

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 71

MALADIE DE COWDEN :
ETIOPATHOGENIE ET MANIFESTATIONS CLINIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Ghita EL MOHAFIDE
Née le 09 Septembre 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cowden – Hamartome – PTEN – Peau – Prise en charge.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

}
}

JUGES



بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

سُبْحٰنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا اِلاّ مَا عَلَّمْتَنَا

اِنَّا اَنْتَ الْعَلِیْمُ الْعَكِیْمُ

سورة البقرة: الآية: 31





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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
---------------------	--

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –**Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPO**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - ***Directeur HMI Med V***
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAB Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

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

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila

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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie



(mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie



Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussein*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIQUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie



Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

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

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire



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

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

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

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

***Enseignants Militaires**



AOÛT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

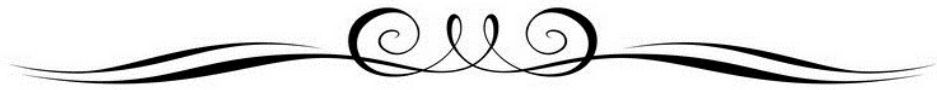
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Remerciements



A notre maître et Président de thèse:

Madame la Professeur BENTAHILA ABDELALI,

Professeur de pédiatrie,

*Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider
le jury de cette thèse.*

*Votre culture, votre compétence professionnelle incontestable
ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration
et le respect de tous.*

*Veillez, cher maître, trouver dans ce modeste travail
le témoignage de ma haute considération, ma profonde
reconnaissance et mon sincère respect.*

*A notre maître et rapporteur de thèse,
Madame la Professeur Jabourik Fatima,
Professeur de pédiatrie,*

*Vous avez bien voulu me confier ce travail riche d'intérêt
et me guider à chaque étape de sa réalisation avec patience
et disponibilité.*

*Vous m'avez toujours accueillie avec sympathie, sourire et bienveillance,
et ceci malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements
inlassables, votre amabilité et votre modestie méritent toute admiration
et représentent le modèle que je serai toujours heureuse de suivre.
Je garderai un excellent souvenir de votre sollicitude et de votre
dévouement. Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance
que vous m'avez accordée.*

*Je vous dédie ce travail comme témoignage de ma gratitude,
de mon estime et de mon profond respect.*

*A notre maître et juge de thèse,
Monsieur le Professeur EL HAMZA OUI SAKINA,
Professeur de microbiologie,*

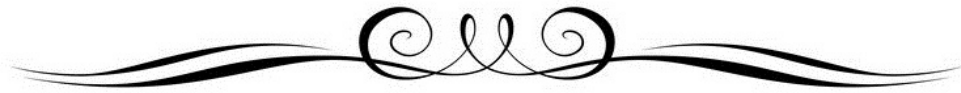
*Vous avez accepté avec grande amabilité d'apporter un regard
critique et de siéger parmi le jury de cette thèse.
J'ai été très touchée par la cordialité de votre accueil.
Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre
compétence sont pour moi un exemple à suivre.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma grande estime
et de ma sincère reconnaissance.*

*A notre maître et juge de thèse,
Monsieur le Professeur TELAL SAIDA,
Professeur de biochimie,*

*Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites
en acceptant d'évaluer mon travail et de siéger parmi le jury.
J'ai eu la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter
de l'étendue de votre savoir. Votre compétence et votre gentillesse
ont toujours suscité ma grande estime.
Veuillez accepter, cher maître, l'expression de mon profond
respect et de ma reconnaissance.*



Dédicaces



*A ma très chère mère,
Lalla Malika Sefrihi,*

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

A une personne qui m'a tout donné sans compter.

Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ;

l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.

Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin.

J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide

à te compenser tous les malheurs passés.

Pour que plus jamais le chagrin ne pénètre ton cœur,

car j'aurais encore besoin de ton amour.

Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour.

Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher

et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements.

Tu n'a pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour,

ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait

de moi ce que je suis aujourd'hui.

Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout

au long de mes études.

J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage

de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.

Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie,

santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum

de ce que je te dois.

Je t'aime maman.

*A mon très cher père,
Jamal El MOHAFIDE,*

*Au grand homme que tu es, au père exceptionnel,
De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer
d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie,
m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.
Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout
au long de mes études.*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour
tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.
Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect,
ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.*

*Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que
tu demeures le flambeau illuminant mon chemin
J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion
que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas.
J'espère que mon travail te rendra fier de moi, n'oublie
pas qu'il porte ton nom.*

Je t'aime papa.

A mon très cher frère, Othmane El Mohafide,

*En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé
les meilleurs et les plus agréables moments, pour ton bon coeur,
ton authenticité et ton affection.*

*J'implore Dieu de t'apporter santé, bonheur, réussite
et t'aider à réaliser tous tes vœux.*

*En témoignage de l'immense affection que je te porte,
je te dédie ce travail et te souhaite tout le bonheur du monde.
Je t'aime de tout mon coeur frérot.*

A ma très chère sœur, Kenza El MOHAFIDE,

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères
pour t'exprimer mon affection.*

*Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent,
Je te dédie ce travail, en guise de témoignage de mon amour
et de toute l'affection que je te porte.*

*Puisse le bon Dieu te procurer santé et quiétude, et t'aider
à réaliser tous tes rêves les plus ambitieux.
Je t'adore petite sœur.*

A l'homme de ma vie,

HAMZA NADIR,

*Pour le soutien et le dévouement dont tu m'as fait preuve
au cours de la réalisation de ce travail.*

*Ton amour, ton profond attachement et tes sacrifices pour assurer
mon bonheur et ma réussite ont été pour moi d'un grand soutien.
avec ton comportement agréable, je me sens à l'apogée des honneurs.*

*Notre couple a grandi en même temps que nos projets scientifiques,
le premier servant de socle solide à l'épanouissement du second.*

*La compréhension, la transparence, la bonne entente dont tu as toujours
fait preuve, m'ont tonifiée moralement et physiquement tout
au long de mes études. Merci beaucoup Hamza.*

*Que Dieu réunisse nos chemins pour un long commun
avenir et nous procure éternel bonheur.*

*Je tiens à travers cette modeste dédicace
à t'exprimer toute mon affection et respect.*

*Je te souhaite une florissante santé, un prospère avenir
et une vie couronnée de succès.*

Je t'aime beaucoup.

A ma chère sœur de cœur, Samira MOUBARIK,

*A celle qui sait le mieux prendre soin de moi
et qui assure mon confort quotidien depuis ma naissance.
Qui a toujours été présente et m'a soutenue durant mes longues études.
Je te dois beaucoup, et ce travail est en grande partie dédié à toi.*

A Rajae,

*Une âme pure avec une présence chaleureuse, bienveillante,
qui sait me faire du bien
Merci de m'aimer mieux que je ne sache le faire moi-même parfois.
Mais aussi et surtout, merci d'être toi-même, cet être merveilleux
tout plein de générosité et d'amour désintéressé.
Nul ne sait ce que la vie nous réserve, mais notre amitié
fait partie des choses que je ne veux jamais voir changer.*

A Rhita,

*A celle qui me connaît mieux que quiconque
Avec toi je n'ai jamais eu besoin de me forcer. Je crois
que tu es l'une de mes seules relations où tout de suite, naturellement,
il y a eu une connexion qui depuis ne s'est jamais brisée
Merci d'être toujours là, dans les meilleurs comme dans les pires
moments. On dit qu'une amitié qui dure plus de sept ans est censée
durer toute une vie. J'ai rarement été aussi certaine de savoir qu'une
personne serait toujours à mes côtés dans 10 ans.*

A Maroua,

*En témoignage de l'amitié qui nous unie et des souvenirs
de tous les moments que nous avons partagés ensemble,
je te dédie ce travail et te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.
Malgré la distance qui nous sépare, tu es toujours dans mon cœur.*

*A la mémoire de mes grands parents
et mon cher oncle Moulay*

J'aurais tant aimé que vous soyez présents..

Vous me manquez énormément.

*Puisse ce travail être une prière pour le salut
de vos âmes.*

A tous les membres de ma famille,

*Mes oncles, mes tantes, cousins, cousines. Il me serait difficile de tous
vous citer. Puisse ce travail être la preuve de mon estime.*

A mes cousins préférés, Ahmed,

Omar et Hamza.

*Je vous dédie cette thèse tout en vous souhaitant une longue vie pleine
de réussite, de santé et de bonheur.*

A Lamia, Kaoutar et Sarra

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments
agréables que nous avons passés ensemble.*

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements et votre aide.

Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles...

A Nouha, Sami.

Aux meilleurs HBSiens,

*Pour toutes nos aventures, nos fous rires, nos joies
et nos galères.*

*Merci de faire partie des personnes sur qui je peux
compter quoi qu'il arrive.*

A mes amis de longue date, Soulaïmane et Hind.

*Malgré la distance nous sépare, vous resterez toujours les meilleurs amis
avec qui j'ai partagé les plus belles années de mon enfance, adolescence.
En témoignage de la complicité et tous les souvenirs qui nous unissent,
je vous souhaite une vie pleine d'amour et de réussite.*

Aux meilleurs collègues de stage, Fati, Fadoua, Habiba,

Yusra, Salma, Hajar, Kamal, Amine, Mouhssine ...

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères
pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes
pour moi des frères et soeurs et des amis sur qui je peux compter.
En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je
vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

A tous mes enseignants tout au long de mes études,

*A tous ceux qui ont pour mission cette pénible et honorable tâche de
soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique,
psychique et social,*

A toutes les personnes malades et qui souffrent,

*Que Dieu tout puissant vous garde et vous accorde
des jours meilleurs.*

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I: Revue de la littérature anglaise des cas de maladie de Cowden entre 1963 et 1984.(21).....	7
Tableau II : L'épidémiologie de la maladie de Cowden.(14).....	21
Tableau III : Critères diagnostiques du SC (193)	60
Tableau IV : Gestion du syndrome de Cowden. (Adapté aux lignes directrices du NCCN v.1.2009).(72).....	90
Tableau V: Différents examens de suivi avec l'âge du début et la fréquence(72).....	91

LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Arbre généalogique des cas étudiés par Gentry et coll.	11
Figure 2: Arbre généalogique de la famille V étudiée par Laugier et Coll.	12
Figure 3: Arbre généalogique portant sur une famille de 4 générations étudié par Gretzman et coll.	13
Figure 4: Voie de signalisation du gène PTEN dans le contrôle de l'apoptose, modifié	16
Figure 5: Voie de signalisation du gène PTEN dans le contrôle de la motilité cellulaire, modifié.	17
Figure 6: PTEN et la voie PI3K/Akt/mTOR (RTK: récepteur tyrosine kinase).	17
Figure 7: Représentation schématique des neuf exons du PTEN, sur lesquels sont affichées les mutations germinales rapportées dans SC, BRRS, PS et PSL.	18
Figure 8 : Petites papules de couleur chair avec une surface lisse et des lésions filiformes sur le nez et dans les plis nasolabiaux.	24
Figure 9: Trichilemmomes sur l'os malaire droit.	25
Figure 10 : Lésions papillomateuses verruqueuses qui correspondent à un trichilemmome facial autour du nez.	25
Figure 11: Aspect pavé de multiples papules confluentes sur la langue.	27
Figure 12: Mauvaise implantation et dystrophie dentaire	27
Figure 13 : Hypertrophie gingivale et présence de minuscules papules gingivales fermes chez la patiente.	28
Figure 14 : Lésions papuleuses et papillomateuses au niveau de la muqueuse buccale et la langue.	28
Figure 15 : Papules kératosiques sur le dos des pieds	30
Figure 16 : Lésions kératosiques sur la plante du pied.	31
Figure 17 : Des lésions de kératose acrale avec aspect de papules verruqueuses couvrant le dos des mains	31
Figure 18 : De nombreuses macules homogènes pigmentées du pénis.	32
Figure 19 : Lipomes au niveau du dos.	34
Figure 20 : Hémangiome dans la partie supéroexterne du mollet gauche.	34
Figure 21 : IRM, coupe coronale et axiale de l'hémangiome du mollet gauche.	35
Figure 22: Macrocéphalie, goitre multinodulaire.	45
Figure 23 : Échographie thyroïdienne : gros nodule au niveau du lobe gauche.	46
Figure 24 : Cytologie par aspiration à l'aiguille fine: bénigne, montrant un nodule hyperplasique / adénomatoïde (400x).	46
Figure 25 : Microcarcinome papillaire, variante folliculaire (x 200).	48
Figure 26 : Coloscopie montrant plusieurs polypes hamartomateux dans la valvule iléo-caecale.	40

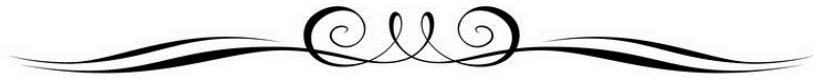
Figure 27 :Polypes rectaux multiples.	41
Figure 28 :Vue endoscopique montrant la présence de polypes au niveau du Cæcum.....	41
Figure 29 : Acanthose glycogénique de l'œsophage observée à l'endoscopie.	42
Figure 30 : syndrome de Cowden chez une mère et son fils. Une macrocéphalie apparente chez les 2 cas.	38
Figure 31 :Imagerie par résonance magnétique cérébrale montrant une lésion hyperintense au niveau du cervelet droit qui correspond à une hypertrophie hamartomateuse.....	55
Figure 32 : TDM axiale du thorax: fenêtre pulmonaire. Un kyste pulmonaire à paroi mince solitaire à la périphérie du lobe supérieur gauche	56
Figure 33 : Patiente âgée de 2 ans présentant une macrocéphalie et des masses sous cutanées multiples.....	66
Figure 34 : IRM thoracique montrant des masses lipomateuses et angiomateuses des parties molles thoraciques.	66
Figure 35 : Taches café au lait et neurofibromes sous-cutanés du dos.....	69
Figure 36 : Tache café au lait de grand taille avec multiples molluscum pendulum	69
Figure 37 : Dysmorphie faciale et nombreux naevi disséminés sur le visage et le reste du corps	70
Figure 38 : Multiples papules kératosiques et verruqueuses confluentes.....	72
Figure 39 : Histologie - fente intraépithéliale, kératinocytes dyskératosiques et acantholytiques (×400).	72
Figure 40 : Angiofibromes faciaux, forme minime.....	74
Figure 41 : Fibrome périunguéal.	74
Figure 42 : L'entérocopie montre plusieurs polypes papillaires au niveau du côlon sigmoïde.(213)	76
Figure 43 : Anonychie de l'ensemble des doigts et des orteils . Hyperpigmentation péri-unguéale et de la face dorsale de des orteils.	77
Figure 44 : Polypose étagée et pigmentation de la muqueuse digestive en endoscopie.....	77
Figure 45 : prise en charge et suivi en cas de syndrome de Cowden.....	92

ABBREVIATIONS:

BRRS	: Syndrome de Bannayan Riley Ruvalcaba
GMN	: Goitre multi nodulaire
HPV	: Human papilloma virus
LDD	: Lhermitte-Duclos Disease
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
PI3K	: phosphatidyl-inositol 3-kinase
PS	: syndrome de portéé
PSL	: porteus syndrome like
PTEN	: Phosphatase and TENsin homolog
PTHS	: PTEN Hamartoma Tumor Syndrome
SC	: syndrome de cowden
STB	: Sclerose tubereuse de bourneville



SOMMAIRE



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	3
ETIOPATHOGENIE	8
I. LA THEORIE DE L'INFLUENCE HORMONALE :	9
II. LA THEORIE DES PERTURBATIONS METABOLIQUES :	9
III. LA THEORIE VIRALE :	9
IV. LA THEORIE IMMUNITAIRE :	10
V. LA THEORIE GENETIQUE:	10
EPIDEMIOLOGIE	19
DESCRIPTION DU SYNDROME DE COWDEN :	22
I. ASPECTS CLINIQUES :	23
A. Manifestations dermatologiques :	23
B. Manifestations dysmorphiques :	37
B. Manifestations digestives :	38
D. Manifestations thyroïdiennes :	44
E. Manifestations mammaires :	48
F. Manifestations uro-génitales :	52
G. Manifestations neurologiques :	54
H. Manifestations oto-rhino-laryngologiques :	55
I. Manifestations pulmonaires	56
J. Manifestations cardiovasculaires :	56
II. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :	57
III. CRITERES DIAGNOSTIQUE :	59
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	62
A. La maladie de Lhermitte-Duclos :	64
B. Le syndrome de Bannayan-Zonana :	65
C. Le syndrome de Protée :	67
D. Le Proteus Like Syndrome :	68

E. La neurofibromatose de type I :	68
F. Le syndrome de Naevus basocellulaire :	70
G. La dyskératose folliculaire de Darier ou Maladie de Darier :	71
H. La sclérose tubéreuse de Bourneville :	73
I. La Hyalinose cutané-mugueuse d'Urbach Weithe. :	75
J. Le syndrome de Peutz-Touraine Jeghers :	75
K. Syndrome de Cronkhite Canada :	76
L. Le syndrome de Gardner et Richards :	78
M. Autres affections :	78
PRISE EN CHARGE	79
I. TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS CLINIQUES :	80
II. LES NOUVELLES THERAPEUTIQUES :	85
III. SURVEILLANCE	88
CONCLUSION	93
RESUMES	96
REFERENCES:	100



INTRODUCTION



La maladie de Cowden, ou syndrome des hamartomes multiples, tire sa dénomination du nom de la première patiente décrite : Rachel Cowden(1).

Il s'agit d'une génodermatose autosomique dominante rare à haute pénétrance. Elle est fréquemment associée à une mutation du gène PTEN (Phosphatase and TENsin homolog) sur le locus 10q22-23 (2, 3).

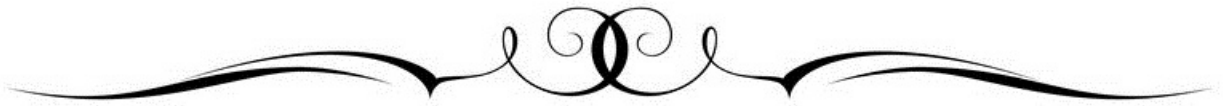
Le Syndrome de Cowden présente un polymorphisme clinique très important. Il est caractérisé par des lésions hamartomateuses touchant l'ensemble des tissus et associe des manifestations cutanéomuqueuses bénignes, souvent au premier plan, à des lésions tumorales thyroïdiennes, mammaires, et uro-génitales notamment (4, 5).

Considérée initialement comme une simple génodermatose, la mise en place de critères cliniques de diagnostic stricts, puis la découverte du gène PTEN, ont considérablement modifié l'approche du SC (6, 7).

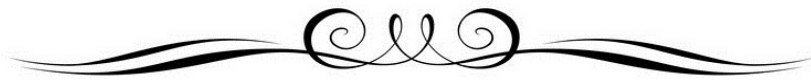
Par ailleurs, il n'y a pas de traitement curatif pour le syndrome de Cowden. La prise en charge des patients atteints comprend le traitement des manifestations cliniques, la prévention des manifestations primaires et surtout la surveillance pour le dépistage précoce d'une transformation maligne.

Le syndrome de cowden reste vraisemblablement sous estimé du fait de la variabilité de son expression phénotypique et de la non spécificité des signes cliniques, notamment dermatologiques, rendant le diagnostic difficile.

Le dépistage précoce d'un syndrome de Cowden dès le jeune âge est important pour anticiper le développement éventuel d'une tumeur maligne.



HISTORIQUE



Le premier cas connu souffrant de la maladie a été rapporté par Costello lors de la réunion de l'Académie de dermatologie de New York, département de dermatologie et syphilis, le 3 décembre 1940. Il s'agissait d'une femme mexicaine âgée de 27 ans présentant une éruption inhabituelle au niveau de la peau, du visage et de la muqueuse des voies nasales traitée sans succès par de nombreuses modalités. Son diagnostic de kératose folliculaire a été fortement contesté par certains participants. Un goitre a été découvert plusieurs années plus tard et la patiente est décédée d'un cancer métastatique du sein à l'âge de 47 ans(8). La biopsie faite par Browstein et coll a révélé des fibromes buccaux et des trichilemmomes faciaux(9).

En 1963, Lloyd et Dennis rapportent le cas de Rachel Cowden patiente âgée de 20 ans qui présente une symptomatologie riche qui intéresse toutes les spécialités médicales, associant des lésions cutané-muqueuses (lésions verruqueuses sur le dos des mains et papillomatose sur la muqueuse buccale) un dysmorphisme squelettique (faciès adénoïde, pectus excavatum, scoliose), adénomes thyroïdiens multiples, une maladie fibrokystique mammaire avec dégénérescence maligne, des lésions hépatiques et une atteinte neurologique non systématisée. L'anamnèse familiale les a conduits à la découverte de lésions identiques chez les ascendants de la malade du côté maternel.

Ceci leur a permis d'évoquer la possibilité d'un nouveau complexe multisymptomatique d'origine génétique auquel ils ont donné le nom de la patiente, le syndrome de Cowden(1).

Lors d'une réunion de la Société dermatologique du Grand New York tenue le 18 novembre 1965, Offuss a présenté le troisième cas de la maladie de Cowden documenté dans la littérature anglaise, une femme de 38 ans présentant de nombreuses verrues au niveau de la peau et des muqueuses résistant à divers traitements et dont la biopsie a objectivé des fibromes buccaux et des trichilemmomes faciaux. Par ailleurs, la patiente a bénéficié d'une thyroïdectomie subtotale pour goitre, une mastectomie

radicale droite pour un cancer du sein, une hystérectomie pour les léiomyomes de l'utérus. La patiente est décédée de son cancer métastatique du sein à l'âge de 48 ans (10).

Ce n'est qu'en 1972 que ce syndrome a été bien déterminé. Weary et coll publient 5 nouveaux cas de patients présentant le même tableau clinique. Leur analyse définit le syndrome comme «un mélange complexe de lésions hamartomateuses ectodermiques, mésodermiques et endodermiques» dont les tumeurs cutanéomuqueuses, mammaires, thyroïdiennes et gastro-intestinales sont les plus fréquentes. Ils proposent alors le terme de syndrome des hamartomes multiples étant plus précis. Les lésions cutanomuqueuses sont considérées comme les éléments les plus distinctifs de ce syndrome.

Le trouble est provisoirement identifié comme un trouble héréditaire dominant sans anomalies chromosomiques identifiables(11).

Après la contribution de Weary et coll, le syndrome a commencé à prendre forme. En 1977, Brownstein et al décrivent de façon détaillée les lésions cutanéomuqueuses après avoir procédé à de multiples analyses histologiques. Les 53 lésions faciales examinées correspondent à des trichilemmomes et les lésions palmoplantaires à des kératoses bénignes. Les lésions buccales sont constituées par des fibromes. Les trichilemmomes faciaux multiples représenteront cependant un marqueur spécifique de la maladie (12).

Bien qu'un mode de transmission héréditaire dominant ait bien été établi pour la maladie, ce n'est qu'en 1978 que Nuss et ses collaborateurs ont prouvé la transmission autosomique dominante de la maladie (13).

En 1983, Salem et Steck proposent une liste de critères pour établir le diagnostic clinique du syndrome de Cowden(14).

En 1996, Nelen et coll. localisent le locus du gène responsable du syndrome de Cowden sur le chromosome 10q23 (6).

Un an plus tard, trois groupes de chercheurs, dirigés respectivement par Li J et coll., Steck PA et coll. et Li DM et coll, identifient sur cette séquence le gène suppresseur de tumeur PTEN (15-17).

Liaw et Nelen et coll décrivent la même année des mutations du gène PTEN chez des sujets atteints du syndrome de Cowden (7, 18).

Tsou et coll font la même observation un an plus tard (19).

Ce n'est qu'à partir de l'année 1997 que les patients avec un syndrome de Cowden clinique peuvent bénéficier d'un bilan génétique.

En 1995, la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) a établi une nouvelle liste de critères cliniques pour le diagnostic ; qui a été modifié en 2000, 2006 ,2008 et 2009 (20).

Ci-dessous un tableau illustrant certaines études de cas présentés dans la littérature anglaise (

Tableau).

