

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

ANNEE: 2012

THESE N°: 44

LES PRINCIPALES ANOMALIES
CUTANÉES CONGÉNITALES
(A PROPOS DE 141 CAS)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Lamyae EL HADRI Ep. TOUGANI

Née le 15 Mai 1984 à Boujdour

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Enfant – Anomalies cutanées congénitales – Etiopathogénie –
Aspects cliniques – Traitement.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. F. JABOURIK

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. F. EL MANSOURI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. M. ABDELHAK

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

}
JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

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. BENSOUDA 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. YAHYAOUI 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. LAAROUSSI 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 OUZZANI 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 Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

A Mes très chers parents

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte.

Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.

Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

Vous m'avez apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin. Vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.

Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie dieu le tout puissant qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie que je puisse vous combler à mon tour.

Sans vous je ne suis rien. Je vous dois tout.

A mon mari et l'amour de ma vie

*Je remercie Dieu. Le clément de m'avoir offert une âme sœur
amoureuse, compréhensive et indulgente.*

*Veillez trouver dans ce travail, dont vous m'avez partagé le plaisir
de réalisation, mes purs sentiments de reconnaissance et de gratitude.*

*Que Dieu le tout puissant qui nous a réunis sur terre, vous préserve
santé et vous offre réussite et prospérité.*

A la mémoire de mes grands- parents

J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable.

*Que la clémence de dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise
vos âmes.*

A ma grand-mère maternelle

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout
l'amour que je te dois.*

Que dieu te préserve et t'accorde santé et prospérité.

A mes très chères sœurs

Vous avoir toutes à mes côtés est le baume de mon existence.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude pour l'épaule inconditionnelle que vous représentez pour moi.

Je ne saurais exprimer mes sentiments fraternels et chers que j'éprouve pour vous tous.

Que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A ma chère sœur et son mari

Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.

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

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Que ALLAH vous bénisse et vous protège.

A mon cher frère

Votre amour fraternel, votre soutien resteront gravé dans ma mémoire.

J'espère que ce travail sera le témoignage de mon amour profond et mon respect.

A la mémoire de ma belle mère

Ne pas l'avoir connue est un grand dommage, mais aussi paradoxe que ça peut l'être, j'ai l'impression de l'avoir connue, sans doute à travers les personnes qui évoquent sa présence en son absence. Ne pas l'avoir auprès de moi en ce jour me désole. Je te remercie pour ce sentiment de sécurité et pour ta présence abstraite, mais aussi pour ce fils si affectueux et tendre et avec qui je partagerai le restant de ma vie.

Que ton âme repose en paix...

A mon beau père

Il n'a pas seulement été un simple beau père, mais une présence si signifiante qui m'a épaulée. J'ai trouvé en lui un deuxième père ; son attention et son suivi m'ont rendu l'espoir au moment même où je lâchais prise. Ses conseils m'ont été d'une grande utilité. Que ALLAH te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

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

A toute la famille

J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes cotés, et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

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

A mes tantes, mes oncles,

A mes cousins mes cousines

A travers mon travail, je vous transmets mes meilleurs sentiments d'amour.

Que Dieu vous donne longue vie pour le maintien de l'union de notre grande famille.

A tous les membres de ma famille petits et grands

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

A la famille Arioua,

Vous m'avez accueillis chez vous, vous m'avez soutenus et aidé dans les moments difficiles.

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

A mes chères amies et leurs familles

*El halimi meriem, El hussein faiza, El kasmî salwa, Ettakî rajane,
Elhlîmi ghita, El hamichi sofia, Hazim rajae, Ennfaoui ibtissam*

Nous voilà arrivées à la fin d'un long et difficile parcours. Vous êtes plus que des amies, vous êtes des sœurs. Vous étiez toujours présentes pour me soutenir, m'écouter et me gâter, vous m'avez beaucoup aidée, je vous en serai toujours reconnaissante. Je vous aime mes sœurs et je vous dédie ce modeste travail.

A Dr Sassenou Majida

Je te remercie pour tes encouragements.

Je te dédie ce travail tout en te souhaitant une vie meilleure pleine de bonheur, de prospérité, et de réussite.

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

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

A toutes les personnes malades et qui souffrent

Que Dieu vous garde et vous accorde des jours meilleurs.



Remerciements



A notre maître el président de thèse
Monsieur le professeur BENTAHILA
Professeur de Pédiatrie.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et d'apprécier votre sens professionnel.

Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Madame le professeur F. Jabourik

Professeur Agrégé 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 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. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.

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

A Notre Maître et Juge de Thèse
Madame le professeur F. El mansouri
Professeur agrégé d'anatomie pathologique

Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre thèse.

Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.

Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude, de respect et d'admiration les plus sincères.

A Notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur le professeur M. Abdelhak
Professeur de chirurgie pédiatrique

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

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

Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect

ABREVIATIONS :

- RICH : Rapidly Involuting Congenital Hemangioma
- NICH : Non Involuting Congenital Hemangioma
- NC : Naevus congenital
- NPG : Naevus pigmentaire géant
- MNC : Mélanose neuro-cutanée
- NCG : Naevus congénital géant
- IL : Ichtyose lamellaire
- IV : Ichtyose vulgaire
- ECIB : Erythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse
- ECINB : Erythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse
- EB : Epidermolyse bulleuse
- EBS : Epidermolyse bulleuse simple
- EBJ : Epidermolyse bulleuse jonctionnelle
- EBD : Epidermolyse bulleuse dystrophique
- MB : Membrane basale
- MO : Microscopie optique
- ME : Microscopie électronique
- Mb inf : Membres inférieurs
- Mb sup : Membres supérieurs



Sommaire



I. Introduction :	1
A. Définitions :.....	2
B. Généralités :.....	2
II. Matériels et Résultats :	4
A)- Hémangiomes congénitaux :.....	5
B)-Les naevi congénitaux :.....	12
C)-Les ichtyoses congénitales :.....	17
D)-Les épidermolyses bulleuses congénitales :.....	24
III. Etude analytique	29
A)- Histologie :.....	30
1)-Rappel embryologique :.....	30
2)-Histologie de la peau normale :.....	31
a)-La constitution de la peau :.....	31
b)-La vascularisation de la peau :.....	41
c)-Les lymphatiques :.....	41
d)-L'innervation :.....	41
e)-les annexes cutanées :.....	41
B)-Etiopathogenie :.....	44
1)- Les hémangiomes congénitaux :.....	44
a)-Caractéristiques cellulaires de l'hémangiome :.....	44
b)-Facteurs de croissance et d'inhibition de l'angiogenèse :.....	45
c)-Hypothèses physiopathologiques :.....	46
2)-Les naevi congénitaux:.....	48
a)-Les facteurs étiologiques :.....	48
-Répartition selon le sexe :.....	48
-Race :.....	48

b)-Les facteurs génétiques :.....	48
3)- Les ichtyoses congénitales :.....	52
a)- L'érythrodermie ichtyosiforme congénitale non bulleuse(ECINB) :..	53
b)-L'ichtyose lamellaire :.....	54
c)- L'ichtyose vulgaire :.....	55
4)-Epidermolyses bulleuses congénitales:.....	56
a)-Les kératines :	56
b)-La plectine :	57
c)-La protéine BP180, ou collagène XVII, ou antigène mineur de la pemphigoïde bulleuse :	58
d)- L'intégrine $\alpha 6\beta 4$:	58
e)-La laminine 5 :	59
f)-Le collagène VII :	59
C)- Les aspects cliniques :.....	61
1)-Les hémangiomes congénitaux :	61
a)-Types cliniques :.....	61
b)-Taille :.....	62
c)-Localisation :.....	63
d)-Cycle évolutif :.....	64
e)-Les formes graves :.....	66
-Risque vital :.....	66
-Risque fonctionnel :.....	67
-Risque esthétique :.....	69
2)-Les naevi congénitaux:.....	69
a)-Naevus congénital non géant :	70
b)-Naevus pigmentaire congénital géant (NPG) :.....	70
-aspect clinique :.....	70

- Evolution :	74
- Les formes compliquées :	76
3)-Les ichtyoses congénitales :	78
a)-Icthyoses congénitales isolées :	78
-Non bulleuses	78
□ Icthyose liée à l’X :	78
□ Icthyoses congénitales autosomiques récessives :	79
-Bulleuses :	80
□ Érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse (ECIB, hyperkératose épidermolytique).	80
□ Icthyose bulleuse de Siemens :	80
b)-Icthyoses congénitales associées à des signes extracutanés :	81
-Syndrome de Netherton :	81
-Trichothiodystrophie :	81
-Syndrome de Sjögren-Larsson :	83
-Keratitis ichthyosis deafness (KID) syndrome :	83
-Icthyosis follicularis alopecia and photophobia (IFAP)syndrome :	84
-Syndrome de Chanarin-Dorfman :	84
-Maladie de Gaucher :	84
-Syndrome de Neu—Laxova :	85
-Autres :	85
c)-Les formes graves :	86
-Bébé collodion	86
-Foetus arlequin	86
4)-Les épidermolyses bulleuses (EB) :	88
a)- Epidermolyses bulleuses simples :	88
-Épidermolyse bulleuse simple Weber-Cockayne	88

-Épidermolyse bulleuse simple Dowling-Meara ou épidermolyse bulleuse herpétiforme.....	89
-Épidermolyse bulleuse simple avec pigmentation mouchetée	91
-Épidermolyse bulleuse simple avec dystrophie musculaire	91
-Épidermolyse bulleuse simple superficielle	92
-Formes exceptionnelles.....	92
b)-Épidermolyses bulleuses jonctionnelles	93
-Forme Herlitz :	93
-Épidermolyse bulleuse jonctionnelle généralisée non-Herlitz ou épidermolyse bulleuse généralisée bénigne atrophique (GABEB).....	94
-Épidermolyse bulleuse jonctionnelle avec atrésie pylorique.....	95
-Épidermolyse bulleuse jonctionnelle inversée.....	95
-Épidermolyse bulleuse jonctionnelle acrale :	96
-Épidermolyse bulleuse jonctionnelle à début tardif.....	96
c)-Épidermolyses bulleuses dystrophiques	96
-Épidermolyse bulleuse dystrophique récessive Hallopeau-Siemens	96
-Épidermolyse bulleuse dystrophique récessive non-Hallopeau-Siemens (anciennement MITIS).....	97
-Épidermolyse bulleuse dystrophique dominante	98
-Épidermolyse bulleuse transitoire du nouveau-né	98
-Épidermolyse bulleuse dystrophique localisée	98
d)-Syndrome de Bart.....	99
D)-Donnees paracliniques :	100
1)-Les hémangiomes congénitaux :	100
a)-Bilan biologique :	100
b)-Bilan histologique :	100
c)-Bilan radiologique :	101

2)-Les Naevi congénitaux :	103
a)- la dermatoscopie :.....	103
b)-la biopsie :.....	104
c)-L'IRM :	104
3)-Les ichtyoses cutanées congénitales :	105
a)-Les examens biologiques :.....	105
- Examens biologiques standards :	105
-Examens biologiques orientés :.....	105
b)-L'examen histologique :	106
c)-L'examen génétique : la biologie moléculaire :.....	106
d)-Les méthodes de diagnostic anténatal :.....	107
-L'échographie :.....	107
-Les prélèvements fœtaux :	107
- Autres méthodes :	108
-Certaines indications :	109
4)-Epidermolyse bulleuse congénitale :	110
a)-Méthode d'exploration de la JDE :	110
-Biopsie cutanée :.....	110
b)-Méthodes de diagnostic anténatal :	115
-Biopsie sur peau fœtale :.....	115
-Biologie moléculaire sur biopsie de villosités choriales (par voie transcervicale ou transabdominale sous contrôle échographique) :.....	115
-Diagnostic préimplantatoire :	116
-Diagnostic sur cellules fœtales circulantes :.....	116
-Autres méthodes :	116
-Les indications :	117
E)-Conduite thérapeutique :	118

1)-Les hémangiomes congénitaux :	118
a)-Les indications thérapeutiques :	118
b)-les moyens thérapeutiques :	118
-corticothérapie générale :	118
-Interféron alfa-2a et 2b :	119
-Vincristine :	120
-Corticothérapie intralésionnelle :	120
-Chirurgie :	121
-Lasers :	122
-Propranolol :	123
2)-les naevi congénitaux :	123
a)-les buts du traitement :	123
b)-Les méthodes de traitement :	124
c)-Les indications thérapeutiques :	127
3)-Les ichtyoses congénitales :	129
a)Les moyens :	129
-Moyens locaux :	129
<input type="checkbox"/> hydratation de la peau :	129
<input type="checkbox"/> Topiques kératolytiques :	129
<input type="checkbox"/> Réducteurs :le calcipotriol :	131
<input type="checkbox"/> Thérapie génétique cutanée :	131
<input type="checkbox"/> Autres moyens locaux :	132
-Les moyens systémiques :	132
b)-les indications :	133
-L'ichtyose vulgaire :	133
-l'ichtyose récessive liée à l'X :	134

-L'ichtyose lamellaire et l'érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche :	134
-L'érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse :	134
-Bébé collodion :	134
-Fœtus Arlequin :	135
4)-Epidermolyse bulleuse héréditaire : (173).....	136
a)-Prise en charge sociale et psychologique :	136
b)-Soins locaux :	136
c)-Prise en charge de la douleur :	138
d)-Prise en charge nutritionnelle :	139
e)-Prise en charge et prévention des complications :	139
-Physiothérapie et traitement chirurgical des syndactylies :	139
-Dépistage précoce des cancers cutanés	140
-Dilatation œsophagienne.....	140
-Soins dentaires :	141
-Soins ophtalmologiques :	141
-Précautions anesthésiques :	141
-Perspectives de thérapie génique :	142
IV. Discussion	143
A)-Les hémangiomes congénitaux :	144
B)- Les naevi congénitaux :	147
C)-Les ichtyoses congénitales :	151
D)- Les épidermolyses bulleuses héréditaires :	156
V. Conclusion	159
VI. Résumé	163
VII. Bibliographie	167



I. Introduction :



A. Définitions :

Les anomalies cutanées congénitales sont des anomalies structurelles de la peau qui existent à la naissance indépendamment de leur lien de causalité, elles peuvent être soit héréditaires soit acquises lors du développement fœtal.

La liste des anomalies congénitales étudiée n'est pas exhaustive, leur citation est conditionnée majoritairement par leur fréquence d'apparition et leur importance, ainsi nous étudierons : les hémangiomes congénitaux, les naevi congénitaux, les ichtyoses congénitales et enfin l'épidermolyse bulleuse congénitale.

-L'hémangiome cutané congénital est une tumeur bénigne de l'endothélium vasculaire ; présente chez 10% des nourrissons.

-Le naevus congénital correspond à des lésions cutanées bénignes, présentes dès la naissance due à une prolifération bénigne de cellules mélanocytaires.

-Les ichtyoses congénitales sont un groupe hétérogène de maladies cutanées, définies cliniquement par l'existence de squames, évoquant les écailles de poisson, sur une peau sèche et par un épaissement de la couche cornée.

-Les épidermolyses bulleuses héréditaires sont des génodermatoses, affectant la cohésion dermo-épidermique, caractérisées par une fragilité cutanée accrue, aboutissant ainsi à la formation de bulles et érosions cutanéomuqueuses.

B. Généralités :

Les anomalies cutanées congénitales sont nombreuses et fréquentes, mais dans notre travail nous insisterons sur les anomalies les plus classiques et habituelles dont le but de mettre en évidence, à la lumière des dernières

connaissances médicales acquises dans le domaine, leurs particularités cliniques, physiopathologiques, génétiques, ainsi que leurs aspects évolutifs, et d'élaborer une conduite à tenir pratique devant chaque anomalie.

Le plan adopté consistera d'abord en un rappel l'histologique de la peau ainsi que son embryologie, connaissances indispensables à la compréhension de la physiopathologie de ces affections, puis une description clinique de chaque anomalie en insistant sur leur aspects évolutifs ainsi que leur formes graves et compliquées, puis les données paracliniques ainsi que les moyens de diagnostic anténatal pour certaines .

Enfin, on relatera les principaux traitements disponibles et préconisés pour chacune.

Nous illustrons notre étude par 141 cas d'anomalies cutanées congénitales dont : 66 cas d'hémangiomes, 17 cas de naevi, 37 cas d'ichtyoses (lamellaires, vulgaires, érythrodermies ichtyosiformes non bulleuses), 7 cas de bébé collodion et 14 cas d'épidermolyse bulleuse



*II. Matériels
et Résultats :*



A)- Hémangiomes congénitaux :

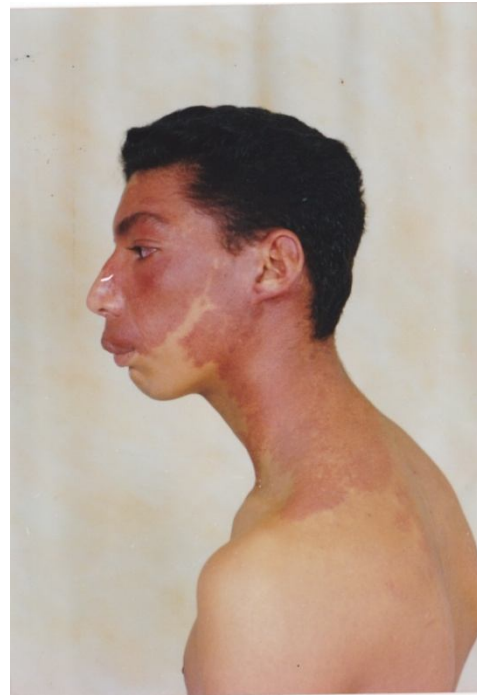
Le matériel de notre étude est constitué de 66 cas colligés au service de pédiatrie 4 à l'Hôpital d'Enfant de Rabat :

Forme	Localisation	Age	Sexe	Atcds.F (fraterie+ parents)	Echo Abd	TDM cérébrale	Complications	Traitement
H. plan (4 cas)	Facial :3cas Membres :1cas	4mois- 14ans	1M 3F	-	Normale	H.cérébral (1cas)	Epilepsie (Sd.Strug- Weber)	-Corti(VO) -Dépakine -Adressé en France pour Laser
H.tubéreux (62)	Occulaire :17cas	3mois- 2ans	2M 15F	+ (4cas)	Normale	H.cérébral (2cas)	Convulsion	-Corti(VO) + -Dépakine
	Auriculaire :2cas	3mois- 4mois	2F	-	Normale	Normale	Surinfection (1cas)	-Corti(VO) (2cas) -ATB (VV+local) (1cas)
	Labiale :9cas	4mois- 2ans1/2	6M 3F	-	Normale	Normale	-	-Corti(VO)
	Barbue :6cas	6mois- 8mois	6M	+ (2cas)	Normale	Normale	-Surinfection (1cas) -Saignement (1 cas)	-Cortico après désinfection (1cas) - ATS+émollient (1cas)
	Faciale :8cas	2mois- 4ans	2M 6F	+ (3cas)	Hémang. Hépa (1cas)	Normale	Insuffisance cardiaque	-Corti + -Dig.Diurétiq
Mb+Tronc :20cas	2mois- 6ans	6M 14F	-	Normale	Normale	-	-Corti (VO)	

Mb :membres, Atcds :antécédents, H :hémangiome, cortico : corticoïdes, ATB :antibiotique, ATS :antiseptique, Dig.Diurétiq :Digito-diurétiques

Les images suivantes montrent certains cas diagnostiqués dans notre étude :

-Hémangiome plan :



-Hémangiome oculaire :





-Hémangiome auriculaire :



-Hémangiome labial :



-Forme barbue :



-Hémangiome facial :



-Autres localisations :





-Formes ulcérées :



B)-Les naevi congénitaux :

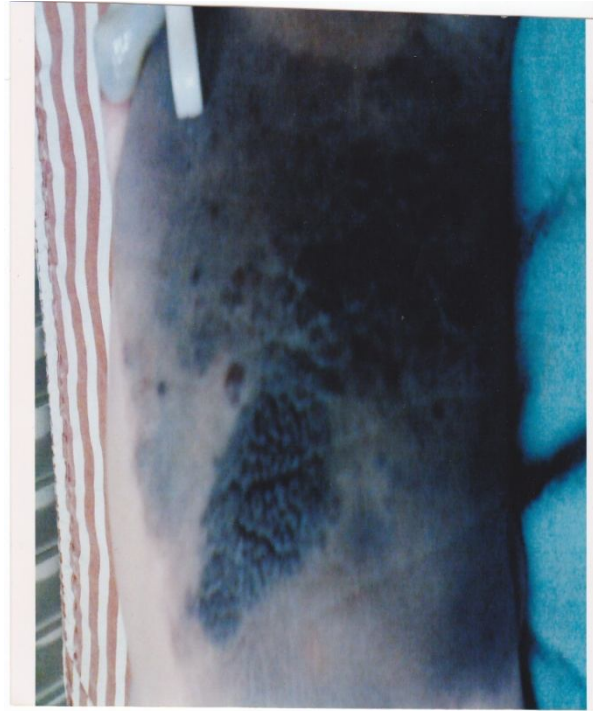
Le matériel de notre étude comporte 17cas de naevi dont 13 cas de naevi géants et 4 cas de naevi satellites :

Forme	Localisation	Aspect clinique	Age	Sexe	Traitement
Géant (13cas)	Faciale : 2cas	De texture plus ou moins homogène, tantôt lisse, tantôt épais, papillomateux ou même nodulaire ou tumoral, unique ou multiple, fréquemment pileux	2 ans-3ans	2 F	-Naevi visage et main : Confie au chirurgien esthétique pour correction et prise en charge
	Main : 1 cas		2 ans	1F	
	Tronc : 9 cas		1 jr-14mois	4 F 5M	
	Mb : 1 cas		10 ans	M	
Satellite (4 cas)	Visage : 1 cas	-arrondi -bien limité -limite circulaire -taille : 1-2cm -couleur noirâtre -surface lisse -fin duvet	14 mois	M	-Suivi en consultation dermatologique -Evolution marquée par la diminution de la taille avec l'âge (involution)
	Cuir chevelu 1 cas		8 mois	F	
	Tronc : 2cas		4 mois	2 F	

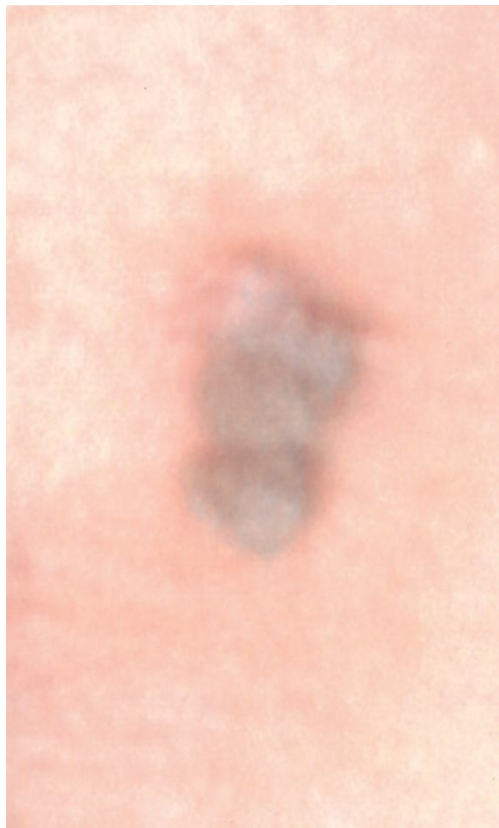
+++ Surveillance des signes de malignité

Les images suivantes montrent certains cas de notre série :

-Les naevi géants :







-Les naevi satellites :



C)-Les ichtyoses congénitales :

Le matériel de notre étude comporte 37 cas d'ichtyoses et 7 cas de bébé collodion :

Type d'anomalie	Nombre	Forme	Localisation	Age	Sexe	ATCDs	Traitement
Ichtyose	37	-I. vulgaire (12 cas)	Diffuse	6mois-8ans	4F 8M	-	-Hydratation cutanée : <ul style="list-style-type: none"> • Emollients • Bain quotidien (ramollissement des squames) -Kératolytiques <ul style="list-style-type: none"> • Vaseline saly. 0,5-2%
		I.Lamellaire (12 cas)		8mois-12ans	6F 6M	+ (6cas)	
		-EICNB (13 cas)		5jrs-4ans	6F 7M	-	
Bébé collodion	7	-EICNB (2 cas)	Diffuse	2sem-3sem	2F	-	-Vitamine A -Oligo-éléments(Cu-Zn)
		-F. typique (3 cas)		10jrs-2sem	1F 2M	+ (2 cas)	
		F.lamellaire (2 cas)		3sem-1mois	1F 1M	+ (1 cas)	

EICNB : érythrodermie ichtyosiforme congénitale non bulleuse

Les images suivantes montrent certains cas de notre étude :

-Ichtyose vulgaire :



-Ichtyose lamellaire :



-Erythrodermie ichtyosiforme non bulleuse :



-Bébé collodion :

***forme : érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse :**



***Forme typique :**



***Forme lamellaire :**



D)-Les épidermolyses bulleuses congénitales :

N	Age	Sexe	Consanguinité	Age de début	Topographie des lésions	Autres atteintes	Cicatrices	Evolution	Type
1	6 mois	M	+	3 mois	Tronc, membres, visage		simple	Poussée	EBS de Koebner
2	14 jours	M	+	1 ^{er} jour	Diffuse	Muqueuse buccale et larynx		Décédé	EBJ Herlitz
3	3 ans	M	+	3 mois	Généralisé	Atteinte buccale	Avec atrophie	Poussée	EBS Dowling Meara
4	30 jours	F	+	1 ^{er} jour	Généralisé	Atteinte buccale et laryngé	Avec atrophie	Perdu de vue	EBJ Herlitz
5	1 an	M	+	2 mois	Paumes et plantes		Simple	Poussée	EBS Weber-Cockayne
6	8 mois	F	+	1 moi	Paumes et plantes		Simple	Poussée	EBS Weber-Cockayne
7	18 mois	M	+	2 mois	Extrémités visage		simple	Poussées	EBS de Koebner
8	3 mois	M	+	1 ^{er} jour	Extrémités tronc et membres		simple	Poussées	EBS de Koebner
9	30 mois	M	+	3 mois	Extrémités visage		simple	Poussées	EBS de Koebner
10	8 ans	F	+	1 an	Extrémités tronc, cou et visage		Avec pigmentation	Poussées	EBS de Koebner
11	10 ans	M	+	1 ^{er} jour	Extrémités région pré-tibiale	Hypoplasie dentaire		Perdu de vue	EBJ acrale
12	3ans	F	+	4 mois	Extrémités	-	simple	Poussées	EBS de Koebner
13	1mois	M	+	3Jrs	Extrémités	-	Avec atrophie	Poussées	EBJ acrale
14	2 semaines	M	+	3jrs	Extrémités	-	Avec atrophie	Poussées	EBJ acrale

Dans notre série le traitement s'est basé sur :

- Les soins locaux :
 - Chlorexidine (Septal)
 - Antistaph pommade (Fucidine)
 - Crème lavante antiseptique
- Antibiothérapie systémique si surinfection :
 - Macrolide/ 15 jours
 - Repos de 15 jours
 - Puis amoxicilline protégé /15 jours
- Les oligoéléments et vitaminothérapie.
- Conseil hygiénique et diététique.

Les images suivantes montrent certains cas de notre série :











III. Etude analytique



A)- Histologie :

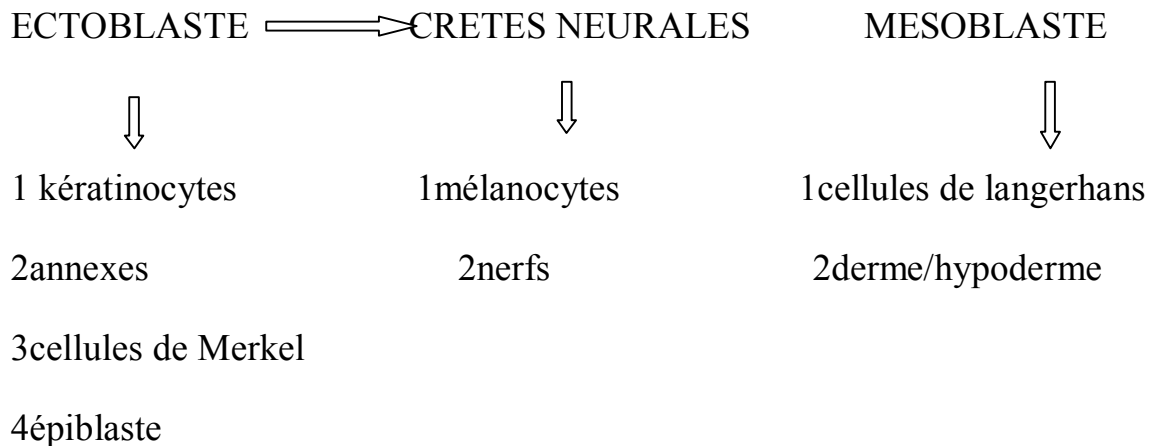
1)-Rappel embryologique : (1)

Le développement de la peau s'effectue à partir de la 3^{ème} semaine. Ainsi vers la fin de la 2^{ème} semaine l'embryon est fait de deux couches (disque embryonnaire didermique) : épiblaste qui donnera les tissus embryonnaires et l'hypoblaste qui sera responsable d'une partie des organes extra embryonnaires .

Au cours de la 3^{ème} semaine il se produit une invagination entre les deux feuillets existants à l'origine d'un troisième feuillet : le mésoblaste encore appelé mésoderme. A partir de ce moment on parle d'ectoblaste (ectoderme) au lieu d'épiblaste et d'endoblaste (entoderme) qui remplacera progressivement l'hypoblaste .

Ces trois vont continuer leur développement aboutissant à la formation des différents organes y compris la peau

Les structures embryonnaires à la formation des différents organes y compris la peau :



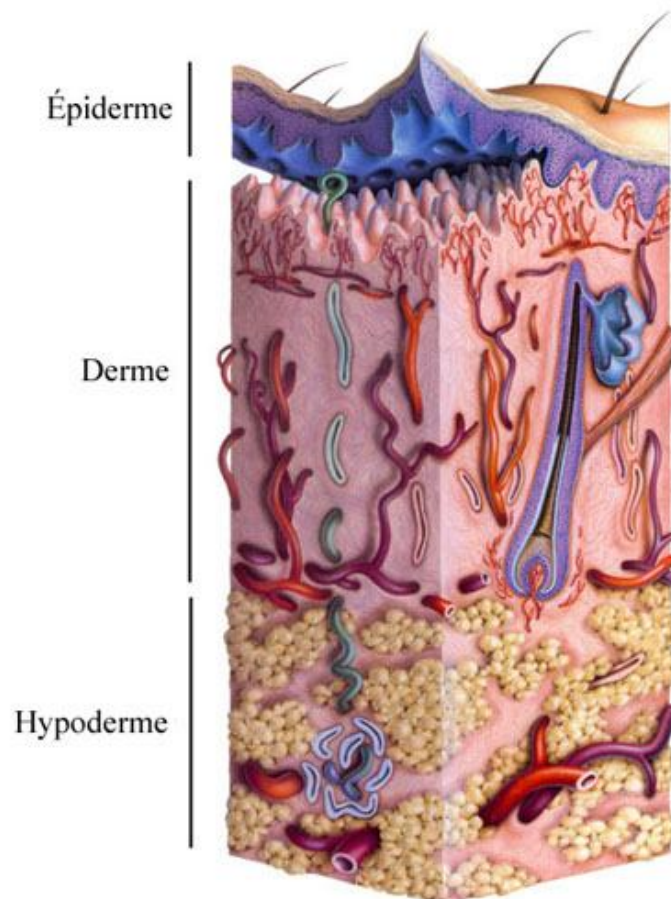
2)-Histologie de la peau normale : (2-3)

La peau est l'organe le plus lourd des organes du corps humain, il représente 16% du poids du corps pour une surface de 1,2 à 2,3 m².

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

a)-La constitution de la peau :

La peau comprend quatre régions qui sont de la surface vers la profondeur : l'épiderme, la jonction dermo-épidermique(JDE), le derme et l'hypoderme.

