation NF- κ B (75).

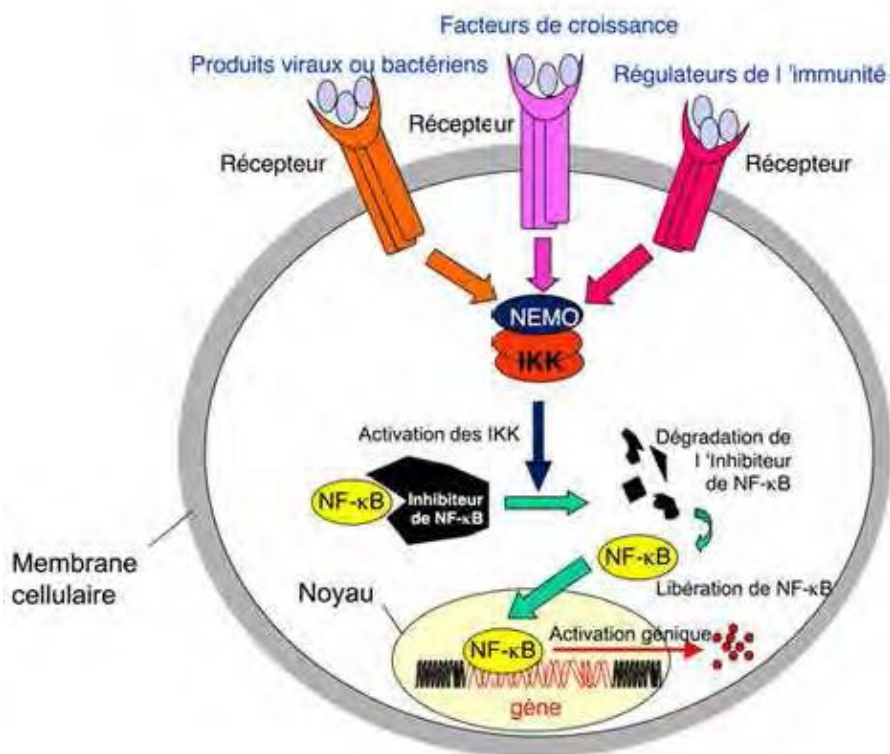


Fig.26 : principes d'activation de la voie de signalisation NF-κB (76).

Récemment, NEMO a été impliqué comme effecteur primaire dans la signalisation de dommages de l'ADN. Les cellules qui subissent des dommages d'ADN doivent évoluer vers l'apoptose. Ce signal est médié par un certain nombre de composants de l'ADN détectant les dommages et de voies de réparation. Huang et al ont récemment montré que NEMO est la molécule principale qui fournit cette signalisation entre le noyau et le cytoplasme d'une cellule, permettant ainsi la libération de NF-κB adressée dans le noyau pour stimuler la transcription de gènes anti-apoptotiques (4).

4 - Mutations de NEMO :

Le gène IKBKG ou NEMO est muté chez 73% des patients atteints d'Incontinentia Pigmenti (4,26). La présence d'une mutation commune entre familles

non apparentées était tout à fait inattendue. La mutation la plus fréquemment retrouvée (60 à 80% des patientes atteintes de la maladie) est une délétion génomique d'IKBKG de 11.7-kb emportant les exons 4 à 10.

L'origine de ce réarrangement a été découverte par Fusco et al en 2008 qui retrouvent un point chaud entre deux séquences identiques répétées (MER67B) (11). Ce point chaud pourrait être lié à la présence du pseudogène NEMO (Δ NEMO) situé à 22 kB de NEMO en sens opposé. En effet, les deux gènes NEMO et Δ NEMO, contiennent une séquence très homologue (plus de 99%) de leurs exons 4-10 (26,72,77).

Le locus où est situé le gène NEMO est une région sujette aux recombinaisons compte tenu de la présence d'un grand nombre de séquences d'ADN répétées et de pseudogènes. Dans cette région, la survenue de variations structurales génétiques pourrait augmenter le risque de réarrangements secondaires associés à la maladie.

Si la délétion des exons 4 à 10 est la mutation prévalente, depuis sa découverte des microdélétions, des duplications, des substitutions nucléotidiques ont également été décrites, des mutations ponctuelles dans l'exon 5, dans l'exon 6, dans l'exon 7, dans l'exon 8 et dans l'exon 10. Ces petites mutations incluant insertions, mutations faux-sens, non-sens, délétions représenteraient 10 à 16% des mutations du gène NEMO selon les dernières études (11, 26, 78, 79).

La plupart des mutations NEMO entraînent la formation d'une protéine tronquée NEMO de 133AA codée par les exons 1 à 3, dépourvue d'activité mais toujours capable d'interagir avec le complexe enzymatique IKK mais incapable d'activer la voie de signalisation NF- κ B. En effet, ces cellules mutées ne répondent pas à l'ensemble des stimuli habituels activant la voie de signalisation NF- κ B, ne dégradent pas l'I κ B lorsqu'elles sont stimulées, sont très sensibles au TNF et à l'apoptose. En de rares occasions, des mutations hypomorphes de NEMO ne semblent pas totalement abolir l'activité de NF- κ B et permettre la survie d'individus de sexe masculin.

Au total, les cellules mutées pour le gène NEMO deviennent extrêmement vulnérables et évoluent vers l'apoptose lorsqu'elles sont exposées au TNF α .

L'expression phénotypique est très variable, même chez les patients ayant la même mutation.

Dans la cohorte de 105 patients présentant la mutation prévalente, Fusco et al retrouvent que cette délétion est une mutation de novo post-méiotique dans 65% des cas (26).

C - Incontinentia Pigmenti chez le garçon :

Classiquement létale chez le fœtus de sexe masculin, une série de 72 cas d'IP chez le garçon a été rapporté par Buinauskaite et al en 2010 (81). L'identification de mutations du gène NEMO chez le garçon a été une surprise car on la pensait incompatible avec la survie.

En effet, chez le garçon, les cellules contiennent toutes le même chromosome X maternel. S'il a hérité d'un gène NEMO muté, le fœtus masculin ne pourra pas se développer: l'apoptose détruira l'ensemble des cellules.

Dans les cas d'IP chez le garçon, plusieurs cas de figures sont donc envisageables (82):

- Présence d'un chromosome X supplémentaire, comme dans le syndrome de Klinefelter ou le caryotype est XXY. Dans ce cas, on comprend que l'un des deux chromosomes X subisse une inactivation comme chez la fille.

Une étude réalisée en 2006 a objectivé la présence de 5 cas d'IP de sexe masculin, confirmés par l'analyse du caryotype (47, XXY), dans une série de 14 garçons atteints d'IP. (80, 83, 84, 85).

- Les mutations somatiques post-zygotiques du gène NEMO (80) sont également compatibles avec la survie. Dans ce cas, la mutation du gène est présente dans un

nombre limité de cellules. Certaines cellules, majoritaires, vont contenir un gène NEMO normal et survivre. Quelques unes vont contenir le gène muté. Le phénotype est alors l'expression d'un mosaïcisme somatique. C'est la situation qui semble la plus fréquente. La mise en évidence de ce mosaïcisme peut être difficile dans l'ADN des cellules sanguines circulantes. L'IP se manifestant initialement dans les cellules du neuro-ectoderme, la démonstration de ce mosaïcisme peut se faire sur les kératinocytes. Le réarrangement du gène NEMO peut ainsi être retrouvé lors de l'analyse par PCR de l'ADN des kératinocytes biopsiés sur peau lésée. Le piège étant de ne pas trouver de cellules dont le gène NEMO est muté si celles-ci ont déjà évolué vers l'apoptose (12).

- L'hypothèse de mutations hypomorphes de NEMO, occasionnant une perte de fonction de la protéine sans abolition complète de sa capacité à activer la voie de signalisation NF- κ B a été soulevée. Cette théorie faisait suite au rapport de plusieurs cas d'IP de sexe masculin présentant des phénotypes complexes (86,87) associés aux dysplasies ectodermiques avec lymphoedème et déficit immunitaire. La mutation en cause était retrouvée sur l'exon 8 du gène NEMO. Ce sont ces observations qui ont permis de rediscuter du cadre nosologique des dysplasies ectodermiques.

Par ailleurs, l'absence de mutation retrouvée dans certains cas typiques cliniquement d'IP chez le sujet masculin a fait suspecter la responsabilité d'un autre gène dans la maladie (88).

D - Particularités physiopathologiques :

Grâce à l'analyse de modèles murins, des explications physiopathologiques sur la séquence des événements moléculaires et cellulaires ont été avancées (2,90).

Le phénotype particulier des patients atteints d'IP résulte d'un mosaïcisme génétique.

L'inactivation aléatoire du chromosome X permet de comprendre qu'initialement il existe deux populations kératinocytaires : une population normale où le chromosome X active est non muté et une population pathologique où le chromosome X active est muté. On sait que la voie NF- κ B intervient non seulement dans les processus anti-apoptotiques, en particulier TNF- α induit, mais également contrôle négativement la prolifération kératinocytaire (91). La perte d'activité de cette voie NF- κ B dans les cellules mutées permet de comprendre la prolifération kératinocytaire. Cette prolifération semble activer les kératinocytes normaux adjacents, avec libération de cytokines pro-inflammatoires IL-1, TNF- α , IFN- γ , TGF- β . La libération du TNF- α est certainement à l'origine de l'apoptose des cellules mutées. Cette apoptose permet de comprendre la régression des lésions cutanées par élimination progressive des cellules contenant l'X muté (1).

L'éosinophilie périphérique observée lors du stade 1 implique une augmentation de la production d'éosinophiles dans la moelle osseuse et leur passage dans la circulation sanguine.

Le GM-CSF, facteur de croissance stimulant les granulocytes et les monocytes est une cytokine qui induit la différenciation et la maturation des éosinophiles. Le TNF- α , présent dans l'environnement immédiat des cellules mutées est capable, via la voie NF- κ B d'induire une augmentation de l'expression du GM-CSF. Par ailleurs, l'IL5 est capable d'activer également la production d'éosinophiles. L'activation de la voie NF- κ B entraîne l'induction de la transcription du gène de l'IL5 (92, 93, 94) (figure 27).

Le stade 1 érythémato-vésiculeux serait associé à l'apoptose massive des cellules mutées en réponse à l'inflammation.

L'hyperprolifération kératinocytaire constatée dans le stade 2 serait liée d'une part à l'inflammation résiduelle du premier stade et également aux messages de prolifération kératinocytaires associés à la perte d'activité de la voie NF- κ B (90).

L'hyperpigmentation constatée cliniquement au stade 3 pourrait s'expliquer par l'apoptose des kératinocytes basaux chargés de mélanine.

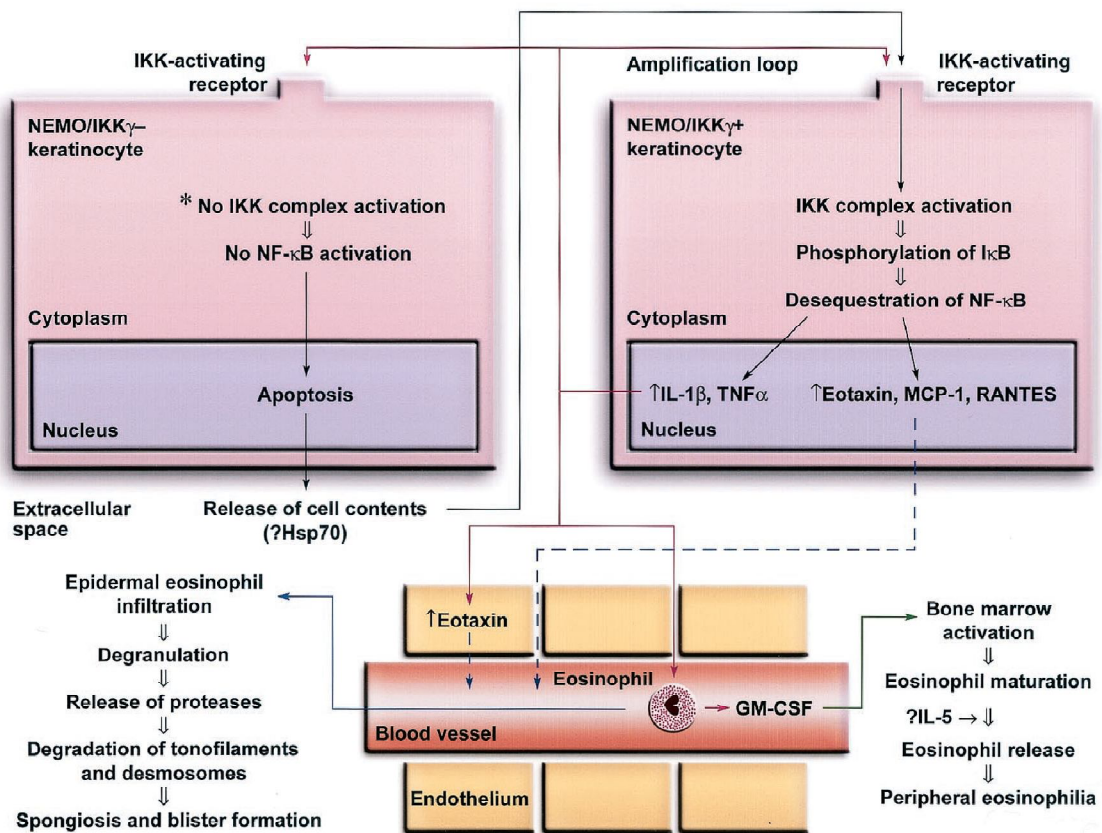


Fig.27 : représentation schématique du mécanisme physiopathologique du stade vésiculo-bulleux de l'IP (191).

E - Autres génodermatoses associ es à une mutation de NEMO:

1 - Dysplasie ectodermique anhidrotique avec immunodéficiency (EDA-DI) :

La dysplasie ectodermique anhidrotique (DEA) « pure » ou syndrome de Christ-Siemens-Touraine, forme la plus fréquente est caract ris e par une hypo ou une anodontie, une dysplasie unguéale, une alopecie variable, une dysmorphie faciale plus ou moins marqu e (bosses frontales, yeux cernes, lèvres épaisses ou invers es, oreilles

anormales) et surtout une hypo ou une anhidrose (95). L'atteinte pilaire est constante. Pour un même phénotype, plusieurs modes de transmissions ont été décrits. La transmission est le plus fréquemment récessive liée à l'X et plus rarement autosomique dominant ou récessif. Quatre gènes ont été associés aux dysplasies ectodermiques (96):

- Le gène EDA1 impliqué dans la forme liée à l'X.
- Le gène EDAR, localisé sur le chromosome 2q11-13, implique dans les formes de DEA alleliques, transmises sur le mode autosomique dominant ou récessif. Il code pour une protéine de la famille des TNF.
- Le gène EDARADD, localisé sur le chromosome 1q42, codant pour une protéine adaptatrice de EDAR.
- Récemment le gène WNT10A a été identifié pour certaines formes autosomiques récessives.

Au cours des formes autosomiques, le sex ratio est équilibré. La forme liée à l'X étant majoritaire, explique la forte prévalence chez le garçon.

A côté de cette forme « pure », existent des formes syndromiques associées à d'autres anomalies cliniques.

Dans la forme de DEA associée à un déficit immunitaire, le gène impliqué est le gène NEMO (97). Dans cette situation, une susceptibilité aux infections cutanées et aux aphtes est fréquente. C'est une génodermatose rare et complexe liée à l'X, affectant exclusivement les sujets de sexe masculin (98). C'est à l'occasion d'observations cliniques inhabituelles associant des manifestations cliniques d'Incontinentia Pigmenti à des signes de DEA, que certains auteurs ont évoqué l'idée que le gène NEMO puisse être associé à ce phénotype. Les mutations responsables de ce phénotype, à la différence de la mutation prévalente du gène NEMO dans l'IP, sont des mutations non-sens ou de petites délétions ponctuelles. Toutes ces mutations réduisent l'activité de la NF- κ B sans l'abolir, expliquant la survie des sujets de sexe masculin.

En revanche, les patientes porteuses de cette même mutation peuvent être indemnes ou présenter des signes discrets d'IP. Récemment, une patiente atteinte d'IP associée à un déficit immunitaire a été rapportée (79). Une mutation ponctuelle dans l'exon 7 du gène NEMO a été mise en évidence. A 3 ans et 6 mois, tous les signes d'immunodéficiência ont disparu. Il a ainsi été observé une sélection tardive des cellules sanguines portant le gène muté. Lorsque l'inactivation de l'X a eu lieu dans toutes les cellules, le déficit immunitaire a disparu.

Le déficit immunitaire des patients de sexe masculin avec EDA-DI se caractérise par la gravité inhabituelle d'infections récidivantes mettant en jeu le pronostic vital et atteignant les voies respiratoires, la peau, les os, le tube digestif et le SNC (méningite) dès la petite enfance.

Les agents pathogènes sont le plus souvent des bactéries GRAM positif suivies des GRAM négatif et des mycobactéries.

Grâce à la découverte de la mutation du gène NEMO née d'observations cliniques, le rôle de la voie de signalisation NF- κ B se précise. En effet, la susceptibilité aux infections chez les patients atteints d'EDA-DI s'explique par une altération de la réponse cellulaire des lymphocytes circulants à divers stimuli : LPS, IL1-b, IL-18, TNF- α et CD40L. La réponse des anticorps aux antigènes polysaccharidiques est altérée de façon constante chez les patients atteints d'EDA-DI. La plupart des patients présentent une hypogammaglobulinémie prédominant sur les IgG. A côté de ces anomalies des cellules lymphocytaires B, a également été décrite chez plusieurs patients une diminution de l'efficacité des cellules NK (99).

L'association énigmatique entre immunodéficiência et DEA peut être expliquée par le rôle de la voie de signalisation NF- κ B dans le développement des phanères et des annexes.

Les progrès réalisés sur les mécanismes moléculaires qui assurent la morphogénèse de l'épiderme et de ses annexes permettent d'avancer des hypothèses sur le fonctionnement de NF- κ B. Plusieurs gènes étaient impliqués dans la survenue de la DEA et notamment l'EDA1, codant pour une protéine membre de la famille des TNF, l'ectodysplasine. Cette protéine est impliquée dans la morphogénèse des tissus ectodermiques : les dents, les kératinocytes, les follicules pileux et les glandes sudorales.

Le gène EDAR, codant pour le récepteur de l'ectodysplasine. Le 3^{ème} gène, EDARADD code pour une protéine adaptatrice de EDAR. L'interaction ectodysplasine/EDAR active NF- κ B via NEMO. Des études ont montré que EDARADD interagit également avec le complexe TAB2/TRAF6/TAK1 et que ce complexe est indispensable à l'activation de NF- κ B par EDAR/EDARADD (182). (figure 28). Les membres de la famille TNF étant connectés à la voie de signalisation NF- κ B, le syndrome EDA-DI peut trouver dans ces interactions une explication physiopathologique (97,100,101). En conclusion, la voie de signalisation NF- κ B est impliquée très tôt dans les processus de morphogénèse.