Source, année	Patient/sexe	Source, année	Patient/sexe
Lloyd and Dennis, 1963	1/F	Gertzman et coll, 1980	34/M
Salem and Steck, 1973	2/F	Yuasa et coll, 1980	35/F
Weary et coll, 1972	3/M 4/F 5/F 6/F 7/F	Gold et coll, 1980	36/M
Gentry et coll, 1974	8/F 9/M 10/M 11/M	Hauser et coll, 1980	37/F 38/M 39/M
Gentry et coll, 1975	12/F 13/M 14/F	Ortonne et al, 1980	40/M
Siegel, 1975	15/M	Thyresson and Doyle, 1981	41/F 42/M 43/F 44/F
Burnett et coll, 1975	16/F 17/F	Bart and Kopf, 1981	45/M
Greer et coll, 1976	18/F	Ruschak et coll, 1981	46/M
Lorincz and Park, 1977	19/M	Jones et coll, 1981	47/M
Brownstein et coll, 10 1977	20/F	Elton et coll, 1981	48/M
Camisa et coll, 11 1984	21/M	Aylesworth and Vance, 1982	49/F
Weinstock and Kawanishi, 12 1978	22/M	Sogel et coll, 1983	50/M 51/F 52/M
Nuss et coll, 13 1978	23/M 24/M 25/M 26/M	Aram and Zidenbaum, 1983	53/F
Brownstein et coll, 14 1978	27/F 28/F 29/F 30/F 31/F	Starink, 1984	54/F 55/M 56/F 57/F 58/F
Wade and Kopf, 15 1978	32/F	Halevy et coll, 1985	59/F 60/M
Allen et coll, 16 1980	33/F	Gorensek et coll, 1984	61/F 62/M

Tableau I: Revue de la littérature anglaise des cas de la maladie de Cowden entre 1963 et 1984(21).



ETIOPATHOGENIE



La pathogénie de la maladie de Cowden est restée longtemps inconnue. Plusieurs études menées par des auteurs pour élucider l'étiologie ont débouché sur plusieurs théories pathogéniques dont la théorie génétique est la plus retenue.

I. LA THEORIE DE L'INFLUENCE HORMONALE :

Cette théorie ne repose que sur quelques observations, les perturbations hormonales quand elles sont observées peuvent être imputées aux tumeurs et hamartomes des différentes glandes.

II. LA THEORIE DES PERTURBATIONS METABOLIQUES :

Repose sur des études histochimiques et ultrastructurales qui devraient être encore poursuivies, le facteur déclenchant de telles perturbations métaboliques demande lui-même à être élucidé.

III. LA THEORIE VIRALE :

La découverte du papilloma virus semble très intéressante, mais d'interprétation difficile(22).

En effet, bien que l'image histologique en microscopie optique montre un aspect clarifié des cellules, soit souvent évocatrice d'infection virale, les particules virales n'ont jamais été mises en évidence en microscopie optique.

Une seule des trois recherches effectuées par la méthode d'hybridation moléculaire par réplique a été positive(22). Elle montre la présence d'ADN et HPV3 et HPV5 (Human Papilloma Virus).

IV. LA THEORIE IMMUNITAIRE :

Ruchack et coll. (23) rapportent un déficit immunitaire des T lymphocytes; ils évoquent la possibilité d'un trouble immunitaire associé à la maladie de Cowden qui pourrait déterminer la survenue de néoplasies multiples.

Enfin, la théorie la plus retenue est :

V. LA THEORIE GENETIQUE:

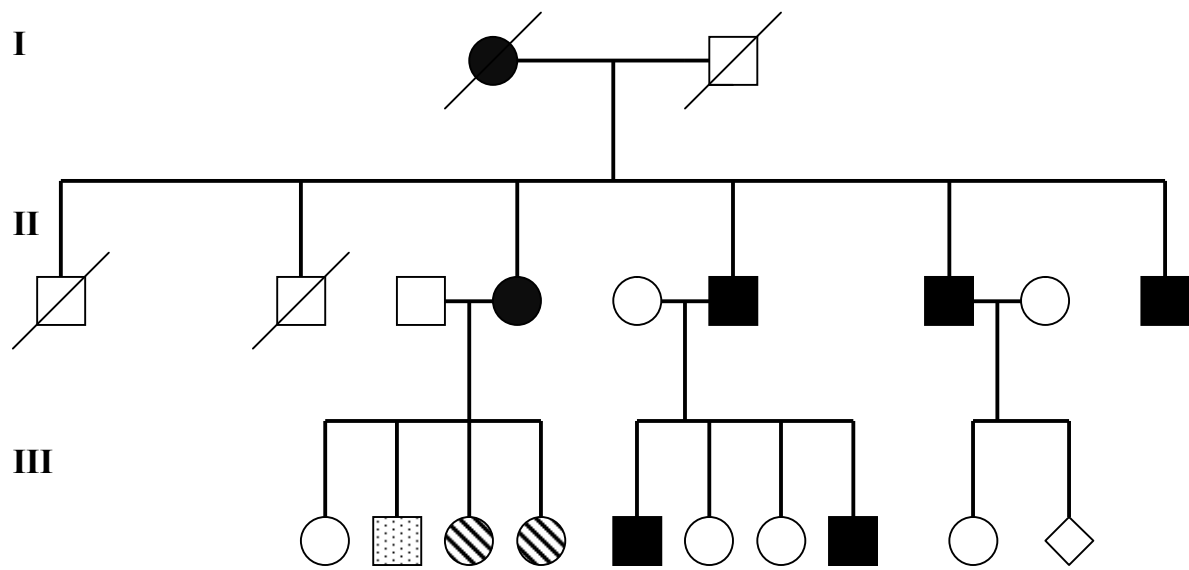
Le caractère héréditaire est aujourd'hui certain.

L'origine génétique de la maladie a été déjà évoquée par Lloyd et Dennis (1).

En 1972, Weary et Coll (11) évoquent 2 cas présentant une transmission selon un mode autosomique dominant. Ce mode de transmission a été confirmé en 1974 par Gentry. Eskritt et Gorlin (24) qui ont décelé sur 3 générations chez la même famille, 7 porteurs de la maladie (Figure 1).

Enfin, viennent l'étude de Laugier et coll (25) sur 2 familles suisses (Figure 2) et celle de Gertzman et Coll (26) (Figure 3) sur une famille. Grâce à ces deux dernières études, cette hypothèse est devenue certaine et le caractère autosomique dominant de la maladie a pris définitivement forme.

Nous proposons, les arbres généalogiques rapportés par ces auteurs pour illustrer le caractère héréditaire de la maladie de Cowden.



Légende :

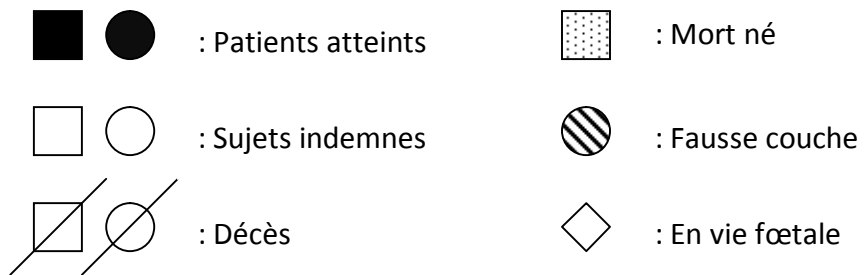
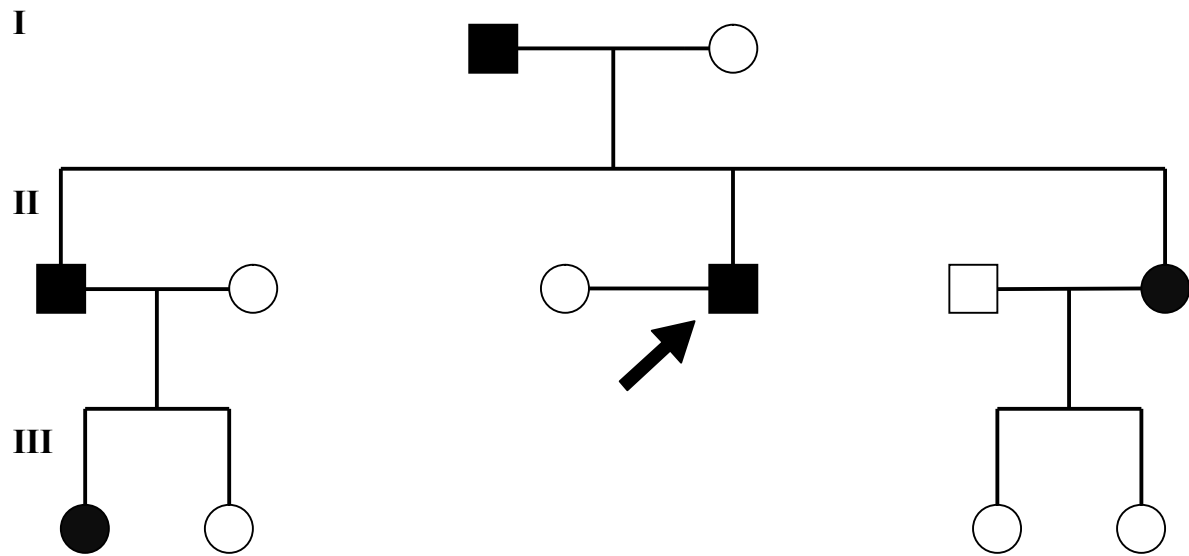


Figure 1: Arbre généalogique des cas étudiés par Gentry et coll (24).



Légende :

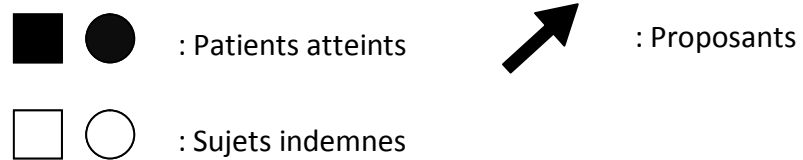
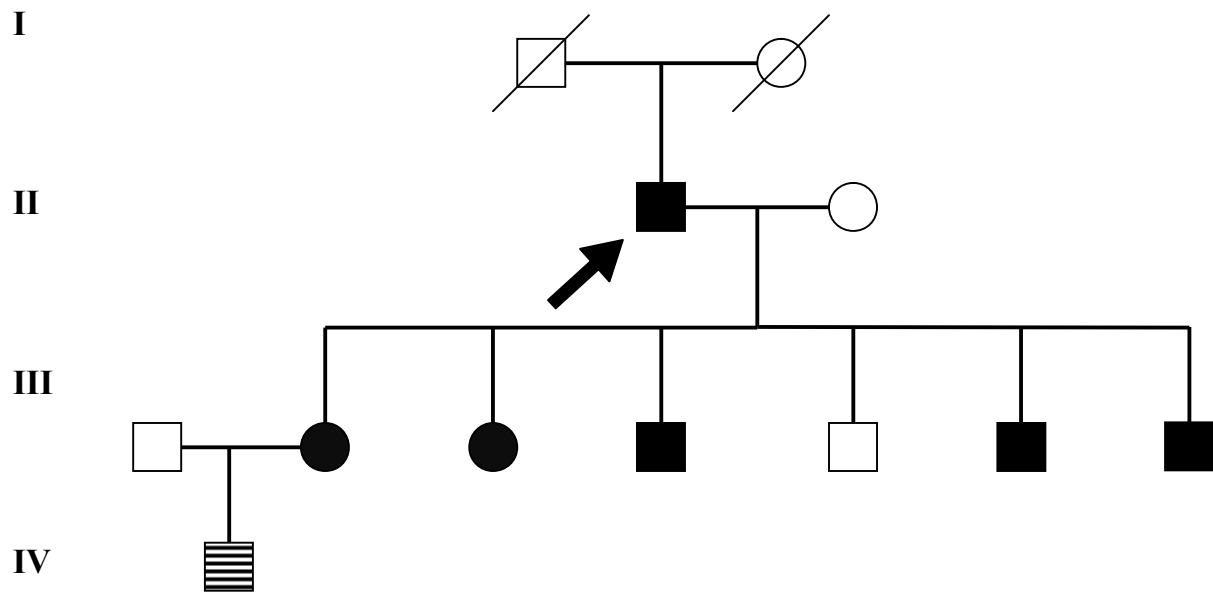


Figure 2: Arbre généalogique de la famille V étudié par Laugier et Coll (25).



Légende :

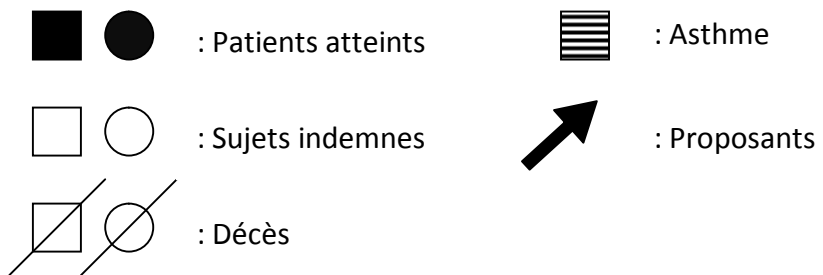


Figure 3: Arbre généalogique portant sur une famille de 4 générations étudié par Gretzman et coll (26).

Cette théorie héréditaire qui présume une transmission autosomique dominante rencontre de nombreux écueils notamment l'absence de cas familiaux dans de nombreuses observations, ce qui laisse suspecter l'expressivité variable de cette hérédité (11, 24, 27).

Des mutations du gène PTEN furent identifiées à l'origine des anomalies retrouvées dans le syndrome de Cowden en 1996 (6).

Le gène PTEN (Phosphatase and TENsin homolog), localisé sur le chromosome 10q22-q23 (6), code pour une protéine de 403 acides aminés. Il est constitué de 9 exons : les exons de 1 à 6 codent le domaine N-terminal et les exons de 7 à 9 le domaine C-terminal (28).

La protéine enzymatique correspondante à ce gène est une phosphatase, exprimée dans la grande majorité des cellules de l'organisme humain. Elle est présente dans le cytoplasme cellulaire et le noyau (29-36). Il s'agit d'une phosphatase lipidique et protéinique qui déphosphoryle les phosphatidyl-inositol (3,4,5) triphosphates [PI(3,4,5)P₃] et d'autres substances comme la tyrosine, la sérine et la thréonine (37-39). L'action du PTEN cytoplasmique est notamment antagoniste de la phosphatidyl-inositol 3'-kinase (PI 3-kinase ou PI3K).

La protéine PTEN diminue la concentration intracellulaire du PI(3,4,5)P₃ et, par conséquent, elle bloque la voie de signalisation cellulaire de la kinase Akt normalement activée par le PI(3,4,5)P₃. La fonction principale de la protéine Akt est l'inhibition de l'apoptose. La protéine PTEN, en inhibant la voie d'Akt, exerce un contrôle négatif sur la survie cellulaire (Figure 4).

La protéine PTEN, par sa fonction antagoniste de la phosphatidyl-inositol 3'-kinase, inhibe également la voie de signalisation médiée par rac et cdc42 ; ces deux protéines ayant pour principale fonction la réorganisation des filaments d'actine. Le remaniement du cytosquelette cellulaire qui résulte de l'activation de rac et cdc42

favorise la migration des cellules. La protéine PTEN, en inhibant ces médiateurs, diminue la motilité cellulaire (Figure 5). Elle est également un facteur important dans le contrôle du métabolisme des lipides et des sucres.

Un déséquilibre entre la propagation et la terminaison des signaux de la voie de signalisation PIK3/PTEN/Akt peut aussi mener à une résistance à l'insuline et à un diabète de type II(40). La protéine PTEN nucléaire semble jouer un rôle dans la régulation du cycle cellulaire (30, 35, 41, 42), dans la stabilité des chromosomes et dans les processus de réparation de l'ADN (43, 44).

Elle contrôle la progression du cycle cellulaire en diminuant le taux de cycline D1 et en augmentant celui de p27. La cycline D1 est indispensable pour le passage de la phase G1 à la phase S, alors que p27 a un effet inhibiteur ; l'activité de PTEN induit un blocage du cycle cellulaire à la phase G1 (45).

Le gène PTEN est donc considéré comme un gène suppresseur de tumeur (46, 47).

Lors d'un déficit en protéine PTEN, on observe une augmentation de la prolifération(48-50) et de la migration (51, 52) et une diminution de l'apoptose cellulaires (53, 54)(Figure 6).

Le gène PTEN est le deuxième gène le plus fréquemment muté dans les cancers humains après celui de la p53 (55) ; cette dernière est également un facteur de transcription pour le PTEN car elle en augmente son expression(56) . Les protéines PTEN et p53 interagissent aussi physiquement en formant un complexe qui autorégule l'expression du gène PTEN (57).

Le gène PTEN est aussi responsable de pathologies telles que l'autisme, le retard mental et la macrocéphalie (58).

Des mutations du PTEN peuvent donc être à l'origine du développement de tumeurs du sein, de la thyroïde, de l'endomètre et de l'intestin, de la macrocéphalie, de l'autisme et du retard mental chez les patients atteints du syndrome de Cowden.

Les mutations du gène, dans la séquence 10q23, sont retrouvées chez 85% des patients atteints d'un syndrome de Cowden, chez 60% des patients atteints du syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba et chez 20% des patients atteints du syndrome de Protée et Protée-like(59-65).

Chez les patients atteints du syndrome de Cowden, toutes les mutations siègent dans un des 8 premiers exons du gène. Environ 67% des mutations sont localisées sur les exons 5, 7 et 8, dont plus de 40% sont localisées sur l'exon 5 qui code pour la partie centrale de la phosphatase (64)(Figure 7). On ignore le mécanisme qui conduit, à partir de la même mutation, à des phénotypes différents (46).

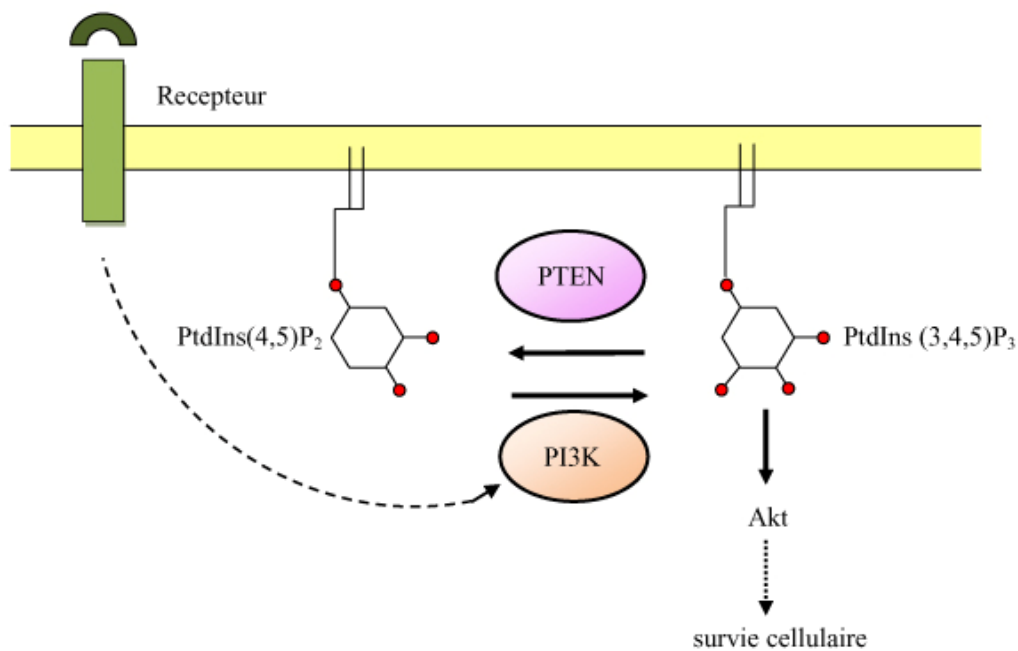


Figure 4: Voie de signalisation du gène PTEN dans le contrôle de l'apoptose (66).

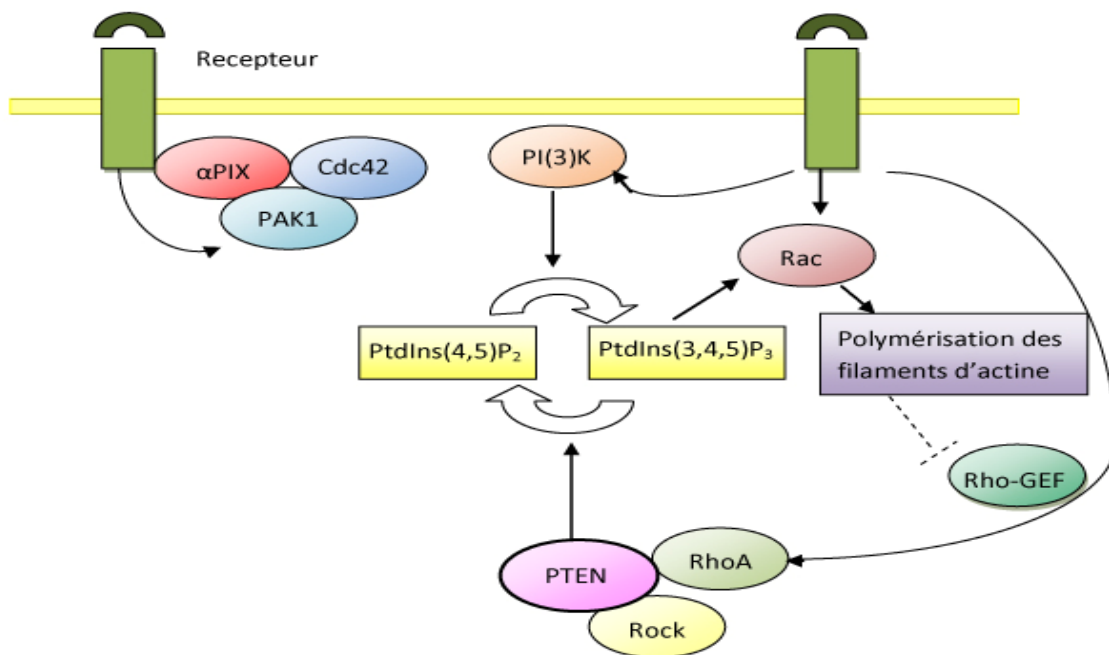


Figure 5: Voie de signalisation du gène PTEN dans le contrôle de la motilité cellulaire (67).

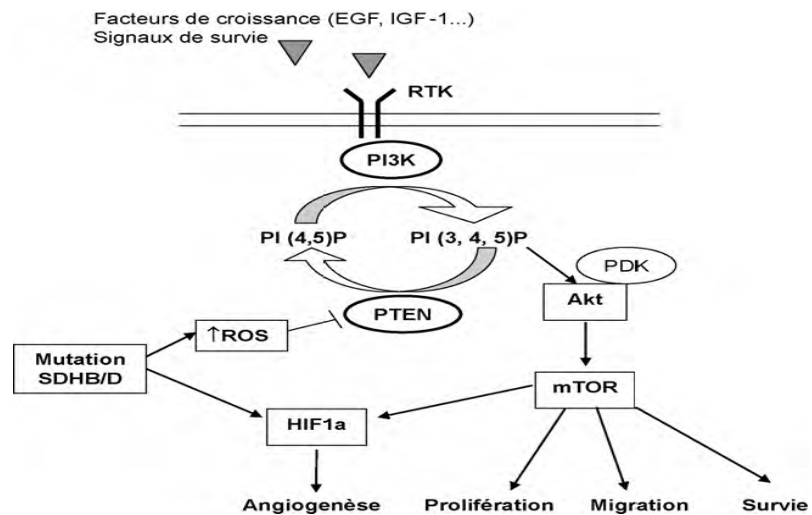
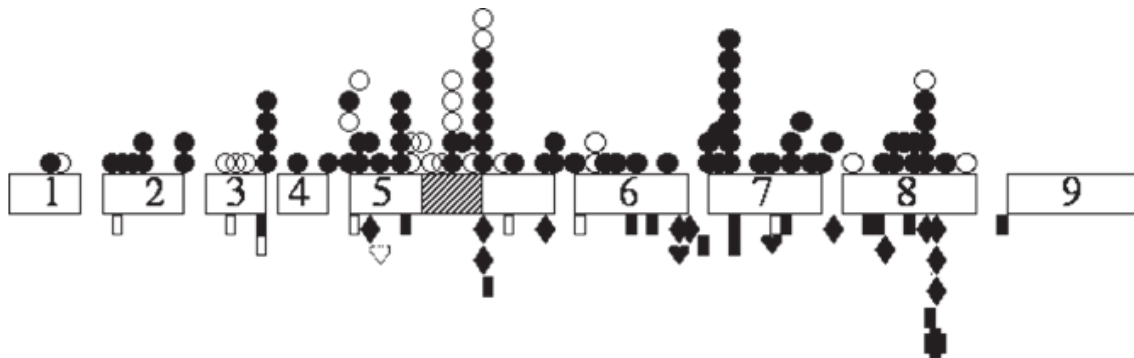


Figure 6: PTEN et la voie PI3K/Akt/mTOR (RTK: récepteur tyrosine kinase) (68).