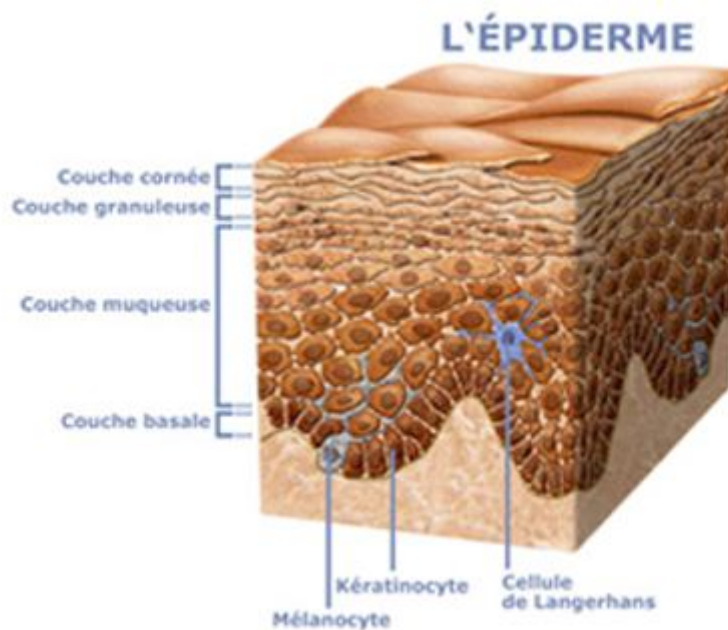


Les follicules pilo-sébacés (FPS) sont des annexes de la peau provenant de l'épiderme embryonnaire, mais principalement situés dans le derme et l'hypoderme.

•**L'épiderme :**

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau et est décrit comme un épithélium malpighien pluristratifié kératinisant qui comporte 4 assises cellulaires qui sont :

1. Une assise basale (stratum germinativum)
2. Une assise des cellules à épines(ou corps muqueux de Malpighi)(stratum spinosum)
3. Une assise granuleuse (stratum granulosum)
4. Des assises cornées (stratum corneum)



-L'image montre les différentes couches de l'épiderme.

L'épiderme est constitué de 4 types cellulaires qui sont :

•**Les kératinocytes :**

Proviennent de l'ectoblaste, assurent la cohésion de l'épiderme par leurs cytosquelette et les systèmes de jonction d'adhésion qu'ils établissent entre eux (desmosomes) et avec la matrice extracellulaires (hémidesmosomes).

Ils forment une barrière entre le milieu extérieur et le milieu intérieur au niveau de la couche cornée résultat d'un processus complexe, appelé la différenciation épidermique terminale.

Ils protègent l'organisme des radiations lumineuses grâce aux mélanosomes de type IV qu'ils ont phagocyté à partir des mélanocytes .

Les kératinocytes subissent en permanence une évolution morphologique témoignant de leur kératinisation sous-tendant le rôle de barrière protectrice (mécanique et chimique) de l'épiderme.

Cette évolution se fait de la profondeur vers la superficie et permet de distinguer sur une coupe d'épiderme les quatre couches superposées de la profondeur vers la superficie : la couche germinative (ou basale) la couche à épines (ou spineuse), la couche granuleuse et la couche corné (compacte, puis desquamante).

•**Les mélanocytes :**

Deuxième grande population cellulaire de l'épiderme. (2-4)

Proviennent des crêtes neurales.

Ils sont situés principalement dans la couche basale

Ils ont un aspect étoilé et leurs prolongements cytoplasmiques s'insinuent entre les kératinocytes.

Ils sont dépourvus de systèmes de jonction intercellulaires avec les cellules voisines.

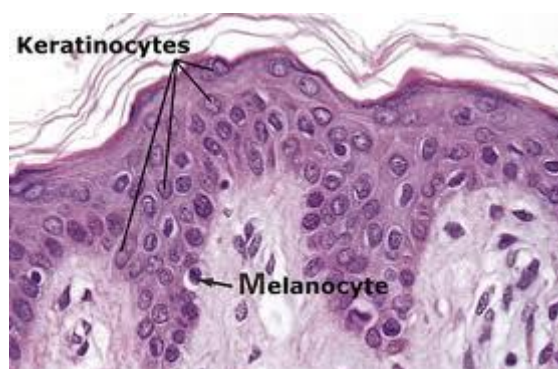
Ils sont responsables de la synthèse des mélanines dans des organites spécialisés : les mélanosomes.

La synthèse de la mélanine est soumise à des régulations complexes, en particulier par des hormones et des cytokines ainsi que par certaines prostaglandines.

Les mélanocytes synthétisent de nombreuses cytokines (IL1alpha, IL1-beta, IL3, IL6, TNF-alpha, GM-CSF) ; en période néo-natale, ils synthétisent également des leucotriènes dont l'action est encore méconnue.

Les mécanismes intimes du transfert des mélanosomes des mélanocytes aux kératinocytes sont incomplètement compris.

La mélanine est, en grande partie, responsable de la couleur de la peau et des phanères.



L'image montre les kératinocytes et les mélanocytes.

•Les cellules de Langerhans : (2-3)

Troisième population cellulaire de l'épiderme, représente 3 à 8 % des cellules épidermiques.

Ce sont des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes et transépithéliales.

Elles dérivent des cellules souches hématopoïétiques situées dans la moelle osseuse et sont présentes dans tous les épithéliums pavimenteux stratifiés des mammifères.

Les cellules de Langerhans de l'épiderme possèdent des marqueurs spécifiques qui n'ont pas les autres cellules dendritiques comme : la E-cadhérine, l'antigène Lag. Elles expriment d'autres marqueurs dont les molécules de classe II (et I) du CMH, le CD1a, utilisées en routine pour les identifier.

La fonction des cellules de Langerhans est de capturer les exo antigènes par la voie des endosomes, de les ré exprimer en surface avec les molécules de classe II du CMH.

•Les cellules de Merkel : (2-3)

Quatrième population cellulaire.

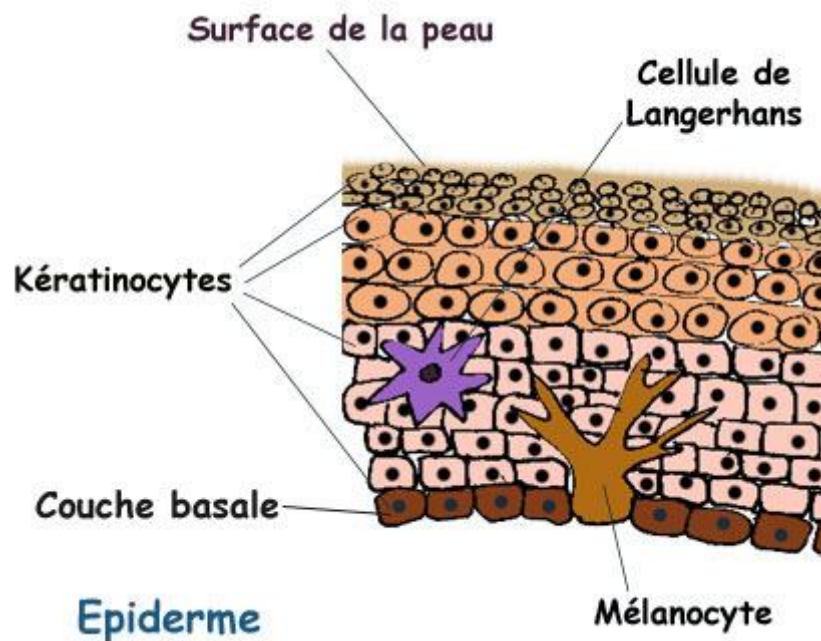
Ce sont des cellules neuroépithéliales dérivant des cellules souches de l'épiderme fœtal, qui ont pour fonctions celles des mécano récepteurs à adaptation lente de type I et /ou des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées (poil, ongle, glandes sudorales).

Les cellules de Merkel sont irrégulièrement réparties dans l'épiderme interfolliculaires ; elles sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds.

Elles sont avant tout caractéristiques en microscopie électronique.

Elles ne sont pas visibles en microscopie optique standard.

Dans l'épiderme, elles se présentent en règle comme des cellules isolées, situées entre les kératinocytes basaux, au contact d'une terminaison nerveuse. Ce sont des cellules ovalaires, à grand axe, souvent parallèle à la jonction dermo-épidermique, à noyau dense, contourné ou indenté.



L'image montre les différentes cellules de l'épiderme.

•La jonction dermo-épidermique :

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

La cohésion entre les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme et la membrane basale(MB) est assurée par des hémidesmosomes. Ceux-ci s'étendent du milieu intracellulaire des kératinocytes basaux à la matrice extracellulaire de la lamina lucida (5-6). Ils sont composés d'une plaque dense intracellulaire (constituée principalement de deux protéines : la pléctine et l'antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse ou BP230) et des protéines trans-membranaires (l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ et l'antigène mineur de la pemphigoïde bulleuse ou BP180).

Des filaments intermédiaires, notamment les kératines 5 et 14, viennent s'amarrer sur cette plaque intracellulaire.

La MB est constituée de deux zones bien individualisées en microscopie électronique (ME) : la lamina lucida, claire aux électrons, composée principalement de laminines dont la laminine 5 ; et la lamina densa, dense aux électrons, composée de plusieurs protéines dont le collagène.

Les filaments d'ancrage traversent la lamina lucida et s'étendent à la lamina densa sous-jacente.

Enfin, sur le versant dermique, les fibrilles d'ancrage composées de collagène VII s'étendent de la portion inférieure de la lamina densa au derme sous-jacent (5-6)

Figure A

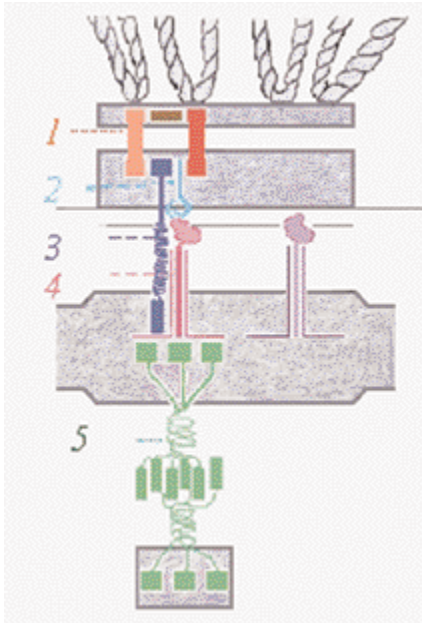
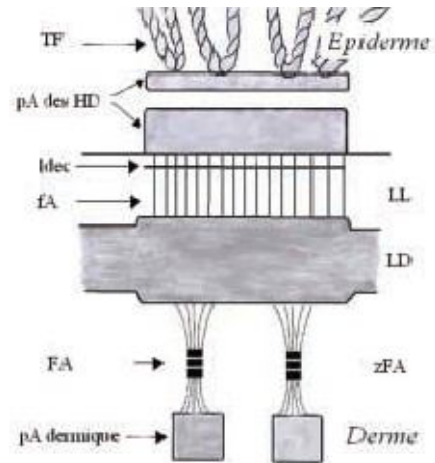


Figure B



La jonction dermo-épidermique

Schéma des complexes d'ancrage dermo-épidermiques

LL = lamina lucida, LD = lamina densa, zFA = zone des fibrilles d'ancrage, TF = tonofilaments, pA des HD = plaque d'ancrage des hemidesmosomes, ldec = ligne dense extracellulaire, fA = filaments d'ancrage, FA = fibrilles d'ancrage, pA dermique = plaques d'ancrage dermiques

Fig. A. Les molécules de la jonction dermo-épidermique impliquées dans les pathologies bulleuses

1 = antigène BP 230, 2 = chaîne beta4 de l'intégrine alpha 6-beta 4, 3 = antigène BP 180 (collagène XVII), 4 = laminine 5, 5 = collagène VII

•Le derme :

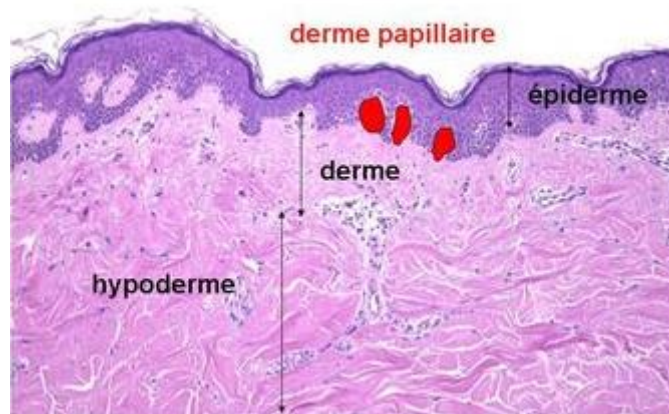
Le derme est un tissu conjonctif habituellement lâche en périphérie et plus dense (fibreuse) en profondeur. Il contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et des terminaisons nerveuses sensibles libres et corpusculaires, ainsi que diverses annexes cutanées dérivées de l'épiderme et plongeant dans le derme.

Il dérive sur mésoblaste. C'est un tissu qui soutient l'épiderme et le rattache à l'hypoderme. Son épaisseur varie selon sa localisation, elle atteint au maximum 4 mm au niveau du dos.

La surface du derme est très irrégulière, elle présente de nombreuses projections (papilles dermiques) qui s'imbriquent avec des projections épidermiques (crêtes épidermiques); ces papilles sont plus nombreuses au niveau de la peau soumise à des pressions; elles augmentent et renforcent la jonction dermo-épidermique.

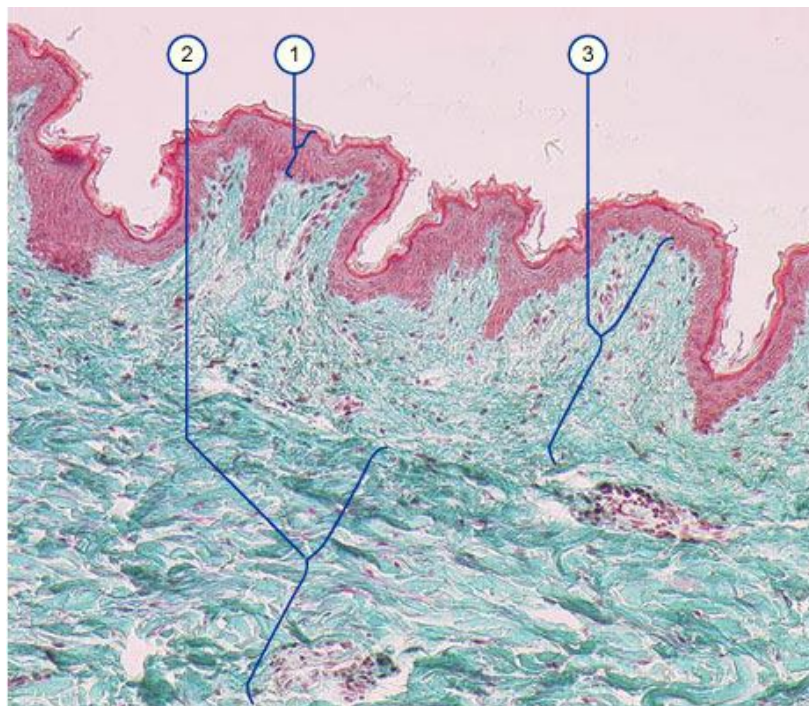
Le derme est constitué de deux zones :

-une zone superficielle dite <derme papillaire> formée de tissu conjonctif lâche qui renferme des fibres isolées et orientées le plus souvent perpendiculairement ou obliquement par rapport au plan de la membrane basale et l'arborisation terminale du réseau élastique et des anses capillaires terminales ainsi que des terminaisons nerveuses .



L'image montre le derme papillaire.

-une zone profonde dite <derme réticulaire> formée d'un tissu conjonctif dense où les fibres de collagènes plus épaisses en faisceaux et les fibres élastiques s'entrecroisent dans toutes les directions dans des plans grossièrement parallèles à la surface cutanée. Le derme réticulaire contient aussi de petites artérioles et veinules, des petits nerfs.



1-Epiderme 2- Derme réticulaire 3- Derme papillaire

Cette image montre le tissu conjonctif du derme. On distingue le derme papillaire avec des fibres collagènes lâches et le derme réticulaire avec le tissu conjonctif fibreux.

•**L'hypoderme :**

Il s'agit d'un tissu conjonctif lâche reliant la peau aux organes sous-jacents et rendant possibles le glissement de la peau par rapport à eux.

Il contient des adipocytes plus ou moins nombreux, des gros vaisseaux, des nerfs, des fibres de collagène parallèles à la surface.

b)-La vascularisation de la peau : (2-7)

Les vaisseaux n'existent que dans le derme et l'hypoderme ; l'épiderme est un tissu avasculaire ; sa nutrition se fait à travers la lame basale par diffusion.

c)-Les lymphatiques : (2-7)

sont des sacs borgnes situés au niveau dermique ; ils forment deux réseaux parallèles aux plexus artériels, un superficiel et un profond.

d)-L'innervation : (2-7)

Elle est très riche. La peau étant un organe sensoriel, l'organe de tact.

e)-les annexes cutanées :

Sont représentées par :

- les glandes sudoripares
- les follicules pilo-sébacés
- les ongles

---L'appareil pilo-sébacé : comprend le poil et la glande sébacée

*le poil : structure kératinisée propre aux mammifères, elle dérive d'une invagination de l'épiderme.

La couleur, la taille, la répartition des poils est variable et dépend de la race, de l'âge, du sexe et de la région du corps (au niveau du cuir chevelu il y'en a 500/cm²)

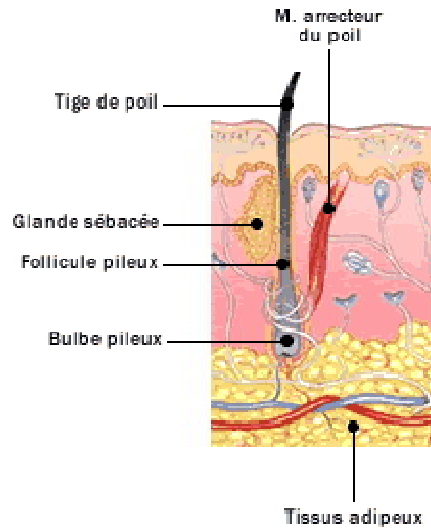
Le poil est constitué de deux parties, une visible à la surface :la tige, et une enfoncée obliquement dans la peau :la racine entourée de deux gaines(épithéliale externe et interne)

Le muscle érecteur du poil relie le bulbe pileux à l'épiderme, sa contraction provoque l'érection du poil.

La glande sébacée : au nombre de 100/cm² jusqu'à 400/cm² au niveau de la face, du front et du cuir chevelu.ces glandes sont absentes dans la peau glabre (paume des mains et plante des pieds).Elles dérivent d'un bourgeon de la gaine épithéliale externe du follicule pileux.

Chez l'adulte, elles produisent le sébum.

Il s'agit de glandes acino-alvéolaires à sécrétion holocrine.



•Les glandes sudoripares :

Ce sont des glandes exocrines, tubuleuses simples pelotonnées, sécrétant la sueur. Leur portion sécrétrice (épithélium cubique simple), entourée de cellules myoépithéliales, siège dans le derme profond.

Leur canal excréteur (épithélium cubique bi stratifié) gagne la surface de l'épiderme par un trajet hélicoïdal.

L'innervation des glandes sudoripares est sympathique, segmentaire.

•Les ongles :

Faits de cellules épithéliales kératinisées, tassées les unes contre les autres et issues par prolifération tangentielle de la matrice unguéale, les ongles ont une croissance ininterrompue du fait de l'absence de desquamation.

B)-Etiopathogenie :

1)- Les hémangiomes congénitaux :

L'aspect histologique de l'hémangiome varie en fonction des différentes phases de son évolution. Au cours de la phase de croissance, il est caractérisé par une prolifération cellulaire endothéliale anarchique. Puis, il apparaît progressivement une organisation en capillaires. Lors de la phase d'involution, il ne persiste que quelques rares capillaires au sein d'un stroma fibro-adipeux. (8)

a)-Caractéristiques cellulaires de l'hémangiome :

L'hémangiome est un mélange complexe de cellules comprenant une faible proportion de cellules souches multipotentes (CD133+), une majorité de cellules endothéliales immatures (CD31+), des péricytes (SMA+), des cellules dendritiques (facteur XIIIa+), des mastocytes, des cellules myéloïdes et des cellules mésenchymateuses à potentiel adipogène (8).

Les cellules endothéliales des hémangiomes CD31+ en phase proliférative sont issues d'un même clone (8-10). Ces cellules endothéliales expriment un phénotype particulier (9,11) : indoléamine 2,3 dioxygénase (IDO), LYVE-1, transporteur du glucose (GLUT-1), antigène Lewis Y (LeY), antigène FcRgII, mérosine, CCR6 et CD15.

IDO et LYVE-1 sont positifs dans la phase précoce des hémangiomes, puis disparaissent au cours de la maturation en vaisseaux sanguins. GLUT-1, LeY, FcRgII et mérosine (marqueurs également exprimés par l'endothélium placentaire) sont positifs au cours des trois phases de l'hémangiome. Ces marqueurs sont absents dans les autres tumeurs et malformations vasculaires.

GLUT-1 (positif in vivo et négatif en culture) est positif dans 100 % des hémangiomes.

Pendant la phase de croissance de l'hémangiome, les cellules endothéliales et interstitielles expriment fortement un marqueur de prolifération : MIB 1.

Pendant la phase d'involution, les cellules endothéliales expriment des marqueurs d'apoptose : les caspases. Il a également été mis en évidence un infiltrat lymphocytaire diffus T CD8+ avec des marqueurs d'activité cytotoxique : granzyme B+. Ce stade correspond à une augmentation de l'expression des marqueurs de maturation et d'activation des cellules endothéliales : HLA-DR et ICAM-1 (CD54).

Yu et al. (12) ont montré récemment que l'hémangiome en phase proliférative contient également des cellules mésenchymateuses à potentiel adipogène. La différenciation en adipocytes se fait lors de la phase d'involution, avec expression du marqueur peroxisome proliferators-activated receptor gamma 2 (PPAR γ 2).

b)-Facteurs de croissance et d'inhibition de l'angiogenèse :

Les facteurs qui régulent la croissance et l'involution des hémangiomes sont encore mal connus. Pendant la phase de croissance, deux facteurs pro-angiogéniques majeurs sont impliqués (13) :

- le basic fibroblast growth factor (FGF2 ou bFGF) ;
- le vascular endothelial growth factor (VEGF).

Ils sont présents in situ (ARNm et protéines), mais également dans le sang et les urines.

De plus, la technique d'hybridation in situ dans les hémangiomes en phase proliférative a montré que les récepteurs au VEGF (VEGF-R2) sont présents de façon diffuse dans la tumeur et pas encore regroupés dans les vaisseaux.

Les facteurs anti-angiogéniques sont les suivants :

- Le transforming growth factor b (TGF b) ;
- L'interféron b.

Ils sont retrouvés à des taux bas, que l'hémangiome soit en phase proliférative ou d'involution.

c)-Hypothèses physiopathologiques :

Le phénomène initiateur est toujours inconnu. Deux hypothèses ont été avancées (9) :

- une mutation somatique, dans un précurseur cellulaire endothélial, d'un gène clé de l'angiogenèse, avec colonisation du derme par ces angioblastes qui se différencient de façon aberrante (14) ;

Cette hypothèse est soutenue par la clonalité des cellules endothéliales de l'hémangiome, par la perte de l'hétérozygotie en 5q, et par la réponse paradoxale à l'endostatine des cellules endothéliales.

-une embolisation de cellules endothéliales placentaires dans la circulation fœtale puis dans le derme (11).

Cette hypothèse est soutenue par l'incidence accrue d'hémangiome lorsque la mère a subi une biopsie de villosités chorales, et par l'immunophénotypage des cellules endothéliales de l'hémangiome qui est comparable à celui de l'endothélium placentaire du fait de l'expression de marqueurs communs :

transporteur du glucose (GLUT 1), antigène FcγRII(CD32), antigène Lewis Y (LeY) et mérosine.

Des études récentes (15-16) tendent à confirmer le rôle initiateur d'une hypoxie anténatale ou d'un stress néonatal dans la formation des hémangiomes. L'hypoxie entraînerait une activation de l'hypoxia-induced factor (HIF) par stabilisation de ses sous-unités HIF-1α et HIF-2α, à l'origine d'une surexpression de VEGF conduisant à la prolifération cellulaire endothéliale. Il a également été démontré que l'association d'hypoxie et d'oestrogènes a un effet synergique sur la prolifération cellulaire endothéliale des hémangiomes.

L'hémangiome se développe par hyperplasie cellulaire : prolifération de cellules endothéliales (MIB1 positif) (17), stimulées par les facteurs pro-angiogéniques bFGF et VEGF. À ce stade, l'IDO est exprimée à un taux élevé (9). Or, cette protéine qui est aussi exprimée par les tumeurs malignes, est connue pour catalyser la dégradation du tryptophane et inhiber la fonction des lymphocytes T. Certains ont donc supposé qu'elle joue un rôle pour ralentir l'involution des hémangiomes en ralentissant la réponse cytotoxique T par diminution du taux de tryptophane.

Secondairement, l'involution de l'hémangiome se fait par apoptose des cellules endothéliales (caspases positives). (18)

Deux hypothèses pourraient expliquer l'induction de cette apoptose :

-l'augmentation de l'expression de ICAM-1, marqueur de maturation de la cellule endothéliale ;

-ou la perte de stimulation par les facteurs pro-angiogéniques tel le VEGF.

Dans les deux cas, les mécanismes intermédiaires restent, pour l'instant, inconnus.

La découverte des cellules souches mésenchymateuses à potentiel adipogène, en nombre variable parmi les progéniteurs des cellules endothéliales des hémangiomes en prolifération, éclaire la compréhension des résidus adipeux parfois observés en fin de régression.

2)-Les naevi congénitaux:

a)-Les facteurs étiologiques :

-Répartition selon le sexe :

Une prédominance féminine est retrouvée dans plusieurs séries (19, 20,21)

L'hypothèse d'un facteur hormonal ou génétique favorisant n'a pas pu être vérifiée (20).

-Race :

Bien que la plupart des publications concernent des sujets de race blanche, des cas ont été décrits dans la race noire et chez les asiatiques (22, 23,24)

b)-Les facteurs génétiques :

-il ne semble pas exister de facteur génétique ou familial dans la survenue des NPG, mais peu d'études ont été faites sur ce sujet.

-l'hypothèse d'une hérédité dominante autosomique, à expressivité variable, portant sur un seul gène a été émise par GOODMAN (25).

Son étude porte sur trois familles de sujets atteints de NPG.

Le phénotype d'un sujet atteint est défini par la présence de 6 naevi pigmentaires et pileux, sans distinction d'étendue.

Le seul argument pour une transmission autosomique dominante est la présence du trait défini, dans toutes les générations, chaque fois qu'un parent est éteint. Mais il n'est pas démontré que les non porteurs aient une descendance normale et on a vu la fréquence des NP chez tout individu.

-Des cas de jumeaux dizygotes, discordants pour le trait NPG sont rapportés mais ne permettent pas de conclure (26).

-Par contre, plusieurs cas de jumeaux monozygotes, discordants pour le trait NPG, sont retrouvés dans la littérature (27, 28).

-Dans l'observation de CANTU (28), le caractère monozygote est nettement démontré, et les conditions d'environnement étant strictement identiques, un facteur exogène ne peut être mis en cause.

L'auteur propose différentes hypothèses de transmission génétiques de la tare.

Dans le cas d'un gène autosomique dominant :

- 1-non pénétrance du gène autosomique chez un parent et chez le jumeau normal.
- 2-mutation ponctuelle portant sur une seule base, au stade prézygotique : une population cellulaire atteinte.
- 3-mutation ponctuelle portant sur une seule base, au stade postzygotique : deux populations cellulaires sont présentes chez le porteur.

4-mutation postzygotique portant sur les deux chaînes d'une des cellules au stade de deux cellules, et entraînant une homogénéité cellulaire chez le jumeau atteint,

5-mutation postzygotique ponctuelle, lors de la seconde division ou plus tard, entraînant la formation de deux populations cellulaires chez le sujet atteint.

Les hypothèses 3 et 5, qui produisent deux populations cellulaires différentes (état mixogénique) paraissent, pour l'auteur, mieux s'accorder au phénotype de NPG.

Dans le cas d'un gène autosomique récessif, l'état homozygote correspondrait à un phénotype léthal (naevus généralisé).

L'hétérozygote pourrait avoir, par une recombinaison somatique bien improbable, une lignée homozygote lui conférant le phénotype NPG.

Il ressort de ces observations que dans l'hypothèse d'une participation génétique, aucun modèle proposé n'est vraiment satisfaisant.

-Au contraire, pour AMIR (27) la survenue d'un NPG chez l'un seulement de deux jumeaux monozygotes doit faire rejeter une transmission génétique.

Le NPG étant une dysembryoplasie non héréditaire, circonscrite, due à une migration anormale et incomplète des naevoblastes à partir de la crête neurale.

Il existe des causes génétiques et non génétiques de la transmission du NGC illustrées dans (29) un vrai jumeau présente lui seul un NPGC et l'autre non prouvé par les résultats du DNA print marker testing.

-une culture de mélanocytes provenant d'un NGC chez un nouveau né de 6 jours (30) montre sur 136 métaphases :

74% mitose normale.

22% polyploïde

4% réarrangement chromosomique portant sur 1p, 12q et 19p.

-Une étude par hybridation génomique comparative n'a pas mis en évidence d'altération (amplification et/ou délétion) génique dans les naevi congénitaux qui ne présentent pas de foyers de prolifération cellulaires atypique. Par contre, les naevi congénitaux présentant ce type d'image histologique révèlent fréquemment des aberrations chromosomiques (31).

Il s'agit dans ce cas, surtout de gains ou pertes de chromosomes entiers plutôt que d'altérations numériques de sous régions chromosomiques comme celles trouvées en général dans le mélanome. (32)

Quelques temps après la découverte du rôle de la mutation du gène BRAF dans la genèse du mélanome. On a démontré que cette mutation ainsi que l'activation de la voie de MAPK constituent des étapes cruciales du développement non seulement du mélanome mais aussi des tumeurs mélanocytaires bénignes. (31-33)

En conclusion les découvertes récentes en génétique et biologie moléculaire du rôle de l'oncogène BRAF dans la genèse des mélanomes et des naevi congénitaux constituent une étape importante dans la compréhension de la genèse de ces tumeurs.ces découvertes indiquent que l'activation de la voie du MAPK peut être l'étape initiant la genèse tumorale et que la différence entre la

genèse d'un mélanome et celle du naevus est en rapport avec une inhibition des signaux oncogènes. (34)

3)- Les ichtyoses congénitales :

Les ichtyoses sont des maladies héréditaires caractérisées par une anomalie de la kératinisation d'origine génétique.

Les ichtyoses sont dues à une mutation d'un gène codant pour une protéine de structure ou une enzyme impliquée dans la différenciation épidermique entraînant une couche cornée anormale :

La peau joue un rôle protecteur essentiel pour le corps humain grâce à l'épiderme qui exerce une fonction de barrière cutanée en empêchant la fuite des fluides plasmatiques et la pénétration des micro-organismes et d'éléments agressifs de l'environnement. Ce rôle est assuré par sa partie la plus superficielle, la couche cornée, grâce à sa structure étanche en « briques et ciment » résultat de la différenciation épidermique. Les briques sont représentées par un empilement des cellules très aplaties, les cornéocytes hydrophiles, et le ciment par une substance lipidique intercellulaire, les cornéodesmosomes, qui sont dégradées dans les couches les plus superficielles pour permettre la desquamation.

Les cornéocytes sont des cellules anucléées dont le cytoplasme occupé par des filaments de kératine inclus dans une matrice amorphe est limitée en périphérie par une paroi protéique épaissie l'enveloppe cornée, doublé d'une paroi lipidique qui remplace la membrane plasmatique et interagit avec la matrice extracellulaire lipidique.

L'étape clé de la maturation de l'épiderme en couche cornée se trouve dans la couche granuleuse. A ce niveau, les kératinocytes synthétisent, d'une part des filaments de cytokératine et des grains de kératohyaline riches en protéines cytoplasmiques dont la profilaggrine qui, associés aux protéines cytoplasmique, forment la matrice fibreuse et l'enveloppe cornée et d'autre part, des lipides (ester de cholestérol, acide gras, céramides) et différentes enzymes (dont la transglutaminase 1 et la stéroïde sulfatase) stockés dans des vésicules intercellulaires, les kératinosomes. Ces derniers, en fusionnant avec la membrane plasmique, libèrent leur contenu dans l'espace intercellulaire, les lipides s'organisant ainsi en feuillets.