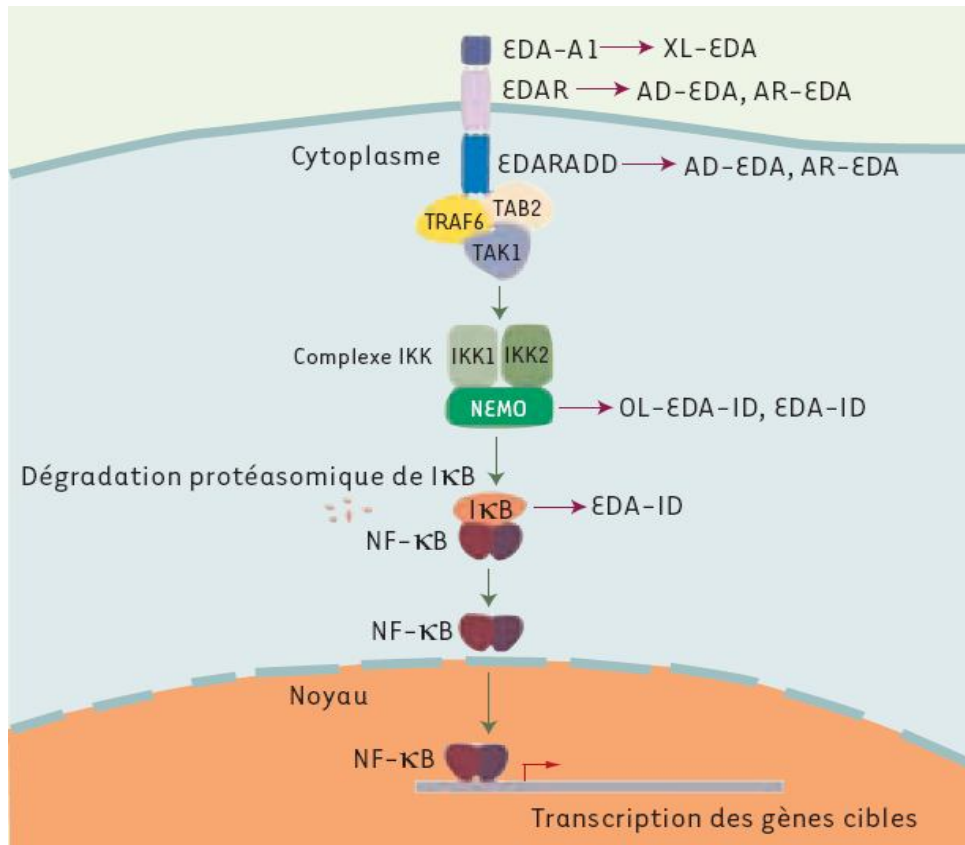


Fig.28 : Modèle d'activation de NF-κB par la voie de signalisation du récepteur EDAR (182).

2 - Dysplasie ectodermique avec ostéopétrose et lymphoedème (OL-EDA-ID) :

Il s'agit d'une variante de la DEA-DI associée à deux autres anomalies : l'ostéopétrose et le lymphoedème. Ce syndrome a été décrit pour la 1^{ère} fois à l'occasion des 2 observations rapportées dans la littérature (100,102). Deux jeunes garçons, sans lien de parenté, présentaient l'association particulière d'un lymphoedème des membres inférieurs, d'une ostéopétrose et d'un déficit immunitaire sévère révélé par des infections bactériennes récidivantes. L'examen cutané ne révélait que des signes minimes de DEA. L'examen de la mère d'un des deux garçons révélait

de très discrètes lésions hyperpigmentées de la racine des cuisses, une alopecie cicatricielle en bandes pré-tibiales et la notion d'une éruption vésiculeuse néonatale.

Le diagnostic d'IP chez la mère était posé rétrospectivement. Chez la mère et le fils, une mutation du gène NEMO a été retrouvée et a permis de prouver que ce nouveau syndrome était allélique à l'IP.

3 - Déficiences immunitaires sans EDA :

Plus récemment, des déficiences immunitaires non liées à une DEA ont été rapportées liées à des mutations de NEMO. Dans le premier cas, le patient présentait des infections récurrentes pendant l'enfance et a ensuite développé une infection à mycobactéries atypiques. Ces anomalies étaient associées à une mutation affectant l'exon 9 du gène NEMO (103). Le second patient était connu pour de multiples infections opportunistes ou non, responsables d'ostéomyélite, d'infections cutanées et de bronchectasies. Il présentait par ailleurs un syndrome hyper-IgM et le dosage de l'IFN γ retrouvait un taux anormalement faible. La mutation du gène NEMO entraînait une perte des 37 premiers AA de la protéine (mutation non-sens) (104). Un autre patient a été rapporté qui présentait un phénotype caractérisé par une lymphopénie CD4 idiopathique et une infection à *M. avium* disséminée associée à une mutation non-sens du gène NEMO (105).

Ainsi, les pathologies associées à une mutation du gène NEMO fournissent des exemples fascinants des relations complexes entre phénotype et génotype. La voie de signalisation NF- κ B joue un rôle capital dans de nombreuses voies physiologiques. Le large spectre des anomalies et des maladies liées aux mutations de NEMO risque encore de s'élargir à l'avenir.



VI - Etude clinique :



Il existe une importante variabilité phénotypique inter et intrafamiliale.

L'IP est une maladie neuro-ectodermique qui atteint donc la peau, les phanères et les dents mais également le système nerveux central et l'œil. Même si l'atteinte cutanée est bien souvent au premier plan, ce sont les atteintes neurologique et ophtalmologique qui en font toute sa gravité (9, 106).

A - La dermatose :

Dans 50% des cas, l'IP a une expression purement dermatologique (107).

La classique hyperpigmentation cutanée selon les lignes de Blaschko est hautement évocatrice du diagnostic. Néanmoins, elle n'est pas pathognomonique et peut correspondre à un groupe hétérogène de maladies avec anomalies pigmentaires regroupées par Happle sous le terme de mosaïcisme pigmentaire (70).

La disposition selon les lignes de Blaschko, correspondant à un dessin cutané en bandes serait l'expression clinique d'un mosaïcisme fonctionnel des chromosomes X. Ces lignes correspondent aux lignes de migration des keratinocytes ; migration des cellules embryonnaires proliférant depuis la crête neurale vers une position antéro-latérale. La croissance longitudinale et la courbure de l'embryon entraînent une déviation des bandes de proliférations cellulaires de sorte à former les lignes de Blaschko.

Les manifestations cutanées blaschko-linéaires de l'IP constituent un critère majeur du diagnostic clinique.

1 – Lésions cutanées typiques :

Les lésions cutanées de survenue précoce, peu après la naissance ou lors des deux premières semaines de vie, permettent le plus souvent d'évoquer le diagnostic. Elles sont classées en 4 stades successifs dans le temps ; certains stades peuvent être absents ou coexister chez le patient.

a - Stade 1 : stade vésiculo-bulleux ou inflammatoire :

Ce stade est caractérisé par un grand polymorphisme clinique. Il s'agit d'une éruption non prurigineuse évoluant par poussées sans fièvre et sans altération général. Les signes cutanés apparaissent dans les 6 premières semaines de vie dans plus de 90% des cas et dans 92% des cas dans les 2 premières semaines de vie (3). Ils s'observent au cours des premiers mois de vie et régressent habituellement avant l'âge de 4 mois (3).

-*Aspect* : maculo-papules lenticulaires en zone saine ou érythémateuse, confluents en bandes et en nappes ; laissant rapidement place à des vésiculobulles translucides ; à contenu clair amicrobien, pouvant se surinfecter et devenir louche et purulent. Au cytodagnostic, elles contiennent de nombreux éosinophiles. (figure 29→38).

- *Nombre* : très variable de ces éléments bulleux.

- *Age des éléments* : très différents, témoin des poussées successives.

- *Topographie* : variable, les lésions prédominent sur le tronc et les extrémités. L'atteinte du cuir chevelu n'est pas exceptionnelle mais le visage, les régions palmoplantaires, la région médiane du tronc et les muqueuses sont épargnés. La disposition est en général blaszko-linéaire, soit globalement linéaire sur les membres et circonférentielle sur le tronc (3, 24,108).

Les lésions bulleuses peuvent être trompeuses si elles sont isolées et localisées sur les extrémités ; elles sont plus évocatrices si leur disposition est linéaire chez un sujet de sexe féminin (1,2).

- *Evolution* : les bulles s'ouvrent, s'affaissent et finissent par suinter et donner des croûtes ; celles-ci peuvent d'ailleurs laisser place à des érosions, facteurs de séquelles cicatricielles, scléreuses et atrophiques. Cette évolution se fait sur des semaines voire des mois, conduisant progressivement au deuxième stade ; ou pouvant coexister avec celui-ci. Notons que vésicules et pustules sont des troubles communs en période néonatale. Dans la plupart des cas, ils sont bénins, mais des manifestations sévères infectieuses ou non infectieuses peuvent être présentes à la naissance (109).



Fig.29 : Stade 1 d'IP: éruption vésiculeuse de disposition blaschkolinéaire chez un nouveau-né de sexe féminin (195).



Fig.30 : Vésicules et papules érythémateuses linéaires sur le membre inférieur d'un enfant de sexe féminin présentant le stade 1 d'IP (92).



Fig.31 : Stade 1 d'IP: lésions vésiculeuses siégeant sur les membres supérieur (A) et inférieur (B) (196).



Fig.32 : Stade 1 d'IP : des vésiculo-bulles et pustules érythémateuses de disposition blaschkolinéaire chez un nouveau-né de sexe féminin (197).



Fig.33 : Vésiculo-bulles de disposition blaschkolinéaire et d'âges différents au cours du stade 1 d'IP (107).



Fig.34 : Stade 1 d'IP : lésions vésiculeuses sur le doigt d'un nourrisson (198).



Fig.35 : Nouveau-né de sexe féminin à 13 jours de vie présentant le stade 1 linéaire d'IP ainsi que des vésicules et croûtes au niveau du cuir chevelu (199).



Fig.36 : Stade 1 d'IP : lésions vésiculeuses linéaires surinfectées sur les membres inférieures d'un nouveau-né à 12 jours de vie (200).



Fig.37 : Stade 1 d'IP chez un nouveau-né de sexe mâle (12).



Fig.38 : Patient de sexe masculin atteint d'IP à 56 jours de vie, montrant des lésions cutanées vésiculeuses typiques sur l'abdomen, des lésions hyperkératosiques sur les quatre membres (201).

b – Stade 2 : stade verruqueux ou prolifératif : (110)

C'est le plus inconstant des stades, il apparaît précocement entre la deuxième et la sixième semaine de vie (2), mais parfois plus tard (jusqu'à la 52^{ème} semaine). Les lésions régressent complètement vers l'âge de 6 mois chez 80% des patients (5), elles succèdent classiquement au stade précédent ou peuvent coexister avec lui.

-*Aspect* : lésions verruqueuses, hyperkératosiques, parfois hypertrophiques voire lichénoides. Elles sont disposées de façon blaszko-linéaires ou en plaques,

correspondant à la topographie initiale de l'éruption bulleuse, mais elles peuvent se voir aussi au niveau des surfaces cutanées précédemment indemnes (figure 39→ 43).

-*Nombre* : variable avec des éléments isolés ou multiples, réunies par des traînées saillantes rosées.

-*Topographie* : les verrucosités siègent de façon préférentielle sur les membres et les extrémités sur les faces d'extension des doigts, des pieds et des genoux. Le visage et le tronc sont rarement touchés mais l'atteinte du vertex est évocatrice du diagnostic.

-*Evolution* : les lésions verruqueuses persistent très longtemps et vont être suivies de lésions pigmentées cicatricielles. Leur survenue tardive a également été décrite notamment dans les régions palmo-plantaires (111).



Fig.39 : A et B : Stade verruqueux d'IP avec des lésions linéaires hyperkératosiques sur les extrémités (191).



Fig.40 : Lésions de stade 2, hyperkératosiques et verruqueuses sur le membre inférieur d'un nourrisson (92).



Fig.41 : Stade 2 verruqueux d'IP chez un nourrisson (202).



Fig.42 : Lésions pigmentées et verruco-lichénoïdes du stade 2 d'IP sur la main d'une fille de 3 ans (198).



Fig.43 : A) Stade 1 d'IP avec des lésions vésiculeuses typiques inflammatoires. B) Stade suivant avec aspect crouteux et verruqueux des lésions (191).

c – stade 3 : stade pigmentaire :

C'est le stade le plus spécifique. Il est observé dans plus de 90% des cas. Il apparaît entre la 12^{ème} et la 26^{ème} semaine, parfois après l'âge de 2-3 ans mais peut-être présent dès la naissance. Il peut être découvert sans notion antérieure des deux premiers stades qui ont pu : soit passer inaperçus, soit s'être déroulés in utéro (figure 44→48).

-*Aspect* : hyperpigmentation maculeuse, de couleur variant du brun au gris-ardoisé, de disposition et de distribution très particulières, plus évidentes que les lésions précédentes, et plus visible en lumière de Wood, évoquant d'emblée le diagnostic par les différents aspects cliniques décrits de façon imagée dans la littérature dermatologique : « tourbillons, toile d'araignée, jet d'eau, feu d'artifice, arborisation », (d'où la dénomination de dermatose pigmentaire en éclaboussure), ou au contraire le long de l'axe des membres selon les lignes de Blaschko (112, 113).

-*Nombre* : très variable.

-*Topographie* : Les lésions concernent essentiellement le tronc et les membres, le tronc seul dans 27% des cas (3).

Les mamelons, les aisselles et l'aîne sont fréquemment touchés par l'hyperpigmentation (5). De façon intéressante, les zones hyperpigmentées ne correspondent généralement pas aux endroits précédemment impliqués par le stade érythémato-vésiculeux et ne représentent donc pas, a priori une pigmentation post-inflammatoire (2).

-*Evolution* : Une des caractéristiques essentielles des lésions hyperpigmentées est leur régression progressive voire leur disparition complète après la puberté laissant des cicatrices légèrement atrophiques et dépigmentées, Il n'est toutefois pas rare d'observer à l'âge adulte cette hyperpigmentation au niveau des mamelons, des plis axillaires et inguinaux en particulier (114). Elles permettent le diagnostic tardif de formes frustres de l'enfant, le dépistage des formes familiales et par conséquent guident le conseil génétique.



Fig.44 : Stade 3 d'IP : aspect pigmentaire des lésions en « jet d'eau » au niveau du dos de disposition blaschkolinéaire chez un nourrisson (198).



Fig.45 : Stade 3 d'IP : hyperpigmentation grise-ardoisée en « jet d'eau » affectant le tronc (191).



Fig.46 : Stade 3 d'IP : hyperpigmentation typique de disposition blaschkolinéaire au niveau du tronc et des quatre membres chez un nourrisson (203).



Fig.47 : Nourrisson de sexe féminin présentant stade 3 d'IP avec hyperpigmentation typique ayant présenté le stade vésiculeux in utéro (203).



Fig.48 : Hyperpigmentation en « éclaboussure » chez une fillette de 4 ans (203).

d – stade 4 : stade atrophique :

Après la résolution du stade vésiculo-bulleux, du stade verruqueux et souvent avant la disparition des lésions hyperpigmentées, apparaissent les lésions du stade 4. C'est le stade le plus difficile à mettre en évidence. Il est dit « involutif ». Ce stade s'observe à l'adolescence et à l'âge adulte mais peut également exister dès les premiers mois de vie coexistant avec les stades précédents (figure 49, 50).

Il correspond à des lésions maculeuses achromiques, atrophiques dépigmentées, alopeciques, souvent linéaires le long des membres. Elles sont essentiellement retrouvées à la face postérieure des membres inférieurs chez les femmes adultes (114), rares voire exceptionnelles sur le tronc.

Le terme d'hypopigmentation correspond au contraste de la pâleur de ces lésions par rapport à la peau normale, cette pâleur résultant d'une diminution des follicules pileux et de la vascularisation à ce niveau (114). Ces modifications semblent être permanentes. L'éclairage latéral pourrait être utilisé pour une meilleure visualisation des lésions atrophiques, alors que la lampe de Wood pourrait aider au diagnostic des lésions hypopigmentées linéaires (2).



Fig.49: Stade 4 d'IP : lésions atrophiques typiques hypovasculaires (191).



Fig.50 : Stade 4 d'IP : lésions atrophiques, hypopigmentées, alopéciques (204).

2 – Lésions cutanées atypiques :

Elles sont très fréquentes, pouvant être localisées, généralisées, unilatérales ou bilatérales. Ces atypies peuvent exister à tous les stades précités :

a – au stade vésiculo-bulleux :

-*Aspect* : bulle isolée ou au contraire tableau extensif. Parfois, des lésions urticariennes, exceptionnellement un rash morbiliforme peuvent être le premier signe (3, 112,115, 116).

-*Topographie* : les lésions siègent au niveau de la face, la plante du pied, la paume de la main, la muqueuse conjonctivale et les paupières inférieures (117).

-*Evolution* : les lésions peuvent persister pendant des années avec des poussées fébriles ou bien, peuvent apparaître à l'âge adulte des poussées évolutives sans facteur déclenchant ou encore, l'absence de lésions dépigmentées à distance, peut signifier un stade inflammatoire non suivi de pigmentation (118).

b – au stade pigmentaire :

-*Aspect* : pigmenté dès la naissance.

-*Evolution* : peut se faire soit vers une disparition totale de la pigmentation à l'âge adulte, soit vers une éruption pseudo-eczémateuse chez l'adulte très prurigineuse évolutive cliniquement et histologiquement après un intervalle libre de plusieurs années(119).

Des télangiectasies multiples, en traînées ou en tâches sont parfois présentes.

c – stade dépigmenté voire achromique :

Les lésions dépigmentées posent un problème diagnostique avec l'Incontinentia Pigmenti Achromians (IPA) qui reproduit en négatif les mêmes lésions que l'IP du syndrome de Bloch-Sulzberger.

L'IPA type Ito est une dyschromie dont les tâches dépigmentées ne sont pas précédées de signes inflammatoires, ou bien il peut s'agir d'une IP secondairement achromiante (120, 121).

3 – Atteinte des phanères :

a – atteinte du cuir chevelu :

Le cuir chevelu est fréquemment le siège de l'éruption vésiculeuse, mais c'est surtout l'alopecie qui est caractéristique (3). Le cas princeps de Bloch (1925) comportait une plaque d'alopecie avec atrophie de la région pariétale (14). En 1954, Franceschetti et Jadassohn constatent une alopecie en plaque, rappelant la pseudopelade dans 24.5% des cas. En moyenne, l'atteinte du cuir chevelu est décrite dans 30 à 40% des cas (5, 3).

Elle se présente sous la forme d'une **alopecie** en plaque cicatricielle du vertex, de disposition linéaire. Les régions pariétales sont moins fréquemment touchées. L'alopecie semble apparaitre tardivement dans la majorité des cas et est probablement la conséquence d'un stade 1 ou 2 passé inaperçu (figure 51,52).

Il peut s'agir, plus rarement d'une anomalie de la texture du cheveu, « **Naevus à cheveux laineux** » qui se présente sous forme de plusieurs plaques de cheveux au sein d'un cuir chevelu normal dont la plantation, la couleur, la densité et la texture sont différentes. De façon non exceptionnelle, **une agénésie des cils et des sourcils** a été décrite.



Fig.51 : Alopécie et aspect de cheveux laineux chez une enfant de 3 ans (92).



Fig.52 : Alopécie en vertex du cuir chevelu chez une fille (196).

b – atteinte des ongles :

Sa prévalence est difficile à estimer mais pourrait atteindre plus de 50% des cas si un examen minutieux est réalisé (108, 114, 122).

Les anomalies sont parfois très discrètes. Ainsi, Carney et al observent une atteinte unguéale dans 7% des cas (3), Landy et al dans 40% des cas (5), Phan et al dans 28% des cas (108) et Hadj-Rabia et al chez 92% des cas d'IP adultes (114). Les remaniements sont plus fréquents aux ongles des mains. On peut observer une onychodystrophie ou une onycholyse s'accompagnant d'une lyse osseuse des phalanges sous-jacentes. Les anomalies observées sont essentiellement dystrophiques : ongles minces, friables, plats ou koïlonychiques, parcourus de stries longitudinales, encoches distales témoignant d'une fragilité de l'extrémité distale. Ces anomalies peuvent apparaître dès la petite enfance (123, 124).

Parfois, il existe aussi une hyperkératose unguéale ou sous-unguéale mimant des verrues vulgaires. Il s'agit de tumeurs hyperkératosiques sous-unguéales très douloureuses pouvant entraîner des altérations importantes de l'ongle dont l'histologie est comparable à celle du stade II verruqueux de l'atteinte cutanée (123, 125). Elles semblent apparaître plus tardivement (126), généralement entre la puberté et la troisième décennie. Ces tumeurs atteindraient préférentiellement les 3 premiers doigts de la main, chez des patients de 2 à 45 ans, apparaissant en moyenne 20 ans après la résolution des lésions cutanées (123). Ces tumeurs peuvent régresser spontanément avec quelques récurrences. Lorsqu'elles continuent de croître, elles entraînent généralement une dystrophie de l'ongle mais surtout une destruction de l'os sous-jacent (figure 53).