Légende










-  Motif du noyau phosphate
-  Syndrome de Cowden
-  Syndrome de Cowden
-  Syndrome de Bannayan Riley Ruvalcaba
-  Syndrome de Bannayan Riley Ruvalcaba
-  Syndrome de portéé
-  Syndrome de portéé
-  Proteus syndrome like
-  Proteus syndrome like

Figure 7: Représentation schématique des neuf exons du PTEN, sur lesquels sont affichées les mutations germinales rapportées dans SC, BRRS, PS et PSL(69).



EPIDEMIOLOGIE



Le syndrome de Cowden, ou syndrome des hamartomes multiples, est une affection rare, à transmission héréditaire autosomique dominante, touchant aussi bien les hommes que les femmes, avec une légère prédominance féminine (70).

96 % des sujets atteints sont de race blanche (71, 72).

Le syndrome de Cowden fait partie d'un groupe de syndromes connus sous le nom de PTHS, c'est-à-dire PTEN Hamartoma Tumor Syndromes, car ils sont secondaires à une mutation sur le gène PTEN. Il s'agit d'affections phénotypiquement différentes, mais qui partagent certaines caractéristiques cliniques ; elles sont secondaires à une prolifération cellulaire non régulée qui conduit à la formation d'hamartomes. Ce groupe comprend le syndrome de Cowden, le syndrome de Bannayan-Riley Ruvalcaba, le syndrome de Protée et le syndrome de Protée-like (64, 65).

Décrit pour la première fois en 1963, le syndrome de Cowden à une prévalence probablement sous-estimée, d'environ 1 cas pour 200 000 habitants (7).


La maladie de Cowden est un trouble touchant enfants et adultes à la fois. Les lésions cutano-muqueuses caractéristiques apparaissent dès la naissance (14). Cependant la pénétrance n'est pas connue avec certitude mais elle semble élevée après l'âge de 20 ans. En revanche, on estime une pénétrance inférieure à 10 % chez les sujets en dessous de 15 ans(6).

Il n'y a pas de saut de génération documenté. Le génotype du syndrome n'est pas associé à un seul phénoype (70): l'expression de l'affection est très variable d'une famille à l'autre, et même entre les différents individus au sein d'une même famille (73).

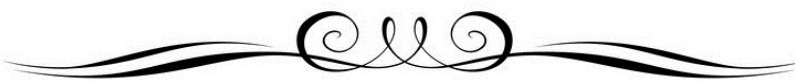
Ci-dessous, un tableau présentant quelques caractéristiques des patients diagnostiqués selon la littérature (Tableau 1).

Auteur	Cas	Sexe	Age d'apparition	ATCD's familiaux	Diagnostic
Lloyd et Dennis	1	Feminin	20	Probable	Défini
Weary et coll	2	Masculin	32	Probable	Défini
Weary et coll	3	Feminin	36		Défini
Weary et coll	4	Feminin	41		Défini
Weary et coll	5	Feminin	45		Défini
Gentry et coll	6	Feminin	29	Documenté	Défini
Gentry et coll	7	Feminin	62	Documenté	Défini
Gentry et coll	8	Masculin	28	Documenté	Probable
Gentry et coll	9	Masculin	27	Documenté	Défini
Gentry et coll	10	Masculin	25	Documenté	Défini
Gentry et coll	11	Feminin	<u>12</u>	Documenté	Défini
Gentry et coll	12	Masculin	53		Défini
Gentry et coll	13	Feminin	64		Documenté
Siegel	14	Masculin	28	Possible	Défini
Burnett et coll	15	Feminin	28		Défini
Burnett et coll	16	Feminin	<u>15</u>		Défini
Greer et coll	17	Feminin	22	Probable	Défini
Lorinez et Paik	18	Masculin	<u>18</u>		Défini
Brownstein et coll	19	Feminin	29		Défini
	20	Masculin	23		Défini
Brownstein et coll	21	Masculin	<u>18</u>		Défini
Weinstock et Kawanishi	22	Masculin	<u>13</u>	Documenté	Défini
	23	Masculin	25		Défini
Nuss et coll	24	Masculin	24		Documenté

Tableau 1 : L'épidémiologie de la maladie de Cowden.(14)



*DESCRIPTION
DU SYNDROME
DE COWDEN:*



I. ASPECTS CLINIQUES :

A. Manifestations dermatologiques :

Au départ, et pendant une longue période on supposait que le syndrome de Cowden était principalement une maladie dermatologique jusqu'à ce que d'autres pathologies soient finalement démontrées (9).

90-100% des patients portant la maladie présentent des manifestations cutanéomuqueuses (74). Et l'âge d'apparition de ces manifestations est estimé à partir de la naissance (75).

Le diagnostic est clinique, et repose sur des manifestations constantes et spécifiques tels que :

1. Les trichilemmomes : (Figure 8 Figure 9 Figure 10)

Les trichilemmomes sont des lésions hamartomateuses bénignes de la gaine externe du follicule pileux (trichilemme). Ils ont une croissance lente, sont de couleur chair et mesurent généralement de 1 à 5 mm de diamètre (12).

Topographie : le visage, en particulier sur les parties centrales, y compris les yeux, la bouche, le nez et le front (12, 14, 75-78). D'autres cas publiés ont démontré d'autres sites de lésions tels que le cou, les aisselles et la main (79, 80).

Dans la littérature récente, des trichilemmomes ont été observés dans des familles où les tests génétiques ont confirmé la présence d'une mutation PTEN (18, 81-83).

Les trichilemmomes sont cliniquement indiscernables des trichoépithéliums, des fibrofolliculomes, des trichodiscomes ou d'autres lésions bénignes impliquant l'unité pilosébacée. De plus, certains experts ont décrit les trichilemmomes comme ayant une apparence externe papuleuse ou verruqueuse, ce qui conduisait souvent à un diagnostic clinique erroné d'une verrue faciale commune en cas d'absence d'histologie confirmant le diagnostic (12, 77, 84, 85).

Le trichilemmome est rarement une caractéristique sporadique, et la littérature objective la présence de nombreuses lésions chez les individus ayant un diagnostic clinique et / ou génétique de la maladie. Par conséquent, le trichilemmome est un signe clinique pathognomonique du syndrome de Cowden lorsqu'il est présent en nombre important (≥ 3), à la condition qu'une lésion soit prouvée par une biopsie vu la difficulté du diagnostic clinique.



Figure 8 : Petites papules de couleur chair avec une surface lisse et des lésions filiformes sur le nez et dans les plis nasolabiaux (86).



Figure 9: Trichilemmomes sur l'os malaire droit (87).



Figure 10 :Lésions papillomateuses, verruqueuses correspondant a un trichilemmome facial autour du nez (88).

2. Papillomatoses orales : (Figure 11 Figure 12 Figure 13 Figure 14)

Ces lésions des muqueuses sont rencontrées dans 89 % des cas (89), sous forme d'éléments papuleux de 1 à 3 mm de diamètre de couleur rose ou blanchâtre, plus ou moins coalescents, associés à des lésions verruqueuses ou papillomateuses.

Topographie : Elles touchent essentiellement les joues, les lèvres et les gencives expliquant le mauvais état dentaire. La langue présente des sillons profonds donnant un aspect de langue caillouteuse. Les lésions peuvent s'étendre aux loges amygdaliennes et à l'oropharynx (90) et constituent une des atteintes pathognomoniques du SC .

Age d'apparition : Starink et ses collègues ont rapporté que 100% de leurs patients ont développé des papillomes buccaux dès la deuxième décennie (75) et leurs diagnostics étaient fortement basés sur des caractéristiques dermatologiques. D'autres études ont confirmé cet âge d'apparition aussi bien chez les patients cliniquement diagnostiqués que chez les porteurs de la mutation PTEN (76, 79, 80, 91, 92).

Les papillomes oraux sont typiquement asymptomatiques et peuvent donc être distingués des névromes cutanéomuqueux présents au même endroit (91, 93). Cependant, une biopsie de la muqueuse doit être obtenue des lésions cliniquement ambiguës.



Figure 11: Aspect pavé de multiples papules confluentes sur la langue (87).



Figure 12: Mauvaise implantation et dystrophie dentaire (73).



Figure 13 : Hypertrophie gingivale et présence de minuscules papules fermes chez la patiente (94).



Figure 14 : Lésions papuleuses et papillomateuses au niveau de la muqueuse buccale et la langue (73).

3. Nevromes cutaneo-muqueux :

Des névromes cutanéomuqueux (hamartome de la gaine des nerfs périphériques) ont été rapportés dans des publications à la fois anciennes et récentes (14, 91, 93).

Topographie :Elles se localisent au niveau du visage, ainsi qu'au niveau des paumes des mains, des tibias et du dos (91, 93).

En l'absence de biopsie, les névromes peuvent représenter une entité ambiguë en raison d'une mauvaise classification clinique (93).

Age d'apparition : Starink et ses collègues ont rapporté que plus de la moitié des patients cliniquement diagnostiqués avaient développé des névromes cutanéomuqueux avant l'âge de 18 ans (75).

En se basant sur les données actuelles, la présence d'au moins trois névromes cutanéomuqueux sur le visage ou ailleurs, avec ou sans biopsie cutanée, devrait être considérée comme un critère diagnostique majeur du syndrome. Néanmoins, d'autres études restent nécessaires pour définir plus précisément les caractéristiques et les localisations pertinentes de ces névromes.

4. Les kératoses acrales :(*Figure 15Figure 16**Figure 17*)**

Les kératoses acrales sont également fréquemment retrouvées.

Topographie : Elles se localisent sur les surfaces palmoplantaires et dorsales des mains et des pieds et ont la caractéristique d'être hyperkératosiques, bombées et translucides avec une dépression centrale en forme de « cratère », ressemblant en l'occurrence à des verrues(14, 75, 79, 92, 95-97). Certaines études de cas ont démontré la présence de kératoses sur d'autres sites atypiques, tels que le visage et le tronc, mais les biopsies cutanées n'ont pas été mentionnées (14, 75).

Age d'apparition : Ces lésions sont observées chez les enfants et les adultes porteurs de la mutation PTEN, mais d'autres études restent nécessaires pour définir l'âge exacte d'apparition de ces symptômes et leur pénétrance (82, 83, 92, 98).

Leur association avec la papillomatose orale est pathognomonique du SC.



Figure 15 : Papules kératosiques sur le dos des pieds (99).



Figure 16 :Lésions kératosiques sur la plante du pied (100).



Figure 17 : Des lésions de kératose acrale avec aspect de papules verruqueuses couvrant le dos des mains(88).

5. La pigmentation du pénis : (Figure 18)

La pigmentation du pénis (pigmentation maculaire du gland du pénis) est un critère majeur chez les hommes. Des néoplasies mélanocytaires génitales bénignes (ou mélanose) sont signalées chez environ 15% des hommes et des femmes de la population générale(101). La première identification de macules pigmentées sur le pénis a été rapportée en 1996 (85, 102). Dans la littérature récente, deux grandes études de cohorte ont révélé que 48% des patients avec un diagnostic clinique ou portant une mutation PTEN avaient une rousseur pénienne cliniquement significative (81, 82). Sur la base des preuves cumulatives, les lentigos génitaux multiples semblent être hautement prédictifs de la présence d'une mutation PTEN par rapport aux macules génitales brunes solitaires.



Figure 18 : De nombreuses macules homogènes pigmentées du pénis (86).

6. Les lipomes et les angiomes : (Figure 19 Figure 20 Figure 21)

Les lipomes et les angiomes (veineux ou artériels) sont courants dans le SC (65).

Topographie : Les malformations artério-veineuses sont généralement situées au niveau de la rétine, les fesses, le dos et de l'aine ainsi que sur les organes viscéraux.

Des études de cas ont dévoilé la présence d'hémangiomes (considérés comme une néoplasie vasculaire) et d'hémangiomes caverneux (considérés comme une malformation veineuse) chez des enfants et des adultes porteurs de la mutation du PTEN (91, 97, 103). Toutefois, leur association avec le SC reste incertaine vu la non-spécificité du sous-type d'hémangiome. Dans la population générale, certains sous-types d'hémangiomes sont sporadiques et communs chez les enfants ou adultes.

Plusieurs études de cas portant sur des patients ayant une mutation PTEN ont mentionné la présence de lipomes malgré leurs raretés dans la population générale (14, 75, 79, 81, 83, 85, 91, 92, 104, 105).

Bien que leurs incidence et prévalence ne soient pas encore connues, on estime qu'elles sont assez courantes (106).



Figure 19 : Lipomes au niveau du dos (73).



Figure 20 : Hémangiome dans la partie supéroexterne du mollet gauche (100).



Figure 21 : IRM, coupe coronale et axiale de l'hémangiome du mollet gauche (100).

7. Les fibromes : (Erreur ! Source du renvoi introuvable.)

Les fibromes, y compris les fibromes sclérotique de la peau et les fibromes buccaux, ont été rapportés chez des patients atteints du SC.

Selon Rapini et ses collègues, le fibrome sclérotique de la peau est rare dans la population générale, mais il existe plusieurs études de cas affirmant que les patients portant la maladie présentent des lésions solitaires ou multiples avec confirmation histologique lors des biopsies cutanées(75, 107-109) . Cependant, on ne sait toujours pas si le fibrome sclérotique est une véritable composante de la maladie étant donné que ces séries de cas représentent des individus avec une confirmation clinique sans test génétique.

Le fibrome buccal est plus fréquent dans la population générale que le fibrome sclérotique, pourtant leurs incidence n'est pas bien définie. L'existence des fibromes buccaux multiples dans les familles ayant la maladie se situerait entre 14% et 76%, mais encore une fois ces individus n'ont pas subi de tests génétiques (75, 95).

Compte tenu de la fréquence de ces fibromes chez les patients atteints, ces lésions ont été incluses dans les critères diagnostiques cliniques.

8. Les mélanomes cutanés :

Bien que le mélanome cutané n'ait pas été inclus dans les critères diagnostiques antérieurs, des études de cas suggèrent qu'il pourrait être associé au syndrome (14, 110-112).

Dans une cohorte récente, le mélanome n'a été signalé que chez 2/172 patients atteints de la maladie (81). Plus récemment, deux groupes ont estimé un risque d'apparition de mélanome à 6% (basé sur neuf cas de mélanome rapportés chez 368 patients porteurs de mutations) avec un taux d'incidence standard (de 28,3 chez les femmes et de 39,4 chez les hommes) (113, 114).

Des preuves anecdotiques suggèrent que le mélanome malin peut être une composante mineure de la SC, bien que cette dernière association soit difficile à prouver car le mélanome est commun dans la population générale (59).

9. Les lipomes testiculaires :

Les lipomes testiculaires n'ont pas été inclus dans les critères diagnostiques de l'international Cowden Consortium pour le SC. Le premier cas a été rapporté en 2003 chez un homme de 39 ans présentant de multiples hamartomes contenant la graisse au niveau des testicules (115).

Woodhouse et coll. ont ensuite rapporté une série de huit patients (âgés de 16-58 ans) présentant des mutations du PTEN chez qui l'échographie testiculaire a identifié de nombreuses lésions bilatérales hyperéchogènes (> 40 par patient) (116, 117). Quatre de ces patients ont bénéficié de biopsies confirmant le diagnostic de lipomes.

Ultérieurement, plusieurs autres cas de lipomes testiculaires ont été rapportés (118, 119).

En l'absence de néoplasie testiculaire, les lipomes testiculaires sont très rares dans la population générale(117).

Ainsi, bien que la littérature soit limitée, la présence de multiples lipomes testiculaires semble être un indicateur cliniquement significatif de la présence de la maladie.

B. Manifestations dysmorphiques :

Les anomalies squelettiques sont présentes dans 37% des cas. La macrocéphalie, le faciès adénoïde, la cyphose thoracique, la cyphoscoliose, le pectus excavatum, la syndactylie, la brachydactylie, la brachyphalangie, l'arachnodactylie et l'hypoplasie des omoplates ont tous été décrits dans le SC.(1, 74, 120-123).

Les anomalies chez les patients portant la maladie et le lien avéré avec les mutations du gène PTEN font défaut(124).

➤ La macrocéphalie :(Figure 22)

La macrocéphalie (périmètre crânien [PC] > 2 DS) est présente chez 40% des patients et constitue un des critères diagnostiques majeurs vu qu'elle reste la malformation la plus fréquente. Les fréquences rapportées varient considérablement dans la littérature. Des données plus récentes suggèrent que la macrocéphalie est trouvée chez 80% à 100% des patients avec des mutations PTEN (70, 81, 82, 125, 126).

Même en cas d'absence de cette dernière, les patients présentent souvent un aspect de dolichocéphale caractéristique (crâne de forme allongée, avec un rapport du diamètre antéropostérieur sur le diamètre transverse supérieur à 125 %)(68).



**Figure 22 : syndrome de Cowden chez une mère et son fils.
Une macrocéphalie apparente chez les 2 cas (95).**

B. Manifestations digestives :

Étant donné que les sujets asymptomatiques ne font souvent pas l'objet d'une surveillance endoscopique, la fréquence généralement déclarée de la maladie gastro-intestinale dans la SC (40%) (14) peut être sous-estimée.

Ces données sous-estiment la vraie incidence des manifestations gastro-intestinales dans cette entité clinique du fait qu'un bon nombre de cas publiés n'a pas fait l'objet d'une étude radiologique et endoscopique dans le but de détecter une telle atteinte digestive.

C'est ainsi que devant tout malade présentant une maladie de Cowden, des examens paracliniques à visée digestive doivent être pratiqués même en absence de symptomatologie clinique d'appel. Les examens de choix restent la radiographie en double contraste et l'endoscopie.

La littérature suggère que la fréquence de l'implication gastro-intestinale dans le SC est de 70-80% chez les patients qui subissent un bilan gastro-intestinal complet (127).

1. Les polypes : (Figure 23 Figure 24 Figure 25)

Les polypes, qui peuvent aller de 1 mm à plusieurs centimètres de diamètre, ils sont le plus souvent rencontrés dans le côlon et rarement dans l'intestin grêle, l'estomac et l'œsophage. Dans les cas de polypes gastro-intestinaux, le diagnostic correct de la maladie de Cowden est confirmé par la présence de lésions cutanéomuqueuses typiques invariablement présentes (128, 129).

a. Polypes coliques :

Leur traduction clinique est une hémorragie digestive avec/ou un syndrome subocclusif avec alternance de diarrhée et de constipation.

Fréquence : Des études récentes démontrent que les polypes du côlon dans le SC sont retrouvés chez 95% des patients subissant une coloscopie (83, 130).

Age d'apparition : Les polypes peuvent survenir à un jeune âge, bien que leur histoire naturelle nécessite plus d'étude.

Les polypes peuvent être nombreux, même par centaines, et sont répartis sur tout le côlon.

Histologie : Le type le plus commun des polypes est hamartomateux [29%] (83) ; il s'agit généralement de polypes juvéniles. D'autres types de polypes signalés comprennent des ganglioneuromes, des polypes adénomateux et d'autres inflammatoires [26%, 27% et 18%] (83) et moins fréquemment des polypes léiomyomateux, lipomateux et lymphoïdes (20). Des polypes hyperplasiques ont été rapportés en association, mais ceci est moins certain, car les polypes hyperplasiques sont fréquents dans la population générale et n'ont pas été observés dans toutes les études. (83, 131). La majorité des patients souffrant de la maladie ont des types histologiques multiples et synchrones à la coloscopie.

b. Autres localisations :

Les polypes hamartomateux sont retrouvés dans l'estomac, le duodénum et l'intestin grêle (83, 132, 133). L'histologie des polypes comprend des hamartomes, des polypes hyperplasiques (différents des polypes hyperplasiques coliques), des ganglioneuromes, des adénomes et des polypes inflammatoires. Dans une récente étude endoscopique sur des patients atteints d'un SC à mutation PTEN positive, 30% des patients avaient des polypes gastriques hamartomateux (131), 10% avaient un seul polype hamartomateux et 30% avaient des polypes adénomateux dans le duodénum.

Une étude systématique plus poussée est nécessaire sur le phénotype gastro-intestinal supérieur et le phénotype de l'intestin grêle en général.

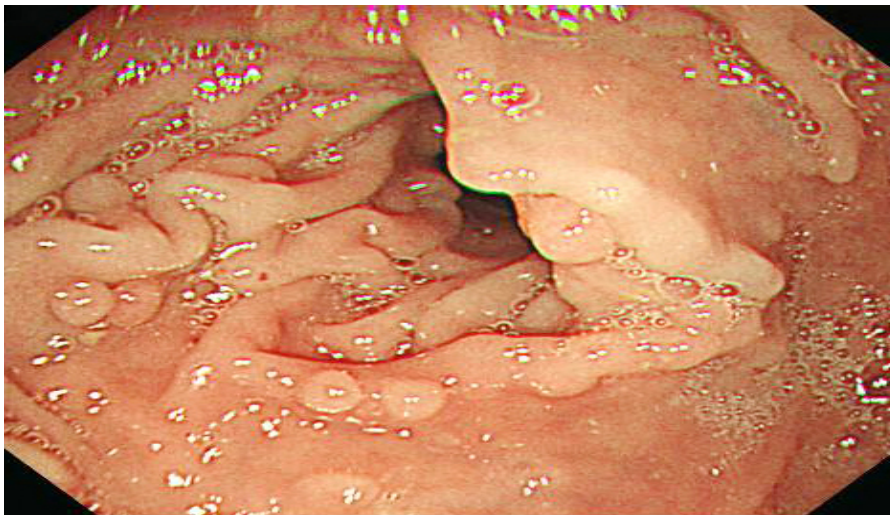


Figure 23 :Coloscopie montrant plusieurs polypes hamartomateux dans la valvule iléo-caecale (134).

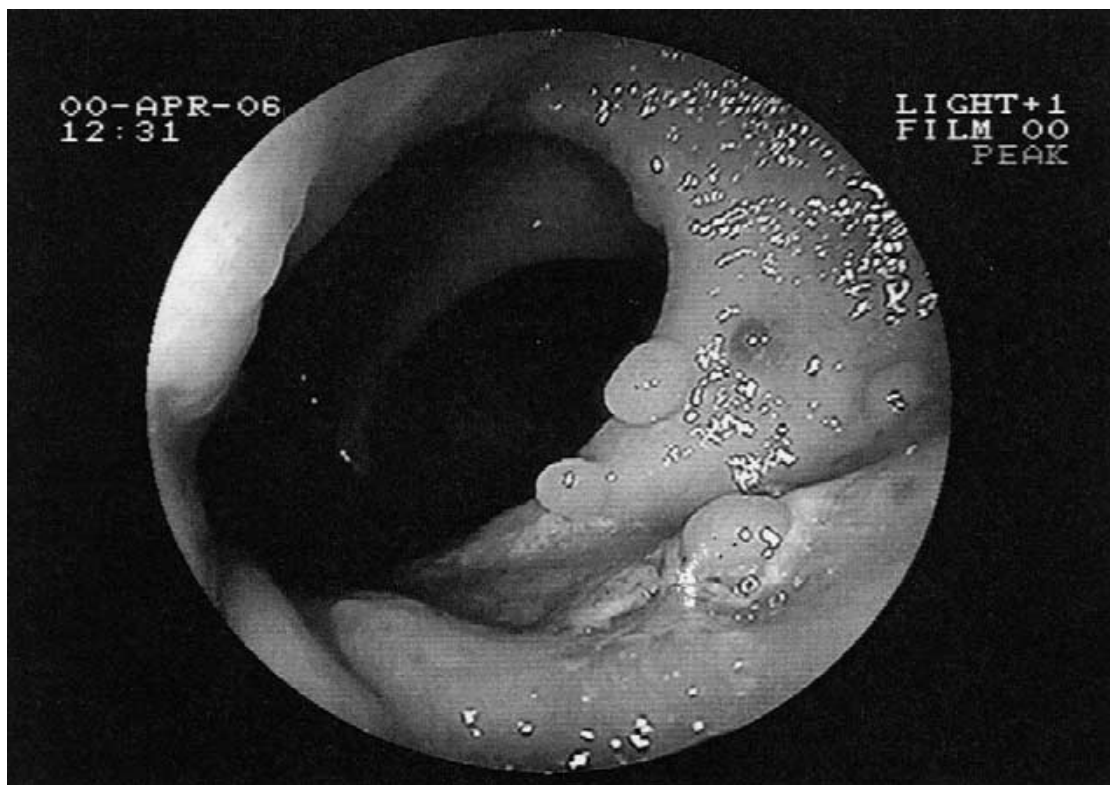


Figure 24 :Polypes rectaux multiples (135).