Enfin, les desmosomes subissent également des modifications biologiques morphologiques pour aboutir à des cornéodesmosomes.

On note plusieurs formes :

a)- L'érythrodermie ichtyosiforme congénitale non bulleuse(ECINB) :

Il s'agit d'un groupe hétérogène d'ichtyoses congénitales à transmission autosomique récessive. Plusieurs gènes sont responsables : les gènes ALOXE3 et ALOX12B des lipoxigénases 3 et 12 sur le chromosome 17p13 et le gène ABDH5 de la CGI-58 sur le chromosome 3p21.(35-36)

Le mécanisme biologique de base n'est connu avec certitude ni pour les lipoxigénases mutées (37), ni pour le produit protéique du gène CGI-58 codant une estérase /lipase/thioestérase de fonction inconnue (38).

Il est probable que l'absence des lipoxigénases résulte d'un métabolisme lipidique altéré du kératinocyte, notamment du métabolisme des acides arachidoniques et linoléiques (39).

Pour la protéine codée par CGI-58, le mécanisme pathogénique est représenté par un défaut de stockage des lipides neutres.

b)-L'ichtyose lamellaire : (40), (41), (42)

Les ichtyoses congénitales lamellaires se transmettent principalement sur le mode autosomique récessif. Elles sont caractérisées par une hétérogénéité clinique et moléculaire. La majorité des cas appartient à l'ichtyose lamellaire de type 1 provoquée par des mutations du gène TGM1 dans le chromosome 14q11 codant pour la transglutaminase 1 kératinocytaire (43), (44). Cette enzyme intervient dans la synthèse des lipides de l'enveloppe cornée et dans leur interaction avec les protéines de cette même enveloppe(45).

Deux autres types d'ichtyose lamellaire ont été identifiés : le type 2 lié à des mutations de l'ABCA12 dans le chromosome 2q31 et le type 3 causé par des mutations du CYP4F22 dans le chromosome 19p12.

Le déficit enzymatique en transglutaminase 1 cause un trouble de la formation de l'enveloppe cornée, défaut se traduisant en ultra structure par une enveloppe corné amincie ou absente et des dépôts de cristaux solubles dans les cornéocytes similaires aux cristaux de cholestérol (46).

En conséquence de l'absence de l'échafaudage, l'enveloppe lipidique et ainsi les lamelles lipidiques intercellulaires sont perturbées.

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

ABCA 12 appartient à la famille ABC des protéines transporteurs transmembranaires avec des sites cytosoliques de liaison de l'ATP. Il s'agit très probablement d'une pompe de lipides puisque son déficit résulte en une

malformation des granules lamellaires et une rétention cytoplasmique des glucosylcéramides (47), (48).

Les déficits en cytochrome CYP4F22 et en ichthyine touchent la synthèse des eicosanoides et hépoxyllines épidermiques (49), (50).

Il est imaginable que ces lipides agissent comme ligands de récepteurs.

L'importance de leur biosynthèse correcte pour la différenciation des kératinocytes pourrait être reliée aux voies de signalisation des facteurs de transcriptions PPAR et RAR (51).

c)- L'ichtyose vulgaire :

L'ichtyose vulgaire existe en 2 formes : la forme classique causée par l'atteinte des deux allèles de la profilaggrine. La forme légère due à l'atteinte d'un seul allèle hétérozygote. Il existe une grande variabilité clinique et morphologique qui pourrait s'expliquer par des mutations non encore identifiées situées à l'intérieur des 10 à 12 unités de filaggrine contenue dans le gène de la profilaggrine.

An niveau biochimique, ces défauts se traduisent dans une expression variable de l'ARN et des produits protéiques de la profilaggrine, la composante majeure des granules de kératohyaline (52).

La morphologie qui en résulte est caractérisée par une hyperkératose de rétention avec absence ou diminution de la couche granuleuse (53).

Normalement, la profilaggrine est clivée en 10 à 12 unités de filaggrine qui sont responsables de l'agrégation macromoléculaire des filaments de kératine dans la cellule cornée.

La filaggrine est ensuite dégradée en acides aminés et ses dérivés hygroscopiques contribuent à l'hydratation cutanée.

L'absence ou la diminution de la filaggrine épidermique se traduisent alors en deux défauts : une altération de la formation des squames protectrices et une pauvre rétention d'eau.

De nombreuses mutations de la profilaggrine ont été identifiées dont certaines sont très fréquentes mais varient selon la population ethnique (54), (55).

L'expression normale des autres structures et protéines au même stade de différenciation montre qu'il s'agit d'un défaut isolé de la profilaggrine (56).

4)-Epidermolyses bulleuses congénitales:

Les épidermolyses bulleuses (EB) héréditaires sont des génodermatoses transmises sur le mode autosomique dominant ou récessif, affectant la cohésion dermoépidermique.

Rappelons quelques éléments fondamentaux de biologie cellulaire et moléculaire des principales protéines impliquées dans la physiopathologie des

EB, à savoir les kératines 5 et 14, la plectine, la BP180, l'intégrine $\alpha 6\beta 4$, la laminine 5 et le collagène VII.

a)-Les kératines : (57)

Ce sont des filaments intermédiaires (ou tonofilaments) exprimés dans tous les épithéliums, agencés en hétérodimères composés d'une kératine de type 1, acide, codée par un gène situé sur le chromosome 17, et d'une kératine de type 2, basique, codée par un gène situé sur le chromosome 12.

Chaque molécule de kératine est constituée d'un domaine central alpha-hélicoïdal en forme de bâtonnet, hautement conservé dans la famille des filaments intermédiaires, flanqué de part et d'autres de domaine globulaire amino et carboxyterminal, de séquence variable selon le type de kératine.

Chaque chaîne polypeptidique s'arrange alors en hétérodimère parallèle contenant une kératine acide et une kératine basique, puis les hétérodimères s'alignent par deux, trois ou quatre pour former les filaments intermédiaires du cytosquelette. Le rôle de ceux-ci dans la résistance aux contraintes et dans la différenciation kératinocytaire est capital.

L'altération des kératines 5 et 14 est responsable des EBS. en effet plusieurs mutations des gènes KRT5 et KRT14, touchant essentiellement des domaines conservés de l'hélice centrale de la molécule de kératine (1A, L12, 2B), parfois des domaines variables(H1), ont été démontrées .Ces mutations affectent plus ou moins gravement ces tonofilaments, et donc la cohésion cellulaire, expliquant la gravité variable du phénotype.

b)-La plectine : (58)

C'est une protéine codée par le gène PLEC1 sur le chromosome 8, largement exprimée dans divers épithéliums et tissus mésenchymateux dont le muscle et les neurones, ou elle interagit avec au moins deux composants du cytosquelette, les microfilaments d'actine et les filaments intermédiaires.

La plectine est un composant de la plaque interne des hémidesmosomes, dont elle permet la stabilisation. Dans le sous-type EBS avec dystrophie musculaire, le gène impliqué est celui de la plectine.

Des mutations sur le gène PLEC1 aboutissent à un codon stop prématuré et donc l'absence de protéine ; ceci est responsable des EBS avec dystrophie musculaire.

c)-La protéine BP180, ou collagène XVII, ou antigène mineur de la pemphigoïde bulleuse : (59)

C'est une protéine transmembranaire de l'hémidesmosome codée par le gène BPAG2 sur le chromosome 10.

La BP180 participe activement, avec l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ et la laminine 5, à la structure et à la fonction des filaments d'ancrage de la membrane basale.

Le gène de la BP180 est impliqué dans une forme particulière d'EBJ, l'EB généralisée bénigne atrophique ou GABEB. Plusieurs sites de mutation ont été mis en évidence, aboutissant le plus souvent à un codon stop prématuré et donc à une absence de la protéine.

d)- L'intégrine $\alpha 6\beta 4$: (60)

Elle appartient à la famille des intégrines, agit comme récepteur de composants de la matrice extracellulaire telle la laminine 5 et intracellulaire telle la plectine dans la peau et comme transducteurs de signaux pour la prolifération, la migration et la différenciation cellulaire. L'intégrine $\alpha 6\beta 4$ est présente dans la peau et le tractus digestif. Elle joue un rôle majeur dans l'attachement des kératinocytes à la membrane basale.

La sous unité $\alpha 6$ est codée par le gène ITGA6 sur le chromosome 17 et la sous-unité $\beta 4$ par le gène ITGB4 sur le chromosome 2.

Des mutations sur les gènes ITGA6 et ITGB4 sont impliquées dans la survenue des EBJ avec atrésie pylorique.

e)-La laminine 5 : (61)

C'est une molécule trimérique cruciforme composée de trois sous-unités, $\alpha 3$, $\beta 3$ et $\Omega 2$, respectivement codées par les gènes LAMA3 (chromosome18), LAMB3 (chromosome 1) et LAMC2 (chromosome1).

Le gène de la laminine 5 est impliqué dans certaines formes d'EBJ, dont la forme la plus grave, la forme Herlitz.

Plusieurs mutations ont été mises en évidence sur les gènes codant les trois chaînes de la laminine 5, ces mutations aboutissent à des codons stop prématurés, donc à une absence quasi complète de laminine 5.

Dans les formes les moins graves, les mutations aboutissent à une protéine tronquée mais ayant une extrémité C-terminale intacte, donc encore capable de s'agencer en trimère et d'exercer sa fonction au sein de la membrane basale.

Le gène LAMB3, codant la chaîne beta3 est le plus souvent impliqué que les 2 autres.

f)-Le collagène VII : (62)

C'est le principal composant des fibrilles d'ancrage, qui s'insèrent par leurs deux extrémités sur la lamina densa en formant une boucle, assurant ainsi la cohésion dermoépidermique. Le collagèneVII, synthétisé essentiellement par les kératinocytes, est codé par le gène COL7A1 sur le chromosome3.

Des mutations du gène COL7A1 sont responsables des EBD, quel que soit leur sous type.

Une centaine de mutations ponctuelles différentes ont été mises en évidence, notamment dans l'exon 73.

Il est maintenant clairement établi que les formes récessives et dominantes ne relèvent en général pas du même type de mutation. En effet, dans les formes récessives graves de type Hallopeau-Siemens, la mutation (délétion ou insertion) aboutit à un codon stop prématuré sur les deux allèles et donc à une absence de la protéine. Dans les formes dominantes, l'anomalie génétique est une substitution du résidu glycine par une sérine ou une arginine au sein des domaines conservés Gly-X-Y du domaine hélicoïdal central de la molécule. La triple hélice est donc déstabilisée, aboutissant à des fibrilles d'ancrage présentes mais fonctionnellement anormales.

C)- Les aspects cliniques :

1)-Les hémangiomes congénitaux : (63)

a)-Types cliniques :

On en distingue actuellement deux types au pronostic bien différent. Ils sont désignés par deux acronymes en langue anglaise : le RICH (Rapidly involuting congenital hemangioma et le NICH (non involuting congenital hemangioma)

RICH :

C'est une lésion bien différente des prodromes d'hémangiome (faux angiome plan, macule blanche « anémique »). Cette tumeur, pleinement développée in utero, ne subit pas de poussée postnatale, et régresse en quelques mois après la naissance (de 6 à 18 mois). C'est une tumeur trompeuse, inquiétante. Elle siège essentiellement, sur les membres près d'une articulation, ou en région céphalique près de l'oreille (front, tempe, joue ou scalp).

C'est tantôt une infiltration massive violacée avec un halo plus clair rosé ou blanc bleuté, ou plus souvent une tumeur saillante de plusieurs centimètres de diamètre, à fin halo blanc, ou globalement pale et cireuse. Elle est marquée de télangiectasies grossières à disposition radiée ou est parsemée au centre de quelques nodules rouges lisses. Elle est parfois ferme au palper ou de consistance irrégulière et parfois multilobée.

NICH

Cette lésion est également rare et pleinement développée à la naissance. Moins impressionnante d'aspect que le RICH, car généralement peu saillante, bien dessinée, ronde ou ovale, souvent cernée d'un halo blanc ou globalement

bleuté, elle ne régresse jamais. Elle rappelle un hémangiome infantile en régression, mais elle a cette pâleur particulière associée, en halo, ou mêlée aux télangiectasies de surface. Les localisations sont comparables à celle du RICH.

L'hémangiome congénital peut revêtir trois aspects :

-cutané superficiel (également appelé tubéreux) : rouge vif, à bords nets, en relief, saillant sur le tégument normal avoisinant, à surface mamelonnée irrégulière. Souvent décrit comme une « fraise ».

-sous-cutané : tuméfaction saillante, arrondie et chaude, sous une peau normale ou bleutée. Ce groupe ne représente que 3% d'une série de 1000 lésions.

-mixte : association d'une composante superficielle tubéreuse apparaissant en premier et d'une composante profonde sous-cutanée qui soulève et déborde la première d'un halo bleuté.

Quel que soit le type, l'hémangiome est de consistance ferme et élastique, légèrement chaud à la palpation, mais non pulsatile et généralement indolore, sauf en cas d'ulcération.

b)-Taille :

La taille des hémangiomes est très variable, allant de l'atteinte ponctiforme à l'atteinte d'un membre ou d'un hémicorps.

Dans 80% des cas, elle est modérée, inférieure à 3cm (64). Les formes géantes sont de deux types, soit s'étalant en surface (généralement annoncées par un vaste précurseur à la naissance) ou proliférant en surface et en volume.

c)-Localisation :

La localisation des hémangiomes est ubiquitaire.

Cependant, ils semblent plus fréquents sur le visage (40%) et le cou (20%), pour des raisons qui restent inconnues. (65,66)

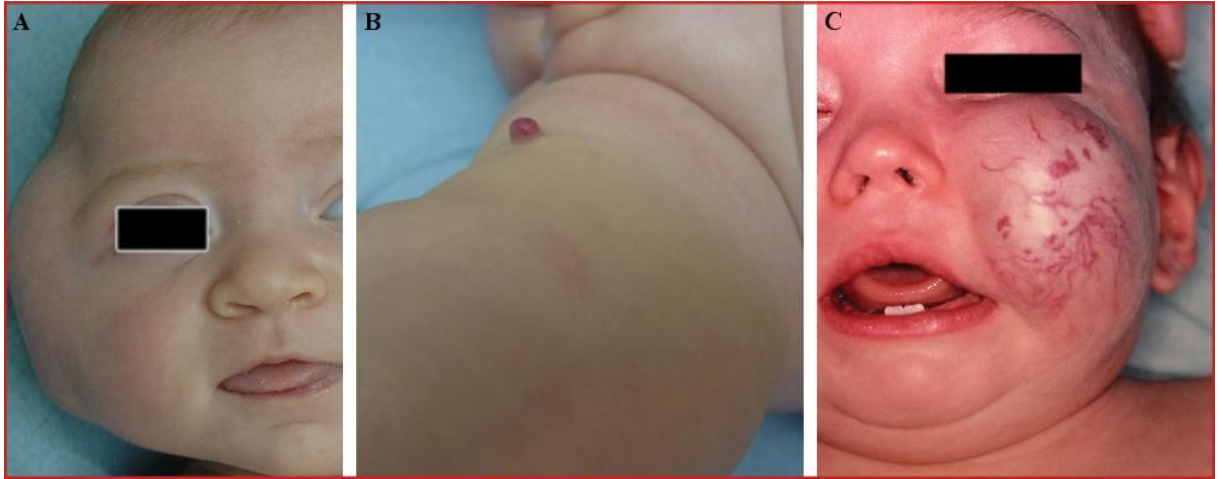
Certains (67) évoquent la possibilité de points de pression, qui pourraient correspondre à des zones hypoxiques en cas de présentation céphalique lors de l'accouchement.

Sur le visage, la distribution des hémangiomes ne se fait pas au hasard (67,68). Les formes focales (76%) sont situées sur les proéminences et 60% d'entre elles se concentrent en zone centrofaciale, région qui ne couvre pourtant que 20% de la surface du visage. Dans les formes diffuses (24%) on retrouve une distribution segmentaire (67). Les hémangiomes segmentaires feraient 11 fois plus de complication que les formes localisées(68), elles sont volontiers associées à des malformations (voir syndromes PHACES et syndrome PELVIS/SACRAL) et s'ulcèrent fréquemment.

Des localisations viscérales peuvent être associées aux hémangiomes superficiels, l'atteinte aérienne étant la plus fréquente localisation extracutanée (66, 69, 70).

Habituellement, leur expression clinique est précoce dès les toutes premières semaines de vie.

Leur fréquence est plus importante au cours de l'hémangiomatose cutanée miliaire disséminée et des hémangiomes segmentaires de la face (69,71).



Hémangiome infantile :

A-Forme sous-cutanée

B-Forme tubéreuse

C-Forme mixte

d)-Cycle évolutif :

L'évolution de l'hémangiome est tout à fait remarquable car stéréotypée.

Il apparaît habituellement dans les premières semaines de vie mais peut être présent à la naissance dans 10% des cas, dans ce cas il peut prendre différents aspects : halo-érythémateux, halo anémique, zone bleutée, télangiectasie ou petites papules érythémateuses regroupées. (72)

Les lésions initiales peuvent être confondues avec d'autres types de lésions : naevus anémique, angiome plan, ecchymose, tache mongoloïde, etc ...Ces lésions passent le plus souvent inaperçues, puis l'hémangiome explose dès les derniers jours de la vie, ou les premières semaines (73).

L'hémangiome est une lésion dynamique ayant un mode évolutif particulier triphasique :

•Le premier stade : la phase de croissance :

Elle dure au maximum 3mois(72), mais peut se prolonger jusqu'à le 6^{ème} mois pour la composante tubéreuse ou jusqu'à 8^{ème} -10^{ème} mois pour la composante sous cutanée (73).

Durant cette période :

80% double leur taille initiale

5% triple

Moins de 5% se développent de façon dramatique mettant en jeu le pronostic vital, esthétique ou fonctionnel (72)

•Le deuxième stade : la phase de stabilisation :

A partir du 6^{ème} -8^{ème} mois l'angiome se stabilise quelque soit sa taille ou son siège jusqu'à 18^{ème}-20^{ème} mois (74)

•Le troisième stade : la phase d'involution :

Elle est lente et progressive. la composante tubéreuse pâlit en premier et la composante sous cutanée s'affaisse plus lentement parfois incomplètement en laissant une peau parcheminée (sac cutané) contenant une zone d'involution fibroadipeuse hypopigmentée. Cette phase résolutive s'étend de l'âge de 12-18 mois à 5-6 ans (73). La régression totale est la règle dans près de 80% des cas, après l'âge de 6ans (72). Parmi les hémangiomes infantiles, 98% ont disparu à 7 ans.

La courbe évolutive des lésions sous cutanées est retardée de quelques mois par rapport à celle des lésions tubéreuses, la régression en est plus lente et plus incomplète. (74)

Dans les formes non compliquées localement et de volume relativement limité, la séquelle à long terme est limitée à :

- Un piqueté télangiectasique pour la composante tubéreuse, accessible à un traitement complémentaire esthétique au laser après la puberté et à la demande (73)

- Une peau fripée trop lâche, si la composante sous cutanée était volumineuse, justifiable d'un geste de chirurgie plastique limité dans la mesure où l'essentiel de la masse angiomateuse a régressé et où la sanction est une cicatrice linéaire sans perte de substance (73)

e)-Les formes graves :

La gravité de l'hémangiome dépend du :

-Risque vital.

-Risque fonctionnel.

-Risque esthétique.

-Risque vital :

Les formes qui mettent en jeu le pronostic vital sont exceptionnelles et précoces. Les manifestations sont de deux types :

-la détresse respiratoire qui peut compliquer les hémangiomes des voies aériennes supérieures et en particulier l'hémangiome sous-glottique. (75,70, 76)

C'est une urgence thérapeutique qu'il faut absolument rechercher devant un hémangiome « en barbe » S3, en réalisant une fibroscopie sous anesthésie générale.

-l'insuffisance cardiaque qui peut compliquer les hémangiomes particulièrement extensifs, les hémangiomes hépatiques et l'hémangiomatose miliaire disséminée (75, 77, 78). Elle se recherche par échographie abdominale et/ou cardiaque.

-Risque fonctionnel :

Les formes mettant en jeu le pronostic fonctionnel sont les formes péri-orificielles.

•Hémangiomes palpébraux :

Les hémangiomes palpébraux peuvent être responsables d'occlusion palpébrale complète ou d'une compression sur le globe oculaire et sur la jeune cornée.

La fonction visuelle peut être définitivement altérée, avec persistance de séquelles telles qu'un strabisme, un astigmatisme ou une amblyopie. (79)

Il faut répéter régulièrement les examens ophtalmologiques pendant la phase de croissance.

•Hémangiomes labiaux :

Les hémangiomes labiaux peuvent gêner la succion et retentir sur le développement des structures maxillo-dentaires.

•Hémangiomes narinaux :

Les hémangiomes narinaux peuvent menacer les structures nasales sous-jacentes lors d'un épisode de nécrose.

• **Hémangiomes de l'oreille :**

Les hémangiomes de l'oreille peuvent entraîner une fermeture, une infection du conduit auditif et une surdité séquellaire.

• **Hémangiomes pré mammaires :**

Les hémangiomes pré mammaires peuvent altérer les futures glandes mammaires.

• **Complication locale : l'ulcération :**

L'ulcération est la complication la plus fréquente (75) (16% dans une étude américaine prospective portant sur 1058 patients (66)). Elle survient souvent vers 2-3 mois mais parfois dès la période néonatale.

Elle est plus fréquente pour certaines localisations (région centrofaciale et périnée) et pour certains types d'hémangiomes : hémangiome télangiectasique du siège et des organes génitaux, hémangiome en croissance rapide néonatale et à épiderme rouge luisant et aminci, hémangiome segmentaire facial. En principe, les hémangiomes profonds sans composante rouge superficielle ne s'ulcèrent pas.

Les signes annonciateurs sont des macules noirâtres en surface de zones rouges.

L'ulcération est très douloureuse, à l'air libre comme au contact, elle peut se compliquer de surinfection et d'hémorragies. Ces saignements ne sont pas toujours bien évalués par les parents et peuvent entraîner une anémie sévère avec nécessité de transfusion.

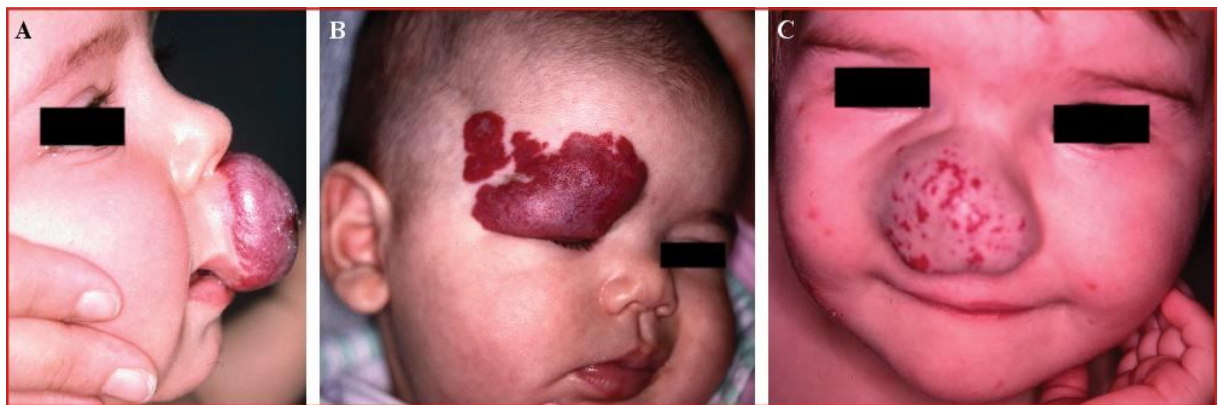
Des cicatrices, parfois importantes, succèdent aux plaies.

-Risque esthétique :

Les formes qui mettent en jeu le pronostic esthétique sont :

- Les formes extensives et télangiectasiques, en particulier des régions découvertes et de la sphère périnéale, ou les phénomènes de nécrose sont importants.
- Les hémangiomes centofaciaux aux conséquences difficiles à réparer.

Dans tous les cas, les hémangiomes sont responsables au minimum d'une altération esthétique transitoire avec retentissement psychologique tout d'abord chez les parents, puis chez l'enfant lorsqu'il grandit et qu'il rentre en collectivité. (80)



Les hémangiomes infantiles péri-orificiels :

.A) Hémangiome péri-labial ; B) hémangiome péri-orbitaire ; C) hémangiome péri-nasal

2)-Les naevi congénitaux:

Le naevus congénital est de texture plus ou moins homogène, tantôt lisse, tantôt épais, papillomateux ou même nodulaire ou tumoral, unique ou multiple, il est fréquemment pileux.

En fonction du plus grand diamètre de la lésion à la naissance, on différencie deux groupes :

- le naevus congénital non géant.
- le naevus pigmentaire congénital géant.

a)-Naevus congénital non géant :

Classiquement de taille plus grande qu'un naevus acquis (plus de 10 mm), il peut en fait être très petit (moins de 10 mm) et passer inaperçu en période néonatale et n'être alors détecté qu'au cours de la croissance.

Cela rend difficile la détermination de sa fréquence et de son risque de dégénérescence, d'autant plus que l'augmentation de taille et de volume n'est pas constante. Les bords sont souvent irréguliers, prenant volontiers un aspect clinique de naevus atypique.

b)-Naevus pigmentaire congénital géant (NPG) :

Le NPG est constitué par un placard pigmenté de grand diamètre, présent dès la naissance.

-aspect clinique :

•la couleur :

- ocre au brun foncé, pouvant aller jusqu'au noir
- peut être non uniforme, en plage (81)
- souvent en rapport avec la carnation du sujet : brun clair chez les blonds, brun foncé ou noir chez les bruns.

• **la surface :**

-parfois plane

-le plus souvent : irrégulière, mamelonnée, pouvant même se hérissier de végétations ou de verrucosités (82).

-glabre, recouverte d'un fin duvet ou abondamment pileux, classiquement 95% des NPG sont pileux (83) pouvant réaliser au maximum au niveau du tronc une véritable fourrure « enfant loup », ces poils sortent de la peau en adoptant un mouvement tourbillonnant.

• **les contours :**

-nets et bien délimités par rapport à la peau saine.

-parfois accusés d'un léger relief

-souvent irréguliers et déchiquetés

-un halo achromique peut entourer le NPG, constituant un vaste naevus de Sutton.(84,85)

• **la disposition : (86)**

-le NPG peut réaliser des dessins très variés

-des images en jet d'eau peuvent se voir au niveau du tronc

-le naevus peut recouvrir une grande partie du tégument, avec une disposition souvent symétrique et à tendance métamérique : « en caleçon », « en maillot de bain », « en pèlerine », « en manche de chemise »

-il est alors souvent accompagné de multiples petits naevus disséminés au pourtour de la lésion.

-parfois il est constitué de multiples naevus, de taille variable, disséminés sur tout le tégument, donnant l'aspect de « peau de panthère », « d'enfant dalmatien ».

• **Taille :**

Ce critère qui permet de définir le NPG est diversement apprécié selon les auteurs.

La taille du naevus doit en effet être considérée de façon relative en fonction du territoire anatomique affecté et de la surface cutanée du sujet (et donc de son âge).

LATOUCHE (87) rapporte ainsi l'étendue des naevi à leur localisation, en différenciant trois groupes :

-Groupe I : naevus du tronc et de la racine des membres, représentant plus de 5% de la surface corporelle

-groupe II : naevus de la face, du crane et des extrémités

-groupe III : naevus géant du groupe I ou II, accompagné de nombreuses taches naeviques disséminées sur le tégument « Enfant dalmatien ».

L'extension d'un NPG peut être importante, touchant la presque totalité des téguments (88), ou la peau normale ne représentait que 20% à 30% de la surface cutanée.

• **Topographie :**

Classiquement la topographie préférentielle des NPG est le dos, avec un aspect en caleçon.

Dans l'étude de LATOUCHE (87) en 1976, portant sur 61 observations, les NPG ont été classées d'après les trois groupes décrits. La fréquence des différentes localisations, dans chacun des groupes était la suivante :

-Groupe I : 41% : Dos :27%

Membres inférieurs:24%

Membres supérieurs :15%

Autres : 24%

-Groupe II :37,7% :joue :21%,paupières :17%,cuir chevelu :12%,front :12%,racine du nez :1%,reste du visage :22%,main :6%

-Groupe III : 21,3% : dos : 28%, mb sup15%, autres :57%

Dans l'étude de LANIER (89) portant sur 67 observations, la localisation la plus fréquente était le visage.

-tête et nez 65%

-membres inférieurs : 16%

-tronc : 13%

-membres supérieurs : 4%

De nos jours, d'autres localisations sont décrites :

-périnée –face-périorbitaire

-l'extrémité céphalique correspond à environ 31% des cas. Il est fréquent que la lésion concerne d'emblée plusieurs unités anatomiques réalisant un naevus complexe cervico-céphalique (81)

Tableau récapitulatif des 9 cas de naevus bleus congénitaux géants du scalp (cuir chevelu) (81)

Auteurs (année)	siège	Taille (cm)
Kawasaki(1993)	pariétal	6x5x2
Radentez(1990)	pariétal	7x5
Mc Donagh(1992)	occipital	14cm de diamètre
Iemoto(1984)	occipital	14x8x8
Findler(1981)	temporal	8cm de diamètre
Marano(1986)	temporal	12x12
Nakano(1987)	Fronto-pariétal	10x12
Pathy(1993)	pariétal	5,5x4,5

-l'atteinte muqueuse est rare

-la paume et la plante des pieds seraient toujours indemnes, même dans les naevi très étendus.

- Evolution :

Les naevi géants sont toujours présents à la naissance mais ils subissent surtout pendant les premières années de la vie d'importantes modifications.

-Evolution de l'aspect du naevus en fonction de l'âge :

*A la naissance et pendant les premiers mois de la vie la lésion est plane, elle peut être pale et se présenter comme une tache « café au lait »: irrégulière et large. Mais elle est souvent très foncée.

*Pendant les premières années de la vie, la lésion change progressivement.

-Le NPG ne s'étend pas : l'augmentation de surface est proportionnelle à l'augmentation de la surface corporelle (85).

-La pilosité s'accroît avec l'âge.

-La pigmentation peut diminuer un peu.

-La surface devient irrégulière particulièrement dans les zones glabres.

-Le naevus devient souvent inhomogène : de petites lésions pigmentées, brun foncé, plates ou surélevées, surviennent sur la lésion initiale moins colorée.

*Le changement d'aspect peut être plus accentué :

-La lésion se surélève

-La teinte peut devenir progressivement uniformément marron foncé

-La surface devient verruqueuse, papillomateuse, nodulaire : cet aspect est presque constant dans les lésions anciennes

-La peau peut devenir flasque et se plisser.

*Le NPG est stable et persistant.

-L'augmentation de sa taille est proportionnelle à l'augmentation de la surface corporelle.

-Exceptionnellement, un halo achromique, peut entourer le naevus .

Ainsi est constitué un vaste naevus de SUTTON, qui peut dans certains cas progressivement faire pâlir et désinfiltrer en partie les lésions (85).

- Les formes compliquées :

Les naevi congénitaux géants sont associés à un risque de :

- transformation maligne en mélanome.
- existence simultanée ou apparition secondaire d'une mélanose neurocutanée.
- développement de néoplasies autres que le mélanome malin.

•la transformation maligne en mélanome :

- Le risque de transformation maligne est d'autant plus important que la surface est grande. Ce risque se situe entre 2-5% avec un risque relatif de 100 à 1000 par rapport à la population générale (90, 91,92).
- Dans 50% des cas, il se développe avant l'âge de 5 ans (93).
- Le diamètre du NC et le nombre de naevi satellites sont en général plus grands chez les patients qui vont développer un mélanome que chez ceux qui n'en développent pas, bien qu'il n'ait jamais été décrit de transformation maligne dans une lésion satellite (93).
- La prolifération mélanomateuse peut prendre naissance au sein du NC (au départ de la jonction dermo-épidermique ou à partir du derme) ou au niveau des autres sites cutanés ou extra-cutanés (rétropéritoine ou le SNC).
- Les signes cliniques évoquant un mélanome sont : règle de l'ABCDE :

- Asymétrie
- Bords irréguliers
- Couleur hétérogène

- Diamètre>6mm
- Evolution rapide extensive

L'association de ces signes +un contexte évocateur doit conduire à la réalisation d'une biopsie exérèse.