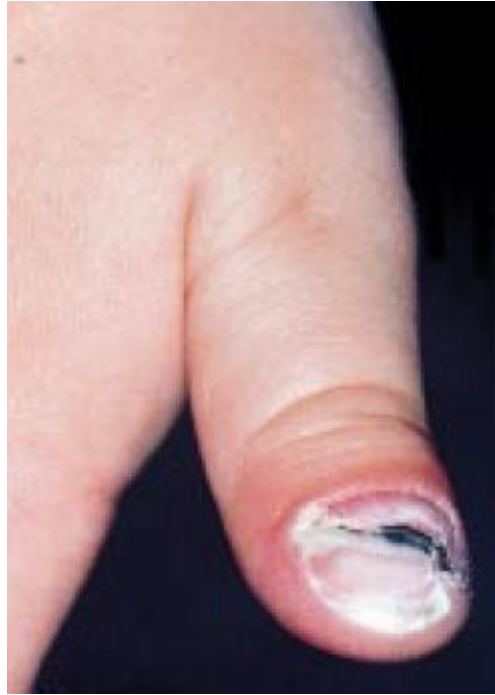


Fig.53 : atteinte unguéale chez une enfant de 3 ans atteinte d'IP (92).

B - Les manifestations extra-cutanées :

Présentes dans 50 à 80% des cas, elles concernent d'autres tissus d'origine ectodermique, et font la gravité de la maladie. Elles s'observent en général au cours des 20 premiers mois (3).

1 – Atteinte dentaire :

Les anomalies dentaires sont les plus fréquentes manifestations extra-cutanées de l'IP (5). Elles sont présentes dans plus de 60% des cas dont le diagnostic est d'une importance considérable (3, 24, 108), car ces lésions persistent toute la vie, contrairement aux lésions cutanées.

Ces anomalies concernent à la fois le nombre et la forme des dents. Les deux dentitions, temporaires et définitives peuvent être affectées (figure 54, 55).

L'anomalie la plus fréquente est **l'anodontie partielle ou totale** (47% des cas) prédominant sur les incisives latérales supérieures et les prémolaires (127, 128). On retrouve fréquemment des anomalies de formes et notamment **des dents coniques** (30% des cas) (108).

Il est également décrit **un retard de la première dentition** (18% des cas), **malpositions antérieures, dents surnuméraires, un palais ogival** (129, 130).

Il semblerait que la qualité de l'email soit altérée entraînant une susceptibilité aux caries (131).

L'atteinte la plus commune inclut : l'absence de dentition ou anodontie, les dents de petite taille ou microdontie, en forme de pince ou conique.



Fig.54 : Anomalies dentaires chez une adolescente de 14 ans atteinte d'Incontinentia Pigmenti (92).



Fig.55 : Adolescent de 14 ans atteint d'IP présentant des dents surnuméraires et anormalement espacés (12).

2 – Atteinte oculaire :

Elle est classique et faisait partie de l'observation de Bloch qui notait un pseudogliome rétinien chez sa patiente (14).

L'atteinte oculaire est précoce, le plus souvent dans la 1^{ère} année de vie et comme l'atteinte neurologique, est responsable de la sévérité potentielle de l'IP (132). Elle concernerait 35% des patients. Près de 20% des patients présenteraient des anomalies graves ou menaçant la vision, en excluant la myopie et le strabisme, fréquents dans la population générale. Il s'agit généralement d'atteintes unilatérales ou très asymétriques (132).

Les manifestations oculaires sont réparties en :

- Lésions non rétiniennes (figure 56): strabisme, dépigmentation conjonctivale, cataracte, nystagmus, microphthalmie, opacités cornéennes, atrophie du nerf optique. Leur étiopathogénie demeure encore floue. L'atrophie du nerf optique (4% des cas) uni ou bilatérale serait associée à la survenue de troubles neurologiques graves (132, 133).



Fig.56 : Cataracte de l'œil droit chez une fille de 4 ans atteinte d'IP (133).

Lésions rétiniennes : vascularite rétinienne et hyperplasie de l'épithélium pigmentaire, qui sont caractéristiques de l'atteinte ophtalmologique de l'IP. L'élément principal de l'atteinte oculaire étant l'existence de zones avasculaires périphériques, évoquant la rétinopathie des prématurés ou une vitréo-rétinopathie exsudative familiale, se compliquant volontiers d'une néo vascularisation (1, 134).

La vascularite rétinienne est l'atteinte la plus grave et peut aboutir à la cécité complète, heureusement rare. Une occlusion des artères rétinienne et périphérique est à l'origine de l'ischémie. C'est en réponse à cette ischémie que l'on observe une prolifération vasculaire, ou néo vascularisation, responsable d'hémorragies d'évolution fibrosante ou de décollements de rétine (3% des cas) parfois complets (134). Ces anomalies vasculaires peuvent concerner la macula et la fovéa. Généralement, ce processus vasculaire régresse progressivement mais dans 10% des cas, il continue à évoluer. Les premiers signes de vasculopathie rétinienne sont d'apparition généralement très précoce dans la 1^{ère} année de vie et c'est donc tôt, dès que le diagnostic d'IP est posé que le nouveau-né doit être confié à un ophtalmologue

spécialisé. L'angiographie à la fluorescéine permet de poser le diagnostic et de déterminer la localisation de l'ischémie rétinienne (135). En raison de la principale complication qu'est la néo vascularisation, c'est la photo coagulation au LASER argon (136) qui constitue le traitement spécifique. Cette vasculopathie apparaît rarement après l'âge de 1 an, mais quand cela est le cas, elle peut être présente et évoluer toute la vie (137, 138). Le pronostic d'un enfant sans atteinte ophtalmologique au-delà de sa 1^{ère} année de vie est considéré comme bon. Une cécité d'un ou des deux yeux est rapportée dans environ 8% des cas ; par atrophie du nerf optique dans 5% des cas ou par vasculopathie rétinienne (132, 133, 137, 138, 139).

Il semblerait que les lésions ischémiques rétiniennes visibles à l'examen ophtalmologique et à l'angiographie soient corrélées à la gravité de l'atteinte cérébrale. Ceci conduit à penser que les mécanismes physiopathologiques lésionnels oculaires et cérébraux sont semblables, par des mécanismes vaso-occlusifs et ischémiques touchant les petits vaisseaux (138).

3 – Atteinte neurologique :

Une atteinte du système nerveux central existe dans environ 30% des cas. Elle survient en général au cours des premières années de vie (5, 7, 8). Cependant quand elles existent, ces anomalies font avec l'atteinte oculaire toute la gravité de cette affection.

Les anomalies les plus fréquemment retrouvées sont les troubles convulsifs sous la forme de crises partielles ou de spasmes. Les crises comitiales peuvent apparaître soit concomitamment à l'éruption cutanée, soit de manière différée au cours du processus de cicatrisation des lésions inflammatoires. Un état de mal convulsif peut être responsable d'une encéphalopathie avec des lésions importantes du parenchyme cérébral qui mettent en jeu le pronostic vital. L'intensité et la précocité des crises convulsives sont de mauvais pronostic (140, 141).

Par ailleurs, le spectre du tableau neurologique de l'IP est vaste, de nombreuses pathologies sont décrites : microcéphalie, atrophie corticale, hydrocéphalie, surdité congénitale, retard moteur, spina bifida, ataxie c erebelleuse, encéphalopathie d eg enerative, encéphalite, encéphalomyélite aigue disséminée, infarctus c erebraux, anomalies de la substance blanche (142, 143, 144, 145).

Les mécanismes physiopathologiques de l'atteinte neurologique ne sont pas clairement compris. Ils peuvent correspondre à des anomalies de d evveloppement mais également à des phénomènes inflammatoires et/ou vasculaires (146). Une des principales caractéristiques en IRM est la présence de lésions ischémiques avec le plus souvent une vascularisation normale au niveau des gros vaisseaux. Les autres anomalies sont l'hypoplasie du corps calleux (147), l'atrophie corticale et c erebelleuse (148).

4 – Autres manifestations :

La microcéphalie est classique, les anomalies ostéo-articulaires sont rares : spina bifida, hémivertèbres, luxation congénitale de la hanche, côte supplémentaire, fente palatine, pieds bots, hémi-atrophie faciale, et syndactylies (5, 107).

D'autres atteintes sont répertoriées dans la littérature (116) : hernie ombilicale, cardiopathie congénitale, dystrophie auriculaire, kyste de l'ouraue, livedo reticularis, hypoplasie d'un sein, mamelons surnuméraires. Elles sont très rares, et sont peu susceptibles de faire partie du syndrome.

Enfin, ont été signal es des troubles hématologiques, une prédisposition aux affections malignes dans la petite enfance (rétinoblastome, néphroblastome, leucémie my elocytaire, rhabdomyosarcome paratesticulaire), et des déficits immunitaires, avec une susceptibilité aux infections (149).



VII - Etude paraclinique



A - Etude biologique :

Seule la Numération formule sanguine présente un intérêt. Une des caractéristiques biologiques de l'IP est la présence d'une éosinophilie sanguine et tissulaire, survenant surtout au cours du stade initial érythématobulleux de l'atteinte cutanée et évolue parallèlement aux poussées vésiculo-bulleuses. De ce fait, elle prédomine au cours des deux premiers mois et est maximale vers la troisième semaine et proportionnelle au nombre de lésions.

L'éosinophilie est en effet décrite dans près de 80% des cas d'Incontinentia Pigmenti. Elle peut être supérieure à $1500/\text{mm}^3$, mais elle n'a pas de valeur pronostique (2, 24). Une hyperleucocytose est associée, pouvant atteindre 45.000 éléments/ mm^3 , pourtant Il n'existe pas de syndrome inflammatoire ou de syndrome infectieux en dehors de toute surinfection.

Aussi, le frottis du contenu d'une vésicule est de réalisation simple, et permet de mettre en évidence un « fourmillement » de polynucléaires éosinophiles.

Visualisée en microscopie optique, l'éosinophilie cutanée est présente dans le liquide des bulles. On évoque le rôle des leucotriènes B₄ dans l'accumulation des éosinophiles dans l'épiderme durant la première phase (150).

La protéine basique de granule (« EGMBP»), qui constitue le cœur du granule éosinophilique, aurait une activité cytotoxique et serait aussi présente dans d'autres affections dermatologiques tels que la dermatite atopique, l'urticaire chronique, le syndrome de Wells, la pemphigoïde bulleuse et la pemphigoïde gestationis (151).

Certains auteurs ont démontré l'existence d'un facteur chimiotactique des éosinophiles dans la sérosité vésiculo-bulleuse des patients porteurs d'une IP (110, 150, 151).

Selon Wolf Jurgensen, l'éosinophilie serait secondaire à la libération de substances à activité éosinotactique, dont l'histamine par les mastocytes au niveau des foyers inflammatoires (151, 152)

B - Bilan immunologique :

Comme l'atteste le déficit du chimiotactisme, un déficit immunitaire portant sur les fonctions du polynucléaire est noté dans quelques observations de la littérature. Il existe en outre un défaut de la stimulation lymphocytaire par la phytohématagglutinine. Le taux des IgE sériques serait normal ou élevé.

L'amélioration progressive des manifestations inflammatoires avec le temps a été mise sur le compte de facteurs immunitaires. Il existe un dysfonctionnement évident concernant, à la fois, neutrophiles et lymphocytes, ainsi qu'une altération de la réactivité immunologique chez quelques patientes (153, 154, 155, 156).

C - Etude anatomopathologique :

L'histopathologie confirme le diagnostic et varie selon le stade de la maladie.

En effet, l'aspect histopathologique des lésions de chacun des 4 stades est caractéristique et la biopsie cutanée peut donc être très utile au diagnostic d'IP (157).

1- Au stade 1 (vésiculo-bulleux) :

On observe constamment une spongiose à éosinophiles, souvent accompagnée de vésicules spongiotiques intra-épidermiques remplies d'éosinophiles, sans nécrose ni acantholyse. Le derme superficiel est très inflammatoire, comportant également de nombreux éosinophiles mêlés à des lymphocytes. Surtout, la spongiose à éosinophiles est accompagnée de cellules apoptotiques dans l'épiderme, souvent nombreuses à ce stade, mais parfois rares. Ce signe est considéré comme pathognomonique. Il faut donc systématiquement chercher ces cellules, car seule leur présence permet de distinguer cette image des autres causes de spongiose à éosinophiles du nouveau-né que sont les

maladies bulleuses auto-immunes de transmission materno-fœtale (pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde gestationis), l'érythème toxique du nouveau-né, l'acropustulose infantile et la pustulose à éosinophile néonatale (25) (figure 57, 58).

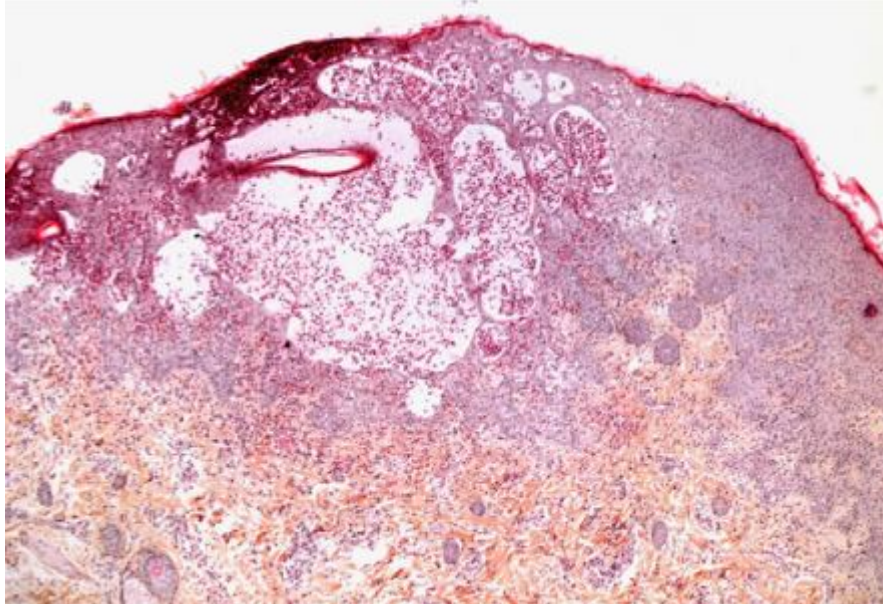


Fig.57 : Incontinentia Pigmenti stade 1 : spongiose à éosinophiles massive accompagnée de vésicules spongiotiques intra-épidermiques. Infiltrat riche en éosinophiles dans le derme superficiel (25).

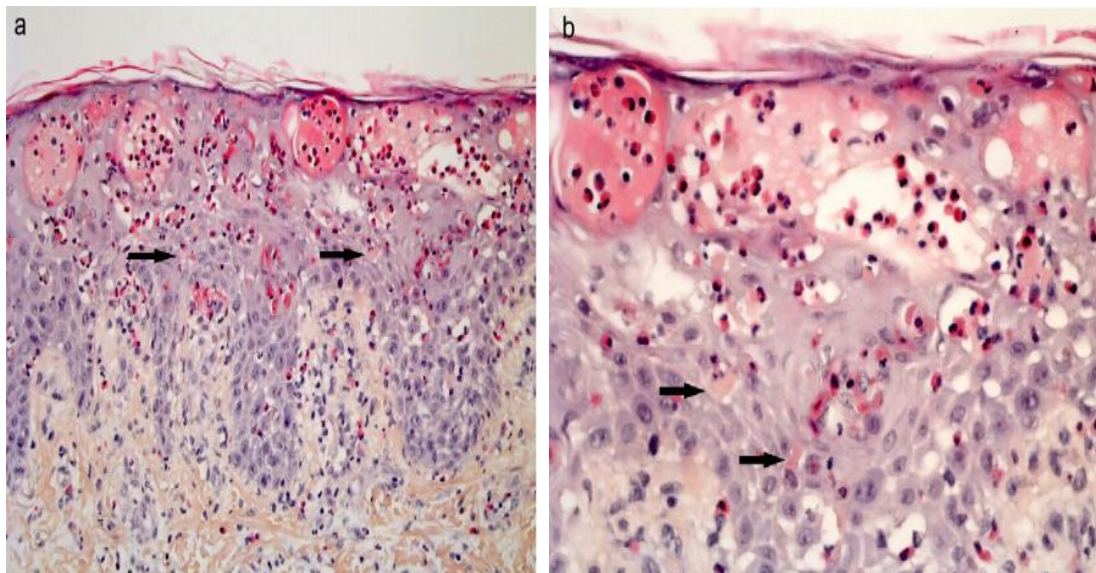


Fig.58 : a , b : IP stade 1 : spongiose à éosinophiles accompagnée de nombreuses cellules apoptotiques (flèches) dispersées sur toute la hauteur du derme (25).

2- Au stade 2 (verruqueux) :

L'épiderme est épaissi, verruqueux, comportant une hyperkératose avec allongement des papilles dermiques, une acanthose et une papillomatose avec tendance à la dyskératose. Les cellules apoptotiques (cellules sphériques hyalinisées) sont en général nombreuses à ce stade et sont souvent regroupées en amas dans la couche épineuse ou la couche granuleuse, donnant parfois un aspect tourbillonnant dans la couche cornée.

A ce stade, l'inflammation du derme est beaucoup plus faible, souvent réduite à un discret infiltrat lymphocytaire périvasculaire alors que les éosinophiles ont en général disparu. L'incontinence pigmentaire est, en revanche, nette. Elle est responsable du nom donné à cette maladie (25) (figure 59).

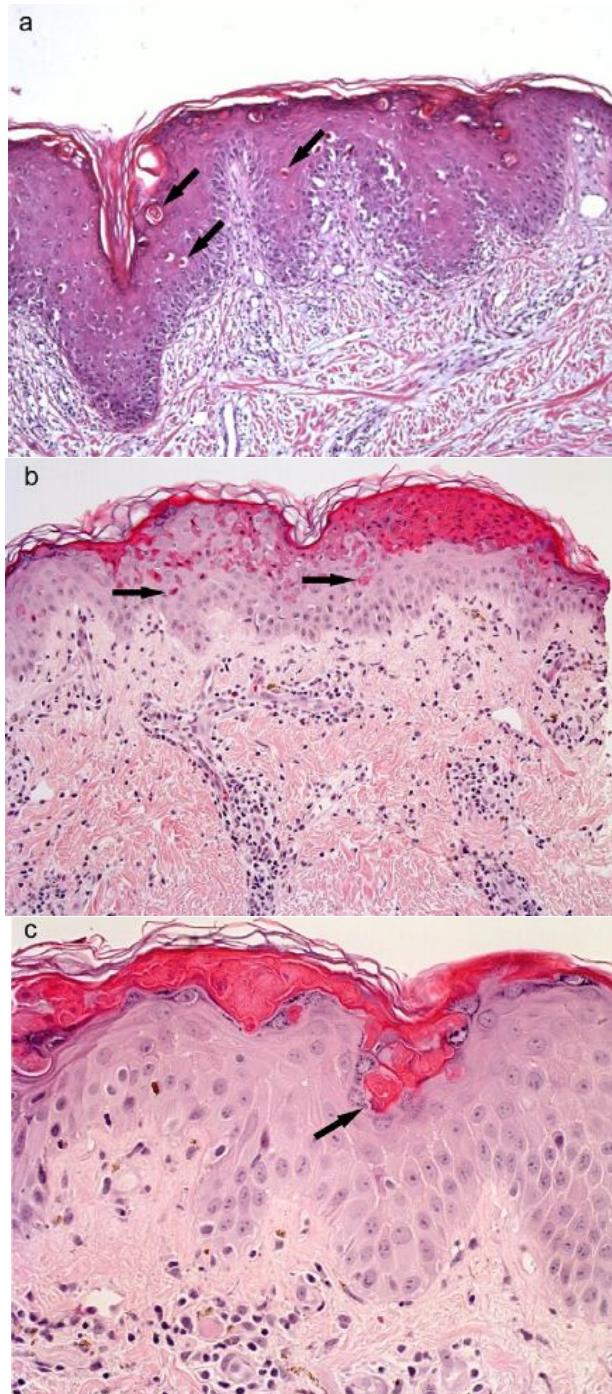


Fig.59 : a : IP stade 2 : hyperplasie papillomateuse de l'épiderme. Présence de très nombreuses cellules apoptotiques (flèches) dispersées sur toute la hauteur de l'épiderme. Inflammation discrète du derme superficiel. Pas d'éosinophiles. b : IP stade 2 : les cellules apoptotiques (flèches) prédominent ici dans la couche cornée et la couche granuleuse. On observe une incontinence pigmentaire dans le derme papillaire et de rares éosinophiles. c : IP stade 2 : nombreuses cellules apoptotiques (flèches) groupées en amas et adoptant un aspect tourbillonnant (25).