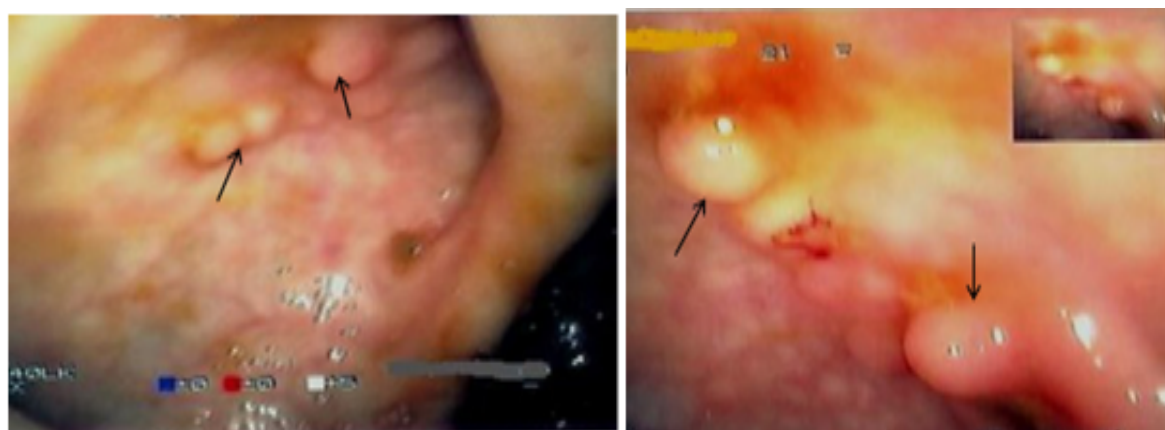


Figure 25 :Vue endoscopique montrant la présence de polypes au niveau du Cæcum (94).

2. L'acanthose glycogénique :

L'œsophage dans le PHTS est caractérisé par une acanthose glycogénique (133).

Une ou plusieurs de ces lésions peuvent occasionnellement être observées chez des individus non affectés, mais des lésions diffuses (des douzaines à des dizaines ou plus) sont observées chez 80% ou plus de ceux qui subissent une évaluation (131). La fréquence exacte de l'acanthose glycogénique dans le SC reste à déterminer. Il a été suggéré que l'acanthose glycogénique œsophagienne diffuse associée à une polypose colique devrait être considérée comme pathognomonique pour le SC (127).

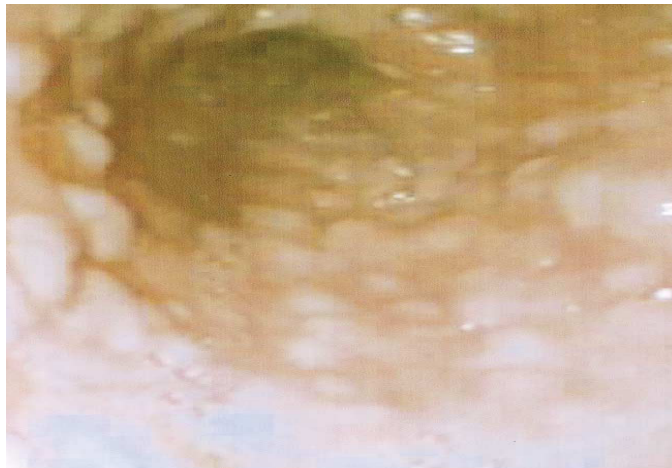


Figure 26: Acanthose glycogénique de l'œsophage observée à l'endoscopie (136).

3. Le cancer colique :

Historiquement, le risque de cancer du côlon dans le SC n'a jamais été élevé (132). Des rapports récents, cependant, ont en effet montré un risque accru.

Une étude menée au Japon a révélé une prévalence du cancer du côlon de 9%, ce qui est remarquable compte tenu du risque global plus faible chez la population générale (137). Une étude multicentrique a également révélé que 13% des porteurs de la mutation PTEN avaient un cancer du côlon, tous âgés de moins de 50 ans (83).

Reste à savoir si la malignité du côlon provient de polypes adénomateux ou également des polypes hamartomateux. La littérature actuelle indique qu'il existe un risque accru de développer un cancer du côlon à un jeune âge chez les patients souffrant du SC.

4. Les autres atteintes digestives :

a. Les nodules :

Ils sont sans traduction clinique et sont très rares trouvés à l'aide de la rectosigmoidoscopie (138).

Il s'agit généralement de tumeurs pleines, rondes ou ellipsoïdes localisées dans le côlon sigmoïde et ce sont généralement des léiomyomes épithéloïdes.

Les diverticules :

Il s'agit :

- Soit de diverticules coliques (11, 139).
- Soit d'un grand diverticule sigmoïdien (9).

b. Autres anomalies :

Certaines anomalies sporadiques ont été rapportées dont :

- Une ascite chyleuse faisant suite à des anses intestinales(121).
- Des lacunes hépatiques retrouvées à la scintigraphie hépatique.(1).
- Une cholécystite aiguë (11, 27).

D. Manifestations thyroïdiennes :

La manifestation extra cutanée la plus fréquemment signalée est la maladie thyroïdienne, survenant chez environ deux tiers des patients, y compris le goitre multinodulaire, la dysfonction thyroïdienne, la thyroïdite et le cancer de la thyroïde (74, 140).

On distingue une :

1. Atteinte thyroïdienne bénigne :

La maladie thyroïdienne structurale bénigne (nodules, adénomes, goitre) affecte 50 à 70% des patients atteints du SC (141). Alors que la maladie thyroïdienne fonctionnelle (hypo et hyperthyroïdie) est également fréquente, elle est presque toujours accompagnée d'une maladie structurelle.

a. Le goitre :(Figure 27)

Le goitre multinodulaire (le plus souvent rencontré), défini comme une thyroïde élargie avec de multiples nodules, il est présent chez environ 4% de la population (142). Il est généralement composé de nodules "adénomateux" polymorphes non encapsulés. Ces lésions cellulaires sont fréquemment observées chez les patients âgés qui proviennent généralement de zones déficientes en iode et ils sont parfois mélangés avec des nodules colloïdes classiques (143-146).

Ces goitres sont le plus souvent euthyroidiens, et s'accompagnent rarement de dysthyroïdie (11, 138).



Figure 27: Macrocéphalie, goitre multinodulaire (147).

b. Les nodules adénomateux :(Figure 28)

Les nodules adénomateux sont généralement des adénomes folliculaires non encapsulés (148).

Des cas d'adénomes oncocytaires ont également été rapportés (121).

L'âge du diagnostic des nodules thyroïdiens varie entre 6 et 12 ans (149).

Peu d'études ont fourni une description détaillée sur les caractéristiques cliniques et pathologiques des nodules thyroïdiens chez les porteurs de mutation PTEN. Les examens pathologiques révèlent des résultats multiples, le plus fréquent étant le GMN (75%), survenant fréquemment dans un contexte de thyroïdite (55%)(150).

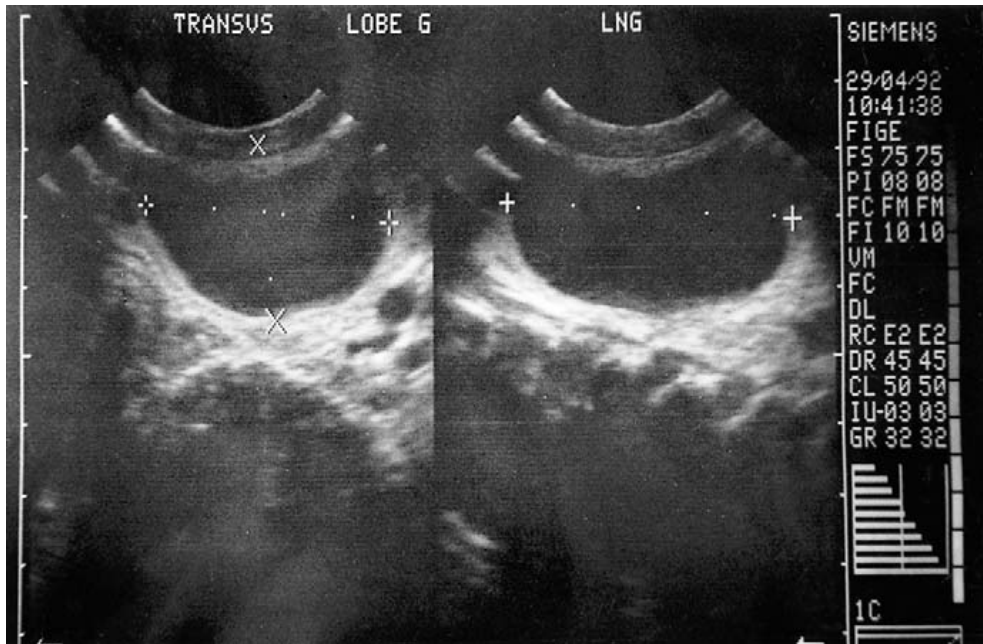


Figure 28 : Échographie thyroïdienne : gros nodule au niveau du lobe gauche (73).

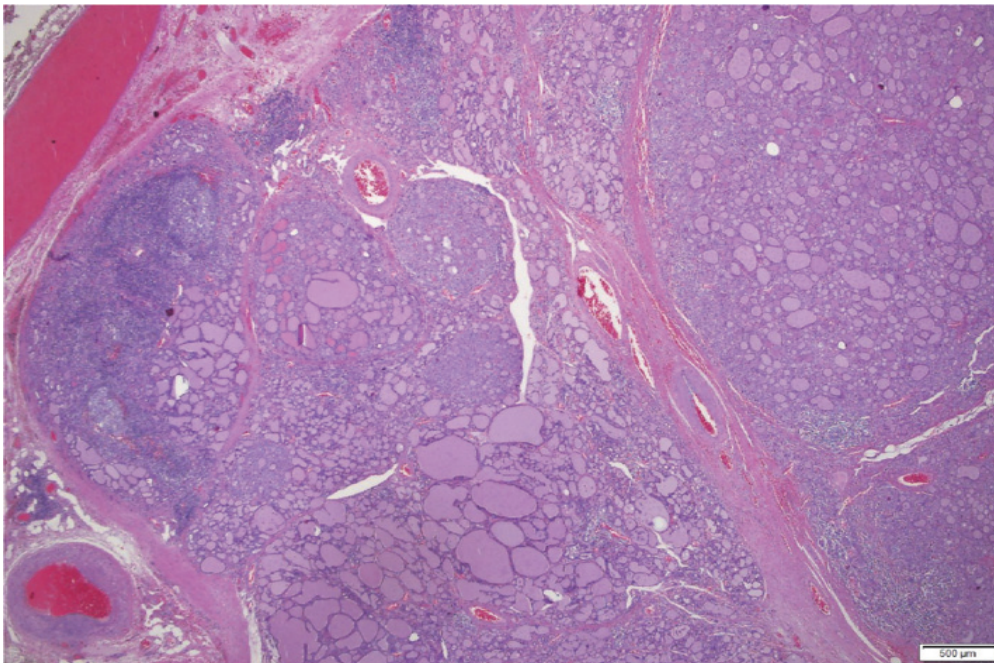


Figure 29 : Cytologie par aspiration à l'aiguille fine: bénigne, montrant un nodule hyperplasique / adénomatoïde (400x) (147).

c. La thyroïdite :

La thyroïdite a été notée dans 6,5% des cas, bien que le moyen de diagnostic n'ait pas été spécifié (14).

Cette inflammation thyroïdienne survient fréquemment sur des dysthyroïdies préexistantes (11, 138, 151).

2. Atteinte thyroïdienne maligne :

➤ *Le carcinome :*

Le cancer de la thyroïde serait le deuxième cancer le plus fréquent chez les patients atteints du SC. Le risque de développer un cancer de la thyroïde est généralement d'environ 3-10% (152), comparé à un risque à vie de moins de 1% chez la population générale (153). Le cancer de la thyroïde dans le SC est exclusivement d'histologie folliculaire ou papillaire; le cancer de la thyroïde médullaire ne fait contrairement pas partie du syndrome (20, 59).

Le risque réel du cancer de la thyroïde ne peut être déterminé.

Alors que le cancer folliculaire de la thyroïde est dit plus fréquent que le papillaire, il y a peu de données qui le confirment et certaines preuves le contredisent.

L'âge moyen du diagnostic est inconnu, mais l'apparition dès l'enfance a été signalée (125).

Par conséquent, les constatations histologiques d'un «goitre adénomateux multiple» ou d'adénomes folliculaires multiples, en particulier chez les enfants et les jeunes, devraient alerter le pathologiste et le médecin de la possibilité d'un trait héréditaire, incluant la maladie de Cowden, avec un dépistage familial. Les lésions sont habituellement des tumeurs folliculaires bénignes et bien délimitées, mais en raison de la multicentricité et du risque élevé de récurrence ou de progression vers un carcinome folliculaire, la thyroïdectomie totale doit être préconisée.

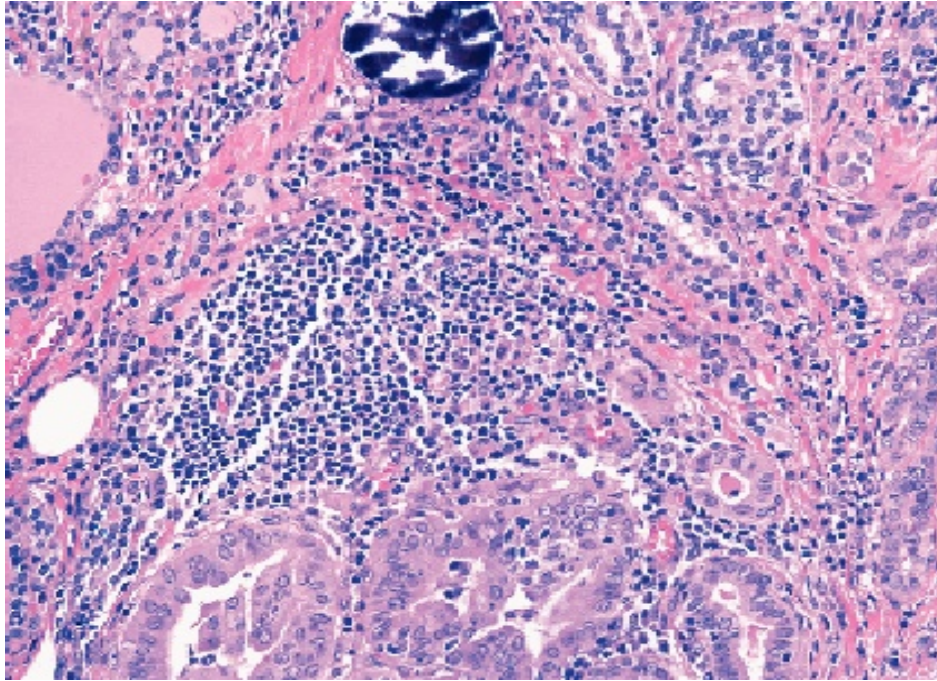


Figure 30 : Microcarcinome papillaire, variante folliculaire (x 200) (154).

E. Manifestations mammaires :

Il est indispensable de signaler le risque important d'apparition d'une lésion cancéreuse, en particulier le carcinome mammaire chez la femme, ce qui rend nécessaire un certain nombre de mesures :

- Le diagnostic précoce.
- L'enquête familiale.
- et surtout un bilan général très complet et pluridisciplinaire.

Par conséquent, tous les auteurs estiment qu'une mammectomie est justifiée dès que le diagnostic de la maladie fibrokystique est posé tant est grand le risque de dégénérescence (40% des femmes) (155).

1. Atteinte mammaire maligne :

a. Carcinome :

Le cancer du sein est reconnu comme la malignité la plus fréquente associée au SC.

Le risque de développer le cancer chez les femmes atteintes de la maladie est estimé entre 25 et 50%, comparativement à 12% chez la population générale.

L'âge moyen du diagnostic est compris entre 38 et 46 ans(153).

Deux hommes avec des mutations PTEN et un cancer du sein ont été rapportés dans la littérature(39,40), mais aucun cancer du sein masculin n'a été observé dans les deux plus grandes cohortes de patients avec un test PTEN rapporté à ce jour (81, 82).

Contrairement à l'association habituelle de la maladie mammaire proliférative (l'hyperplasie épithéliale) avec le carcinome, les patients portant la maladie présentent rarement cette association (156) .

Les carcinomes sont bilatéraux dans 50% des cas(9).

Comme chez la population générale, le type histologique prédominant du cancer du sein, est l'adénocarcinome canalaire, bien que des cas de cancer tubulaire et lobulaire ont été notés (156).

La caractéristique histologique du cancer du sein chez les patients avec le SC est la présence d'un carcinome canalaire entouré de collagène hyalinisé dense (156).

2. Atteinte mammaire bénigne:

Une atteinte mammaire bénigne est fréquemment observée dans le SC avec un large spectre histologique allant de lésions communes telles que les fibroadénomes, la métaplasie apocrine, les microcystes et l'adénose à des lésions plus spécifiques au SC, en particulier une forme de lésion mammaire de type hamartome avec collagène densément hyalinisé. (9, 156)

a. La maladie fibrokystique :

La maladie fibrokystique du sein décrit techniquement les modifications pathologiques observées au microscope (157), mais elle est souvent utilisée pour décrire cliniquement des seins douloureux et pierreux. La maladie fibrokystique clinique touche 30 à 60% des femmes en général et au moins 50% des femmes en âge de procréer (158).

Elle est presque toujours bilatérale, débute le plus souvent dès la puberté et peut faire le lit à un carcinome voire s'associer avec ce dernier. À un stade avancé, cette maladie peut prendre un aspect ulcéro-nodulaire (1, 9).

b. Les adénofibromes :

Les adénofibromes sont les tumeurs bénignes les plus courantes du sein, elles représentent 50% de toutes les biopsies mammaires (159). Les fréquences rapportées de ces lésions chez les femmes avec un SC (32% -64%) (14, 74, 75, 81, 82, 95) sont presque identiques à celles rapportées dans la population générale et ne sont donc pas incluses en tant que critères diagnostiques.

c. Papillomatose intracanaliculaire :

En présence d'atypies, les papillomes intracanaux solitaires, ont une incidence de 2% à 3% dans la population générale (160), et sont souvent associés à un carcinome (22% -67%)(161-165).

Néanmoins, d'autres recherches sont nécessaires pour déterminer si les patientes atteintes du SC présentent un risque élevé de papillomes intracanaux ou ils sont tout simplement un marqueur de substitution du cancer du sein.

d. Les hypertrophies mammaires :

Existent chez 12% des femmes atteintes de la maladie.

Chez les hommes, l'hypertrophie mammaire réalise une gynécomastie isolée sans signes tumoraux (138, 166).

e. Les hamartomes du sein :

Les hamartomes mammaires représentent une hétérogénéité clinique et pathologique.

L'excès d'éléments gras, fibreux ou musculaires, ou la combinaison de ces composants sur certaines zones mammaires sont appelés hamartomes.

Les hamartomes mammaires présents dans le SC sont nombreux et bilatéraux (121).

f. Les malformations des seins :

On retrouve :

- une fibrose aréolaire (24, 167).
- une aréole rudimentaire (120).
- ou une hypertrophie du mamelon (167).

Pour conclure, la maladie de Cowden est un marqueur cutané intéressant et révélateur de dystrophies et tumeurs profondes notamment les tumeurs du sein (9).

F. Manifestations uro-génitales :

Les anomalies de l'appareil génital féminin sont fréquentes et ont été rapportées chez 55% des patientes (74).

Les anomalies comprennent le kyste bénin de l'ovaire, le tératome, le léiomyome utérin, l'adénocarcinome de l'endomètre et le carcinome rénal et vésical.(9, 11, 74, 168-170).

Des anomalies fonctionnelles, en particulier des irrégularités menstruelles, ont également été décrites (74).

Les anomalies du système reproducteur masculin rapporté comprennent l'hydrocèle et le varicocèle (11, 13).

Des angiomyolipomes et des polypes bénins de l'urètre et des carcinomes à cellules transitionnelles du bassin rénal et de la vessie ont été aussi identifiés (74).

1. Le système génital :

a. Cancer de l'endomètre :

Les mutations somatiques du PTEN jouent un rôle majeur dans le développement du cancer de l'endomètre (171, 172).

Mutter et coll. (2000) ont démontré que la perte de la fonction PTEN par des mécanismes mutationnels est un événement précoce dans la tumorigenèse de l'endomètre, et a proposé qu'il soit utilisé comme biomarqueur immunohistochimique informatif pour les maladies précancéreuses (171).

La littérature suggère qu'il y a un risque de 5-10% de cancer de l'endomètre chez les femmes atteintes du SC, comparativement à un risque de 2 à 4% chez la population générale (5, 14, 77, 168, 170).

b. Fibromes utérins :

Les léiomyomes utérins (fibromes) ont souvent été considérés comme une caractéristique clinique des fibromyalgies. Cependant, les léiomyomes utérins sont extrêmement fréquents chez la population en bonne santé, où les taux dépendent de l'âge, des critères diagnostiques et de la présence ou non de fibromes symptomatiques.

Les fibromes symptomatiques sont généralement rapportés chez environ 20% à 35% des femmes (173, 174).

Et il n'est pas clair si ce taux est augmenté chez les patients ayant le diagnostic ou portant la mutation PTEN vu que les fibromes ne sont pas inclus dans les critères diagnostiques (81, 82).

c. Kystes ovariens :

Selon la littérature, les kystes ovariens sont trouvés chez 24% des patientes souffrant du SC (14).

d. L'atteinte testiculaire :

Il y a eu plusieurs rapports d'implication du testicule dans les manifestations concernant le SC. Woodhouse et coll. (2006) ont décrit la présence d'une lipomatose testiculaire bénigne (117).

Lindsay et coll. (2003) ont également décrit la présence d'hamartomes testiculaires bénins (114).

Un séminome testiculaire malin et une tumeur germinale mixte ont également été rapportés en association avec le SC (175, 176).

L'implication du testicule dans le SC n'est pas surprenante, car il y a une forte expression du PTEN dans la couche basale entourant les tubules séminifères du fœtus, ainsi qu'une haute fréquence de la mutation PTEN dans les lignées cellulaires du cancer testiculaires cultivée chez l'homme(175) .

2. Le système urinaire :

a. Le carcinome rénal

Selon quelques études, le risque du carcinome rénal est augmenté dans le SC (104, 177). Dans une récente recherche chez des patients présentant des mutations du PTEN, le carcinome des cellules rénales a été rapporté chez 3% à 6,7% des cas (81, 82).

On a récemment projeté que les risques à vie de développer un carcinome à cellules rénales seraient d'environ 34% dans deux études, bien que celles-ci aient été basées sur un petit nombre de cas et le chiffre peut être surestimé en l'occurrence (113, 114).

b. Le carcinome vésical :

Un carcinome papillaire stade 1 au niveau de la vessie a été rapporté dans 2 études portant sur des patients atteints de la maladie, découvert à l'occasion d'une hématurie macroscopique avec brûlures mictionnelles, et dont la cystoscopie a révélé le diagnostic (1, 121).

G. Manifestations neurologiques :(Figure 31)

Des anomalies du système nerveux central sont observées chez environ un cinquième des patients. Ceux-ci comprennent entre autres une faible intelligence, des troubles de la coordination, un méningiome, une pseudotumeur cérébrale, une augmentation de la pression intracrânienne, une hypertrophie cérébelleuse, et une malformation artério-veineuse durale (1, 13, 74, 83, 178, 179).