- Le bilan d'extension comporte un bilan biologique, radiologique et histologique
- Le pronostic dépend de l'indice de Breslow (épaisseur tumorale), de l'âge du patient, le siège du mélanome et de l'existence ou non de métastases.

•**la mélanose neuro-cutanée : MNC (94, 95, 92, 96)**

- On désigne sous ce nom l'ensemble des manifestations pigmentaires cutanées et nerveuses, de caractère primitif, liées à l'hyperplasie congénitale du système mélanogène, lequel est issu de la crête neurale embryonnaire (97).
- La présence de quelques taches cutanées ou d'une simple hyperpigmentation diffuse ne serait en aucun cas, en présence d'une mélanose cérébrale, faire conclure à une mélanose neuro-cutanée.
- Il faut l'association de naevus pigmentaires cutanés et méningo-encéphaliques.
- elle est en général associée au NCG et/ou à de multiples naevi (>ou =3)
- La majorité des cas se manifeste tôt, le plus souvent avant l'âge de 3 ans.
- L'atteinte du système nerveux central explique les signes cliniques (céphalées, convulsions...) par gêne de résorption du liquide céphalo-rachidien.

L'infiltration lepto-méningée est constante, et souvent associée à une invasion du parenchyme nerveux, peut être diffuse ou localisée : son caractère bénin ou malin est difficile à affirmer.

-les facteurs prédisposants à cette complication :

*un NCG de taille particulièrement grande > 50cm de grand diamètre.

*une localisation axiale du NCG.

*La présence de nombreuses lésions satellites.

• **risque de néoplasies en dehors du mélanome : (94, 98, 99)**

-risque exceptionnel

-association à des tumeurs comme :

*rhabdomyosarcome

*lipome

*neuroblastome

3)-Les ichtyoses congénitales : (100)

a)-Icthyoses congénitales isolées :

-Non bulleuses

• **Icthyose liée à l'X :**

L'ichtyose liée à l'X est relativement fréquente (1/2000) et atteint les sujets de sexe masculin. Elle ne débute jamais par un tableau de bébé collodion mais habituellement par une fine desquamation à la naissance suivie d'une phase d'amélioration puis vers trois ou quatre mois, d'une aggravation avec apparition de squames de grande taille, brun foncé, du tronc et des membres et d'une

hyperkératose de la face d'extension des articulations aboutissant au tableau d'« ichtyose noire ». Sur le cou, l'hyperkératose est responsable d'un aspect « sale » souvent mal vécu par les patients. Les faces latérales du visage peuvent être atteintes, les régions palmoplantaires sont habituellement épargnées ; enfin, l'atteinte des grands plis est inconstante. À ces signes cutanés s'associent des opacités cornéennes caractéristiques sans retentissement sur la vision, une cryptorchidie dans 25 % des cas et un risque d'accouchement pathologique (travail et/ou délivrance prolongés).

- **Ichtyoses congénitales autosomiques récessives :**

Les ichtyoses autosomiques récessives sont rares (1/200 000). Le début est congénital le plus souvent sous la forme d'un « bébé collodion », mais elles peuvent aussi débiter d'emblée par une érythrodermie ichtyosiforme.

Le phénotype est ensuite très variable entre deux extrêmes : « l'ichtyose lamellaire » et « l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse (ECINB) » (101). Dans le premier tableau, de grandes squames de couleur brun foncé et adhérentes recouvrent rapidement le corps, le visage avec un ectropion et un eclabion, le cuir chevelu avec une alopecie, les régions palmoplantaires avec une kératodermie palmoplantaire jaune et les grands plis de façon systématique et s'associent à une hyperkératose des coudes et des genoux. Il n'y a habituellement peu ou pas d'érythrodermie. Dans l'ECINB, l'érythrodermie est au premier plan et s'associe à de petites squames blanchâtres non adhérentes. Il existe une atteinte palmoplantaire qui s'améliore avec le temps.

-Bulleuses :

- **Érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse (ECIB, hyperkératose épidermolytique).**

Il s'agit d'un groupe d'ichthyoses rares (1/300 000), caractérisées par une transmission autosomique dominante (nombreux cas sporadiques), la présence de bulles et une hyperkératose épidermolytique sur la biopsie cutanée.

Il existe au moins six phénotypes cliniques différents. Le début est congénital avec un aspect de brûlure généralisée pouvant en imposer pour une épidermolyse bulleuse.

L'évolution se fait ensuite vers une érythrodermie couverte de bulles flasques avec tendance au décollement cutané et à la surinfection bactérienne. Vers trois à quatre ans, le nombre de bulles diminue et apparaît une hyperkératose jaune brun diffuse et inhomogène responsable d'un aspect en peau de serpent du dos des pieds et des mains. Les bulles disparaissent ensuite complètement mais l'hyperkératose persiste toute la vie. Elle respecte habituellement le visage et touche les régions palmoplantaires de façon variable en fonction du gène atteint. Enfin, cette hyperkératose est le siège d'une surinfection microbienne constante responsable d'une « odeur nauséabonde », caractéristique très gênante pour l'insertion sociale des patients.

- **Ichtyose bulleuse de Siemens :**

Cette ichtyose exceptionnelle est également à transmission autosomique dominante. L'aspect clinique est superposable à celui de l'ECIB mais est moins sévère avec une érythrodermie absente ou modérée, une fragilité cutanée pouvant aboutir à de petits décollements bulleux des zones traumatisées («

desquamation exfoliative » ou phénomène de Mausembourg) pendant l'enfance et une hyperkératose limitée aux zones de stress à l'âge adulte.

b)-Ichtyoses congénitales associées à des signes extracutanés :

-Syndrome de Netherton :

Cette pathologie est rare, à transmission autosomique récessive.

Les signes cutanés sont présents dès la naissance sous forme d'une érythrodermie exfoliative généralisée.

L'évolution se fait inconstamment vers des lésions caractéristiques « d'ichtyose linéaire circonflexe » formées de plaques érythémateuses, annulaires et serpigneuses bordées de squames en double collerette. À ces lésions spécifiques s'associent fréquemment des lésions eczématiformes.

Le visage, les paumes et les plantes sont atteints. Il existe des anomalies des phanères avec une alopécie partielle et des cheveux anormaux dont l'examen en lumière polarisée montre un aspect pathognomonique de « trichorhexie invaginata ». Ces signes s'associent habituellement à une « atopie » avec des taux élevés d'IgE, une grande fréquence des allergies aux protéines de lait de vache et l'existence de poussées inflammatoires cutanées eczématiformes, une entéropathie, des épisodes de détresse respiratoire et de déshydratation hypernatrémique menaçant le pronostic vital en période néonatale.

-Trichothiodystrophie :

La trichothiodystrophie est un syndrome à transmission autosomique récessive, caractérisé par un déficit en acides aminés soufrés. Une ichthyose est fréquemment présente, associée à différents symptômes.

La forme la plus classique est un syndrome de Tay. Il associe une ichthyose congénitale avec parfois un aspect de bébé collodion évoluant vers une ichthyose sévère, avec un respect des grands plis, une hyperkératose palmoplantaire, une dystrophie unguéale et une absence d'ectropion à une alopecie partielle avec des cheveux cassants, un retard mental et staturo-pondéral, une sensibilité aux infections et un hypogonadisme. L'examen des cheveux en lumière polarisée retrouve un « aspect tigré » pathognomonique.

Une nouvelle forme d'ichthyose autosomique récessive associée à une hypotrichose a récemment été décrite à partir d'une famille israélienne. Les patients présentaient tous une ichthyose non inflammatoire avec des cheveux anormaux débutant ou non par un aspect de bébé collodion.

L'hypotrichose était diffuse de même que la desquamation qui épargnait le visage mais atteignait le cuir chevelu. Les cheveux étaient bouclés, épars, fragiles, fins, secs, ternes et poussaient lentement.

Avec le temps, une amélioration de la croissance des cheveux et de leur aspect ainsi qu'une pigmentation était notées. Les patients avaient également une photophobie avec parfois des opacités cornées ainsi que des anomalies dentaires inconstantes. Il n'y avait pas d'atrophodermie folliculaire, de kératodermie, d'hyperlinéarité palmoplantaire, d'érythrodermie ni d'atteinte unguéale ou muqueuse. Aucune manifestation d'atopie ou de photosensibilité n'était présente. La sudation était normale. Aucune autre manifestation viscérale n'a été rapportée.

-Syndrome de Sjögren-Larsson :

Ce syndrome à transmission autosomique récessive est surtout retrouvé au Nord de la Suède (10,2/100 000). Il s'agit d'une affection neurodégénérative progressive non létale dont le diagnostic est porté sur l'association ichtyose congénitale, diplégie spastique révélée dans les trois premières années et retard psychomoteur.

Les signes cutanés sont présents dès la naissance (sans aspect de bébé collodion) sous la forme d'une hyperkératose papillomateuse jaunâtre ou brune qui évolue en un an vers une ichtyose généralisée plus épaisse aux faces latérales du cou, de l'abdomen et des zones de flexion avec à ce niveau un aspect typique de « lichénification ». Les ongles et les cheveux sont normaux. Le « prurit » est constant et évocateur. Les principaux autres signes cliniques sont neurologiques avec hypotonie, réflexes pathologiques, paralysie des membres inférieurs, convulsion, retard mental et se développent entre trois et 14 mois. L'examen du fond d'œil peut retrouver « des points blancs scintillants rétinien » évocateurs, une photophobie est souvent notée (102).

-Keratitits ichthyosis deafness (KID) syndrome :

Ce syndrome à transmission autosomique dominante est caractérisé par une kératite, une surdité neurosensorielle, une ichthyose sous forme de plaques érythémateuses hyperkératosiques, symétriques, fixes de la face et des membres et d'une kératodermie palmoplantaire. L'hyperkératose folliculaire peut entraîner une alopécie (cuir chevelu, cils, sourcils) et il peut y avoir une augmentation de la sensibilité aux infections ainsi que des cancers cutanéomuqueux. Une atteinte unguéale et dentaire est possible.

-Icthyosis follicularis alopecia and photophobia (IFAP) syndrome :

Ce syndrome rare associe une ichtyose folliculaire congénitale, une alopécie non cicatricielle et une photophobie. La transmission est probablement récessive liée à l’X.

L’ichtyose se traduit par des papules kératosiques folliculaires prédominant au cuir chevelu et à la face d’extension des membres avec un aspect de papier de verre. Il existe une hyperkératose des coudes et des genoux. L’alopécie est congénitale et touche le cuir chevelu, les sourcils et les cils. Les poils, les dents et les ongles sont normaux. Un retard psychomoteur est souvent rapporté, parfois associé à d’autres anomalies neurologiques (103).

-Syndrome de Chanarin-Dorfman :

Il s’agit d’un syndrome très rare de transmission autosomique récessive,

Il associe une érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse congénitale quasi constante à divers troubles neurologiques (retard mental, convulsions, nystagmus, strabisme, ataxie. . .) et musculaires.

-Maladie de Gaucher :

La maladie de Gaucher est la plus fréquente des sphingolipidoses.

Trois formes cliniques ont été décrites en fonction de leur présentation. Le type I, le plus fréquent sans atteinte neurologique, le type II avec une atteinte neurologique sévère et un décès précoce vers l’âge de deux ans et le type III avec un début précoce dans l’enfance mais une progression plus lente que dans le type II. Un sous-groupe d’enfants du type II a une évolution plus aiguë avec une anasarque et une ichtyose congénitales et un décès en période néonatale (104-105). Cette ichtyose se présente sous la forme d’un bébé collodion à la

naissance qui desquame dans le premier mois laissant place à une érythrodermie modérée ou un aspect de peau normale. Il a été montré récemment que la présence d'anomalie cutanée clinique et/ou histologique était un facteur de mauvais pronostic neurologique et vital chez ces enfants (106).

Les traitements substitutifs existent mais n'ont malheureusement pas d'effet sur l'atteinte neurologique, d'où l'importance pronostique de l'atteinte cutanée qui précède les troubles neurologiques.

-Syndrome de Neu—Laxova :

Ce syndrome rare, à transmission autosomique récessive, est caractérisé par un retard de croissance intra-utérin, une diminution marquée des mouvements foetaux en rapport avec une restriction cutanée importante, une ichthyose congénitale à type de bébé collodion, une microcéphalie, un cou court, des anomalies du système nerveux central, des membres, une hypoplasie pulmonaire, un oedème généralisé et une dysmorphie faciale (proptosis sévère avec ectropion, hypertélorisme, micrognathie, nez plat et oreilles malformées. Le pronostic est mauvais avec un décès en période périnatale (107).

-Autres :

De nombreux autres tableaux associant une ichthyose à d'autres signes systémiques ont été rapportés dans la littérature, mais il apparaît difficile de les individualiser pour l'instant (cas unique ou incomplets) (108). Un tableau associant une ichthyose congénitale à des désordres endocriniens variés et parfois un retard mental a été décrit mais il n'en ressort pour l'instant pas un tableau clinique très clair (109-110).

c)-Les formes graves :

-Bébé collodion

Il s'agit d'un tableau clinique. À la naissance, le bébé est entièrement recouvert par une membrane fibreuse et parcheminée qui se fissure, puis disparaît complètement en desquamant en une à 12 semaines pour laisser place à une peau normale ou ichtyosiforme. Il y a 11% de mortalité et 45 % de complications néonatales par déshydratation hypernatrémique (liée à une augmentation des pertes en eau cutanée), hypothermie et surinfections bactériennes.

Plusieurs études ont évalué le devenir de ces enfants : 48 % d'entre eux évoluent vers une ECINB, 12 % vers une ichtyose lamellaire, 10 % vers une ichtyose vulgaire et 10 % vers une peau normale (111-112). Aucun signe clinique ne permet d'orienter le diagnostic au stade de bébé collodion. De même, l'histologie de la membrane et de la peau dans les premières semaines est non spécifique.

-Foetus arlequin

L'ichtyose arlequin est la forme la plus sévère d'ichtyose.

Elle se transmet de façon autosomique récessive. Ce syndrome se traduit cliniquement à la naissance par un nouveau-né enserré dans de larges squames épaisses, jaunâtres, séparées par de profondes crevasses rouges. La tension cutanée extrême est responsable du faciès de grenouille avec éversion des paupières (ectropion), des lèvres (eclabion), des oreilles et du nez. Les extrémités sont oedématisées du fait des strictions par l'épaississement massif de

la peau. Les enfants vivants à la naissance décèdent rapidement en quelques jours de complications respiratoires, infectieuses ou de déshydratation.

	I.V	I.LIFE A L'X	IL / EIC SECHE ou NB	EICB
INCIDENCE	1/250	1/2000 – 10 000	IL : 1/500 000 EIC nb : 1/300 000	1/300 000
TRANSMISSION	Autosomique dominante	Récessive lié au sexe	Autosomique récessive	Autosomique dominante
SEXE	Les deux sexes	Garçons	Les deux sexes	Les deux sexes
PATHOGENIE	Absence de filagrine et des grains de kératohyaline	Déficit en stéroïde sulfatase	Mutation des gènes : TGM1++, ALOXE3, ALOX12B, ABCA12, CGI-58, Ichthyin...	Mutations des gènes K1 et K10
APPARENCE	Premiers mois ou Premières années de vie	Première semaine de vie	Congénitale	Congénitale
MODE DE DEBUT « BEBE COLLODION »	+/-	+	++++	-
HYPERKERATOSE	+	+	++	++
ERYTHRODERMIE	-	-	IL : +/- EIC nb : +	+
ASPECT DES SQUAMES	Petites, fines, blanches, grises ou rarement brunes	Larges épaisses, compactes, polygonales, brunes ou noires.		Grises, striées, verruqueuses
ECTROPION	-	-	IL : ++ EIC nb : +	-
ATTEINTE DU VISAGE	+ : enfance - : adulte	+/-		-
ATTEINTE DES PLIS DE FLEXION	-	+/-	IL : ++ EIC nb : +	+, macérés, siège d'un enduit blanc hyperstrié
ATTEINTES DES PAUMES ET PLANTES	+	+/-	IL : +/- EIC nb : +	+/-
ATTEINTE DES PHANERES	-	-	+	-
AUTRES SIGNES CLINIQUES	Kératose pileaire ; dermatite atopique	Opacité cornéennes ; cryptorchidie	Eclabion, alopecie, anhidrose	Naevus épidermique linéaire
HISTOLOGIE	Hyperkératose par rétention	Hyperkératose par rétention	IL : Hyperkératose par rétention EIC nb : Hyperkératose par prolifération	Hyperkératose acanthokératolytique ++

Référence : Traupe (113) , DiGiovanna (114)

Tableau comparatif des principales ichtyoses congénitales

4)-Les épidermolyses bulleuses (EB) :

On distingue, trois types d'épidermolyses bulleuses selon le niveau du décollement dermoépidermique :

- les EB Simples : décollement intraépidermique au niveau de la couche basale de l'épiderme.
- Les EB Jonctionnelles : décollement au sein même de la membrane basale.
- Les EB Dystrophiques : décollement juste en dessous de la membrane basale, au niveau des fibrilles d'ancrage du derme papillaire.

Certains sous-types sont fréquents, d'autres sont exceptionnels.

a)- Epidermolyses bulleuses simples :

-Épidermolyse bulleuse simple Weber-Cockayne

Les premières lésions apparaissent dans la petite enfance ou parfois plus tard. Elles se manifestent essentiellement l'été et lors des traumatismes. Elles touchent principalement les paumes et les plantes, où elles peuvent être particulièrement douloureuses et gêner l'apprentissage de la marche. Une hyperhidrose est fréquente, aggravant la fragilité cutanée. La cicatrisation se fait ad integrum, sans atrophie, sans cicatrice pathologique, sans grains de milium, sans tissu de granulation et sans pigmentation résiduelle. La cavité buccale est en général respectée. Il n'y a pas d'anomalies des cheveux, dentaires ou unguéales. Il n'y a pas de kératodermie palmoplantaire (KPP).

-Épidermolyse bulleuse simple Dowling-Meara ou épidermolyse bulleuse herpétiforme

C'est le sous-type d'EBS le plus grave et le plus douloureux. Elle commence dès la naissance, les bulles et érosions peuvent être généralisées, parfois hémorragiques et touchent la cavité buccale, le larynx (voix rauque) et rarement l'œsophage.

Les lésions cutanées se regroupent parfois selon un aspect rappelant la dermatite herpétiforme et ont souvent une aréole inflammatoire circonscrite. Les plis et le menton sont des sites topographiques de prédilection.

La présence de grains de milium est possible, mais il n'y a pas d'atrophie cutanée ni de tissu de granulation. La pigmentation post inflammatoire est fréquente. Les dents sont normales. En revanche, il existe une atteinte unguéale, spécifique (perte de l'ongle par décollement bulleux puis repousse normale) ou non (onychodystrophie par traumatismes répétés ou inflammation chronique) (115). Une KPP douloureuse avec parfois callosités plantaires se développe plus tard.

La maladie a tendance à s'atténuer avec l'âge.



L'épidermolyse bulleuse de Dowling-Meara (EBS-DM) se présentant avec la formation de cloques très répandue. Les ampoules ont une groupés, "herpétiforme" apparence (A) et sont hémorragiques sur les doigts (B). C) du nouveau-né avec épidermolytique hyperkératose (EHK) montrant des rougeurs, des érosions et des cloques sur la peau entière. EHK chez l'adulte avec une hyperkératose principalement sur la zone de flexion des extrémités (D) et brun grisâtre hyperkératoses sur le tronc (E). Épidermolytique kératodermie palmo-plantaire (EPPK) montrant une hyperkératose diffuse jaunâtres sur les surfaces plantaires et la bordure érythémateuse caractéristique (F)

-Épidermolyse bulleuse simple avec pigmentation mouchetée

Décrite en 1979, cette entité n'a été rapportée que dans quelques familles. Elle associe les caractéristiques cliniques suivantes : fragilité cutanée, hyperpigmentation maculeuse diffuse, KPP et dystrophie unguéale (116-117). Les bulles apparaissent dès la naissance, sont souvent hémorragiques, se produisent comme dans les autres sous-types d'EBS spontanément ou au moindre traumatisme et sont aggravées par la chaleur.

La cicatrisation se fait en général sans atrophie ni séquelle dystrophique et les grains de milium sont rares. La fragilité cutanée s'améliore avec l'âge et peut même disparaître chez l'adulte.

L'atteinte de la muqueuse orale est présente dans la période périnatale et des caries dentaires sont possibles (118). L'hyperpigmentation diffuse résulte de la coalescence de petites macules pigmentées mesurant 2 à 5 mm, prédomine sur le tronc, l'abdomen et la portion proximale des membres et donne à la peau un aspect sale. Elle apparaît progressivement dès les premiers mois de vie et peut régresser chez l'adulte. Elle peut également s'associer à des macules hypopigmentées, donnant alors un aspect poikilodermique.

La dystrophie unguéale n'est pas constante et se présente comme des remaniements non spécifiques à type d'onycholyse et d'épaississement unguéal.

-Épidermolyse bulleuse simple avec dystrophie musculaire

Elle est liée à un déficit en plectine, protéine de la plaque hémidesmosomale présente tant dans la MB épidermique que dans les sarcolemmes et les sarcomères des muscles. Les bulles apparaissent à la naissance ou peu après, sont généralisées ou ne touchent que les extrémités et

cicatrisent souvent de façon atrophique ou dystrophique. Les érosions buccales avec caries dentaires et des déformations unguéales sont fréquentes. Il peut exister une alopécie cicatricielle. Une KPP est possible. La faiblesse musculaire apparaît dans l'enfance ou à l'âge adulte, s'aggrave progressivement et finit par empêcher la marche au bout de quelques années.

D'autres anomalies, inconstantes, sont décrites : sténose urétrale, anémie, complications respiratoires, palmure laryngée (119).

-Épidermolyse bulleuse simple superficielle

Ayant pour principal diagnostic différentiel le *peeling skin syndrome*, elle se manifeste dès la naissance ou plus tard par des bulles et érosions généralisées ou prédominant aux extrémités, évoluant vers des cicatrices atrophiques et des grains de milium. L'atteinte des muqueuses buccale et conjonctivale est fréquente. Le clivage est sous corné (120).

-Formes exceptionnelles

Décrites dans quelques familles uniquement, leur existence au sein des EB, initialement proposée dans la classification de 1991, (118) a été secondairement récusée. (121)

•Syndrome de Kallin :

Rapporté chez deux sœurs en Suède, il débute dans la première année de vie. Les lésions touchent les mains et les pieds et s'accompagnent de dystrophie unguéale, d'alopécie avec cheveux fragiles et d'hypodontie ou anodontie.(122)

•EBS Ogna :

Elle a été décrite au début des années 1970 en Norvège. Elle est génétiquement liée au locus de la transaminase glutamate-pyruvate érythrocytaire sur le chromosome 8, proche du locus du gène de la plectine (123-124). Cliniquement, cette forme d'EBS se manifeste dès la petite enfance par des bulles palmoplantaires essentiellement saisonnières et une tendance aux contusions et une onychogryphose des gros orteils. (118)

•EBS Mendes Da Costa :

De transmission récessive liée à l'X, elle se manifeste dès la petite enfance par des bulles prédominant aux extrémités, évoluant vers des cicatrices atrophiques et une hyperpigmentation réticulée. Il n'y a pas d'atteinte unguéale mais une alopécie. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse. Une microcéphalie est possible. (118)

b)-Épidermolyses bulleuses jonctionnelles

-Forme Herlitz (118) :

Liée à une absence de laminine 5, elle se présente dès la naissance par des bulles et érosions diffuses, touchant l'ensemble du tégument, la muqueuse buccale, le tractus digestif, le larynx, parfois les voies urinaires. La chronicité des plaies cutanées ainsi que l'atteinte buccale et digestive sont responsables de surinfections, d'une anémie sévère et d'un important retard de croissance staturo-pondéral.

Le pronostic est donc catastrophique, le décès survenant habituellement au bout de quelques semaines ou mois. L'atteinte laryngée, révélée par un stridor, peut également menacer le pronostic à très court terme. Chez les enfants qui

survivent (environ 10 %), les lésions cutanées évoluent vers des cicatrices atrophiques et un aspect végétant et granulomateux caractéristique, prédominant autour du nez et de la bouche mais pouvant aussi toucher la muqueuse oculaire et le larynx. Il n'y a, en revanche, pas de trouble pigmentaire ni de grain de milium. La chute précoce des ongles, parfois in utero, laissant à nu le lit de l'ongle recouvert éventuellement d'un bourgeon charnu est un bon signe diagnostique en période néonatale. L'émail dentaire est hypoplasique avec des ponctuations et les caries sont fréquentes. Il peut exister une alopecie cicatricielle. Il n'y a pas de KPP.

-Épidermolyse bulleuse jonctionnelle généralisée non-Herlitz ou épidermolyse bulleuse généralisée bénigne atrophique (GABEB)

En rapport avec une mutation du gène de la BP180 (les formes secondaires à une anomalie de la laminine 5 sont exceptionnelles), elle se manifeste dès la naissance par des bulles généralisées qui s'améliorent avec l'âge en évoluant vers des cicatrices atrophiques et des troubles pigmentaires. De véritables nævus mélanocytaires peuvent se développer sur des cicatrices de bulles. Il n'y a pas de grains de milium ni de lésions granulomateuses exubérantes. L'atteinte muqueuse est sévère chez le petit enfant et touche l'ensemble des muqueuses (nasale, buccale, anale, conjonctivale). Elle peut se compliquer d'une sténose laryngée ou exceptionnellement œsophagienne.

Une alopecie apparaissant à la deuxième décennie est fréquente, les ongles sont anonychiques et les dents présentent des anomalies de l'émail et des caries (125).

-Épidermolyse bulleuse jonctionnelle avec atrésie pylorique

Elle se présente par des lésions aussi graves que la forme Herlitz, auxquelles s'associe une atrésie du pylore qui en fait une forme particulière, d'autant plus que l'anomalie moléculaire touche dans cette forme l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ et non la laminine 5. C'est pourquoi certains en font une EB hémidesmosomale et non une véritable EBJ, comme nous l'avons vu plus haut dans la classification. Un hydramnios, une malposition du gros orteil, une aplasie cutanée et une dilatation gastrique sont des signes évocateurs détectables en échographie anténatale (126). L'atrésie du pylore est révélée peu après la naissance par des vomissements non bilieux. Sa correction chirurgicale est possible mais doit être mûrement réfléchi compte tenu du pronostic catastrophique de la maladie par ailleurs, la majorité des enfants décédant avant l'âge de 1 an des surinfections cutanées et des complications viscérales de la maladie. (127)

-Épidermolyse bulleuse jonctionnelle inversée

Elle est caractérisée par la présence de bulles et érosions dans les plis (axillaires, inguinaux), apparaissant à la naissance ou un peu plus tard. Elles évoluent vers des cicatrices atrophiques sans grains de milium, trouble pigmentaire ou tissu de granulation.

Le cuir chevelu est normal. Les ongles sont dystrophiques ou absents et les dents dysplasiques.

L'atteinte de la muqueuse buccale est fréquente, celle du tractus digestif beaucoup plus rare. Il n'y a pas de retard staturo-pondéral. (118)

-Épidermolyse bulleuse jonctionnelle acrale :

Les lésions bulloérosives prédominent aux extrémités et dans la région pré-tibiale. Elles évoluent vers des cicatrices atrophiques sans grains de milium ni trouble pigmentaire ni tissu de granulation. Les ongles sont absents et l'émail dentaire hypoplasique.

Les cheveux sont normaux. L'atteinte des muqueuses buccale et nasale est habituelle. (118)

-Épidermolyse bulleuse jonctionnelle à début tardif

Elle apparaît progressivement dans l'enfance et touche les extrémités, les coudes et les genoux.

L'évolution des lésions est identique à la forme précédente et des contractures digitales peuvent apparaître. Les ongles sont dystrophiques ou absents et l'émail dentaire est hypoplasique. Les cheveux sont normaux. L'atteinte de la muqueuse buccale est fréquente. Une hypoacousie est souvent notée. (118)

c)-Épidermolyses bulleuses dystrophiques

-Épidermolyse bulleuse dystrophique récessive Hallopeau-Siemens(118)

C'est la forme d'EBD la plus grave. La fragilité cutanée est extrême. Elle se manifeste dès la naissance par des bulles et érosions diffuses, souvent hémorragiques, touchant tout le tégument, évoluant vers des cicatrices dystrophiques et des grains de milium, mais sans trouble pigmentaire ni lésion granulomateuse. Il existe une alopecie cicatricielle et les ongles sont absents. Au niveau des membres, la cicatrisation dystrophique aboutit à la formation de

contractures en flexion et à des syndactylies complètes (mains en moufles). La muqueuse buccale est sévèrement touchée, la cicatrisation des érosions conduisant à une microstomie et une ankyloglossie. Il existe fréquemment une atteinte œsophagienne haute caractérisée par des sténoses étagées de l'œsophage cervical (signaler au radiologue que l'on recherche une atteinte très proximale), ainsi qu'une atteinte anale. L'atteinte de la muqueuse oculaire se complique de panus conjonctivaux, de kératites et d'ulcérations cornéennes.

Les érosions cutanées chroniques se compliquent de surinfections, et, à long terme, des carcinomes épidermoïdes cutanés peuvent apparaître.

Ces carcinomes épidermoïdes surviennent souvent chez l'adulte jeune et siègent préférentiellement aux extrémités, sur des hyperkératoses chroniques du dos des mains et des pieds.

-Épidermolyse bulleuse dystrophique récessive non-Hallopeau-Siemens (anciennement MITIS)

Sur le plan cutané, elle se manifeste par des lésions bulloérosives diffuses dès la naissance, évoluant vers des cicatrices dystrophiques mais il n'y a pas de contractures ni de syndactylies. Il n'y a pas ou peu d'atteinte buccale et l'œsophage est intact. Il n'y a donc pas de retard staturo-pondéral et pas d'anémie.

En pratique, tous les stades de gravité existent entre la forme d'Hallopeau-Siemens et les formes les plus mineures, marquées par des atteintes cutanées et œsophagiennes plus ou moins prononcées, retentissant plus ou moins sur la croissance staturo-pondérale.

-Épidermolyse bulleuse dystrophique dominante

Elle ressemble phénotypiquement à la forme précédente.

Les cicatrices dystrophiques sont d'aspect typiquement quadrangulaire et limitées aux zones de traumatismes (mains, coudes, genoux, pieds), sans syndactylies. Elles sont très érythémateuses dans l'enfance, puis pâlissent avec l'âge. La fragilité cutanée diminue également avec l'âge. Il n'y a en général pas d'atteinte buccale mais une atteinte œsophagienne est possible. Dans certains cas, cette forme dominante est marquée par la survenue de papules blanchâtres à n'importe quel endroit du tégument (forme anciennement appelée « albopapuloïde »). En fait, la survenue de lésions albopapuloïdes de petite taille et en petit nombre peut être observée dans d'autres sous-types d'EBD.

-Épidermolyse bulleuse transitoire du nouveau-né

Elle est caractérisée par la survenue de bulles dès la naissance, limitées aux zones de friction, d'évolution spontanément favorable en quelques mois ou années. Elle correspond à une anomalie ultrastructurale des fibrilles d'ancrage et à une rétention intrakératinocytaire transitoire de collagène. (128-129)

-Épidermolyse bulleuse dystrophique localisée (118)

•Forme acrale (transmission dominante) :

Les bulles apparaissent dans la petite enfance, siègent aux extrémités et disparaissent avant l'âge adulte. Elles sont associées à une dystrophie unguéale touchant surtout les gros orteils. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse.

•**Forme pré-tibiale (transmission dominante) :**

Les lésions siègent à la face antérieure des jambes et sur le dos des pieds. Les ongles sont normaux. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse.

•**Forme inversée (transmission récessive) :**

Les lésions érosives siègent dans le cou et les plis.

Contrairement aux deux formes précédentes, il y a des grains de milium et une possible atteinte du scalp. Quelques patients peuvent développer des déformations musculosquelettiques acrales. Une atteinte buccale sévère est habituelle, compliquée d'ankyloglossie. L'émail dentaire peut être anormal et il peut y avoir des caries. L'œsophage peut être sténosé.