3- Au stade 3 (hyperpigmenté) :

Il est caractérisé par une incontinence pigmentaire, encore présente et souvent marquée, associée à de nombreux mélanophages dans le derme superficiel. L'épiderme n'est plus papillomateux. Il comporte généralement quelques cellules apoptotiques dispersées dans la couche épineuse et qu'il faut chercher soigneusement sur des coupes sériées, car seules ces cellules permettent de rapporter l'incontinence pigmentaire à une IP. Une discrète inflammation lymphocytaire superficielle peut être présente dans le derme (25) (figure 60).

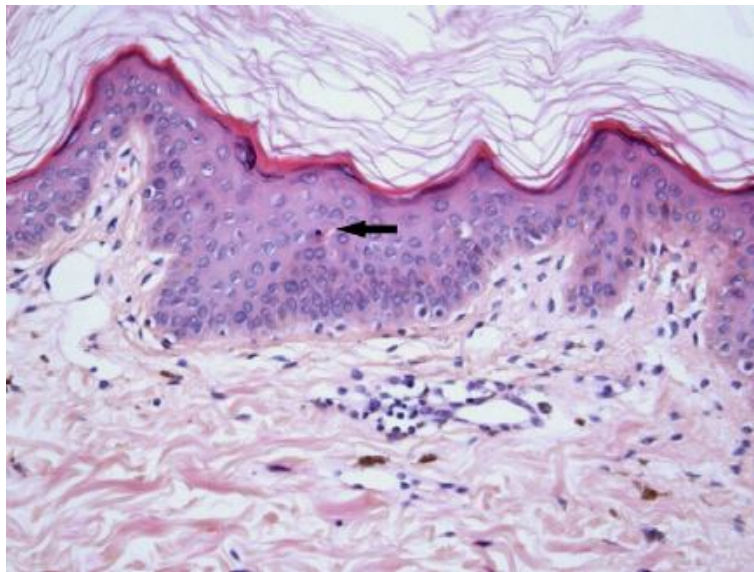


Fig.60 : IP stade 3 : Epiderme d'épaisseur normale. Présence de quelques cellules apoptotiques dans le corps muqueux. Le derme est très discrètement inflammatoire et renferme de gros dépôts de pigment (25).

4- Au stade 4 (hypopigmentation linéaire avec atrophie) : (figure 61)

La biopsie montre un épiderme d'épaisseur normale ou discrètement diminuée, hypopigmenté. Cette hypopigmentation est secondaire à une diminution du nombre des mélanocytes au niveau de la couche basale ce qui peut être démontré en utilisant l'anticorps HMB-45. Le derme paraît densifié, œdémateux et homogénéisé. Il est

surtout particulier par l'absence de follicules pileux souvent associée à une absence de glandes sudorales. Il n'y a pas d'incontinence pigmentaire, ni d'inflammation. A ce stade, on peut encore observer de rares cellules apoptotiques dispersées dans la couche épineuse. Elles doivent être recherchées avec soin. Leur présence, ainsi que l'aspect très particulier du derme peut permettre de porter le diagnostic d'IP au stade 4 et d'éliminer d'autres causes d'hyperpigmentation telles que l'hypomélanose de Ito, les lésions hypopigmentées de la sclérose tubéreuse de Bourneville (taches en feuilles de sorbier), le piebaldisme ou le syndrome de Waardenburg, le vitiligo, le lichen striatus achromians et autres pigmentations post-inflammatoires (25).

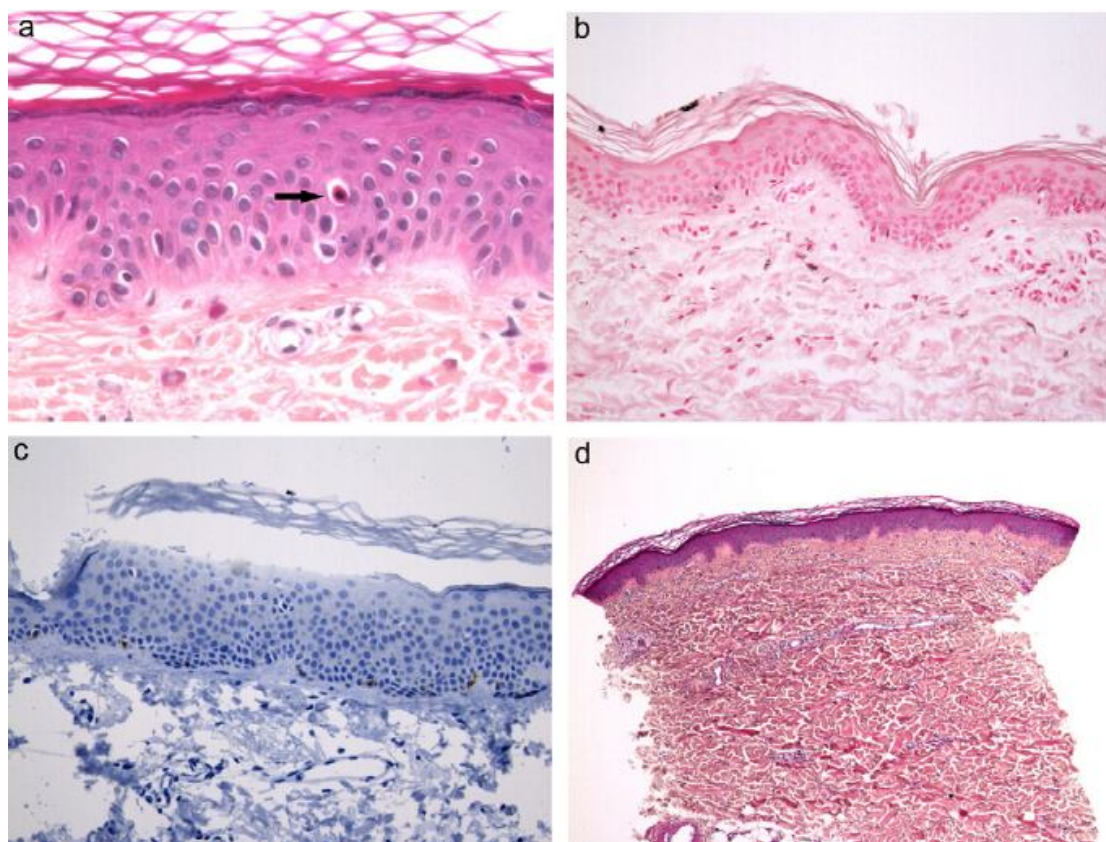


Fig.61 : a : IP stade 4 : épiderme d'épaisseur normale, pâle et renferme de rares cellules apoptotiques dans le corps muqueux (flèches) ; b : IP stade 4 : hypopigmentation franche de l'épiderme (coloration de Fontana) ; c : IP stade 4 : Immunohistochimie avec anticorps HMB-45. Très rares mélanocytes au niveau de la basale ; d : IP stade 4 : derme dense totalement dénué d'annexes pilo-sébacées ou sudorales x 25 (25).

- Cas particulier du kérato-acanthome sous-unguéal : (figure 62)

Cliniquement, ils ne se distinguent pas des kérato-acanthomes sous-unguéraux sporadiques. Ils ont été rapportés plusieurs fois chez des patientes atteintes d'IP.

Histologiquement, ils sont caractérisés par la présence de nombreux foyers de cellules apoptotiques (25, 124, 157).

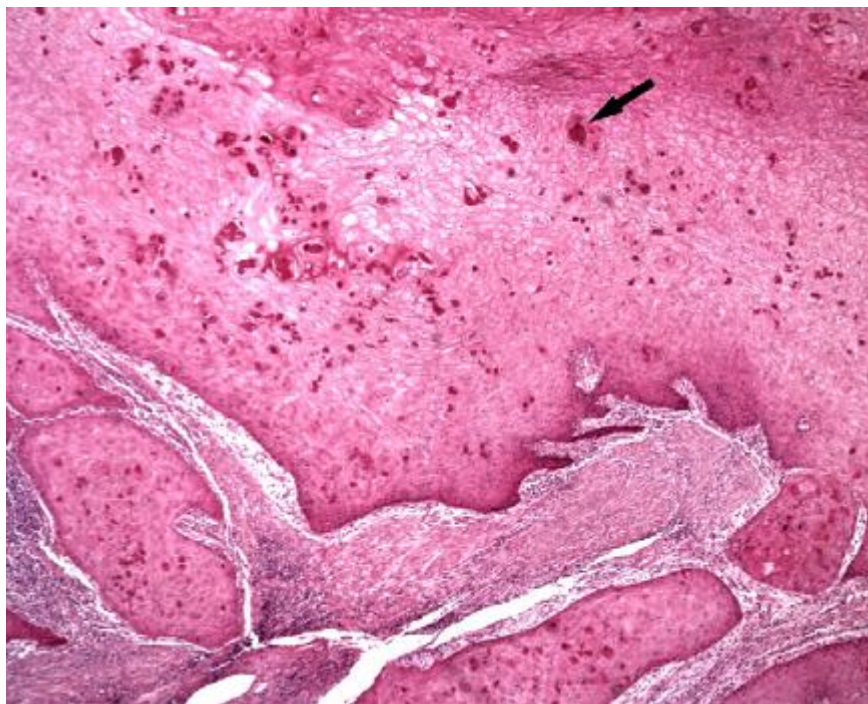


Fig.62 : Kérato-acanthome sous-unguéal : hyperplasie épithéliale. Grandes cellules claires régulières. Très nombreuses cellules apoptotiques (25).

D - Etude génétique :

L'IP est une maladie dominante liée à l'X due à une mutation du gène NEMO localisé en Xq28. Le phénotype des patients atteints d'IP est l'expression d'un mosaïcisme fonctionnel dû à l'inactivation du chromosome X. Les femmes atteintes ont un profil biaisé de l'inactivation de l'X. Dans les formes atypiques, la biologie moléculaire permet un diagnostic de certitude lorsqu'elle met en évidence le

réarrangement génique prévalent. Chez une fille au phénotype évocateur d'IP chez laquelle ce réarrangement n'est pas détecté, l'indication d'un séquençage de NEMO, à la recherche d'un micro-réarrangement intra-génique, est habituellement subordonnée à la mise en évidence d'un biais complet d'inactivation de l'X dans les leucocytes ou les fibroblastes. Il existe encore de rares cas d'IP typique de fille avec biais complet d'inactivation de l'X sans qu'une mutation du gène NEMO puisse être identifiée.

1- La recherche du biais d'inactivation du chromosome X :

Chez les sujets atteints fournit une aide précieuse au diagnostic. Celle-ci se fait sur prélèvement sanguin et associée à l'obtention du consentement éclairé du patient. C'est le *Test d'inactivation de l'X* au locus « récepteur aux androgènes » ou « FMR1 ». En cas de biais, on réalise la détermination de l'origine parentale de l'allèle « inactif » (porteur de la mutation NEMO) par comparaison des allèles portés par le cas index et ses parents.

L'analyse profil d'inactivation du de l'X montre presque constamment un BIAIS COMPLET d'INACTIVATION DE l'X (dans les leucocytes circulants par exemple) après quelques mois de vie dans la forme typique de la maladie.

Il faut cependant garder à l'esprit que le biais d'inactivation de l'X peut faire défaut :

- Lorsque le test est pratiqué sur un échantillon prélevé dans les premiers mois de vie.
- Dans certaines situations rares de type mosaïcisme somatique.

Ainsi, l'absence de biais d'inactivation de l'X ne doit pas conduire à récuser systématiquement le diagnostic d'IP, particulièrement lorsque le phénotype clinique est fortement évocateur. Dans de telles situations, c'est la confrontation des données cliniques recueillies par un spécialiste des maladies dermatologiques et des données

biologiques fournies par un biologiste moléculaire ayant l'expérience de l'analyse du gène NEMO qui peut conduire à une analyse extensive du gène NEMO.

2- La recherche de la mutation prévalente : (délétions des exons 4 à 10)

Elle est également réalisée sur prélèvement sanguin. Elle est réalisée par *amplification PCR multiplexe* (ciblant indifféremment les délétions du gène NEMO et du pseudogène)

- Dans la mesure où les bornes de la délétion « prévalente » sont identiques chez tous les patients délétés, une PCR amplifiant le «fragment de jonction» est disponible. En l'absence de délétion NEMO ou Δ NEMO (pseudogène), cette réaction ne donne aucun produit d'amplification.
- De ce fait, on y associe une PCR d'une région voisine de celle de la délétion, présente chez tous les individus quel que soit leur statut «délété» ou « non délété» servant de réaction témoin d'amplification.

D'autres amplifications spécifiques peuvent être réalisées :

- Amplification du gène avec une amorce d'amont spécifique de NEMO
- Amplification du pseudo gène avec une amorce d'aval spécifique de Δ NEMO.

3- La recherche de micro-réarrangements intra-géniques :

Peut être réalisée lorsqu'un biais complet d'inactivation du chromosome X a été mis en évidence et que la délétion des exons 4 à 10 n'a pas été trouvée :

o Séquençage du gène NEMO :

- Cette analyse ne peut habituellement pas être réalisée sur ADNc du fait de la sélection négative qui s'exerce précocement après la naissance vis-à-vis des cellules exprimant l'X muté. Il faut donc analyser l'ADN génomique.

- Dans la mesure où il existe une homologie complète de séquence entre les exons 3 à 10 de NEMO et de Δ NEMO, il est nécessaire de procéder à une première étape d'amplification PCR qui a pour but de sélectionner uniquement le gène NEMO. Cette réaction de « PCR longs fragments » utilise une amorce d'amont hybridant une région de l'intron 2 présente uniquement dans NEMO.

- Le produit d'amplification unique est déposé sur gel d'agarose, la bande est découpée, éluée puis utilisée comme matrice afin d'amplifier individuellement chacun des exons 3 à 10 (avec les jonctions exon-intron). Chaque produit d'amplification est ensuite séquencé. (158).

4- Diagnostic prénatal : (158)

Le diagnostic prénatal se réalise après discussion avec les parents concernant le risque de transmission et la décision de débiter qui sera nécessairement très encadrée, notamment en ce qui concerne sa date de début. Ce diagnostic doit être aussi précoce que possible et réalisé par un centre agréé, et sera au mieux obtenu grâce au diagnostic moléculaire. Celui-ci sera facile tant que le gène en cause est connu, et que la mutation a été bien identifiée au préalable dans la famille en cause.

L'analyse moléculaire est possible dès la 10^{ème} semaine de grossesse par prélèvement de villosités chorales. Si cette analyse est impossible, d'autres moyens existent (amniocentèse, échographie, biopsie de peau fœtale avec étude en microscope électronique), mais ne peuvent en général être utilisés que plus tardivement en dehors des délais légaux de l'interruption volontaire de grossesse.

Dans l'IP, l'éventualité, bien que relativement rare, d'un retard mental (10 %) peut rendre recevable une demande de diagnostic prénatal chez une femme enceinte atteinte d'IP et porteuse de la délétion NEMO prévalente.

Il est de bonne pratique de proposer dans un premier temps une détermination du sexe fœtal à partir de l'ADN fœtal isolé du sang maternel. En effet, il est logique de restreindre l'indication d'un prélèvement de villosité chorale ou d'une amniocentèse aux fœtus de sexe féminin, dans la mesure où une grossesse de garçon, lorsque celui-ci a hérité de la mutation maternelle, aboutit inéluctablement à une interruption spontanée de grossesse, en règle avant 20 SA.

Dans le cas d'une femme conductrice d'un micro-réarrangement NEMO, la stratégie est fonction du phénotype observé chez le ou les cas index. Si le cas index est

- une fille porteuse d'un phénotype IP typique, la stratégie est identique à celle mise en œuvre dans le cas où femme enceinte atteinte d'IP est porteuse de la délétion NEMO prévalente.
- un garçon porteur du phénotype « *dysplasie ectodermique anhydrotique-déficit immunitaire- ± ostéopétrose – lymphoedème* », il est légitime de proposer dans un premier temps une détermination du sexe fœtal à partir de l'ADN fœtal isolé du sang maternel. En effet, il est logique de restreindre l'indication d'un prélèvement de villosité chorale ou d'une amniocentèse aux fœtus de sexe masculin dans la mesure où une grossesse de fille, lorsque celle-ci a hérité de la mutation maternelle, est habituellement sans traduction phénotypique chez l'enfant.



*VIII - Critères
diagnostiques de l'IP*



Le diagnostic positif de l'IP repose sur des critères cliniques précis. Ces critères ont été proposés par Landy et Donnai en 1993 (5) afin de limiter la confusion avec les autres maladies pouvant s'accompagner d'une hyperpigmentation blaslko-linéaire (tableau 1).

En l'absence de cas familiaux, la présence d'un seul critère majeur est suffisante pour porter le diagnostic : éruption néonatale typique, hyperpigmentation caractéristique et/ou alopecie atrophique linéaire (107).

Les critères mineurs ne font que conforter le diagnostic : atteinte dentaire, atteinte rétinienne, alopecie et/ou cheveux laineux.

En revanche, si le patient a un parent de sexe féminin du premier degré reconnu atteint, la présence d'un critère mineur suffit pour porter le diagnostic d'IP (107).

Une étude suggère que l'existence en période néonatale, à l'histologie d'une spongiose à polynucléaires éosinophiles avec apoptose kératinocytaire doit être considérée comme un critère majeur de diagnostic (24).

Tableau 1 : Critères diagnostiques d'une IP proposés par Landy et Donnai (1993) (5).

Sans antécédents familiaux	Avec antécédents familiaux du 1 ^{er} degré
CRITERES MAJEURS	CRITERES MAJEURS
<input type="checkbox"/> Eruption néonatale typique (stade 1) <input type="checkbox"/> Eosinophilie <input type="checkbox"/> Hyperpigmentation selon les lignes de Blaslko s'atténuant progressivement à l'adolescence. <input type="checkbox"/> « Alopecie »atrophique linéaire (stade 4)	<input type="checkbox"/> Antécédent de rash évocateur néonatal <input type="checkbox"/> Manifestations cutanées d'IP : - Hyperpigmentation - Atrophie cutanée - Alopecie du vertex - Alopecie linéaire <input type="checkbox"/> Fausses couches de fœtus mâle
CRITERES MINEURS	
- Anomalies dentaires - Alopecie - Cheveux laineux - Rétinopathie	



IX - Diagnostic différentiel



Le syndrome de Bloch-Sulzberger est facilement diagnostiqué dans sa forme typique.

Cependant, la maladie connaît plusieurs formes atypiques rendant le diagnostic difficile, et faisant simuler d'autres maladies d'origine ectodermique ayant en commun un certain nombre de symptômes.

Ainsi, le but de ce chapitre est de pouvoir différencier l'atteinte cutanée de l'IP des autres dermatoses, selon le stade d'évolution.

Sachant que dans les cas difficiles, et en absence d'antécédents familiaux, l'analyse histologique d'une biopsie cutanée s'impose et revêt tout son intérêt.

A - Au stade vésiculo-bulleux initial :

A la phase initiale, le diagnostic est habituellement facile, du fait de l'absence de signes généraux et du caractère blascko-linéaire de l'éruption vésiculeuse. En cas de doute, il faut avant tout éliminer une cause infectieuse néonatale (159), notamment :

- **La varicelle congénitale.**
- **L'infection virale néonatale à virus Herpes** ; mais, un cas de coexistence d'IP avec une infection néonatale à herpes simplex virus a été décrit chez une enfant, en 1998, à l'université de Boston, aux USA (159).
- **L'impétigo staphylococcique** pouvant être au début vésiculo-bulleux ; mais rapidement on observe un décollement épidermique (figure 64).