D'autres cas de névromes sous-cutanés, de ganglioneuromes, de neurofibromes, de névromes oraux, de myoblastomes à cellules granuleuses et de myasthénie ont été rapportés chez des patients souffrants de la maladie(75, 180).

Cependant, la liaison avec le PTEN n'est pas définitivement prouvée.

Les mutations de la lignée germinale dans le PTEN provoquent également un sous-ensemble de patients atteints à la fois de troubles du spectre autistique et de macrocéphalie, les patients ayant les plus grandes tailles de tête étant plus susceptibles de subir une mutation (181-185).

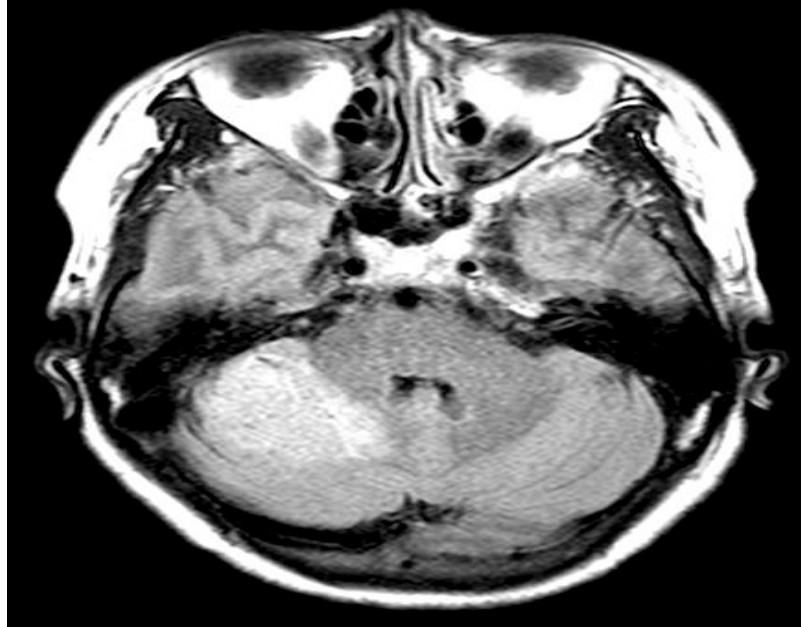


Figure 31 :Imagerie par résonance magnétique cérébrale montrant une lésion hyperintense au niveau du cervelet droit qui correspond à une hypertrophie hamartomateuse (134).

H. Manifestations oto-rhino-laryngologiques :

Les anomalies comprennent un palais arqué élevé, un faciès adénoïde, une hypoplasie de la mandibule et du maxillaire, une hypoplasie du voile du palais et de la luette, une microstomie et une langue scrotale (1, 14). Des adénomes parathyroïdiens et des anomalies vasculaires telles que les malformations artério-veineuses et les hémangiomes peuvent également survenir(95, 186).

Un carcinome de la glande sous-maxillaire et de la parotide ont également été rapporté dans le SC (187, 188).

I. Manifestations pulmonaires (Figure 32) :

Laroche et coll. ont décrit plusieurs mésenchymomes intrapulmonaires et endobronchiques récidivants dans le SC (189). Solli et coll. ont décrit un cas de lipomes pulmonaires bilatéraux (190). Les autres lésions qui ont été décrites comprennent un kyste du poumon, une malformation artério-veineuse et un adénocarcinome malin du poumon (13, 74).

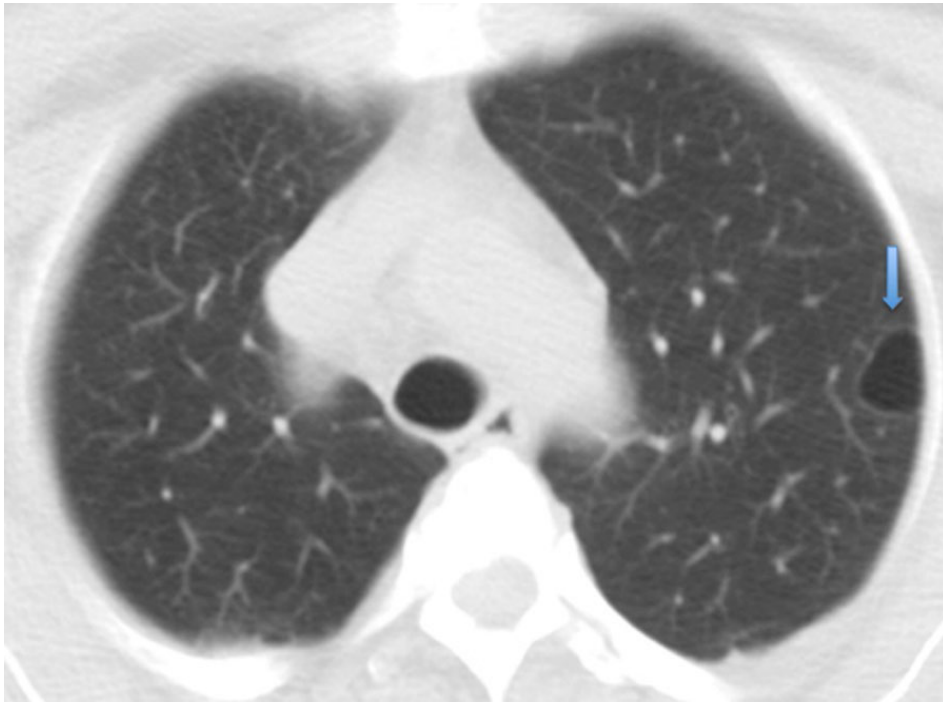


Figure 32 : TDM axiale du thorax: fenêtre pulmonaire. Un kyste pulmonaire à paroi mince solitaire à la périphérie du lobe supérieur gauche (191).

J. Manifestations cardiovasculaires :

La communication interauriculaire, le prolapsus valvulaire mitral et l'insuffisance valvulaire aortique et mitrale ont été décrits dans le SC (74, 167).

II. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Il n'existe aucun examen complémentaire spécifique de la maladie de Cowden.

-Un bilan général : (192)

Qui comprend :

- Les tests sanguins de base, y compris des tests de la fonction thyroïdienne, l'hémogramme, des tests de la fonction hépatique et rénale.
- Des analyses d'urine.
- Une radiographie thoracique.

- Sur le plan cutanéomuqueux :

- Biopsie avec examens histologiques des lésions détectées.

- Sur le plan gastro-intestinal :

- T.O.G.D. et lavement baryté.
- Examens endoscopiques accompagnés de biopsies :

La fibroscopie haute, la rectoscopie et la colonoscopie à la recherche de manifestations digestives.

- Sur le plan thyroïdien :

- Scintigraphie
- Echographie thyroïdienne
- Dosages hormonaux :

T3, T4, TSH.

- Sur le plan osseux :

- Scintigraphie osseuse

- Sur le plan mammaire :

- Mammographie
- Echographie mammaire

- Enquête familiale avec analyse génétique du PTEN

Le reste des examens complémentaires sera orienté par la clinique.

III. CRITERES DIAGNOSTIQUE :

En 1983, Salem et Steck établissent une première liste de critères diagnostiques pour le syndrome de Cowden (14); elle a été complétée par un groupe international d'experts en 1995 (59). À partir de cette date, le diagnostic clinique du syndrome de Cowden est posé lorsque certains critères, subdivisés en critères majeurs et critères mineurs, sont réunis chez le même individu.

En vue d'identifier le gène responsable du SC, l'International Cowden Consortium a été à l'origine des critères diagnostiques originaux (6). Plus de 80% des patients qui correspondaient strictement à ces critères présentaient une mutation du gène *PTEN*(59) . Ces critères diagnostiques très rigoureux n'étant pas pertinents en pratique clinique pour identifier les sujets avec des présentations atypiques et conduisant à un risque important de faux négatifs ont été revus en 2000 (59) 2006 ,2008 et 2009 (20). Ainsi, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Genetics/High Risk Panel présente des critères diagnostiques « opérationnels » permettant au clinicien d'identifier les patients avec un SC clinique et devant être référés en consultation d'oncogénétique.

Ces critères sont divisés en critères pathognomoniques majeurs et mineurs repris dans le Tableau II.

critères pathognomoniques	critères majeurs
- Manifestations cutanéomuqueuses :	- Cancer du sein
- Trichilemmomes faciaux,	- Cancer thyroïdien (particulièrement vésiculaire)
- Kératose acrale,	- Cancer de l'endomètre
- Papillomatose gingivale	- Macrocéphalie (périmètre crânien > 2 DS)
- Maladie de Lhermitte-Duclos	
critères mineurs	
	- Autres atteintes thyroïdiennes (Goitre multihétéronodulaire, adénomes vésiculaires)
	- Maladie fibrokystique du sein
	- Polypes hamartomateux gastro-intestinaux
	- Lipomes sous-cutanés
	- Fibromes cutanés
	- Fibromes utérins (multiples le plus souvent)
	- Retard mental modéré (Q.I. ≤ 75)
	- Tumeurs génito-urinaires (carcinome rénal à cellules claires)

Tableau III : Critères diagnostiques du SC (193) .

Pour retenir le diagnostic de syndrome de Cowden, le sujet doit présenter l'un des quatre tableaux cliniques suivants :

- 1) Lésions cutané-muqueuses seules, à condition qu'elles comprennent :
 - a. au moins 6 papules cutanées faciales, dont au moins 3 sont des trichilommomes,
 - b. des papules cutanées faciales associées à une papillomatose de la muqueuse buccale,
 - c. une papillomatose de la muqueuse buccale associée à une kératose acrale,
 - d. au moins 6 lésions kératosiques palmo-plantaires,
- 2) Au moins deux critères majeurs, dont un doit être la macrocéphalie ou la maladie de Lhermitte-Duclos,
- 3) Un critère majeur et trois critères mineurs,
- 4) Quatre critères mineurs.

S'il y a déjà un autre cas de syndrome de Cowden dans la famille, il suffit que le sujet présente un des quatre tableaux cliniques suivants :

- 1) un critère pathognomique,
- 2) un critère majeur avec ou sans critère mineur,
- 3) deux critères mineurs,
- 4) un syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba.



*DIAGNOSTIC
DIFFERENTIEL*



Le diagnostic différentiel ne se pose pas lorsqu'on pense à la maladie de Cowden et particulièrement quand il existe des lésions cutané-muqueuses typiques.

Chaque symptôme pris isolément n'est pas caractéristique en lui-même de la maladie de Cowden, chaque manifestation viscérale pose souvent ses propres problèmes de diagnostic différentiel.

Cependant, il peut être délicat lorsque prédominent les manifestations viscérales qui posent leurs propres problèmes de diagnostic différentiel.

En effet, si les lésions cutané-muqueuses sont considérées comme un traceur diagnostique de la maladie, c'est au dermatologue qu'il appartient de soulever voir de confirmer le diagnostic de cette affection en intégrant les lésions cutané-muqueuses aux autres manifestations viscérales (155).

Le diagnostic différentiel du syndrome de Cowden inclut la famille de syndromes PHTS, ainsi que des maladies qui partagent un aspect lésionnel commun. Les syndromes PHTS, qui présentent tous des mutations de PTEN dans différentes fréquences, incluent la maladie de Lhermitte Duclos (LDD), le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRR), le syndrome de Protée (PS) et le syndrome de Proteus (PLS). La survenue de mutations PTEN dans ces syndromes a été estimée dans 60% à 83% des cas pour la LDD, 60% pour la BRR, 20% pour la PS, 50% pour la PLS.

Mais aussi :

- La dyskératose folliculaire de Darier.
- La sclérose tubéreuse de Bourneville(S.T.B)
- La maladie de Von Recklinghausen.
- La hyalinose cutané-muqueuse d'Urbach-Weithe.

- Les neurones muqueux multiples: ou maladie de Gorlin.
- Le syndrome de Peutz-Touraine-Jeghers.
- Le syndrome de Cronkhite-Canada.
- Le syndrome de Gardner et Richards.

A. La maladie de Lhermitte-Duclos :

Est considérée comme allélique au syndrome de Cowden avec un chevauchement considérable.

La LDD est caractérisée par la présence de gangliocytomes hamartomateux dysplasiques du cervelet provoquant un effet de masse exprimé par l'ataxie, des convulsions et une augmentation de la pression intracrânienne (194).



Figure 33 : IRM montrant un syndrome de masse feuilleté de l'hémisphère cérébelleux droit avec distorsion de l'architecture foliolaire .(195)

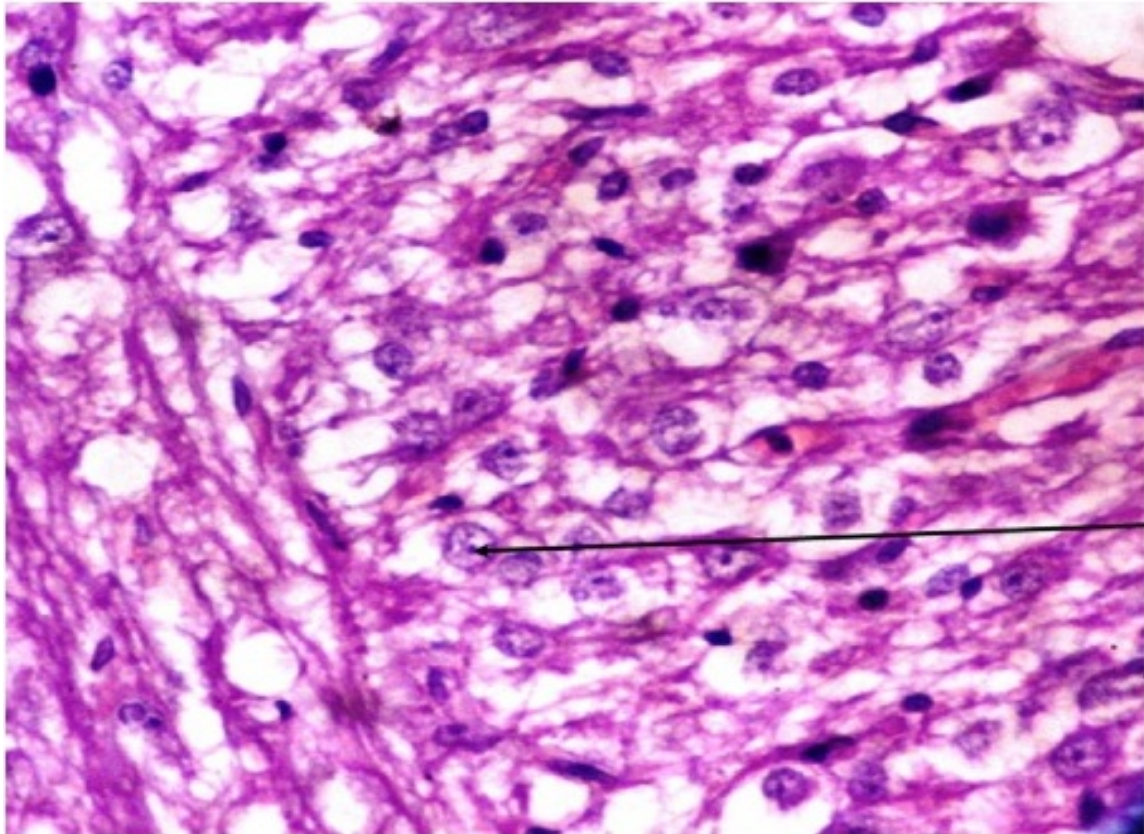


Figure 34 : Coupe histologique montrant un gangliocytome hamartomateux dysplasique du cervelet.(195)

B. Le syndrome de Bannayan-Zonana :

Est un trouble autosomique dominant caractérisé par une macrocéphalie et de multiples hamartomes et lipomes des tissus mous et des viscères (196, 197). Il peut sembler assez similaire au syndrome de Cowden, mais les manifestations dermatologiques du syndrome de Cowden sont assez distinctes. Il est, bien sûr, possible qu'un sous-ensemble du syndrome de Bannayan-Zonana soit réellement allélique au syndrome de Cowden.

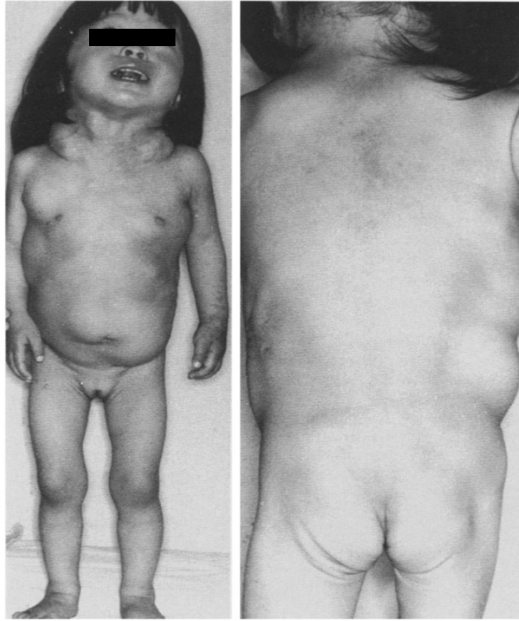


Figure 35 : Patiente âgée de 2 ans présentant une macrocéphalie et des masses sous cutanées multiples (198).



Figure 36 : IRM thoracique montrant des masses lipomateuses et angiomateuses des parties molles thoraciques (199).

C. Le syndrome de Protée :

Pourrait être considéré dans le diagnostic différentiel du SC en raison du thème commun de la surcroissance(200) . Cependant, beaucoup d'autres caractéristiques du syndrome de Proteus, telles que les anomalies squelettiques, l'hémihypertrophie, l'hypertrophie de la peau des pieds et la macrodactylie, sont rarement, voire jamais vues, dans le SC.



Figure 37 : Patient (SP) présentant une déformation thoracique et du genou gauche sévère.(201)

D. Le Proteus Like Syndrome :

Egalement appelé Syndrome de Cohen-Hayden.

Ne correspond pas tout à fait à la définition de PS, mais se caractérise par une macrocéphalie, des lipomes et des proliférations tissulaires multiples.

E. La neurofibromatose de type I :

Aussi appelée maladie de Recklinghausen est une maladie héréditaire autosomique dominante avec de nombreuses caractéristiques.

Devant cette entité, le diagnostic différentiel avec la maladie de Cowden est facile (202): Les lésions cutanées ainsi que viscérales sont caractéristiques de cette phacomatose.

Les taches "café au lait" et les mollusca pendula sont des éléments retrouvés dans le syndrome des hamartomes multiples, mais les fibromes et les molluscums sont caractéristiques de la neurofibromatose. Les manifestations viscérales et neurologiques sont liées à des neurofibromes disséminés que l'on ne retrouve pas dans la maladie de Cowden (202).

Le névrome plexiforme est fortement suggestif de la NF 1.

Le gène de prédisposition pour ce syndrome a été isolé (203, 204).

En raison de la grande taille du gène, l'analyse de la mutation n'est toujours pas pratique(205) .



Figure 38 : Taches café au lait et neurofibromes sous-cutanés du dos (206).



Figure 39 : Tache café au lait de grand taille avec multiples molluscum pendulum (207).

F. Le syndrome de Naevus basocellulaire :

Également appelé Syndrome de Gorlin est une affection autosomique dominante caractérisée par la présence de nombreux carcinomes basocellulaires (CBC), de kératokystes odontogéniques des mâchoires, d'une hyperkératose palmo-plantaire, des anomalies du squelette, des calcifications ectopiques intracrâniennes et une dysmorphie faciale

En outre, les individus atteints peuvent développer d'autres tumeurs et cancers, tels que des fibromes, des polypes gastriques hamartomateux et des médulloblastomes.

Cependant, les manifestations dermatologiques et les caractéristiques du développement du syndrome de Cowden et du syndrome de Naevus basocellulaire sont très différentes.

Par exemple, le faciès caractéristique de ce dernier (macrocéphalie, fente palato-labiale et anomalies oculaires sévères) n'est jamais vu dans le SC.

Le syndrome est dû à des mutations du gène *PTCH1* localisées sur le locus 9q22-31 et est transmis sur un mode autosomique dominant.(208).



Figure 40 : Dysmorphie faciale et nombreux naevi disséminés sur le visage et le reste du corps .(209)

G. La dyskératose folliculaire de Darier ou Maladie de Darier :

Comme la maladie Cowden, elle a une origine héréditaire.

Le gène en cause se nomme ATP2A et il est localisé sur le bras long du chromosome 12 dans la région 12q23-q24.1. (210, 211)

Elle associe des papules kératosiques et des lésions verrucoïdes (verrues planes) simulant parfois le SC.(11)

Ces papules siègent sur le visage, le crâne, le cou et le tronc, elles sont brunes voire "crasseuses" parfois lichénoïdes, détachées à la curette elles laissent derrière elles des dépressions infundibuliformes, ce qui les différencie des papules kératosiques du Cowden, d'autant plus que ces dernières ne siègent jamais sur le cuir chevelu (155) alors que celles de la maladie de Darier prennent un aspect séborrhéique, parfois macéré(212) .

Les verrues planes de la maladie de Darier n'ont pas de caractéristiques particulières, et peuvent faire évoquer, prises isolément, celles observées non seulement dans le Cowden, mais aussi dans d'autres affections (Lutz- Lewandowsky par exemple).

L'histologie peut trancher en cas de confusion clinique quand elle retrouve la viciation de la maturation cornée des cellules épidermiques (dyskératose), étant observée dans la maladie de Darier et non dans le syndrome des hamartomes multiples. (155)



Figure 41 : Multiples papules kératosiques et verruqueuses confluentes.(213)

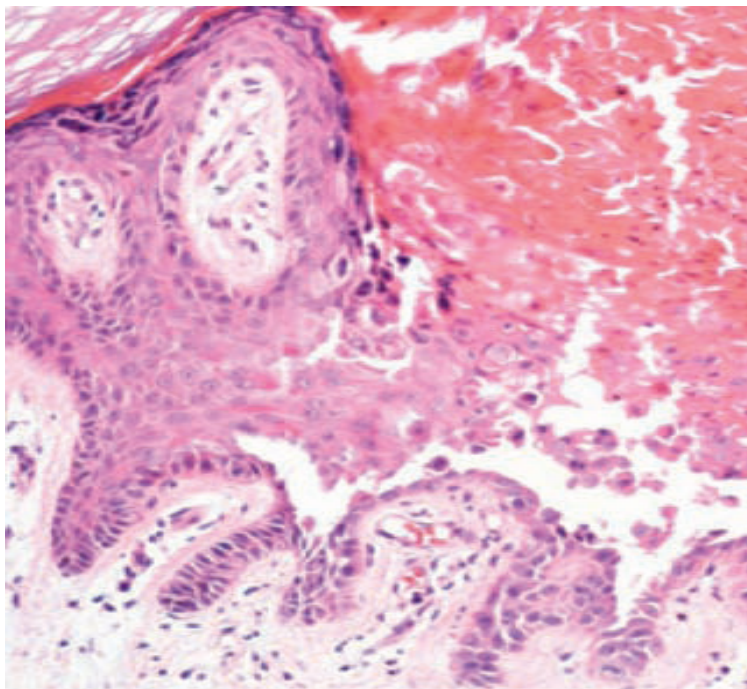


Figure 42 : Histologie - fente intraépithéliale, kératinocytes dyskératosiques et acantholytiques ($\times 400$). (213)

H. La sclérose tubéreuse de Bourneville :

Encore appelée Epiloia fait partie des phacomatoses.

Le diagnostic différentiel de la maladie de Cowden se pose essentiellement avec la STB (151)

L'isolement de la maladie de Cowden a permis redresser à posteriori certaines erreurs diagnostiques, certains cas de STB seraient en fait d'authentiques Cowden (11).

L'Epiloia associe des adénomes sébacés de la face, des mollusca pendula, des taches pigmentaires, des plaques de peau chagrinées, des tumeurs de Koenen et des atteintes viscérales.

Les adénomes sébacés (de Pringle) ont la même topographie élective centofaciale que les lésions papuleuses observées dans le Cowden, cependant l'histologie révèle la nature parfois sébacée des premières et identifie les secondes comme des tricholemmomes.

Les tumeurs de Koenen sont des excroissances de formations fibreuses sous-unguéales faites d'hyperplasie collagène peu cellulaire, mais richement vascularisée, absolument pathognomoniques de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Les mollusca pendula, les taches pigmentaires (hypo ou hyper), les lésions viscérales et les manifestations neurologiques sont retrouvées mais à des fréquences différentes dans les deux affections (moindre dans le Cowden).