•**Forme centripète (transmission récessive) :**

Apparaissent dès la naissance des lésions acrales qui évoluent d'une façon centripète caractéristique. Les ongles sont dystrophiques ou absents. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse et pas de sténose œsophagienne.

d)-Syndrome de Bart

La description initiale par Bart en 1966 est celle d'une aplasie cutanée congénitale localisée aux extrémités associée à des bulles cutanéomuqueuses et à des déformations unguéales (130). En fait, au cours des EB, l'aplasie cutanée congénitale localisée ne semble être qu'une manifestation particulière d'érosions constituées pendant la vie intra-utérine. Elle peut donc se voir dans tous les sous-types d'EB (131). L'association à une malposition du gros orteil in utero est évocatrice d'EBJ avec atrésie pylorique. (126)

D)-DONNEES PARACLINIQUES :

1)-Les hémangiomes congénitaux :

a)-Bilan biologique :

Demandé en cas de complications, une anémie est parfois associée en rapport avec un syndrome hémorragique ou être hémolytique, en rapport avec la microangiopathie (132).

Le dosage du bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) dans les urines a un intérêt pour le diagnostic en cas d'hémangiome de diagnostic difficile et le suivi en cas de traitement par l'interféron. (133)

b)-Bilan histologique : (134)

Une biopsie peut être indiquée, notamment lors d'un syndrome de kasabach-Merrit vue le risque hémorragique lié au geste chirurgical et le risque qu'elle présente une porte d'entrée à une infection de diffusion rapide sur ce terrain.

Le principal élément de diagnostic différentiel entre l'hémangiome infantile classique et les hémangiomes congénitaux est l'absence complète d'immunoréactivité pour GLUT 1. GLUT 1 est un marqueur intéressant de l'hémangiome infantile classique.

Des critères histologiques permettent aussi d'individualiser le RICH (Rapidly Involuting Congenital Hemangioma : hémangiome congénital à régression rapide) et le NICH (Non Involuting Congenital Hemangioma) entre eux , et par rapport à l'hémangiome infantile classique. L'hémangiome infantile classique en phase de prolifération néonatale est composé de lobules denses, très cellulaires, contenant presque toujours une artériole nourricière centrale ronde à

paroi épaisse. Une invasion des structures nerveuses (un fait jusque là considéré comme signe de malignité) a été observé dans l'hémangiome infantile.

Le RICH est aussi très lobulaire. Une fibrose dense annulaire peut enserrer les lobules qui sont faits de vaisseaux de divers calibre, de lymphatiques et contenant des thrombi et des dépôts d'hemosidérine, ce qui est rare dans l'hémangiome infantile.

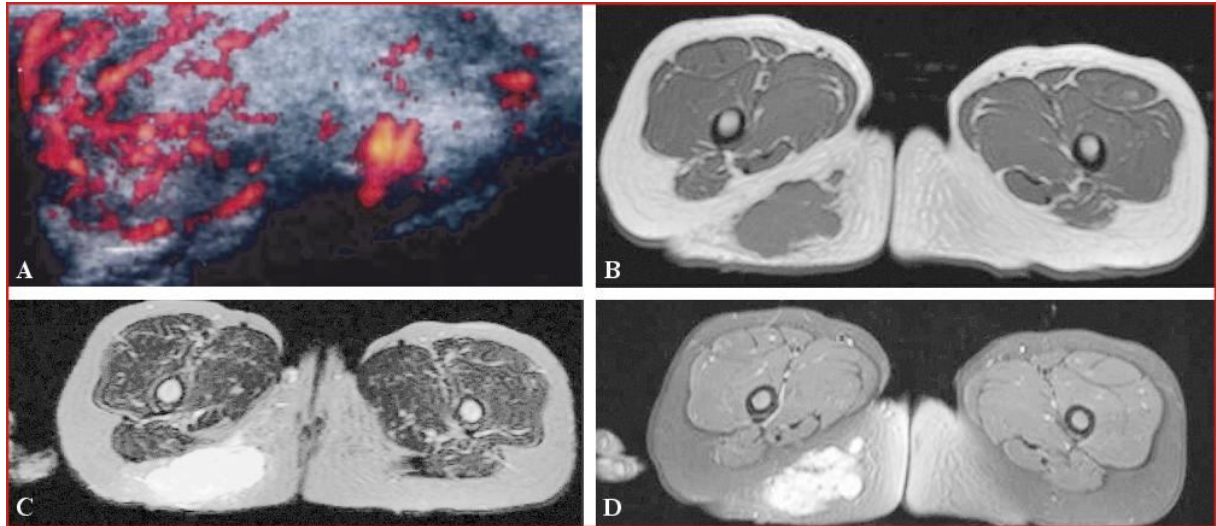
Le NICH est également fait de lobules vasculaires mais ceux-ci de taille variable, sont souvent plus larges que dans le RICH.

c)-Bilan radiologique :

Radiologiquement, l'hémangiome se présente comme une masse charnue, molle, bien limitée et souvent lobulée. (135)

•**L'échographie doppler (couleur et pulsé) :** est la clé de voute du bilan de toute tumeur chez le petit enfant. L'hémangiome immature se présente sous la forme d'une masse d'échogénicité variable, mais toujours très hypervascularisée (de multiples artères et veines sont présentes à l'intérieur du tissu tumoral). Les artéριοles prédominent et constituent, au moment du diagnostic, un système à basse résistance. Le nombre des pédicules est variable, de même que les vitesses systoliques qui sont la plupart du temps très élevées, la valeur de l'index de résistance artériel (mesuré par le rapport vitesse systolique/vitesse diastolique/vitesse systolique) est en règle générale assez basse, le plus souvent inférieur à 0,50, malgré l'absence de shunt artérioveineux. Les veines efférentes sont larges, sans modification du spectre vélocimétrique par rapport à une veine normale. Chez le nourrisson, la présence

d'une telle masse permet d'éliminer une malformation vasculaire. Le seul diagnostic différentiel reste celui d'une tumeur maligne vascularisée. (135)(136)



Hémangiome infantile de la fesse droite chez un enfant de 18 mois, non involutif: l'échodoppler (A) montre la lésion tissulaire et l'hypervascularisation artérielle. L'IRM montre une lésion avec un pédicule artériel central, bien circonscrite, en isosignal T1 (B) et hypersignal T2 (C), qui se rehausse complètement après injection de produit de contraste (D).

- **Echographie bidimensionnelle:** masse tissulaire bien limitée d'aspect lobulaire hyperéchogène par rapport au tissu cellulograisieux sous-cutané.

- **Doppler couleur :** riche réseau vasculaire artériel et veineux. Le spectre artériel montre un système à basse résistance (index de résistance artérielle =0,46)

- **Scanner X :** L'hémangiome se présente comme une masse tissulaire bien limitée avec prise de contraste homogène (137). Le scanner permet de préciser la localisation tumorale, son extension et ses rapports avec les éléments

anatomiques de voisinage (138). Il détermine le retentissement sur les structures voisines, les structures osseuses.

• **L'imagerie par résonance magnétique (L'IRM) :** est l'examen le plus performant : non irradiant, donnant une bonne approche diagnostic et précisant clairement l'extension des hémangiomes volumineux au niveau de la face, de l'orbite, de la base de crane ou du cou. Les séquences classiquement utilisées sont pondérées en T1 et T2 dans deux plans orthogonaux dépendant de la localisation de l'hémangiome, le plus souvent axial et coronal.

L'hémangiome est hypo-intense T1 par rapport à la graisse et hyperintense T2 par rapport au muscle. Une acquisition T1 après injection de produit de contraste est utile pour montrer un rehaussement de la masse, synchrone et d'intensité égale avec le lit artériel adjacent. (135)(136)(137)

L'artériographie ne doit plus être réalisée. (136)

2)-Les Naevi congénitaux :

La paraclinique n'est utile que devant la suspicion de mélanose neurocutanée ou la suspicion de transformation maligne en mélanome.

a)- la dermatoscopie : (139, 140, 141)

Surtout utile pour avoir accès aux lésions et déterminer le degré de suspicion de mélanome.

L'évaluation dermoscopique des NC est difficile. Les aspects globaux sont : des pavés ronds, globulaires, ou souvent des modèles multi-composés.

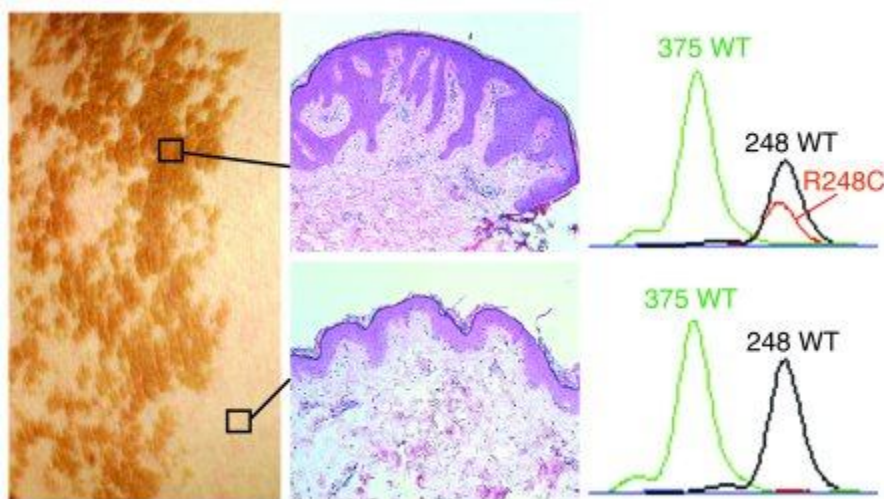
De même pour les aspects locaux, on trouve des structures pigmentées typiques avec quelques petites variations, des variétés de taille et de forme avec différentes couleurs allant du brun au noir à travers les lésions.

Au niveau des zones folliculaires, on note souvent la présence multifocale de zones hypo-pigmentées particulièrement autour des follicules préexistants.

Un autre aspect dermoscopique plus intéressant :c'est l'indice des zones bien localisées d'hyperpigmentation correspondant à des bouquets très pigmentés faits de cellules mélanocytaires, aspect histopathologique fréquemment rencontré dans les NC. Cet aspect particulier peut être clairement apprécié cliniquement pouvant parfois être confondu avec un mélanome. (142)

b)-la biopsie :

Biopsie des lésions suspectes, des lésions de petite taille inaccessibles à la biopsie excision. (141)



c)-L'IRM :

C'est l'examen de référence dans le diagnostic de la mélanose neuro-cutanée. Peut être réalisé systématiquement devant un NCG ou devant l'apparition secondaire de signes neurologiques. (143,144)

3)-Les ichtyoses cutanées congénitales :

Le diagnostic de certaines ichtyoses congénitales peut être confirmé par des examens complémentaires biologiques, histologiques ou génétiques.

a)-Les examens biologiques :

- Examens biologiques standards :

Les examens biologiques standards tels que la NFS, la CRP, l'ionogramme sanguin, sont strictement normaux dans le cas d'ichtyoses congénitales isolées non compliquées. Leur seul intérêt est de dépister une éventuelle infection secondaire, notamment une surinfection des lésions cutanées, ainsi que d'éventuels troubles métaboliques, surtout dans le cas d'un bébé collodion, tels une déshydratation hypernatrémique, une hypoglycémie ou une hypocalcémie.

-Examens biologiques orientés :

Selon l'orientation, d'autres examens biologiques plus spécifiques peuvent être demandés dans les ichtyoses congénitales, notamment dans celles liées à un déficit enzymatique, telles que l'ichtyose récessive liée à l'X, l'IL. Une évaluation de l'activité de l'enzyme déficitaire peut être demandée et le diagnostic peut être confirmé par la mise en évidence d'un taux élevé du substrat de l'enzyme en cause dans le sérum ou dans la peau.

D'autres examens biologiques spécifiques existent. Il s'agit de :

-La mesure de l'activité de la « fatty aldehydedeshydrogenase » dont le déficit peut être démontrée sur des fibroblastes en culture dans le cas de suspicion d'un syndrome de Sjogren-Larsson .

-Le dosage des IgE sériques, qui sont élevés dans le syndrome de Netherton.

Ces examens devraient être demandés dans un deuxième temps après « décollodionnage du bébé collodion, en présence d'éléments orienteurs.

b)-L'examen histologique :

L'examen histologique sur biopsie cutanée est impératif pour préciser la nature de l'ichtyose congénitale, mais reste toutefois peu spécifique, sauf dans le cas d'EICB où l'histologie retrouve une hyperkératose acanthokératolytique pathognomonique au MO ainsi que des filaments de kératine regroupés en mottes périnucléaires au ME.

Un examen microscopique des cheveux en lumière polarisée peut être également demandé, à la recherche d'une trichothiodystrophie.

c)-L'examen génétique : la biologie moléculaire :

Le diagnostic étiologique peut être confirmé avec certitude par l'étude du gène impliqué et la recherche de mutations.

En effet les ichtyoses congénitales sont dues à une anomalie de la kératinisation d'origine génétique. Les progrès des techniques de recherche ont permis ces dernières années d'élucider les bases génétiques et moléculaires de la plupart d'entre elles et ainsi de mieux comprendre la physiologie de la différenciation épidermique.

L'anomalie génétique en cause est différente selon le type d'ichtyose.

d)-Les méthodes de diagnostic anténatal :

Depuis l'apparition des techniques de diagnostic anténatal et les progrès de la biologie moléculaire, de plus en plus de couple demandent à avoir la certitude d'un enfant normal. Le diagnostic anténatal ne se conçoit que lorsque le diagnostic d'ichtyose congénitale est fait et que le moyen diagnostique prénatal existe.

Classiquement, le diagnostic anténatal repose sur deux méthodes :

L'échographie et les prélèvements fœtaux.

-L'échographie :

Parmi l'ensemble des ichtyoses congénitales, le fœtus Arlequin est le seul à avoir des caractéristiques échographiques spécifiques, retrouvées habituellement au 3^{ème} trimestre (faciès particulier avec un profil plat et un nez absent, un ectropion, une eclabion, des oreilles dysplasiques, des membres fixés en flexion et un retard de croissance intra-utérin).

Il est à noter toutefois un cas d'ichtyose congénitale où l'échographie obstétricale avait décelé la présence de débris intra-amniotique en quantité excessive chez une femme enceinte avec un polhydramnios.

-Les prélèvements fœtaux :

•Examen ultrastructural de biopsies cutanées fœtales :

Cette méthode est effectuée entre la 19^{ème} et la 21^{ème} semaines de grossesse.

Elle tend à être remplacée par les nouvelles techniques d'étude de l'ADN fœtal.

•Etude de l'ADN fœtal :

Les progrès considérables réalisés dans la localisation chromosomique et l'identification des gènes de nombreuses maladies génétiques, dont les ichtyoses, ont profondément modifié le conseil génétique de ces affections.

L'ADN fœtal peut être isolé à partir de :

*Biopsie du trophoblaste :

Réalisée entre 9 et 12 semaines d'aménorrhée(SA), par voie transabdominale ou transcervicale sous contrôle échographique.

*Amniocentèse :

Et prélèvement de cellules amniotiques entre 13-18 SA, habituellement vers 16 SA, sous contrôle échographique. L'amniocentèse peut aussi être utilisée pour l'étude de cellules desquamatives.

La biopsie du trophoblaste est préférée à l'amniocentèse en raison de la précocité du prélèvement et la quantité suffisante de cellules fœtales prélevées.

L'ADN est ensuite extrait selon les techniques classiques, et sa concentration et qualité sont estimées par électrophorèse en gel d'aragose avant l'analyse par biologie moléculaire.

- *Autres méthodes :*

•Le diagnostic préimplantatoire :

Cette nouvelle technique fait appel aux méthodes de fertilisation in vitro et consiste en une biopsie du blastomère sur embryon de 6-10 cellules suivie d'une analyse d'ADN. Les embryons sains sont par la suite transférés dans l'utérus. Cette méthode permet d'éviter les interruptions thérapeutiques de grossesses

tardives, indiquées dans le cas de fœtus découvert atteint au diagnostic anténatal conventionnel, mais de pose de profonds problèmes éthiques.

• **Un autre examen prénatal :**

Utilise des cellules fœtales prélevées dans la circulation maternelle, telle que des érythrocytes nucléés, il est techniquement actuellement possible.

-***Certaines indications :***

• **L'ichtyose lamellaire :**

Le diagnostic est très difficile par étude ultrastructurale de biopsie cutanée et nécessite la réalisation de biopsies sur de nombreux sites comprenant le cuir chevelu et l'utilisation de plusieurs méthodes d'évaluation.

Le diagnostic prénatal a largement profité des progrès réalisés dans les localisations chromosomiques et l'identification des gènes responsables.

• **L'ichtyose liée à l'X :**

L'étude de l'ADN fœtal peut être combinée au dosage des œstrogènes urinaires chez la mère pour poser le diagnostic.

• **L'EICB :**

Le diagnostic prénatal était réalisé jusqu'à présent par étude ultrastructurale de biopsies cutanées fœtales vers 20SA en recherchant des agrégats de tonofilaments de cellules intermédiaires dans l'épiderme fœtal.

• **Fœtus Arlequin :**

A la biopsie cutanée fœtale, il a été observé une hyperkératinisation précoce du stratum cornéum avec une atteinte précoce et plus grave au niveau des canaux pilaires. Les cellules épidermiques collectées à 19 SA par amniocentèse peuvent montrer des gouttelettes lipidiques, caractéristiques du fœtus Arlequin.

• **Le syndrome de Sjogren-Larsson :**

Les follicules pileux sont hyperkératosiques et la couche granuleuse est épaissie. On peut utiliser la détection enzymatique de l'activité FAO sur la biopsie cutanée fœtale ou plus précocement sur culture de cellules trophoblastiques.

4)-Epidermolyse bulleuse congénitale :

a)-Méthode d'exploration de la JDE : (145) (146) (147) (148) (149)

Devant une éruption bulleuse du nouveau-né pouvant faire suspecter une EB, l'examen clinique est généralement insuffisant pour en déterminer le sous-type. Pourtant établir un diagnostic précis est urgent afin de pouvoir guider la prise en charge et expliquer aux parents le pronostic de la maladie.

-Biopsie cutanée :

Elle sera faite sur peau saine frotté afin d'analyser une amorce de décollement plutôt qu'un décollement spontané qui peut être déjà remanié par des phénomènes inflammatoires et cicatriciels. Dans les formes généralisées d'EB, la biopsie peut se faire en n'importe quel endroit du tégument, alors qu'elle doit porter sur une zone directement périlésionnelle dans les formes localisées ou inversées.

En pratique on réalise donc trois biopsies :

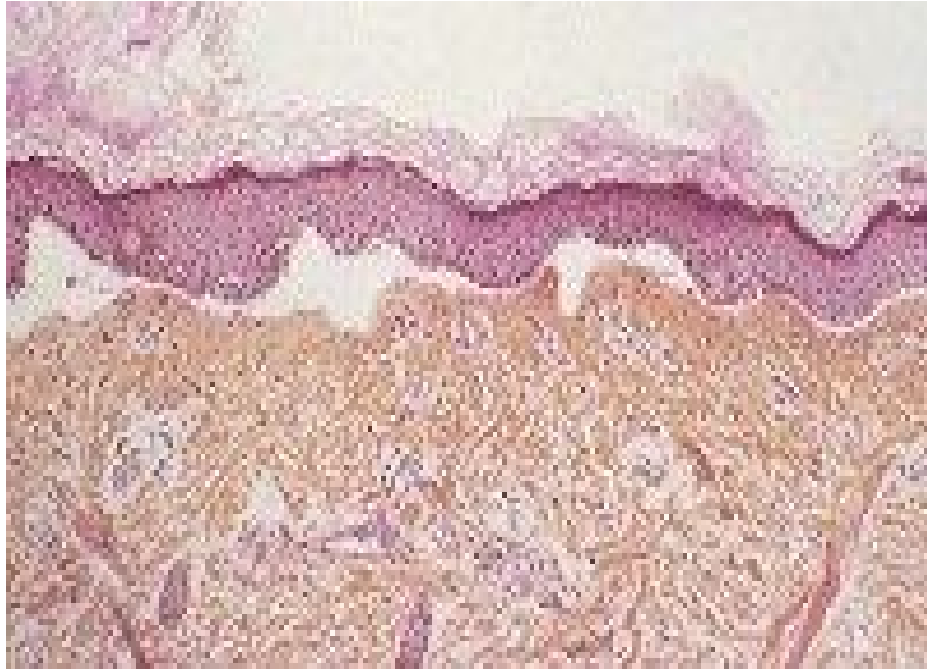
- une pour microscopie optique
- une pour microscopie électronique
- une pour analyse immunohistochimique

•**MO** : la coloration par le PAS permet de situer la membrane basale. C'est un examen insuffisant notamment dans la détermination précise du niveau de clivage. Son seul intérêt est d'aider au diagnostic différentiel avec d'autres causes de bulles.

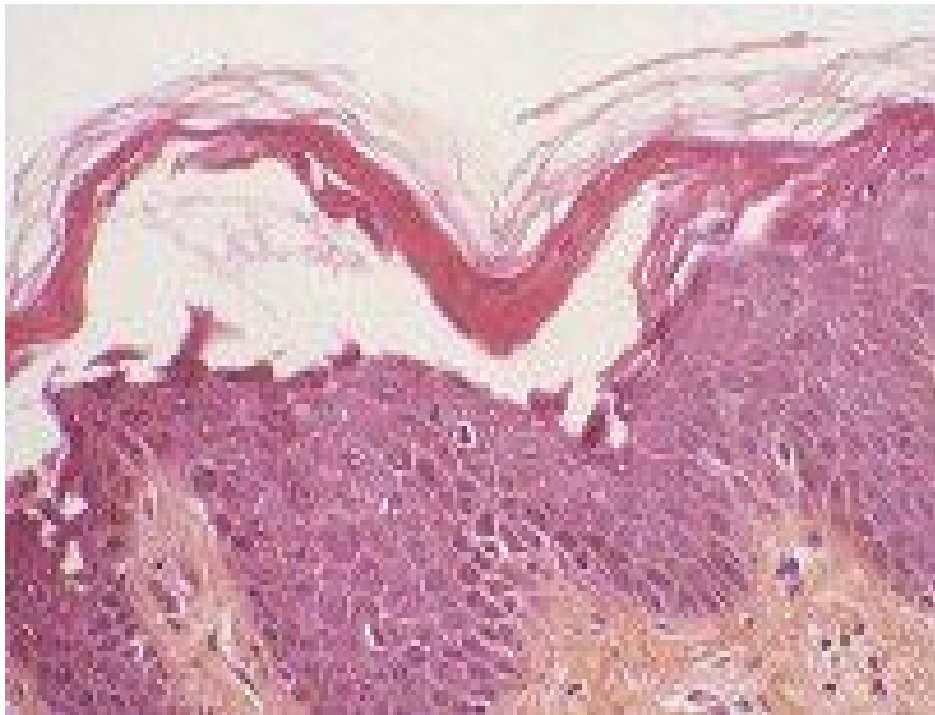
•**ME** : C'est l'examen de choix pour déterminer la variété exacte d'épidermolyse bulleuse. Elle permet non seulement de situer précisément le niveau de clivage, mais aussi de repérer des anomalies morphologiques des filaments intermédiaires, des hémidesmosomes et des fibrilles d'ancrage.

Malheureusement, cette technique n'est pas encore un examen routinier ; il nécessite une prise en charge en milieu spécialisé longue et coûteuse.

Bien qu'indispensable, elle a ses limites : des signes ultrastructuraux similaires peuvent être trouvés entre certains sous-types d'EBJ et entre certains sous-types d'EBD, rendant difficile le diagnostic de sous-types d'EB.



L'IMAGE MONTRE UN DECOLLEMENT ENTRE LE DERME ET L'EPIDERME TEMOIGNANT D'UNE EBJ



L'IMAGE MONTRE UN DECOLLEMENT SUPERFICIEL SOUS CORNEE

• **Analyse immunohistochimique :**

-Immunofluorescence indirecte (IF) :

Cette technique a pour avantage d'être rapide. L'étude en IF avec emploi d'anticorps spécifiques révèle l'existence d'antigènes et leur siège, en particulier au niveau de la jonction dermoépidermique. Ceux-ci vont marquer soit la membrane basale des kératinocytes basaux, soit la lamina lucida, soit la lamina densa. Certaines épidermolyses se caractérisent par une expression réduite de certains antigènes. La diminution ou l'absence d'IF avec les anticorps reconnaissant ces antigènes est donc en faveur d'un type précis d'EBH. En sa faveur, c'est une technique délicate qui nécessite de bien maîtriser la méthode et d'utiliser des anticorps monoclonaux de qualité ; elle demande également un décollement de taille suffisante pour être visualisée en microscopie optique.

-Immunotransfert ou « Western Blot » ou « Immunoblot » :

Cette technique d'immunotransfert est souvent plus sensible que l'immunofluorescence et permet une meilleure distinction des maladies bulleuses sous-épidermiques.

T Type d'EB	Niveau du décollement en microscopie optique	Niveau du décollement en microscopie électronique, anomalies associées	Ac anti BP230	Ac anti collagène IV
EBS Weber Cockayne	Suprabasal	Couche basale des Kératinocytes, entre la MB et le noyau	Plancher de la bulle	Plancher de la bulle
EBS Koebner	Suprabasal	Couche basale des Kératinocytes, entre la MB et le noyau	Plancher de la bulle	Plancher de la bulle
EBS Dowling- Meara	Suprabasal	Couche basale des Kératinocytes, entre la MB et le noyau Agréments intracytoplasmiques de tonofilaments en mottes (pathognomonique)	Plancher de la bulle	Plancher de la bulle
EBS Superficielle	Sous-corné (couche granuleuse)	Sous-corné (couche granuleuse)	Pas utile	Pas utile
EBJ Herlitz	Sous-épidermique	Lamina Lucida Hémidesmosomes absent ou en nombre réduit. Plaque dense sous-basale absente	Toit de la bulle	Plancher de la bulle
EBJ non-Herlitz	Sous-épidermique + / - aspect cicatriciel du derme superficiel	Lamina Lucide Hémidesmosomes normaux, absents ou en nombre réduit	Toit de la bulle	Plancher de la bulle
EBD –dominante tous types	Sous épidermique	Sous la lamina densa Fibrilles d'ancrages normales ou réduites	Toit de la bulle	Toit de la bulle
EB transitoire du nouveau né	Sous épidermique	Sous la lamina densa Dépôts péri nucléaires de collagène 7 dans les kératinocytes de la couche basale	Toit de la bulle	Toit de la bulle
EBDR Hallopeau Siemens	Sous épidermique + / - aspect cicatriciel du derme superficiel	Sous la lamina densa Fibrilles d'ancrage absentes	Toit de la bulle	Toit de la bulle
EBDR mitis	Sous-épidermique + / - aspect cicatriciel du derme	Sous la lamina densa Fibrilles d'ancrage absentes ou réduites	Toit de la bulle	Toit de la bulle

Caractéristiques ultrastructurales des principaux types d'EBH

b)-Méthodes de diagnostic anténatal :

Ils sont proposés aux familles pour les formes graves d'EB, menaçant le pronostic vital ou altérant considérablement la qualité de vie.

-Biopsie sur peau fœtale :

C'est une des premières techniques utilisées, dès 1982. Elle n'est actuellement presque plus pratiquée, sauf dans quelques cas vus à un stade gestationnel tardif (cet examen ne peut être réalisé qu'à partir de la 20^{ème} SA). Elle nécessite la connaissance parfaite des aspects ultrastructuraux de la peau fœtale normale aux différents stades de la gestation.

-Biologie moléculaire sur biopsie de villosités choriales (par voie transcervicale ou transabdominale sous contrôle échographique) :

La connaissance de gènes impliqués dans ces maladies ainsi que de leurs mutations a permis au début des années 1990 de recourir à des méthodes de biologie moléculaire sur prélèvement de villosités choriales, à un stade de grossesse beaucoup plus précoce (8-10 SA). On peut également analyser les cellules du liquide amniotique recueillies par amniocentèse à 13SA. Enfin, on peut effectuer les analyses moléculaires sur prélèvement de sang veineux fœtal obtenu par ponction de la veine ombilicale. Pour déterminer le statut génétique des parents dans les familles porteuses d'un trait récessif, les analyses moléculaires sont effectuées sur le sang périphérique ou sur les cellules jugales obtenues par grattage.

-Etude de l'ADN fœtale : avant que ne soit proposée une étude de l'ADN fœtale comme principe de diagnostic anténatal, une étude génétique s'impose

visant à identifier le ou les allèles portant la mutation ce qui donne les limites de ce type de diagnostic pour une famille donnée.

L'étude génétique peut être réalisée par analyse directe ou indirecte.

-Diagnostic préimplantatoire :

Il est actuellement théoriquement possible d'effectuer un diagnostic préimplantatoire au cours d'une procédure de fécondation in vitro, avec tous les aléas que représente celle-ci. Au troisième jour, lorsque l'embryon atteint le stade six-dix cellules, on extrait prudemment une ou deux cellules pour l'analyse génétique. La confirmation du phénotype normal peut être ultérieurement réalisée sur des biopsies de villosités chorales.

-Diagnostic sur cellules fœtales circulantes :

La présence de différents types de cellules fœtales circulantes dans le sang maternel a été démontrée. Parmi ces cellules, les érythrocytes nucléés sont abondants et peuvent être isolés du sang maternel par gradients de densité vers 8-11 SA. Lorsque le fœtus est un garçon, l'identification du chromosome Y permet d'être sûr que la cellule isolée est bien d'origine fœtale. La certitude est plus difficile à obtenir lorsque le fœtus est une fille. Une fois les érythrocytes fœtaux isolés, le diagnostic prénatal peut être alors théoriquement effectué sur une cellule fœtale unique. On peut penser que cette technique non invasive se développera dans le futur pour le diagnostic anténatal des génodermatoses.

-Autres méthodes :

-L'échographie anténatale permet parfois de déceler des signes importants comme une aplasie cutanée, une malposition du gros orteil, des oreilles

anormales, un estomac dilaté avec polyhydramnios, une malformation rénale, anomalies qui peuvent être associées à une EBJ avec atrésie pylorique.

-L'élévation anormale du taux d'alphafoetoprotéine et la présence d'acétylcholinestérase dans le liquide amniotique, en l'absence d'anomalie du tube neural, sont des marqueurs suggestifs d'EB, quel que soit son sous-type, et nécessite alors des explorations complémentaires telle une biopsie de peau fœtale.

-Les indications :

Le diagnostic prénatal intéresse principalement les familles qui ont déjà eu un enfant atteint d'épidermolyse bulleuse, que le cas soit familial ou qu'il soit sporadique en cas d'une transmission dominante.

Il peut également être indiqué en cas de collatéraux atteints, ou d'existence d'une consanguinité parentale.

E)-Conduite thérapeutique :

1)-Les hémangiomes congénitaux :

a)-Les indications thérapeutiques :

Compte tenu de l'évolution naturelle des hémangiomes avec régression spontanée au bout de quelques mois, la règle est l'abstention thérapeutique. Il en est ainsi pour plus de 80% des nourrissons.

Cependant, l'attente de cette régression ne peut être envisageable pour un certain nombre d'hémangiomes alarmants : (150, 151)

- Ceux qui mettent en jeu le pronostic vital ;
- Ceux qui menacent une fonction ;
- Ceux qui sont compliqués d'ulcération ;
- Ceux qui engendrent un préjudice esthétique majeur avec retentissement psychologique.

b)-les moyens thérapeutiques :

-corticothérapie générale :

Les molécules les plus couramment utilisées sont la prednisone et la prednisolone, avec une posologie d'attaque variant entre 2 et 5 mg/kg/j pendant au moins 2 mois, puis diminuée très progressivement de façon à couvrir la période évolutive des premiers mois. La bétaméthasone peut aussi être utilisée à la posologie de 0,10 à 0,30 mg/kg/j. Même à ces doses élevées, le taux de réponse (régression ou simple stabilisation) n'est que de 30 à 60% (152-153), l'effet apparaissant entre la 2^{ème} et la 3^{ème} semaine de traitement. En cas de

décroissance trop rapide, il existe souvent un rebond évolutif pouvant faire perdre tout le bénéfice de la première cure.