Fig.64 : Impétigo staphylococcique au niveau du membre inférieur chez un enfant (205).

➤ **La candidose cutanée congénitale** ; habituellement pustuleuse et de disposition aléatoire, mais avec un tropisme pour les extrémités.

Ces infections peuvent être éliminées par des examens complémentaires : l'immunofluorescence cutanée directe qui permet d'éliminer une cause virale, le frottis d'une vésicule qui montre uniquement des polynucléaires éosinophiles dans l'IP, le dosage de la protéine c réactive (CRP) à la recherche d'un syndrome inflammatoire (107). Aussi, nous différencions :

➤ **L'érythème néonatal toxique** (160) ; typiquement, apparaît 24 à 48h après la naissance. Il n'y a presque jamais d'atteinte palmo-plantaire et, habituellement, les lésions durent environ 5 à 7 jours puis disparaissent spontanément sans pigmentation résiduelle, et aucune complication systématique n'est rapportée (figure 65).



Fig.65 : érythème toxique du nouveau-né.

➤ **L'épidermolyse bulleuse héréditaire** ; qui se révèle souvent avec un intervalle libre, les bulles sont de grande taille et situées dans des zones de frottement, et au niveau des muqueuses, particulièrement la muqueuse buccale et oesophagienne. Ce qui permet de distinguer facilement cette maladie avec l'IP (153).

➤ **Les maladies bulleuses auto-immunes de transmission materno-fœtale** ; exceptionnelles et facilement éliminées par l'anamnèse (107).

➤ **Les autres maladies bulleuses auto-immunes** telles que **la dermatite herpétiforme, le lupus érythémateux systémique bulleux, la dermatose à IgA linéaire, le pemphigus vulgaire néonatal** dont l'analyse histologique est spécifique, **la pemphigoïde bulleuse infantile** qui présente aussi une éosinophilie sanguine et tissulaire, sauf que dans cette maladie, l'éruption reste monomorphe et les bulles sont groupées en bouquets irréguliers, développées au niveau des mains, des pieds, de la face et des organes génitaux. Ces lésions ne sont pas suivies par une pigmentation caractéristique (107).

➤ **La mastocytose et l'histiocytose langerhansienne**; peuvent se présenter sous la forme d'une éruption vésiculo-bulleuse avec conservation de l'état général (figure 66). Dans ces deux cas, la biopsie est informative montrant en cas de mastocytose une collection de cellules glandulaires à l'intérieur du derme (107).



Fig.66 : Eruption cutanée d'histiocytose langerhansienne avec un aspect purpurique sur l'abdomen et un aspect inflammatoire sur les plis (206).

B - Au stade verruqueux :

Constaté isolément, peuvent se discuter les verrues vulgaires, le lichen striatus et surtout les hamartomes épidermiques (2).

➤ **Lichen striatus : (figure 67)**

Dermatose inflammatoire acquise et blaslko-linéaire, elle affecte surtout l'enfant entre 3 et 10 ans (161). C'est une éruption linéaire transitoire ayant comme caractéristiques de suivre les lignes de Blaslko, de guérir spontanément en quelques semaines à 2 ou 3 ans avec possibilité d'hypopigmentation post-inflammatoire. Cliniquement, l'éruption, brutale, est faite de petites papules lichénoïdes, coalescentes. La topographie unilatérale, sa survenue tardive, l'absence de stade vésiculo-bulleux précédant l'éruption et l'analyse histologique retrouvant l'infiltrat lichénoïde spécifique, permettent d'éliminer une IP (162).



Fig.67 : Lichen striatus chez un enfant de 10 ans (207).

➤ **Hamartomes épidermiques** :

- *L'hamartome épidermique verruqueux simple : (figure 68)*

Constaté dès la naissance ou dans la première année, il apparaît rarement à l'âge adulte. C'est la forme anatomo-clinique la plus fréquente. Il n'a pas de caractère héréditaire et se présente sous la forme d'éléments papuleux, verruqueux disposés le plus souvent selon les lignes de Blaschko et s'interrompant nettement sur la ligne médiane. Quand il s'étend aux muqueuses, il prend un aspect blanchâtre papillomateux simulant des condylomes. Certains sont liés à des mutations en mosaïque du gène du récepteur FGFR3. L'absence des stades 1, 3 et 4 retrouvée à l'interrogatoire font éliminer une IP (163).



Fig.68 : Hamartome épidermique verruqueux (208).

- Hamartome épidermique inflammatoire (NEVIL ou HEVIL) :

Il est caractérisé par l'existence de poussées inflammatoires, son aspect érythémato-squameux très marqué, et sa survenue fréquemment retardée. Il s'agit de nappes prurigineuses, érythémato-squameuses, psoriasiformes, verruqueuses, kératosiques, disposées en bandes curvilignes sur le tronc et les membres, ou elles suivent les lignes de Blaschko. Le NEVIL passe souvent inaperçu à la naissance, ne se révélant que plus tard dans l'enfance. L'évolution par poussées inflammatoires intermittentes avec exacerbation du prurit est caractéristique.

L'évolution à long terme se fait vers la stabilisation, sans extension nouvelle, parfois même vers une régression notable de la surface atteinte. Il ne comporte pas d'atteinte extra-cutanée associée, ce qui le différencie de l'atteinte cutanée segmentaire du syndrome CHILD. On ne retrouve pas histologiquement de dyskératose ni d'incontinence pigmentaire (164, 165).

- Hamartome épidermique verruqueux épidermolytique : (figure 69)

Il s'agit d'une forme circonscrite, en mosaïque, de l'érythrodermie ichthyosiforme congénitale de type Brocq. A la naissance et chez le nourrisson, les bandes sont inflammatoires, érythémateuses, parfois bulleuses, puis elles deviennent papuleuses, brunâtres, hyperkératosiques. Elles se disposent en tourbillons ou en bandes systématisées selon les lignes de Blaschko. Ce type d'hamartome épidermique ne s'associe pas à des manifestations extra-cutanées et il s'agit toujours d'atteintes isolées, sporadiques, sans antécédents familiaux, ce qui le différencie de l'IP. Si un doute persiste à la naissance, l'histologie cutanée retrouve une hyperkératose acantho-kératolytique, avec condensation périnucléaire des tonofilaments dans les couches moyennes et superficielles de l'épiderme. Il est associé à une mutation postzygotique embryonnaire du gène de kératine K1 ou K10 (165).



Fig.69 : Hamartome épidermique verruqueux épidermolytique (209).

C - Au stade 3 et 4 : anomalies pigmentaires linéaires :

Les diagnostics différentiels du stade 3 incluent le groupe hétérogène des mosaïcismes pigmentaires et l'ensemble des autres anomalies de la pigmentation de disposition blaschkolinéaire.

➤ **Hypermélanose naevoïde et en volutes :**

C'est une affection rare et sporadique décrite par Kalter en 1988 touchant aussi bien les femmes que les hommes (166).

Elle est associée à une hyperpigmentation maculeuse précoce le long des lignes de Blaschko non précédée de lésions vésiculeuses ou verruqueuses et n'évoluant pas vers une atrophie.

Les lésions sont distribuées principalement sur le tronc et les extrémités, épargnant paumes, plantes, et les muqueuses. L'âge habituel de l'apparition de l'hyperpigmentation se produit dans les premières semaines de vie, continue de progresser pendant un an ou deux avant de se stabiliser. Histologiquement, on retrouve une augmentation de la pigmentation de la couche basale sans incontinence pigmentaire. A cause de son association possible avec des anomalies congénitales diverses, ces patients doivent être soigneusement surveillés et examinés. Un retard mental, des anomalies squelettiques, des maladies cardiaques congénitales ont été rapportés (167, 168).

➤ **Hypomélanose de Ito : (figure 70)**

C'est une affection rare, individualisée en 1952 par Ito, qui la décrit sous le terme «d'Incontinentia Pigmenti Achromians»(IPA) (169). Elle fut longtemps confondue avec l'IP. Elle se caractérise par une dépigmentation cutanée dont la disposition est tourbillonnante, en éclaboussures, en jet d'eau, très caractéristique suivant les lignes de Blaschko, respectant la région palmo-plantaire et les muqueuses, mais contrairement à l'IP, la face n'est pas épargnée (170).

Cette maladie peut exister dès la naissance, ou bien apparaître dans la première année de vie. Sa gravité est liée à l'association possible avec d'autres anomalies, en particulier neurologiques, squelettiques et ophtalmologiques.

Sur le plan génétique, les cas sont le plus souvent sporadiques, et un mosaïcisme chromosomique est souvent décrit. Les rares cas familiaux discutés, suggèrent une transmission autosomique dominante (171).

En effet, la grande hétérogénéité des anomalies cytogénétiques observées dans l'hypomélanose de Ito rend la pathogénie de cette affection obscure.

Le diagnostic différentiel de l'hypomélanose de Ito avec l'IP peut parfois être difficile, vu que les lésions hypopigmentées feraient également partie du tableau clinique de l'IP, la nature des anomalies associées qui est identique, et les lésions histologiques de l'IP qui seraient retrouvées dans l'IPA avec une moindre importance (120).

Il peut exister d'authentiques lésions dépigmentées dans l'IP. Ces lésions pourraient correspondre à un stade tardif de l'évolution des signes cutanés. Leur découverte chez une femme ayant un enfant atteint d'IP est de grande valeur diagnostique, à condition qu'elles aient été précédées par l'un ou tous les stades classiques de l'IP. Mais à l'inverse, un enfant naissant avec des lésions dépigmentées d'emblée rentre dans le cadre de l'IPA (120, 121).



Fig.70 : Hypomélanose de Ito chez un enfant (210).

➤ **Dermatopathie pigmentaire réticulée et syndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn :**

Le syndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn (18) et la dermatopathie pigmentaire et réticulée sont deux affections autosomiques dominantes faisant partie du très vaste groupe des dysplasies ectodermiques. Elles partagent un certain nombre de caractéristiques cliniques telles qu'une absence de dermatoglyphe, une pigmentation réticulée, une kératodermie palmo-plantaire, un trouble de la sudation et une anomalie du développement des dents et des cheveux. Certains traits sont par ailleurs plus caractéristiques de l'une ou l'autre entité. La Dermatopathie pigmentaire réticulée est une génodermatose rare composée d'une triade clinique, comprenant une hyperpigmentation réticulée, une alopecie non cicatricielle et une onychodystrophie. S'y associent l'absence de dermatoglyphes, des troubles de sudation (hypohidrose ou hyperhidrose) et une hyperkératose palmo-plantaire. Elle a été distinguée du Syndrome de Naegeli par l'absence d'anomalies dentaires, une hyperpigmentation diffuse et l'alopecie partielle.

Le syndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn a longtemps été confondu avec l'Incontinentia Pigmenti (18).

Les différences avec l'IP comprennent: une fréquence égale dans les 2 sexes, une hyperkératose palmo-plantaire associée à une hypohidrose et l'absence habituelle des phénomènes inflammatoires vésiculo-bulleux. Les signes cardinaux sont la pigmentation réticulaire cutanée (commençant à partir de l'âge de 2 ans sans étape inflammatoire préalable), l'inconfort provoqué par la chaleur avec une hypohidrose gênante, des anomalies dentaires et une kératodermie palmo-plantaire.

Le substratum génétique de ces deux affections a été récemment décrypté grâce à des études de déséquilibre de liaison menées sur une famille atteinte de dermatopathie pigmentaire et réticulée et quatre familles atteintes de syndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn. Dans les deux affections, cette méthode a permis de

confirmer la localisation du gène pathologique sur une région commune, située en 17q12-q21, contenant le gène KRT14 codant pour la kératine 14 (171, 172).

➤ **Syndrome de Goltz ou hypoplasie dermique en aires : (figure 71)**

L'hypoplasie dermique en aires, ou syndrome de Goltz est une génodermatose liée à l'X dominante qui est généralement létale chez les garçons. Elle se manifeste à la naissance par des zones aplasiques associées à des lésions hypoplasiques et hyperpigmentées ou télangiectasiques linéaires à disposition blaszko-linéaires. Quarante-vingt dix pour cent des cas surviennent chez des sujets de sexe féminin. Le syndrome de Goltz est lié à des mutations du gène PORCN (173). Ce gène est formé de 15 exons dispersés sur environ 12kb et est situé en Xp11.23. Il est exprimé dans de nombreux tissus et notamment dans le cerveau. Il associe des signes cutanés, des anomalies unguéales, ophtalmiques, neurologiques et essentiellement musculo-squelettiques. Les anomalies dermatologiques sont caractérisées par des lésions blaszko-linéaires asymétriques, atrophiques, hyper ou hypopigmentées sur le tronc et les extrémités. Une hyperpigmentation peut être observée sur les zones atrophiques. Il peut y avoir un stade initial érythémato-vésiculeux inflammatoire et desquamatif mais les zones d'atrophie sévère se distinguent des stries hypopigmentées atrophiques discrètes de l'IP. S'y associent des nodules mous orange correspondant à des hernies du tissu graisseux sous-cutané sur les lignes de Blaszkó. Les anomalies musculo-squelettiques typiques sont des syndactylies, polydactylies, oligodactylies.

Le tronc et les membres peuvent être asymétriques. Dans plus de 80% des cas, on constate une ostéopathie striée (striations verticales sur la métaphyse des os long en radiographie standard). Les ongles peuvent être absents ou dystrophiques. Un retard mental modéré (15%) est associé (174).

Secondairement se constituent des papillomes non viraux parfois profus dans les zones péri-orificielles : lèvres, périnée et creux axillaires. Des papillomes muqueux et œsophagiens peuvent entraîner une dysphagie.



Fig.71 : syndrome de Goltz chez un nourisson (211).

➤ **Chondrodysplasie ponctuée liée à l’X type Conradi-Hunermann :**
(figure 72)

Ce syndrome complexe, dans sa forme de transmission dominante liée à l’X, est caractérisé par une érythrodermie congénitale ichtyosiforme, kératosique se disposant selon les lignes de Blaschko (hyperkératose folliculaire linéaire). Ces lésions évoluent vers une atrophodermie folliculaire. Des anomalies unguéales, une alopecie et une cataracte peuvent également être présentes. De multiples dysplasies squelettiques (anomalies faciales, humérus et fémur raccourcis, chondrodysplasie ponctuée) la distinguent de l’IP. L’atrophodermie folliculaire permet également d’orienter le diagnostic. Cette génodermatose est liée à des mutations du gène EBP codant pour une enzyme (stérol-d8d7-stérole-isomérase) intervenant dans la biosynthèse du cholestérol localise en Xp11.22. Dans sa forme récessive liée à l’X, le tableau clinique dermatologique est identique à l’ichtyose liée à l’X et présente les mêmes anomalies

associées squelettiques que suscitées. Ce tableau correspond au syndrome de gène contigu (175).



Fig.72 : chondrodysplasie dominante liée à l’X (212).



X - Traitement



Une approche multidisciplinaire comportant pédiatres, dermatologues, neurologues, ophtalmologues et dentistes est obligatoire dans la prise en charge des enfants atteints d'Incontinentia Pigmenti.

Le traitement de cette affection n'est que symptomatique et palliatif. Il vise à réduire le risque d'ulcération et d'infection des lésions cutanées. Certains auteurs proposent une corticothérapie locale ou des corticoïdes per os à la phase aiguë de la maladie, avec une efficacité sur l'hyperéosinophilie et les signes cutanés ; cependant aucune étude contrôlée ne permet de conclure quant à leur intérêt réel.

A - Prise en charge de la maladie :

1 - Concernant l'atteinte cutanée :

Cette atteinte est rarement problématique. En effet, la régression spontanée des lésions de la peau en dehors de toute surinfection, est l'évolution habituelle. L'information de la famille et la réassurance sont préconisées.

Plusieurs auteurs rapportent l'efficacité des dermocorticoïdes lors du stade 1 (176). En effet, la corticothérapie locale a un effet anti-inflammatoire net pendant la phase inflammatoire initiale, mais n'empêche pas la réapparition de nouvelles poussées évolutives.

L'utilisation des dermocorticoïdes permettra une normalisation cutanée plus rapide des lésions particulièrement prurigineuses, de diminuer l'intensité des poussées inflammatoire, d'accélérer leur régression, de diminuer leur retentissement sur l'agitation de l'enfant et probablement de limiter les séquelles cicatricielles cutanées.

Par contre, il ne semble pas que la corticothérapie générale prolongée modifie l'évolution cutanée (179).

Une publication récente propose l'application de tacrolimus topique sur les lésions des premiers stades, hâtant la cicatrisation et diminuant leur durée d'évolution (177).

Le traitement au LASER pour frictionner les plaques hyperpigmentées observées au stade trois de la maladie, est à proscrire, compte tenu d'un cas rapporté ayant induit une récurrence extensive vésiculo-bulleuse érosive, suivie d'une pigmentation plus importante que celle qui existait avant traitement par LASER sur les zones traitées (178).

Quelque soit le traitement utilisé, l'hygiène cutanée doit être rigoureuse, l'application d'antiseptiques est nécessaire et les traumatismes doivent être évités pour prévenir toute surinfection.

2 - Concernant l'atteinte unguéale :

A cause du risque d'ostéolyse phalangienne, les tumeurs péri-unguéales et sous-unguéales doivent être prises en charge précocement. Le traitement standard est l'excision chirurgicale, associé à un curetage de l'os. Des chirurgies itératives sont parfois nécessaires (123).

Un cas de résolution complète après traitement par étrétinate oral pendant 6 mois a été rapporté (180).

Un traitement par laser CO2 est envisageable, essentiellement pour les tumeurs péri-unguéales.

3. Concernant l'atteinte dentaire :

Une hygiène bucco-dentaire minutieuse et des soins dentaires réguliers sont indispensables chez tout les malades, vu le risque élevé de développer de multiples caries dentaires.

De ce fait, un suivi odontologique à partir de 2 ans semble approprié en association avec la réalisation d'un panoramique dentaire.

4 - Concernant l'atteinte ophtalmologique :

Compte tenu du risque de vasculopathie rétinienne et de ses conséquences fonctionnelles potentiellement graves, un examen ophtalmologique auprès d'un ophtalmologue spécialisé doit être réalisé dès que le diagnostic d'IP est posé. Dans les suites, plusieurs auteurs s'accordent à dire qu'un examen ophtalmologique est recommandé tous les mois jusqu'à 3-4 mois, puis trimestriel pendant 1 an, puis bi-annuel pendant 3 ans. Au-delà, s'il n'y a pas d'anomalies, le pronostic visuel est bon.

Le traitement de référence pour la vasculopathie rétinienne est la photocoagulation au LASER (136).

En effet, dans certaines études, la photocoagulation au LASER des lésions vasculaires et des zones de non perfusion, plus que la cryothérapie, ont été utilisées avec succès thérapeutique quand l'atteinte rétinienne a été détectée précocement (8, 135).

La chirurgie vitréo-rétinienne est indiquée en cas de décollement rétinien.

5 - Concernant l'atteinte neurologique :

Un examen neurologique complet doit être réalisé chez tout nouveau-né atteint d'Incontinentia Pigmenti. Les examens complémentaires incluant TDM cérébral et IRM encéphalique ne sont recommandés que sur point d'appel clinique.

L'apparition de convulsions dans la petite enfance est un indicateur pronostic important pour le développement psychomoteur ultérieur. La survenue de crises comitiales dans l'enfance ou à l'adolescence est généralement facilement contrôlée par les traitements antiépileptiques, et n'est habituellement pas responsable de retards mentaux. Par ailleurs, les parents doivent être rassurés sur le pronostic si aucun déficit

neurologique n'est apparu dans l'enfance, tout en maintenant une surveillance neurologique prolongée de l'enfant.

B - Enquête familiale et conseil génétique: (113, 181)

L'enquête familiale est indispensable. Si possible, toutes les femmes d'une même famille doivent être examinées, et en premier lieu la mère. On recherche des signes évocateurs à l'interrogatoire : notion de fausses couches à répétition de fœtus de sexe masculin, décès de garçons en période néonatale, éruptions stéréotypées néonatales chez les filles. L'examen clinique recherchera attentivement des lésions linéaires et atrophiques sur les membres inférieurs, des dysplasies dentaires, une dystrophie unguéale et des zones d'alopécie.