Les crises convulsives, les lésions oculaires, osseuses, cardiaques, pulmonaires sont fréquentes au cours de l'épiloia et rares au cours du syndrome des hamartomes multiples.(155)



Figure 43 : Angiofibromes faciaux, forme minime.(214)



Figure 44 : Fibrome périunguéal.(214)

I. La Hyalinose cutanéomugueuse d'Urbach-Weithe. (155) :

Egalement appelée la lipido-proteinose d'Urbach-Weithe.

C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. Les lésions papuleuses des paupières et des orifices nasaux peuvent évoquer la maladie de Cowden.

L'enrouement caractéristique a été aussi rapporté au cours de la maladie de Cowden par infiltration papillomateuse du larynx et des cordes vocales.

L'image histologique de la maladie d'Urbach-Weithe est néanmoins très différente de celle de la maladie de Cowden.

Les coupes histologiques de la peau et des muqueuses montrent un surdosage glycoprotéique PAS positif que l'on ne retrouve pas dans le syndrome des hamartomes multiples.

J. Le syndrome de Peutz-Touraine-Jeghers (155) :

Comme la maladie de Cowden, c'est une affection héréditaire à transmission autosomique dominante.

Il associe une polypose intestinale prédominante sur le grêle à une lentiginose périorificielle. Ces polypes sont de types hamartomateux et ne dégèrent qu'exceptionnellement.

Ceci permet de rapprocher ce syndrome de la maladie de Cowden.

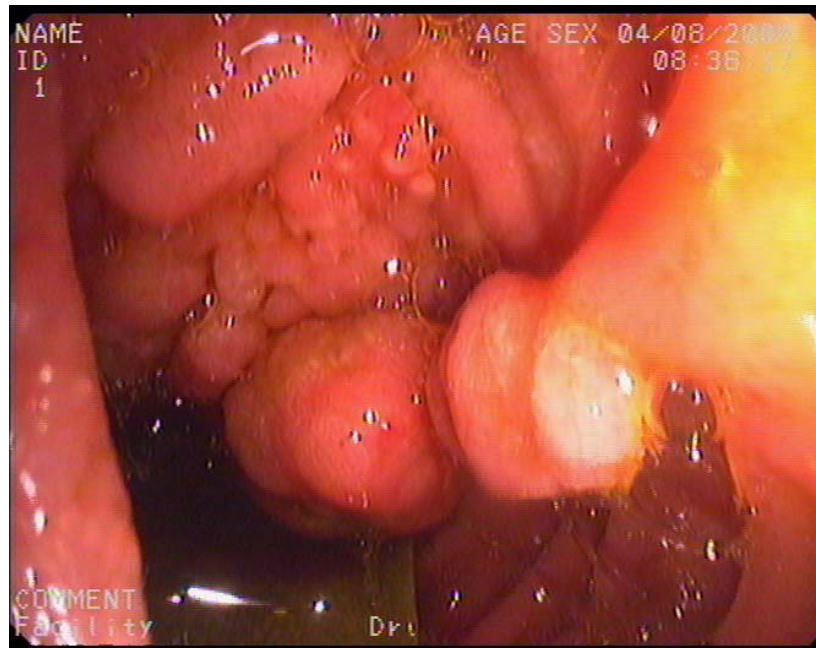


Figure 45 : L'entéroscopie montre plusieurs polypes papillaires au niveau du côlon sigmoïde.(215)

K. Syndrome de Cronkhite Canada (155) :

Son diagnostic différentiel avec la maladie de Cowden est aisé et possible dès l'inspection. En fait, il s'agit d'une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante qui associe une pigmentation cutanée, une alopecie et une atrophie unguéale. L'évolution est émaillée de complications graves dont la cause est une polypose gastro-intestinale généralisée responsable d'une diarrhée, un syndrome de malabsorption qui peuvent conduire à un état cachectique.



**Figure 46 : Anonychie de l'ensemble des doigts et des orteils.
Hyperpigmentation péri-unguéale et de la face dorsale de des orteils.(216)**



**Figure 47 : Polypose étagée et pigmentation
de la muqueuse digestive en endoscopie.(216)**

L. Le syndrome de Gardner et Richards (217) :

C'est une affection rare, qui peut être confondue avec la maladie de Cowden. Elle associe des tumeurs cutanées bénignes faites de kystes épidermiques ou sébacés, de lipomes ou de fibromes, des ostéomes des os longs et maxillaires, et une polypose recto colique qui dégénère souvent contrairement à celle présente dans le syndrome de Cowden qui ne dégénère pas du fait de sa nature histologique.


M. Autres affections (218) :

Plus rarement, peuvent être discutés:

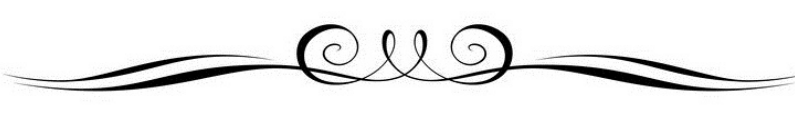
- une naevomatose basocellulaire,
- des verrues vulgaires.
- Une épidermodysplasie verruciforme
- une acrokératose verruciforme de Hopf,
- des trichoépithéliomes multiples.
- une kératose folliculaire inversée.

Et devant des lésions muqueuses isolées le clinicien peut évoquer une papillomatose orale, une hyperplasie gingivale quelqu'en soit le type

- Hyperplasie essentielle congénitale,
- Hyperplasie gingivale gravidique,
- Hyperplasie iatrogène (hydantoïne, cyclosporine, nifépidine).



PRISE EN CHARGE



La prise en charge du SC est résumée au Tableau .(193). La clé de la prise en charge du risque de cancer dans la SC est l'identification précoce et le diagnostic des patients atteints du SC. Les cliniciens doivent être informés et vigilants pour les signes de la maladie. L'obtention d'une histoire familiale précise de trois générations est importante, y compris les antécédents familiaux maternels et paternels de cancer, car le SC est héritée d'une manière autosomique dominante et peut se produire par transmission masculine et féminine. Les recommandations pour les tests génétiques et le dépistage dans le SC sont résumés dans la Figure 48.(193)

Il n'y a pas de traitement curatif pour le syndrome de Cowden. La prise en charge des patients atteints du syndrome comprend le traitement de manifestations cliniques, la prévention des manifestations primaires et surtout la surveillance pour le dépistage précoce d'une transformation maligne.

I. TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS CLINIQUES :

1. Les lésions cutanéomuqueuses :

Leur ablation par agents topiques, curetage, laser ou chirurgie peut être effectuée s'il existe une plainte, notamment esthétique. Il faut noter que l'exérèse chirurgicale donne parfois naissance à une cicatrice hypertrophique (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**), voire à une chéloïde ; de plus, les récurrences sont souvent précoces.

Les manifestations cutanéomuqueuses bénignes du SC ne mettent pas la vie en danger, mais elles devraient être observées pour des complications telles que l'irritation et la défiguration physique. Si symptomatiques, peuvent être traitées physiquement par ablation au laser CO₂, par excision chirurgicale, ou chimiquement avec du 5-fluorouracile topique. Les autres traitements comprennent les rétinoïdes, l'électrochirurgie, la cryochirurgie, la dermabrasion, l'interféron 2 alpha et la chimiothérapie à la bléomycine.(219)

Les traitements des papules faciales avec le fluorouracile topique, les rétinoïdes oraux, l'électrochirurgie, la cryochirurgie, la dermabrasion et l'abrasion au laser sont souvent insatisfaisants et d'un bénéfice temporaire (90, 219-221).

En effet, l'efficacité de l'étrétinate a été démontrée dans plusieurs observations (222).

La vitamine A a un rôle régulateur dans la croissance et la différenciation des épithéliums et un effet kératolytique sur les lésions hyperkératosiques.

Takenoshita et coll. ont rapporté que la chirurgie pour les lésions gingivales chez leurs patients n'était pas associée à une récurrence après une période de suivi de 2 ans (223). Cependant, d'autres chercheurs ont rapporté une récurrence de lésions gingivales après une intervention chirurgicale (139). Le traitement des lésions buccales peut inclure la chimiothérapie à la bléomycine, l'interféron alpha 2a, la radiothérapie (iridium 192) ou le laser CO2 (224).

2. Les polypes intestinaux :

Leur exérèse est indiquée lorsqu'ils deviennent symptomatiques ou qu'ils présentent des signes de transformation maligne.

3. Les lésions mammaires :

Comme il a été mentionné précédemment, le dépistage du cancer du sein chez les femmes atteintes du SC présente une complexité supplémentaire en raison de la présence concomitante de changements fibrokystiques et / ou de fibroadénomes.

Le cancer du sein est aussi la malignité la plus fréquente observée dans la SC.

Les options pour les femmes qui ont été diagnostiquées avec le SC et sont donc à haut risque de développer un cancer du sein comprennent la surveillance, la chimio-prévention et la chirurgie prophylactique.

En raison de ces difficultés dans le dépistage, la mastectomie thérapeutique peut être une option privilégiée pour certaines patientes atteintes d'un cancer du sein incident.

Une mastectomie prophylactique peut être préconisée chez les femmes dont le tissu mammaire est très dense ou chez celles qui ont subi plusieurs biopsies en raison d'une suspicion à l'échographie (225) .

La mastectomie prophylactique pour le sein controlatéral devrait également être considérée comme une option pour le patient.

La mastectomie bilatérale prophylactique réduit le risque de cancer du sein de 90% chez les patientes présentant un risque élevé en raison de leurs antécédents familiaux en raison des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 et constitue donc une option de prise en charge possible pour les patientes atteintes du SC. (226)

Une prise en compte adéquate des conséquences physiques et psychosociales doit être assurée par une consultation pré-chirurgicale.

Le rôle des agents chimiopréventifs tels que le tamoxifène ou le raloxifène du cancer du sein dans le SC est moins établi.

Bien que le tamoxifène utilisé dans le traitement adjuvant réduise l'incidence du cancer du sein controlatéral, il augmente le risque du cancer de l'endomètre et son rôle dans le SC est donc limité.

Le traitement avec des agents chimiopréventifs devrait impliquer une discussion approfondie sur les limites de l'information actuelle et le risque augmenté du cancer de l'endomètre avec l'utilisation de tamoxifène.

Ce point est particulièrement préoccupant pour la population portant le SC car ils sont déjà à un risque accru de cancer de l'endomètre.(227)

4. Les lésions thyroïdiennes :

Les lésions thyroïdiennes sont généralement des tumeurs folliculaires bénignes, mais leurs progressions se font toujours vers un carcinome folliculaire.

En raison du risque de récurrences et des complications lors des résections thyroïdiennes répétées chez les patients atteints du SC, le cancer de la thyroïde doit être traité par thyroïdectomie totale (141).

En parallèle, les patients atteints d'un cancer de plus de 1 cm devraient subir un curage ipsilatéral ou bilatéral des ganglions cervicaux.

Par ailleurs, les patients avec de forts antécédents familiaux de cancer de la thyroïde présentant des manifestations thyroïdiennes bénignes, tels que les adénomes thyroïdiens, doivent être également traités par thyroïdectomie totale étant donné la possibilité de résultats faussement négatifs à l'aspiration à l'aiguille fine et le risque élevé de développer une tumeur maligne par la suite.(228)

Pour la thérapie par iode radioactif, elle devrait être utilisée en postopératoire chez tous les patients atteints d'un cancer non médullaire et héréditaire de la thyroïde et dans les cancers de plus d'un centimètre (229).

5. Les lipomes et fibromes :

L'ablation chirurgicale est préconisée lorsque les lésions deviennent invalidantes ou responsables d'un préjudice esthétique. Comme pour le traitement des lésions cutanées, il existe un risque de cicatrice hypertrophique ou de chéloïde.

6. Les atteintes vasculaires :

Suivant le type de malformations et leurs localisations, ces lésions peuvent être excisées chirurgicalement si le rapport bénéfice-risque apparaît favorable.

7. Les lésions pulmonaires :

Chez la plupart des patients, la technique chirurgicale qui consiste à exciser les mésoenchymomes pulmonaires semble être suffisante pour prévenir les récurrences. Dans des situations particulières, telles que les patients se présentent à un jeune âge ou chez ceux qui ont déjà présenté une récurrence, une exérèse limitée avec respect du poumon normal est préférable(189).

II. LES NOUVELLES THERAPEUTIQUES :

Il n'existe actuellement pas de thérapeutiques spécifiques validées dans le SC et les syndromes hamartomateux liés au PTEN. La surveillance clinique et le traitement des manifestations néoplasiques au cas par cas restent donc la règle. Cependant de par les mécanismes physiopathologiques impliqués (activation de la voie PI3K/Akt/mTOR), les traitements ciblés inhibant cette voie paraissent intéressants.

Si des traitements inhibant PDK1 (UCN-01) et Akt (perfosine) sont encore à l'étude, les inhibiteurs de mTOR semblent plus prometteurs et sont déjà utilisés en pratique clinique oncologique.

Ainsi, la rapamycine est utilisée en transplantation rénale en combinaison avec la cyclosporine comme traitement anti-rejet, et son action anti-proliférative (in vitro et in vivo) est connue de longue date. Des dérivés de la rapamycine, le temsirolimus/CCI-779 et l'everolimus/RAD001, ont donc été développés dans cette perspective (230).

Ces deux molécules sont des inhibiteurs sélectifs de mTOR, qui en se liant à une protéine intracellulaire (FKBP-12), forment un complexe qui se lie à son tour à la protéine mTOR. Une fois mTOR «piégée» dans ce complexe, elle perd sa capacité de phosphorylation, et ne peut donc plus contrôler l'activité des facteurs de traduction (4E-BP 1 et S6K) régulant la division cellulaire. L'inhibition de l'activité de mTOR se traduit donc par l'arrêt de la croissance des cellules tumorales traitées au stade G1, par interruption sélective de la traduction des protéines régulatrices du cycle cellulaire (cyclines de type D, c-myc et ornithine décarboxylase) (230).

Outre le cycle cellulaire, la protéine mTOR peut également réguler la traduction de facteurs inductibles par l'hypoxie HIF-1 et HIF-2 alpha, permettant l'adaptation des tumeurs aux microenvironnements hypoxiques et la production de VEGF responsable de la néoangiogenèse.

L'action antitumorale des inhibiteurs de mTOR peut donc également résulter, du moins en partie, de leur capacité à abaisser fortement les concentrations en HIF et VEGF au sein de la tumeur ou dans le microenvironnement de celle-ci, compromettant ainsi la néoangiogenèse.

Plus récemment, Squarize et coll. (2008) ont étudié de nouvelles options thérapeutiques potentielles pour le SC dans un modèle animal. Ils ont découvert que la délétion épithéliale spécifique du PTEN chez la souris provoque de multiples lésions hyperprolifératives et tumorales qui ressemblent au SC. Il a été démontré que l'inhibition de la mTOR avec la rapamycine, favorise la régression rapide des lésions cutané-muqueuses avancées. En outre, lorsqu'elle est administrée avant la manifestation de la maladie, la rapamycine peut stopper le développement des lésions, prolongeant ainsi la survie dans le modèle animal. Ces résultats suggèrent que l'inhibition de mTOR avec la rapamycine peut représenter une option thérapeutique appropriée pour la chimioprévention et le traitement des patients atteints du SC et d'autres syndromes tumoraux avec une fonction PTEN défectueuse(230). Scheper et coll. (2006) ont décrit des techniques immunohistochimiques dirigées contre PTEN et l'AKT phosphorylée pour le diagnostic du SC et suggèrent que ces tests dans les lésions buccales biopsiées peuvent servir de nouveau critère pour le diagnostic du SC (192).

Par ailleurs, les inhibiteurs du mTOR dans le SC peuvent être d'une utilité limitée, car le mTOR se situe en aval de l'activité du lipide phosphatase du PTEN et n'a aucune interaction apparente en aval de sa protéine phosphatase. En tant que tels, les inhibiteurs de mTOR laisseraient des voies telles que la voie de la protéine kinase activée par un mitogène (MAPK) non contrôlé, une conséquence potentiellement dangereuse. (231-233) .

Le temsirolimus (Torisel®) est actuellement indiqué dans le traitement des carcinomes rénaux.

Parallèlement, il a été démontré que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) régulent négativement la p-AKT dans les glioblastomes portant la mutation PTEN, permettant l'apoptose et la diminution de la croissance cellulaire. En outre, les AINS pourraient neutraliser la régulation positive de la COX-2 qui peut se produire d'une manière régulée par p-AKT dans les cellules PTEN mutées qui entraîne la survie, la croissance et l'angiogenèse des cellules(192).Le travail sur les AINS et leur effet sur PTEN et p-AKT sont en cours.

Si l'on peut espérer que, par le développement des thérapeutiques inhibant la voie PI3K/Akt, les patients atteints du SC ou du PHTS bénéficient dans les années à venir de traitements ciblés efficaces, l'ensemble de la communauté oncologique pourrait également en tirer profit.

En effet, la perte d'hétérozygotie (LOH) de PTEN est retrouvée dans de nombreuses tumeurs sporadiques, et l'activation de la voie PI3K/Akt/mTOR, qui peut survenir indépendamment de la perte de PTEN, est observée dans près d'un cancer humain sur deux en faisant l'altération moléculaire la plus fréquente en oncologie.

III. SURVEILLANCE

La surveillance du syndrome de Cowden est résumée dans le Tableau

Tableau .(193)

La clé de la prise en charge du risque du cancer dans la SC est l'identification précoce et le diagnostic des patients atteints de la maladie. Les cliniciens doivent être éduqués et vigilants pour les signes du SC.

L'obtention d'une histoire familiale précise de trois générations est importante, y compris les antécédents familiaux maternels et paternels de cancer, vu que le SC est héritée d'une manière autosomique dominante et peut se produire par transmission masculine et féminine.(228)

Les recommandations pour les tests génétiques et le dépistage dans SC sont résumées dans la **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** (193)

Comme mentionné précédemment, le cancer du sein est la malignité la plus fréquente observée dans le SC.

Les recommandations de surveillance consistent en un examen clinique mammaire semi-annuel à partir de 25 ans, avec mammographie annuelle et IRM mammaire débutant à 30-35 ans ou 5-10 ans avant le diagnostic et un auto-examen régulier à partir de 18 ans. (225, 228).

L'examen clinique de la glande thyroïde, ainsi que l'échographie thyroïdienne avec aspiration à l'aiguille fine ou biopsie pour les lésions suspectes est recommandé chaque année à partir de 18,8 ans. D'après les résultats d'une étude, Scheper et coll. (2006) ont suggéré que le dépistage devrait inclure des tests sanguins de base, y compris les tests de la fonction thyroïdienne, l'hémogramme, les tests de la fonction hépatique et rénale, ainsi que des analyses d'urine et une radiographie thoracique.(192)

L'examen gastro-intestinal est basé sur les symptômes puisque la plupart des polypes trouvés dans ce syndrome sont non-adénomateux et possèdent peu de potentiel malin. Bien qu'il soit clair que la papillomatose et les polypes ne sont pas néoplasiques, il est important de reconnaître que ces lésions peuvent être un marqueur de malignité interne existant ou potentiel.

Le dépistage du mélanome devrait également être pris en compte. Des visites annuelles chez un dermatologue avec des examens histologiques de la peau permettent le dépistage précoce.

Actuellement, il est recommandé que les personnes atteintes du SC subissent une coloscopie tous les 10 ans à partir de 50 ans comme dans la population générale.

Pour le dépistage du cancer de l'endomètre, il est recommandé de participer à un essai clinique afin de déterminer l'efficacité des modalités de dépistage(193).

Les céphalées d'apparition récente doivent être évaluées à l'aide de tests d'imagerie par résonance magnétique afin d'exclure la LDD.

Femmes :

- Éducation et enseignement de l'auto-examen des seins, avec un auto-examen mensuel régulier à partir de 18 ans.
- Examen clinique bi-annuel des seins à partir de 25 ans ou 5-10 ans avant le premier cancer du sein connu dans la famille.
- Mammographie annuelle et dépistage à l'IRM mammaire à partir de l'âge de 30 à 35 ans ou 5 ans avant le premier cancer du sein connu dans la famille.
- Pour le dépistage du cancer de l'endomètre, la participation à un essai clinique est recommandée pour déterminer l'efficacité des modalités de dépistage.
- La mastectomie réduisant les risques est une option, mais elle devrait être discutée au cas par cas et les patientes devraient être conseillées sur le degré de protection, l'étendue du risque de cancer et l'option de reconstruction.

Hommes et femmes :

- Examen physique complet avec un examen mammaire et thyroïdien annuel à partir de l'âge de 18 ans ou 5 ans avant le dépistage d'une composante cancéreuse dans la famille.
- Échographie thyroïdienne annuelle à partir de 18 ans.
- Éducation concernant les signes et les symptômes du cancer.
- Envisager un examen dermatologique annuel.

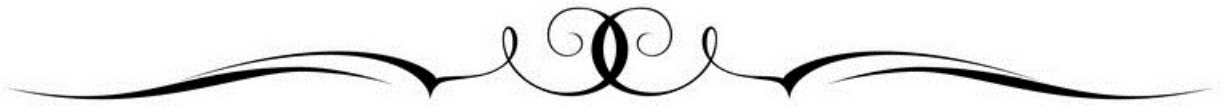
Risque pour les proches

- Conseiller sur le risque d'un cancer héréditaire possible dans la famille et recommander l'orientation vers un généticien pour le conseil génétique et la prise en compte des tests génétiques pour les membres à risque.

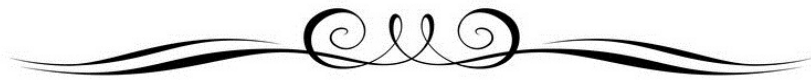
**Tableau IV : Gestion du syndrome de Cowden.
(Adapté aux lignes directrices du NCCN v.1.2009).(68)**

Femmes	<i>fréquence</i>	Hommes & Femmes	<i>fréquence</i>
Auto palpation mammaire	Mensuelle, Dès 18 ans	Examen clinique (sein, thyroïde)	} Annuelle, Dès 18 ans.
Examen sénologique	Bi annuelle, Dès 30-35 ans	Cytologie urinaire Echographie rénale & voies urinaires	
Mammographie & IRM mammaire	Annuelle, Dès 30-35 ans	Echographie Thyroïdienne	
Biopsie endométriale	Annuelle, Dès 30-35 ans à ménopause	Examen dermatologique	
Echographie de l'endomètre	Annuelle, Post ménopause	Education aux signes et symptômes néoplasique	

Tableau V: Différents examens de suivi (68)



CONCLUSION



La maladie rapportée initialement par Lloyd et Denis en 1963 sous le nom de Cowden puis par Weary et coll, en 1972 sous le terme de syndrome des hamartomes multiples est une poly dysembryoplasie intéressant les trois feuillets: endo, méso et ectodermique.

C'est une génodermatose rare à transmission autosomique dominante, à pénétrance variable et à expressivité incomplète, liée dans 80% des cas à une mutation dans le gène PTEN.

En effet, ce syndrome est caractérisé par une atteinte multiviscérale et une diversité des manifestations intéressant presque toutes les spécialités médicales, et touchant les patients dès l'enfance.

À côté des manifestations dermatologiques, véritable marqueur clinique de la maladie et suffisamment caractéristique pour évoquer le diagnostic de cette affection, il est nécessaire qu'une exploration clinique et paraclinique soit envisagée à la recherche de localisation viscérale notamment thyroïdienne, mammaire, digestive et squelettique. Si la plupart de ces atteintes viscérales sont de nature bénigne, il est indispensable de souligner le risque important d'apparition d'une lésion cancéreuse, en particulier mammaire et thyroïdienne.

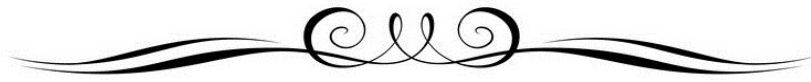
Compte tenu des manifestations cliniques significatives de la maladie, les patients suspects d'avoir le SC devraient subir des évaluations diagnostiques cliniques et génétiques.

Un diagnostic du SC, que ce soit fait sur une base moléculaire ou clinique, implique un dépistage prudent et régulier du patient en suivant les directives énoncées par le NCCN. Un suivi médical régulier est un atout majeur dans la prévention de la dégénérescence d'une atteinte viscérale (sein, thyroïde).