Les effets secondaires sont nombreux (154). La plupart sont transitoires et bénins : faciès cushingoïde, insomnie, irritabilité, reflux gastro-œsophagien, acné, pilosité, retard de croissance, ostéoporose. Mais certains sont beaucoup plus sérieux, telle l'hypertension artérielle et la myocardiopathie hypertrophique obstructive. Une insuffisance surrénalienne peut survenir à la fin du traitement, ce qui augmente la prévalence des infections.

Enfin, on ne connaît pas avec précision l'impact d'un tel traitement sur des cerveaux encore immatures.

-Interféron alfa-2a et 2b :

L'interféron alfa est un agent anti-angiogénique qui diminue la prolifération des cellules endothéliales par une régulation négative du bFGF. (150)

Il est indiqué dans les formes graves (très volumineuse, très étendues, compliquées) en cas d'échec de la corticothérapie générale.

La posologie varie de 1 à 3 millions d'unité /m²/j par voie sous-cutanée, et le traitement est long : 6 à 12 mois. Les études montrent 40 à 50% de réponse complète (155), les premiers signes de régression apparaissent entre la 2^{ème} et la 12^{ème} semaine de traitement.

Les effets secondaires (156) sont fréquents associant fièvre et douleurs musculaires (syndrome pseudo-grippal), surtout en début de traitement.

La complication la plus grave, et potentiellement définitive, est une neurotoxicité avec diplégie spastique et retard de développement, survenant dans 10 à 30% des cas.

-Vincristine :

La vincristine est un agent anti-angiogénique qui interfère avec les microtubules mitotiques et qui induit une apoptose des cellules tumorales in vitro (150).

Elle est indiquée dans les formes graves en cas d'échec de la corticothérapie générale. La posologie est de 0,05mg/kg ou 1 mg/m² en injection intraveineuse 1 fois par semaine, le traitement durant au moins 15 semaines.

L'efficacité est proche de 100% (157), avec une régression de l'hémangiome qui débute après 3 semaines de traitement environ.

Là encore les effets secondaires (157) sont non négligeables : fatigue, constipation, douleurs abdominales, douleur transitoire des mâchoires, neuropathie périphérique, toxicité hématologique et sécrétion inappropriée d'hormones antidiurétique.

-Corticothérapie intralésionnelle :

Elle est réservée aux formes évolutives mais localisées, pour lesquelles un traitement par voie générale ou une chirurgie ne semblent pas indiqués.

Le triamcinolone (kenacort retardR) est utilisé à la posologie de 3 à 5 mg/kg/procédure, les injections séparées d'environ 2 à 3 mois. Le taux de bonne réponse est d'environ 50%. Les effets secondaires sont limités et plutôt d'ordre local : hypochromie, atrophie linéaire.

A noter, cependant, une complication rare mais redoutable de part sa gravité/risque de cécité par occlusion centrale de la rétine lorsque l'hémangiome est de localisation périorbitaire (158).

-Chirurgie :

Il faut différencier la chirurgie précoce et tardive.

•chirurgie précoce :

La chirurgie précoce, en phase de croissance, est indiquée pour les hémangiomes infantiles globuleux ou « pendulum », en particulier sur le nez, les paupières et les lèvres.

Le Cavitron ou Dissectron (159), qui sont des dissecteurs à ultrasons, sont utiles notamment pour les composantes sous-cutanées des paupières qui cachent l'axe visuel ou de la glabelle.

Au niveau du nez, la chirurgie précoce permet d'éviter la rétraction des cartilages alaires qui rend la pointe du nez ronde après involution de l'hémangiome (aspect de nez de clown) (160).

Le principal risque est cicatriciel. Il faut toujours l'évaluer en fonction des séquelles à attendre en cas de résorption naturelle.

De plus, si l'enfant commence à se déplacer (9-18 mois...), il existe un risque de chute sur la cicatrice et de désunion.

La chirurgie précoce peut également être utile pour les hémangiomes laryngés symptomatiques (161).

•chirurgie tardive :

La chirurgie tardive occupe une place indispensable dans la réparation des séquelles cutanées (résidus fibro-adipeux) et structurales, après disparition de l'hémangiome. Elle est souvent couplée au traitement des télangiectasies par le laser.

-Lasers :

•Le laser à colorant pulsé :

Le laser à colorant pulsé est efficace sur la composante superficielle en entraînant une décoloration, et aide à la cicatrisation de certains hémangiomes ulcérés (162). En revanche, il n'a aucun impact sur les composants dermiques profonds.

Dans les phases précoces, il peut donc être indiqué dans les hémangiomes en nappes, superficiels, rouges et peu épais, situés en zones exposées aux regards (visage, main...), afin d'accélérer le processus naturel. Le geste est douloureux mais rapide et réalisé après application de crème anesthésiante. On peut observer de façon transitoire une pigmentation ou dépigmentation, mais si les doses sont adaptées, il n'ya en principe pas de cicatrice.

Il est également indiqué pour les hémangiomes ulcérés, afin de favoriser la cicatrisation et d'apporter un effet antalgique. Dans ce cas, il est associé des soins locaux avec pansements gras, hydrocellulaires ou hydrocolloïdes.

Dans les phases tardives, il a un intérêt esthétique en effaçant les séquelles télangiectasiques.

•Le laser CO2 ou le laser Erbium :

Le laser CO2 ou le laser Zrbium sont indiqués en phase tardive sur des zones cicatricielles. Ils améliorent l'aspect par leur effet lissant et tenseur.

Les séances, qui sont douloureuses, sont réalisées sous anesthésie générale.

-Propranolol :

Le propranolol est un bêtabloquant non cardiosélectif sans activité sympathomimétique intrinsèque (163-164). Son efficacité a été observé « par hasard » chez un nourrisson présentant un hémangiome de la pyramide nasale traité par corticothérapie générale et qui avait développé une myocardiopathie hypertrophique. Sous propranolol un affaissement de l'hémangiome a été constaté, puis une régression malgré l'arrêt des corticoïdes. Les premiers résultats concernant 11 nourrissons ont été publiés en 2008 (165).

Le propranolol est un bêtabloquant non cardiosélectif utilisé chez le nourrisson dans les myocardiopathies hypertrophiques ou certaines formes de tachycardies.

A doses thérapeutiques de 0,5 à 4 mg/kg/j, sa tolérance est habituellement excellente.

2)-les naevi congénitaux :

a)-les buts du traitement :

-Eviter une dégénérescence maligne.

-Corriger un préjudice esthétique souvent important, afin d'éviter le retentissement psychologique chez l'enfant et l'entourage.

-Déterminer l'essentiel du traitement prévu avant l'entrée dans la grande école, afin d'en limiter les répercussions sur la scolarité et d'atteindre l'âge où l'enfant constate les différences, étant le plus près possible de la normalité.

b)-Les méthodes de traitement : (166)

-L'exérèse au bistouri

Elle consiste en la suppression de la totalité de l'épaisseur du derme, voir de l'hypoderme. Les pertes de substance peuvent être comblées par mobilisation et expansion de la peau de voisinage, cicatrisation dirigée, greffe de peau. La résection n'empêche pas toujours la survenue d'un mélanome et, parfois, une résurgence des cellules pigmentaires.

- La mobilisation cutanée :

Les principales techniques utilisées sont l'exérèse-suture simple, l'exérèse-déplissement par libération des attaches profondes (abdomen, nuque, pli fessier) ; l'exérèse hélicoïdale (grands naevi des membres) ; l'exérèse déformante par mobilisation de la peau sans la désolidariser du muscle ou de la graisse sous-jacente (régions latérales du dos, face) et l'exérèse en position forcée par utilisation du déplacement articulaire (pli du coude, pli inguinal).

-L'expansion cutanée :

Elle est réalisée soit de façon lente et progressive par ballonnets gonflables, soit de façon rapide par expansion per opératoire. L'expandeur est mis en place dès le 3^{ème} mois par une incision sur le naevus et l'excision reconstruction peut être complète avant l'âge de 1 an.

L'étendue de certains naevi ne permet pas leur ablation en un seul temps et oblige à recourir à l'expansion répétée plus à risque de complications. Pendant

l'expansion, les complications sont les infections de prothèses, l'exposition de la prothèse, l'ischémie cutanée précoce et la nécrose tissulaire ; elles empêchent ou gênent la progression de l'expansion. la multiplication des lambeaux les exposent aux désunions et séromes. Le cout des prothèses est lui aussi un facteur limitant, lorsqu'on sait qu'un naevus géant peut nécessiter jusqu'à quatre éléments.

-La cicatrisation dirigée :

Il s'agit d'une cicatrisation spontanée sans création de nouvelles cellules naeviques, mais responsable de cicatrices hypertrophiques et de repigmentations. Elle est surtout utilisée en complément des greffes de peau.

-Greffes de peau :

Les greffes de peau minces sont réalisées à partir d'un feuillet épidermique prélevé dans une région discrète (cuir chevelu), mais les séquelles sont équivalentes à celle d'une brûlure profonde greffée. Les greffes de peau totale intéressant le derme et l'épiderme, donnent des cicatrices de meilleure qualité, mais les zones donneuses sont de surface limitée.

Les techniques sont parfois combinées pour un meilleur résultat. Elles varient aussi en fonction du site lésionnel. Au niveau de la tête et du cou, l'expansion cutanée est préférée. Au niveau du tronc, l'exérèse-suture avec ou sans recours à l'expansion, permet de traiter en totalité la moitié des cas. Sur les extrémités, l'excision-greffe donne les meilleurs résultats.

-Le curetage :

Il est proposé en alternative à la chirurgie, lorsque la taille du naevus et/ou sa localisation sont telles qu'une exérèse totale ne pourra se faire sans séquelles esthétiques importants, ni temps opératoire répétés. Il repose sur l'observation

en période néonatale, d'un plan de clivage physiologique entre le derme profond et le derme superficiel, où se localise la majorité des cellules naeviques pigmentaires. A l'aide d'une curette, on décolle des lambeaux de naevus du centre vers la périphérie.

Cette technique pratiquée durant les 2 premières semaines de vie est aisée, peu traumatisante, peu coûteuse, et semble donner 60% de bons résultats.

-La dermabrasion :

Afin d'obtenir les meilleurs résultats, la dermabrasion doit être pratiquée le plus tôt possible, avant l'âge de 12 mois, et ne doit pas dépasser la jonction dermo épidermique pour éviter les cicatrices. Réalisée au moyen d'une fraise rotative, consiste à enlever l'épiderme et une partie du derme, éliminant ainsi les cellules superficielles, elle est contrôlée par la vitesse de la fraise et sa pression sur la peau. Une réduction de 80% à 100% de la pigmentation initiale peut être obtenue lorsque le traitement a lieu en période néonatale. Des cicatrices hypertrophiques surviennent dans 15% des cas environ (spécialement pour les localisations dorsales); une transfusion est nécessaire chez 3% des enfants car ce geste peut être très hémorragique.

-Le traitement laser :

C'est une technique de surface dont l'utilisation est controversée car certains auteurs pensent que le laser peut réduire la masse mélanocytaire et le risque de malignité, d'autres pensent que ses complications sont beaucoup plus importantes.

Indiqué également lorsque l'exérèse chirurgicale est impossible du fait d'une surface trop importante ou d'une localisation délicate.

On distingue deux types de laser :

•**Les lasers dépigmentaires :**

Divers types de lasers ont été utilisés pour traiter les lésions dépigmentées (Qswitched Qs, rubis, YAG ...)

Plusieurs séances sont nécessaires, après traitement, apparaît une nécrose de l'épiderme superficiel qui cicatrisent en 2 semaines avec une peau normale, la repigmentation est minime.

•**Le laser CO2 :**

De plus en plus utilisé, offre des résultats esthétiques intéressants avec des temps de cicatrisation réduits, permet de traiter en même temps les naevi satellites quasiment constants.

Fait sous anesthésie générale, le traitement débute entre la 1^{ère} et la 3^{ème} semaine de vie si associé à un curetage néonatale.

Le laser CO2 superpulsé permet par sa longueur d'onde d'atteindre la cible cutanée par évaporation de l'eau intracellulaire en restant sur une très fine couche, le faisceau se déplace très vite et reste au contact de la peau pendant un temps très court afin de diminuer le risque cicatriciel.

c)-Les indications thérapeutiques :

*-Naevus de petite taille (moins 1,5 cm)de topographie non
affichante : (167)*

L'abstention thérapeutique est préconisée en première intention.

Une excision prophylactique ou pour convenance esthétique sera considérée avant la puberté ou l'âge adulte.

-Naevus de taille moyenne (entre 1,5 et 20 cm), de topographie non affichante (167) :

L'excision ou l'abstention seront décidées en fonction de la localisation, de la taille de la lésion et de l'âge du patient.

Les principaux critères en faveur de l'excision sont :

-une zone de surveillance délicate (périnée, cuir chevelu)

-la taille de la lésion : les naevi de plus de 5 cm sur des localisations cutanées importantes prendront des dimensions qui rendront la chirurgie une étape plus difficile ultérieurement.

Les critères en faveur de l'abstention sont :

-la non-adhésion de la famille au projet thérapeutique

-la région pré mammaire en période prépubertaire chez la fille

-une zone de cicatrisation difficile ou sous tension, avec risque de séquelles fonctionnelles ou esthétiques (membres inférieurs , plantes des pieds, cuir chevelu et organes génitaux externes)

-Naevi de taille petite ou moyenne de topographie affichante : (167)

Excision précoce recommandée avant 1 an ou mieux avant 6mois.

-Naevi de grande taille ou géant :

La conduite change en fonction des circonstances.

Décision après un examen général et neurologique minutieux + / _ une IRM.

3)-Les ichtyoses congénitales :

Le traitement est le plus souvent uniquement symptomatique et se compose de soins locaux quotidiens parfois associés à des traitements systémiques. Le traitement étiologique est rarement possible mais fait l'objet de nombreuses recherches.

a)Les moyens :

-Moyens locaux :

- *hydratation de la peau :*

L'hydratation cutanée est essentielle. Elle peut être obtenue par :

-l'humidification de l'air :

-les bains chauds :

Quotidiens et prolongés, leur effets peuvent être renforcés par l'adjonction : d'amidon, de carbonate de soude, de glycérine, d'un savonnage au savon de Marseille, de glycérol, d'amidon salicylé à 1 ou 2%,vaseline, d'huiles végétales, appliqués après le bain.

-les crèmes émoullientes :

Elles doivent être appliquées après le bain quotidien, sur une peau encore humide.

- *Topiques kératolytiques :*

De nombreuses préparations sont disponibles sur le marché, les principales sont :

-Préparations à base d'urée :

L'urée a une action kératolytique, antibactérienne, antiprurigineuse et également hydratante, peuvent être utilisées après un an à des concentrations entre 5 et 10% en une application locale 2 fois par jour.

-Préparations à base d'alpha-hydroxyacides :

Action faible et légère action antiseptique, le plus souvent sous forme de préparation officinale contenant 10 à 30g d'acide lactique, à utiliser en application locale deux fois par jour.

-Préparations à base d'acide salicylique :

Se présentent sous formes de pommades ou de lotions, ces derniers sont indiquées pour les lésions du cuir chevelu, des régions pileuses et des plis cutanés.

Devrait être évité, en particulier sur de grandes surfaces, du fait du risque d'intoxication salicylée avec acidose métabolique.

-Préparations à base de propylène glycol :

Elles semblent avoir de multiples avantages :

-efficacité certaine si utilisé sous occlusion

-simplicité de l'emploi avec une application nocturne tous les 15 jours

-Préparations à base de vitamine A acide :Tazarotène :

Il est converti au niveau cutané par dissociation de l'ester en acide tazaroténique qui est un métabolite actif, très peu résorbé par la peau qui agit en régulant la différenciation épidermique, avec une bonne réponse clinique après trois mois de traitement chez 65%.(168)

L'inconvénient réside en ses effets secondaires souvent fréquents : prurit, sensation de brûlure, érythème, irritation voir une aggravation de l'ichtyose, et en ses précautions d'emploi rigoureuses.

Ces topiques se sont révélés néanmoins efficaces, surtout sur les ichtyoses congénitales non bulleuses.

- **Réducteurs :le calcipotriol :**

Analogue structurel de la vitamine D, ayant un effet hypercalcémiant 100 fois moindre, favorise la différenciation des kératinocytes et inhibe leur prolifération, il aurait également une certaine efficacité.

- **Thérapie génétique cutanée :**

La thérapie génétique cutanée ouvre un champ prometteur de recherche médicale en matière de traitement de l'ichtyose.

Cette thérapie ambitionne le transfert de copies normales du gène affecté dans les cellules du patient et ne se conçoit de ce fait jusqu'à présent que dans les ichtyoses récessives, à savoir les ichtyoses lamellaires et l'ichtyose récessive liée à l'X, pour lesquelles la réexpression d'une protéine est suffisante pour restaurer la fonction affectée.

Néanmoins, cette technique trouve aujourd'hui ses limites dans les systèmes de transfert et d'expression. Bien des efforts et des études complémentaires utilisant des modèles animaux sont encore nécessaires pour que la thérapie génique cutanée soit utilisable cliniquement en routine. (169)

- **Autres moyens locaux :**

-topiques de lipides épidermiques à ratio dominant de céramide.

-topiques stéroïdiens

-topiques à base de tacrolimus (immunodépresseurs) : contre-indiqués dans le syndrome de Netherton en raison du risque de passage systémique.

-Les moyens systémiques :

Ils se limitent aux rétinoïdes aromatiques de 2^{ème} génération (acitrétine) et constituent le traitement de choix des ichtyoses sévères, en particulier des ichtyoses lamellaires et bulleuses et le syndrome de Sjogren-Larsson.

L'acitrétine est un métabolite acide et actif de l'étrétinate (170) ; il normalise les processus de prolifération cellulaire, de différenciation et de kératinisation de l'épiderme, son utilisation de ce fait améliore l'état cutané en diminuant l'hyperkératose et en augmentant la tolérance à la chaleur.

Il prévient ou améliore les ectropions.

Ils ont beaucoup d'effets secondaires qui surviennent dans 80% des cas :

-effet tératogène majeur.

-effets cutané-muqueux : chéilite desquamative, raghades, xérophtalmie...

-effets osseux : soudure prématurée des cartilages de conjugaison, hyperostose, ostéoporose

-augmentation : transaminases, phosphatases alcalines, triglycérides, cholestérol.

- ***posologie :***

Chez l'enfant, la survenue possible d'effets secondaires graves sur le développement osseux lors du traitement à long terme impose de n'utiliser ce produit que comme ultime recours thérapeutique. Le traitement peut être débuté très précocement dès l'âge de deux ans. (171)

Dans les ichtyoses bulleuses, la posologie initiale doit être basse, de 0,3mg/kg/j et augmentée très progressivement du fait du risque de poussé bulleuse.

Pour les ichtyoses lamellaires, la dose initiale est plus élevée : 0,5mg /kg/j,

Pouvant au besoin dans certains cas être augmentée jusqu'à 1mg /kg/j sur une période limitée mais sans dépasser toutefois 20 mg/j. Après obtention d'un résultat satisfaisant, la dose minimale efficace devra être recherchée.

Un bilan pré thérapeutique est nécessaire et doit inclure un hémogramme, un bilan lipidique, hépatique et un test de grossesse chez la femme en âge de procréer.

Une nouvelle molécule est en cours d'étude. Il s'agit du liarozole, nouveau dérivé de l'imidazole. Le mode d'action consiste en une inhibition du cytochrome P450.

b)-les indications :

-L'ichtyose vulgaire :

Le traitement est essentiellement local à base de topiques contenant de l'urée et du propylène glycol.

Parfois un simple traitement émollient en hiver suffit.

Par ailleurs, la pratique d'activités favorisant la sudation apporte une amélioration non négligeable.

-L'ichtyose récessive liée à l'X :

Le traitement local comporte des émoullients et des topiques kératolytiques.

Les préparations locales contenant du cholestérol à 10% n'amènent pas un effet supérieur, contrairement à ce qui avait été espéré.

Le traitement systémique à base de vitamine A peut s'avérer utile, surtout dans les formes sévères, en respectant des fenêtres thérapeutiques et en surveillant les risques de toxicité. (172)

-L'ichtyose lamellaire et l'érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche :

Le traitement principalement systémique repose sur l'acitrétine aux posologies et avec les réserves des risques sus-citées.

-L'érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse :

Il est essentiellement symptomatique à la période néonatale et s'avère plus délicat par la suite que celui des autres ichtyoses graves, car les traitements locaux sont insuffisants, et les rétinoïdes risquent, en cas de surdosage, de favoriser les éruptions bulleuses.

-Bébé collodion :

Le bébé collodion est un nouveau-né à haut risque et doit être placé sous surveillance dans une unité de réanimation néonatale, dans une couveuse, sur champs stériles. Ces mesures ont permis la réduction du taux de mortalité.

La prise en charge doit être centrée sur la prévention et le traitement des complications immédiates :

-Lutte contre l'hypothermie.

-Lutte contre l'infection.

-Lutte contre l'hyperkératose :

la membrane collodionnée doit être lubrifiée plusieurs fois par jour avec des compresses imprégnées d'huile de vaseline ou de paraffine stériles.

Le traitement systémique par les rétinoïdes aromatiques a montré des effets spectaculaires sur les lésions cutanées. L'acitrétine est utilisée à des doses progressives, en commençant par 0,5 à 1 mg /kg/j sans toutefois dépasser 20mg/j et ceci en tenant compte évidemment de sa toxicité.

-Lutte contre les détresses respiratoires.

-Lutte contre les troubles métaboliques et la déshydratation.

-Lutte contre les complications oculaires.

-Lutte contre les enraidissements articulaires et les rétractions tendineuses.

-Fœtus Arlequin :

Une approche multidisciplinaire parfaitement coordonnée peut prolonger la survie.

Le nouveau-né doit être placé dans un incubateur à degré hygrométrique important. Des compresses stériles de vaseline sont appliquées sur l'ensemble des téguments et renouvelées plusieurs fois par jour. Des compresses colloïdales sont appliquées sur les yeux. Un traitement général par rétinoïdes aromatiques

peut être débuté dès les premiers jours de vie dans les formes les moins graves ; les formes les plus graves conduisent à un décès rapide.

Un monitoring rigoureux de l'état hydroélectrolytique est également nécessaire ainsi qu'une surveillance étroite des infections et des effets secondaires des médicaments.

Le soutien des parents est également indispensable.

4)-Epidermolyse bulleuse héréditaire : (173)

Aucun traitement curatif n'étant actuellement disponible, la prise en charge des patients doit être symptomatique et réalisée par une équipe multidisciplinaire de spécialistes habitués à ces maladies rares.

a)-Prise en charge sociale et psychologique :

Un intérêt particulier doit être porté à l'environnement social et familial des enfants et à leur intégration scolaire. Un soutien psychologique et l'aide des associations spécialisées doivent être proposés aux patients et à leurs parents.

b)-Soins locaux :

Les soins locaux, longs et fastidieux, sont d'une importance majeure et ont trois buts principaux :

protéger la peau contre les traumatismes, éviter les surinfections cutanées et leurs complications, optimiser la cicatrisation des plaies afin de prévenir

l'apparition des carcinomes cutanés.

Il faut insister auprès de l'entourage du patient sur l'extrême fragilité cutanée nécessitant de manipuler le malade avec beaucoup de précautions, de l'installer sur des structures peu traumatisantes (attention à la qualité du matelas)

et d'éviter tous les pansements collants. L'utilisation d'analgésiques avant les pansements est souvent nécessaire, notamment chez l'enfant.

Un bain est recommandé tous les jours ou tous les deux jours, en utilisant des antiseptiques dilués type chlorhexidine ou triclocarban. Les pansements précédents peuvent être retirés dans le bain s'ils collent trop à la peau. Après le bain, ou après désinfection, les bulles doivent être percées aux ciseaux courbes stériles et leur contenu vidé par capillarité avec une compresse. Le toit des bulles non infectées est laissé en place. Des pansements de gaze vaselinés non collants et à fines mailles sont appliqués sur les bulles et les érosions propres.

Des plaques de mousse type Mépiléx® peuvent être également utilisées, notamment sur les zones d'appui (fesses...). Sur les lésions sales, on utilise des pommades antibiotiques type sulfadiazine, acide fucidique ou mupirocine, éventuellement après vérification de l'antibiogramme. Pour éviter les résistances, il est recommandé d'utiliser les pommades antibiotiques en alternance. Une franche surinfection bactérienne peut justifier l'instauration d'une antibiothérapie dirigée contre les cocci à Gram positif pendant quelques semaines. Les tulle ou pommades sont ensuite recouverts de compresses non tissées, non stériles, puis de bandes et de filets tubulaires. Les collants qui seraient en contact avec la peau sont bien sûr à proscrire. Dans les formes récessives dystrophiques, afin de prévenir les syndactylies, on place des petites bandes entre les doigts et les orteils. Sur des érosions chroniques qui ne cicatrisent pas, des autogreffes et allogreffes de kératinocytes ont été tentées avec succès, permettant une réépithélialisation plus ou moins durable. Ces greffes d'épiderme cultivé peuvent également permettre de diminuer la douleur

et le risque de surinfection cutanée. Des greffes de bioéquivalents de peau artificielle ont été récemment tentées sur des patients atteints d'EBJ de Herlitz, avec une efficacité immédiate sur la cicatrisation variable.

c)-Prise en charge de la douleur :

La prise en charge de la douleur d'un enfant ou d'un adulte atteint d'EB reste extrêmement difficile. En effet, la douleur physique est largement majorée par la grande souffrance psychologique des patients. L'observation de ces enfants dès la période néonatale montre, par exemple, combien l'appréhension du bain et des soins peut engendrer un état de prostration d'un nouveau-né et d'un nourrisson ou, au contraire, un état d'excitation avec des cris déchirants, qui ne sauraient être traités uniquement par des antalgiques puissants tels les dérivés morphiniques.

Du Paracétamol donné en doses fractionnées sur 24h est parfois suffisant. Dans le cas contraire, à partir de l'âge d'un an, peut être prescrit du Codéfant (codéine) à une dose moyenne de 3mg/kg/j répartie en 4 ou 6 prises, sans dépasser 1mg/kg par prise. Lorsque la codéine reste insuffisante, des traitements morphiniques peuvent être nécessaires. La morphine orale peut être prescrite à partir de l'âge de 6 mois. Deux formes de morphine orale existent : le chlorhydrate de morphine et le sulfate de morphine. Lorsque ce type de traitement reste insuffisant, il est indispensable qu'un avis soit pris auprès d'un centre antidouleur de manière à pouvoir réévaluer les composants de la douleur, les traitements administrés et leurs modalités et la possibilité d'association thérapeutique.

L'Emla peut être considéré comme un traitement d'appoint antidouleur au cours des épidermolyses bulleuses, en particulier en application sur les bulles douloureuses, 1 heure à 1h30 avant que celles-ci soient percées.

Dans tous les cas, il est important de prendre conscience qu'il n'existe pas de « traitements magiques » contre la douleur. Chaque tentative thérapeutique doit être bien expliquée aux familles (mode d'action et finalité espérée).

d)-Prise en charge nutritionnelle :

En période néonatale, le biberon devra toujours être tiède, froid, en rations parfois fractionnées lorsque l'atteinte de la muqueuse entraîne une gêne à la succion et à la déglutition. Chez l'enfant plus grand, lorsque l'atteinte muqueuse est importante, dans les formes dystrophiques récessives avec risque de sténose œsophagienne très invalidante, l'alimentation sera au mieux mixée et toujours régulièrement réévaluée dans ses apports, en la confrontant à la croissance ou en l'enrichissant en fonction des besoins de l'enfant. En effet, des suppléments alimentaires hypercaloriques, hyperprotidiques et ferriques sont souvent nécessaires, ainsi que les compléments vitaminiques qui doivent être adaptés au bilan biologique régulièrement pratiqué à la recherche de carences.

e)-Prise en charge et prévention des complications :

-Physiothérapie et traitement chirurgical des syndactylies :

Dans les sous-types où il existe un risque de syndactylie, les soins locaux que nous avons vus précédemment (bandages interdigitaux) doivent être complétés par une physiothérapie passive destinée à minimiser les contractures et prévenir aussi longtemps que possible l'apparition des synéchies. La chirurgie précoce des syndactylies est délétère car elle risque paradoxalement d'aggraver

les synéchies lors de la cicatrisation. Lorsqu'elle est absolument nécessaire, elle doit s'efforcer de préserver la pince pouce-index.

D'autre part, la physiothérapie est importante pour éviter les contractures au niveau des grosses articulations et pour préserver l'ouverture buccale et la protrusion de la langue.

-Dépistage précoce des cancers cutanés

À partir de l'âge de 20 ans, l'examen clinique cutané régulier (inspection et surtout palpation douce) s'efforce de rechercher des dégénérescences carcinomateuses débutantes, qui se manifestent par des zones hyperbourgeonnantes ou infiltrées au sein d'érosions chroniques ou d'hyperkératoses et de croûtes qui ne cicatrisent pas, notamment aux extrémités. L'autosurveillance doit être enseignée au patient. Une biopsie cutanée doit être réalisée au moindre doute, sachant que l'interprétation histologique peut ne pas être facile s'il n'existe qu'une hyperplasie pseudoépithéliomateuse. En cas de diagnostic certain ou si celui-ci reste douteux, la lésion sera retirée en totalité.

Sur le plan thérapeutique, l'exérèse chirurgicale de la lésion initiale est bien sûr largement recommandée, éventuellement suivie d'une radiothérapie.

Au stade métastatique, les traitements classiques sont peu efficaces.⁵⁹

-Dilatation œsophagienne

La recherche d'une sténose œsophagienne, compliquant essentiellement les EBDR, repose sur l'interrogatoire (dysphagie, prises alimentaires) et sur la réalisation d'un transit œsogastroduodéal (TOGD) avec coupes cervicales, qui précise le nombre, le site et la longueur de la (ou des) sténose(s). La fibroscopie

œsophagienne, trop traumatisante pour la muqueuse oropharyngée et œsophagienne, est déconseillée. Le traitement des sténoses repose essentiellement sur la dilatation au ballonnet, d'efficacité incomplète et transitoire. Elle peut tout de même permettre la reprise (temporaire souvent) d'une alimentation orale satisfaisante.

-Soins dentaires :

Ils sont très importants, dès la petite enfance, l'atteinte dentaire spécifique (anomalies de l'émail dans les EBJ) ou secondaire à une mauvaise hygiène buccale (caries, surinfections diverses) étant très fréquente.

-Soins ophtalmologiques :

Ils sont destinés à prévenir ou à traiter l'atteinte cornéenne, qui peut gravement altérer la vue en cas de taies constituées et les pannus conjonctivaux.

L'examen ophtalmologique régulier est nécessaire et l'application de larmes artificielles et de topiques cicatrisants tels que la vitamine B12 ou la vitamine A doit être préconisée. La cure chirurgicale d'un ectropion cicatriciel peut être nécessaire.

-Précautions anesthésiques :

Une mention particulière doit être faite sur les précautions anesthésiques à prendre chez ces patients, du fait de leur fragilité cutanée et muqueuse.

L'intubation, si elle s'avère absolument nécessaire, doit être faite prudemment avec si possible une sonde trachéale de petit calibre recouverte de corticoïdes. En cas d'utilisation de masque facial, un émollient est recommandé pour minimiser le frottement sur la peau du visage. Le recours à des blocs

nerveux peut être très utile pour la chirurgie des membres, évitant ainsi l'anesthésie générale.

L'utilisation des sparadraps est bien sûr déconseillée et il faut faire attention aux collants des électrodes à l'électrocardiogramme.

-Perspectives de thérapie génique :

La connaissance des gènes impliqués dans la physiopathologie des différents sous-types d'EB permet d'envisager dans l'avenir la mise au point de stratégies de thérapie génique. Le principe repose sur la transfection, ex vivo, des kératinocytes malades par le gène normal (transgène). Cette transfection est réalisée grâce à des vecteurs rétroviraux ou éventuellement par des moyens physiques. Ces kératinocytes modifiés génétiquement sont cultivés jusqu'à la formation de feuillets épidermiques qui sont greffés sur le patient. Une étape intermédiaire serait l'essai sur l'animal car il existe des modèles animaux pour les EB. Cependant, la thérapie génique des EB n'en est pas encore arrivée au

stade des essais sur l'homme, plusieurs aspects 16 S. Ingen-Housz-Oro, C. Blanchet-Bardon techniques et éthiques devant être mis au point(modalités de transfert de gènes, contrôles d'expression de la protéine normale, modèles animaux, considérations éthiques...).