Chez ces femmes, un conseil génétique est indispensable compte-tenu de la gravité potentielle de la maladie. Il a énormément de valeur pour les parents qui désirent d'autres enfants et pour la descendance de l'enfant atteint.

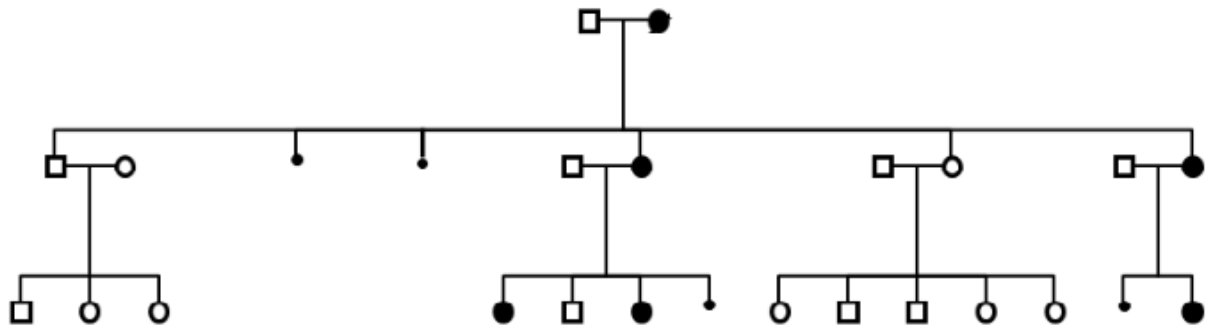
Si ce conseil est demandé, il doit être abordé par une équipe expérimentée.

Le but de ce conseil est d'informer le couple sur l'estimation du risque, sur l'évolution de la recherche et les méthodes d'analyse génétique, il permet d'expliquer le mode de transmission, le type d'analyse effectuée, leurs résultats et leurs conséquences.

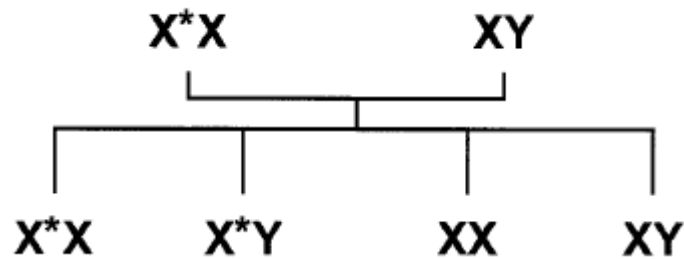
Il est capital s'il s'agit du conseil d'un couple de s'assurer de la présence des deux partenaires. L'histoire familiale doit être prise avec tous les détails requis pour tenter de faire l'arbre généalogique aussi précis que possible.

En cas d'atteinte de la mère, le risque de récurrence est estimé à 25% si l'enfant à naître est de sexe féminin, le risque de fausse couche peut-être estimé à 25% si le fœtus est de sexe masculin (figure 73, 74).

Pour l'enfant atteint, le risque de transmission est celui décrit en cas de mère atteinte.



- : Homme sain
- : Femme saine
- : Femme atteinte
- ◆ : Fausse couche



- Une Fille saine : XX
- Une fille malade : XX*
- Un garçon sain : XY
- X*Y : Le gène anormal est létal pour les garçons. (Fausses couches, mort-nés)

Fig.73 : Schéma représentant la transmission chromosomes défectueux, marqués par un astérisque, à la descendance. Transmission d'un défaut de chromosome à un fœtus mâle le donne souvent une fausse couche (191).

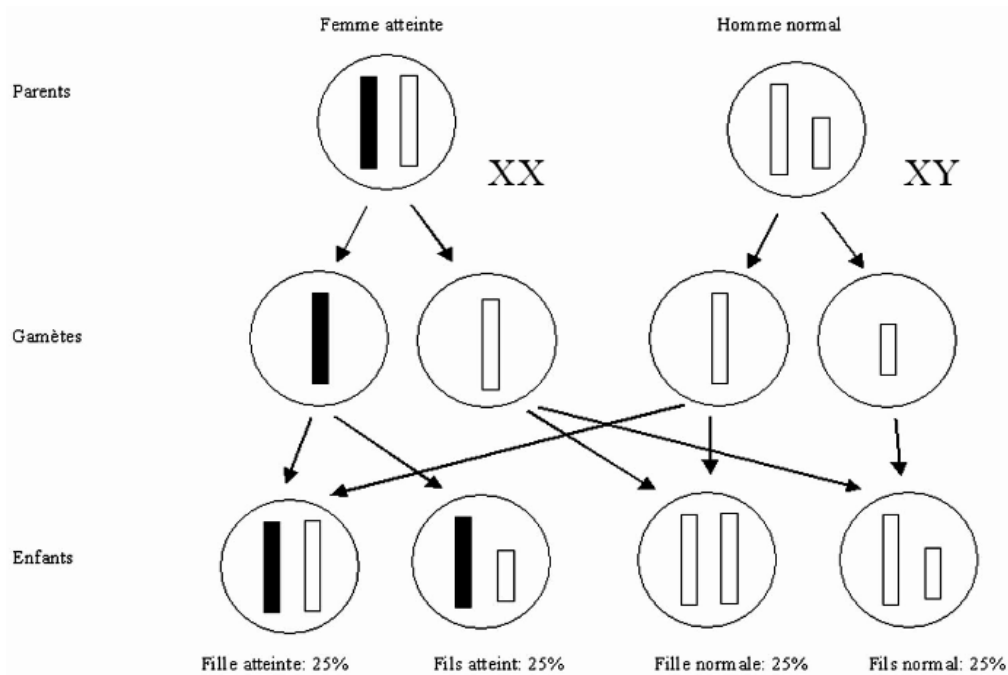


Fig.74 : Représentation schématique de la transmission d'une maladie autosomique dominante liée à l'X ex : IP. (Le chromosome X porteur de l'allèle morbide est en noir) (213).

Lorsqu'il n'existe pas d'arguments cliniques ou généalogiques (fausses couches itératives) faisant évoquer le diagnostic d'IP dans la branche maternelle de la famille d'une fille atteinte, on peut se trouver chez le cas index face à une mutation de novo, ce qui permet de rassurer les apparentés du cas index vis-à-vis d'une éventuelle survenue de la maladie chez leurs descendants. Le diagnostic de néo mutation peut être retenu quand :

- la mutation (quel qu'en soit le type) mise en évidence chez le cas index n'est retrouvée chez aucun des ascendants directs.
- en l'absence de mutation identifiée, le biais d'inactivation de l'X mis en évidence chez le cas index n'est pas retrouvé chez sa mère.

Dans ces situations, l'éventualité d'un mosaïcisme germlinal maternel doit être évoquée. Il est habituellement possible d'établir l'origine parentale du chromosome X sur lequel est survenue la néo mutation.

Cette donnée peut avoir un certain impact sur le conseil génétique dans l'éventualité où l'un des parents du cas index contracte une nouvelle union.

Ce conseil génétique peut-être adapté en fonction de l'analyse moléculaire, certaines mutations du gène NEMO étant responsables de phénotypes différents tels que la Dysplasie ectodermique anhidrotique.



Conclusion



L'Incontinentia Pigmenti ou Syndrome de Bloch Sulzberger est une dermatose pigmentaire infantile rare d'origine génétique, qui s'inscrit dans le cadre d'un syndrome de dysplasie ecto et mésodermique, révélé par des manifestations cutanéophanéariennes et extra-cutanées, d'expression et de gravité variable d'une personne à l'autre, y compris au sein d'une même famille.

Les lésions cutanées survenant au cours de la période néonatale, sont généralement typiques, et s'associent à des lésions phanéariennes, notamment une alopecie du vertex et une dystrophie unguéale, des lésions dentaires, oculaires et neurologiques.

Le pronostic de l'Incontinentia Pigmenti est lié non seulement à l'atteinte neurologique qui peut être responsable d'une comitialité et d'un retard mental, mais également à l'atteinte ophtalmologique qui peut mettre en jeu la fonction visuelle.

Les signes dermatologiques caractérisés par leur aspect et leur disposition selon les lignes de Blaschko, permettent le diagnostic de l'Incontinentia Pigmenti, mais leur absence n'exclue pas le diagnostic. Ces signes évoluent classiquement en quatre stades successifs parfois intriqués :

- Premier stade vésiculo-bulleux ; débutant à la naissance, caractérisé par des vésiculo-bulles disposées de façon linéaire selon les lignes de Blaschko, prédominant aux membres et au tronc. Le cuir chevelu est fréquemment le siège d'éléments isolés. Ces vésicules apparaissent en peau saine ou légèrement érythémateuse. Elles sont profondes et indurées, à contenu clair puis il se trouble et devient parfois purulent. Leur évolution se fait vers des croûtes laissant parfois des cicatrices. Plusieurs poussées peuvent se succéder au cours de la première année de vie, en particulier, lors d'épisodes fébriles, et peuvent, par conséquent, coexister avec des lésions d'un stade plus tardif.
- Deuxième stade verruqueux; dit prolifératif, apparaît en général entre la 2^{ème} et la 6^{ème} semaine de vie. C'est le plus inconstant des stades. Il s'agit d'une

atteinte verruqueuse, hypertrophique, toujours de disposition linéaire, succédant aux lésions du premier stade, ou apparaissant sur des zones antérieurement indemnes. Ces verrucosités brunes sont préférentiellement situées sur le dos des mains et des pieds, surtout sur les doigts et les orteils. Elles persistent très longtemps, et seront suivies de lésions pigmentées cicatricielles.

- Troisième stade pigmentaire ; est le plus spécifique, il est caractérisé par une hyperpigmentation dans les territoires des bulles ou en peau saine, en forme de « jet d'eau », en « éclaboussures » ou en « tourbillon » de disposition blaschkolinéaire au niveau du tronc et des membres. Il apparaît entre la 12^{ème} et la 26^{ème} semaine de vie, et disparaît progressivement chez la plupart des patientes à la puberté. Il peut être découvert sans notion antérieure des deux premiers stades, qui ont pu, soit passer inaperçus, soit s'être déroulés in utéro.
- Quatrième stade atrophique; plus rare et plus difficile à mettre en évidence, il est dit « involutif », marqué par l'atténuation des plaques pigmentées et l'apparition d'autres achromiques et atrophiques discrètes de disposition linéaire. Cette évolution apparaît à l'adolescence, et persiste à l'âge adulte.

Sur le plan biologique : une des caractéristiques biologiques de l'Incontinentia Pigmenti est la présence d'une éosinophilie sanguine survenant au cours des premiers stades de l'atteinte cutanée.

Le diagnostic de l'Incontinentia Pigmenti est basé sur des critères cliniques, mais il peut poser des problèmes lorsque l'éruption est modérée, lorsque certaines phases manquent. Dans ces cas, on a recours à une biopsie cutanée, qui reste très utile pour confirmer le diagnostic.

L'histologie montre au stade initial, des bulles spongiotiques intra-épidermiques remplies de polynucléaires éosinophiles. Au stade verruqueux existe une

hyperkératose, une hyperacanthose et des kératinocytes dyskératosiques. Le stade trois pigmenté qui a donné son nom à la maladie, est caractérisé par la présence de mélanine intra et extra-macrophagiques dans le derme superficiel (incontinence pigmentaire).

L'Incontinentia Pigmenti est une génodermatose rare, de transmission dominante liée à l'X, touchant habituellement le sexe féminin, en général létale pour le fœtus mâle, à l'origine d'une fausse couche. En effet, plus de 95% de cas rapportés dans la littérature sont des filles, et un très faible pourcentage de garçons nés-vivants serait probablement le résultat de mutations spontanées.

Des études génétiques ont révélé en 2000, le rôle d'un gène localisé sur le chromosome X, dans la région Xq28 : le gène NEMO (Nuclear Factor-Kappa B Essential Modulator). Une délétion partielle des exons 4 à 10 de ce gène codant pour une protéine IKKgamma/NEMO, sous-unité régulatrice du complexe enzymatique IKK (IKK Kinase) a été retrouvée. Ce complexe joue un rôle clef dans l'activation du facteur de transcription NF-KappaB qui contrôle plusieurs gènes-cibles codant pour des cytokines, des molécules d'adhésion et des molécules protégeant de l'apoptose. Les mutations de IKKgamma/NEMO ont pour conséquence la non-activation du facteur de transcription NF-KappaB.

L'inactivation de l'X (phénomène de lyonisation) est non aléatoire chez les femmes atteintes d'Incontinentia Pigmenti. Elle résulte d'une élimination des cellules dont le chromosome X est porteur de la mutation à l'état actif, car en l'absence d'activation de NF-KB, les cellules sont particulièrement sensibles aux signaux proapoptotiques.

La survie de quelques mâles s'expliquerait par trois situations : chez certains garçons atteints, seule une partie des cellules est porteuse du gène normal, on parle alors de mutations en « mosaïque », qui sont compatibles avec la vie. D'autres garçons sont porteurs de mutations du gène NEMO qui ne se manifeste pas par une véritable Incontinentia Pigmenti classique, mais par une dysplasie ectodermique associée à un

déficit immunitaire et des manifestations osseuses. Il existe également des garçons atteints de cette affection présentant un syndrome de Klinefelter (47, XXY), rendant nécessaire de pratiquer un caryotype chez tout garçon suspect d'Incontinentia Pigmenti.

L'identification du gène NEMO a permis :

- L'utilisation de l'analyse moléculaire pour confirmer ou infirmer le diagnostic de cette génodermatose dans de rares cas où les critères cliniques et histologiques sont absents ou insuffisants.
- En cas de fausse couche d'un fœtus de sexe masculin issu d'une mère atteinte d'Incontinentia Pigmenti ; de préciser si ce syndrome en est la cause.
- De réaliser le diagnostic prénatal par prélèvement de villosités chorales.
- Et enfin, de déterminer si la mère ayant donné naissance à une fille atteinte d'Incontinentia Pigmenti est porteuse de l'anomalie du gène NEMO et prodiguer un conseil génétique.

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'affection, et toutes les thérapeutiques proposées n'influencent en aucune façon l'évolution à long terme de ces lésions. L'attitude étant symptomatique en cas de signes cliniques. On peut être amené à traiter les lésions bulleuses par application d'antiseptiques pour éviter la surinfection. Certains auteurs proposent une corticothérapie locale ou per os à la phase inflammatoire.

Une approche pluridisciplinaire comportant pédiatre, dermatologue, neurologue, ophtalmologue et dentiste, avec un suivi régulier, est donc nécessaire dans la prise en charge des enfants atteints d'Incontinentia Pigmenti.



Résumé



RESUME

Titre : Incontinentia Pigmenti chez l'enfant : Etiopathogénie et génétique

Auteur : Ettaki Rajane

Mots clés : Incontinentia Pigmenti-Etiopathogénie-Génétique-Aspects cliniques-Traitement

L'Incontinentia Pigmenti ou syndrome de Bloch Sulzberger est une génodermatose rare de transmission dominante liée à l'X, classée parmi les syndromes neurocutanés, touchant essentiellement les nouveaux-nés de sexe féminin, habituellement létale in utéro chez le fœtus mâle.

Les signes dermatologiques de l'Incontinentia Pigmenti sont très spécifiques, constants et précoces dès la naissance, permettant d'évoquer le diagnostic. A ces signes, s'associe l'atteinte dentaire, ainsi que les manifestations neurologiques et ophtalmologiques, qui sont inconstantes mais font le pronostic de la maladie.

Le diagnostic positif repose sur des critères cliniques définis par Landy et Donnai en 1993.

L'histologie cutanée, ainsi que l'étude génétique, permettent de confirmer le diagnostic.

Le gène responsable de l'Incontinentia Pigmenti a été identifié en 2000. Il s'agit du gène NEMO localisé au niveau du locus Xq28 (partie terminale du bras long du chromosome X). Une délétion des exons 4 à 10 de ce gène, codant pour une protéine régulatrice indispensable à l'activation de la voie NF- κ B, a été incriminée. Cette voie de signalisation est impliquée dans la réponse immunitaire, inflammatoire, l'oncogenèse, la régulation cellulaire et l'apoptose.

Le traitement de l'Incontinentia Pigmenti reste symptomatique, et ne permet qu'un contrôle partiel de la maladie.

Le conseil génétique est indispensable, compte tenu de la gravité potentielle de cette génodermatose. Ainsi, une enquête familiale est nécessaire lors de la naissance d'un enfant atteint d'Incontinentia Pigmenti.

Le diagnostic anténatal repose actuellement sur la découverte du gène NEMO.

SUMMARY

Title : Incontinentia Pigmenti in children: Etiopathogenesis and genetic

Author : Ettaki Rajane

Key words : Incontinentia Pigmenti, etiopathogenesis, genetic, clinical aspects, treatment

The Incontinentia Pigmenti or Bloch Sulzberger syndrome is a rare genodermatosis of dominant inheritance X-linked, ranked among the neurocutaneous syndromes, mainly affecting newborn female and is usually lethal in utero in male fetuses.

The dermatological signs of Incontinentia Pigmenti are very specific, constant and early from the birth, allowing to evoke the diagnosis. In these signs, joins the dental injuries, as well as the neurological and ophthalmological demonstrations manifestations, which are fickle but make the forecast of the disease.

The positive diagnosis is based on clinical criteria defined by Landy and Donnai in 1993.

The cutaneous histology, and genetic studies, can confirm the diagnosis.

The gene responsible for Incontinentia Pigmenti was identified in 2000. This is the NEMO gene located at the locus Xq28 (terminal part of the long arm of chromosome X). A deletion of exons 4-10 of this gene, encoding a regulatory protein essential to the activation of the NF- κ B, has been implicated. This signaling pathway is involved in the immune response, inflammation, oncogenesis, cell regulation and apoptosis.

The treatment of Incontinentia Pigmenti is symptomatic, and allows only partial control of the disease.

The genetic counseling is essential, given the potential seriousness of this genodermatosis. Thus, a family survey is necessary at the birth of a child suffering from Incontinentia Pigmenti.

The prenatal diagnosis is currently based on the discovery of the NEMO gene.

ملخص

العنوان : التسرب الصبائي لدى الطفل: الوراثة و المسببات المرضية

من طرف : التاقي رجان

الكلمات الأساسية : التسرب الصبائي- المسببات المرضية-الوراثة-المظاهر السريرية-العلاج

يعتبر مرض التسرب الصبائي او متلازمة "بلوك سلزبركر" ، مرضا جلديا وراثيا نادرا يتم نقله بطريقة غالبية مرتبطة بالصبغي X ، ويدخل هذا المرض ضمن المتلازمات العصبية-الجلدية التي تصيب أساسا المواليد ذوي الجنس الأنثوي .حيث أن هذا المرض يؤدي عادة الى موت الجنين داخل الرحم.

ان العلامات الجلدية لهذا المرض هي جد خاصة ثابتة و مبكرة منذ الولادة ، حيث أنها تمكن من تشخيص المرض و تضاف الى هاته العلامات، اصابات على مستوى الاسنان ، و ايضا اضطرابات عصبية و أخرى بصرية غير ثابتة ، و لكنها تبرز توقع مدى خطورة هذا المرض .

ان التشخيص الايجابي للمرض يعتمد على شروط سريرية معرفة من طرف لاندي و دوني سنة 1993.

تمكن دراسة الانسجة الجلدية و كذا الدراسة الجينية ، من تأكيد تشخيص المرض .

في سنة 2000 ، تم تحديد الجين المسؤول عن مرض التسرب الصبائي . و المتمثل في الجين "نيمو" و الموجود على مستوى Xq28 (الجزء الاخير للذراع الطويل للصبغي X) . و لحذف المتماثلات من 4 الى دور في هذا المرض ، و التي ترمز للبروتين المنظم الضروري لتنشيط المسار NF-kB اذ يتدخل هذا المسار الاشارة في الاستجابة المناعية ، الالتهابية ، في تكوين الاورام ، وفي تنظيم و موت الخلايا ..

يبقى علاج التسرب الصبائي يهم فقط أعراض المرض ، و لا يمكن إلا من مراقبة جزئية لهذا المرض.

تعتبر الوصاية الجينية من الضروريات بفعل خطورة هذا المرض الجيني الوراثي. اضافة الى هذا ، فان البحث العائلي مهم عند ولادة الطفل المصاب بالتسرب الصبائي .

ان تشخيص المرض قبل الولادة يعتمد حاليا على اكتشاف الجين "نيمو".



Bibliographie



- [1] Bodemer C, Hadj-Rabia S. Incontinentia pigmenti. In *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*, 2009, 5^{ème} édition.
- [2] Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47: 169-187.
- [3] Carney RG. Incontinentia pigmenti. A world statistical analysis. *Arch Dermatol.*
- [4] Smahi A, Courtois G, Vabres P, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF κ B activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature.* 2000; 405: 466-472. 1976; 112: 535-542.
- [5] Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet.* 1993; 30: 53-59.
- [6] Celia H Chang. Incontinentia Pigmenti. Février 2002. <http://www.emedicine.com/neuro/topic169.htm>
- [7] Sefiani A, Thèse: localization du gène de l'Incontinentia Pigmenti. Thèse de doctorat de l'Université Paris VII, octobre 1989.
- [8] Traboulsi I, Linn Murphée A. Connective tissue skin and bone disorders in pediatric ophthalmology and strabismus. Kenneth w.wright. Mosby-Year Book, Inc. 1995, 659.
- [9] Scheuerle AE. Male cases of incontinentia pigmenti: case report and review. *Am. J. Med. Genet.* 1998; 77: 201-218.

- [10] Ehrenreich M, Tarlow MM, Godlewska-Janusz E, Schwartz RA. Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a systemic disorder. *Cutis*. 2007; 79: 355-362.
- [11] Fusco F, Pescatore A, Bal E, et al. Alterations of the IKBKG locus and diseases: an update and a report of 13 novel mutations. *Hum. Mutat*. 2008;29:595-604.
- [12] Pacheco TR, Levy M, Collyer JC, et al. Incontinentia pigmenti in male patients. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2006; 55: 251-255.
- [13] Buinauskaite E, Buinauskiene J, Kucinskiene V, Strazdiene D, Valiukeviciene S. Incontinentia pigmenti in a male infant with Klinefelter syndrome: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2010; 27: 492-495.
- [14] Bloch B. Eigentümliche, bisher nicht beschriebene Pigmentaffektion (Incontinentia Pigmenti). *Schweiz Med Wochenschr*. 1926; 7: 404-5.
- [15] Garrod AE. Peculiar pigmentation of the skin of an infant. *Trans Clin Soc Lond*. 1906:216.
- [16] Sulzberger MB. Über eine bisher nicht beschriebene congenital Pigmentanomalie (IP). *Arch Dermatol Syph*. 1928; 154: 19-32.
- [17] Ito M et Tamai S. New concept on Incontinentia Pigmenti. *J. Pn. J. Clin Dermatol*. 1969, 23, 377-384.
- [18] Franceschetti A, Jadassohn W. On incontinentiapigmenti and differentiation of two syndromes appearing under the same name. *Dermatologica*. 1954; 108: 1-28.

- [19] Kuester F, Olbing H. Incontinentia Pigmenti. Report of nine cases in one family and one necropsy investigation. *Ann Paediatr.* 1964; 202: 92-100.
- [20] Nishimura M, Oka Y, Takagi I et al. The clinical features and treatment of the retinopathy of Bloch-Sulzberger syndrome. *Ann Pediatr.* 1964, 202: 92-100.
- [21] Spallone A. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): seven case reports from one family. *Br J Ophthalmol.* 1987; 71: 629-634.
- [22] Sefiani A, Abel L, Heuertz S, et al. The gene for incontinentiapigmenti is assigned to Xq28. *Genomics.* 1989; 4: 427-429.
- [23] Happle R. Incontinentia pigmenti versus hypomelanosis of Ito: the whys and wherefores of a confusing issue. *Am. J. Med. Genet.* 1998; 79: 64-65.
- [24] Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, et al. Clinical study of 40 cases of incontinentiapigmenti. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 1163-1170.
- [25] Fraitag S. Incontinentia pigmenti. *Ann DermatolVenereol.* 2011. 138, 538-541.
- [26] Fusco F, Bardaro T, Fimiani G, et al. Molecular analysis of the genetic defect in a large cohort of IP patients and identification of novel NEMO mutations interfering with NF-kappaB activation. *Hum. Mol. Genet.* 2004;13:1763-1773.
- [27] Prost-Squarcioni C, Heller M, Fraitag S. Histologie et histo-physiologie de la peau et de ses annexes. *Ann DermatolVenereol* 2005, 132 : 855-48.

- [28] Prost-Squarcioni C, Heller M, Fraitag S. Histologie moléculaire de l'épiderme, de la jonction dermo-épidermique, du derme, du tissu conjonctif et des annexes cutanées. <http://www.histo-moléculaire.com>.
- [29] Prost-Squarcioni C. Histologie de la peau et des follicules pileux. 2006; 22: 131-7.
- [30] Cribier B, Grosshans E. Histologie de la peau normale et lésions histologiques élémentaires. EMC dermatologie, 12-220-A10. 1994, 9p.
- [31] Moll I, Troyanovsky SM, Moll R. Special program of differentiation expressed in keratinocytes of human. Haarscheiben: an analysis and individual cytokeratin polypeptides. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 69-76.
- [32] Montagna W, Kligman Am, Carlisle KS. Atlas of normal human skin. Springer verlag. New York 1992; p: 384.
- [33] Ebling FJG, Eady Raj, Leigh IM. Dermo-epidermal junction in: Champion RH, Bourton JL, Ebling FJeds. Text book of dermatology (5th ed). Black well scientific publications Oxford. 1992.
- [34] Valladeau J, Dezutter-Dambuyant C, Saeland S, Langerin/CD 207 sheds light on formation of birbeck granules and their possible function in langerhans cells. *Immunol Res* 2003; 28: 93-107.
- [35] Prost-Squarcioni C. Actualités sur les mélanocytes de la peau et la mélanogenèse chez l'homme. *Morphologie* 2001, 85 : 5-9.
- [36] Tachibana T. The merkelcell: recent findings and unresolved problems. *Arch Histol Cytol* 1995; 58: 379-96.

- [37] Borradori L, Sonnenberg A. Structure and function of hemidesmosomes: more than simple adhesion complexes. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 411-8.
- [38] Masunaga T, Shimizu H, Ishiko A, Nishikawa T. Evaluation of immunoelectron microscopic techniques in the study of basement membrane antigens. *Histochem Cell Biol* 1998; 110: 107-11.
- [39] Pieraggi MT, Bouis S, Souh A, Angelier C, Uhart D, Magnol JP, Kokolo J. Le fibroblaste. *Ann Pathol* 1985, 5 ; 65-76.
- [40] Rogers GE. Hair follicle differentiation and regulation. *Int J Dev Biol*. 2004; 48: 163-70.
- [41] Oshima H, Rochat A, Kedziora C, et al. Morphogenesis and renewal of hair follicles from adult multipotent stem cells. *Cell* 2001; 104: 233-45.
- [42] T Passeron, R Ballotti, J-P. Ortonne. Melanogenèse, EMC – Dermatologie Cosmétologie 2(2005) 204-216.
- [43] Sanchez-Martin M., Rodriguez-Garcia A., Perez-Losada J., Sagrera A., Read A.P., Sanchez-Garcia I. SLUG (SNAI2) deletions in patients with Waardenburg disease. *Hum. Mol. Genet.* 2002; 11: 3231-3236.
- [44] Mc Gill GG, Horstmann M, Widlund HR, Du J, Motyckova G, Nishimura EK, et al. Bcl2 regulation by the melanocyte master regulator Mitf modulates lineage survival and melanoma cell viability. *Cell* 2002; 109: 707-18.
- [45] Nishimura EK, Jordan SA, Oshima H, Yoshida H, Osawa M, Moriyama M, et al. Dominant role of the niche in melanocyte stem-cell fate determination. *Nature* 2002; 416: 854-60.

- [46] Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol rev* 2004; 84: 1155-288.
- [47] Tsukamoto K, Jimenez, Hearing VJ. The nature of tyrosinase isozymes. *Pigment Cell Res* 1992; (suppl 2): 84-9.
- [48] Spirtz RA. Multi-organelle disorders of pigmentation: intracellular traffic jams in mammals, flies and yeast. *Trends Genet* 1999; 15: 337-40.
- [49] Martina JA, Moriyama K, Bonifacio JS. Bloc – 3.A protein complex containing the Hermansky-Pudlak syndrome gene products HPS1 and HPS4. *J Biol Chem* 2003; 278: 29376-84.
- [50] Zhang Q, Zhao B, Li W, Oiso N, Novak EK, Rusinak ME, et al. Ru 2 and Ru encode mouse orthologs of the genes mutated in human Hermansky-Pudlak syndrome types 5 and 6. *Nat Genet* 2003; 33: 145-53.
- [51] Rogers SL, Karcher RL, Roland JT, Minin AA, Steffen W, Gelfand VI. Regulation of melanosome movement in the cell cycle by reversible association with myosin V. *J Cell Biol* 1999; 146: 1256 - 76.
- [52] Bahadoran P, Aberdam E, Mantoux F, Busca R, Bille K, Yalman N, et al. Rab27a : a key to melanosome transport in human melanocytes. *J Cell Biol* 2001; 152: 843-50.
- [53] Menasche G, Ho CH, Sanal O, Feldmann J, Tezcan I, Ersoy F, et al. Griscelli syndrome restricted to hypopigmentation results from a melanophilin defect (GS3) or a MYO5A F-exon deletion (GS1). *J Clin Invest* 2003; 112: 4506.

- [54] Boissy RE. Melanosome transfer to and translocation in the keratinocyte. *ExpDermatol* 2003; 12 (suppl 2): 5-12.
- [55] Bertolotto C, Bille K, Ortonne JP, Ballotti R. Regulation of tyrosinase gene expression by CAMP in B16 melanoma cells involves two CATGTG motifs surrounding the TATA box: implication of the microphthalmia gene product. *J Cell Biol* 1996; 134: 747-55.
- [56] Berlotto C, Abbe P, Hemesath TJ, Bille K, Fisher DE, Ortonne JP, et al. Microphthalmia gene product as a signal transducer in cAMP-induced differentiation of melanocytes. *J CellBiol* 1998; 142: 827-35.
- [57] Laaraje A, les taches hypochromiques chez l'enfant, thèse de médecine N° 202, année 2011, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
- [58] Tadokoro T, Kobayachi N, Zmudzka BZ, Ito S, Wakamatsu K, Yamaguchi Y, et al. UV-induced DNA damage and melanin content in human skin differing in racial / ethnic origin. *FASEB J* 2003; 17: 1177-9.
- [59] Diamond J. Evolutionary biology: geographic and skin color. *Nature* 2005; 435: 283-4.
- [60] J-P Ortonne. Normal and abnormal human skin colour. From research to aesthetics. *Annals de dermatologie* (2009) 136, supplément 6, S252- S256.
- [61] Eller MS, Ostrom K, Gilchrest BA. DNA damage enhances melanogenesis. *ProcNatlAcadSci USA* 1996; 93: 1087-92.
- [62] Tsatmali M, Ancans J, Yukitake J, Thody AJ. Skin POMC peptides: their actions at the human MC-1 receptor and roles in the tanning response. *Pigment Cell Res* 2000; 13 (suppl 8): 125-9.

- [63] Virage L, Szabo E, Bakondi E, Bai P, Gergely P, Hunyadi J, et al. Nitric oxide-peroxynitrite-poly (ADP-ribose) polymerase pathway in the skin. *ExpDermatol* 2002; 11: 189-202.
- [64] Tsao AS, Kantarjian H, Cortes J, O'Brien S, Talpaz M. Imatinibmesylate causes hypopigmentation in the skin cancer. 2003; 98: 2483-7.
- [65] Imokawa G. Autocrine and paracrine regulation of melanocytes in human skin and in pigmentary disorders. *Pigment Cell Res.* 2004; 17: 96 -110.
- [66] Yamaguchi Y, Itami S, Watabe H, Yasumoto K, Abdel-Malek ZA, and Kubo T, et al. Mesenchymal-epithelial interactions in the skin: increased expression of dickkopf1 by palmoplantar fibroblasts inhibits melanocyte growth and differentiation. *J Cell Biol* 2004; 165: 275- 85.
- [67] Lenz W Zur. Genetic der Incontinentia Pigmenti. *Ann paediatr* 1961; 196: 149- 165.
- [68] Sefiani A, M'rad R, Simard L, et al. Linkage relationship between incontinentiapigmenti (IP2) and nine terminal X long arm markers. *Hum. Genet.* 1991; 86: 297-299.
- [69] Nelson DL. NEMO, NFkappaB signaling and incontinentiapigmenti. *Curr. Opin .Genet. Dev.* 2006; 16:282-288.
- [70] Happle R. X-chromosome inactivation: role in skin disease expression. *ActaPaediatr Suppl.* 2006; 95: 16-23.
- [71] Coleman R, Genet SA, Harper JI, Wilkie AO. Interaction of incontinentiapigmenti and factor VIII mutations in a female with biased X inactivation, resulting in haemophilia. *J. Med.Genet.* 1993; 30: 497-500.

- [72] Lee N-C, Huang C-H, Hwu W-L, et al. Pseudogene-derived IKBKG gene mutations in incontinentiapigmenti. *Clin.Genet.* 2009; 76: 417-419.
- [73] Aradhya S, Nelson DL. NF-kappaB signaling and human disease. *Curr.Opin.Genet. Dev.* 2001; 11: 300-306.
- [74] Bruckner AL. Incontinentia pigmenti: a window to the role of NF-kappaB function. *SeminCutan Med Surg.* 2004; 23: 116-124.
- [75] Yamaoka S, Courtois G, Bessia C, et al. Complementation cloning of NEMO, a component of the IkappaB kinase complex essential for NF-kappaB activation. *Cell.* 1998;93:1231-1240.
- [76] Smahi A. NF-κB et homeostasieepidermique. 2011. Availableat: www.fondationimagine.org.
- [77] Zhang G, Shi H, Du X, Shao M, Zhou Q. An incontinentiapigmenti family with deletion in both NEMO gene and pseudogeneDeltaNEMO. *Zhonghua Yi Xue Yi ChuanXueZaZhi.* 2008; 25: 573-575.
- [78] Hsiao P-F, Lin S-P, Chiang S-S, et al. NEMO gene mutations in Chinese patients with incontinentiapigmenti. *J. Formos. Med. Assoc.* 2010; 109: 192-200.
- [79] Martinez-Pomar N, Munoz-Saa I, Heine-Suner D, et al. A new mutation in exon 7 of NEMO gene: late skewed X-chromosome inactivation in an incontinentiapigmenti female patient with immunodeficiency. *Hum Genet.* 2005; 118: 458-465.
- [80] Ardelean D, Pope E. Incontinentia pigmenti in boys: a series and review of the literature. *PediatrDermatol.* 2006; 23: 523-527.

- [81] Buinauskaite E, Buinauskiene J, Kucinskiene V, Strazdiene D, Valiukeviciene S. Incontinentia pigmenti in a male infant with Klinefelter syndrome: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2010; 27: 492-495.
- [82] Kenwrick S, Woffendin H, Jakins T, et al. Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelters syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69: 1210-1217.
- [83] Scheuerle AE. Male cases of incontinentia pigmenti: case report and review. *Am J Med Genet* 1998.
- [84] Prendiville JS, Gorski JL, Stein CK, Esterly NB. Incontinentia pigmenti in a male infant with Klinefelter syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989.
- [85] Franco LM, Goldstein J, Prose NS, et al. Incontinentia pigmenti in a boy with XXY mosaicism detected by fluorescence in situ hybridization. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 55: 136-138.
- [86] Jain A, Ma CA, Liu S, et al. Specific missense mutations in NEMO result in hyper-IgM syndrome with hypohydrotic ectodermal dysplasia. *Nat. Immunol.* 2001; 2: 223-228.
- [87] Aradhya S, Courtois G, Rajkovic A, et al. Atypical forms of incontinentia pigmenti in male individuals result from mutations of a cytosine tract in exon 10 of NEMO (IKK-gamma). *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68: 765-771.

- [88] Zonana J, Elder ME, Schneider LC, et al. A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentiapigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO). *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67: 1555-1562.
- [89] Fusco F, Fimiani G, Tadini G, Michele D, Ursini MV. Clinical diagnosis of incontinentiapigmenti in a cohort of male patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 56: 264-267.
- [90] Schmidt-Supprian M, Bloch W, Courtois G, et al. NEMO/IKK gamma-deficient mice model incontinentiapigmenti. *Mol. Cell.* 2000; 5: 981-992.
- [91] Beg AA, Baltimore D. An essential role for NF-kappaB in preventing TNF-alpha-induced cell death. *Science.* 1996; 274: 782-784.
- [92] Bruckner AL. Incontinentia pigmenti: a window to the role of NF-kappaB function. *Semin Cutan Med Surg.* 2004; 23: 116-124.
- [93] Musso M, Ghiorzo P, Fiorentini P, et al. An upstream positive regulatory element in human GM-CSF promoter is recognized by NF-kappa B/Rel family members. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 223: 64-72.
- [94] Tsuda S, Higuchi M, Ichiki M, Sasai Y. Demonstration of eosinophil chemotactic factor in the blister fluid of patient with incontinentiapigmenti. *J. Dermatol.* 1985; 12: 363-368.
- [95] Hadj-Rabia S, Bodemer C. Dysplasies ectodermiques anhidrotiques et Incontinentia Pigmenti, les pièces d'un même puzzle. *Annales de dermatologie et de vénéréologie.* Vol 31, N° 7, novembre 2002, p 629-639.

- [96] Cluzeau C, Hadj-Rabia S, Jambou M, et al. Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. *Hum. Mutat.* 2011; 32: 70-72.
- [97] Carrol ED, Gennery AR, Flood TJ, Spickett GP, Abinun M. Anhidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency: the role of NEMO. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88: 340-341.
- [98] Abinun M, Spickett G, Appleton AL, Flood T, Cant AJ. Anhidrotic ectodermal dysplasia associated with specific antibody deficiency. *Eur.J. Pediatr.* 1996;155:146-147.
- [99] Orange JS, Brodeur SR, Jain A, et al. Deficient natural killer cell cytotoxicity in patients with IKK-gamma/NEMO mutations. *J. Clin. Invest.* 2002; 109: 1501-1509.
- [100] Doffinger R, Smahi A, Bessia C, et al. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. *Nat. Genet.* 2001; 27: 277-285.
- [101] Wright JT, Morris C, Clements SE, et al. Classifying ectodermal dysplasias: Incorporating the molecular basis and pathways (Workshop II). *Am. J. Med. Genet. A.* 2009; 149A: 2062-2067.
- [102] Mansouri S, Woffendin H, Mitton S, et al. Incontinentia pigmenti in a surviving male is accompanied by hypohidrotic ectodermal dysplasia and recurrent infection. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 99: 172-177.
- [103] Orange JS, Levy O, Brodeur SR, et al. Human nuclear factor kappa B essential modulator mutation can result in immunodeficiency without ectodermal dysplasia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 650-656.

- [104] Niehues T, Reichenbach J, Neubert J, et al. Nuclear factor kappaB essential modulator90deficient child with immunodeficiency yet without anhidrotic ectodermal dysplasia.*J. AllergyClin. Immunol.* 2004; 114: 1456-1462.
- [105] Tobin E, Rohwedder A, Holland SM, Philips B, Carlson JA. Recurrent « sterile » verrucous cyst abscesses and epidermodysplasiaverruciformis-like eruption associated with idiopathic CD4 lymphopenia. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149: 627-633.
- [106] Goldberg MF. The skin is not the predominant problem in Incontinentia Pigmenti.*ArchDermatol* 2004; 140: 748- 750.
- [107] Redouani-Kherbaoui L, Goizet C et Léauté-Labrèze C. Incontinentia Pigmenti. *Encycl Med Chir (Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris) , Dermatologie, 98-260-A-10, 2003, 6p.*
- [108] Wagner A. Distinging vesicular and pustular disorders in the neonate. *CurrOpinPediatr*, 1997, 9(4): 396-405. Chicago. USA.
- [109] Phan TA, Wargon O, Turner AM. Incontinentia pigmenti case series: clinical spectrum of incontinentiapigmenti in 53 female patients and their relatives. *Clin. Exp. Dermatol.* 2005;30:474-480.
- [110] Ponties B Le Roux, Hornez G, Beaulieu P, Darie H, Millet P. Incontinentia Pigmenti. *Arch pediater*, 1996; 3(2): 152-5.
- [111] Di Landro A, Marchesi L, Reseghetti A, Cainelli T. Warty linear streaks of the palm and sole: possible late manifestations of Incontinentia Pigmenti. *Br. J. Dermatol.* 2000;143:1102-1103.