Enfin, la prise en charge du syndrome est multidisciplinaire vu qu'il n'existe pas de thérapies spécifiques validées dans la maladie de Cowden et les syndromes hamartomateux liés à PTEN. Le traitement des manifestations néoplasiques au cas par cas reste donc la règle.



RESUMES



RESUME :

Titre : Maladie de Cowden : Etiopathogénie et manifestations cliniques.

Auteur : EL MOHAFIDE Ghita.

Mots clés : Cowden – Hamartome – PTEN – Peau – Prise en charge.

La maladie de Cowden ou syndrome des hamartomes multiples est une génodermatose rare chez l'enfant. Le diagnostic est clinique, et repose sur des manifestations cutanéomuqueuses constantes et spécifiques. Les manifestations viscérales sont diverses et inconstantes, elles touchent surtout la thyroïde, le sein, le système génital féminin, le tractus digestif et le squelette. Le risque de dégénérescence de ces atteintes viscérales est très important surtout au niveau thyroïdien et mammaire.

Sur le plan génétique, le caractère familial de la maladie de Cowden a été confirmé initialement en 1972. Très récemment, il a été démontré que le syndrome correspond à une mutation germinale du gène PTEN situé sur le chromosome 10q 22-23.

Le PTEN est un gène suppresseur tumoral, ce qui expliquerait le risque de dégénérescence des atteintes viscérales.

Il n'y a pas de traitement curatif pour le syndrome de Cowden, la prise en charge des patients atteints comprend le traitement de manifestations cliniques, la prévention des manifestations primaires et surtout la surveillance pour le dépistage précoce de toute transformation maligne qui conditionne le pronostic de cette affection.

SUMMARY

Title : Cowden Disease: Etiopathogenesis and Clinical manifestations.

Author : EL MOHAFIDE Ghita.

Keywords : Cowden - Hamartoma - PTEN - Skin - Management .

Cowden's disease or multiple hamartoma syndrome is a rare genodermatosis in childhood. The diagnosis is clinical, and relies on constant and specific mucocutaneous manifestations. The visceral manifestations are various and inconstant, they especially affect the thyroid, the breast, the female genital system, the digestive tract and the skeleton. The risk of degeneration of these visceral disorders is very important especially at the thyroid and mammary levels.

Genetically, the familial character of Cowden's disease was initially confirmed in 1972. Very recently, it has been shown that the syndrome corresponds to a germinal mutation of the PTEN gene located on chromosome 10q 22-23.

PTEN is a tumor suppressor gene, which explains the risk of degeneration of visceral involvement.

There is no curative treatment for Cowden syndrome, the management of patients with the disease includes the treatment of clinical manifestations, the prevention of primary manifestations and especially the surveillance for the early detection of any malignant transformation that determines the prognosis of this affection.

ملخص

العنوان : مرض كاودن: المسببات المرضية والمظاهر السريرية.

المؤلف : المحافظ غيثة.

الكلمات الأساسية : كاودن - هامارتوما - بتين - الجلد - الرعاية.

مرض كاودن أو متلازمة الأورام العابية المتعددة هو جلد وراثي نادر عند الطفل. التشخيص سريري، ويعتمد على مظاهر مخاطية جلدية ثابتة ومحددة. المظاهر الحشوية مختلفة و متقلبة، فإنها تؤثر بشكل رئيسي على الغدة الدرقية، الثدي، الجهاز التناسلي الانثوي، الجهاز الهضمي والهيكل العظمي. خطر انحطاط هذه الاضطرابات الحشوية مهم جدا وخاصة على مستوى الغدة الدرقية والثدي.

وراثيا، تم تأكيد الطابع العائلي لمرض كاودن في البداية في عام 1972. في الآونة الأخيرة، قد تبين أن

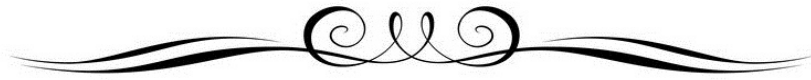
q22-2310 المتلازمة تتوافق مع طفرة جرمومية من الجين بتين تقع على الصبغي

بتين جين كابيت للورم ، مما يفسر خطر انحطاط الاضطرابات الحشوية.

لا يوجد علاج لمتلازمة كاودن، رعاية المرضى تشمل علاج المظاهر السريرية، الوقاية من المظاهر الأولية و خصوصا المراقبة للكشف المبكر عن أي تحول خبيث الذي يحدد التكهن لهذا المرض.



REFERENCES:



1. Lloyd KM, Dennis M. Cowden's disease: a possible new symptom complex with multiple system involvement. *Annals of Internal Medicine*. 1963;58(1):136-42.
2. Blanco V, Keochgerián V. Cowden's syndrome. Case report, with reference to an affected family. *MEDICINA ORAL PATOLOGIA ORAL Y CIRUGIA BUCAL*. 2006;11(1):12.
3. Ball S, Arolker M, Purushotham A. Breast cancer, Cowden disease and PTEN-MATCHS syndrome. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2001;27(6):604-6.
4. Hobert JA, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview. *Genetics in Medicine*. 2009;11(10):687-94.
5. Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN hamartoma tumor syndromes. *European journal of human genetics*. 2008;16(11):1289-300.
6. Nelen M, Padberg G, Peeters E, Lin A, Van den Helm B, Frants R, et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22–23. *Nature genetics*. 1996;13(1):114-6.
7. Nelen MR, Van Staveren WC, Peeters EA, Ben Hassel M, Gorlin RJ, Hamm H, et al. Germline mutations in the PTEN/MMAC1 gene in patients with Cowden disease. *Human molecular genetics*. 1997;6(8):1383-7.
8. Costello M. A case for diagnosis (keratosis follicularis?). *Arch Dermatol Syph*. 1941;44:109-10.
9. Brownstein MH, Wolf M, Bikowski JB. Cowden's disease. A cutaneous marker of breast cancer. *Cancer*. 1978;41(6):2393-8.
10. Orfuss A, editor PROFUSE WARTS OF SKIN AND MUCOUS MEMBRANES. *ARCHIVES OF DERMATOLOGY*; 1966: AMER MEDICAL ASSOC 515 N STATE ST, CHICAGO, IL 60610.
11. Weary PE, Gorlin RJ, Gentry WC, Comer JE, Greer KE. Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease). *Archives of Dermatology*. 1972;106(5):682-90.

12. Brownstein MH, Mehregan AH, Bikowski JB. Trichilemmomas in Cowden's disease. *Jama*. 1977;238(1):26-.
13. Nuss DD, Aeling JL, Clemons DE, Weber WN. Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease). *Archives of dermatology*. 1978;114(5):743-6.
14. Salem OS, Steck WD. Cowden's disease (multiple hamartoma and neoplasia syndrome): a case report and review of the English literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1983;8(5):686-96.
15. Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SI, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science*. 1997;275(5308):1943-7.
16. Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WA, Lin H, Ligon AH, et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nature genetics*. 1997;15(4):356-62.
17. Li D-M, Sun H. TEP1, encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor β . *Cancer research*. 1997;57(11):2124-9.
18. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nature genetics*. 1997;16(1):64-7.
19. Tsou HC, Ping XL, Xie XX, Gruener AC, Zhang H, Nini R, et al. The genetic basis of Cowden's syndrome: three novel mutations in PTEN/MMAC1/TEP1. *Human genetics*. 1998;102(4):467-73.
20. Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *Journal of genetic counseling*. 2009;18(1):13-27.
21. Elston DM, James WD, Rodman OG, Graham GF. Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease) associated with non-Hodgkin's lymphoma. *Archives of dermatology*. 1986;122(5):572-5.

22. LEBBE C, AVRIL M, CHARPENTIER P, ORTH G, DUVILLARD P, ZIMMERMANN P, et al., editors. Maladie de Cowden: présence d'HPV 3 et 5—épithéliomas cutanés. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*; 1986: Masson.
23. Ruschak PJ, Kauh YC, Luscombe HA. Cowden's disease associated with immunodeficiency. *Archives of dermatology*. 1981;117(9):573-5.
24. Gentry W, Reed WB, Siegel JM. Cowden disease. *Birth defects original article series*. 1975;11(4):137-41.
25. Laugier P, Kuffer R, Olmos L, Hunziker N, Rougier M, Fiore-Donno G. Maladie de Cowden: a propos de 8 cas familiaux. *Ann Dermatol Venereol*. 1979;106(5):453-63.
26. Gertzman GBR, Clark M, Gaston G. Multiple hamartoma and neoplasia syndrome (Cowden's syndrome). *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1980;49(4):314-6.
27. Gianadda-Meister E. Maladie de Cowden, syndrome des hamartomes multiples: revue générale à propos d'un cas: *Juris Druck + Verlag*; 1980.
28. Lee J-O, Yang H, Georgescu M-M, Di Cristofano A, Maehama T, Shi Y, et al. Crystal structure of the PTEN tumor suppressor: implications for its phosphoinositide phosphatase activity and membrane association. *Cell*. 1999;99(3):323-34.
29. Ginn-Pease ME, Eng C. Increased nuclear phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 is associated with G0-G1 in MCF-7 cells. *Cancer research*. 2003;63(2):282-6.
30. Liu J-L, Sheng X, Hortobagyi ZK, Mao Z, Gallick GE, Yung WA. Nuclear PTEN-mediated growth suppression is independent of Akt down-regulation. *Molecular and cellular biology*. 2005;25(14):6211-24.
31. Chung J-H, Ginn-Pease ME, Eng C. Phosphatase and Tensin Homologue Deleted on Chromosome 10 (PTEN) Has Nuclear Localization Signal-Like Sequences for Nuclear Import Mediated by Major Vault Protein. *Cancer research*. 2005;65(10):4108-16.

32. Chung J-H, Eng C. Nuclear-cytoplasmic partitioning of phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 (PTEN) differentially regulates the cell cycle and apoptosis. *Cancer research*. 2005;65(18):8096-100.
33. Gil A, Andrés-Pons A, Fernández E, Valiente M, Torres J, Cervera J, et al. Nuclear localization of PTEN by a Ran-dependent mechanism enhances apoptosis: Involvement of an N-terminal nuclear localization domain and multiple nuclear exclusion motifs. *Molecular biology of the cell*. 2006;17(9):4002-13.
34. Denning G, Jean-Joseph B, Prince C, Durden D, Vogt P. A short N-terminal sequence of PTEN controls cytoplasmic localization and is required for suppression of cell growth. *Oncogene*. 2007;26(27):3930-40.
35. Trotman LC, Wang X, Alimonti A, Chen Z, Teruya-Feldstein J, Yang H, et al. Ubiquitination regulates PTEN nuclear import and tumor suppression. *Cell*. 2007;128(1):141-56.
36. Lobo GP, Waite KA, Planchon SM, Romigh T, Houghton JA, Eng C. ATP modulates PTEN subcellular localization in multiple cancer cell lines. *Human molecular genetics*. 2008;17(18):2877-85.
37. Myers MP, Stolarov JP, Eng C, Li J, Wang SI, Wigler MH, et al. P-TEN, the tumor suppressor from human chromosome 10q23, is a dual-specificity phosphatase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(17):9052-7.
38. Maehama T, Dixon JE. The tumor suppressor, PTEN/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(22):13375-8.
39. Maehama T, Dixon JE. PTEN: a tumour suppressor that functions as a phospholipid phosphatase. *Trends in cell biology*. 1999;9(4):125-8.
40. Peyrou M, Bourgoin L, Foti M. PTEN in liver diseases and cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(37):4627.

41. Chung J-H, Ostrowski MC, Romigh T, Minaguchi T, Waite KA, Eng C. The ERK1/2 pathway modulates nuclear PTEN-mediated cell cycle arrest by cyclin D1 transcriptional regulation. *Human molecular genetics*. 2006;15(17):2553-9.
42. Liu F, Wagner S, Campbell RB, Nickerson JA, Schiffer CA, Ross AH. PTEN enters the nucleus by diffusion. *Journal of cellular biochemistry*. 2005;96(2):221-34.
43. Shen WH, Balajee AS, Wang J, Wu H, Eng C, Pandolfi PP, et al. Essential role for nuclear PTEN in maintaining chromosomal integrity. *Cell*. 2007;128(1):157-70.
44. Saal LH, Gruvberger-Saal SK, Persson C, Lövgren K, Jumppanen M, Staaf J, et al. Recurrent gross mutations of the PTEN tumor suppressor gene in breast cancers with deficient DSB repair. *Nature genetics*. 2008;40(1):102-7.
45. Weng L-P, Brown JL, Eng C. PTEN induces apoptosis and cell cycle arrest through phosphoinositol-3-kinase/Akt-dependent and-independent pathways. *Human molecular genetics*. 2001;10(3):237-42.
46. Waite KA, Eng C. Protean PTEN: form and function. *The American Journal of Human Genetics*. 2002;70(4):829-44.
47. Yin Y, Shen W. PTEN: a new guardian of the genome. *Oncogene*. 2008;27(41):5443-53.
48. Davies MA, Lu Y, Sano T, Fang X, Tang P, LaPushin R, et al. Adenoviral transgene expression of MMAC/PTEN in human glioma cells inhibits Akt activation and induces anoikis. *Cancer research*. 1998;58(23):5285-90.
49. Sun H, Lesche R, Li D-M, Liliental J, Zhang H, Gao J, et al. PTEN modulates cell cycle progression and cell survival by regulating phosphatidylinositol 3, 4, 5,-trisphosphate and Akt/protein kinase B signaling pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(11):6199-204.
50. Backman SA, Stambolic V, Suzuki A, Haight J, Elia A, Pretorius J, et al. Deletion of Pten in mouse brain causes seizures, ataxia and defects in soma size resembling Lhermitte-Duclos disease. *Nature genetics*. 2001;29(4):396-403.

51. Tamura M, Gu J, Matsumoto K, Aota S-i, Parsons R, Yamada KM. Inhibition of cell migration, spreading, and focal adhesions by tumor suppressor PTEN. *Science*. 1998;280(5369):1614-7.
52. Liliental J, Moon SY, Lesche R, Mamillapalli R, Li D, Zheng Y, et al. Genetic deletion of the Pten tumor suppressor gene promotes cell motility by activation of Rac1 and Cdc42 GTPases. *Curr Biol*. 2000;10(7):401-4.
53. Li J, Simpson L, Takahashi M, Miliarexis C, Myers MP, Tonks N, et al. The PTEN/MMAC1 tumor suppressor induces cell death that is rescued by the AKT/protein kinase B oncogene. *Cancer research*. 1998;58(24):5667-72.
54. Stambolic V, Suzuki A, De La Pompa JL, Brothers GM, Mirtsos C, Sasaki T, et al. Negative regulation of PKB/Akt-dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN. *Cell*. 1998;95(1):29-39.
55. Simpson L, Parsons R. PTEN: life as a tumor suppressor. *Experimental cell research*. 2001;264(1):29-41.
56. Stambolic V, MacPherson D, Sas D, Lin Y, Snow B, Jang Y, et al. Regulation of PTEN transcription by p53. *Molecular cell*. 2001;8(2):317-25.
57. Tang Y, Eng C. p53 down-regulates phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 protein stability partially through caspase-mediated degradation in cells with proteasome dysfunction. *Cancer research*. 2006;66(12):6139-48.
58. Redfern RE, Daou MC, Li L, Munson M, Gericke A, Ross AH. A mutant form of PTEN linked to autism. *Protein Science*. 2010;19(10):1948-56.
59. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *Journal of medical genetics*. 2000;37(11):828-30.
60. Zhou X-P, Gimm O, Hampel H, Niemann T, Walker MJ, Eng C. Epigenetic PTEN silencing in malignant melanomas without PTEN mutation. *The American journal of pathology*. 2000;157(4):1123-8.

61. Zhou X-P, Hampel H, Thiele H, Gorlin RJ, Hennekam RC, Parisi M, et al. Association of germline mutation in the PTEN tumour suppressor gene and Proteus and Proteus-like syndromes. *The Lancet*. 2001;358(9277):210-1.
62. Smith J, Kirk E, Theodosopoulos G, Marshall G, Walker J, Rogers M, et al. Germline mutation of the tumour suppressor PTEN in Proteus syndrome. *Journal of medical genetics*. 2002;39(12):937-40.
63. Zhou X-P, Waite KA, Pilarski R, Hampel H, Fernandez MJ, Bos C, et al. Germline PTEN promoter mutations and deletions in Cowden/Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome result in aberrant PTEN protein and dysregulation of the phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway. *The American Journal of Human Genetics*. 2003;73(2):404-11.
64. Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, Rocca-Serra P, Dahia PL, Zheng Z, et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. *Human molecular genetics*. 1998;7(3):507-15.
65. Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL, Bennett MJ, Gorlin RJ, Ahmed SF, et al. PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Human molecular genetics*. 1999;8(8):1461-72.
66. Leslie NR, Downes CP. PTEN function: how normal cells control it and tumour cells lose it. *Biochemical Journal*. 2004;382(1):1-11.
67. Meili R, Sasaki AT, Firtel RA. Rho rocks PTEN. *Nature Cell Biology*. 2005;7(4):334-5.
68. Sardinoux M, Raingeard I, Bessis D, Coupier I, Renard E, Bringer J, editors. Cowden syndrome, or multiple hamartomatous tumor syndrome, in clinical endocrinology. *Annales d'endocrinologie*; 2010.
69. Eng C. PTEN: one gene, many syndromes. *Human mutation*. 2003;22(3):183-98.

70. Lachlan KL, Lucassen AM, Bunyan D, Temple IK. Cowden syndrome and Bannayan–Riley–Ruvalcaba syndrome represent one condition with variable expression and age-related penetrance: results of a clinical study of PTEN mutation carriers. *Journal of medical genetics*. 2007;44(9):579-85.
71. Mignogna MD, Muzio LL, Ruocco V, Bucci E. Early diagnosis of multiple hamartoma and neoplasia syndrome (Cowden disease): the role of the dentist. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1995;79(3):295-9.
72. Lee H-R, Moon Y-S, Yeom C-H, Kim K-W, Chun J-Y, Kim H-K, et al. Cowden's disease--a report on the first case in Korea and literature review. *Journal of Korean medical science*. 1997;12(6):570-5.
73. Hachicha M, Kammoun T, Chabchoub I, Bahloul S, Turki H, Drira M, et al. La maladie de Cowden: une nouvelle observation pédiatrique. *Archives de pédiatrie*. 2006;13(5):459-62.
74. Starink TM. Cowden's disease: analysis of fourteen new cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1984;11(6):1127-41.
75. Starink TM, Van Der Veen J, Arwert F, De Waal L, De Lange G, Gille J, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clinical genetics*. 1986;29(3):222-33.
76. Carlson HE, Burns TW, Davenport SL, Luger AM, Spence MA, Sparkes RS, et al. Cowden disease: gene marker studies and measurements of epidermal growth factor. *American journal of human genetics*. 1986;38(6):908.
77. Starink TM, Hausman R. The cutaneous pathology of facial lesions in Cowden's disease. *Journal of cutaneous pathology*. 1984;11(5):331-7.
78. Starink TM, Meijer C, Brownstein M. The cutaneous pathology of Cowden's disease: new findings. *Journal of cutaneous pathology*. 1985;12(2):83-93.

79. Masmoudi A, Chermi ZM, Marrekchi S, Raida BS, Boudaya S, Mseddi M, et al. Cowden syndrome. *Journal of dermatological case reports*. 2011;5(1):8-13.
80. Porter S, Cawson R, Scully C, Eveson J. Multiple hamartoma syndrome presenting with oral lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1996;82(3):295-301.
81. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, Fisher JL, Prior TW. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan–Riley–Ruvalcaba syndrome clinical features. *Journal of medical genetics*. 2011:jmg. 2011.088807.
82. Tan M-H, Mester J, Peterson C, Yang Y, Chen J-L, Rybicki LA, et al. A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *The American Journal of Human Genetics*. 2011;88(1):42-56.
83. Heald B, Mester J, Rybicki L, Orloff MS, Burke CA, Eng C. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1927-33.
84. BROWNSTEIN MH, MEHREGAN AH, BIKOWSKI JB, LUPULESCU A, PATTERSON JC. The dermatopathology of Cowden's syndrome. *British Journal of Dermatology*. 1979;100(6):667-73.
85. Fagnoli MC, Orlow SJ, Semel-Concepcion J, Bolognia JL. Clinicopathologic findings in the Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Archives of dermatology*. 1996;132(10):1214-8.
86. Perriard J, Saurat J-H, Harms M. An overlap of Cowden's disease and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome in the same family. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;42(2):348-50.
87. Chippagiri P, Banavar Ravi S, Patwa N. Multiple hamartoma syndrome with characteristic oral and cutaneous manifestations. *Case reports in dentistry*. 2013;2013.

88. Prakash SR, Suma G, Goel S. Cowden syndrome. *Indian Journal of Dental Research*. 2010;21(3):439.
89. Zahaf A, Turki H, Mkaouar M, BOUASSIDA S, BEN AYED L. La maladie de Cowden: le premier cas tunisien. *Les Nouvelles dermatologiques*. 1990;9(1):10-2.
90. Monnier G, Mauduit G, Thivolet J, editors. Cowden's disease. *Annales de dermatologie et de venerologie*; 1984.
91. Ferran M, Bussaglia E, Lazaro C, Matias-Guiu X, Pujol R. Acral papular neuromatosis: an early manifestation of Cowden syndrome. *British Journal of Dermatology*. 2008;158(1):174-6.
92. Perez-Nunez A, Lagares A, Benitez J, Urioste M, Lobato R, Ricoy J, et al. Lhermitte-Duclos disease and Cowden disease: clinical and genetic study in five patients with Lhermitte-Duclos disease and literature review. *Acta neurochirurgica*. 2004;146(7):679-90.
93. Schaffer JV, Kamino H, Witkiewicz A, McNiff JM, Orlow SJ. Mucocutaneous neuromas: an underrecognized manifestation of PTEN hamartoma-tumor syndrome. *Archives of dermatology*. 2006;142(5):625-32.
94. Ennibi O, Guedira M, Amrani N. Le syndrome de Cowden. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale*. 2013;114(2):90-3.
95. Hanssen A, Fryns J-P. Cowden syndrome. *Journal of medical genetics*. 1995;32(2):117-9.
96. Oh JG, Yoon CH, Lee CW. Case of Cowden syndrome associated with eccrine angiomatous hamartoma. *The Journal of dermatology*. 2007;34(2):135-7.
97. Turnbull M, Humeniuk V, Stein B, Suthers G. Arteriovenous malformations in Cowden syndrome. *Journal of medical genetics*. 2005;42(8):e50-e.
98. Jarrett R, Walker L, Soilleux E, Bowling J. Dermoscopy of Cowden syndrome. *Archives of dermatology*. 2009;145(4):508-9.

99. Larumbe A, Iglesias M, Illarramendi J, Córdoba A, Gállego M. Acral keratoses and inverted follicular keratosis presenting as Cowden disease. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2007;98(6):425-9.
100. Hauser S. Syndrome de Cowden: présentation de 7 cas: University of Geneva; 2011.
101. Barnhill RL, Albert LS, Shama SK, Goldenhersh MA, Rhodes AR, Sober AJ. Genital lentiginosis: a clinical and histopathologic study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1990;22(3):453-60.
102. Bannayan G. Lipomatosis, angiomatosis, and macrocephalia. A previously undescribed congenital syndrome. *Archives of pathology*. 1971;92(1):1.
103. Rustad CF, Bjørnslett M, Heimdal KR, Mæhle L, Apold J, Møller P. Germline PTEN mutations are rare and highly penetrant. *Hereditary cancer in clinical practice*. 2006;4(4):177.
104. Haibach H, Burns T, Carlson H, Burman K, Deftos L. Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease) associated with renal cell carcinoma and primary neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). *American journal of clinical pathology*. 1992;97(5):705-12.
105. van der Velden JJ, Vreeburg M, Smeets EE, Schrandt-Stumpel CT, van Steensel MA. Skin abnormalities in individuals with macrocephaly: Cowden disease from a dermatologist's point of view. *International journal of dermatology*. 2008;47 Suppl 1:45-8.
106. Bancroft LW, Kransdorf MJ, Peterson JJ, O'Connor MI. Benign fatty tumors: classification, clinical course, imaging appearance, and treatment. *Skeletal radiology*. 2006;35(10):719-33.
107. Al-Daraji WI, Ramsay H, Ali RB. Storiform collagenoma as a clue for Cowden disease or PTEN hamartoma tumour syndrome. *Journal of clinical pathology*. 2007;60(7):840-2.