IV. Discussion



A)-Les hémangiomes congénitaux :

- L'hémangiome est la tumeur bénigne la plus fréquente de l'enfant, touchant 4 à 10 % des nourrissons de moins d'un an et jusqu'à 30 % des prématurés de moins de 1500 g (174).

Plusieurs facteurs prédisposants ont été mis en évidence (174) :

- le sexe féminin ;
- la peau blanche ;
- un contexte d'hypoxie anté ou perinatale : nouveau-né de petit poids de naissance (prématurité, grossesses multiples), présence fréquente d'anomalies placentaires, prééclampsie maternelle (175-176).

-Répartition selon le sexe :

Selon les données de la littérature, ils sont plus fréquents chez les filles : 2,5 à 4 filles pour 1 garçon.

La prédominance est encore plus nette pour les formes graves (PHACES) avec 9 filles touchées pour 1 garçon (174).

Dans notre série on note : 43 cas de sexe féminin contre 23 cas de sexe masculin, on observe donc une nette prédominance du sexe féminin et cela concorde avec ce qui est trouvé dans la littérature.

-Localisation :

La localisation des hémangiomes est ubiquitaire.

Cependant, ils semblent plus fréquents sur le visage (40 %) et le cou (20%), pour des raisons qui restent inconnues (177-178).

Certains (179) évoquent la possibilité de points de pression, qui pourraient correspondre à des zones hypoxiques en cas de présentation céphalique lors de l'accouchement. Sur le visage, la distribution des hémangiomes ne se fait pas au hasard (179-180). Les formes focales (76 %) sont situées sur les proéminences et 60 % d'entre elles se concentrent en zone centofaciale, région qui ne couvre pourtant que 20 % de la surface du visage. Dans les formes diffuses (24 %) on retrouve une distribution segmentaire (179).

Les résultats de notre étude concordent avec ceux retrouvés dans la littérature avec une prédominance de localisation faciale.

-Paraclinique :

Chez les nourrissons porteurs d'hémangiomes, il faut rechercher avec soin des localisations viscérales surtout celles suspectées sur une symptomatologie clinique d'appel. Pour cela une échographie abdominale et une TDM cérébrale sont demandées.

Dans notre série de 66 cas , on note un cas présentant un hémangiome hépatique diagnostiqué par l'échographie abdominale compliqué d'insuffisance cardiaque, et 3 cas présentant un hémangiome cérébral sur la TDM compliqué de convulsion.

-Prise en charge thérapeutique :

La majorité des hémangiomes du nourrisson a un potentiel involutif avant 7 ans.

Cependant, leur caractère extensif initial potentiellement rapide et certaines topographie à risque, justifie la mise en route de traitement plus agressive.

Le traitement de référence repose encore sur la corticothérapie par voie générale. Ce traitement utilisé depuis 1968 a rendu de nombreux services, quant à sa tolérance elle reste relative.

Malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, les bêtabloquants semblent être une alternative intéressante dans le traitement des hémangiomes, cette molécule est généralement très bien tolérée, il faut rappeler qu'en 40 ans d'expérience clinique chez les enfants, aucun cas de décès ou d'évènement cardiovasculaire grave n'a été rapporté dans la littérature comme résultant directement de la prise d'un bêtabloquant (181).

Les complications rarissimes (insomnie, cauchemar, gastralgies, nausées, vomissements, diarrhée, syndrome de Raynaud, majoration d'un bloc auriculo-ventriculaire, hypoglycémie) en regard des effets secondaires habituels de la corticothérapie le rendent objectivement proposé comme son alternatif voire même être le traitement de première intention en matières des hémangiomes infantiles.

Il faut insister sur l'effet bronchoconstricteur qui peut être gênant chez des enfants atopiques ou lors d'épisodes de bronchiolites.

Ainsi le propranolol n'a pas de présentation pédiatrique, nous nous posons la question, si nous pouvant utiliser la forme injectable (Avlocardyl) en l'administrant par voie orale, du fait de son innocuité digestive.

Dans notre série, tous les cas ont été traités par la corticothérapie générale associée à un traitement symptomatique local à base de crème lavante antiseptique et d'émollients.

B)- Les naevi congénitaux :

-Répartition selon le sexe :

Le sexe féminin est prédominant dans notre série.

Même dans la littérature, on note une prédominance féminine. Chez LATOUCHE (182), sur 61 observations on trouve 42 filles et 19 garçons ; chez LANIER (183), sur 67 observations on note 38 de sexe féminin et 29 de sexe masculin, et chez BELLIER-WAAST (184), 55% de sexe féminin et 45% de sexe masculin.

-La localisation :

Dans notre série 17 cas : *faciale : 2 cas

*tronc : 9 cas

*main : 1 cas

Sachant que le naevus peut siéger à n'importe quelle région du corps, on note qu'il y'a une différence de résultats d'un auteur à l'autre ; cependant trois localisations restent prédominantes :

-face et cuir chevelu

-tronc

-membres

Dans l'étude de LATOUCHE (182), portant sur 61 observations, les NPG ont été classés en trois groupes. La fréquence des différentes localisations, dans chacun des groupes était la suivante :

Groupe I 41%	Groupe II 37,7 %	Groupe III 21,3 %
Dos 27 %	Joue 21%	Dos 28%
Mb inf 24%	Paupière 17%	Mb sup 15%
Mb sup 15%	Cuir chevelu 12%	Autres 57%
Autres 24%	Front 12%	
	Racine du nez 1%	
	Reste du visage 22%	
	Main 6%	

BELLIER-WAAST et al (184) ont trouvé 45,6% de naevi au niveau de la face et cuir chevelu et 31% au niveau du tronc.

Alors que chez BETT (185) : 59% au niveau du tronc et dos ; 29% au niveau de la tête ; et 10% siégeant au niveau des membres.

Dans l'étude de LANIER (183), 65% de naevi siégeaient au niveau de la tête et du nez ; 20% au niveau des membres et 13% au niveau du tronc.

-Aspect clinique

Les aspects cliniques décrits dans notre série sont concordants avec ceux retrouvés dans toutes les autres études puisque le naevus peut revêtir plusieurs aspects qui changent progressivement avec la croissance de l'enfant comme l'a

décrit TANNOUS et al (186) ainsi que MARK et al (187) ; mais souvent le naevus est hétérogène de couleur et de surface, poilu, d'aspect papulonodulaire ou verruqueux.

-Traitement :

Dans les revues de littérature l'attitude actuelle est d'intervenir aussi précocement que possible dans le but surtout d'éviter la transformation maligne en mélanome.

ZAAL et al (188) rapportent dans leur étude 17 cas de naevus congénital géants traités par l'expansion cutanée et concluent en l'importance de cette méthode dans le traitement des naevi congénitaux du cuir chevelu et de la face avec des résultats cosmétiques très acceptables. Ils préconisent l'indication de cette technique pendant les premiers mois voire semaines de vie.

MICHEL et al (189) ont étudié les résultats du traitement par le laser CO2 superpulsé chez 14 patients entre 1998-1999. Ils ont remarqué que le traitement par le laser CO2 a permis de traiter les naevi à tout âge, de traiter leur périphérie et de traiter les satellites.

Ce traitement présente quelques avantages :

- *Suites simples
- *Temps de cicatrisation raccourci
- *Cicatrices esthétique
- *Traitement des naevi satellites
- *La précocité du traitement laser n'est pas indispensable
- *Il permet d'obtenir un éclaircissement cutané satisfaisant.

En revanche, il expose, chez les nouveau-nés, à des complications infectieuses avec une prise en charge s'apparentant à celle des brûlés du 2^{ème} degré superficiel.

Finalement, MICHEL et al insistent sur l'intérêt de la surveillance à long terme pour évaluer les risques de repigmentation et de transformation maligne.

Dans notre série les cas de naevi géants congénitaux ont été traités localement puis adressés au service de chirurgie plastique et esthétique pour éventuelle correction surtout les naevi du visage et de la main, alors que les naevi satellites, ils ont subi un suivi continu pour apprécier leur évolution, et chez la majorité des cas on a constaté une régression de leur taille avec l'âge.

C)-Les ichtyoses congénitales :

Les ichtyoses sont des génodermatoses correspondant à une anomalie de la kératinisation, elles sont rares, 1/300 000 naissance.

- Données épidémiologiques :

Les incidences sont regroupées dans le tableau suivant :

Ichtyose congénitale	Incidence (cas /nouveau-nés)
-ichtyose vulgaire	1/250 (190)
-ichtyose récessive liée à l'X	1/2000-10000 (191)
-ichtyose lamellaire	1/500000 (192)
-érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche	1/300000 (192)
-érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse	1/300000 (193)
-Bébé collodion	1/50000 (194) 5/50000 (195)
-Fœtus Arlequin	1/300000 (196)

Notre étude a concerné 37 cas d'ichtyose dont : *12 cas d'ichtyose vulgaire

*12 cas d'ichtyose lamellaire

*13 cas d'érythrodermie ichtyosiforme congénitale non bulleuse.

- Le sexe :

Dans la littérature trois parmi les quatre principales ichtyoses congénitales touchent de façon égale les deux sexes ; il s'agit de :

-L'ichtyose vulgaire (IV)

-L'ichtyose lamellaire (IL) et érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche

-L'érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse

L'ichtyose récessive liée à l'X ne se manifeste que chez le garçon ; les mères sont conductrices et les filles hétérozygotes peuvent présenter une kératose folliculaire des membres.

Dans notre étude on note les mêmes résultats de la littérature:

-IV : 4F/6M

-IL : 6F/6M

-EICNB : 6F/7M

- Le mode de transmission :

Le mode de transmission des ichtyoses congénitales est variable. Ainsi :

-l'ichtyose vulgaire est transmise sur le mode autosomique dominant avec une expressivité variable et des phénotypes allant de la simple sécheresse de la peau aux manifestations les plus typiques de l'affection.

-l'ichtyose lamellaire et l'érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche sont des ichtyoses congénitales à transmission autosomique récessive. Des cas de transmission autosomique dominante ou pseudo-dominante ont été toutefois signalés (197).

Dans notre étude, les cas d'ichtyose vulgaire et d'érythrodermie congénitale non bulleuse ne présentent pas de cas similaires dans la famille, alors qu'on note la présence de cas similaires dans le cas d'ichtyose lamellaire chez la moitié des patients.

-La prise en charge thérapeutique :

Les moyens thérapeutiques dans les ichtyoses congénitales sont nombreux, locaux et systémiques, mais restent à ce jour uniquement symptomatiques et palliatifs.

Les moyens locaux visent la restauration et le maintien d'une bonne hydratation de la peau grâce à des bains chauds quotidiens prolongés et l'application de vaseline et d'émollients, et à des kératolytiques à base d'urée, d'acide lactique, de propylène glycol, de tazarotène.

Les moyens systémiques se résument à ce jour à l'acitrétine, rétinoïde aromatique et qui constitue le traitement de choix des ichtyoses sévères, dont les ichtyoses lamellaires.

Dans notre étude tous les patients ont reçu le même traitement local avec une bonne amélioration.

En matière de traitement systémique, aucun patient n'a reçu de rétinoïdes aromatiques par voie générale ; ceci va dans le sens des recommandations générales qui incitent à n'utiliser ce médicament qu'en ultime recours et chez l'enfant de plus deux ans, du fait de leurs précautions d'emploi qui sont rigoureuses car leurs effets secondaires sont nombreux et imposent des bilans lipidiques, hépatiques et osseux répétés.

-Bébé collodion :

Le nouveau-né est le plus souvent un garçon, prématuré dans 25% des cas et issu de parents consanguins dans 35% des cas va se présenter avec une modification généralisée des téguments à la naissance.

- Forme évolutive :

Dans les cas où après desquamation on observe une rechute, l'ichtyose qui apparaît est typée en fonction de ses caractères cliniques, histologiques et généalogiques.

Dans 51% des cas, les enfants présentent ultérieurement soit une érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche, soit une ichtyose lamellaire. Ce chiffre est proche à celui trouvé par les mêmes auteurs antérieurement en 1976 où 61% des enfants présentaient la même évolution. Par contre, ils n'ont observés qu'un cas du syndrome de Sjogren-Larsson.

Par ailleurs une étude récente menée au service de Dermatologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca en 2009 a constaté que 67% des bébés collodions étudiés ont évolué vers l'ichtyose lamellaire, 21% vers l'érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche, 0% vers l'ichtyose vulgaire, 6% vers l'ichtyose circonflexe et 6% restent d'évolution indéterminée.

Dans notre série de 7 cas, on note 2 cas ayant évolué vers l'érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche, et 2 autres cas vers l'ichtyose lamellaire.

-sexe :

Le bébé collodion touche à égalité les deux sexes ; cependant, certains auteurs ont rapporté une légère prédominance masculine de cette affection avec deux garçons atteints pour une fille (198).

Dans notre série on note 4 cas féminins et 3 cas masculins.

-mode de transmission :

Le transmission serait fonction de l'ichtyose congénitale vers laquelle il va évoluer (198). Toutefois, selon certains auteurs, elle se ferait sur le mode récessif, en avançant comme arguments l'atteinte fréquente de plusieurs enfants dans une même famille ainsi que des parents sains et consanguins dans une grande majorité de cas. Les bébés collodions autorégressifs semblent être transmis sur le mode autosomique récessif.

-Prise en charge thérapeutique :

La méconnaissance des défauts fondamentaux responsables de la maladie ne permet qu'un traitement symptomatique et palliatif, astreignant puisqu'il doit être entretenu pendant toute la vie. Ces différents facteurs rendent l'étude du risque héréditaire, et donc le conseil génétique, un élément fondamental pour la prévention de la maladie dans les familles où celle-ci existe.

La prise en charge du bébé collodion est plus délicate car il s'agit d'un nouveau-né à haut risque. Il doit être placé en unité de soins intensifs, dans une couveuse réchauffée et humidifiée. La membrane collodionnée doit être lubrifiée plusieurs fois par jour après des bains chauds quotidiens. La prévention doit être axée sur l'infection, avec des mesures d'asepsie rigoureuse et une antibiothérapie adaptée si les prélèvements bactériologiques itératifs mettent en évidence un agent pathologique, les détresses respiratoires aiguës, les troubles métaboliques, et en particulier la déshydratation secondaire à l'augmentation des pertes insensibles cutanées. L'acitrétine aurait également démontré une certaine efficacité et aurait permis de passer le cas difficile de la période néonatale.

Dans notre étude, les sept cas ont reçu le même traitement local de lutte contre l'infection et l'hyperkératose à savoir des bains quotidiens, suivis d'application de kératolytiques sur l'ensemble du corps. Ce simple traitement a eu un impact positif net sur tous les patients. En matière de traitement systémique, aucun patient n'a reçu de rétinoïdes aromatiques par voie générale ; ceci va dans le sens des recommandations générales qui incitent à n'utiliser ce médicament qu'en ultime recours et chez l'enfant de plus de deux ans.

Un élément important mériterait d'être souligné dans le cas des ichtyoses et de bébé collodion c'est le conseil génétique avant toute nouvelle grossesse et le diagnostic prénatal, surtout chez les patients ayant des cas similaires dans la famille.

D)- Les épidermolyses bulleuses héréditaires :

Les épidermolyses bulleuses chez l'enfant sont représentées essentiellement par les épidermolyses bulleuses héréditaires qui sont des génodermatoses transmises sur le mode autosomique dominant ou récessif ; caractérisées par une fragilité cutanée avec survenue de bulles cutanéomuqueuses et d'érosions faisant suite à des traumatismes minimes.

Les EB sont classées en trois types majeurs en fonction du niveau ultrastructural de clivage par rapport à la jonction dermo-épidermique (JDE): EB simple (intra-épidermique), EB jonctionnelle (au sein de la lamina lucida), EB dystrophique (sous la lamina densa).

L'EB simple est en général compatible avec une vie normale, contrairement à l'EBJ et l'EBD dont certaines formes sont invalidantes voire même létales.

Nous rapportons 14 observations d'EB dont 9 sont des EBS et 5 sont des EBJ ; on souligne les aspects épidémiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutifs et on les compare avec les cas rapportés dans la littérature.

- Epidémiologie :

Les EB sont des génodermatoses rares, touchent environ 1/ 20000 naissances avec sexe ratio identique, dans notre étude 10 cas sont de sexe masculin et 4 cas sont des filles.

- Clinique :

L'EB est caractérisé par des lésions cutanées bulleuses et érosives dont la topographie varie selon le type de l'EB, l'atteinte des muqueuses et des phanères dépend aussi du type de l'atteinte.

Dans notre étude, 9 cas d'EB simple sont décrites et 5 cas d'EBJ réparties en :

- 6 cas d'EBS de Koebner avec atteinte cutanée diffuse et respect des muqueuses.
- 2 cas d'EBS de weber-cockayne avec atteinte cutanée au niveau des paumes et des plantes et respect des muqueuses.
- 1 cas d'EBS de Dowling Meara avec atteinte cutanée diffuse et atteinte de la muqueuse buccale.
- 2 cas d'EBJ forme Herlitz avec atteinte cutanée diffuse et atteinte des muqueuses buccales et laryngés.
- 3 cas d'EBJ acrale avec atteinte des extrémités et de la région pré-tibiale et hypoplasie dentaire.

-Paraclinique :

Le diagnostic de l'EB repose sur la confrontation des données cliniques, histologiques, immunohistologiques et ultrastructurales.

La microscopie optique ne permet pas à elle seule de préciser le type d'EB c'est la microscopie électronique qui permet d'établir le diagnostic entre les différentes formes d'EB.

-Prise en charge thérapeutique :

Actuellement aucun traitement de fond n'a permis une amélioration spectaculaire des lésions dermatologiques. De plus, il n'existe aucun traitement spécifique pour chaque forme d'épidermolyse. La méconnaissance de l'étiologie et de la physiopathologie explique en partie ce fait. Il est donc nécessaire de prévenir l'apparition des décollements et de lutter contre leurs conséquences, et d'établir une étroite collaboration entre le médecin traitant, le diététicien, l'infirmier et le chirurgien dentiste. Les mesures symptomatiques (antalgiques, soins locaux, suppléments alimentaires, antibiotique si surinfection.....), l'information détaillée sur la maladie, le soutien psychologique des parents et de l'enfant sont d'importance considérable.

Dans notre étude, les 14 cas ont été traités selon le schéma décrit dans la littérature.

Un conseil génétique a été proposé aux familles. Néanmoins, un diagnostic prénatal ne saurait être envisagé dans notre contexte étant donné que l'interruption volontaire de grossesse n'est pas permise par la loi en l'absence d'un risque maternel.



V. Conclusion



Les anomalies cutanées congénitales sont des affections et/ou des modifications cutanées apparues à la naissance, elles sont fréquentes et de pronostic variable.

On en distingue : les hémangiomes congénitaux, les naevi congénitaux, les ichtyoses congénitales et l'épidermolyse bulleuse congénitale.

-L'hémangiome congénital est une tumeur bénigne de l'endothélium vasculaire, son diagnostic se base essentiellement sur la clinique et les données paracliniques (l'échodoppler, la TDM et l'IRM).

Son traitement est généralement médical reposant sur la corticothérapie, les soins locaux et en cas de surinfections on a recours à l'antibiothérapie. Ainsi, le traitement chirurgical est parfois proposé pour des raisons esthétiques et pronostiques.

Le pronostic peut être fonctionnel ou vital et dépend de la localisation et de l'étendue de la lésion.

-Concernant le naevus congénital, il s'agit d'une prolifération bénigne de cellules mélanocytaires qui apparaît à la naissance, en rapport avec une mutation du gène BRAF, son diagnostic est clinique basé sur l'interrogatoire et un examen clinique complet, et les explorations paracliniques ne s'imposent que devant une suspicion de complications, en particulier le mélanome malin et la mélanose neuro-cutanée.

L'évolution est marquée par la possibilité de survenue de ces complications d'où la nécessité d'une surveillance clinique régulière.

Le traitement comprend des techniques chirurgicales (exérèse chirurgicale, excision sériée...) et des alternatives à la chirurgie (la dermabrasion, le curetage, et le laser), l'indication thérapeutique se discute en fonction du type.

-Les ichtyoses congénitales sont un groupe hétérogène de maladies cutanées, définies cliniquement par l'existence de squames, sur une peau sèche et par un épaissement de couche cornée, dont les principales sont : l'ichtyose vulgaire, l'ichtyose récessive liée à l'X, l'ichtyose lamellaire, le bébé collodion est un tableau clinique grave pouvant inconstamment révéler certaines ichtyoses.

Leur classification est complexe et se base uniquement sur la clinique.

Elles sont secondaires à une anomalie génétique de la kératinisation et leur mode de transmission est variable.

Le diagnostic repose essentiellement sur les données cliniques anamnestiques, mais peut être confirmé, dans certains cas, par des examens biologiques, histologiques sur biopsie cutanée ou génétiques.

Le traitement comprend dans tous les cas des soins locaux émollients et kératolytiques, et un traitement systémique à base de rétinoïdes aromatiques per os peut être indiqué dans les formes sévères.

Le conseil génétique est indiqué afin d'évaluer le risque de récurrence de la maladie dans la descendance et un diagnostic anténatal est parfois possible et repose sur une biopsie cutanée fœtale ou sur l'étude de l'ADN fœtale.

-Enfin, les épidermolyses bulleuses héréditaires sont des génodermatoses, transmises selon le mode autosomique dominant ou récessif, impliquant les protéines de la cohésion dermo-épidermique. Grace aux progrès récents de la biologie moléculaire, les gènes codants pour ces protéines ont été localisés et

des mutations identifiées. Ainsi, selon le siège de clivage dans la membrane basale, on distingue les épidermolyses bulleuses simples, jonctionnelles et dystrophiques, chacune de ces formes comportant plusieurs sous-types de gravité variable.

Cliniquement, elles se caractérisent par la formation de bulles et érosions, souvent aux moindres traumatismes, dus à une fragilité cutanée extrême. Ces lésions peuvent être généralisées ou localisées en fonction du type et du sous-type d'EB. Les lésions associées, en particulier l'atteinte muqueuses et œsophagienne, sont plus ou moins sévères selon les types, avec parfois un retentissement général catastrophique. Certains sous-types s'améliorent avec l'âge, eu contraire, dans les formes graves, les complications infectieuses, nutritionnelles ou les dégénérescences mettent en jeu le pronostic vital à plus ou moins long terme.

Ainsi la chronicité de cette maladie nécessite une prise en charge globale sociale et médicale pluridisciplinaire par une équipe habituée à ces maladies.

Un diagnostic prénatal est possible, notamment dans les formes les plus sévères.



VI. Résumé



Résumé :

Titre : Les principales anomalies cutanées congénitales.

Rapporteur : Pr Jabourik

Auteur : Elhadri lamyae

Mots clés : enfant, hémangiomes, naevi, ichtyoses, épidermolyses bulleuses, étiopathogénie, aspects cliniques, traitement.

Les anomalies cutanées congénitales sont des anomalies structurelles de la peau apparues dès la naissance, parmi lesquelles on distingue :

-les hémangiomes qui sont des tumeurs bénignes de l'endothélium vasculaire, leur étiopathogénie reste encore mal connue, leur diagnostic est essentiellement clinique. Le traitement est généralement médical, ainsi le traitement chirurgical peut être proposé pour des raisons esthétiques et pronostiques.

-Les naevi sont une prolifération bénigne de cellules mélanocytaires, présente dès la naissance, en rapport avec une mutation du gène BRAF, leur évolution est marquée par le risque de transformation maligne.

-les ichtyoses regroupent un ensemble hétérogène de pathologies caractérisées par une xérose cutanée et la présence d'une desquamation excessive, elles sont secondaires à une anomalie génétique de la kératinisation dont le mode de transmission est variable. Le diagnostic est essentiellement clinique. Le conseil génétique et le diagnostic anténatal sont recommandés.

-Les épidermolyses bulleuses sont des génodermatoses caractérisées par une fragilité cutanée accrue aboutissant à la formation de bulles et érosions cutanéomuqueuses, elles impliquent les protéines de la cohésion dermo-épidermique. L'histologie en occupe une place importante, ainsi on distingue les épidermolyses bulleuses simples, jonctionnelles et dystrophique. Le diagnostic prénatal et la biologie moléculaire occupent une place importante dans l'actualité de prise en charge.

Nous illustrons notre étude par 141 cas d'anomalies cutanées congénitales dont : 66 cas d'hémangiomes, 17 cas de naevi, 37 cas d'ichtyoses (lamellaires, vulgaires, érythrodermies ichtyosiformes non bulleux) , 7 cas de bébé collodion et 14 cas d'épidermolyse bulleuse après un rappel sur l'étiopathogénie, les différents aspects cliniques et les perspectives diagnostiques et thérapeutiques.

Summary

Title: Major congenital skin abnormalities

Reporter: Pr Jabourik

Author: Elhadri Lamyae

Keywords: child, hemangioma, nevi, ichthyosis, epidermolysis bullosa, pathogenesis, clinical aspects, treatment.

The congenital skin abnormalities are structural abnormalities of the skin occurred at birth, such as:

-the hemangiomas that are benign tumors of the vascular endothelium, their pathogenesis are still not known, their diagnosis is mainly clinical. Treatment is usually medical; in addition, surgical treatment can be offered for cosmetic and prognosis reasons.

-Nevi are benign proliferation of melanocytes, present at birth, in connection with a BRAF mutation, their evolution is characterized by the risk of malignant transformation.

-Ichthyoses are group of heterogeneous disorders characterized by a Xerosis in addition to the presence of an excessive desquamation; they are secondary to a genetic disorder of the keratinization with a variable mode of transmission. The diagnosis is mainly clinical. Genetic counseling and prenatal diagnosis are recommended.

The EB-genodermatoses are a genodermatoses that are characterized by increased skin fragility leading to the formation of bubbles and mucocutaneous erosions; they involve proteins of the dermal-epidermal cohesion. The histology occupy a pretty important place, and we distinguish simple epidermolysis bullosa, junctional and dystrophic. Prenatal diagnosis and molecular biology occupy a very important place in the actuality of medical support.

We illustrate our study with 141 cases of congenital skin abnormalities including: 66 cases of hemangioma, 17 cases of nevi, 37 cases of ichthyosis (lamellar, vulgar, non-bullous ichtysiformes erythema), 7 cases of collodion baby and 14 cases of epidermolysis bullosa from a recall of the pathogenesis, the different clinical aspects and the diagnostic and therapeutic perspectives.

ملخص

العنوان: التشوهات الجلدية الخلقية الرئيسية

من طرف: لمياء الحضري.

الكلمات الأساسية: الطفل - الأورام الوعائية - الوحمات الولادية - السماك الولادي - الانحلالات الفقاعية - الأسباب الوراثية - المظاهر السريرية - العلاج.

التشوهات الجلدية الخلقية هي تشوهات هيكلية للجلد، ظاهرة عند الولادة ، بما في ذلك يذكر:

الأورام الوعائية هي أورام حميدة لبطانة الأوعية، السبب الوراثي لا يزال غير مفهوم، التشخيص أساسا سريري. العلاج عامة طبي، العلاج الجراحي يمكن اقتراحه في بعض الأحيان لأعراض تجميلية وتخمينية.

الوحمات الولادية عبارة عن تكاثر حميد للخلايا الصبغية ، ظاهرة عند الولادة، ناتجة عن طفرة في المورثة برف، تطورها يتميز بإمكانية التحول الخبيث.

السماك الولادي مجموعة متغايرة من أمراض تتميز سريريا بجفافية جلدية ووجود توسف مفرط ناتجة عن عيب جيني للتقرن وطريقة انتقاله متغيرة، والاستشارات الجينية والتشخيص قبل المولدي مطلوبان.

الانحلالات الفقاعية هي أمراض جلدية وراثية، تتميز بهشاشة جلدية قصوى تؤدي الى تكون فقاعات وانتفاخات جلدية ومخاطية، بتدخل بروتينات الربط جلد - أدمة، الدراسة النسيجية تحتل مكانة هامة، هكذا نميز الانحلال الفقاعي البسيط ، الموصلية والمختل. التشخيص قبل المولدي وعلم الأحياء الجزيئية تحتلان مكانة هامة في مستجدات العلاج.

توضح دراستنا 141 حالة من التشوهات الخلقية للجلد بما في ذلك : 66 حالة من الأورام الوعائية ، 17 حالة وحمات، 37 حالة السماك (الصفاحي ، المبتدل، حمامي سماكي الشكل غير الفقاعي)، و 17 حالة طفل كولوديون و 15 حالة من حالات انحلال البشرة الفقاعي، بعد تذكير بالأسباب الوراثية ومختلف المظاهر السريرية والآفاق التشخيصية والعلاجية.



VII. Bibliographie



- [1] **www.histo-moléculaire.com**
- [2] **Cribier B. et Grosshansse**
Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires
EMC (Elsevier, Paris) Dermatologie 1999 ; 27-070-A-15
- [3] **Catala M. , Andre J. , Poirier J.**
Histologie : organes, systèmes et appareils
www.CHUPS.jussieu.fr/histo/histop2/peau.html
- [4] **Mantoux F et Ortonne JP.**
Physiologie du système pigmentaire
EMC (Elsevier, Paris) Dermatologie 2003 ; 98-015-A-10
- [5] **Ortane JP, Menuguzzi G,**
Protéines et complexes hémidesmosomes- filaments d'ancrage et dermatose bulleuses acquises et héréditaires, Médecine thérapeutique 1999; 5: 663-8
- [6] **Pullikan L, Uitto J.**
Mutation analysis and molecular genetics of epidermolysis Bullosa Matrix Biol 1999; 18 : 29-42
- [7] **Histologie et histophysiologie de la peau**
Ann Dermatol Vénérol 2005 ; 132 : 8S 5-48
- [8] **Khan Za, Boscolo E, Picard A, Psutka S, Melero-Martin J, Barch T et al.**
Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice.J Clin Invest 2008 ; 118 : 2592-9.

- [9] **Frieden IJ, Haggstrom A, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L et al.**
Infantile hemangiomas : current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2005 ; 22 : 383-406.
- [10] **Boye E, Yu Y, Paranya G, Mulliken JB, Olsen BR, Bischoff J.**
Clonality and altered behaviour of endothelial cells from hemangiomas. *J Clin Invest* 2001 ; 107 : 745-52.
- [11] **North PE, Waner M, Mizeracki A, Mrak RE, Nicholas R, Kincannon J et al.**
A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 559-70.
- [12] **Yu Y, Flint AF, Mulliken JB, Wu JK, Bischoff J.**
Endothelial progenitor cells in infantile hemangiomas. *Blood* 2004;103:1373-5.
- [13] **Bielenberg DR, Bucana CD, Sanchez R, Mulliken JB, Folkman J, Fidler IJ.**
Progressive growth of infantile cutaneous hemangiomas is directly correlated with hyperplasia and angiogenesis of adjacent epidermis and inversely correlated with expression of the endogenous angiogenesis inhibitor INF-beta.
Int J Oncol 1999 ; 14 : 401-8.

- [14] **Walter JW, North PE, Waner M, Mizeracki A, Blei F, Walker JW et al.**
Somatic mutation of vascular endothelial growth factor receptors in juvenile hemangiomas. *Genes Chromosome Cancer* 2002 ; 33 : 295-303.
- [15] **Kleinman ME, Greives MR, Churgin SS, Blechman KM, Chang EL, Ceradini DJ et al.**
Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007 ; 27 : 2664-70.
- [16] **Lopez Gutierrez JC, Avila LF, Sosa G, Patron M.**
Placental anomalies in children with infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2007 ; 24 : 353-5.
- [17] **Mancini AJ, Smoller BR.**
Proliferation and apoptosis within juvenile capillary hemangiomas. *Am J Dermatopathol* 1996 ;18 : 505-14.
- [18] **Razon MJ, Kraling BM, Mulliken JB, Bischoff J.**
Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma. *Microcirculation* 1998 ; 5 : 189-95.
- [19] **Lanier V.C, Pickrell K.L, Georgiade N.G.**
Congenital giant nevi : clinical and pathological considerations. *Plast reconstr surg* 1976, 58, 48-54.
- [20] **Latouche X.**
Le traitement chirurgical des naevi géants chez l'enfant et l'adolescent. Apropos de 61 cas.
Thèse Paris- necker enfants malades 1976.

- [21] **Lorentzen M, Pers M, Bretteville-Jensen G**
The incidence of malignant transformation in giant pigmented nevi.
Scand j plast reconstr surg 1977, 11, 163-167.
- [22] **Taieb A.**
Naevus pigmentaire géant et mélanophacomatoses : revue générale à propos de 5 observations.
Thèse Bordeaux 1982.
- [23] **S. Bennaceur, S. Frait AG, D. Teillac – Hamel, C Bodemer, S. Berdah, B.Chretien-Marquet.**
Naevus bleu géant congénital de l'extrémité cervico-céphalique.
Ann Dermatol Venerol 1996, 123(12) , 807-810.
- [24] **V Martonot, R Besson, E Delaporte, F Piette, M Lecomte-Houcke, P Fevrier, P Pellerin.**
L'occlusion : une complication rare du naevus bleu géant congénital en culotte.
Arch pédiatr 1995 (2), 980-983
- [25] **Goodman R.M, Caren J, Ziprkowskim.**
Genetic considerations in giant pigmented hairy naevus.
Br J Dermatol 1971, 85, 150-157.
- [26] **Morris L.L, Danta G.**
Malignant cerebral melanoma complicating giant pigmented naevus : a case report.
J.Neurol neurosurg psychiat 1968, 31, 628-638.

- [27] **Amir J, Mrtzker A, Nitzan M.**
Giant pigmented nevus occurring in one identical twin
Arch Dermatol 1982, 188-189.
- [28] **Cantu J.M, Urrusti J, Hernandeza.**
Discordance for giant pigmented nevi in monozygotic twins.
Ann genet 1973, 16, 289-292.
- [29] **Morganroth GS, Taylor RS, Izenberg PH.**
Congenital giant pigmented nevus presenting in one identical twin.
Cutis 1991 Jul, 48 (1), 53-55.
- [30] **Heimann P, Ogur G, De Busscher C, Morandini R, Libert A, Vamos E.**
Chromosomal finding in cultured melanocytes from a giant congenital nevus.
Cancer genet cytogenet 1993, jul , 68(1), 74-77.
- [31] **Heimann P., Vassart G.**
Etude génotypique et phénotypique du naevus congénital (de taille moyenne et large)
Thèse ; Université libre de Bruxelles ; Faculté de Médecine
- [32] **Belwitt RW.**
Single genetic mutations can account for melanocytic naevi
Br J Dermatol 2005; 152: 896-902
- [33] **Dessars B. et AL.**
BRAF translocation in large congenital melanocytic nevi
J Invest Dermatol 2007; 1468-1470

- [34] **Janku F., Novotny J., Julis I. et al.**
Kit receptor is expressed in more than 50% of early stage malignant melanoma : a retrospective study of 261 patients
Melanoma Res 2005; 15: 251-256
- [35] **F. Caux et Coll**
Am. J. Med. Genet. A., 2004, 129, 214
- [36] **F. Jobard et coll.,**
Hum. Mol. Genet. 2002, 11, 107
- [37] **F. Jobard et Coll**
Hum. Mol . Genet, 2002,11,107
- [38] **F. Caux et Coll**
Am. J. Med. Genet. A., 2004,129-214
- [39] **Z. Yu et Coll**
Lipids. 2007,42, 491
- [40] **M. Huber et Coll**
Science. 1995, 267, 525.
- [41] **M. Akiyama et Coll**
J. Clin. Invest., 2005, 115, 1777
- [42] **C. Lefevre et Coll.**
Hum. Mol. Genet ., 2004, 13, 2473.
- [43] **M. Huber, I.Rettler, K.Bernasconi, E.Frenk, SP. Lavrijsen, M.Ponec , et al.**
Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis.
Science 1995 ; 267 : 525-8

- [44] **LJ. Russel, JJ. DiGiovanna, GR. Rogers, Steinert, N . Hashem, JG. Compton, et al.**
Mutations in the gene for transglutaminase 1 in autosomal recessive lamellar ichthyosis. Nat Genet 1995 ; 9 : 279-83
- [45] **G.Esposito, G. Tadini,F. Paparo, A. Viola,L. Ieno,W. Pennacchia , et al.**
Transglutaminase 1 deficiency and corneocyte collapse : an indication for targeted molecular screening in autosomal recessive congenital ichthyosis.
Br J Dermatol 2007 ; 157 : 808-10
- [46] **L. Kanerva et coll**
Am. J. Dermatopathol., 1983,5,555.
- [47] **C.Lefevre et coll.**
Hum. Mol. Genet., 2003,12, 2369
- [48] **M. Akiyanna et coll**
J. Clin. Invest., 2005, 115, 1777
- [49] **C . Lefevre et coll**
Hum. Mol. Genet., 2006, 15, 767.
- [50] **[50] C. Lefevre et coll.**
Hum. Mol. Genet. , 2004 , 13, 2473.
- [51] **Z. Yu et coll.**
Lipids. 2007 ,42,491.
- [52] **V.P.Sybert et coll.**
J. Invest. Dermatol. , 1985, 84, 191.

- [53] **B.Mevorah et coll.**
Acta Derm. Venereol.1991,71, 431
- [54] **F.J.Smith et coll.**
Nat. Genet., 2006,38, 337
- [55] **A . Sandilands et coll.**
Nat. Genet., 2007, 39(5), 650.
- [56] **D.Hohl**
Am. J . Dermatopathol., 1993, 15 (1), 20-7.
- [57] **Irvine.AD,Mc Lean.WH**
Human keratin diseases the increasing spectrum of disease and subtlety
of the phenotype-genotype correlation
Br J Dermatol 1999 ; 140 : 815-828
- [58] **Uitto. J, Pulkkinen.L, Smith.FJ, Mc Lean.WH**
Plectin and human genetic disorders of the skin and muscle. The
paradigm of epidermolysis bullosa with muscular dystrophy
Exp Dermatol 1996 ; 5 : 237-246
- [59] **Zillikens.D, Giudice. GJ**
BP180/Type 17 collagen : its role in acquired and inherited disorders of
the dermal-epidermal junction
Arch Dermatol Res 1999 ; 291 : 187-194
- [60] **Pulkkinen.L,Kimonis.VE, Xu.Y, Spanou.EN, Mc Lean.WH, Uitto.J**
Homozygous alpha6 integrin mutation in junctional epidermolysis
bullosa with congenital duodenal atresia
Hum Mol Genet 1997 ; 6 : 46-64

- [61] **Jonkman.MF**
Hereditary skin diseases of hémidesmosomes
J Dermatol Sci 1999 ; 20 : 103-121
- [62] **Meckenbeck.S, Hammani-Hauasli.N, Hopfner.B, Schumann.H, Kramet.A, Kusler.W**
Clustering of COL7A1 mutations in exon 73 : implication for mutation analysis in dystrophic epidermolysis bullosa
J Invest Dermatol 1999 ; 112 : 398-400
- [63] **Christine Léauté-Labrèze, Véronique Sans-Martin**
Hémangiome infantile
Presse Med. 2010; 39: 501–506 Elsevier Masson SAS.
- [64] **Nakayama H.**
Clinical and histological studies of the classification and the natural course of the strawberry mark. J Dermatol 1981; 8: 277-91
- [65] **Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ,** Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. Pediatrics 2006; 117: 698-703.
- [66] **Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horri KA et al.**
Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. Pediatrics 2006; 118: 882-7.

- [67] **Waner M, North PA, Scherer KA, Frieden IJ, Waner A, Mihm MCJr.**
The non-random distribution of facial hemangiomas. Arch Dermatol 2003; 139: 869-75.
- [68] **Chiller KG, Passaro D, Fieden IJ,**
Hemangiomas of infancy clinical characteristics, morphologic subtypes and their relationship to race, ethnicity and sex. Arch Dermatol 2002; 138: 1567-76
- [69] **Metry DW, Hawrot A, Altman C, Frieden IJ.**
Association of solitary, segmental hemangiomas of the skin with visceral hemangiomatosis. Arch Dermatol 2004; 140: 591-6
- [70] **Rahbar R, Nicollas R, Roger G, Triglia JM, Garabedian EN, McGill TJ et al.**
The biology and management of sub-glottic hemangioma: past, present, future. Laryngoscope 2004; 114 : 1880-91
- [71] **Bruckner AL, Frieden IJ.**
Hemangiomas of infancy. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 477-93.
- [72] **Lemarchand Venencie F.**
Angiomes. In : Dermatologie et Vénérologie.
2^{ème} édition Masson (Paris) 1991 : 426-431.
- [73] **Lemarchand-Venencie F.**
Conduite à tenir devant un hémangiome du nourrisson.
J Mal Vasc 1992 ; 17 : 33-40.

- [74] **Lemarchand-Venencie F.**
Classification des angiomes : hemangiomes et malformations vasculaires superficielles.
Rev Prat 1992 ;42 (16) :
- [75] **Frieden IJ, Haggstrom A, Drolet BA, Mancini AJ, Frielander SF, Boon L et al.**
infantile hemangiomas.Proceeding of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2005 ; 22: 383-406
- [76] **Hoeve LJ, Kuppers GLE, Verwoerd CDA.**
Management of infantile subglottic hemangioma: laser vaporization, submucous resection, intubatiob or intralesional steroids? *Oto Rhino Laryngol* 1997; 42: 179-86
- [77] **Kassarjian A, Zurakowski D, Dubois J, Paltiel HJ, Fishman SJ, Burrows PE et al.**
Infantile hepatic hemangiomas: clinical and imaging findings and their correlation with therapy *AJR* 2004; 182 : 785-95
- [78] **Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A,Dubois J, Kozakewich HP, Lane TS et al.**
Hepatic hemangioma, subtype classification, and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 62-7
- [79] **Yap EY, Bartley GB, Hohberger GG?**
Periocularcapillary hemangioma: a review for pediatricians and family physicians. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 753-9

- [80] **Tanner JL, Dechert MPBA, Frieden IJ.**
Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation. *Pediatrics* 1998; 101: 446-52
- [81] **S. Bennaceur, S. Frait AG, D. Teillac – Hamel, C Bodermer, S. Berdah, B. Chretien-Marquet.**
Naevus bleu géant congénital de l'extrémité cervico-céphalique.
Ann Dermatol venerol 1996, 123 (12), 807-810.
- [82] **Borbujo J, Jara M, Cortes L, Sanchez De Leon L.**
Anew born with nodular ulcerated lesion on a giant congenital naevus.
Pediatr dermatol 2000 Jul-Aug, 17 (4), 229-301.
- [83] **Pack G.T, Davis J.**
Naevus giganticus pigmentosus with malignant transformation.
Surg 1961, 49, 346-354.
- [84] **Berger R.S, Voorhees J.J, Arbor A.**
Multiple congenital giant nevocellular nevi with halos.
Arch Dermatol 1971, 104, 515-521.
- [85] **Larregue M, Marchac D, Prigent F, Lorette G, Canul C.**
Naevus pigmentaire géant
Le praticien 1982, 434, 30-36.
- [86] **Reed W.B, Becker S.W.**
Giant pigmented naevi, melanoma and leptomenigeal melanocytosis
Arch dermatol 1965, 91, 100-117.
- [87] **Latouche X.**
Le traitement chirurgical des naevi géants chez l'enfant et l'adolescent. A propos de 61 cas.
Thèse Paris-neckers enfants malades 1976.

- [88] **Demian S.D.E, Donnelly W.H, Frias J.L, Monif G.R.G.**
Placental lesions in congenital giant pigmented nevi.
Am j clin pathol 1976 , 61, 438-442.
- [89] **Lanier V.C, Pickrell K.L, Georgiade N.G.**
Congenital giant nevi: clinical and pathological considerations.
Plast reconst surg 1967 , 40, 469-474.
- [90] **Hoffmann D., Ratner D.**
Diagnosis and management of changing congenital melanocytic nevus
LE JACQ September-October 2006: 242-245.
- [91] **Dummer R., Hesschmid M., Burg G. et al.**
Naevi mélanocytaires et mélanome cutané
Forum Med Suisse 2002 (Mars); 6:224-231
- [92] **Lewis K.**
Trends in pediatric melanoma mortality in the United States 1968
through 2004
Dermatol Surg 2008; 34(2) : 152-159
- [93] **Hale EK. , Stein J., Benlorat L. et al.**
Association of melanoma and neurocutaneous melanocytosis with large
congenital melanocytic nevi-results from NYU-LCMN registry
Br J Dermatol 2005; 152: 512-517
- [94] **Kadonga JN. , Frieden IJ.**
Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature
J Am Acad Dermatol 1991; 24: 747-755

- [95] **Foster RD., Williams ML., Barkovich AJ. et al.**
Giant congenital melanocytic nevi: the significance of neurocutaneous
Melanosis in neurologically asymptomatic children
Plast Reconstr Surg 2001; 107: 933-941
- [96] **River JK.**
Is there more than one road to melanoma?
Lancet 363: 728-730
- [97] **Battin J, Vital C , Alberty J.**
La mélanose neuro-cutanée
Arch . Fr. Pediatr 1968, 25, 277-289.
- [98] **Hoang MP., Sinkre P., Albores-Saavedra J.**
Rhabdomyosarcoma arising in a congenital melanocytic nevus
Am J Dermatopathol 2002; 24: 26-29
- [99] **Marghoob AA., Schoenbach SP., Kopf AW., et al.**
Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of
melanoma
Arch Dermatol 1996; 132: 170-175
- [100] **C.Chiavérini**
La société française de dermatologie pédiatrique.
Ichtyoses génétiques
Annales de dermatologie et de vénéréologie 2009 ;136: 925-929.
- [101] **Akiyama M, Sawamura D, Shimizu H.**
The clinical spectrum of nonbullous congenital ichthyosiform
erythroderma and lamellar
ichthyosis. Clin Exp Dermatol 2003;28:235—40.

- [102] **Morice F, Leaute-Labreze C.**
Syndrome de Sjögren-Larsson.
Ann Dermatol Venereol 2006;133:83—90.
- [103] **Hamm H, Meinecke P, Traupe H.**
Further delineation of the ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia syndrome.
Eur J Pediatr 1991;150:627—9.
- [104] **Eblan MJ, Goker-Alpan O, Sidransky E.**
Perinatal lethal Gaucher disease: a distinct phenotype along the neuronopathic continuum. Fetal Pediatr Pathol 2005;24:205—22.
- [105] **Mignot C, Gelot A, Bessieres B, Daffos F, Voyer M, Menez F, et al.**
Perinatal-lethal Gaucher disease. Am J Med Genet A 2003;120:338—44.
- [106] **Finn LS, Zhang M, Chen SH, Scott CR.**
Severe type II Gaucher disease with ichthyosis, arthrogyrosis and neuronal apoptosis:molecular and pathological analyses. Am J Med Genet
2000;91:222—6.
- [107] **Manning MA, Cunniff CM, Colby CE, El-Sayed YY, Hoyme HE.**
Neu-Laxova syndrome: detailed prenatal diagnostic and postmortem findings and literature review. Am J Med Genet A
2004;125:240—9.
- [108] **Tursen U, Kaya TI, Ikizoglu G, Aktekin M, Aras N.**
Genetic syndrome with ichthyosis: congenital ichthyosis, follicular atrophoderma, hypotrichosis, and woolly hair; second report.
Br J Dermatol 2002;147:604—6.

- [109] **Pandhi D, Khanna D, Singal A, Madhu SV.**
A novel congenital ichthyosiform syndrome with associated panhypopituitarism, corneal opacities and mental retardation. *Arch Dermatol Res* 2007;299:457—60.
- [110] **Pichler R, Stelzer C, Berg J, Holzinger C, Eckl KM, Hennies HC, et al.**
Hypoplastic thyroid, growth hormone deficiency, corneal opacities, cataract and hyperkeratotic skin disease: a possible new ichthyosis syndrome associated with endocrinopathies. *Arch Dermatol Res* 2005;296:585—7.
- [111] **van Gysel D, Lijnen RL, Moekti SS, de Laat PC, Oranje AP.**
Collodion baby: a follow-up study of 17 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:472—5.
- [112] **Taieb A, Labreze C.**
Collodion baby: what's new? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:436—7.
- [113] **Traupe H.**
The ichthyoses: A guide to clinical diagnosis, Genetic counseling and Therapy.
Spinger-Verlag, Berlin; 1989.
- [114] **DiGiovanna J. , Robinson-Bostom L.**
Ichthyosis, etiology, diagnosis and management-
Am.J.Clin.Dermatol;4:81-95;2003.

- [115] **Bruckner-Tuderman L, Schnyder UW, Baran R.**
Nail changes in epidermolysis bullosa: clinical and pathogenetic considerations.
Br J Dermatol 1995;**132**:339–344.
- [116] **Coleman R, Harper JI, Lake BD.**
Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *Br J Dermatol* 1993;
128:679–685.
- [117] **Combemale P, Kanitakis J.**
Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. Case report and review of the literature. *Dermatology* 1994;**189**:173–178.
- [118] **Fine JD, Bauer EA, Briggaman RA, Carter DM, Eady RA, Esterly NB, et al.**
Revised clinical and laboratory criteria for subtypes of inherited epidermolysis bullosa. A consensus report by the Subcommittee on Diagnosis and Classification of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Am Acad Dermatol* 1991;**24**:119–135.
- [119] **Shimizu H, Takizawa Y, Pulkkinen L, Murata S, Kawai M, Hachisuka H, et al.**
Epidermolysis bullosa simplex associated with muscular dystrophy: phenotype-genotype correlations and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999;**41**:950–956.

- [120] **Fine JD, Johnson L, Wright T.**
Epidermolysis bullosa superficialis. A new variant of epidermolysis bullosa characterized by subcorneal skin cleavage mimicking peeling skin syndrome. *Arch Dermatol* 1989;**125**:633–638.
- [121] **Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Briggaman RA, Bruckner-Tuderman L, Christiano A, et al.**
Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the second international consensus meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2000;**42**:1051–1066.
- [122] **Nielsen PG, Sjölund E.**
Epidermolysis bullosa simplex localisata associated with anodontia, hair and nail disorders: a new syndrome. *Acta Derm Venereol* 1985;**65**: 526–530.
- [123] **Koss-Harnes D, Jahnsen FL, Wiche G, Soyland E, Brandtzaeg P, Gedde-Dahl T Jr.**
Plectin abnormality in epidermolysis bullosa simplex Oagna: non-responsiveness of basal keratinocytes to some anti-rat plectin antibodies.
Exp Dermatol 1997;**6**:41–48.
- [124] **Olaisen B, Gedde-Dahl T Jr.**
GPT: epidermolysis bullosa simplex (EBS Oagna) linkage in man. *Hum Hered* 1973;**23**: 189–196.
- [125] **Darling TN, Bauer JW, Hintner H, Yancey KB.**
Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Adv Dermatol* 1997; **13**:87–119.

- [126] **Lepinard C, Descamps P, Meneguzzi G, Blanchet-Bardon C, Germain DP, Larget-Piet L, et al.**
Prenatal diagnosis of pyloric atresia-junctional epidermolysis bullosa syndrome in a fetus not known to be at risk. *Prenat Diagn* 2000;**20**:70–75.
- [127] **Dank JP, Kim S, Parisi MA, Brown T, Smith LT, Waldhausen J, et al.**
Outcome after surgical repair of junctional epidermolysis bullosa-pyloric atresia syndrome. A report of 3 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 1999;**135**:1243–1247.
- [128] **Bruckner-Tuderman L.**
Hereditary skin diseases of anchoring fibrils. *J Dermatol Sci* 1999;**20**:122–133.
- [129] **Venencie PY, Devictor D.**
Bulles du nouveau-né. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999;**126**:957–964.
- [130] **Bart BJ, Gorlin RJ, Anderson VE, Lynch FW.**
Congenital localized absence of skin and associated abnormalities resembling epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1966;**93**:296–304.
- [131] **Kanzler MH, Smoller B, Woodley DT.**
Congenital localized absence of the skin as a manifestation of epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1992;**128**:1087–1090.

- [132] **Hall Gw.**
Kasabach-Merritt syndrome : pathogenesis and management.
Br J Haematol 2001; 112 : 851-62.
- [133] **C.Dosquet, MC. Coudert, M.Wassef, O. Enjolras, L. Drouet.**
Intérêt du dosage du bFGF pour le diagnostic et le traitement des hémangiomes. Ann Dermatol Venerol 1998 ; 125 : 313-16.
- [134] **North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC JR.**
GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. Hum Pathol. 2000 Jan; 31(1) : 11-22.
- [135] **M. Wassf, R. Vanwijck, P.Clapuyt, L. Boon and G. Magalon**
Tumeurs et malformations vasculaires, classification anatomopathologique et imagerie
- [136] **www.med.univ-rennes 1 .**
[fr/stricart/stomato/Pdfstomato/Angiomesdelaface.pdf](http://fr.stricart/stomato/Pdfstomato/Angiomesdelaface.pdf)
- [137] **T Moser, Ch. Jahn, R Chapot , D Salvador , S Baldi , R Eaujeux**
Imagerie des anomalies vasculaires des tissus mous : diagnostic et traitement.
- [138] **F . Abry P. Kehrli C . Sppeg-Schatz**
Hémangiomes orbitaires et palpébraux chez l'enfant : prise en charge thérapeutique.
- [139] **Lemonnier E. , Braun RP. , Guillod J. et al.**
Dermatoscopie
EMC (Elsevier, Paris) dermatologie : 98-105-A-10

- [140] **Steen CJ.**
Congenital nevi
www.emedicine.com
- [141] **Comprendre la peau : Examens complémentaires**
Ann Dermatol Vénérol 2005 ; 138 : 8S 89-104
- [142] **Soyer HP. Argenziano G. Ruocco V. et al.**
Dermoscopy of pigmented skin lesions (part II)
Eur J Dermatol 2001 ; 11(5) : 483-498
- [143] **Kadonga JN., Frieden IJ.**
Neurocutaneous melanosis : definition and review of the literature
J Am Acad Dermatol 1991 ; 24 : 747-755
- [144] **Foster RD., Williams ML., Barkovich AJ. Et al.**
Giant congenital melanocytic nevi : the significance of neurocutaneous melanosis in neurologically asymptomatic children
Plast Reconstr Surg 2001 ; 107 : 933-941
- [145] **Mseddi.M, Turki.H, Marrekchi.S, Abdelmaksoud .W , Masmoudi.A, Bouassida.S, Zahaf.A**
Carcinome spinocellulaire compliquant une épidermolyse bulleuse héréditaire
Elsevier Science Direct, Vol 8, Issue 4, August 2004, page 266-269
- [146] **Motreff-Leguille.C**
Mise au point sur les épidermolyses bulleuses héréditaires : à propos de 2 observations atypiques
Thèse médecine, Clermont-ferrand, France 1995

- [147] **Fine.JD**
Laboratory tests for epidermolysis bullosa
Dermatol Clin 1994 ; 12 : 123-132
- [148] **Marinkovich.MP**
Update on inherited bullous dermatoses
Dermatol Clin 1999 ; 17 : 473-485
- [149] **Smith.LT**
Ultrastructural findings in epidermolysis bullosa
Arch Dermatol 1993 ; 129 : 1578-1584
- [150] **Frieden IJ, Haggstrom A, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L et al.**
Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions.
Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas.
Pediatr Dermatol 2005;22:383-406.
- [151] **Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB.**
Guidelines of care for hemangiomas of infancy. Am Acad Dermatol
Guidelines/Outcomes Committee JAAD
1997;37:631-7.
- [152] **Bennet ML, Fleischer AB, Chamlin SL, Frieden IJ.**
Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas An
evidencebased evaluation. Arch Dermatol 2001;137:1208-13.
- [153] **Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP.**
Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25
cases. Pediatrics 1990;85:491-8.

- [154] **George ME, Sharma V, Jacobson J, Simon S, Nopper AJ.**
Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas . Arch Dermatol 2004;140:963-9.
- [155] **Ezekowitz RAB, Phil CBD, Mulliken JB, FolkmanJ.**
Interferon alpha-2a therapy for lifethreatening hemangiomas of infancy.
New
Engl J Med 1992;326:1456-63.
- [156] **Michaud AP, Bauman NM, Burke DK, ManaligodJM, Smith RJ.**
Spastic diplegia and other motor disturbances in infants receiving interferon alpha. Laryngoscope 2004;114: 1231-6.
- [157] **Enjolras O, Breviere GM, Roger G, Tovi M, Pellegrino B, Varotti E et al.**
Traitement par vincristine des hémangiomes graves du nourrisson.
Arch Pediatr 2004;11:99-107.
- [158] **Shorr N, Seiff SR.**
Central retinal artery occlusion associated with periocular corticosteroid injection for juvenile hemangioma. Ophthalmic Surg 1986;17:229-31.
- [159] **Picard A, Soupre V, Diner PA, Buis J, Goga D, Vazquez MP.**
Chirurgie précoce des hémangiomes immatures à l'aide d'un dissecteur ultrasons. Étude à propos de 81 cas. Rev Stomatol Chir Maxillofac 2002;103:10-21.

- [160] **Faguer K, Dompmartin A, Labbé D, Barrelier MT, Leroy D, Théron J.**
Early surgical treatment of Cyrano nose hemangiomas with Rethi incision. *Br J Plast Surg* 2002;55:498-503.
- [161] **Rahbar R, Nicollas R, Roger G, Triglia JM, Garabedian EN, McGill TJ et al.**
The biology and management of sub-glottic hemangioma: past, present, future. *Laryngoscope* 2004;114:1880-91.
- [162] **David LR, Malek MM, Argenta LC.**
Efficacy of pulsed dye laser therapy for the treatment of ulcerated hemangiomas: a review of 78 patients. *Br J Plast Surg* 2003;56:317-27.
- [163] **Villain E, Denjoy I, Lupoglasoff JM, Guicheney P, Haingue B, Lucet V, Bonnet D.**
Low incidence of cardiac events with betablocking therapy in children with long QT syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:1405-11.
- [164] **Kilian K.**
Hypertension in neonates causes and treatment. *J Perinat Neonatal Nurs* 2003;17 (75-74).
- [165] **Leauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A.**
Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New Engl J Med* 2008;358(24):
2650-1.

- [166] **J.L.Michel, F.Chalencon, A. Gentil-Perret, L.Fond, N.Montélimard, V.Clalencon, F.Cambazard**
Le naevus pigmentaire congénital: pronostic, possibilités thérapeutiques.
Arch Pediatr 1999; 6: 211-7 (Elsevier, Paris)
- [167] **Taieb A.**
Naevus congénitaux
CHU de Bordeaux
www.maladiesraresdelapeau.fr
- [168] **Hofmann B., Stege H.**
Effect of topical tazatone in the treatment of congenital ichthyosis-
Br.J.Dermatol ;141(4) : 642-6 ; 1999
- [169] **Vailly J., Ortonne J-P-**
Thérapie génique cutanée: acquis et perspectives – Méd.Sci. ; 16 :
1371-7 ; 2000
- [170] **Berbis Ph.**
– Acitrétine- Ann. Dermatol.Venereol ; 128 : 737-4 ; 2001
- [171] **Lacour M., Harper J.J**
– An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders
of keratinisation-Br.J.Dermatol.; 134: 1023-1029; 1996
- [172] **Bruckner-Tuderman L., Sigg C.**
– acitretin in the symptomatic therapy for severe recessive X-linked
ichthyosis-Arch.Dermatol; 124: 529-532; 1988
- [173] **S. Ingen-Housz-Oro , C. Blanchet-Bardon**
Épidermolyses bulleuses héréditaires
EMC-Dermatologie Cosmétologie 1 (2004) ; 15-17

- [174] **Frieden IJ, Haggstrom A, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L et al.** Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2005;22:383-406.
- [175] **Kleinman ME, Greives MR, Churgin SS, Blechman KM, Chang EI, Ceradini DJ et al.** Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2664-70.
- [176] **Lopez Gutierrez JC, Avila LF, Sosa G, Patron M.** Placental anomalies in children with infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2007;24:353-5.
- [177] **Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ.** Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 2006;117:698-703.
- [178] **Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA et al.** Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006;118: 882-7.
- [179] **Waner M, North PA, Scherer KA, Frieden IJ, Waner A, Mihm MCJr.** The non-random distribution of facial hemangiomas. *Arch Dermatol* 2003;139:869-75.

- [180] **Chiller KG, Passaro D, Fieden IJ.**
Hemangiomas of infancy clinical characteristics, morphologic subtypes and their relationship to race, ethnicity and sex. Arch Dermatol 2002;138:1567-76.
- [181] **Love JN, Sikka N.**
Are 1-2 tablets dangerous ? Beta-blocker exposure in toddlers. J Emerg Med 2004 ; 26 : 309-14.
- [182] **Latouche X.**
Le traitement chirurgicale des naevi géants chez l'enfant et l'adolescent. A propos de 61 cas.
Thèse Paris-neckers enfants malades 1976.
- [183] **Lanier VC.Jr., Pickrell KL., Georgiade NG.**
Congenital giant nevi: clinical and pathological considerations Plast Reconstr Surg 1976; 58:48-54
- [184] **Bellier-Waast F., Perrot P., Duteille F., et al.**
Prise en charge chirurgicale des naevi géants congénitaux : quel retentissement psychosocial sur l'enfant et son entourage. Ann Chir Plast Esth 2008 ; 53(5) :408-414
- [185] **Bett BJ.**
Large or multiple congenital melanocytic nevi: occurrence of neurocutaneous melanocytosis in 1008 persons J Am Acad Dermatol 2006; 54(5): 767-777

- [186] **Tannous Z.S., et al.**
Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma and clinical management.
J Am Acad Dermatol 2005;52:197-203
- [187] **Mark GJ., Mihon MC., Litepto MG. et al.**
Congenital giant nevi of the small and garment type : clinical, histologic, and ultrastructures studies.
Hum Patholo 1973; 4: 395-418
- [188] **Zaal LH. Van Der Horst CM.**
Results of the early use of tissue expansion for giant congenital melanocytic naevi on the scalp and face
J Plast Reconstr Aesth Surg 2009; 62: 216-220
- [189] **Michel JL., Caillet-Chomel L.**
Traitement par laser CO2 superpulsé des naevi congénitaux géants
Arch Pédiatr 2001 ; 8 : 1185-1194
- [190] **Lorette G., Arbeille B., Grangeponde M.C.**
Ichtyoses-EMC Dermatol, 98-195-A-10 ; 1999 ; 12p
- [191] **Ross J.B., Shapiro L.J**
Familial X-linked ichthyosis steroid sulfatase deficiency, mental retardation and mullisomy for Xp22.3-pter
Arch.Dermatol.; 121: 1524-1528; 1985
- [192] **Griffiths WAD, Judge M.R.**
Disorders of keratinisation-Textbook of dermatology. Blackwell Science, Oxford, p.1483-1588.

- [193] **Lokkingbill D.P., Cohen C.**
Generalized epidermolytic hyperkeratosis in the child of a parent with nevus cornedonicus
Arch.Dermatol.120:223-6; 1984
- [194] **Larrégue M., Ottavy N.**
Le bébé collodion. Trente-deux nouvelles observations-Ann. Dermatol.Venereol. ; 113 : 773-85 ; 1986
- [195] **Hamoudi N ;**
Les ichtyoses congénitale à révélation néonatale.A propos de 26 cas-
Thèse de médecine ; Sfax 1998 ; N 1157
- [196] **Bianca S ;, Bonaffini F.**
Harlequin fœtus-J. Postgrad Med. ; 49:81-2;2003
- [197] **Rossmann-Ringdahl I. Anton-Lamprecht I.**
A mother and two children with nonbullous congenital ichtyosiforme erythroderma- Arch.Dermatol; 122:559-564;1986
- [198] **Bale S., Doyle S.Z.**
The genetics of ichtyosis : a primer for epidemiologist-J. Invest.Dermatol.; 102:498-508;1994

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 وشرية في جاعلا صحة مريضى هد في الأول.
- < وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إلي.
- < وأن أحافظ بكل مالدي 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 بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

التشوهات الجلدية الخلقية الرئسية (بصدد 141 حالة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة: لمياء الحضري زوجة التوكاني

المزادة في: 15 ماي 1984 ببوجدور

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الطفل – التشوهات الجلدية الخلقية – الأسباب الوراثية –
المظاهر السريرية – العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بن تهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: فاطمة المنصوري

أستاذة في التشريح الدقيق

السيد: امبارك عبد الحق

أستاذ في جراحة الأطفال