- [112] Degos R, Incontinentia Pigmenti in : Degos R, éd Dermatologie, tome 1. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1981: 110-8.
- [113] Prigent F, Incontinentia Pigmenti. *EncyclMédChir* (Paris, France), Dermatologie, 12470 A10 ; 11-1984, 6p.
- [114] Hadj-Rabia S, Rimella A, Smahi A, et al. Clinical and histologic features of Incontinentia Pigmenti in adults with nuclear factor- κ B essential modulator gene mutations. *J. Am. Acad.Dermatol.* 2011; 64: 508-515.
- [115] Rahi J, Hungerford J. Early diagnosis of the retinopathy of Incontinentia Pigmenti; successful treatment by cryotherapy. *Br J Ophtalmol* 1990; 74: 377-9.
- [116] Roberts WM, Jenkins JJ, Morhead EL, Douglass EC, Incontinentia Pigmenti, a chromosomal instability syndrome is associated with childhood malignancy cancer 1998; 62: 2370-2.
- [117] Fried M, Meyer-Schwickerath G. Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) mit Ablation falciformiscongenita-einelangzeitbeobachtungüber 18 Jahre. *KlinMblAugenheilk* 1980, 176, 44-49.
- [118] Barnes GM. Incontinentia Pigmenti.Report of a case with persistent activity into adult life-cutis, 1978, 22, 621-624.
- [119] Bargman HB et Wyse C. Incontinentia Pigmenti in a 21-year-old-man. *Arch Dermatol*, 1975, 111, 1606-1608.
- [120] Moss C and Ince P. Anhydrotic and achromians lesions in Incontinentia Pigmenti. *Brit J Dermatol*, 1987, 116, 839-50.

- [121] Bertoni G, Santori M et Alessi F. Ocular lesions in achromatic Incontinentia Pigmenti. *Atti Soc Oftal Lomb*, 1973, 28, 145-151.
- [122] Kim BJ, Shin HS, Won CH, et al. Incontinentia pigmenti: clinical observation of 40 Korean cases. *J. Korean Med. Sci.* 2006; 21: 474-477.
- [123] Chun S-R, Rashid RM. Delayed onychodystrophy of incontinentia pigmenti: an evidence-based review of epidemiology, diagnosis and management. *J Drugs Dermatol.* 2010; 9: 350-354.
- [124] Hartman DL. Incontinentia pigmenti associated with subungual tumors. *Arch Dermatol.* 1966; 94: 632-635.
- [125] Abimelec P, Rybojad M, Cambiaghi S, et al. Late, painful, subungual hyperkeratosis in Incontinentia Pigmenti. *Pediatr Dermatol.* 1995; 12: 340-342.
- [126] Montes CM, Maize JC, Guerry-Force ML. Incontinentia pigmenti with painful subungual tumors: a two-generation study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50: S45-52.
- [127] Kitakawa D, Fontes PC, Magalhaes FAC, Almeida JD, Cabral LAG. Incontinentia pigmenti presenting as hypodontia in a 3-year-old girl: a case report. *J Med Case Reports.* 2009;3:116.
- [128] Wu H-P, Wang Y-L, Chang H-H, Huang G-F, Guo M-K. Dental anomalies in two patients with incontinentia pigmenti. *J. Formos. Med. Assoc.* 2005;104:427-430.

- [129] Minić S, Novotny GEK, Trpinac D, Obradović M. Clinical features of incontinentiapiementi with emphasis on oral and dental abnormalities. *Clin Oral Investig*. 2006; 10: 343- 347.
- [130] Russell DL, Finn SB. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a case report with emphasis on dental manifestations. *J Dent Child*. 1967;34: 494-500.
- [131] Rouse JS. Incontinentia pigmenti: overcoming cosmetic challenges. *CompendContinEduc Dent*. 1999; 20: 1034-1036, 1038, 1040-1041.
- [132] Minić S, Obradović M, Kovacević I, Trpinac D. Ocular anomalies in incontinentiapiementi: literature review and meta-analysis. *SrpArhCelokLek*. 2010; 138: 408-413.
- [133] Minić S, Novotny GEK, Stefanović I, Obradović M, Trpinac D. Ophthalmological findings in series of incontinentiapiementi patients from Serbia. *SrpArhCelokLek*. 2010; 138: 150-153.
- [134] El Fekih L, Hmaied W, Souissi K, et al. Incontinentia pigmenti: a rare cause of retinal vasculitis in children. *Tunis Med*. 2008; 86: 1079-1081.
- [135] TnacheriOuazzani B, Guedira K, Dali H, et al. Incontinentia pigmenti: a case study. *J FrOphtalmol*. 2007; 30: 24.
- [136] Ranchod TM, Trese MT. Regression of retinal neovascularization after laser photocoagulation in Incontinentia Pigmenti. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2010; 30: 708-709.
- [137] Goldberg MF. The blinding mechanisms of incontinentiapiementi. *Ophthalmic Genet*. 1994; 15:69-76.

- [138] Goldberg MF. Macular vasculopathy and its evolution in Incontinentia Pigmenti. *Ophthalmic Genet.* 1998; 19: 141-148.
- [139] Balaratnasingam C, Lam GC. Retinal sequelae of incontinentiapigmenti. *Pediatr Int.* 2009; 51: 141-143.
- [140] Regueras Santos L, Morales Sanchez R, Castanon Lopez L, Mata Zubillaga D, Martinez Castellano F. [Early neurological symptoms in patients with incontinentiapigmenti]. *AnPediatr (Barc).* 2009; 71: 576-578.
- [141] Cartwright MS, White DL, Miller LM 3rd, Roach ES. Recurrent stroke in a child with incontinentiapigmenti. *J. Child Neurol.* 2009; 24: 603-605.
- [142] Loh N-R, Jadresic LP, Whitelaw A. A genetic cause for neonatal encephalopathy: incontinentiapigmenti with NEMO mutation. *ActaPaediatr.* 2008; 97: 379-381.
- [143] Matsumoto N, Takahashi S, Toriumi N, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in an infant with incontinentiapigmenti. *Brain Dev.* 2009; 31: 625-628.
- [144] Fiorillo L, Sinclair DB, O'Byrne ML, Krol AL. Bilateral cerebrovascular accidents in incontinentiapigmenti. *Pediatr. Neurol.* 2003; 29: 66-68.
- [145] Shah SN, Gibbs S, Upton CJ, Pickworth FE, Garioch JJ. Incontinentia pigmenti associated with cerebral palsy and cerebral leukomalacia: a case report and literature review. *PediatrDermatol.* 2003;20:491-494.
- [146] Lou H, Zhang L, Xiao W, Zhang J, Zhang M. Nearly completely reversible brain abnormalities in a patient with incontinentiapigmenti. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29: 431-433.

- [147] Carrascosa Romero MC, Ruiz Cano R, Medina Monzon C, et al. [Neonatal convulsions caused by Incontinentia Pigmenti with left opercular dysgenesis]. *Rev Neurol*. 2003; 36: 36-39.
- [148] Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Martinez V. [Incontinentia pigmenti: clinical and neuroimaging findings in a series of 12 patients]. *Neurologia*. 2006; 21: 239-248.
- [149] Sakai H, Minami M, Satoh E, Matsuo S, Lizuka H. keratoacanthoma developing on a pigmented patch in Incontinentia Pigmenti. *Dermatology* 2000; 200: 258-261.
- [150] El-Benhawi MO, George WM. Incontinentia Pigmenti. A review *cutis* 1998; 41: 259-62.
- [151] Thyresson NH, Goldberg NC, Tye MJ, Leiferman KM. Localization of eosinophil granule major basic protein in Incontinentia Pigmenti. *Pediatr Dermatol* 1991; 8: 102-6.
- [152] Wolf-Jurgensen P. Eosinophils and histamine in Asboe-Hansen's disease (Incontinentia pigmentaire) – *Acta Dermato Vener*, 1966, 46, 500-505.
- [153] Bleehen S, Ebling F and Champion R. Disorders of skin color. In *Textbook of Dermatology*, 5th ed Edited by Champion R, Burton J and Ebling F, 1992.
- [154] Dahl MV, Matula G, Leonards R et Tuffanelli DL. Incontinentia Pigmenti and defective neutrophil chemotaxis. *Arch Dermatol*, 1975, 111, 1603-1605.
- [155] Jessen RT, Van Epps DE, Goodwin JS et Bowerman J. Incontinentia Pigmenti. Evidence for both neutrophil and lymphocyte dysfunction – *Arch Dermatol* , 1978, 114, 1182-1186.

- [156] Menni S, Piccino R, Biolchini A, Plebani A. Immunologie investigations in eight patients with Incontinentia Pigmenti. *PediatrDermatol* 1990; 7: 275-7.
- [157] Fraitag S, Rimella A, de Prost Y, et al. Skin biopsy is helpful for the diagnosis of Incontinentia Pigmenti at late stage (IV): a series of 26 cutaneous biopsies. *J. Cutan. Pathol.*2009; 36: 966-971.
- [158] Bonnefont JP, Goossens M, Deplech M, Vidaud M, Incontinentia Pigmenti. ANPGM-068, avril 2009.
- [159] Stitt WZ, Scott GA, Caserta M, Goldsmith LA. Coexistence of Incontinentia Pigmenti and neonatal herpes simplex virus infection. Department of Dermatology Boston University, Massachusetts, 02118, USA. *PediatrDermatol* 1998, Mar-Apr, 15(2): 112-5.
- [160] Berg. Erythema neonatorumtoxicum. *Am J Dis Child.*327-328, 1987.
- [161] J-F Cuny, F Truchetet. Lichen striatus. Available at: <http://www.emconsulte.com/article/153432/resultatrecherche/1>.
- [162] Markouch I, Clerici T, Saiag P, Mahe E. Lichen striatus avec dystrophie ungueale chez un nourrisson. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2009;136:883-886.
- [163] Hafner C, van Oers JMM, Vogt T, et al. Mosaicism of activating FGFR3 mutations in human skin causes epidermal nevi. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 2201-2207.
- [164] Happle R. Child naevus is not ILVEN. *J. Med. Genet.* 1991;28:214.
- [165] P Vabres, D Lambert. Hamartomesepidermiques (ou navusepidermiques). Available at: <http://www.emconsulte.com/article/195507/resultatrecherche/1>.

- [166] Kalter DC, Griffiths WA, Atherton DJ. Linear and whorled nevoid hypermelanosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988; 19: 1037-1044.
- [167] Mehta V, Vasanth V, Balachandran C, Mathew M. Linear and whorled nevoid hypermelanosis. *Int. J. Dermatol.* 2011;50:491-492.
- [168] Llamas-Velasco M, Eguren C, Arranz E, et al. Linear and whorled nevoid hypermelanosis and Axenfeld-Rieger anomaly: a novel association. *ActaDerm.Venereol.* 2010; 90: 317-318.
- [169] Ito M. Studies on melanin. *Tohoku J. Exp. Med.* 1952; 55: 1-104.
- [170] Gomez-Lado C, Eiris-Punal J, Blanco-Barca O, et al. [Hypomelanosis of Ito. A possibly under-diagnosed heterogeneous neurocutaneous syndrome]. *Rev Neurol.* 2004; 38: 223-228.
- [171] Lugassy J, Itin P, Ishida-Yamamoto A, et al. Naegeli-Franceschetti-Jadassohn syndrome and dermatopathia pigmentosareticularis: two allelic ectodermal dysplasias caused by dominant mutations in KRT14. *Am. J. Hum. Genet.* 2006;79:724-730.
- [172] O Dereure. Syndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn et dermatopathie pigmentaire réticulée. *Annales de dermatologie et de vénéréologie.* Vol 134, N°6-7, juin 2007, p: 595.
- [173] Wang X, Reid Sutton V, Omar Peraza-Llanes J, et al. Mutations in X-linked PORCN, a putative regulator of Wnt signaling, cause focal dermal hypoplasia. *Nat. Genet.* 2007; 39: 836-838.
- [174] Sacoor MF, Motswaledi MH. Three cases of focal dermal hypoplasia (Goltz syndrome). *Clin. Exp. Dermatol.* 2005;30:35-37.

- [175] R Happle. Carte chromosomique et biologie moléculaire des génodermatoses. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 2008.
- [176] Kaya TI, Tursen U, Ikizoglu G. Therapeutic use of topicalcorticosteroids in the vesiculobullouslesions of incontinentiapigmenti. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009;34:611-613.
- [177] Jessup CJ, Morgan SC, Cohen LM, Viders DE. Incontinentia pigmenti: treatment of IP with topical tacrolimus. *J Drugs Dermatol.*2009; 8: 944-946.
- [178] Nagase T, Takanashi M, Takada H, Ohmori K. Extensive vesiculobullous eruption following limited ruby laser treatment for incontinentiapigmenti: a case report. *Australas. J.Dermatol.* 1997; 38: 155-157.
- [179] Calza AM, Balderrama F, Sauratj H. systemic steroids for Incontinentia Pigmenti, *Pediatric Dermatology*, 1994, 11, 83-84.
- [180] Malvey J, Palou J, Mascaro JM. Painful subungualtumour in Incontinentia Pigmenti.Response to treatment with etretinate.*Br. J. Dermatol.* 1998; 138: 554-555.
- [181] Kellyte ,Rary JM et Young L . Incontinentia Pigmenti: a chromosomal breakage syndrome. *J Hered*, 1976, 67, 171-172.
- [182] Morlon A, Smahi A et Munnich A. De nouveaux gènes candidats pour les dysplasies ectodermiques anhidrotiques : TAB2, TRAF6 et TAK1. *M/S : médecine sciences*. Volume 22, numéro 3, mars 2006, p. 229-230.
- [183] Science & Vie, édition spéciale « Corps Humain », 1999.

- [184] Cario-André M. Thèse de doctorat en sciences biologiques et médicales. Rôle des mélanocytes dans l'unité épidermique de mélanisation reconstruite ex-vivo après une irradiation UV aiguë. Université Bordeaux 2. 2000.
- [185] http://mediatheque.parisdescartes.fr/doc/racine/a/aladjaji/222736Epiderme_FtG_GB.jpg.
- [186] Boutonnat J. La peau, Histologie-Etude des tissus, UJF, 2007-2008.
- [187] JP. Mauriès, d'après centro per lo studio dellacatrizzazione. http://www.vetopsy.fr/sens/soma/tact/tact2_libre.php.
- [188] Balas D, Philip P. Les tissus conjonctifs fibreux laches ou denses. Cours d'histologie générale. <http://homepage.mac.com/danielbalas/HISTOLOGIE/HISTGENE/histgen1/histgen2/histgen2b.htm>.
- [189] <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-conjonctif--cours-n-1-et-n-2--2009>).
- [190] http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/histologie/histologie%20de%20l%27appareil%20tegumentaire/web/co/activite4_6.html.
- [191] Alexander L. et al. Incontinentia pigmenti: A review and update on the molecular basis of pathophysiology. J AM ACAD DERMATOL. AUGUST 2002.
- [192] Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kB activation and is a cause of incontinentiapiementi. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. NATURE |VOL 405 | 25 MAY 2000 |www.nature.com.

- [193] Kroemer G, Courtois G, Smahi A. NF- κ B-related genetic diseases. *Cell Death and Differentiation* (2006) 13, 843–851. 6 January 2006.
- [194] Agou et al. The NEMO protein. Enzymatic regulation of cell activities. 2004. *J. Biol. Chem.* 279. 27861-27869.
- [195] <http://imaging.consult.com/image/chapter/Brain%20and%20Spine?title=Melanophakomatoses&image=fig25&locator=gr25a&pii=S1933-0332%2808%2990237-8>
- [196] Leonor Enei G et al. Incontinentia Pigmenti en madre e hija. Relato de caso clínico. *Rev Child Pediatr* 2011, 82 (3); 225-230.
- [197] Palaniapan S, Mukherjee S. Neonatal Incontinentia Pigmenti. *BMJ Case Reports* 2010; doi:10.1136/bcr.04.2010.2939.
- [198] Nouri-Merchaoui S et al. Convulsions néonatales révélant une IP. *Arch pediatr* 2001; 18: 1095-1099.
- [199] Dermatlas. Incontinentia_Pigmenti_3_080714.
http://eyewiki.ao.org/File:IP_Stage_1.jpg.
- [200] Helas I et al. IP: presentación en madre en hija. *Dermatol Argent* 2010; 16 supl 2: 47-49.
- [201] Hsing-Jung C, Ren-Chun L, Hsiu-Chiu C. IP in a male newborn. A case report. *Dermatol Sinica* 1993, 11: 39-46.
- [202] Mane S. Incontinentia Pigmenti. *Indian Pediatrics* 2006; 43: 1103-1104.
- [203] Incontinentia Pigmenti with vesicular stage in utero.
http://anagen.ucdavis.edu/1610/5_letters/13_10-00230/1.jpg.

- [204] Archives of dermatology. Vol 139 N° 9, sept 2003.
<http://archderm.ama-assn.org/cgi/content/full/139/9/1163/FIGDST20169F1>.
- [205] Pierard E. Impétigo staphylococcique.
<http://dermatologie.free.fr/cas4imp.htm>.
- [206] <http://www.histiocytose.org/les-localisations.html>.
- [207] Color Atlas of Pediatric Dermatology Samuel Weinberg, Neil S. Prose, Leonard Kristal Copyright 2008, 1998, 1990, 1975, by the McGraw-Hill Companies, Inc. <http://www.trmedicaluniversity.com/skin-eczema.html>.
- [208] John LibbeyEurotext. Dermatologie néonatale pratique. Médecine thérapeutique / Pédiatrie. Volume 8, Number 5, 348-61, Septembre-Décembre 2005.
<http://www.jle.com/en/revues/medecine/pnv/edocs/00/04/17/38/article.phtml?fichier=images.htm>.
- [209] S.Fraitag. Diagnostic d'une éruption vésiculo-bulleuse du nouveau-né. Actualités en pathologie cutanée de l'enfant.
http://addp.pagespersorange.fr/dermatopathologie/semin/arch/99b_pedia/99b003.htm.
- [210] Journal international de médecine. Hypomélanose de Ito.
http://www.jim.fr/mon_compte/login.phtml.
- [211] Focal dermal hypoplasia. Atlas of dermatology.
<http://www.dermaamin.com/site/atlas-of-dermatology/9-g/585-goltz-focal-dermal-hypoplasia-.html>.

- [212] Hohl D, Fellmann F. La consultation génétique en dermatologie : une approche pratique. Rev Med Suisse 2008; 4: 1084-1088.
http://rms.medhyg.ch/article_p.php?ID_ARTICLE=RMS_155_1084.
- [213] D. Bonneau, Hérité monogénique. Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale. Université Médicale Virtuelle Francophone.
http://umvf.univ-nantes.fr/genetiquemedicale/enseignement/genetique_4/site/html/iconographie.html.

Serment d'Hippocrate

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 أبقراط

بسم الله الرحمن 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 بوانزع من ضميري وشرفي في جاعلا صحة مريض هدي في 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 بشريفي .

والله على ما أقول شهيد .

التسرب الصباغي لدى الطفل الوراثة والمسببات المرضية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة: رجان التاقي

المزدادة في: 05 غشت 1985 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التسرب الصباغي – المسببات المرضية – الوراثة –
المظاهر السريرية – العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: عبد العالي بن تهيلة
مشرف	أستاذ في طب الأطفال السيدة: فاطمة جابويريك أستاذة في طب الأطفال
أعضاء	السيدة: فاطمة المنصوري أستاذة في التشريح الدقيق السيدة: بدر السعود بنجلون الضخامة أستاذة في طب الأطفال