108. Rapini RP, Golitz LE. Sclerotic fibromas of the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989;20(2):266-71.
109. Trufant JW, Greene L, Cook DL, McKinnon W, Greenblatt M, Bosenberg MW. Colonic ganglioneuromatous polyposis and metastatic adenocarcinoma in the setting of Cowden syndrome: a case report and literature review. *Human pathology*. 2012;43(4):601-4.
110. Greene SL, Thomas 3rd J, Doyle JA. Cowden's disease with associated malignant melanoma. *International journal of dermatology*. 1984;23(7):466-7.
111. Longy M, Lacombe D, editors. Cowden disease. Report of a family and review. *Annales de genetique*; 1996.
112. Reifenberger J, Rauch L, Beckmann M, Megahed M, Ruzicka T, Reifenberger G. Cowden's disease: clinical and molecular genetic findings in a patient with a novel PTEN germline mutation. *British Journal of Dermatology*. 2003;148(5):1040-6.
113. Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, Barouk-Simonet E, David A, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *Journal of medical genetics*. 2013;jmedgenet-2012-101339.
114. Tan M-H, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(2):400-7.
115. Lindsay C, Boardman L, Farrell M. Testicular hamartomas in Cowden disease. *Journal of clinical ultrasound*. 2003;31(9):481-3.
116. Woodhouse JB, Delahunt B, English SF, Fraser HH, Ferguson MM. Testicular lipomatosis in Cowden's syndrome. *Modern pathology*. 2005;18(9):1151-6.
117. Woodhouse J, Ferguson M. Multiple hyperechoic testicular lesions are a common finding on ultrasound in Cowden disease and represent lipomatosis of the testis. *The British journal of radiology*. 2006;79(946):801-3.

118. Walker RN, Murphy TJ, Wilkerson ML. Testicular Hamartomas in a Patient With Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2008;27(8):1245-8.
119. Rasalkar DD, Paunipagar BK. Testicular hamartomas and epididymal tumor in a cowden disease: a case report. *Case reports in medicine.* 2010;2010.
120. Ocaña SJ. Cowden's syndrome. *Actas dermo-sifiliograficas.* 1974;65(1-2):117.
121. Kuffer R, Rougier M, Laugier P, Fiore-Donno G. Maladie de Cowden. Observation de deux familles suisses. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1979;80:246-56.
122. De Dulanto F, Armijo-Moreno M, Naranjo-Sintes R, Camacho-Martinez F. Síndrome de Cowden. *Actas Dermosifiliogr.* 1977;68:17-26.
123. Frasson M, Calixto N, Cronemberger S, Pessoa de Aguiar RAL, Leão LL, Burle de Aguiar MJ. Oculodentodigital dysplasia: study of ophthalmological and clinical manifestations in three boys with probably autosomal recessive inheritance. *Ophthalmic genetics.* 2004;25(3):227-36.
124. Farooq A, Walker L, Bowling J, Audisio R. Cowden syndrome. *Cancer treatment reviews.* 2010;36(8):577-83.
125. Tan W-H, Baris HN, Burrows PE, Robson CD, Alomari AI, Mulliken JB, et al. The spectrum of vascular anomalies in patients with PTEN mutations: implications for diagnosis and management. *Journal of medical genetics.* 2007.
126. Mester JL, Tilot AK, Rybicki LA, Frazier TW, Eng C. Analysis of prevalence and degree of macrocephaly in patients with germline PTEN mutations and of brain weight in Pten knock-in murine model. *European Journal of Human Genetics.* 2011;19(7):763-8.
127. Kay PS, Soetikno RM, Mindelzun R, Young HS. Diffuse esophageal glycogenic acanthosis: an endoscopic marker of Cowden's disease. *American Journal of Gastroenterology.* 1997;92(6).

128. Taylor AJ, Dodds WJ, Stewart ET. Alimentary tract lesions in Cowden's disease. *The British journal of radiology*. 1989;62(742):890-2.
129. Petritsch W, Pristautz H, Schreiber F, Stauber R, Kullnig P, Höfler H, et al. Cowden syndrome. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 1990;28(7):358-62.
130. Stanich PP, Owens VL, Sweetser S, Khambatta S, Smyrk TC, Richardson RL, et al., editors. Colonic polyposis and neoplasia in Cowden syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*; 2011: Elsevier.
131. Levi Z, Baris HN, Kedar I, Niv Y, Geller A, Gal E, et al. Upper and Lower Gastrointestinal Findings in PTEN Mutation–Positive Cowden Syndrome Patients Participating in an Active Surveillance Program. *Clinical and translational gastroenterology*. 2011;2(11):e5.
132. Schreibman IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(2):476-90.
133. McGarrity TJ, Baker MJW, Ruggiero FM, Thiboutot DM, Hampel H, Zhou X-P, et al. GI polyposis and glycogenic acanthosis of the esophagus associated with PTEN mutation positive Cowden syndrome in the absence of cutaneous manifestations. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(6):1429-34.
134. Seol JE, Park IH, Lee W, Kim H, Seo JK, Oh SH. Cowden syndrome with a novel germline PTEN mutation and an unusual clinical course. *Annals of dermatology*. 2015;27(3):306-9.
135. Mcheik J, Vabres P, Bonneau D, Longy M, Levard G, editors. *Maladie de Cowden chez un adolescent*. *Annales de chirurgie*; 2002: Elsevier.
136. McGarrity TJ, Baker MJW, Ruggiero FM, Thiboutot DM, Hampel H, Zhou X-P, et al. GI polyposis and glycogenic acanthosis of the esophagus associated with PTEN mutation positive Cowden syndrome in the absence of cutaneous manifestations. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(6):1429.

137. Kato M, Mizuki A, Hayashi T, KUNIHIRO T, NAGATA H, TSUKADA N, et al. Cowden's disease diagnosed through mucocutaneous lesions and gastrointestinal polyposis with recurrent hematochezia, unrevealed by initial diagnosis. *Internal medicine*. 2000;39(7):559-63.
138. Gentry WC, Eskritt NR, Gorlin RJ. Multiple hamartoma syndrome (Cowden disease). *Archives of dermatology*. 1974;109(4):521-5.
139. Thyresson H, Doyle J, editors. Cowden's disease (multiple hamartoma syndrome). *Mayo Clinic Proceedings*; 1981.
140. Sogol PB, Sugawara M, Gordon HE, Shellow WV, Hernandez F, Hershman JM. Cowden's disease: Familial goiter and skin hamartomas—A report of three cases. *Western Journal of Medicine*. 1983;139(3):324.
141. Harach HR, Soubeyran I, Brown A, Bonneau D, Longy M. Thyroid pathologic findings in patients with Cowden disease. *Annals of diagnostic pathology*. 1999;3(6):331-40.
142. Luo J, McManus C, Chen H, Sippel RS. Are there predictors of malignancy in patients with multinodular goiter? *Journal of Surgical Research*. 2012;174(2):207-10.
143. Correa P, Castro S. Survey of the pathology of thyroid glands from Cali, Colombia--a goiter area. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1960;10:39-50.
144. Harach H, Soto M, Zusman S, Day ES. Parenchymatous thyroid nodules: a histocytological study of 31 cases from a goitrous area. *Journal of clinical pathology*. 1992;45(1):25-9.
145. Roy S, Deo M, Ramalingaswami V. Pathologic features of Himalayan endemic goiter. *The American journal of pathology*. 1964;44(5):839.
146. Ruben Harach H, Zusman SB, Saravia Day E. Nodular goiter: A histo-cytological study with some emphasis on pitfalls of fine-needle aspiration cytology. *Diagnostic cytopathology*. 1992;8(4):409-19.

147. Patraquim C, Fernandes V, Martins S, Antunes A, Marques O, Carvalho JL, et al. A Pediatric Case of Cowden Syndrome with Graves' Disease. *Case reports in pediatrics*. 2017;2017.
148. Apel RL, Ezzat S, Bapat BV, Pan N, LiVolsi VA, Asa SL. Clonality of thyroid nodules in sporadic goiter. *Diagnostic Molecular Pathology*. 1995;4(2):113-21.
149. Smith JR, Marqusee E, Webb S, Nose V, Fishman SJ, Shamberger RC, et al. Thyroid nodules and cancer in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(1):34-7.
150. Laury AR, Bongiovanni M, Tille J-C, Kozakewich H, Nosé V. Thyroid pathology in PTEN-hamartoma tumor syndrome: characteristic findings of a distinct entity. *Thyroid*. 2011;21(2):135-44.
151. Siegel J. Cowden disease: Report of a case with malignant melanoma. *Cutis*. 1975;16:255-8.
152. Eng C. Cowden syndrome. *Journal of genetic counseling*. 1997;6(2):181-92.
153. Ries L. MD & Krapcho. M & Stinchcomg, DG & Howlader, N & Horner, MJ et al, SEER Cancer Statistics Review. 1975;2005:2008.
154. Cameselle-Teijeiro J, Fachal C, Cabezas-Agrícola JM, Alfonsín-Barreiro N, Abdulkader I, Vega-Gliemmo A, et al. Thyroid pathology findings in Cowden syndrome: a clue for the diagnosis of the PTEN hamartoma tumor syndrome. *American journal of clinical pathology*. 2015;144(2):322-8.
155. Civatte J, Laufer J, Delort J, Belavich S, Morel P. Maladie de Cowden (syndrome des hamartomes multiples). *Revue de la literature a propos d'un cas Annales de Medicine Interne*. 1978;129:593-9.
156. Schrager CA, Schneider D, Gruener AC, Tsou HC, Peacocke M. Clinical and pathological features of breast disease in Cowden's syndrome: an underrecognized syndrome with an increased risk of breast cancer. *Human pathology*. 1998;29(1):47-53.

157. Miltenburg DM, Speights V. Benign breast disease. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2008;35(2):285-300.
158. Norwood SL. Fibrocystic Breast Disease An Update and Review. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*. 1990;19(2):116-21.
159. Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O. Management of breast fibroadenomas. *Journal of general internal medicine*. 1998;13(9):640-5.
160. Cilotti A, Bagnolesi P, Napoli V, Lencioni R, Bartolozzi C. Solitary intraductal papilloma of the breast. An echographic study of 12 cases. *La Radiologia Medica*. 1991;82(5):617-20.
161. Renshaw AA, Derhagopian RP, Tizol-Blanco DM, Gould EW. Papillomas and atypical papillomas in breast core needle biopsy specimens: risk of carcinoma in subsequent excision. *American journal of clinical pathology*. 2004;122(2):217-21.
162. Ahmadiyeh N, Stoleru MA, Raza S, Lester SC, Golshan M. Management of intraductal papillomas of the breast: an analysis of 129 cases and their outcome. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(8):2264-9.
163. Agoff SN, Lawton TJ. Papillary lesions of the breast with and without atypical ductal hyperplasia: can we accurately predict benign behavior from core needle biopsy? *American journal of clinical pathology*. 2004;122(3):440-3.
164. Sydnor MK, Wilson JD, Hijaz TA, Massey HD, Shaw de Paredes ES. Underestimation of the presence of breast carcinoma in papillary lesions initially diagnosed at core-needle biopsy. *Radiology*. 2007;242(1):58-62.
165. Sohn V, Keylock J, Arthurs Z, Wilson A, Herbert G, Perry J, et al. Breast papillomas in the era of percutaneous needle biopsy. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(10):2979-84.
166. Gold BM, Bagla S, Zarrabi M. Radiologic manifestations of Cowden disease. *American Journal of Roentgenology*. 1980;135(2):385-7.

167. Ortonne J, Lambert R, Daudit J, Berthet P, Glanadda E. Involvement of the digestive tract in Cowden's disease. *International journal of dermatology*. 1980;19(10):570-6.
168. Allen BS, Fitch MH, Smith JG. Multiple hamartoma syndrome: a report of a new case with associated carcinoma of the uterine cervix and angioid streaks of the eyes. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1980;2(4):303-8.
169. Brenner W, Hutterer J. Cowden syndrome (multiple hamartoma syndrome). *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 1982;33(1):37-9.
170. Aylesworth R, Vance JC. Multiple hamartoma syndrome with endometrial carcinoma and the sign of Leser-Trelat. *Archives of dermatology*. 1982;118(2):136-8.
171. Mutter GL, Lin M-C, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(11):924-30.
172. Blumenthal GM, Dennis PA. Germline PTEN mutations as a cause of early-onset endometrial cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(13):2234-.
173. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(1):100-7.
174. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstetrics & Gynecology*. 1997;90(6):967-73.
175. Mazereeuw-Hautier J, Assouere M, Moreau-Cabarrot A, Longy M, Bonafe J. Cowden's syndrome: possible association with testicular seminoma. *British Journal of Dermatology*. 2004;150(2):378-9.
176. Devi M, Leonard N, Silverman S, Al-Qahtani M, Girgis R. Testicular mixed germ cell tumor in an adolescent with Cowden disease. *Oncology*. 2007;72(3-4):194-6.

177. Lynch ED, Ostermeyer EA, Lee MK, Arena JF, Ji H, Dann J, et al. Inherited mutations in PTEN that are associated with breast cancer, cowden disease, and juvenile polyposis. *The American Journal of Human Genetics*. 1997;61(6):1254-60.
178. Kameyama K, Takami H, Miyajima K, Mimura T, Hosoda Y, Ito K, et al. Papillary carcinoma occurring within an adenomatous goiter of the thyroid gland in Cowden's disease. *Endocrine pathology*. 2001;12(1):73-6.
179. Fritsch P, Pechlaner R, Czarnecki N, Hintner H. The multiple hamartoma syndrome (Cowden syndrome). *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 1981;32(6):285-91.
180. Lok C, Viseux V, Avril MF, Richard MA, Gondry-Jouet C, Deramond H, et al. Brain magnetic resonance imaging in patients with Cowden syndrome. *Medicine*. 2005;84(2):129-36.
181. Butler MG, Dasouki M, Zhou X, Talebizadeh Z, Brown M, Takahashi T, et al. Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline PTEN tumour suppressor gene mutations. *Journal of medical genetics*. 2005;42(4):318-21.
182. Herman GE, Butter E, Enrile B, Pastore M, Prior TW, Sommer A. Increasing knowledge of PTEN germline mutations: Two additional patients with autism and macrocephaly. *American journal of medical genetics Part A*. 2007;143(6):589-93.
183. Buxbaum JD, Cai G, Chaste P, Nygren G, Goldsmith J, Reichert J, et al. Mutation screening of the PTEN gene in patients with autism spectrum disorders and macrocephaly. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007;144(4):484-91.
184. McBride KL, Varga EA, Pastore MT, Prior TW, Manickam K, Atkin JF, et al. Confirmation study of PTEN mutations among individuals with autism or developmental delays/mental retardation and macrocephaly. *Autism Research*. 2010;3(3):137-41.

185. Varga EA, Pastore M, Prior T, Herman GE, McBride KL. The prevalence of PTEN mutations in a clinical pediatric cohort with autism spectrum disorders, developmental delay, and macrocephaly. *Genetics in Medicine*. 2009;11(2):111-7.
186. Hamby LS, Lee EY, Schwartz RW. Parathyroid adenoma and gastric carcinoma as manifestations of Cowden's disease. *Surgery*. 1995;118(1):115-7.
187. Šmid L, Žargi M. Cowden's disease—its importance for otolaryngologists. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1993;107(11):1063-5.
188. Kacem M, Zili J, Zakhama A, Hadj YF, Mahjoub S, Boubakri C, et al., editors. Multinodular goiter and parotid carcinoma: a new case of Cowden's disease. *Annales d'endocrinologie*; 2000.
189. Laroche CM, Stewart S, Wells F, Shneerson J. Multiple recurrent intrapulmonary and endobronchial mesenchymomas (hamartomas). *Thorax*. 1993;48(5):572-3.
190. Solli P, Rossi G, Carbognani P, Spaggiari L, Gabrielli M, Tincani G, et al. Pulmonary abnormalities in Cowden's disease. *The Journal of cardiovascular surgery*. 1999;40(5):753-5.
191. Gosein MA, Narinesingh D, Nixon CA-AC, Goli SR, Maharaj P, Sinanan A. Multi-organ benign and malignant tumors: recognizing Cowden syndrome: a case report and review of the literature. *BMC research notes*. 2016;9(1):388.
192. Scheper MA, Nikitakis NG, Sarlani E, Sauk JJ, Meiller TF. Cowden syndrome: report of a case with immunohistochemical analysis and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006;101(5):625-31.
193. Network NCC. Cowden syndrome clinical practice guidelines in oncology. <http://www.nccn.org2009> [10.06.09].
194. Derrey S, Proust F, Debono B, Langlois O, Layet A, Layet V, et al. Association between Cowden syndrome and Lhermitte-Duclos disease: report of two cases and review of the literature. *Surgical neurology*. 2004;61(5):447-54.

195. Bhatia J, Bhatoe H, Vadhanan S. Lhermitte–Duclos disease: A rare entity. *Medical Journal Armed Forces India*. 2016;72:S147-S9.
196. Higginbottom MC, Schultz P. The Bannayan syndrome: an autosomal dominant disorder consisting of macrocephaly, lipomas, hemangiomas, and risk for intracranial tumors. *Pediatrics*. 1982;69(5):632-4.
197. Halal F, Silver K. Slowly progressive macrocephaly with hamartomas: A new syndrome? *American Journal of Medical Genetics Part A*. 1989;33(2):182-5.
198. Hayashi Y, Ohi R, Tomita Y, Chiba T, Matsumoto Y, Chiba T. Bannayan-Zonana syndrome associated with lipomas, hemangiomas, and lymphangiomas. *Journal of pediatric surgery*. 1992;27(6):722-3.
199. Khadir K, Eddaoui A, Chiheb S, Bourhnane D, Chaffik N, Azzouzi S, et al. Syndrome de Bannayan-Zonana d'évolution fatale. *Archives de pédiatrie*. 2009;16(4):364-7.
200. Gorlin R. Proteus syndrome. *The Journal of clinical dysmorphology*. 1984;2(1):8-9.
201. Kaiser R, Rothenfluh E, Rothenfluh D, Behrbalk E, Romera ABP, Stokes OM, et al. Surgical correction of kyphotic deformity in a patient with Proteus syndrome. *The Spine Journal*. 2015;15(7):e5-e12.
202. Crickx B, SIGAL M, PASTEL A, VISSUZAINÉ C, GROSSIN M, MAURER F, et al. La maladie de Cowden ou syndrome des hamartomes multiples. *La Presse médicale*. 1984;13(24):1499-501.
203. Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, Cawthon RM, Stevens J, Wolff RK, et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell*. 1990;62(1):187-92.
204. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science*. 1990;249(4965):181-7.

205. Ward K, O'Connell P, Carey JC, Leppert M, Jolley S, Plaetke R, et al. Diagnosis of neurofibromatosis I by using tightly linked, flanking DNA markers. *American journal of human genetics*. 1990;46(5):943.
206. Remillieux M, Durand C, Sartelet H, Piolat C, Bourgeois E, Pommier P, et al. Neurofibromatose de type 1: survenue de deux tumeurs avant l'âge de 5 ans. *Archives de Pédiatrie*. 2017;24(10):986-90.
207. Pinson S, Créange A, Barbarot S, Stalder J, Chaix Y, Rodriguez D, et al. Neurofibromatose 1: recommandations de prise en charge. *Archives de pédiatrie*. 2002;9(1):49-60.
208. Johnson RL, Rothman AL, Xie J, Goodrich LV, Bare JW, Bonifas JM, et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science-AAAS-Weekly Paper Edition*. 1996;272(5268):1668-71.
209. Ghailan MR, Benhalima H, Rabeh G, Oujilal A, Benbouzid A, Bencheikh R, et al. Syndrome de Gorlin-Goltz: à propos d'un cas. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*. 2007;13(2):97-101.
210. Bashir R, Munro CS, Mason S, Stephenson A, Rees JL, Strachan T. Localisation of a gene for Darier's disease. *Human molecular genetics*. 1993;2(11):1937-9.
211. Craddock N, Dawson E, Burge s, Parfitt L, Mant B, Roberts Q, et al. The gene for Darier's disease maps to chromosome 12q23-q24. 1. *Human molecular genetics*. 1993;2(11):1941-3.
212. Degos R, Civatte J, Belaich S. *Dermatologie*. 1976.
213. Nico MMS, Hammerschmidt M, Lourenço SV. Oral mucosal manifestations in some genodermatoses: correlation with cutaneous lesions. *European Journal of Dermatology*. 2013;23(5):581-91.
214. Ballanger F, Quereux G, Stalder J-F, Schmitt S, Jacquemont S. Sclérose tubéreuse de Bourneville. *EMC-Dermatologie-Cosmétologie*. 2005;2(2):92-102.

215. Wang X, Fan C, Que D, Guo H, Wang L, Ling X, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a report of 5 cases. *Journal of Medical Colleges of PLA*. 2011;26(4):238-41.
216. Duong T, Marrache F, Nachury M, Dubertret L, Lémann M, Viguier M, editors. *Syndrome de Cronkhite et Canada*. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*; 2007: Elsevier Masson.
217. Grupper C, Bourgeois-Spinasse J, Briche R. Maladie de Cowden ou syndrome des hamartomes multiples (2^{ème} cas français). Effets favorables de l'acide rétinoïque en applications locales et de l'acide rétinoïque per os (RO 10 9359). *Bull Soc Fr Dermatol Syphilig*. 1975;82:250.
218. Monnier G. La maladie de Cowden à propos d'une nouvelle observation traitée par l'étrétnitate: Faculté de médecine de Lyon; 1984.
219. Wheeland RG, McGILLIS S. Cowden's disease—treatment of cutaneous lesions using carbon dioxide laser vaporization: a comparison of conventional and superpulsed techniques. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1989;15(10):1055-9.
220. Mallory S. Cowden syndrome (multiple hamartoma syndrome). *Dermatologic clinics*. 1995;13(1):27-31.
221. Cnudde F, Boulard F, Muller P, Chevallier J, Teron-Abou B, editors. *Cowden disease: treatment with acitretine*. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*; 1996.
222. Michaels R, Shakir K. Association of multinodular goiter with breast carcinoma: Cowden's disease. *Journal of endocrinological investigation*. 1993;16(11):909-11.
223. Takenoshita Y, Kubo S, Takeuchi T, Iida M. Oral and facial lesions in Cowden's disease: report of two cases and a review of the literature. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 1993;51(6):682-7.
224. Collangettes D, Chollet P, Fonck Y. Oral florid papillomatosis. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*. 1993;29(1):81-2.

225. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold P, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(2):77-84.
226. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(6):1055-62.
227. Thull DL, Vogel VG. Recognition and management of hereditary breast cancer syndromes. *The Oncologist*. 2004;9(1):13-24.
228. Gustafson S, Zbuk KM, Scacheri C, Eng C, editors. *Cowden syndrome. Seminars in oncology*; 2007: Elsevier.
229. Alsanea O, Clark OH. Familial thyroid cancer. *Current opinion in oncology*. 2001;13(1):44-51.
230. LoPiccolo J, Ballas MS, Dennis PA. PTEN hamartomatous tumor syndromes (PHTS): rare syndromes with great relevance to common cancers and targeted drug development. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2007;63(3):203-14.
231. Fujio Y, Nguyen T, Wencker D, Kitsis RN, Walsh K. Akt promotes survival of cardiomyocytes in vitro and protects against ischemia-reperfusion injury in mouse heart. *Circulation*. 2000;101(6):660-7.
232. Zdychova J, Komers R. Emerging role of Akt kinase/protein kinase B signaling in pathophysiology of diabetes and its complications. *Physiological Research*. 2005;54(1):1.
233. Sausville EA, Arbuck SG, Messmann R, Headlee D, Bauer KS, Lush RM, et al. Phase I trial of 72-hour continuous infusion UCN-01 in patients with refractory neoplasms. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(8):2319-33.

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:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بأجميل الذي يستحقونه.
- وأبأن أأمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في أأعلا صحة مررضي هدي في الأول.
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأبأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 71

سنة: 2018

مرض كاودن: المسببات المرضية والمظاهر السريرية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيدة: غيثة المحافظ

المزودة في: 09 شتنبر 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: كاودن – هامارتوما – بتين – الجلد – الرعاية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلا

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: سكيبة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيبة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية