

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

ANNEE: 2014

THESE N°: 152

**LES PRINCIPALES GENODERMATOSES
CHEZ L'ENFANT**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Moncef CHOUBHI

Né le 04 Novembre 1985 à Sidi Slimane

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Profil épidémiologique – Etiopathogénie – Manifestations cliniques –
Complications – Traitement.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Mme. F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Mme. S. EL-HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mme. F. MANSOURI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. O. CHOKAIRI

Professeur d'Histologie Embryologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبَّنَا وَسِعْتَ كُلَّ شَيْءٍ
رَّحْمَةً وَعِلْمًا

سورة خافر

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
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 Taoufik DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

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

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed
Décembre 1988
Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

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

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie



Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUDAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
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

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale



Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. MANSOURI Aziz*
 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. MOHAMMADI Mohamed
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. CHAOUIR Souad*
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. OUAHABI Hamid*
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. EZZAITOUNI Fatima
 Pr. LAZRAK Khalid*
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*
 Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie
 Urologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

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

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neurologie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Traumatologie Orthopédie
 Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie



Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. EL OTMANY Azzedine
 Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 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. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAH Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BELMEKKI Mohammed
 Pr. BENABDELJILIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUECHANE Thami
 Pr. BENYOUSSEF Khalil
 Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*

Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 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. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 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
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie



Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE 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. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 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. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 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
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

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

Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRISS 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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*

Microbiologie
 Cardiologie (mise en disposition)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique



Anesthésie Réanimation

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

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie

Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 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. TLIGUI 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*

ORL

Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 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



Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 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. KADI Said *
 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 *
 Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 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*

Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 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
 Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie



Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique



Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Drissi*
 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*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 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 HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-ENTÉROLOGIE
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Chimie Thérapeutique

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

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 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**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCI Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique



Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines



DEDICACES





A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A

FEU SA MAJESTÉ LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



Chef suprême et chef d'état major général

des Forces Armées Royales.

Qu'Allah le glorifie et préserve son royaume

A

SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE

HERITIER

MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelaziz BENNANI

Inspecteur Général des FAR et Commandant la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect,

Notre profonde considération et sincère admiration

A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

AHMED MOUDENE

Professeur De Traumatologie Orthopédie

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

DIMOU M'BAREK

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Directeur de l'HMIMV – Rabat

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Abdelkrim MAHMOUDI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Hassan ISMAILI

Professeur de traumatologie orthopédie

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA ABDELHAMID

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.

A

Monsieur le Médecin Lieutenant Colonel

Abdelaziz BOUSNANE

Commandant du groupement de formation et d'instruction.

 *Je dédie cette thèse à ...* 

A ma très chère mère

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

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher père

Tu es pour moi l'homme idéal, l'exemple que j'admire, pour toutes les peines et les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Ce travail ne saurait exprimer mon amour filial, mon respect et ma profonde reconnaissance.

Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer ce que tu représentes dans ma vie, mais j'espère que tu trouveras ici dans ce modeste travail le fruit de tant de sacrifices.

Que Dieu te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

A ma très chère épouse: kaoutar

*Tu es ma raison de vivre, ma source de bonheur et de fierté, toujours
compréhensive, toujours présente.*

Tu es une femme exemplaire.

Tu es tout simplement spéciale et unique mon amour.

Je t'admire passionnément

À mon cher frère

adnane

Je vous souhaite une bonne santé et un avenir plein de joie, de bonheur et de réussite dans votre vie professionnelle. Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A mes grands parents paternels

A la mémoire de mes grands parents maternels,

A la famille choubhi, tolbi, golahcen, kassi, elmgoued, et boughaleb.

A tous les membres de ma famille, petits et grands

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

A mes amis(es)

*DR, Bakary conteh, DR,imane chabbar, mohammed doudouh ,
brahim elmgoued, et badil mohammed*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer
mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs 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 passé ensemble, je vous dédie ce travail et je
vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

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

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



REMERCIEMENTS



À notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur A.BENTAHIL A

Chef de service de la pédiatrie IV A l'hôpital d'enfants Rabat

Professeur de cardiopédiatrie

*Vous avez bien voulu nous faire honneur en acceptant de présider le
Jury de cette thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple
à suivre.*

*Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond
respect.*

A notre maître et rapporteur de thèse

Mme le professeur F.JABOUIRK

Professeur de la Pédiatrie

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.

Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur F.MANSOURI

Professeur d'anatomie pathologie

Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse.

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer
nos sincères remerciements et notre profond respect.*

A notre maître et juge de thèse

Mme le professeur S.E.L. Hamzaoui

Professeur de Microbiologie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez accepter, maître, l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A notre maitre et juge de thèse.

MR. le professeur O. CHOKAIRI

Professeur d'histologie

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les
membres de notre jury.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos
qualités d'enseignant et votre compétence.*



SOMMAIRE



I. INTRODUCTION	1
A. DEFINITION	2
B.GENERALITES	2
II. RAPPELS	5
A. EMBRYOLOGIE DE LA PEAU.....	6
1.L'EPIDERME	6
2.LE PERIDERME.....	6
3.DERME ET HYPODERME	7
B. HISTOLOGIE DE LA PEAU NORMALE.....	7
1 .L'EPIDERME.....	9
2.LE DERME	16
3. HYPODERME.....	17
4 .VASCULARISATION.....	18
5. INNERVATION	19
6.LES FORMATIONS ANNEXES DE LA PEAU.....	20
III. LA XERODERMA PIGMENTOSUM	25
A.ETIOPATHOGENIE	27
1-CARACTERISTIQUES GENETIQUES.....	28
2-La carcinogenèse	36
3-La Neurodégénérescence	38

B . Profil épidémiologique de la maladie	38
1.PREVALENCE ET INCIDENCE	38
2.REPARTITION DES GROUPES DE COMPLEMENTATIONS GENETIQUE ET LEUR FREQUENCE	40
3.FREQUENCE DES GROUPES DE COMPLEMENTATIONS	41
4.SEXE RATIO :	41
5.L'AGE :	41
6.FACTEURS INFLUENÇANT	42
7.FREQUENCE DES TUMEURS	43
8. DIVERSITE DE LA SYMPTOMATOLOGIE	43
9. MORTALITE	43
C.DIAGNOSTIC.....	44
1. LES ASPECTS CLINIQUES	45
2. LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES	66
3.FORMES CLINIQUES	85
4.DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	90
5. DIAGNOSTIC ANTENATAL	96
D.LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET PERSPECTIVES.....	97
IV LES ICTHYOSES HEREDITAIRES.....	122
A.DEFINITION	123
B.ETIOPATHOGENIE	125

C.CLASSIFICATION	129
D. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE	132
E.ASPECTS CLINIQUES BIOLOGIQUES GENETIQUES ET MOLECULAIRES	133
1 ICTHYOSES CONGENITALES	133
2) ICTHYOSES NON CONGENITALES	158
3) BEBE COLLODION	164
F.COMPLICATIONS DES ICTHYOSES HEREDITAIRES	167
G.PRISE EN CHARGE ETIOLOGIQUE.....	170
1.L'INTERROGATOIRE ET L'EXAMEN CLINIQUE.....	170
2.EXAMENS PARACLINIQUES	171
H.DIAGNOSTIC ANTENATAL	175
1. ECHOGRAPHIE OU IRM ANTENATALE	175
2. BIOPSIE DE PEAU FOETALE	176
3. PRELEVEMENT DE VILLOSITES CHORIALES	176
4. ETUDE DU LIQUIDE AMNIOTIQUE	176
5. DIAGNOSTIC GENOTYPIQUE	177
I.PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES ICTHYOSES HEREDITAIRES	178
1.TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE L'ICTHYOSE	178
2.TRAITEMENT ETIOLOGIQUE	182

3. CONSEIL GENETIQUE	185
V.ÉPIDERMOLYSE BULLEUSE HEREDITAIRE.....	186
A.DEFINITION	187
B.EPIDEMIOLOGIE	187
C.ETIOPATOGENIE	188
D.CLASSIFICATION ET DESCRIPTION	191
1.ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES SIMPLES OU EPIDERMOLYTIQUES	195
2.ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES JONCTIONNELLES	200
3.ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES DYSTROPHIQUES OU DERMOLYTIQUES	206
4.ABSENCE CONGENITALE LOCALISEE DE PEAU ET SYNDROME DE BART	211
E.DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	212
F.DIAGNOSTIC ANTENATAL	212
G.TRAITEMENT	214
1.TRAITEMENT LOCAL PREVENTIF DES DECOLLEMENTS POST- TRAUMATIQUES	215
2.TRAITEMENT DES PLAIES POST-TRAUMATIQUES.....	215
3.TRAITEMENT GENERAL.....	216
4.TRAITEMENTS DE FOND	216

5.TRAITEMENTS CHIRURGICAUX	217
6.PERSPECTIVES	217
VI. CONCLUSION	219
RESUME	221
BIBLIOGRAPHIE	225



I. INTRODUCTION



A. DEFINITION :

Les génodermatoses regroupent un ensemble hétérogène de maladies chroniques, rares, invalidantes voire létales.[1]

Elles sont caractérisées par un mode de transmission génétique précis, qu'il soit dominant, ou récessif, et par une expression cutanée ou cutané-viscérale.

B. GENERALITES :

Les génodermatoses restent un problème majeur de santé qui constitue un fardeau considérable, aussi bien pour l'enfant, que pour sa famille : handicap, et espérance de vie limitée.

Différentes classifications ont été élucidées, basées sur les données physiopathologiques, le mode de transmission, ou encore sur les bases moléculaires et génétiques.[1]

Mais en pratique courante, il n'existe pas une classification exhaustive .On peut distinguer selon le tissu atteint :

Les génodermatoses caractérisées par des anomalies de l'épiderme.

Les génodermatoses caractérisées par des anomalies du tissu conjonctif.

Les génodermatoses associées à des anomalies métaboliques ,et celles associées à des malformations de la crête neurale.

Les génodermatoses caractérisées par une photosensibilité.

Actuellement, les progrès de la biologie moléculaire de l'histopathologie, ont permis un diagnostic et une prise en charge souvent précoce, ce diagnostic qui repose en grande partie sur la clinique, vient d'être confirmé par les données de la biologie, l'histologie et la génétique.

Un polymorphisme clinique distingue la majorité des génodermatoses chez l'enfant :

Les ichtyoses héréditaires se manifestent par l'accumulation de squames avec ou sans hyper prolifération épidermique, apparaissant au cours des premiers mois ou des premières années et persistent toute la vie.

L'épidermolyse bulleuse héréditaire associe la formation récurrente de bulles dues à une fragilité épidermique et tissulaire structurelles, les manifestations cliniques sont très variables dans leur topographie.

La xéroderma pigmentosum associe une atteinte cutanée photo induite à une atteinte oculaire et parfois neurologique.

L'étiopathogénie est encore objective de nombreuses recherches et études, qui ont mis en cause la notion de consanguinité parentale chez les enfants atteints.

Les aspects épidémiologiques diffèrent d'une entité à l'autre et restent encore à élaborer.

La thérapeutique utilisée est souvent symptomatique, parfois associée à la thérapeutique systémique, le traitement étiologique fait l'objet encore de nombreuses études.

La thérapie génique par la réintroduction d'un gène fonctionnel dans la peau des patients permettrait une guérison temporaire ou définitive. Elle nécessite cependant la connaissance du gène responsable de la génodermatose en question, la pénétration du gène fonctionnel dans les cellules cibles, sa transcription de façon prolongée et l'innocuité du vecteur utilisé.

Le conseil génétique ne se conçoit que pour les formes sévères de certaines génodermatoses où un avortement thérapeutique peut être proposé .Trois techniques sont utilisables :

- l'étude de biopsies des choriocentèses.
- l'étude du liquide amniotique.
- l'étude morphologique des biopsies cutanées du fœtus par voie intra-utérine.

Ce travail s'intéresse aux :

- xeroderma pigmentosum , ichtyoses héréditaires , et aux epidermolyses bulleuses héréditaires.

Et ayant pour buts de :

- Souligner leurs profils épidémiologiques.
- Mettre en évidence leurs étiopathogénies, avec leurs aspects cliniques ainsi que les progrès réalisés dans ces domaines.
- Mettre le point sur les progrès de la thérapeutique des principales génodermatoses



II. RAPPELS



A. EMBRYOLOGIE DE LA PEAU

L'embryogenèse de la peau se met très tôt dès la gastrulation à partir de l'ectoblaste. la peau est formée de trois couches : l'épiderme le derme et l'hypoderme.

1. L'ÉPIDERME :

Sa genèse se fait en 3 temps :

➤ 2ème mois

Après la neurulation il y a mise en place d'une couche de cellules superficielles pavimenteuses qui recouvrent l'ectoblaste (couche basale).

2. LE PERIDERME.

➤ 3ème mois

Deuxième vague de prolifération de la couche basale donnant une couche intermédiaire avec mise en place des ébauches des annexes cutanées.

Mise en place de l'appareil Pilo-sébacé : poils très fins, peu pigmentés et mal implantés, on l'appelle le **Lanugo**, au niveau des cils, des sourcils, de la lèvre supérieure, du menton, du scalpe et du reste du corps avec un recouvrement complet au 4ème mois.

Mise en place des glandes sudoripares : recouvrant toute la surface corporelle.

Mise en place des ongles.

➤ 5ème mois

A la 21ème semaine la couche intermédiaire est différenciée en **couche épineuse**, **granuleuse** et **cornéenne** à l'origine de la différenciation de l'épiderme par kératinisation.

Il y a disparition progressive du périderme (bébé collodion en cas de persistance = peau souple et inélastique).

Le sébum et les produits de desquamation de l'épiderme forment une couche blanchâtre hydrophobe, le **vernix caseosa** qui protège l'épiderme néoformé dans le liquide amniotique (ce qui est enlevé lors de la première toilette du bébé).

3.DERME ET HYPODERME :

A partir de la 4ème semaine, ils dérivent du mésoblaste embryonnaire para axiale qui est disposé sous forme de dermatomes.

B. HISTOLOGIE DE LA PEAU NORMALE

La peau, ou tégument externe, constitue l'enveloppe de revêtement de l'organisme, qu'elle protège du milieu extérieur. Elle se continue par une muqueuse au niveau des orifices naturels. Elle présente à décrire 3 régions:

- l'épiderme, disposé à la surface de l'organisme.
- le derme, sous-jacent, formé par un tissu conjonctif dont le réseau élastique a une individualité histologique propre.
- l'hypoderme, tissu conjonctif lâche plus ou moins infiltré de graisse, qui relie le derme aux structures sous-jacentes.

Les annexes cutanées partagent avec la peau une origine embryologique epiblastique, elles comportent les follicules pilo-sébacés, les glandes sudoripares et l'ongle. Le revêtement cutané enveloppe le corps humain et le protège de l'environnement avec lequel certains échanges sont cependant assurés.

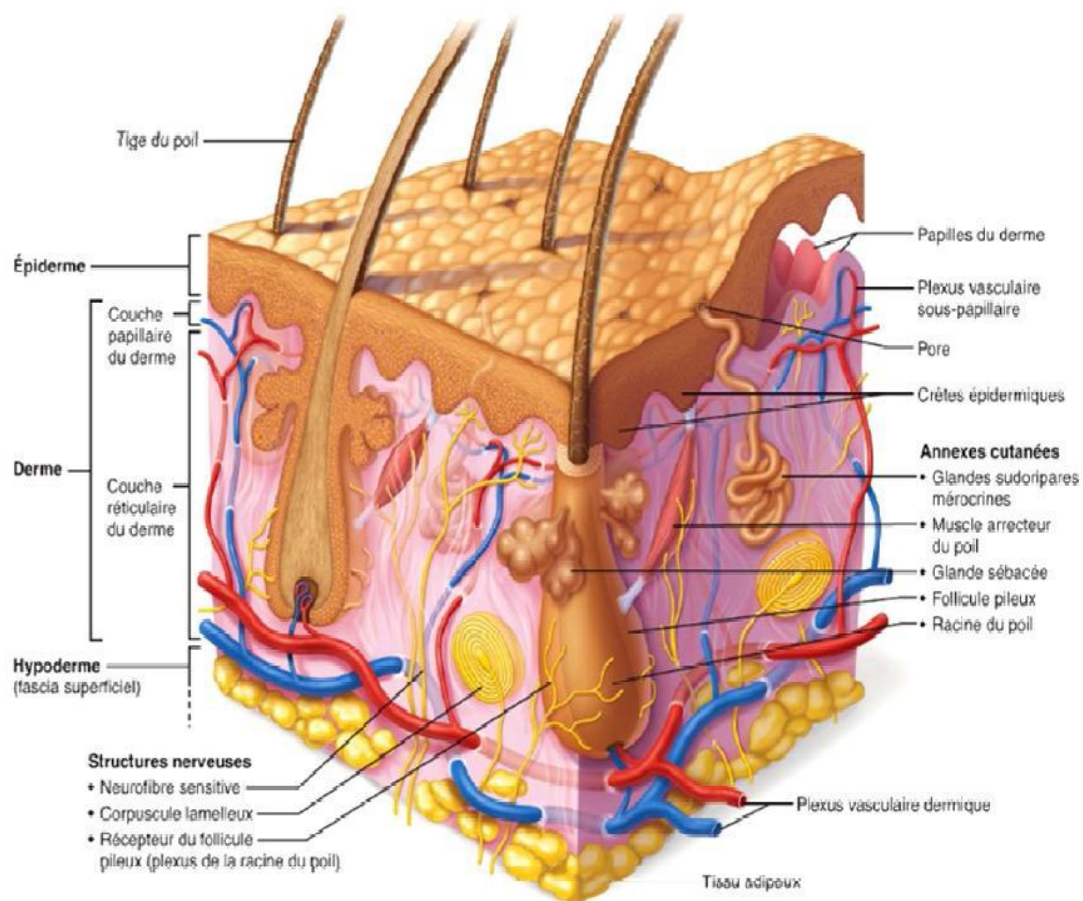


Fig. 1: Structure de la peau normale [2].

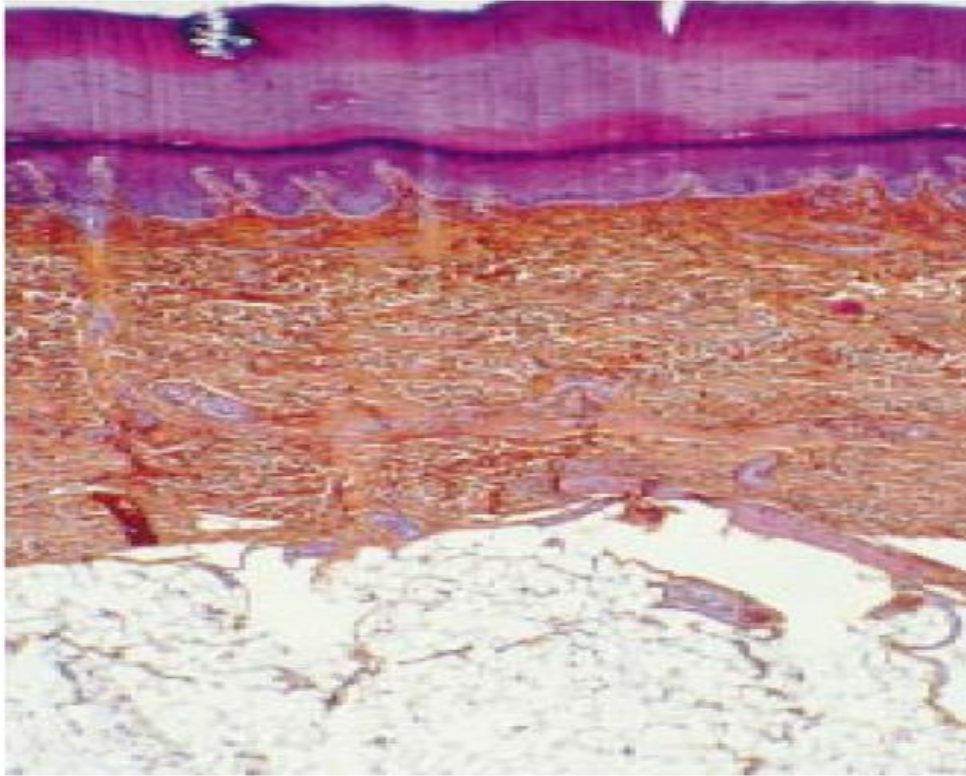


Fig.2:Trois couches cutanées : épiderme, derme, hypoderme, bien visibles enmicroscopie (HES $\times$ 25) sur ce prélèvement réalisé au niveau plantaire.

1 .L'EPIDERME

1. 1Organisation générale

L'épiderme est un épithélium de revêtement pluristratifié pavimenteux kératinisé, qui comprend :

- Les keratinocytes : 80% des cellules de l'épiderme d'origine ectoblastique. ces cellules migrent de la profondeur vers la surface, donnant a l'épiderme sa morphologie : stratification en plusieurs couches, cellules superficielles pavimenteuses et anucléées.

- Les 20% de cellules restantes, invisibles sur les préparations standards, sont dispersées entre les keratinocytes. Ce sont :

- les mélanocytes, provenant des crêtes neurales
- les cellules de Langerhans - des cellules immunocompétentes et
- les cellules de Merkel provenant des keratinocytes basaux de la peau foetale.

L'interface dermo-épidermique suit une courbe grossièrement sinusoïdale avec des crêtes dermiques correspondant aux papilles dermiques et des crêtes épidermiques correspondant aux bourgeons inter papillaires.

La surface épidermique est parcourue dans les régions palmoplantaires de sillons et de crêtes correspondant aux dermatoglyphes (importants pour les enquêtes génétiques et l'identité judiciaire).

L'épaisseur de l'épiderme varie entre 0.05 mm au niveau des paupières (peau fine) et des organes génitaux externes et 1.4 mm au niveau des régions palmoplantaires (peau épaisse).

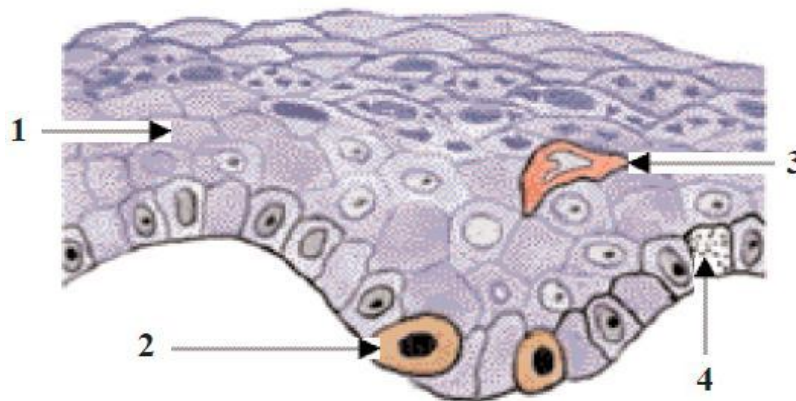


Fig. 3. Les 4 populations cellulaires de l'épiderme

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

1. 2. Les assises épidermiques et la kératinisation.

L'épiderme est organisée en plusieurs couches :

- La couche basale
- La couche épineuse
- La couche granuleuse
- La couche claire (seulement dans les épidermes épais)
- La couche cornée

a-la couche basale :

Couche la plus profonde de l'épiderme. Elle est constituée par une seule assise de cellules cubiques hautes ou cylindriques basophiles. Cette couche est caractérisée par des systèmes de jonctions d'adhésion entre les keratinocytes type desmosomes et entre les keratinocytes et la matrice extracellulaire type hemidesmosomes, sur lesquels se fixent des tonofilaments(kératines 5 et 14) organisés en trousseaux.

Ces cellules sont des cellules souches elles sont le siège de mitoses assez nombreuses et sont responsables du renouvellement des keratinocytes.

b-la couche épineuse :

Elle est formée de 5 à 6 couches de cellules polyédriques en peau épaisse ; les keratinocytes s'aplatissent au fur et à mesure de leur ascension, leur cytoplasme de moins en moins basophile (changement du type de kératine K1, K10, K11).

Dans cette couche, il existe très nombreux desmosomes au niveau des interdigitations des membranes plasmiques des keratinocytes voisins (épines) ainsi que des melanosomes et des keratinosomes dans les couches les plus superficielles.

c-la couche granuleuse :

Comporte 3 a 6 assises de cellules aplaties, a noyau pycnotique et a cytoplasme bourré de granulations. Les grains de keratohyaline, (grains visibles en microscopie optique, très basophiles), sont composés de particules de 2 nm traversées par des faisceaux de tonofilaments. Deux populations : granules L (loricrine) et granules F(profilaggrine).

Les keratinosomes ou corps de Odland ou MCG (membrane coating granules, non visibles en microscopie optique et en microscopie électronique à faible grossissement), apparaissent dans les couches superficielles de la couche épineuse et sont abondants en périphérie de la cellule. Ce sont de petits organites ovalaires, entourés d'une membrane et présentant une striation périodique ou alternent des bandes sombres fines (protéines) et des bandes claires plus larges (lipides). Ils s'ouvrent au niveau de la membrane et déversent leur contenu dans l'espace intercellulaire. C'est en fait l'équivalent d'un ciment intercellulaire, agissant comme une barrière à la pénétration des corps étrangers. Cette substance imperméabilise également la surface cutanée.

Au fur et à mesure de leur ascension, les cellules perdent leurs organites, leurs noyaux dégénèrent et la membrane plasmique se densifie.

d-la couche claire :

C'est une couche mince complètement kératinisée formée de cellules fusiformes mortes et sans noyau. Ces cellules légèrement acidophiles ont un aspect translucide car leur endoplasme contient une substance huileuse produit de la transformation de la keratohyaline. Cette couche est présente au niveau des coussinets plantaires ou elle est beaucoup plus développée mais absente dans la peau velue

e-la couche cornée :

- Formée par plusieurs assises de cellules anucléées (cénocytes), aplaties, parallèles à la jonction dermo-épidermique. Les plus superficielles d'entre elles desquament.
- Cohésion faible entre les corneocytes par des desmosomes disjoints.
- Les espaces extra-cellulaires sont larges et clairs aux électrons contenant le matériel lipidique provenant des keratinosomes.
- Microfilaments de kératine, de 5 à 10 nm de diamètre enrobés d'une substance amorphe (filaggrine issue de la profilaggranine contenue dans les keratinocytes du stratum granulosum).
- Membrane plasmique épaissie par accumulation sur son versant cytoplasmique par des protéines (involucrine, cornifine) jouant le rôle de protection contre les agressions externes.
- Les corneocytes superficiels vont desquamer, après dissolution des corneodesmosomes et désagrégation de leur matrice.

1.3. Cellules épidermiques non kératinisantes :

Outre les keratinocytes, l'épiderme contient des mélanocytes, des cellules de Langerhans et des cellules de Merkel.

a) Mélanocytes.

Appartiennent au système pigmentaire, dérivant des crêtes neurales. elles sont situées à la jonction dermo-épidermique dans l'assise basale de l'épiderme ou ils apparaissent comme des cellules a cytoplasme clair.

En microscopie électronique ils ne contiennent pas de tonofilaments ni granules keratohyaline mais sont riches en melanosomes et premelanosomes. Ces cellules présentent des prolongements cytoplasmiques qui vont s'insinuer entre les keratinocytes, elles se trouvent dans la proportion de 1 mélanocyte pour 35 keratinocytes qui définit l'unité épidermo-mélanique.

b) Cellules de Langerhans .

Appartiennent au système de phagocytes mononuclées. Elles sont situées dans les couches profondes de l'épiderme ou elles apparaissent comme des cellules claires, à noyau découpé.

En microscopie électronique, les cellules de Langerhans ne contiennent pas de tonofilaments ni desmosomes mais des granules de Birbeck spécifiques : en forme de bâtonnet souvent terminé par une vésicule (aspect en raquette). Cellules présentatrices de l'AG, assurent une première ligne de défense.

c) Cellules de Merkel.

D'origine neuroectoblastique sensorielles et neurosécrétrices, se trouve dans la couche germinative. Elles contiennent des granules denses

neuroendocrines. Elles font synapse au niveau de leurs bases avec des terminaisons nerveuses périphériques. Ces cellules pourraient être associées correspondant à des récepteurs tactiles appelés corpuscules tactiles ou organes de Merkel.

1.4. La jonction dermo-épidermique

La jonction entre le derme et l'épiderme est une région importante, reliant ces deux couches. La séparation des deux couches par des forces de cisaillement est empêchée par :

- La basale dermo- épidermique joue un rôle essentiel dans la cohésion dermoepidermique. Son épaisseur est de 2 mm, et PAS positive. La membrane basale est formée de proteoglycanes, de laminine et de collagène type IV.

- La lame réticulaire : formée par du collagène type VII, elle joue un rôle essentiel dans l'ancrage de la lamina basale à la matrice extracellulaire.

- Dans les régions soumises en permanence à des forces de cisaillement, le système de crêtes est très développé (doigts, paumes et plantes).

1.5. la mélanogenèse

La **mélanogenèse** est le **processus de synthèse et de distribution** ou transfert **des mélanines dans l'épiderme**. Elle se déroule en plusieurs étapes successives :

- les mélanosomes synthétisent des mélanines qui sont les pigments responsables de la coloration cutanée. Les mélanines ont un rôle photoprotecteur, véritables boucliers de nos cellules, en absorbant les rayonnements UV ; elles protègent ainsi le noyau de nos cellules. Les mélanines neutralisent également les radicaux libres produits sous l'influence des UV.

- une fois chargés en mélanines, les mélanosomes migrent vers l'extrémité des dendrites du mélanocyte ; ils sont ensuite transférés vers les kératinocytes où ils libèrent les mélanines.

Les kératinocytes remontent alors à la surface de la peau qui se pigmente. Sous l'effet des UV toutes les étapes de la mélanogenèse sont stimulées.

2.LE DERME

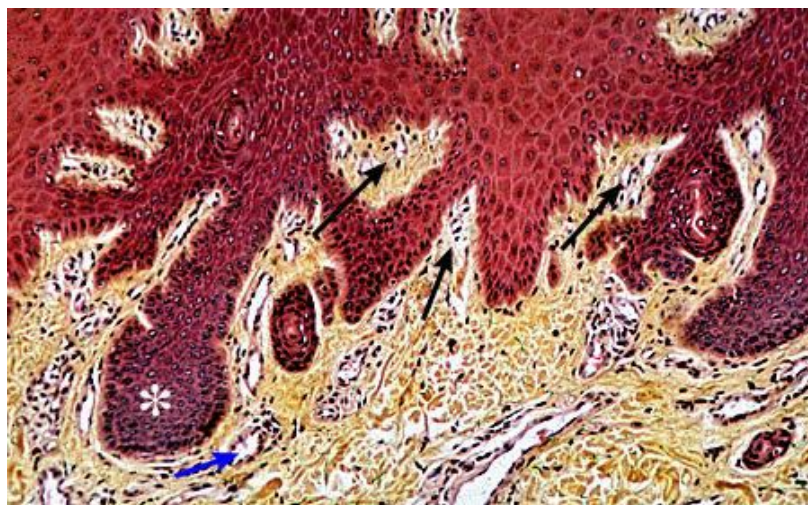


Fig. 4 : Coupe histologique derme. [3]

Astérisque blanche : crête épidermique.

Flèches noires : papilles dermiques.

Flèche bleue : unité sécrétante

Le derme est le tissu de soutien sur le quel repose l'épiderme, il contient les annexes cutanées, le réseau vasculaire, et le réseau lymphatique.

On distingue deux étages :

- **Le derme papillaire** : tissu conjonctif lâche, riche en fibroblastes, leucocytes, mastocytes,... Il existe de nombreux capillaires, veinules, lymphatiques : réseau microcirculatoire important dans la papille dermique.
- **Le derme réticulaire** : plus épais, il est constitué de volumineuses bandes de collagène dense.

Le derme contient un réseau de fibres élastiques les plus épaisses étant typiquement présentes dans le derme réticulaire. Des fibres plus fines s'insèrent sur la lame basale.

Le réseau élastique donne l'élasticité de la peau et perd ses fonctions avec l'âge et l'exposition aux UV (elastose sénile).

3. HYPODERME

Tissu adipeux séparé par des cloisons fibreuses, contenant les principaux vaisseaux sanguins et nerfs destinés au derme sus-jacent. Il rend possible le glissement de la peau par rapport aux plans sous-jacents. C'est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé qui, selon les conditions de nutrition et les régions de la peau, contient plus ou moins de tissu adipeux. Il est formé d'un tissu adipeux rattaché à la partie profonde du derme par des expansions de fibres collagène et élastiques qui forment des cloisons (septa) entre les lobules adipeux.

Ces cloisons se fixent en profondeur aux aponévroses des muscles ou au périoste de l'os. Elles servent de passage aux vaisseaux et aux nerfs. Les lobules sont remplis de cellules adipeuses (adipocytes).

Les fonctions de l'hypoderme sont nombreuses : Fonction métabolique : le tissu adipeux est la plus grande réserve d'énergie de l'organisme. Il est capable de stocker les lipides sous forme de triglycérides et de les libérer sous forme d'acides gras et de glycérol ; Fonction plastique : il modèle la silhouette ; Fonction mécanique : il amortit les chocs ; Fonction de thermorégulation : la graisse est isolante.

4 .VASCULARISATION

Les artères destinées à la peau naissent des artères sous cutanées, situées sous l'hypoderme. A la partie profonde du derme (près de la jonction avec l'hypoderme) ces vaisseaux forment un réseau artériel planiforme profond. Des branches en émanant traversent le derme et constituent à la surface le réseau planiforme superficiel ou sous papillaire. Des artérioles terminales pénètrent dans la papille et forment un réseau capillaire drainé par une veinule. Le derme contient de nombreuses anastomoses artérioveineuses comprenant des shunts très spécialisés (glomus) situés principalement au niveau des pulpes des doigts. La régulation du débit sanguin dans le derme est essentielle à la thermorégulation.

Les vaisseaux lymphatiques naissent dans les papilles dermiques par des extrémités closes et se jettent dans des plexus lymphatiques sous papillaires.

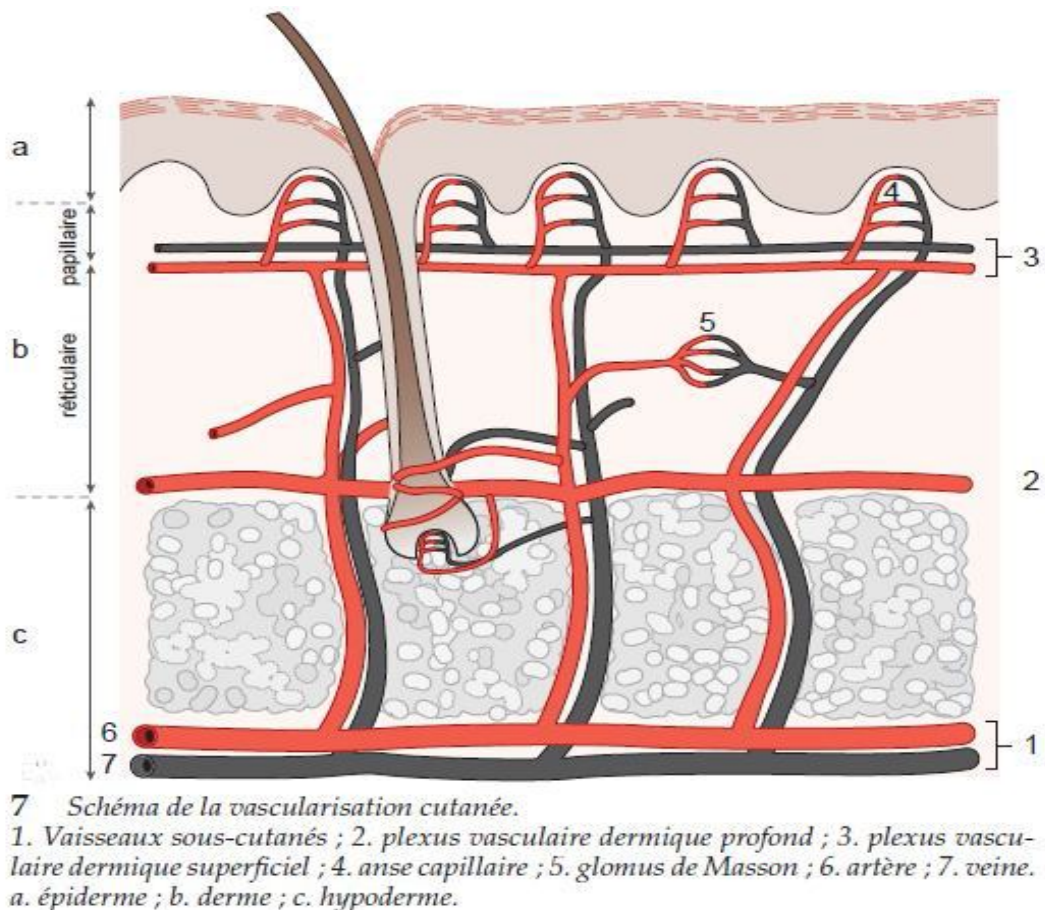


Fig 5 scéma de la vascularisation cutanée

5. INNERVATION

L'innervation de la peau est très riche. En plus de l'innervation végétative de fibres vasomotrices ou excito-sécrétrices destinées aux vaisseaux et aux glandes sudoripares, elle est constituée par des terminaisons sensibles libres et par des terminaisons associées à d'autres structures : les corpuscules tactiles qui font de la peau un organe sensoriel : l'organe du tact.

6. LES FORMATIONS ANNEXES DE LA PEAU

Les annexes cutanées comprennent les follicules pilo-sébacés, les glandes sébacées, les glandes sudoripares.

6.1 .les follicules pilo-sébacées

L'appareil pilosébacé est constitué du follicule pileux, des glandes sébacées et du muscle arrecteur du poil.

Follicule pileux : Les follicules pileux sont formés d'une partie libre extérieure à la peau : la tige et d'une partie implantée obliquement dans la peau : la racine, dont l'extrémité est épaissie en un bulbe creusé d'une papille dermique. Celle-ci reçoit de nombreuses terminaisons nerveuses et de nombreux vaisseaux sanguins.

La racine du poil est entourée par une gaine épithéliale externe (invagination de l'épiderme) elle-même entourée par une différenciation du derme : le sac fibreux. En dedans de la gaine épithéliale externe se trouve la gaine épithéliale interne.

La tige du poil comprend la moelle et un cortex recouvert par l'épidermique, fait de lamelles cornées qui se recouvrent à la manière des tuiles d'un toit. Ces trois parties existent au niveau de la racine, entourées par les gaines épithéliales interne et externe.

La gaine épithéliale externe est une invagination de l'épiderme dont les différentes couches (basale, à épines et granuleuse) s'amenuisent progressivement et perd ses assises superficielles vers la région bulbaire.

Au sein du bulbe pileux, de nombreuses cellules germinatives prolifèrent activement pour produire la tige du poil et la gaine épithéliale interne. Les cellules germinatives du bulbe pileux ont un cytoplasme basophile et sont mêlées à quelques mélanocytes.

La gaine épithéliale interne, est constituée de 3 couches : La cuticule, la couche de Huxley et la couche de Henle. Au follicule pileux sont annexes : un muscle, le muscle arrecteur qui sous tend l'angle obtus forme par le follicule pileux et l'épiderme. Il est constitué d'une bande de muscle lisse, sa contraction verticalise le follicule et la tige ; Et une glande sébacée située entre le muscle arrecteur et la gaine épithéliale externe.

Glandes sébacées : Les glandes sébacées sont des glandes acinoalvéolaires holocrines. Elles sont entourées d'une capsule conjonctive. Les cellules les plus périphériques sont souvent le siège de mitoses, sont cubiques basophiles. En évoluant vers le centre, les cellules augmentent de volume, deviennent polyédriques et se chargent en gouttelettes lipidiques. Le noyau devient pycnotique, la cellule est éliminée en totalité avec son produit de sécrétion. Le sébum est riche en lipides (cholestérol, triglycérides, acides gras), il forme à la surface de l'épiderme un film de protection. La sécrétion est contrôlée par les hormones sexuelles. L'excès de sébum constitue la séborrhée. L'acné est secondaire à une obstruction du canal excréteur des glandes sébacées.

6.2 l'ongle

Les ongles sont une différenciation de la peau se trouvant sur la face dorsale des phalanges des doigts et orteils. Le limbe est la partie visible de l'ongle. La racine le prolonge dans le repli unguéal ; il repose sur le lit de l'ongle et il est limité par un repli épithélial sur les côtes appelé eponychium ou

perionyx. La lunule est une zone blanchâtre qui apparaît sur le limbe. Le limbe de Keratine dure ne desquamant jamais est exclusivement formé aux dépens de la matrice. La matrice est un épithélium épidermique sans couche granuleuse. Si la matrice est détruite (infection), l'ongle ne repousse pas ; il se formera une mince lame peu corne à partir du lit.

6.3 Les glandes sudoripares

Il existe deux types de glandes sudoripares eccrines et apocrines :

a. Les glandes sudoripares eccrines

Ce sont des glandes tubuleuses dont la partie sécrétrice (glomérule) est pelotonnée. Elles sont situées dans la région profonde du derme.

Le segment sécréteur : est une glande tubuleuse bordée par un épithélium cylindrique formé de deux types de cellules : les cellules claires et les cellules sombres :

- Cellules claires éosinophiles, pyramidales, pauvres en organites, à noyau basal avec invaginations de la membrane basale. Participent au transport de l'eau et des ions.
- Cellules sombres, basophiles, à noyau plus apical que celui des précédentes, contenant des grains de sécrétion glycoprotéique. Cet épithélium est doublé en dehors par des cellules myoépithéliales qui assurent l'évacuation de la sueur par leur contraction. Leur mode de sécrétion est la merocrine.

Le segment excréteur, traverse le derme et est revêtu par un épithélium cubique bistratifié puis l'épiderme où il est formé exclusivement par des kératinocytes modifiés.

La sueur est un ultrafiltrat du plasma sanguin, transforme au niveau du segment excréteur en sueur définitive riche en urée et en sodium. Les sueurs jouent un rôle important dans la thermorégulation.

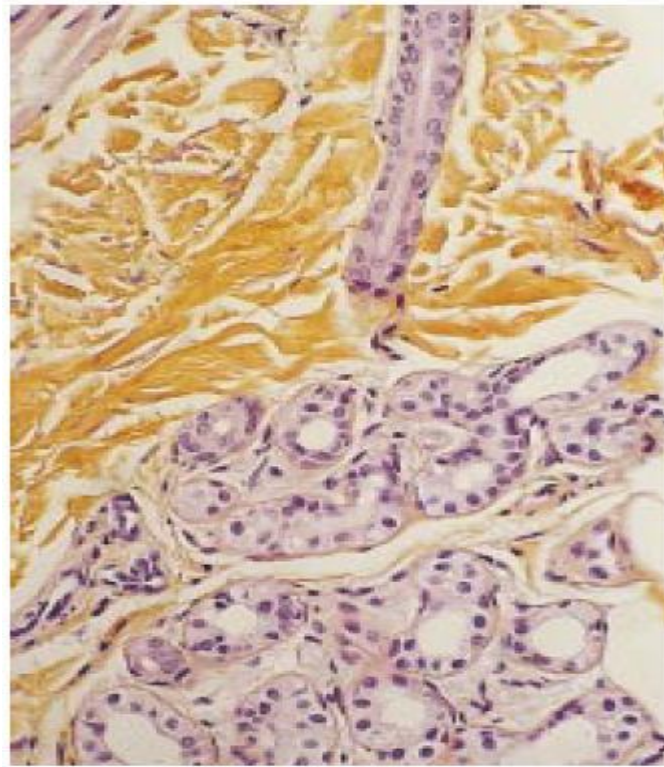


Fig. 6: Glande eccrine : coupe transversale dermique profond montrant la partie sécrétrice profonde bordée de trois types de cellules(claires, sombres, myoépithéliales en périphérie) et le canal excréteur (HES×400).

b. les glandes apocrines :

- Les glandes apocrines sont localisées au niveau du creux axillaire, du mamelon, du mont de Venus, du conduit auditif externe, de la région périnéale, des petites lèvres et du prépuce. Ce sont des glandes tubuleuses, leur partie la

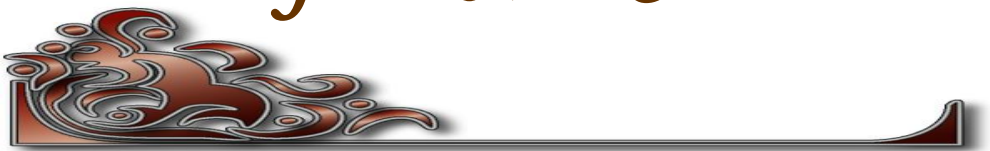
plus profonde atteint la région profonde du derme. Leur canal excréteur s'ouvre soit à la surface de l'épiderme soit dans la gaine du poil.

- Le segment sécréteur, large, est bordé de cellules prismatiques dont le cytoplasme contient des grains de sécrétion et qui sont entourées de cellules myoépithéliales. L'excrétion se fait selon le mode merocrine.

- Ces glandes sont hormonodépendantes, elles se développent sous l'influence des œstrogènes et progestérones.



III. LA XERODERMA PIGMENTOSUM



La xeroderma pigmentosum (XP) est une génodermatose rare et handicapante, c'est une affection héréditaire autosomique récessive très hétérogène sur le plan génétique et qui fait partie du nucleotide excision repair (NER) syndrome, caractérisée cliniquement par des altérations cutanées polymorphes photo-induite réalisant un aspect poïkilodermie-like, souvent associées à des lésions oculaires et parfois à une atteinte neurologique de sévérité variable, et au niveau cellulaire, par un défaut de système de réparation par excision-resynthèse des nucléotide de l'acide désoxyribonucléique (ADN). [4]–[6]

Le pronostic redoutable de cette affection est lié à la survenue, dès l'enfance, de cancers cutanéomuqueux ; il s'agit d'une modalité évolutive d'une dermatose prénéoplasique. [4]–[6]

Sa transmission sur le mode autosomique récessive explique sa relative fréquence dans le pays où la consanguinité est élevée et la taille des familles est grande, comme les pays du Maghreb. [4], [7]

L'hétérogénéité de l'expression clinique, les risques tumoraux et le pronostic redoutable de cette maladie imposent un suivi régulier des sujets atteints de XP et une prise en charge multidisciplinaire. [4], [5]

La mise en évidence dans les cellules de XP, par Cleaver en 1968, d'un déficit de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) responsable d'une sensibilité anormalement élevée aux rayons ultraviolets, a ouvert une voie de recherche en plein essor.

En effet, il a été démontré que l'hétérogénéité clinique de cette maladie répondait aux mutations de sept gènes différents (classés de XPA à XPG) nécessaires au système de réparation, par excision resynthèse des nucléotides, en plus la forme variante efficiente dans ce système. Les gènes responsables ont été clonés et identifiés, ainsi que leurs produits et leur niveau d'action dans ce système.[4], [8]

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif pour le XP, les dommages d'ADN sont cumulés et irréversibles, ainsi le diagnostic précoce de la maladie est capital pour mettre en route sans délai les mesures de photoprotection, seul moyen disponible, pour prévenir ou tout au moins retarder l'apparition de néoplasies cutanées et oculaires.[9]

A.ETIOPATHOGENIE

Au sein de la cellule, l'ADN peut être endommagé et subir des modifications chimiques. la cellule doit lutter chaque jour pour protéger l'intégrité de son matériel génétique.

Ces bris moléculaires peuvent être :

D'origine exogène : Les rayonnements , les radiations ionisantes , et les substances chimiques.

D'origine endogène : les processus spécialisés dans la méiose , la recombinaison , et la conversion génique, qui sont susceptibles de connaître des défauts et d'occasionner des bris génétiques.

Ainsi les UV sont connus pour introduire des dimères de pyrimidine causant des distorsions importantes dans la double hélice. le renouvellement de l'ADN peut provoquer la perte d'une base : dépurination ou dépyrimidination

spontanée de certaines bases ce qui arrive à raison de 2000 à 1000 sites par cellules humaines quotidiennes.

En effet, l'accumulation de dommages peut avoir de lourdes conséquences. Si ceci survient à des endroits critiques dans l'ADN, ils peuvent mener à la formation de tumeurs, l'apoptose ou la mort cellulaire.

Lorsque les mécanismes de réparation échouent ou commettent des impairs, il y a l'apparition de mutations. Ainsi les mutations de l'ADN génomiques sont susceptibles d'être perpétuées dans les cellules filles, générant dans un premier temps un muté stable. Pour contrer ce phénomène, la cellule dispose de plusieurs mécanismes de réparation, dont le NER (nucléotide excision repair) est le plus important et le mieux étudié. Ce même système est capable d'éliminer les lésions endogènes d'ADN. La déficience dans ces systèmes de réparation est à l'origine de maladies dites de réparation dont le XP est le prototype.[10]

1-CARACTERISTIQUES GENETIQUES

1-1. Les groupes de complémentation : [11], [12] [13][14][15][16][17]

Les techniques de fusion cellulaire ont permis d'identifier huit groupes génétiques dans le XP dont sept groupes classés de XP A → XP G sont associés à un déficit dans le système NER, certains sont impliqués uniquement dans ce système (XP A et XP C) alors que les autres groupes sont impliqués dans d'autres processus de transcription et de recombinaison ; le groupe qui reste, XP V, présente un déficit spécifique dans l'ADN polymérase η impliquée dans la synthèse translésionnelle. Chaque groupe génétique correspond à un gène situé sur un chromosome différent, le produit de chacun de ces gènes a un rôle

spécifique. Cette hétérogénéité génétique est responsable de la diversité des tableaux cliniques.

Il a été démontré que la sévérité de l'atteinte cutanée dépend non seulement du taux de l'UDS et de la localisation du gène responsable mais aussi du niveau de la mutation génique. En effet, les XP A Japonais présentent un tableau clinique sévère. Sur le plan génétique, ils ont une mutation localisée au niveau de l'exon 3 du gène XPA, alors que les XP A tunisiens ont un tableau clinique moins sévère et une mutation localisée au niveau de l'exon 6 du gène XPA.[18][14]

Ainsi, le XP constitue un modèle suggestif de la possibilité d'expressions cliniques variables dépendant de gènes différents et/ou de plusieurs mutations dans un même cadre pathologique.

Mais en absence d'étude biologique, il est possible de répartir la maladie selon trois formes cliniques : la forme grave où les signes cliniques apparaissent avant 12 mois et la première tumeur avant 10 ans, la survie est estimée à 15ans ; la forme intermédiaire dont les manifestations dépendent de la qualité de la photoprotection, la survie s'étend jusqu'à l'âge adulte ; enfin la forme variante avec des signes discrets et une survie prolongée au delà de 40 ans.

Groupe	Fréquence	Gravité	Cancer cutané	Atteinte neurologique	In vitro Photosensibilité UDS	Gène	Localisation	Mutation	Phénotype selon le niveau de la mutation	
XP-A	++++	G	+++	+++	+++	< 5 %	XPA	9q22.3-9q22.3	13 substitutions et 5 insertions/délétions	XP
XP-B	+	M	+	++/+	++	3-40 %	XPB (ERCC3)	2q21	3 mutations	XP/SC, TTD
XP-C	++++	M/G	++	+/-	+	15-30 %	XPC	3p25.1	19 mutations	XP
XP-D	+++	M	++	++/-	++	15-50 %	XPB (ERCC2)	19q13.2	17 mutations	XP, XP/SC, TTD
XP-E	+	M	+/-	.	+/-	≥ 50 %	XPE UV-DDB DDB2	11p12-11p11	3 mutations	XP
XP-F	++	V	+	.	+	15-30 %	XPF (ERCC4)	16p13.3	9 mutations, 5 insertions/délétions	XP
XP-G	+	M/G	++	++/+	++	< 5-25 %	XPG (ERCC5)	13q32-33	3 mutations, 2 délétions	XP, XP/SC
XP variant	++++	V	+	.	+/-	N	XP V	6p21.1	12 mutations	XP

Photosensibilité in vitro : survie cellulaire après exposition à différentes doses d'ultraviolets (UV). UDS : *unscheduled DNA-synthesis* (synthèse d'acide désoxyribonucléique [ADN] non programmée) ; N : normal ; G : grave ; M : moyenne ; V : variable. SC : syndrome de Cockayne ; TTD : trichothiodystrophie.

Tableau 1: Caractéristiques cliniques et biologiques des différents groupes de complémentarité.

1-2 Description générale des mécanismes de réparation d'ADN impliquant des produits de gènes de XP: [10][19] [20]

Depuis les organismes unicellulaires jusqu'à l'Homme, toutes les cellules sont dotées de nombreux systèmes de contrôle et de réparation qui les protègent des agents génotoxiques (radiations, produits chimiques, métabolites cellulaires...).

Les lésions introduites dans l'ADN, essentiellement par les UVB, sont en majorités des dimers de cyclobutane pyrimidine (CPD) et des pyrimidines 6-4 pyrimidone (6 - 4PP). Ces lésions sont formées essentiellement sur deux pyrimidines adjacentes (C ou T). A dose d'UVB égale, huit CPD sont formés (ciblant surtout les séquences TT) pour un 6-4 PP (ciblant CC).[10][19]

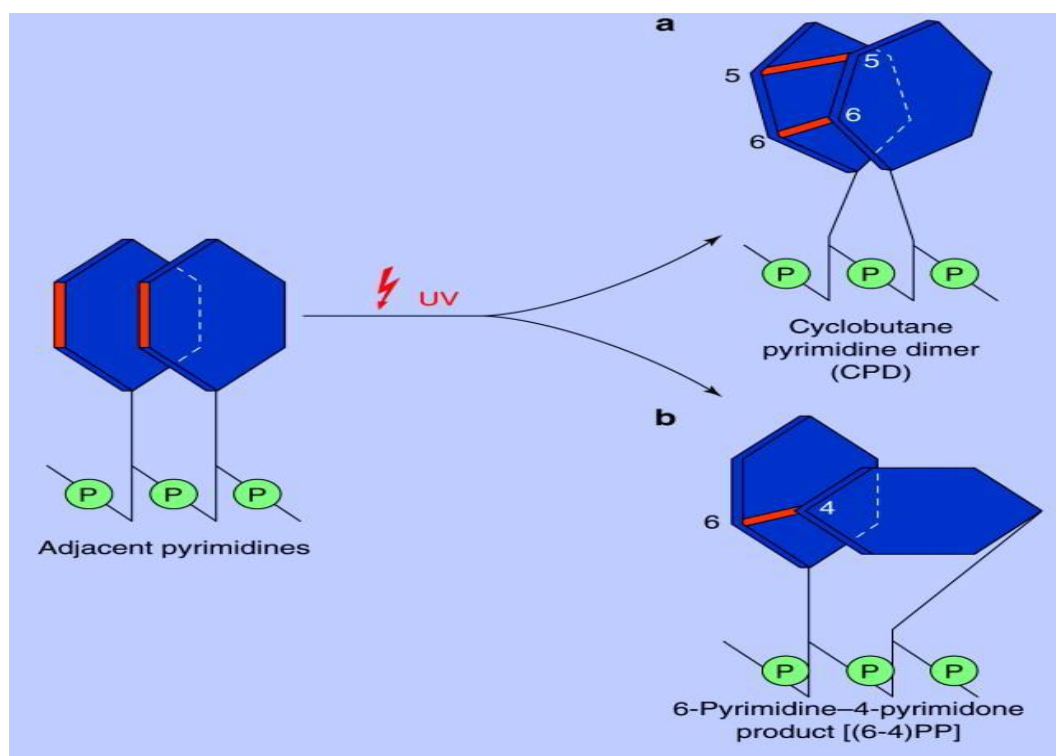


Fig. 7: Les lésions majeures d'ADN UV-induites [19].

Les CPD distordent moins la double hélice d'ADN par rapport aux 6-4PP, donc leur détection et élimination sera plus lente par rapport à ces derniers. La réparation d'ADN par le système NER constitue le mécanisme majeur pour l'élimination de ces lésions.

· Le nucléotide excision repair : [4] [10][19] [20][21][22][23][24][25]

Ce système est le plus impliqué dans le rétablissement de l'intégrité de l'ADN lésé par différents agents exogènes et endogènes. Chez l'Homme, onze protéines déficientes ont été identifiées dans ce système et reliées aux différentes pathologies constituant le NER syndrome. Leur mode d'action et l'ordre de leur intervention dans ce système ne sont pas encore définitivement établis. [1]

Le NER procède par cinq étapes successives : [21] [10][19] [20] [22][26]

1. La reconnaissance de la lésion : La NER est formée de deux voies qui diffèrent uniquement dans le mécanisme de reconnaissance de la distorsion d'ADN alors que les autres étapes sont conduites par un mécanisme commun. Au niveau du brin transcrit d'un gène actif la réparation est précoce et se fait par TCR, la reconnaissance de la lésion se fait par l'arrêt de l'ARN polymérase qui est stabilisée au niveau du site endommagé par les protéines CSA et CSB. Cette voie est rapide et prévient l'induction de l'apoptose mais son mécanisme moléculaire nécessite d'être bien éclairé. La deuxième voie, GGR, répare lentement les lésions dans l'ensemble du génome et la reconnaissance du dommage se fait par la protéine XPC qui est spécifique de cette voie ; RAD23 et centrim2 potentialisent sa fonction de reconnaissance alors que le XPE (DDB1-DBB2) facilite la reconnaissance des lésions induites par les UV surtout les CPD.

2. Le recrutement du facteur de transcription de base TFIIH se fait par l'interaction avec XPC pour GGR et CSA, CSB, ARN polymérase pour TCR. Les hélicases XPB et XPD contenues dans TFIIH déroulent la double hélice d'ADN en présence d'ATP pour former une «bulle».

3. Le complexe primaire de pré incision est formé par le recrutement de XPA et RPA ; ainsi, l'identité de la lésion est vérifiée, le complexe est stabilisé autour de la lésion.

4. L'intervention de deux endonucléases simple brin, XPG en 3' de la lésion, puis XPF-ERCC1 en 5' de la lésion forme le complexe secondaire de pré incision ce qui permet l'incision puis l'élimination d'un oligonucléotide simple brin.

5. La réplication fidèle de l'ADN simple brin par les ADN polymérases ϵ et δ comble la brèche de façon stable. Finalement, l'ADN néosynthétisé est ligaturé par l'ADN ligase.

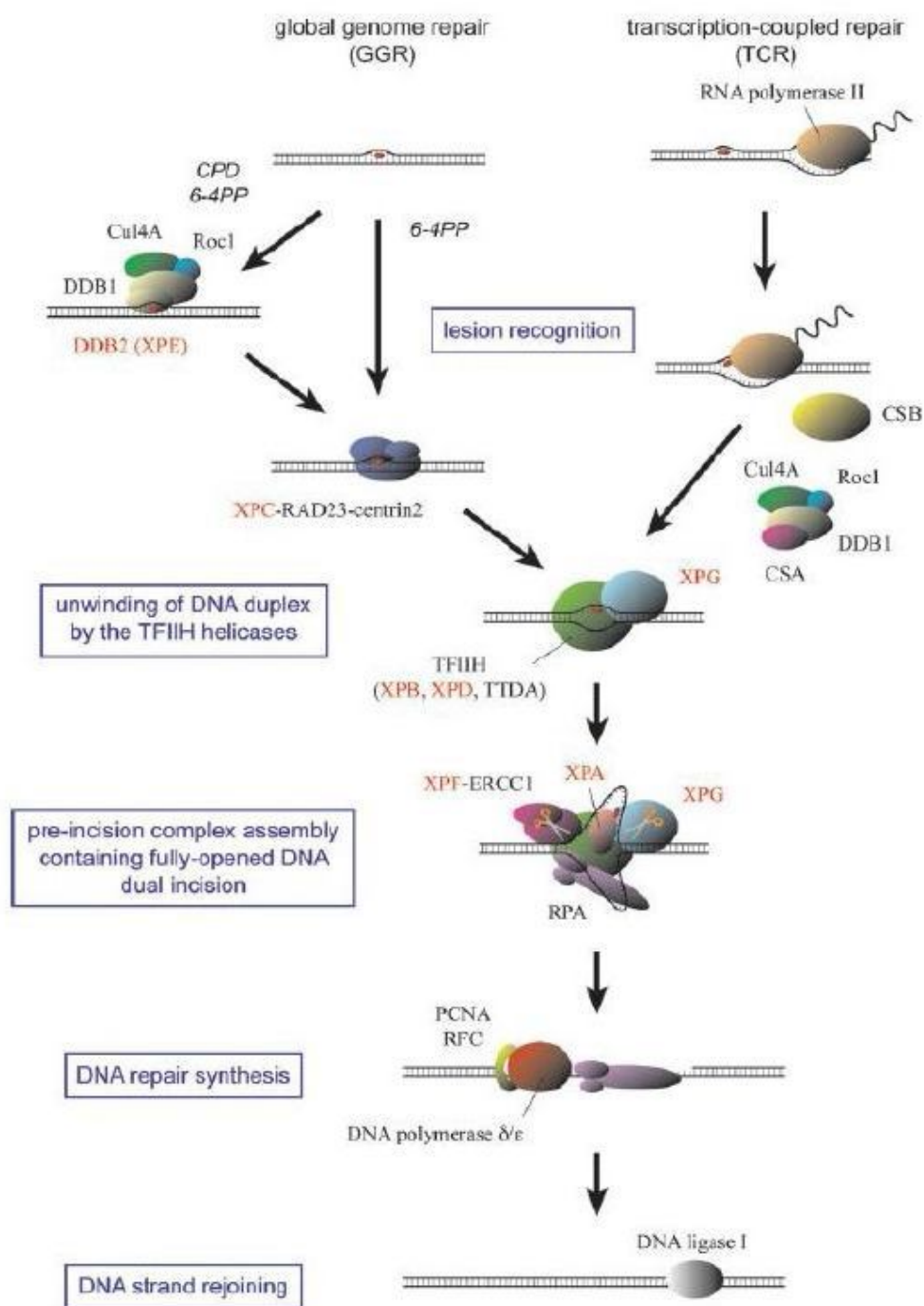


Fig. 8: Modèle humaine du NER [21][11].

L'ordre séquentiel (ou non, selon les auteurs) dans lequel les différentes protéines de la NER interviennent à partir de l'étape de reconnaissance a fait l'objet de nombreux travaux. En particulier, l'identité des protéines responsables de la reconnaissance des différentes lésions dans l'ADN est le sujet d'un débat, parfois lié aux conditions expérimentales.

· La synthèse translésionnelle et gène du XP V [9] [11][12][19][21][27][28][29]

Les lésions d'ADN engendrées par les différents agents génotoxiques sont normalement éliminées par les systèmes de réparation, mais certaines lésions, comme les CPD induits par les UV, persistent et interfèrent avec la réplication. La synthèse translésionnelle constitue un mécanisme de tolérance du dommage qui permet à la cellule de continuer la réplication contribuant ainsi à la survie cellulaire mais pouvant induire, dans certains cas, des mutations à l'origine de carcinogénèse. Le mécanisme qui permet à la cellule normale de tolérer les lésions, c'est-à-dire de dupliquer l'ADN endommagé sans accumuler de mutations, semble déficient chez les XPV, qui présentent une forte probabilité à développer des cancers cutanés des zones photoexposées. Le produit du gène XP V est l'ADN polymérase η qui est spécialisée dans le contournement fidèle des CPD UV induits, il procède de la façon suivante :

En absence de l'ADN polymérase η , comme le cas du XP V, la lésion est contournée par d'autres polymérases de synthèse translésionnelle qui vont incorporer des bases incorrectes en face de la lésion permettant ainsi une reconnaissance rapide de la lésion par le NER qui va promouvoir la fixation de la mutation. Ainsi, l'ADN polymérase η , de fidélité diminuée pour l'ADN non

endommagé, est la majeure polymérase non mutagénique de synthèse translésionnelle qui dépasse correctement les lésions d'ADN UV-induites.

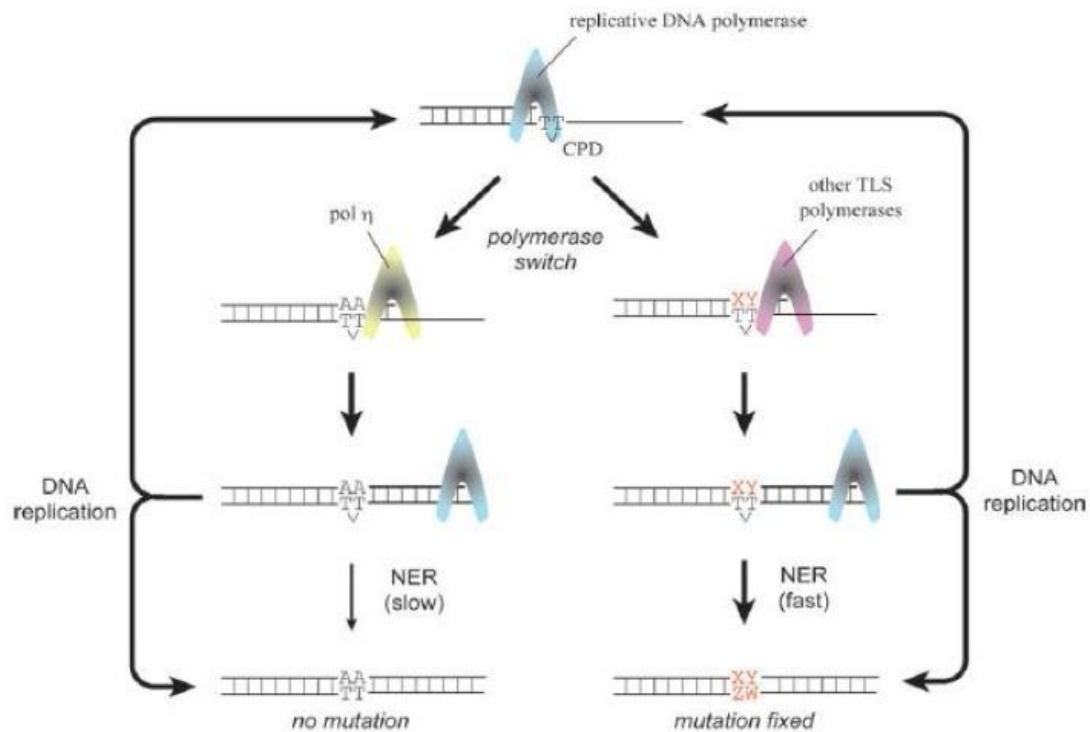


Fig. 9: Le rôle de l'ADN polymérase η dans l'élimination des mutations induites par les UV [11].

2-La carcinogenèse :

L'évolution d'un cancer passe par trois stades : l'initiation, la promotion et la progression tumorale. La prolifération tumorale est sous la dépendance des oncogènes, des gènes suppresseurs, des métastagènes et du système immunitaire local et général.

Les gènes les plus impliqués dans le cancer de la peau et les mieux étudiés sont les gènes suppresseurs p53, le locus ink4-ARF (codant pour deux gènes : le gène p16ink4a et le gène p14ARF) et patched et oncogènes ras.

Les UV sont doués d'un potentiel énergétique élevé et d'un fort pouvoir mutagène. Ils agissent sur l'initiation et la promotion du cancer. Ils altèrent les oncogènes et sont immunosuppresseurs. [4]

L'atteinte oculaire et cutanée au cours du XP, ainsi que le risque élevé de néoplasie au niveau de ces organes photo-exposés sont liés à une réparation défectueuse des lésions d'ADN induites par les UV, ce qui est responsable de l'apparition d'un nombre élevé de cellules mutées. La plupart de ces cellules sont éliminées par apoptose sous l'effet des gènes suppresseurs p53 qui sont bien développés chez ces patients. L'apoptose est à l'origine de l'atrophie cutanée et des remaniements épidermiques qui se traduisent cliniquement par l'aspect poïkilodermie-like. Cette protection par les gènes p53 n'est que temporaire puisque sous l'effet des UV et en présence d'un système de réparation défectueux, ces gènes vont eux même subir des mutations et devenir inopérants. Ainsi, au cours du XP, tous les éléments de la carcinogenèse sont réunis et rapidement mis en oeuvre, ce qui explique l'apparition précoce et en nombre élevé de tumeurs malignes. [4] [30][31] [32][22] [21][33]

Le XP est un modèle in vivo qui illustre la présence d'une corrélation entre l'existence de lésions d'ADN non réparées, le taux élevé de mutations induites et la grande fréquence de tumeurs cutanées malignes. Les mutations retrouvées au niveau de ces oncogènes sur les cellules tumorales du XP sont de type photoinduit, ce qui prouve bien que les cancers cutanés sont la conséquence de l'effet génotoxique des UV. [4] [30]

3-La Neurodégénérescence :[11][22]

Le cerveau n'est pas exposé aux rayons UV, mais l'atteinte neurologique, parfois rencontrée au cours du XP, est secondaire aux certains dommages endogènes d'ADN qui sont normalement réparés par le système NER. En l'absence de ce système le dommage d'ADN s'accumule causant une altération de la fonction cellulaire et éventuellement la mort cellulaire par blocage de la transcription ce qui entraîne une dégénérescence prématurée des neurones centraux et périphériques définitive et irréversible vu que les neurones ne se divisent pas. Ça touche essentiellement le cerveau, le tronc cérébral, les ganglions de base, la bandelette corticospinale, la cochlée, le ganglion de la racine dorsale et le système nerveux périphérique ; la substance blanche n'est pas affectée, non plus les cellules gliales.

L'augmentation du stress oxydatif est donc suggérée comme mécanisme de la mort neuronal mais son rôle dans l'atteinte de structures anatomiques spécifiques n'est pas encore établi.

B . Profil épidémiologique de la maladie

Le XP est une maladie cosmopolite, elle a été rapportée dans toutes les ethnies, y compris chez les Noirs. Il s'agit d'une maladie très rare, On pense que dans le monde il y a entre 3 000 et 4 000 malades. Mais il reste de nombreux malades non identifiés .De ce fait une description épidémiologique s'avère extrêmement difficile.[34][35][36]

1. PREVALENCE ET INCIDENCE :

Elle est estimée à 1/300 000 aux États-Unis et en Europe. En France par exemple, le nombre de malades est estimé entre 30 et 50, la plupart étant

d'origine maghrébine. Une étude récente a été établie en France, Italie, Pays-Bas, Angleterre, Allemagne, que entre 1920 et 2005 : 343 cas de XP ont été diagnostiqués et a ainsi précisé que l'incidence du XP dans ces pays est de 2,3 cas par million de nouvelles naissances vivantes. [37]

Elle est moins rare au Japon où la prévalence est estimée à 1/100 000.

Elle reste en revanche encore relativement fréquente dans certaines régions à fort taux de consanguinité et caractérisées par une grande taille des familles, comme au Moyen-Orient et au Maghreb. Pourtant en l'absence d'étude épidémiologique détaillée, la fréquence du XP dans ces pays ne peut être que estimer : [35]

En Algérie :

Le taux de consanguinité est estimé à : 25-30 % En 2005 : 370 cas de Xeroderma Pigmentosum ont été recensés chez 90 familles.

En Iran :

De mai 1999 à avril 2001 : 5 cas de Xeroderma Pigmentosum sur 43 cas de génodermatoses vu.

. En Palestine :

A Al Quds University, entre 2000 et 2004, sur 28 003 patients consultant en dermatologie, 10 cas de Xeroderma Pigmentosum répertoriés.

. Au Sultanat D'Oman :

En 2002 : 4 cas de Xeroderma pigmentosum recensés.

. En Tunisie :

En 2004 : La prévalence du Xeroderma pigmentosum était de: 1 /10 000.

□ Au Maroc :

A l'hôpital Ibn Rochd de Casablanca en 2004 : sur 13457 consultations de dermatologie 286 cas de XP et 4 cas de Cockayne syndrome ont été vu.

Plusieurs études portant sur la maladie du Xeroderma Pigmentosum, ont été réalisées ; deux desquels :

Tumeurs cutanées au cours du XP à propos de 120 cas (1990-2000) / CHU de Casablanca.

Tumeurs cutanées au cours du XP à propos de 100 cas (1993-2003) / CHU de Rabat.

2. REPARTITION DES GROUPES DE COMPLEMENTATIONS GENETIQUE ET LEUR FREQUENCE :

La répartition géographique des différents groupes génétiques est hétérogène, avec toutefois une prédominance de certaines formes selon les régions : le groupe C est le plus fréquemment rapporté dans les pays méditerranéens et les groupes A et F au Japon. [34]

Tableau présentant le nombre cas de personnes atteintes de Xeroderma pigmentosum, en fonction du type de gène muté et de la localisation géographique :

<i>Population</i>	<i>XP-A</i>	<i>XP-B</i>	<i>XP-C</i>	<i>XP-D</i>	<i>XP-E</i>	<i>XP-F</i>	<i>XP-G</i>	<i>XP-V</i>
Amérique du Nord	9	1	11	8	0	0	0	5
Europe	12	0	28	17	2	0	2	19
Japon	30	0	5	4	3	11	1	21
Egypte	7	0	12	0	0	0	0	5
Autre	5	0	6	0	0	0	0	4
Total	63	1	62	29	5	11	3	54

Tableau 2 : nombre cas de personnes atteintes de Xeroderma pigmentosum, en fonction du type de gène muté et de la localisation géographique

3. .FREQUENCE DES GROUPES DE COMPLEMENTATIONS :[38]

A : 25%

B : Rare

C : 25%

D : 15%

E : Rare

F : 6%

G : 6%

Variant : 21%

4. SEXE RATIO :

Les deux sexes sont atteints de façon égale.[36][34]

5. L'AGE :

L'âge d'apparitions des premiers symptômes varie entre 2 mois et 2 ans. Toutefois il semblerait que le degré d'exposition solaire (pays d'origine)

influence beaucoup cette limite d'âge. Ainsi ces les enfant vivant dans des pays fort ensoleillé qui développent les signes cliniques le plus précocement.

Quant à l'âge d'apparition des premières tumeurs il varie entre 2 mois et 20 ans avec une moyenne de 8 ans à l'exception du XP variant chez qui elles peuvent être d'apparition plus tardive (jusqu'à 40 ans dans certains cas). Ainsi cette limite d'âge dépend non seulement du groupe de complémentation mais aussi du type histologique tumoral ; en effet carcinomes basocellulaire et épidermoïde sont les premiers à apparaître (le plus souvent avant 10ans) suivi des mélanomes qui apparaissent plus tardivement (vers 17 ans). [39][34][36]

6. FACTEURS INFLUENÇANT

a. Consanguinité :

L'incidence du XP, comme toute autre pathologie héréditaire, est accrue dans les zones à forte consanguinité : au Maroc et en Tunisie elle est retrouvé dans plus de 90% des cas.

b. Influence géographique :

Le degré d'ensoleillement du pays d'appartenance joue un rôle prépondérant dans l'augmentation de la fréquence du XP et notamment la survenue précoce des tumeurs.

c. c. Influence raciale :

La fréquence élevé d'une race à l'autre semblerait trouvé explication par les deux facteurs précédant.

7. FREQUENCE DES TUMEURS :

Les tumeurs cutanées sont les plus fréquentes (atteignent un pourcentage de 80% des cas dans les séries Magrébines) suivie par ordre de fréquence par les tumeurs oculaire (les séries Magrébines rapportent un taux de 25% des cas environ) et finalement les tumeurs buccales. Elles touchent surtout les zones photo-exposées.

Les types histologiques rencontrés le plus fréquemment sont : Carcinome basocellulaire et épidermoïde, Mélanome, Botriomycome, Kératoacanthome, Fibrosarcome....[34]

Dans les séries Magrébines les carcinomes épidermoïdes sont les plus fréquents suivis des carcinomes basocellulaires, les Mélanomes étant moins fréquents.[34] La fréquence des néoplasies internes est estimée 20 fois supérieur à celle de la population générale.[39]

8. DIVERSITE DE LA SYMPTOMATOLOGIE :

De tous les patients atteints 40 % présentent des manifestations ophtalmologiques et seulement 18 % présentent en général une symptomatologie nerveuse. [36]

9. MORTALITE :

Le pronostic est globalement sombre : les deux tiers des malades meurent avant d'atteindre l'âge adulte. Les probabilités de survie jusqu'à 40 ans sont moins de 70 %, et différent grandement d'un pays à l'autre, et surtout d'un patient à l'autre. Les causes de décès sont variables :[34][35][39][36]

Métastase.

Complications post opératoires.

Complications infectieuses surtout urinaires et respiratoires.

Insuffisance rénale.

Inexpliqués

C.DIAGNOSTIC

Les organes cibles sont la peau exposée au soleil, les yeux et parfois le système nerveux.

L'enfant est normal à la naissance et les différentes manifestations sont d'apparition plus ou moins précoces(entre 6mois et 3ans) selon la gravité de la forme. Elles s'aggravent progressivement pour réaliser, en quelques mois ou années, un tableau particulièrement invalidant caractéristique de la xp.

Quand le malade se présente à un stade évolué, le diagnostic est facile à poser sur des arguments essentiellement cliniques devant des manifestations cutanées, ophtalmologiques et neurologiques souvent typiques. Ailleurs, et en dehors d'un contexte familial évocateur, le diagnostic est assez difficile au début. Parfois au début de l'évolution de la maladie, le praticien peut s'aider d'arguments mineurs certes mais non de moindre importance comme l'histoire clinique personnelle et familiale.[40]

Les premières manifestations peuvent être interprétées comme un simple « coup de soleil » ou comme une photosensibilisation ou même une dermatite atopique. La répétition de l'érythème des régions photoexposées, son caractère persistant et anormalement intense par rapport à l'exposition solaire doivent

attirer l'attention et faire envisager une hypersensibilité anormale à la lumière solaire. Ainsi une notion de coups de soleil sévères et itératifs, une notion de maladie familiale ou de consanguinité doivent faire évoquer le diagnostic XP.

1. LES ASPECTS CLINIQUES

Le tableau clinique réalisé par le XP traduit une hypersensibilité au soleil et associe une atteinte cutanée et oculaire et parfois des manifestations neurologiques. Malgré une assez grande variabilité de l'âge de début, de l'intensité de la symptomatologie, couplé à l'hétérogénéité génétique, le tableau clinique est assez caractéristique et permet lorsqu'il est complet de porter aisément le diagnostic, sans recourir à des explorations complémentaires.

L'enfant est normal à la naissance et les différentes manifestations débutent à l'occasion des premières expositions solaires. En quelques mois, un tableau caractéristique de la maladie est réalisé. [40]

1.1 Manifestations cutanées

La plupart des patients développent très tôt (avant 1 an chez plus de la moitié des sujets) des modifications polymorphes de la peau exposée au soleil et la survenue par la suite de différentes variétés de néoplasies cutanéomuqueuses. Ces modifications font penser à celles que développent les personnes âgées mais elles interviennent dès l'enfance.

Lésions cutanées non spécifiques :

Dès les premières expositions au soleil (même de courte durée) l'enfant atteint de XP développe des " coups de soleil " sévères d'une part par leur étendues et de l'autre par leurs temps de cicatrisations qui est largement supérieur à celui du sujet normal (plusieurs semaines)

□ Chez le sujet normal l'érythème débute à la 12^è heure, le pic érythémal se voit à la 24^è heure. A la 72^è heure l'érythème devient pâle.

□ Chez le sujet XP, l'érythème évolue de la même façon même au-delà de la 24^è heure. Par contre à la 72^è heure l'érythème devient plus marqué (plaque érythémateuse) et s'associe à un oedème cutané et des lésions vésiculeuses voire bulleuses font leur apparition. Parfois même des phlyctènes de tailles variables.
[41]

Par la suite cette extrême photosensibilité cutanée sera à l'origine de:

Ephélides (tâches de rousseur) en excès avant l'âge de deux ans. Alors que chez le sujet normal elles apparaissent rarement avant cet âge.

Lentigine ou lentigo : lésion de taille variable, plus ou moins étalé, de la taille d'un point à un centimètre ou plus de diamètre, de couleur noire, café au lait, rouge brune ou chamois, couvert de poils ou lisse à surface régulière. Présente d'habitude en nombre important dans les zones exposées du corps; Une lésion unique doit faire suspecter un mélanome :

- Assèchement de la peau, qui combiné à la fragilité cutanée innée, favorisent la survenue d'ulcérations infectées et traînantes.
- Hyperkératose de la peau: épaissement de la couche cornée.
- Atrophie cutanée
- Avec le temps, cet aspect atrophique et scléreux, qui rappelle celui d'un parchemin, se manifestera surtout dans les régions péri-orificielles, et sera responsable d'atrésie des lèvres, des paupières et des narines.
- Photophobie: sensations pénibles de la lumière sur la peau.

- Puis apparaissent des troubles dyschromiques avec de multiples macules achromiques ou au contraire hyperpigmentées, imputées à une mutation des mélanocytes sous l'effet des UV.



Fig. 10: aspect atrophique de la peau XP.[42]

Cette hyperpigmentation sera inégale en intensité et en répartition. Elles se distribueront soit en bandes soit en réseaux.

Les lésions dyschromiques apparaissent et prédominent sur les zones photoexposées mais peuvent s'étendre aux régions couvertes en fonction de la sensibilité du patient aux UV et du degré de sa protection vestimentaire.

- Lésions pseudoangiomateuses et papillomateuses.
- Angiome plan simple : Macule érythémateuse plus ou moins foncée (rose à couleur vineuse), de forme de taille et de siège variables.
- hémangiomes capillaires.

- naevus flammeus: angiome responsable d'une petite tache rose saumon sur le visage.
- télangiectasies réticulées de la peau: dilatation de petits vaisseaux qui apparaissent alors en transparence sous la peau.
- Lésions vésiculo-bulleuses. [42][38][43][44]



Fig.11: Aspect Poikilodermie-« like » du XP.[36]

Un aspect Poikilodermie-« like » se constitue progressivement.

La peau présente le même aspect que celle des personnes âgées ayant passé une grande partie de leur vie au soleil. Ces modifications apparaissent souvent dès la prime enfance et presque toujours avant 20 ans.[40]

Certaines modifications de la peau évolueront inéluctablement en tumeurs cutanéomuqueuses ce qui fait toute la gravité de la maladie. Il s'agit de diverses tumeurs bénignes, de kératoses actiniques et surtout de tumeurs malignes, caractérisées par une fréquence très élevée et une précocité ahurissante, pouvant survenir dès la première enfance. Elles concernent le plus souvent le visage et les autres parties du corps particulièrement exposées (yeux, lèvres, extrémités de la langue). Dans le chapitre à suivre les tumeurs cutanées touchant le plus fréquemment les sujets XP seront détaillées. [40]



Fig. 12:Xeroderma pigmentosum chez une jeune fille de 19 ans. L'ensemble de la peau du visage est poïkilodermique, atrophique, siège de multiples dyschromies [45].

Les tumeurs cutanéomuqueuses

a.les tumeurs bénignes

☐ **les tumeurs épithéliales**

☐ **les verrues :**

- Les verrues vulgaires : papules fermes, rugueuses au toucher, de taille variable de 1 cm à quelques cm, parfois végétantes, parfois ponctuées. Elles sont

parfois confluentes, réalisant des amas verruqueux. - Les verrues planes : les verrues planes se présentent comme des papules plates, légèrement brillantes assez bien limitées, arrondies ou polygonales à surface lisse, de couleur variable; peau normale, jaunâtre ou marron. Nombreuses et souvent d'aspect atypique dans ce contexte, elles peuvent prêter à confusion avec des lésions malignes et surtout la forme verruqueuse du CE. [39], [40]

Les kératoses séborrhéiques (verrues séborrhéiques) :

Ce sont de petites formations tumorales peu saillantes, étalées sur 5 à 20 mm. Leur surface est recouverte d'un enduit corné et gras, gris jaunâtre ou brun noir. Le diagnostic différentiel important, surtout quand la lésion est unique se pose avec le mélanome malin. [39], [40]

□ Kératoacanthome :

Les kératoacanthomes sont les tumeurs bénignes les plus représentées, leur fréquence est d'ailleurs probablement sous estimée en raison de leur confusion possible avec des carcinomes épidermoïdes, et parfois par des bourgeons charnus. L'aspect est celui d'une formation tumorale en bulbe d'oignon de la taille d'un pois chiche à celle d'une noisette siégeant surtout au visage (nez, joues, lèvres et paupières) mais aussi sur le dos des mains et autres zones photoexposées. Le Kératoacanthome 77 passe par un stade de prolifération au cours duquel la formation s'accroît pour atteindre la phase de maturation : nodule globuleux et saillant, à centre creusé d'un cratère et occupé par une masse de kératine cachée par une croûte ou surmontée parfois par une corne. Puis survient la phase de régression au cours de laquelle la tumeur s'affaisse et disparaît pour laisser place à une cicatrice atrophique parfois parsemée de grains de milium. Les phases de prolifération, de maturation et de régression durent de

3 à 4 mois. La persistance de cette tumeur au-delà de cette limite doit inciter à son excision du fait de sa ressemblance clinique et parfois histologique avec un carcinome spino-cellulaire.[39], [40]

Tumeurs conjonctives

□ Histiocytofibrome :

Petite formation intradermique, dure, en pastille de 0,5 à 1 cm, légèrement en relief, de couleur brun foncé, parfois pigmentée. [39], [40]

□ Botriomycome :

Appelé aussi granulome pyogénique. C'est une tumeur charnue, très vascularisée, saignante facilement, la surface est généralement érodée et la base pédiculée. Elle peut prêter à confusion avec les CE d'aspect atypique : charnues et exophytiques. [39], [40]

b. Tumeurs malignes :

. Lésions précancéreuses :Kératose actinique

Elles se manifestent par des petites taches kératosiques, de couleur jaunâtre à brunâtre. Elles ont une structure verruqueuse et sont hyperkératosiques. Cette hyperkératose est parfois très exubérante formant une corne cutanée.[39], [40]

Carcinome Basocellulaire :

Diagnostic clinique :

Le carcinome basocellulaire se développe classiquement de novo, il survient rarement sur une lésion précancéreuse. Il se localise dans les zones photoexposées dans plus de 85 % des cas (joue, front, nez, lèvre, cou). La localisation muqueuse ou palmoplantaire est possible mais exceptionnelle. Le

CBC ne métastase pas mais a un potentiel invasif local pouvant entraîner une destruction tissulaire importante et la mort.

Typiquement le CBC est une lésion perlée, arrondie translucide, télangiectasique friable et érosive au centre, qui va s'étaler progressivement. Il existe une grande hétérogénéité dans les CBC. Ainsi on distingue plusieurs entités anatomo-cliniques de gravité variable :

- Le CBC plan superficiel :

Commence par une petite lésion papuleuse à peine surélevée, translucide, qui s'étale progressivement et prend l'aspect d'une plaque à centre cicatriciel blanchâtre et finement télangiectasique ou exulcéré recouvert de petites croûtelles hémorragiques, et à bordure infiltrée, perlée.

- Le CBC nodulaire :

C'est une forme tumorale ferme, bien limitée caractérisé par un ou plusieurs petits nodules, saillants, globuleux, de teinte cireuse, translucide, ambrée, la surface est lisse et parfois parsemée de fines télangiectasies. Sa surface peut devenir squameuse. C'est la forme la plus fréquente. Au sein desquelles on distingue une forme micronodulaire, sans délimitation périphérique et nécessitant des marges d'exérèse plus importantes .

- Le CBC bourgeonnant et végétant :

Tumeur exophytique, ulcérée et bourgeonnante de teinte rouge foncé, saignant facilement, peut prêter à confusion avec l'épithélioma spino-cellulaire.

- Le CBC sclérodermiforme ou morphéiforme :

Associe une intense fibrose à la prolifération tumorale et se présente sous la forme d'un placard atrophique infiltré scléreux de couleur blanc cireux ou blanc jaunâtre parsemée parfois de petits nodules, de fines télangiectasies et dont les limites cliniques et histologiques sont souvent imprécises. Le caractère perlé de la bordure fait souvent défaut. Cette forme tumorale a un pouvoir invasif plus marqué récidive plus volontiers. Des formes infiltrantes intermédiaires entre le carcinome nodulaire et le carcinome sclérodermiforme existent.

- Le CBC ulcéreux :

Les formes ulcéreuses taillées à pic dans un bourrelet perlé peuvent se voir soit d'emblée soit au cours de l'évolution d'un CBC. Cependant dans certains cas, les bords ne sont ni surélevés ni indurés, on parle alors d'ulcus rodens volontiers péri-orificiel. L'ulcération peut avoir une évolution extensive et destructrice: il s'agit de formes dites térébrantes pouvant atteindre les structures musculaires, vasculaire, nerveuse ou même osseuses sous-jacentes.

- Le CBC pigmenté (Tatoué)

Cette forme n'a en principe pas droit à l'individualisation puisque la plupart des épithéliomas baso cellulaires sont en fait pigmentés. On réserve cependant cette forme aux cas où la quantité de pigment est très importante et donne aux lésions un aspect noir qui doit les faire distinguer des mélanomes malins diagnostic différentiel très important à faire, mais aussi de certaines verrues séborrhéiques.

- Le CBC pagétoïde :

C'est une forme superficielle, à croissance centrifuge, sans régression cicatricielle, il s'agit de plaques érythémateuses recouvertes de croûtelles avec bordures nettes parfois perlées.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec les autres tumeurs cutanées comme le Carcinome spinocellulaire, plus rarement le Mélanome dans les formes pigmentées. La distinction entre carcinomes CBC et CE est parfois difficile même pour un oeil habitué. Ceci souligne l'intérêt de la biopsie qui permet de confirmer et de préciser le diagnostic et le type histologique.

Evolution, Pronostic :

Le CBC n'entraîne presque jamais de métastase, mais a un potentiel invasif local pouvant entraîner des destructions tissulaires importantes et la mort. Ces formes évoluées peuvent nécessiter le recours à une chirurgie mutilante aux conséquences fonctionnelles et esthétiques parfois lourdes. Une surveillance régulière est recommandée pour dépister une récurrence de la lésion mais aussi en raison du risque élevé d'apparition de nouveaux carcinomes cutanés. Le pronostic dépend du risque de récurrence, du risque d'envahissement local en cas de récurrence et de la difficulté de prise en charge thérapeutique dans ce cas. Il existe d'ailleurs des arguments d'ordre histologique soutenant l'hypothèse d'une agressivité surajoutée probable des CBC du terrain XP vu la proportion très élevée des formes profondes, trabéculaires, sclérodermiformes et métatypiques. [39], [40], [46], [47]

Carcinome Epidermoïde

Diagnostic clinique :

Le carcinome spinocellulaire ou épidermoïde (CE), Contrairement au CBC, survient volontiers sur une lésion précancéreuse comme les kératoses actiniques. L'atteinte des zones photoexposées est la plus fréquente mais celle des muqueuses est moins rare que pour la population saine.[43]

L'aspect clinique typique est celui d'une tumeur croûteuse, jaunâtre, indurée plus ou moins globuleuse, régulière ou bosselée, végétante ou ulcéro-végétante, la pression des bords de l'ulcération fait apparaître des grains blanc-jaunâtres appelés vermiottes. Ainsi le CE se présente cliniquement sous l'une des formes suivantes:

- CE ulcéro-végétant :

Forme la plus fréquente correspondant à une lésion infiltrée, ulcérée et souvent surinfectée.

- CE bourgeonnant :

Nodule rosé recouvert d'une croûte adhérente ou corne cutanée à base indurée. L'aspect peut parfois simuler un Kératoacanthome.

- CE superficiel :

Forme rare, peu infiltrante.

Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel sur le plan clinique et parfois histologique se pose avec le kératoacanthomes. Le diagnostic différentiel se pose sinon, comme pour le CBC, avec ce dernier et les autres tumeurs cutanées.

Evolution, pronostic :

Tout CE doit être considéré comme potentiellement agressif. Parmi les facteurs pronostiques, on retiendra: le diamètre, la profondeur de l'invasion, le degré de différenciation histologique, l'existence d'un neurotropisme, la présence d'embolies lymphatiques et/ou vasculaires, la notion de lésion récidivante et le site anatomique. Ainsi les CE muqueux sont de moins bon pronostic du fait de la plus grande fréquence d'une extension ganglionnaire.

L'évolution locale de proche en proche du CE soit par infiltration soit par voie canalaire le long des vaisseaux ou des nerfs est volontiers agressive et peut aboutir aux premiers relais ganglionnaires ou cheminer par voie hématogène jusqu'aux organes internes (poumons, foie, cerveau etc.). Toutefois les métastases des CE semblent relativement rares compte tenu de la multiplicité de telles tumeurs chez un même malade et la proportion élevée des formes matures et bien différenciées de faible pouvoir métastatique.

Ainsi la description des carcinomes cutanés chez le sujet XP peut-être considéré comme similaire à celle chez le sujet sain ; si ce n'est pour la multiplicité des lésions de manière successive ou simultanée, leurs récides plus que probables, la coexistence avec d'autres lésions de nature histologique variable et leur siège particulier : face, tête et nuque sont en effet le siège de 97 % des carcinomes. [39], [40], [46], [47]

Mélanome

Diagnostic clinique :

Les mélanomes sont fréquents au cours du XP (environ 2 000 fois plus que dans la population générale). Ils viennent en deuxième ordre de fréquence après

les carcinomes et concernent 11 à 15 % des malades. L'âge moyen de leur survenue est de 17 à 19 ans selon la littérature, pourtant beaucoup de cas avant 12 ans ont été décrits, néanmoins cette apparition est plus tardive que celle des carcinomes ou encore rarement concomitante. Cependant, en raison de la similitude de l'aspect clinique d'un mélanome débutant et de lentigines particulièrement nombreuses en zones découvertes et parfois de grande taille au cours du XP, le diagnostic de mélanome est souvent posé tardivement. Il siège au niveau de la face, tête et nuque dans 65% des cas.

Le mélanome se présente habituellement comme une lésion cutanée pigmentée récemment acquise ou préexistante répondant aux critères morphologiques des règles de l'ABCDaire.

Ainsi malgré la multiplicité des formes anatomo-cliniques un diagnostic précoce est possible et souhaitable devant toute lésion :

Asymétrique (A) à bords (B) irréguliers. Les bords nettement délimités par rapport à la peau ambiante sont souvent encochés ou polycycliques ou se prolongent en coulées d'encre accentuant l'asymétrie de la lésion. La couleur (C) est inhomogène avec des nuances variables dans les teintes du brun au noir, mais aussi des zones décolorées blanches ou inflammatoires rouges ou cicatricielles bleutées. La microscopie de surface ou dermatoscopie permet de décrire avec précision les caractères morphologiques des bords (B) et des nuances de couleur (C). L'évolutivité se traduit par un diamètre (D) de la lésion supérieur à 6 mm ou l'augmentation de ce diamètre et par la notion d'extension (E) permanente de la lésion, changeant non seulement de taille, mais aussi de forme, de couleur et de relief.

Classification anatomoclinique :

- *Le mélanome superficiel extensif : MSE*

La lésion est constituée par une tache mélanique dont la couleur varie du brun au noir avec des zones plus claires et des nuances du rouge au bleu. Cette formation plane ou légèrement surélevée parfois hyperkératosique à bords polycyclique s'étend horizontalement jusqu'à atteindre plusieurs Cm de diamètre. Après la phase horizontale de croissance qui s'étale sur plusieurs mois voire plusieurs années, le MSE entame sa phase verticale d'invasion en profondeur caractérisée par un nodule qui fait saillie et qui peut suinter ou saigner.

- *Le mélanome nodulaire : MN*

Il se manifeste sous la forme d'une lésion nodulaire polypoïde bleu noirâtre, de taille variable, parfois souligné par un halo pigmentaire. 5 % de MN sont dépourvus de pigmentation : MN achromique et ressemblent à un Botriomycome. Sa croissance est rapide, donnant en quelques mois une lésion tumorale polypoïde. L'ulcération spontanée aggrave le pronostic.

- *Lentigo malin LMM ou mélanome de Dubreuil :*

Débute par une tache brune à type de lentigo solaire qui s'étend progressivement avec le temps pour atteindre plus de 6 cm de diamètre et former une plaque aux bords irréguliers déchiquetés, de couleur polychrome variant du brun clair au noir très foncé avec des zones achromiques de régression. Des nodules traduisant l'infiltration en profondeur peuvent apparaître par la suite. Ce sont des formations infiltrées voire nodulaires et tumorales pigmentées ou non et

qui peuvent suinter ou saigner. C'est la forme la plus fréquemment rapportée au cours du XP dans la littérature.

- Le mélanome acral lentigineux : ALM

Il débute par une macule brune noire qui évolue vers une plaque pigmentée de 2 à 3 cm, aux bords déchiquetés avec des plages achromiques. Plus tardivement, apparaissent sur la tache soit un nodule soit une ulcération.

- Le Mélanome des muqueuses :

Localisé sur les muqueuses buccales, nasales. Le diagnostic est difficile et déroutant.

□ Diagnostic différentiel

Il doit écarter les autres tumeurs noires qui sont considérablement plus fréquentes que le mélanome :

- Les naevi irrités ou enflammés —cliniquement atypiques□ qui répondent souvent aux critères de mélanomes débutants (A, B, C).
- Les kératoses séborrhéiques, qui répondent volontiers aux critères B et C.
- Les carcinomes basocellulaires "tatoués".
- Les histiocytos fibromes pigmentés.
- Les angiomes thrombosés qui peuvent être confondus avec un mélanome nodulaire
- Le Botriomycome

Au moindre doute l'exérèse doit être faite.

□ *Evolution, pronostic :*

Les marqueurs pronostiques sont :

- L'indice de Breslow

Qui consiste en la mesure à l'oculaire micrométrique sur coupe histologique standard de l'épaisseur maximum comprise entre les cellules superficielles de la couche granuleuse épidermique et la base de la tumeur (cellule maligne la plus profonde).

L'épaisseur est vraisemblablement une appréciation de la masse tumorale. Il existe une corrélation presque linéaire entre cet indice et la mortalité. Pronostic de survie en fonction de l'indice de Breslow

- La présence d'une ulcération clinique ou histologique conférant également un mauvais pronostic.
- Le niveau d'invasion selon Clark et Mihm qui est basé sur le concept de franchissement de barrières anatomiques: barrière basale qui définit des mélanomes sans risque métastatique.
- D'autres facteurs comme le sexe masculin, l'âge avancé, certaines topographies seraient des facteurs de mauvais pronostic. Cependant ces facteurs sont liés au délai de diagnostic et donc à l'épaisseur tumorale.
- Le contrôle histologique du premier ganglion relais dit ganglion sentinelle identifié par méthode scintigraphique et colorimétrique semble être un marqueur pronostique extrêmement fiable.
- Le stade évolutif du mélanome

Mélanome au stade de tumeur primaire.

Mélanome au stade d'atteinte régionale ganglionnaire :

D'abord infracliniques, ce qui peut durer des mois et des années, puis cliniquement parlantes. Un nombre élevé de ganglions atteints et la rupture de la capsule du ou des ganglions ont une valeur péjorative. C'est le cancer qui a plus grand potentiel métastasant en effet quelques mm de tumeur peuvent être à l'origine d'un envahissement métastatique majeur.

Mélanome au stade d'atteinte métastatique à distance :

La lésion initiale dans ce cas est soit passer inaperçue, soit qu'elle a été enlevée sans examen anatomopathologique, soit qu'elle était inaccessible à l'examen, soit qu'elle a régressé spontanément, et ce sont les métastases cutanées (nodules durs) ou ganglionnaires ou viscérales (foie, poumons, cerveau) qui la révèlent.

Parmi les situations où cette tumeur peut se révéler par une métastase d'emblée. Il subsiste celle imputable à une régression spontanée de la tumeur primitive. Ainsi, 10 % des régressions spontanées de mélanomes rapportées dans la littérature concernent des XP. Ces aspects régressifs, s'ils sont plutôt un signe de bonne immunité, minorent artificiellement l'épaisseur selon Breslow

. - Chez certains malades, les mélanomes sont multiples. Ce qui incite à une surveillance régulière après l'apparition du premier mélanome car le risque de survenue d'une deuxième tumeur primitive est très élevé. Tout comme l'existence d'une forme familiale appelle à un suivi plus attentif de la fratrie du sujet XP porteur de mélanome et soulève l'éventualité d'une prédisposition génétique au mélanome.

Si tous ces marqueurs pronostiques peuvent servir à déterminer le pronostic des malades atteints de mélanome dans la population normale, il n'est pas de même dans la population XP. Il existe des difficultés à évaluer le pronostic propre de cette tumeur chez des patients développant également de nombreux carcinomes. Rare sont les décès imputable uniquement au mélanome par contre les cas de survie prolongée même après un mélanome déclaré à un stade de métastases inaugurale ont été rapportés. [36], [39], [40], [46], [48]

Tumeurs de collision :

Les tumeurs de collision, rarement rapportées chez les XP, sont de pathogénie discutée, leur pronostic englobe celui des deux tumeurs. Des tumeurs de collision associant respectivement CE et CBC, CBC et maladie de Bowen, CE et mélanome ont été décrites. [40]

1.2 Manifestations ophtalmologiques

50% à 80% des sujets XP présentent une atteinte ophtalmologique de gravité généralement corrélée à celle de l'atteinte cutanée puisqu'elle repose sur les mêmes bases pathogéniques de cette dernière. De ce fait cette localisation est plus facilement rencontrée dans les formes graves et précoces de la maladie. [34], [40], [49]

Ainsi le Xeroderma Pigmentosum favorise l'atteinte des structures antérieures exposées aux UV [36], [46].

La portion postérieure de l'oeil (cristallin, choroïde et rétine) est protégée des UV par les structures antérieures (paupière, cornée et conjonctive). Le symptôme le plus fréquemment rencontré et le plus précoce, permettant le plus souvent d'orienter le diagnostic dans les familles à risque, et ce avant même les

manifestations cutanées est la photophobie. Cette photophobie peut être due soit à une irritation conjonctivale soit aux lésions cornéolimbiques

Elle confère au malade une attitude caractéristique, tête baissée, yeux entrouverts, irrités, douloureux et larmoyants, recherchant l'obscurité. [40]

Les premières lésions se développent au niveau de la peau des paupières plus particulièrement celle inférieure en effet toutes les lésions cutanées décrites au cours du XP peuvent siéger au niveau des paupières des simples coups de soleil et lentigines aux kératoses actiniques et différents cancers cutanés, avec blépharite, ectropion, entropion rétractile et perte des cils ; aboutissant inéluctablement à la perte progressive de leur fonction de protection ou même à la destruction totale de la paupière. Les conjonctives sont très altérées, hyperhémisées, télangiectasiques, parsemées de taches pigmentaires et peuvent, à la longue, s'épidermiser. La mauvaise qualité du film lacrymal et la disparition de la barrière protectrice que constitue la paupière, sont tous deux des facteurs qui s'ajoutent aux effets nocifs des UV pour induire des lésions cornéennes à type de kératites, ulcérations, opacités, dystrophies nodulaires, ptérygions, oedèmes et néovascularisation ; responsables à leurs tours de la photophobie, du larmolement et du blépharospasme phénomène qui tendent à s'atténuer avec l'installation progressive d'une opacification de la cornée. [50]–[52]

L'atteinte de l'iris reste rare dans le XP, néanmoins il peut être le siège d'une atrophie, d'une altération de sa pigmentation, ou d'un mélanome malin. [51]

Parfois les lésions atrophiques et cicatricielles (symblépharons) ou même les ptérygions peuvent prêter à confusion avec les lésions tumorales. [40]

En effet la gravité de l'atteinte oculaire réside dans la survenue de tumeurs bénignes et surtout malignes (carcinomes et mélanomes), de siège palpébral, limbique ou conjonctival, mettant en jeu le pronostic vital (risque de métastases) et fonctionnel de part leur extension et leur récurrence locale fréquentes. L'apparition des premières tumeurs oculaire maligne : carcinomes basocellulaires et épidermoïde ou encore mélanome malin survient approximativement vers l'âge de 11 ans. [34]

Le carcinome basocellulaire est la tumeur maligne palpébrale la plus fréquente, alors que le carcinome épidermoïde est plus fréquent au niveau du limbe, de la conjonctive et de la cornée.

L'atteinte conjonctivale est assez fréquente or la majorité des carcinomes de la conjonctive se développent au limbe scléro-cornéen. Cette localisation est favorisée par la présence de cellules souches épithéliales totipotentes dont le renouvellement continu expose à l'apparition de lésions tumorales, et par le fait qu'une partie du limbe se trouve exposée au rayonnement ultraviolet mutagène dans l'aire de la fente palpébrale.[53]–[55]

Ces tumeurs de localisation périlimbique peuvent s'étendre à la cornée voire à l'orbite et aboutir à la perte totale du globe oculaire. [54]

Ainsi la cécité chez les malades atteints de XP comme décrits ci-dessus est imputable soit à une opacification et une néovascularisation de la cornée, elles-mêmes secondaires à une inflammation cornéoconjonctivale chronique et à des infections à répétition, soit à l'extension vers la cornée d'une néoplasie de la conjonctive ou du limbe. D'ailleurs le risque de cécité est d'autant plus élevé qu'il existe une néoplasie oculaire.

1.3 Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques du XP sont nombreuses, polymorphes et diversement associées entre elles, se complétant progressivement au cours de l'évolution. Leur installation est habituellement plus tardive que celle des manifestations cutanées et leur gravité ne semble pas proportionnelle à celle de l'atteinte cutanée. Les différentes manifestations ne sont pas spécifiques du XP, pouvant ainsi s'observer dans d'autres maladies hérédodégénératives. Deux formes cliniques sont à distinguer en fonction de l'âge d'apparition des premiers signes neurologiques : une forme juvénile et une forme tardive, dans lesquelles les symptômes neurologiques apparaissent respectivement avant et après 21 ans. [56]

Elles témoignent d'une dégénérescence des neurones aussi bien du système nerveux central ou périphérique, sous l'action probable de certains métabolites endogènes. Les différentes atteintes par ordre de fréquences sont :

Une débilité mentale est notée chez 80 % des malades ayant des troubles neurologiques et représente ainsi la manifestation neurologique la plus fréquemment rapportée. Elle est le plus souvent légère ou modérée ; relevée par un ralentissement psychique, trouble de la mémoire, de l'attention et retard de l'acquisition du langage ou encore un retard scolaire. Le quotient intellectuel (QI) varie entre 15 et 81, la moyenne se trouvant à 45. Cette débilité est en rapport avec une atrophie corticale cérébrale, objectivée par les examens tomodensitométriques. [34], [36], [38], [40], [46]

Elle est aggravée par le mode de vie des malades, que les contraintes de photoprotection excluent d'une vie sociale normale. Ce qui fait que ce déficit mental doit être apprécié dans le contexte de ces malades photophobiques, parfois non scolarisés ou rejetés par leur entourage. [34], [38], [40], [46]

Le syndrome pyramidal et le syndrome cérébelleux sont rapportés dans 30% des cas. L'atteinte pyramidale se manifeste le plus souvent par des réflexes ostéotendineux vifs et un signe de Babinski et parfois par la spasticité. L'atteinte cérébelleuse se manifeste par les troubles de la marche dues le plus souvent à une ataxie avec trouble de la coordination des membres et hypotonie. L'atteinte extrapyramidale a aussi été parfois décrite mais plus rarement.[40]

La neuropathie périphérique correspond à une neuropathie sensitivomotrice responsable dans 20 % des cas d'une hyporéflexie voire d'une aréflexie et de troubles sensitifs. [34], [38], [40] L'atteinte des nerfs crâniens n'est pas habituelle en dehors d'une surdité de perception rapportée dans 18 % des cas avec atteinte neurologique.

D'autre signe on été décrits : Une microcéphalie acquise, des mouvements choréothétosiques, convulsions épileptiques, paralysie des cordes vocales, trouble de l'oculomotricité, dysarthrie acquise...

2. LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Plus le patient est vu à un stade tardif, plus le diagnostic est aisé, se basant essentiellement sur les manifestations cliniques décrites précédemment, ce d'autant que les symptômes surviennent dans un contexte familial évocateur.

En dehors de ces situations, le diagnostic sera confirmé par des explorations complémentaires afin d'éliminer d'autres pathologies photosensibilisantes.

2.1 Examens non spécifiques : [36], [46]

Selon le tableau initial dans lequel se présente le patient et surtout à un stade précoce de symptomatologie peu parlante, une batterie d'examens peut être proposé par le praticien dans le but d'éliminer d'autres diagnostics souvent traitables et en attendant les résultats d'examens de confirmation.

Ainsi devant une photosensibilité les examens suivent peuvent être demandé :

- Un « screening » métabolique sanguin et urinaire à la recherche de désordres métaboliques.
- Une VS et/ou CRP.
- Les Anticorps antinucléaire.
- Etc....

Devant un retard des acquisition ou un déclin des capacités intellectuelles :

- La fonction thyroïdienne.
- Vitamine B12.

Imagerie (Tomodensitométrie, IRM...) si symptômes neurologiques au premier plan.

Biopsie cutané et musculaire.

Enfin un caryotype pourrait être réalisé à la recherche d'anomalie chromosomique dans le cadre de syndrome dysmorphique. Les études cytogénétiques ont montré qu'aucune aberration chromosomique spécifique n'a été rapportée au cours du XP et le caryotype est normal. Contrairement au syndrome de Bloom, le nombre d'échanges de chromatides soeurs UV-induites reste dans les limites de la normale. [36], [46]

2.2 Examens de confirmations :

a. Le phototest :

Le phototest est une exploration photobiologique qui consiste en l'irradiation de la peau tester avec des UV à une intensité 3 fois la DEM et en constater les conséquences.

La dose minimale érythémateuse (DEM), est l'intensité UV la plus faible qui causera un érythème perceptible à la vue d'une surface cutané non exposé préalablement aux UV. Chez le sujet normal, l'érythème débute à la 12ème heure, le pic érythémal se voit à la 24ème heure, à la 72ème heure l'érythème devient pâle.

Le phototest à la dose de 3 DEM des patients XP montre que l'érythème débute comme chez le sujet normal à 12 heure, à 24 heure l'érythème a la même intensité par contre il peut présenter une réaction inflammatoire importante à la 72ème heure, associé à un oedème cutané et peut reproduire la dyschromie à la lecture tardive (j30-j60).

L'examen histologique d'un phototest sera discuté dans le chapitre examen histologique.

L'étude du spectre d'action en lumière monochromatique montre un pic érythémal à 293 et à 297 nm selon que la lecture de la DEM est effectuée à 24 heures ou à 72 heures.

Ainsi malgré la forte photosensibilité de ces malade, la DEM peut être abaissée (au début de la maladie et surtout dans les formes graves) ou être dans les limites de la normale, ce qui fait du phototest un examen peu fiable et même sans intérêt diagnostique.

Ainsi les explorations photobiologiques ne sont pas systématiques. Elles n'ont d'intérêt que dans le domaine de la recherche scientifique. Cependant, en absence des moyens de diagnostic biologique (UDS) ou en attendant leur résultats (parfois plusieurs mois), une DEM dans la limite de la normale et une réaction inflammatoire plus marquée à la 72e heure après l'irradiation aux UV peuvent constituer des éléments d'orientation au diagnostic précoce de XP. Un résultat normal par contre n'élimine le diagnostic en aucun cas.[40], [41], [57]

b. La survie cellulaire :

À l'échelle cellulaire, les anomalies de réparation de l'ADN peuvent être objectivées, soit d'une manière globale par l'évaluation de la survie cellulaire après irradiation aux UV, soit de façon spécifique par l'étude des capacités de resynthèse de l'ADN (—Unscheduled DNA Synthesis||).

L'évaluation de la survie cellulaire après irradiation aux UV permet d'apprécier indirectement l'efficacité de la réparation de l'ADN après irradiation aux UV.

La survie des cellules irradiées par les UV est objectivée par le nombre de colonies néoformées à partir de ces cellules. L'irradiation des fibroblastes cutanés par des doses croissantes d'UV permet d'en déterminer la dose létale (Do). Elle correspond à la dose responsable de la mort de 50 % des cellules en culture. En dehors du XP variant, cette Do est toujours faible et d'autant plus que la forme clinique est grave. Pour ce qui en est du XP variant, la survie cellulaire après irradiation aux UV est normale ou presque normale pourtant l'incubation des cellules en présence de caféine permet de réduire la valeur de la dose létale. Ce critère est parfois utilisé pour le diagnostic biologique de cette forme.[36], [40], [46]

c. "Unscheduled DNA Synthesis" (UDS) ou synthèse non programmée d'ADN

La quantification de la synthèse réparatrice de l'ADN est la méthode biologique de référence utilisée pour confirmer le diagnostic clinique ainsi que le diagnostic anténatal du XP. Cet examen est réalisé sur une culture de fibroblastes dermiques provenant d'une biopsie cutanée effectuée en peau couverte.

Selon le protocole décrit par Cleaver, l'étude de l'UDS repose sur la mesure par des techniques autoradiographiques, de l'incorporation d'un précurseur radioactif de l'ADN après irradiation UV. En cas d'anomalie de la réparation de l'ADN, l'incorporation sera très diminuée. L'UDS est faible (anormal) au cours des XP sauf chez le XP de type variant (normal). Cependant, l'irradiation à des doses itératives d'UV (Split doses) peut entraîner la diminution de l'UDS chez le XP variant. L'UDS explore l'action combinée de l'endonucléase, l'exonucléase et la polymérase du système NER.

En premier lieu les cellules seront traitées de telle façon qu'elles n'effectuent plus de synthèse d'ADN. Pour ce faire, les cellules sont cultivées à confluence dans un milieu dépourvu d'arginine, afin de limiter les divisions, puis elles sont traitées avec de l'hydroxyurée. Ce composé est un inhibiteur de la ribonucléotide diphosphate réductase, enzyme responsable de la formation de désoxynucléotides triphosphates à partir de ribonucléotides diphosphates. La concentration de désoxynucléotides triphosphates cellulaires se retrouve alors fortement réduite, empêchant la réplication d'avoir lieu. Cependant, il est important de noter que ce niveau faible en désoxynucléotides triphosphates n'empêche pas la synthèse d'ADN lors de la réparation.

Les fibroblastes cutanés sont ensuite exposés aux UV puis incubées dans un milieu contenant de la thymidine tritiée dites 3HTdR (thymidine marqué radiologiquement par le tritium) pendant 60 à 90 minutes. Les cellules sont ensuite fixées et purifiées afin d'éliminer la thymidine tritiée non incorporée.

Les lames seront par la suite recouvertes d'une émulsion photographique puis laissée sur place pendant plusieurs jours. Si la thymidine tritiée est incorporée à l'ADN nucléaire, les particules bêta résultant de la désintégration des atomes de tritium interagissent avec l'émulsion. Le résultat de cette interaction est l'apparition de «grains noirs» au sein du noyau, correspondant aux foyers de resynthèse. Ainsi leur visualisation au microscope optique indique que la thymidine a été utilisée pour combler le vide résultant de la suppression du segment d'ADN contenant les dimères de thymine UV-induits. Donc que la réparation de l'ADN par NER est efficace et fonctionnelle. Le nombre de grains d'argent imprimés reflète fidèlement le taux de thymidine incorporée à l'ADN du noyau et est ainsi proportionnel au nombre de lésions réparées par le NER.

Le résultat est exprimé en pourcentage par rapport au témoin normal.[36], [40], [46], [58]

L'interprétation des résultats doit prendre en considération la phase du cycle cellulaire dans laquelle se trouve la cellule, les cellules en phase de synthèse d'ADN (phase S) vont incorporer la thymidine tritiée quelque soit leur statut normal ou XP. Les résultats possibles après autoradiographie des lames sont donc :

Cellules normales : le signal radiographique est augmenté dans tous les noyaux en dehors de la phase S du cycle cellulaire.

Cellules XP : l'UDS est anormalement faible, le signal radiographique est minime, exprimé en pourcentage de l'UDS d'une cellule normale, il est approximativement égal à :

Chez le XPA : inférieur à 5 % Chez le XPB : entre 3 et 40 %

Chez le XPC : entre 15 et 30 % Chez le XPD : entre 15 et 50 %

Chez le XPE : 50 % Chez le XPF : entre 15 et 30 %

Chez le XPG : entre inférieur à 5 % et 25 %

Cellules XP variant : l'UDS est normal

d.La fusion cellulaire [36], [40], [46], [59]

Les techniques de fusion cellulaire permettent d'individualiser les groupes de complémentation XP. Le principe de l'hybridation cellulaire est simple : Deux cellules XP sont fusionnées l'une étant d'un groupe de complémentation connu, le groupe de l'autre étant inconnu, ainsi une cellule hybride issue de la fusion des fibroblastes provenant de deux patients différents est générée: s'il y a

fusion cela signifie que les cellules ne sont pas du même groupe de complémentation et la cellule hybride issue de la fusion des fibroblastes montre par UDS une réparation normale (les deux cellules d'origines se complètent). Si à l'inverse les cellules ne fusionnent pas totalement et qu'elles montrent toujours le défaut de réparation alors elles appartiennent au même groupe de complémentation. Cette méthode a l'inconvénient d'être longue et difficile.

e. Le Test Host Cell Reactivation (HCR) ou réactivation de plasmide lésé :

Dans ce test, un plasmide non répliquatif et de petite taille (5 Kb) ne possédant en lui-même aucun système de réparation de l'ADN donc totalement dépendante des systèmes de réparation de l'hôte et contenant un gène rapporteur (chloramphénicol acétyl transférase ou luciférase) est traité in vitro par un agent génotoxique (les UV) qui désactive le gène rapporteur. Après l'apparition des lésions (les dimères de thymine), le plasmide est transfecté par des méthodes chimiques chez les cellules cibles. A la fin d'une période d'incubation de 40 heures permettant la réparation plus ou moins complète des lésions, un extrait cellulaire est préparé et l'activité du gène rapporteur est immédiatement évaluée et comparée à celle du gène porté par un plasmide non traité, si elle est réduite cela signifie que le gène n'a pas été réparé et que par l'occurrence le système de réparation est défectueux. Ce qui permet d'évaluer l'efficacité des systèmes de réparation de l'ADN de la cellule hôte. Le test Host-cell reactivation est anormal dans tous les groupes de complémentation XP, il est d'ailleurs aussi pratiqué pour déterminer les différents groupes de complémentation XP en transfectant un plasmide supplémentaire contenant l'ADNc des différents groupes de complémentation XP. [38], [46], [59]

- Les cellules sont transfectées avec le plasmide comportant un dommage.
- Tant que la lésion n'est pas réparée, la luciférase produite n'est pas fonctionnelle et aucun signal lumineux n'est mesurable.
- La lésion est réparée par la cellule, la luciférase produite est fonctionnelle, un signal lumineux est donc mesurable.

f. Le test des comètes (« COMET ASSAY »)

Le test des comètes (aussi appelé Single Cell Gel Electrophoresis Assay) permet la détection et la quantification de la détérioration de l'ADN induite par certains agents dans des cellules individualisées. Elle est basée sur l'électrophorèse de l'ADN nucléaire de cellules isolées dans un gel en milieu alcalin et dénaturant, grâce à la force exercée par un champ électrique. Les modifications spécifiques de base seront détectées après conversion des cassures purifiées par une enzyme de réparation. Si des cassures de la double hélice sont présentes, la forme super enroulée de l'ADN sera partiellement désorganisée ce qui permet de mesurer les cassures double et simple brin ainsi que les sites de réparation incomplets alcali-labiles en utilisant la version alcaline du test.[44]

La visualisation de l'ADN au microscope à fluorescence est réalisée après un marquage avec un agent intercalent fluorescent (ex : bromure d'éthidium). Ainsi s'il y a eu des cassures, il y a apparition d'une forme de comète dont la tête est composée du noyau de la cellule et la queue de l'expansion des boucles d'ADN dans le gel. La taille et l'intensité de la queue de la comète sont directement proportionnelles au nombre de cassures présentes dans l'ADN nucléaire.[59], [60]

Au total, il s'agit d'une technique simple et rapide (24 h) qui permet la détection des cassures de brin d'ADN qui peuvent être formés transitoirement au cours de la réparation et cela à partir d'un nombre très faible de cellules (de l'ordre de quelques milliers).

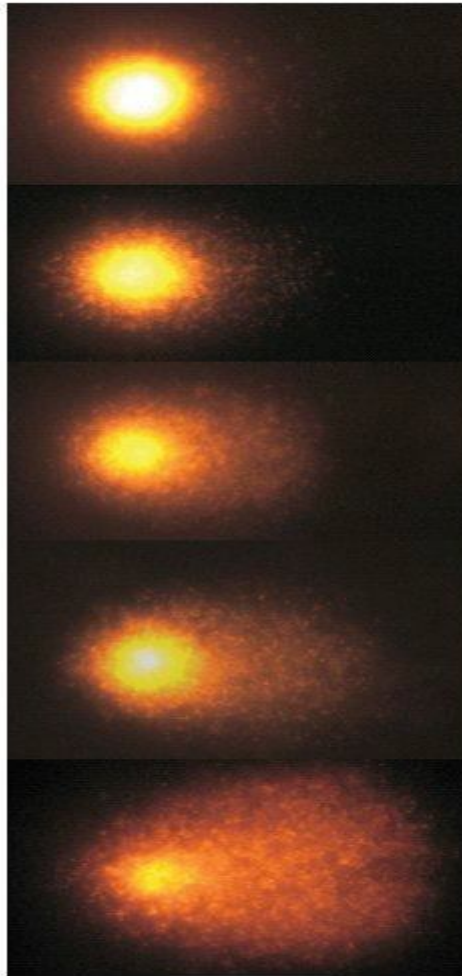


Fig. 13 : Observation de comètes au microscope. Les cellules haut situées n'ont pas été stressées, le noyau est parfaitement rond. Plus bas les noyaux cellulaires présentent des cassures dues à un stress plus important, une forme de comète apparaît alors.

g.L'étude génétique et l'analyse moléculaire (Molecular genetic testing):

Ces examens sont effectués dans le but de déterminer la mutation exacte impliquée et responsable du génotype XP et cela après que le groupe de complémentation ait été préalablement spécifié par HCR ou d'autres techniques. Ces tests de génétique moléculaire sont disponibles pour les gènes XPA et XPC (par analyse de séquence) dans le cadre de la pratique pour le diagnostic du XP et la confirmation du diagnostic de leurs mutations. Pour ce qui en est des autres gènes les tests génétiques moléculaires (par analyse directe de l'ADN) ne sont disponibles que dans le cadre de la recherche dans des laboratoires spécialisés.

Ce genre d'examen est intéressant à réaliser chez les nouveau-nés de la fratrie d'un individu étiqueté XP (pour instituer une prise en charge adéquate dès la naissance), chez les adultes sains de la fratrie d'un individu étiqueté XP (pour déterminer les porteurs sains des gènes XP et leur proposer un conseil génétique).

Il est aussi intéressant de réaliser ces examens génétiques moléculaires dans le cadre d'un diagnostic ciblé d'une certaine mutation : ainsi au Japon une substitution est la mutation la plus fréquemment observée dans la population japonaise, sur ce, les praticiens japonais proposent pour le diagnostic rapide des XP-A homozygotes et hétérozygotes, la détection directe de la mutation par PCR. [36], [38], [46], [61]

2.3. Examens dermoscopiques et histologiques :

a. Dermoscopie :

L'aspect dermoscopique des différentes tumeurs est caractéristique, et en tout détail similaire à l'aspect des tumeurs des sujets non XP. Les caractéristiques dermoscopiques tumorales décrites dans la littérature étaient

toutes appropriées et propre au diagnostic de ces tumeurs, ensuite confirmé par étude histologique. L'aspect le plus utile de la dermoscopie est qu'elle permet de différencier minutieusement des lésions souvent multiples et superposées comme lentigines, kératoses actiniques et tumeurs malignes. Aussi permet elle de différencier les fins vaisseaux superficiels dus à la poïkilodermie des télangiectasies arborisées des CBC.

Ainsi en plus des caractéristiques cliniques, le recours à la dermoscopie permet une classification correcte des tumeurs malignes dans ces cas. Cet examen pourrait ainsi être utile dans le cadre de cette pathologie surtout dans notre contexte : patients mal suivi qui adhèrent difficilement aux mesures thérapeutiques préventives et qui se présentent le plus souvent tardivement avec des lésions multiples qui ne seront pas toutes objets d'un examen histologique avant leur exérèse. [62]

b. Biopsie cutanée :

La biopsie cutanée ne consiste pas en elle-même un argument valable pour le diagnostic du XP mais l'étude histologique du « coup de soleil » peut servir à orienter vers le diagnostic ou à compléter le bilan photobiologique chez le XP :

Si on entreprend une étude comparative du « coup de soleil » chez le sujet normal et le sujet XP, on obtient les résultat suivant :

Chez le sujet normal à la 6^é heure, on note le début d'installation d'oedème inter et intra cellulaire. Les cellules basales sont pâles. Les altérations histologiques précèdent l'installation clinique de l'érythème. A la 12^é heure, l'oedème intra et extra cellulaire est plus intense. Des vacuoles commencent à être visibles au niveau de certains Kératinocytes de la couche basale. A la 24^é

heure, les cellules dyskératosiques « sun burn cells » apparaissent au niveau de la couche basale et au niveau du corps muqueux de Malpighi. On en compte 2 à 4 par champ microscopique. Un infiltrat polymorphe et une vasodilatation capillaire se voient au niveau du derme superficiel. A la 72^é heure les « sun burn cells » ont migré vers la couche cornée pour être ensuite éliminées.

Chez le sujet XP de 0 heure à la 24^é heure on note les même modifications histologiques que chez le sujet normal mais de façon plus accentuée ainsi on comptera entre 4 et 7 « sun burn cells » par champ microscopique. A la 72^é heure contrairement au sujet normal, l'oedème inter et intra cellulaire devient plus marqué et un nombre élevé de « sun burn cells » apparaît au niveau des couches basale et malpighienne. On en compte 8 à 12 par champ microscopique.

Ainsi la présence d'un nombre élevé de sun burn cells à l'examen histologique d'un phototest, réalisé 72 heures après l'irradiation aux UV, est évocatrice du XP. L'apparition de ces cellules dyskératosiques « sun burn cells » trouve son explication dans le fait que les lésions au niveau de l'ADN provoquent une souffrance kératinocytaire sévère et entraînent ainsi la mort cellulaire. La déficience des systèmes de réparation de l'ADN entraîne l'augmentation de leur nombre chez le sujet XP contrairement au sujet normal. [41]

En dehors du « coup de soleil » l'apparence histopathologique du XP est une inflammation chronique de la couche supérieure du derme, les crêtes épidermiques peuvent être allongées ou au contraire atrophiées, avec amincissement de la couche du corps muqueux de Malpighi et accumulation irrégulière de mélanine dans la couche des cellules basales, sans quel soit consécutive à l'augmentation des mélanocytes dans cette strate, en effet leur

nombre y reste proche de la normal. Au stade pigmentaire, l'hyperkératose et l'hyperpigmentation sont plus prononcées. L'apparition des lentigines quant à elle correspondent à de larges collections de mélanocytes fonctionnels avec des mélanosomes qui diffèrent de leurs équivalents chez le sujet normal par leur aspect, taille et degré de mélanisation. Les taches d'hypopigmentation et ces lentigines trouvent leur explication dans la mutation excessive des mélanocytes exposés aux UV qui soit forment du pigment en excès (lentigine) soit peu ou pas de pigment (mélanocyte de type albinique : hypopigmentation). Après ce stade pigmentaire, l'atrophie s'installe, l'hyperkératose et l'hyperpigmentation sont encore plus marquées, les télangiectasies sont proéminentes ce qui correspond cliniquement à la poïkilothermie. Entre autre l'épiderme peut exhiber une désorganisation architecturale et des atypies avec perturbation de la maturation des kératinocytes.

Le nombre des fibroblastes du derme diminue. Ces cellules deviennent atrophiques, perdent peu à peu leur capacité à fabriquer le collagène alors que leur capacité à le digérer augmente. Les fibres d'élastine synthétisées par les fibroblastes sont modifiées : produites en grande quantité, elles sont incapables de s'attacher au collagène et s'agglutinent en amas blancs visibles sous la peau. Entre ces petites mottes blanches, le réseau vasculaire apparaît : la peau a un aspect rouge ponctué de blanc. La peau perd ainsi de son élasticité, se relâche et de profonds sillons s'y gravent. Cette détérioration des fibres élastiques du derme conduit à l'élastose solaire. [46]

En conséquence, l'aspect histologique est le plus souvent impossible à distinguer de celui des kératoses actiniques.

Au stade néoplasique, les différentes tumeurs qui compliquent le XP font leur apparition. C'est dans le cadre de ces lésions que l'examen anatomopathologique revêt toute son importance ; les aspects histologiques de ces tumeurs sont identiques à ceux de leurs équivalents chez le sujet normal.

Typiquement, le carcinome basocellulaire est formé d'amas cellulaires compacts de petites cellules basaloides et basophiles uniformes à limites nettes à disposition périphérique palissadique, arrondis plus ou moins anastomosés entre eux dont certains peuvent être appendus à l'épiderme. Ils peuvent s'associer à une fibrose du derme. Des images de différenciation (pilaires, kératinisantes, kystiques) sont possibles. Les formes infiltrantes ou sclérodermiiformes sont associées à un stroma volontiers dense et fibreux et ont des limites souvent imprécises.

En ce qui concerne le carcinome épidermoïde, on voit une prolifération de cellules malpighiennes éosinophiles de grande taille organisée en lobules ou en travées plus ou moins anastomosées, souvent mal limitées, de disposition volontiers anarchique qui envahit le derme et qui, selon le plan de coupe, est encore connecté à l'épiderme. La tumeur envahit plus ou moins profondément le derme, voire l'hypoderme au sein d'un stroma inflammatoire. Il existe fréquemment de nombreuses mitoses et des atypies cytonucléaires. On peut voir des phénomènes de kératinisation de cellules isolées ou groupées et formant alors des globes cornés, témoignant de l'origine épidermique des cellules tumorales. Les facteurs histopathologiques de mauvais pronostic sont : le caractère peu différencié des cellules tumorales, un neurotropisme, un envahissement lymphatique ou vasculaire (« embols tumoraux »). Selon le degré d'infiltration du derme et de franchissement de la membrane basale, on parle de

carcinome in situ, de carcinome microinvasif ou de carcinome invasif. Dans les cas difficiles on pourra s'aider des immunomarquages.

Quant à l'histogénèse des mélanomes, elle suit la théorie biphasique, qui postule que les mélanomes évoluent dans une première phase —horizontalement|| en nappe, au dessus de la membrane basale (phase intraépidermique) puis dans le derme superficiel (phase microinvasive), et dans une deuxième phase verticalement pénétrant profondément le derme (phase invasive). Le mélanome a donc en règle une composante intraépidermique faite de mélanocytes qui constituent une nappe (mélanomes lentigineux) ou des thèques (amas plus ou moins globulaires de mélanocytes) irrégulières le long de la basale, avec souvent un envahissement des couches superficielles de l'épiderme et une composante dermique invasive associée à une inflammation.

L'examen histologique permet d'affirmer la nature mélanocytaire de la tumeur : c'est en règle évident, car les mélanocytes tumoraux produisent du pigment mélanique et la formation de thèques est évocatrice. La mise en évidence du pigment mélanique, l'utilisation de marqueurs phénotypiques (protéine S100, anticorps monoclonal HMB45) peut être utiles dans les mélanomes peu différenciés. Il permet ensuite d'affirmer la malignité de la tumeur, ce qui pose parfois des problèmes dans les tumeurs débutantes intraépidermiques. Il permet enfin d'évaluer le degré d'invasion de la tumeur en profondeur et de mesurer son épaisseur (indice de Breslow) qui est le principal facteur pronostique.

Le risque métastatique est nul en phase intraépidermique, très faible en phase microinvasive, très élevé en phase invasive et ce d'autant plus que l'invasion est profonde. Ainsi l'aspect histologique de ces tumeurs est typique,

toutefois certaines particularités peuvent être retenues dont une nette flexion desmoplastique des mélanomes, un caractère souvent sclérodermiforme et métatypique des CB et un aspect acantholytique des CE.[39], [47], [63]

c. Examen anatomopathologique des lésions neurologiques :

☐ SNC :

L'analyse morphométrique de tissu nerveux prélevé sur des autopsie montre une réduction des neurones du cortex cérébral des lobes frontaux, pariétales, occipitaux et temporaux, hippocampe, thalamus, noyaux gris, motoneurone de la moelle épinière... [64]

☐ SNP :

Les quelques cas de biopsies rapportés confirment une nette diminution des axones et fibres nerveuses myélinisés. [64]

2.4. Examens radiologiques :

Des radiographies X du squelette seront réalisées à la recherche d'images de déminéralisation osseuse.

Des examens d'imagerie (Tomodensitométrie, IRM...) seront indiqué chez les patients présentant des manifestations neurologiques, à la recherche d'éventuelles tumeurs du système nerveux ou d'anomalies structurales dus à la neurodégénération comme élargissement des ventricules et atrophie du cortex cérébral et cérébelleux.

L'IRM permettra aussi d'apprécier le signal émis par la substance blanche à la recherche de signe de démyélinisation dans les forme de XP associées à la TTD.

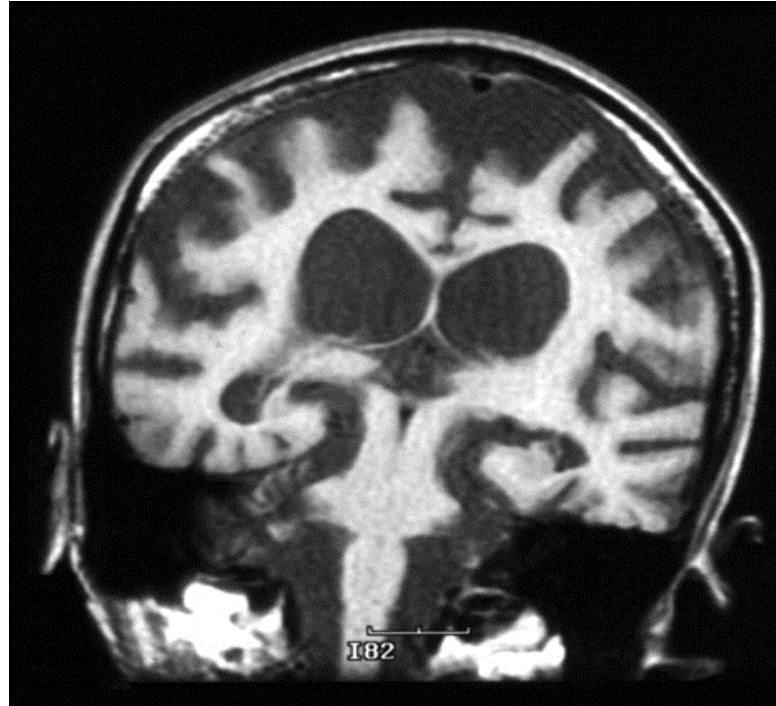


Fig. 14 : IRM chez un sujet XP : atrophie sévère et diffuse cérébrale et cérébelleuse. [36]

Devant une surdité un Audiogramme et un Potentiel évoqué auditif pourront être réalisés. Il est préconisé de réaliser ces examens chez tout sujet XP présentant des manifestations neurologiques même en absence de signes d'appel auditifs. Un électroencéphalogramme pourra être réalisé chez les patients présentant des manifestations neurologiques.

Devant une diminution ou absence des ROT un électromyogramme et une étude de la conduction nerveuse seront réalisés et pourront montrer une neuropathie périphérique.

2.5.Au total :

Dès que le diagnostic de XP est évoqué un examen minutieux de toute la peau du patient sera réalisé les zones exposées autant que celle qui ne le sont pas

sans oublier les oreilles, les lèvres et la langue. Pour l'examen du cuir chevelu on s'aidera d'un sèche-cheveux. Des photos de tout le corps seront prises pour un suivi plus précis. Un examen ophtalmologique sera indiqué avec examen du segment antérieur de l'oeil et des paupières sans oublier de réaliser une éversion de ces dernières à la recherche de lésions suspectes de la muqueuse. Un test de Schirmer sera réalisé à la recherche de sécheresse oculaire. Ensuite un examen clinique complet sera réalisé incluant un examen neurologique minutieux.

Enfin les examens suivants seront réalisés :

- Un test Unscheduled DNA synthesis chez tous les patients.
- Détermination du génotype chez certains patients.
- Biopsie de toutes les lésions tumorales.
- Examens biologiques de suivi si radiothérapie, chimiothérapie.
- Hémogramme y compris plaquettes chez tous les patients, ensuite 2 fois par an.
- Bilan phosphocalcique chez tous les patients, ensuite une fois par an.
- Imagerie (Tomodensitométrie, IRM...) et Audiogramme dans le cadre du bilan initial (si groupes de complémentation A, B, D et G) sinon selon les symptômes et sur avis spécialisé.
- Electroencéphalogramme Si forme neurologique.
- Potentiels évoqués Si forme neurologique.
- Electromyogramme Si forme neurologique.
- Biopsie neuromusculaire Si forme neurologique.

3. FORMES CLINIQUES

3.1 FORMES CLINIQUES SELON LA GRAVITE [40]

En l'absence d'étude biologique permettant de préciser les groupes de complémentation, ce qui est souvent le cas dans notre contexte, il est possible de répartir les malades selon la gravité de la symptomatologie ; ainsi trois formes cliniques peuvent être individualisé, dont l'intérêt pratique est surtout d'ordre pronostique . Pour les formes graves, la symptomatologie est comparable à celle des malades du groupe A et de certains du groupe G. Le tableau des formes variantes rejoint celui des malades du groupe F ou du XP variant. Les formes de gravité intermédiaire peuvent correspondre aux XP des groupes B, C, D, E et G. La forme grave est caractérisée par un début très précoce, avant l'âge de 1 an, et par un érythème cutané persistant associé à une photophobie intense. Ce qui fait que le diagnostic est posé précocement avant l'âge de 2 ans. Les tumeurs cutanées malignes apparaissent au cours de la première enfance (avant 10 ans). L'atteinte neurologique est quasi constante, la survie est brève et les malades décèdent généralement avant l'âge de 15 ans.

La forme variante se manifeste en revanche plus tardivement, en moyenne vers les 4 ans, par un aspect poïkilodermie-like progressif. L'érythème et la photophobie sont modérés, voire absents. Il n'existe pas non plus d'atteinte neurologique. Le diagnostic sera ainsi posé assez tardivement. Les premiers carcinomes apparaissent à l'âge adulte (vers 20 ans -30 ans). Si les mesures de photoprotection sont bien suivies, la survie peut rejoindre celle de la population normale.

Entre ces deux formes, on peut décrire un continuum de formes intermédiaires pour l'âge de début et l'importance des signes cliniques.

3.2 FORMES CLINIQUES SELON LE GROUPE DE COMPLEMENTATION

Les différentes manifestations cutanées, ophtalmologiques et neurologiques sont diversement associées, avec une précocité et une gravité variables. Cette hétérogénéité clinique correspond en fait à une hétérogénéité génétique. Ainsi, les sept groupes de complémentation et le XP variant se distinguent par certaines particularités symptomatiques et évolutives. [36], [38], [42], [65]

Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation A :

Parmi les types les plus fréquents (25 %), hélas aussi les plus graves. En effet ce groupe présente les manifestations cliniques les plus sévères. La majeure partie des sujets XPA présente des manifestations neurologiques plus ou moins graves étiquetées comme syndrome de DeSanctis-Cacchione, en plus des lésions cutanées et ophtalmologiques et parfois même dès la naissance. Les cancers cutanés sont volontiers précoces et nombreux.

Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation B :

Rare et de gravité intermédiaire, le XPB présente la particularité d'associer la symptomatologie du XP à quelques manifestations du syndrome de Cockayne. Le diagnostic de ce groupe de complémentation est difficile à établir car les rares patients qui lui sont affiliés présentent des manifestations hétérogènes et déroutantes.

Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation C :

Très fréquent (25 %) et de gravité variable : pouvant être de forme grave ou intermédiaire ; les sujets XPC présentent d'avantage de prédispositions aux cancers cutanés par rapport aux sujets XPB et particulièrement aux mélanomes

malins. Les manifestations cutanées et ophtalmologiques sont ainsi en première ligne. Par contre l'atteinte neurologique est absente.

Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation D :

Plutôt fréquent (15 %), de gravité intermédiaire ; les manifestations cliniques y sont très hétérogènes : ainsi les cancers cutanés y sont assez fréquents à côté d'une symptomatologie neurologique parfois significative, quelque cas ont même présenté une photosensibilité réduite.

Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation E :

Rare, de gravité intermédiaire ; moins prédisposé aux cancers cutanés. Sans signe neurologique.

Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation F :

Plus fréquent que le XPE (6 %), de gravité variante; moins prédisposé aux cancers cutanés. Seulement deux cas à travers le monde ont présenté des signes neurologiques. [43]

Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation G :

Peu fréquent (6 %), de gravité variable : pouvant être de forme grave ou intermédiaire. Les cancers cutanés y sont assez fréquents en plus de signes neurologiques réguliers.

Xeroderma Pigmentosum variant (XP variant) :

Les individus XP variant (21 %) présentent les mêmes symptômes que les autres groupes XP ; la grande fréquence des cancers cutanés inclus. Par contre ils ne présentent pas de signes neurologiques et le pronostic est bien meilleurs vu que la majeure partie des individus XP variant développent rarement une

symptomatologie clinique parlante avant la troisième décennie et qui évolue lentement par rapport tout autre forme du XP. Et ont d'ailleurs une espérance de vie qui s'approche de celle de la population générale.

La sévérité de l'atteinte cutanée dépend non seulement du groupe de complémentation mais aussi du niveau de la mutation génique. En effet, les XP A japonais présentent un tableau clinique sévère par rapport au XP-A tunisiens. Sur le plan génétique, ils ont une mutation localisée au niveau de l'exon 3 du gène XPA, alors que les XP A tunisiens ont un tableau clinique moins sévère et une mutation localisée au niveau de l'exon 6 du gène XPA [40].

3.3 FORMES CLINIQUES ASSOCIEES

Xeroderma Pigmentosum associé au syndrome de Cockayne :

Dans le passé les individus XP porteurs de n'importe quel anomalie neurologique été dits atteint du syndrome DeSanctis-Cacchione. D'ailleurs le syndrome complet a été reconnu chez peu de malades, cependant nombreux sont les individus XP chez qui on retrouve un symptôme ou plus relevant de ce syndrome. Avec la clarification du spectre des maladies XP et de leurs différents symptômes, ce terme est maintenant réservé au XP avec manifestations neurologiques sévères associé à retard de croissance et hypogonadisme et on sait maintenant que nanisme, microcéphalie, microphthalmie et d'autres symptôme plus ou moins sévères relève plus du syndrome de Cockayne. Pourtant parfois il s'avère difficile de différencier le tableau du syndrome DeSanctis-Cacchione du tableau du complexe XP / CS. [44]

L'association de SC et de XP a été rapportée tout au plus une vingtaine de fois dans la littérature, à propos de quelques patients des groupes B, D et G.

Dans ce cas, les manifestations cutanées et ophtalmologiques du XP incluant la fréquence élevée des cancers cutanés s'associent à des manifestations neurologiques de début précoce et aux manifestations du syndrome de Cockayne. Et ils sont dits porteurs du XP/CS complexe.[38], [42], [66]–[68]



Fig. 15: Patient de 6 ans atteint du XP/CS complexe : aspect cachectique typique du syndrome de Cockayne

Xeroderma Pigmentosum associé à la Trichothiodystrophie :

Dans la littérature, quelques individus XP avec manifestations typiques de la Trichothiodystrophie ont été décrits. Ainsi aux lésions XP s'associe un aspect de cheveux épars et cassants, souvent accompagnés d'une ichtyose congénitale, d'un déficit intellectuel, d'un retard de croissance, d'ongles anormaux parmi d'autres symptômes. [38], [42], [66]

Xeroderma Pigmentosum et associations rares :

Plusieurs cas d'association rare avec des pathologies aussi disparate l'une que l'autre, ont été décrits :

- Un cas de XPA associé à des lésions de psoriasis confirmé par biopsie cutanée [69].
- Un cas de XP associé à une hypoplasie de la moelle osseuse [70].
- Deux cas de XP associés à une leucémie myéloïde aigue [70].
- Deux cas de XP associés à un syndrome myélodysplasique [70].
- Un cas de XPC associé à un lupus aigu érythémateux disséminé [71].
- Un cas de XP associé à une lèpre [72].
- Un cas de XPC associé à un autisme et hypoglycémie idiopathique [73].

Toutes ces associations ont laissé suggérer que le XP soit par sa susceptibilité aux différents mutagènes soit par le mode de vie particulier auquel il condamne les malades, pouvait expliqué l'apparition de ces différentes pathologies.

4. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec les autres pathologies dues à une anomalie du système NER [40].

Ainsi les diagnostics à éliminer sont :

Le syndrome de Cockayne :

Le diagnostic repose sur l'association de lésions cutanées à un nanisme et à des troubles neurologiques. Le diagnostic peut être aidé par la réalisation d'un

scanner, d'une IRM cérébrale ou d'une étude de l'audition. Il peut être confirmé par l'abaissement de l'UDS, la mise en évidence d'une hypermutabilité, d'une instabilité chromosomique après irradiation UV. La diminution de la synthèse d'ARN par les kératinocytes après irradiation UV constitue également un critère diagnostique. [38], [44], [66]

Le complexe XP/CS :

Le diagnostic repose sur l'association des critères de diagnostic du XP et du CS. [38], [44], [66]

La Trichothiodystrophie :

Le diagnostic est suspecté devant l'association des différentes anomalies cliniques. Il est facilement conforté par la mise en évidence en microscopie en lumière polarisée de l'anomalie de quelques cheveux prélevés aux ciseaux. Le diagnostic de certitude de TTD repose cependant sur la mise en évidence d'une diminution des acides aminés soufrés par analyse chromatographique. Cet examen n'est malheureusement effectué que dans de rares centres. Les anomalies de réparation de l'ADN sont confirmées par le test UDS. [38], [44], [66].

Le complexe XP/TTD :

Le diagnostic repose sur l'association des critères de diagnostic du XP et de la TTD. [38], [44], [66].

Le syndrome cérébro-oculo-facio-squelettique (COFS) :

Le diagnostic est suspecté devant l'association des différentes anomalies cliniques. [67]

Le syndrome de sensibilité aux UV :

Ce diagnostic est évoqué si toutes les pathologies ci-dessus sont éliminées avec un système NER défectueux. [38]

En plus des pathologies ayant en commun un système NER défectueux, d'autres pathologies sont à discuter surtout devant une photosensibilité isolée et un tableau clinique à son début, pauvre et incomplet. Il faut éliminé d'autre génophotodermatoses à aspect Poïkilodermie-« like » :

Le syndrome de Bloom

Le syndrome de Bloom (SB) s'observe plus fréquemment dans la population juive ashkénaze. Il existe une photosensibilité qui se manifeste par un érythème télangiectasique des joues et du nez qui va évoluer vers des lésions atrophiques et pigmentées réalisant un tableau de pseudo-poïkilodermie. Les anomalies cutanées s'accompagnent d'un retard staturo-pondéral avec nanisme harmonieux et d'une immunodéficience (déficit en IgA et IgM et sensibilité accrue aux infections bactériennes). Les autres anomalies décrites sont hypofertilité, microcéphalie, polydactylie, faciès d'oiseau, hypertrichose, taches café au lait, acanthosis nigricans. Ces patients présentent une forte prédisposition au développement de cancers de types leucémie, lymphome et cancer digestif. Le pronostic est essentiellement lié à la survenue des cancers.

Il trouve son étiologie dans le fait que les cellules SB ont une hypersensibilité à la mort cellulaire induite par les UV. Il existe une instabilité génétique importante qui se traduit par un taux élevé de recombinaisons intra- et interchromosomiques (sister chromatid exchange ou SCE), cassures, réarrangements et délétions chromosomiques et une hypermutabilité spontanée.

Sur le plan moléculaire des mutations du gène BLM ou RECQ2 ont été décrites chez certains patients. Le rôle de la protéine BLM dans l'apoptose médiée par la protéine p53 dans la recombinaison homologue et la synthèse des immunoglobulines explique le risque de cancer et les anomalies immunologiques associées. Le diagnostic est suspecté cliniquement. Il peut être confirmé par la mise en évidence d'une augmentation du taux d'échanges entre chromatides soeurs dans les cultures de fibroblastes du patient, ce qui constitue un critère diagnostique. Cet examen peut être réalisé dans tout service de génétique sur une biopsie cutanée. [44]

Le syndrome de Rothmund-Thomson :

Le syndrome de Rothmund-Thomson (RT) comporte des signes dermatologiques précoces. Une poïkilodermie est présente au niveau du visage avant l'âge de 12 mois.

Elle peut être précédée d'un érythème ou de bulles lors de l'exposition solaire. Les lésions sont situées sur les zones photo-exposées comme les joues ou le dos des mains et les zones d'extension des avant-bras, mais aussi en dehors, avec une atteinte des fesses et du dos des pieds. L'existence de zones de peau saine au sein des placards donne un aspect réticulé évocateur. Les patients présentent fréquemment des anomalies des phanères avec une alopécie ou hypotrichose des cils, des sourcils et des cheveux. Il peut exister également un faciès particulier avec un front large et haut, un nez étroit et effilé, une hypo- ou aplasie du radius et/ou des pouces. D'autres anomalies cliniques sont décrites : cataracte juvénile, retard staturo-pondéral, hypogonadisme, anomalies squelettiques. Les enfants atteints de RT présentent une intelligence normale. Il existe une incidence élevée de kératoses actiniques et de cancers cutanés et extra

cutanés, en particulier osseux avec un risque d'ostéosarcome qui survient en moyenne vers l'âge de 13 ans. Le pronostic est conditionné par le risque de survenue d'ostéosarcome. L'étiologie est une hypersensibilité à la mort cellulaire induite par les rayonnements UV et liée à une anomalie du système NER a été retrouvée chez plusieurs patients. Les anomalies chromosomiques sont exceptionnellement rapportées. Récemment, des mutations du gène RECQ4 ont été mises en évidence chez certains patients RT. Le diagnostic est clinique. Il peut être confirmé par la mise en évidence de la mutation du gène RECQ4. [44]

Le syndrome de Kindler

Le syndrome de Kindler (SK) est une génophotodermatose autosomique récessive très rare, il associe une épidermolyse bulleuse et une photosensibilité congénitales. Une poïkilodermie s'installe progressivement avec le temps, qui tend à se substituer aux manifestations cutanées initiales. L'éruption bulleuse sous-épidermique est congénitale ou apparaît dès les premiers jours de vie. Elle atteint principalement les zones de friction et les extrémités, mais peut occasionnellement intéresser les muqueuses.

L'exposition solaire est également associée à la survenue de bulles. La photosensibilité, avec érythème actinique facile et sensations de brûlure cutanée, est habituellement notable dès les premiers mois de vie et va demeurer gênante jusqu'à la fin de l'adolescence. À l'âge adulte les bulles deviennent rares, même si la fragilité cutanée demeure, et la photosensibilité semble se réduire. Les épisodes d'érythème et bulles laissent place à une poïkilodermie sévère avec atrophie cutanée majoritairement photodistribuée. Une xérose cutanée diffuse est habituelle. La cicatrisation des diverses lésions cutanées est dystrophique et

peut conduire à une réduction de la mobilité des doigts et des orteils, avec ou sans ébauche de syndactylie, mais aussi à un phimosis, à une sténose anale ou pharyngée. Une parodontopathie existe parfois, responsable de chute de dents lactéales ou définitives. L'atteinte conjonctivale et palpébrale est inconstante. Il n'existe pas d'atteinte viscérale extra-muqueuse au cours du SK et les performances intellectuelles sont strictement normales. Le pronostic de la maladie est lié aux complications infectieuses éventuelles de l'atteinte cutanée, aux difficultés d'alimentation en cas d'atteinte oropharyngée ou oesophagienne sévère, ainsi qu'à la survenue de kératoses actiniques voire de carcinomes épidermoïdes en région photo-exposée ou sur les muqueuses atteintes. Le SK n'est pas lié à une anomalie de la réparation de l'ADN. Il a été récemment associé à des mutations du gène KIND1 (chromosome 20p12.3) codant la kindline-1, une protéine exprimée au pôle basal des kératinocytes basaux et impliquée dans la cohésion dermo-épidermique médiée par les filaments d'actine. Le diagnostic repose essentiellement sur l'examen clinique. La biopsie cutanée pour étude ultra-structurale montre des anomalies évocatrices mais inconstantes : clivages multiples de la jonction dermo-épidermique et aspect de duplication de la membrane basale. Le diagnostic peut être conforté par la mise en évidence des mutations de KIND1.[44]

Enfin éliminer les autres causes de photosensibilité selon la tranche d'âge, **le lupus néonatal** devant une éruption photodéclenchée avant l'âge de 6 mois, penser aussi aux photodermatoses métaboliques (**porphyries, pellagre, maladie de Hartnup...**) et à la **dermatomyosite** avant 2 ans. Après 2 ans, les étiologies sont dominées par **les lucites**, dont les plus fréquentes sont les lucites estivales et hivernales bénignes et la photodermatose printanière juvénile. Dans cette

tranche d'âge, on retrouve aussi la **protoporphyririe érythropoïétique**, le **lupus de l'enfant** et les **photosensibilités médicamenteuses**. [44]

5. DIAGNOSTIC ANTENATAL

Le diagnostic prénatal ayant pour but de détecter, in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité, en vue d'une interruption thérapeutique de grossesse. Il doit être précédé d'une consultation médicale de conseil génétique. Ainsi un diagnostic prénatal peut être proposé si le risque de récurrence de la maladie est élevé. Les cellules fœtales sont isolées à partir d'un prélèvement de villosités chorionales réalisée entre 9 et 12 semaines de grossesse, ou de cellules amniotiques obtenues par amniocentèse entre 13 et 18 semaines d'aménorrhée. Les tests proposés pour le diagnostic prénatal du XP sont nombreux, l'UDS est le plus utilisé d'entre eux, une autre technique modifiée utilisant à la fois des cultures de cellules XP et des cultures de cellules de contrôles, a aussi été décrite. Le test des comètes est aussi utilisé.

Le diagnostic préimplantatoire génétique (Preimplantation genetic diagnosis) ou PGD peut aussi être proposé, il est disponible si la mutation causale a été identifiée. Cet examen réduit le risque fœtal et permet un diagnostic très précoce, de nouvelles méthodes sont en cours d'évaluation. Le diagnostic pré-implantatoire consiste en l'analyse de cellules embryonnaires avant l'implantation intra-utérine. Après fécondation in vitro, l'ADN d'une ou deux cellules de l'embryon au stade de blastomère (6 à 10 cellules) est analysé.

A ce stade, le prélèvement d'une cellule est sans conséquence sur le développement ultérieur de l'embryon et le déroulement de la grossesse. Les blastomères indemnes seront sélectionnés et implantés. Le diagnostic préimplantatoire pose de nombreux problèmes éthiques, techniques et

financiers; peu de laboratoires sont habilités à sa pratique. Il évite le recours à l'interruption de grossesse mais impose à des couples féconds l'épreuve d'une fécondation in vitro.

D. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET PERSPECTIVES

En l'absence de traitement curatif, la prise en charge repose essentiellement sur les mesures préventives que représente avant tout la photoprotection, ainsi que sur la détection précoce et le traitement des tumeurs cutanées et ophtalmologiques.

Le diagnostic de XP doit être suspecté le plus précocement possible dès l'apparition des premiers signes évocateurs de la maladie : photophobie, érythème persistant et dyschromie. Ceci permet d'instituer plus tôt les mesures de photoprotection et donc de ralentir l'évolution de la maladie. Le diagnostic doit être davantage précoce dans le cas des familles à risque. L'idéal dans ce genre de contexte serait d'avoir recours au diagnostic prénatal.

Une assistance médicale et sociale ainsi qu'un soutien psychologique seront indispensables pour les patients et leur famille. En conséquence la prise en charge des patients atteints de XP est lourde et onéreuse. Et malheureusement en dehors de l'éviction à vie des UV, on ne dispose d'aucun traitement curatif ou préventif capable d'empêcher la survenue de cancers cutanés chez ces malades. L'idéal pour ces malades serait d'avoir une « vie nocturne », chose qui est tout à fait irréalisable en pratique. La mise en place de films anti-UV sur toutes les sources naturelles ou artificielles de lumière qui existent dans leur espace de vie est illusoire, car elle ne procurerait qu'une protection partielle et est trop onéreuse. Pour une telle pathologie, la collaboration entre tous les acteurs impliqués : le malade, le médecin traitant, les médecins spécialistes, le

médecin scolaire, le psychologue, l'assistante sociale, les parents, la fratrie et les associations, est une condition capitale. Aussi la mise en place de procédures standardisées de prise en charge et la création de cellules d'écoute et de conseil ainsi que d'un bon accompagnement de ces malades et de leurs familles peut faciliter grandement cette prise en charge qui comporte par l'occurrence plusieurs temps.

L'annonce du diagnostic quant à elle doit faire associer les différents membres d'une équipe pluridisciplinaire vu que la prise en charge globale de la maladie XP repose sur une coopération pluridisciplinaire entre dermatologue, ophtalmologue, pédiatre, généticien, neurologue, biologiste, cancérologue, hématologue, chirurgien (neurochirurgien, chirurgien maxillo-facial, chirurgien plasticien), anesthésiste, radiothérapeute, ORL, stomatologue, psychiatre, psychologue, psychomotricien, kinésithérapeute, ergothérapeute, infirmier, assistant social, orthophoniste, etc. L'annonce du diagnostic fera donc l'objet d'une consultation dédiée, elle servira à : expliquer le diagnostic, planifier le suivi et le traitement, délivrer une carte ou un certificat attestant du diagnostic (carnet de traitement le cas échéant) au patient et/ou à sa famille, exposer les associations de patients.

Cette éducation thérapeutique est initiée dès la première visite et renforcée à chaque consultation. Elle comporte l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient et (si nécessaire) de sa famille : compréhension de la maladie, information sur l'évolution des thérapeutiques, maîtrise de la prévention et du traitement à domicile.

Les associations de patients peuvent grandement contribuer à l'éducation thérapeutique, à l'aménagement du mode de vie et à la compréhension de l'importance de la prévention. D'ailleurs dès que le diagnostic de XP est suspecté et avant même que le diagnostic soit confirmé ou annoncé, une photoprotection immédiate et draconienne sera instaurée.

1. PHOTOPROTECTION ET AUTRES MESURES PREVENTIVES:

Elle doit être instaurée le plus tôt possible. Des études ont démontré l'existence d'une corrélation entre l'association de toutes les mesures de photoprotection et la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses. [46]

La photoprotection horaire est primordiale. Elle consiste à éviter la sortie de ces enfants entre 8 : 00 heures et 18 : 00 heures, surtout pendant la saison estivale. Le déplacement ou l'exposition aux rayons solaires entre 10 : 00 heures et 16 : 00 heures sont strictement interdits.

L'interdiction des activités en plein air quel que soit leur objectif (sportif, professionnel...).

Photoprotection vestimentaire :

Vêtements proprement dits

Ils constituent une barrière efficace contre le rayonnement solaire et leur utilisation mérite discussion autant sur le plan quantitatif que sur le plan qualitatif. La protection vestimentaire est d'autant plus élevée que les surfaces de peau recouverte sont plus grandes, ainsi le port de vêtements longs, couvrant toutes les parties du corps est recommandé.

La texture et la couleur des vêtements interviennent aussi considérablement sur l'arrêt des radiations solaires. Pour un même matériel, les couleurs foncées protègent deux fois plus que les couleurs claires contre les UV et le visible, alors que le blanc est connu pour protéger contre la chaleur, c'est-à-dire les infrarouges. La structure du vêtement intervient de façon encore plus prononcée. C'est ainsi qu'entre un blue-jean en coton qui présente une absorption maximale et un collant de femme en Nylon ou polyester, on observe une énorme différence de coefficient de protection (rapport de 1 à 2 000). Entre ces deux types de textile, se situent par ordre décroissant le velours, la laine, les synthétiques. Enfin, un vêtement humide arrête moins les UV qu'un vêtement sec. L'amélioration de la qualité protectrice des vêtements n'est pas à négliger dans l'objectif d'une protection au quotidien.

Moyens de protection apparentés aux vêtements :

Il s'agit d'une part d'accessoires faisant partie intégrante de l'habillement (chapeaux à bords latéraux larges, gants, foulard, lunettes opaques avec des verres de taille suffisante filtrants les UV avec des montures latérales), et d'autre part d'une série d'accessoires extravestimentaires (ombrelle, parasol) dont l'utilisation doit être préconisée le plus largement possible.

L'application de topiques photoprotecteurs externes :

Il s'agit de topiques qui agissent en empêchant les radiations solaires d'atteindre leur cible cutanée par absorption ou dispersion du rayonnement. Elles ne font que multiplier le temps de photoprotection naturelle par un facteur appelé coefficient de protection.

Écrans

Ce sont des substances particulières sous forme de poudre. Dioxyde de titane et oxyde de zinc sont actuellement les produits les plus utilisés. Ils agissent en déviant et dispersant le rayonnement, en théorie sans discernement de la longueur d'onde. En fait, la synthèse de très fines particules (0,02 à 0,01 μm) a permis de déplacer le spectre d'action vers les longueurs d'ondes les plus courtes (UVBUVA), donnant à ces molécules un aspect transparent très intéressant au plan cosmétologique. Leur concentration n'est pas limitée, ce qui permet d'obtenir, associés entre eux et éventuellement à des filtres chimiques, des photoprotecteurs externes de haut coefficient.

Filtres

Ce sont des molécules synthétiques qui agissent par absorption phototonique sélective en fonction de la longueur d'onde. Il existe des filtres à spectre étroit sélectifs des UVB (benzimidazoles, benzydilène camphre, cinnamates, PABA) et des filtres dits «à spectre large» efficaces au moins partiellement contre les UVB et les UVA (benzophénone, dibenzoylméthane, mexoryl SX et XL, octocrylène). Les photoprotecteurs externes ne contenant que des filtres UVB favorisent la surexposition aux UVA. Les UVA sont carcinogènes et présents en quantité pratiquement identique du lever au coucher du soleil et pendant toute l'année. C'est pour cela que les filtres sélectifs des UVB sont déconseillés.

La concentration maximale dans le produit fini étant limitée par la législation européenne, il est souvent nécessaire d'associer plusieurs filtres pour couvrir une bande suffisamment large et obtenir un pouvoir de protection élevé.

Molécules incorporées

Pièges à radicaux libres

La mise en cause des radicaux libres de l'oxygène dans les effets néfastes de l'exposition solaire a conduit à incorporer aux photoprotecteurs externes un certain nombre de molécules aux propriétés antioxydantes : vitamines A, C, E, oligoéléments (sélénium, zinc, manganèse), caroténoïdes, flavonoïdes... L'efficacité de ces produits en application topique a été démontrée, tant in vitro qu'in vivo, chez l'animal.

Anti-inflammatoires

Ils restent sujets à discussion car ils peuvent retarder la sonnette d'alarme que constitue l'érythème.

Excipient

Il revêt toute son importance car il permet d'améliorer la galénique et donc la stabilité, la substantivité, la rémanence du produit fini et son acceptabilité cosmétique.

Coefficient de protection

Il représente le facteur multiplicateur du temps d'autoprotection naturelle. C'est le coefficient par lequel on peut théoriquement multiplier la durée d'exposition au rayonnement solaire lorsque le photoprotecteur est appliqué pour obtenir un érythème de même intensité que celui de la peau nue non protégée, exposée pendant le même temps aux mêmes radiations. Chez l'homme, le calcul du coefficient de protection vis-à-vis des UVB est bien standardisé. En fait, pour le calcul de ce coefficient, on a tendance à parler de facteur de protection solaire (FPS) car l'érythème induit par le simulateur solaire

utilisé en laboratoire comporte 85 % d'UVB, 15 % d'UVA. Il n'y a en revanche pas de standardisation vis-à-vis du calcul du coefficient de protection vis-à-vis des UVA et selon la méthode utilisée, il peut varier de 1 à 10. Il faut savoir que même le chiffre donné par le FPS n'est que théorique. Les études ont démontré que les concentrations dépendent du territoire d'application et de la forme galénique du produit : faibles avec les crèmes sur le dos et les jambes, fortes avec les gels sur le visage. En outre, en laboratoire, la dose utilisée est de 2 mg/cm². Il s'agit de la dose minimale qui permet un calcul de FPS fiable grâce à un étalement du produit uniforme et donc reproductible. En pratique, les doses utilisées sont quatre fois moindres. Il faut donc diminuer par quatre le FPS théorique pour avoir le FPS réel, et ce d'autant plus qu'il s'agit d'un coefficient élevé.

Risque des antisolaires

Absorption cutanée

Certains filtres peuvent avoir une pénétration cutanée avec passage systémique, augmentée sur peau lésée et chez le jeune enfant.

Allergie et photoallergie

Si les cas d'irritation sont exceptionnels, des réactions d'allergie ou de photoallergie de contact ont été signalées même chez l'enfant, en particulier avec l'oxybenzone mais aussi le dibenzoylméthane, le méthylbenzylidènenecamphre, les cinnamates. D'autres molécules peuvent être responsables de réactions de sensibilisation : conservateurs, excipients, parfums. De ce fait, l'emploi de photoprotecteurs composés exclusivement d'écrans

minéraux revêt un intérêt tout particulier chez l'enfant, de par leur photostabilité, leur inertie biologique et leur strict effet de surface.

Inhibition de la synthèse de la vitamine D

L'application régulière d'un photoprotecteur pourrait gêner la synthèse épidermique de la vitamine D.

Au total :

Le photoprotecteur idéal devrait :

- Etre efficace contre non seulement les UVB mais également les UVA et les infrarouges ;
- Maintenir une protection prolongée dans des conditions normales d'utilisation grâce à sa pénétration et sa fixation dans la couche cornée : substantivité ;
- Etre résistant à l'eau et à l'hypersudation : rémanence ;
- Etre stable à la lumière et à la chaleur ;
- Etre acceptable au plan cosmétologique ;
- Posséder une parfaite innocuité générale (toxicologique et cutanée) ;
- Posséder une absence de pouvoir irritant, allergisant et photosensibilisant.

Le choix de la forme galénique s'oriente vers les émulsions eau/huile qui sont stables à l'eau et restent sur la peau après de fortes sudations. Selon le territoire d'application, on choisit une forme galénique adaptée : crème pour le visage, lait ou spray pour le corps, stick pour les zones fragiles. Le choix portera sur les produits de haute qualité, dont l'efficacité et la stabilité sont prouvées et

présentant l'indice de photoprotection solaire le plus élevé : de 50 ou supérieur (classés 50+) confirmé par des essais cliniques. [40][74][75]

L'adjonction de molécules hydratantes est recommandée vu l'importance de la xérose cutanée chez ces patients (émollients cutanés comme Eucerin 10% Urea Cream, Aquadrate Cream...) [40][76].

Les parents et les patients doivent être informés sur les modalités pratiques de l'utilisation de ces produits : application de couche épaisse sur le visage, étalement de la crème avec les doigts de l'intérieur vers l'extérieur pour éviter l'arrivée de ces produits au niveau des muqueuses oculaires qu'ils peuvent irriter. L'application doit être renouvelée toutes les 2 heures (au moins quatre fois par jour). Le produit doit être appliqué à la dose recommandée (2 mg / cm²), ce qui représente environ 50 ml pour recouvrir les zones exposées (visage et mains) pour une journée. L'application du photoprotecteur doit être pratiquée même si le patient reste à l'intérieur de la maison (l'éviction des UV à 100 % à l'intérieur étant pratiquement impossible à réaliser surtout dans les pays ensoleillés).

Pour les lèvres l'utilisation des sticks photoprotecteurs est recommandée.

L'efficacité réelle des produits à FPS élevé a été évaluée dans différentes études et toutes ont conclues que associés à une photoprotection vestimentaire stricte, ces produits contribués activement à la diminution des lésions cutanés photoinduites.

D'autres traitements préventifs comme la photoprotection interne peuvent être proposé pour prévenir l'apparition de tumeurs cutanées malignes. :

Celle à base de caroténoïdes est particulièrement décevante dans le contexte des patients XP. En revanche, les rétinoïdes oraux semblent prévenir ou retarder les dégénérescences grâce à une action dans la destruction et la prévention des kératoses solaires et des kératoses actiniques mais ils sont sans effet sur les carcinomes déjà constitués. Cependant, leur usage au long cours à doses suffisantes (environ 1 mg/kg/j) est limité par leurs effets indésirables :

toxicité hépatique, hyperlipidémie, effets tératogène, calcification des tendons et ligaments, soudure prématurée des épiphyses et en particulier l'aggravation de la chéilite et de la sécheresse cutanée en plus des phénomènes de rebond à l'arrêt avec développement de tumeur (ils ne sont plus prescrits en pratique en France).

Chez l'enfant l'utilisation de ces produits impose une surveillance régulière et stricte de la croissance vu que ces produits induisent un arrêt de la croissance chez l'enfant. C'est pour cela que leur prescription est limitée aux individus XP présentant de multiples cancers cutanés. Parfois quelques individus répondent à des doses réduites d'isotretinoïne s'exposant à moins d'effets indésirables.

La prévention de la survenue de lésions précancéreuses et cancéreuses par l'application d'une préparation encapsulée dans des liposomes renfermant les enzymes du NER système d'origine bactérienne l'endonucléase V du bactériophage T4 (T4N5) a aussi été proposée. Cette enzyme permet, après application cutanée, de diminuer l'intensité de l'érythème et le nombre de dimères induits dans les kératinocytes après l'irradiation UV. Mais ces produits sont instables à la température ambiante et nécessitent la conservation à + 4 °C ainsi que le renouvellement de leur application. Les études sur l'enzyme UveA du *M. luteus* qui serait plus active et plus spécifique que l'enzyme endonucléase

V du bactériophage T4 sont en cours. Le bénéfice apporté par ce genre de traitement aux patients atteints de xeroderma pigmentosum est en cours d'évaluation. [40][39][77]

Des séances régulières de photothérapie dynamique à l'AAL (acide aminolévulinique) ont aussi été proposées pour prévenir l'apparition des lésions malignes et semblent être efficace, leur utilisation reste encore limité par le manque d'étude précisant leur efficacité réelle. Par contre une étude in vitro a suggéré que la photothérapie dynamique à l'AAL pouvait être génotoxique. Cette thérapie doit donc être prescrite avec précautions chez les patients XP. [78]

L'adjonction de vitamine D qui constitue un traitement adjuvant de la photoprotection pour éviter le rachitisme (50,000 IU par mois). [46]

En fait, même en cas de photoprotection externe intense comme c'est le cas pour les malades atteints de xeroderma pigmentosum, un régime suffisamment riche en lait, voire jaunes d'oeufs et huiles de poissons, permet de maintenir des taux normaux de vitamine D.

Il est préconisé que chez les patients avec un taux de vitamine D subnormal un traitement à base de vitamine D oral soit instauré à une dose de 50,000 IU par semaine pendant 8 semaines.

La recommandation d'habitations sans patios à ciel ouvert.

La pose des filtres anti-UV sur les pare-brises des véhicules, sur les fenêtres des habitations et des salles de classe dans les écoles est souhaitable (à remplacer tous les 10 ans) ainsi que dans toutes les salles de consultation et d'hospitalisation où ces patients sont pris en charge. [40] [46]

Et parce que les cellules des individus XP sont sensible aux UVA et UVB présents dans la lumière du soleil autant qu'aux UVC présents parfois dans quelque sources lumineuses artificielles (lampes halogènes, néons ordinaire...), il est très utile de mesurer le taux des UV émis par les différentes sources de lumière dans l'environnement ou vis le sujet XP (maison, école, travail...). Ainsi un appareil de mesure de lumière (light meter) : un dosimètre à UV (recalibré une fois par an) servirait à détecter les sources d'UV nocives pour qu'elles soient éliminées et remplacées par des lampes à incandescence.

Le dosimètre est un UV mètre calibré selon une procédure basée sur des courbes de pondération qui tiennent compte de la sensibilité particulière des malades XP et de la DME particulière de ceux-ci.

La dose limite conseillée est de 0.006 DME par heure pour huit heures d'exposition soit 1000 fois moins que la dose admise pour un individu normal. Mais étant donné que l'incertitude de mesure du rayonnement UV en pratique courante est relativement importante, de l'ordre de 30 %, il a été convenu de limiter les risques et de réduire de moitié la dose et de porter la limite à 0.003 DME. Le coût d'un dosimètre est de 2500,00 €.

Ainsi pour garantir la protection du patient XP un aménagement particulier de son mode de vie doit être réalisé.

La NASA, forte de son expertise spatiale, a développé, à partir de matériaux spéciaux, une combinaison destinée aux malades XP. Elle se compose essentiellement d'un pantalon, d'un sweat-shirt, d'une cagoule avec lunettes anti-UV, d'une paire de gants et de chaussettes. Ce vêtement est loin d'être confortable et isole complètement l'enfant de son environnement. Il ne peut être raisonnablement utilisé que pendant les quelques minutes nécessaires au passage

d un lieu protégé à un autre. Le coût d'un tel vêtement est de l'ordre de 2000,00€. [14]



Fig. 16 : combinaison de la NASA destinée aux malades XP.[14]

L'adaptation de l'environnement doit pourtant rester propice à l'épanouissement de l'enfant.

L'intégration en collectivité : crèche, milieu scolaire doit être facilitée, il est indispensable que l'établissement d'accueil soit tenu informé de la situation particulière de l'enfant. En milieu professionnel, le patient doit informer le médecin du travail de sa maladie.

Tout médicament photosensibilisant doit être contre-indiqué. [46]

Puisque les cellules des individus XP sont susceptibles aux mutagènes environnementaux, il serait préférable d'inciter les patient XP à ne pas fumer, afin d'éviter les carcinogènes de la cigarette comme le benzo (a) pyrene. De nombreux cas de cancers du poumon chez des sujets XP qui fumaient ont été décrits. [46]

2. DEPISTAGE ET SUIVI DES LESIONS CANCEREUSES ET PRECANCEREUSES

Un suivi médical régulier à vie est indispensable, à un rythme fonction de la nature et de la sévérité de l'atteinte, et de la thérapeutique suivie en moyenne à raison d'au moins deux contrôles par an. Des contrôles plus rapprochés sont indiqués aux stades évolués de la maladie surtout chez les patients mal protégés.

Les patients et/ou les parents doivent être impliqués et formés pour la détection des lésions suspectes. Le médecin traitant doit encourager le patient (ou son entourage) à s'auto-examiner fréquemment en s'aidant parfois de photos (mapping cutané) qui seront d'ailleurs utile même au médecin pour apprécier l'évolution de la pathologie et la détections des lésions suspectes. [46]

209 Les objectifs de ces consultations périodiques seront de :

- Informer les patients sur l'état des connaissances scientifiques et avancées récentes.
- Surveiller l'apparition de complications.
- Surveiller l'efficacité, la tolérance (dépister les effets indésirables) et l'observance du/des traitement(s) prescrit(s).
- Poursuivre l'éducation thérapeutique du patient et/ou de sa famille.
- Accompagner un éventuel projet de grossesse : conseil génétique, diagnostic prénatal.

Consultations médicales :

Examen dermatologique Un examen dermatologique est recommandé pour tous les patients au moins trois fois par an, en l'absence de complication. Une

consultation sera chaque année consacrée à l'éducation du patient et de sa famille à la photoprotection sous toutes ses formes et au dépistage des tumeurs cutanées et autres complications. Un bilan biologique standard annuel est souhaitable chez ces enfants qui peuvent présenter des anémies carencielles sévères.

Le but de ces consultations est de dépister le plus précocement possible l'apparition de lésions précancéreuses ou cancéreuses, afin d'en proposer le traitement le plus rapidement possible. Une surveillance par dermoscopie peut être envisagée.

Par ailleurs, pour les malades ayant été traités pour une tumeur cutanée maligne, la surveillance régulière comprend le dépistage précoce d'une éventuelle rechute locale ou ganglionnaire régionale, qui doit faire l'objet d'un traitement approprié.

Examen neurologique S'il existe une anomalie à l'examen neurologique initial, le suivi en neurologie sera systématique, et la recherche du groupe de complémentarité devra être effectuée.

L'indication à la réalisation d'examens complémentaires (EEG, potentiels évoqués, imagerie cérébrale, électromyogramme, biopsie neuromusculaire) sera discutée en fonction de la symptomatologie neurologique clinique. Seul l'audiogramme devra être discuté en dehors de toute symptomatologie clinique chez les patients des groupes à risque d'atteinte neurologique (A, D et B ou G en cas d'association au syndrome de Cockayne).

Examen ophtalmologique Chez le patient asymptomatique, un examen ophtalmologique du segment antérieur de l'oeil devra être effectué tous les 3 à 6 mois.

En cas d'atteinte oculaire, ce rythme de consultation sera adapté au type de pathologie ophtalmologique fonctionnelle ou tumorale. Des examens d'imagerie (IRM, scanner) seront utiles dans le bilan d'extension des lésions tumorales et la détection de la récurrence éventuelle. L'examen peut parfois être fait sous anesthésie générale, permettant l'ablation extemporanée des lésions suspectes.

Consultations paramédicales :

Psychologue :

La prise en charge psychologique systématique des patients souffrant de XP et de leur famille (parents, fratrie) doit être encouragée. Le diagnostic de XP limite de façon importante les activités en extérieur pendant les heures ensoleillées et un aménagement important pour les activités en intérieur. Ainsi les caractéristiques de la maladie, les mesures préventives et thérapeutiques qu'elle entraîne se traduisent par de grandes difficultés d'intégration scolaire pour les plus jeunes, puis professionnelles pour les adultes, par l'impossibilité de réaliser un grand nombre d'activités communes avec le reste de la société. Cela entraîne également de grands changements dans l'organisation familiale. Ce qui aura un impact considérable sur les parents : culpabilité, impuissance, punition divine, stigmatisation, exclusion, crainte pour l'avenir et sur l'enfant : image de soi, stigmatisation, exclusion.

Du fait de ces caractéristiques cliniques spécifiques, ainsi que des multiples interventions chirurgicales nécessaires et de leurs cicatrices, une évaluation doit

être proposée régulièrement aux patients, mais également à leur entourage proche, afin de dépister au plus tôt d'éventuels troubles dépressifs.

L'apparition de complications neurologiques et/ou ophtalmologiques peut également majorer l'isolement des patients et de leur entourage or le maintien d'activités sociales est indispensable pour l'équilibre psychologique de ces patients. De même, certaines périodes de vie, comme l'adolescence, peuvent nécessiter un suivi psychologique plus rapproché.

En fonction du retentissement psychique, le suivi sera adapté à chaque patient, et pourra le cas échéant requérir à un avis psychiatrique. (46)
Kinésithérapeute / ergothérapeute / psychomotricien / orthophoniste Une prise en charge adaptée devra être proposée en cas de complications neurologiques ou ophtalmologiques, ou en cas de séquelles fonctionnelles après traitement de lésions tumorales.

Assistance médico-sociale :

Il est indispensable que les familles soient suivies par un assistant socio-éducatif. Son rôle sera d'évaluer les conditions de vie des patients et de leur entourage, de vérifier la bonne adaptation de l'environnement aux mesures préventives essentielles, d'optimiser leurs aides sociales, de les aider dans l'aménagement de leur environnement familial, scolaire et professionnel et d'informer le patient ou ses parents de l'utilité des associations de patients.

3. TRAITEMENT DES LÉSIONS CANCEREUSES ET PRECANCEREUSES

Aussitôt découverte les lésions cancéreuses et précancéreuses doivent être détruites. Pour détruire ces lésions, divers traitements ont été proposés.

Cependant, la chirurgie reste le traitement à privilégier et à pratiquer le plus tôt possible pour limiter le préjudice lié aux cicatrices.

Les kératoses solaires peuvent être détruites par l'une des techniques suivantes : l'électrocoagulation, la cryothérapie au nitrogène liquide, l'acitrétine, le 5-fluorouracil topique (crème Efudix®), l'imiquimod topique, le peeling, la dermabrasion ou bien par le resurfacing au laser CO2.

La dermabrasion, le peeling et le resurfacing au laser CO2 ont été proposés pour prévenir la survenue de tumeurs cutanées en éliminant les cellules superficielles mutées et en régénérant la peau à partir des cellules germinales profondément situées dans la peau et de ce fait peu irradiées.

Ainsi plusieurs études ont démontré le grand intérêt de ces thérapies, car en plus de l'effet prophylactique elles permettent l'identification précoce de tumeurs préexistantes et non détectées en éclaircissant la peau et en éliminant des lésions comme les télangiectasies, les angiomes, les lentigines, les kératoses, les cicatrices de chirurgie. Ces procédures permettront même de diminuer la sécheresse cutanée. [79]

Les performances de ces techniques sont malheureusement limitées par l'installation de l'atrophie cutanée.

Les kératoacanthomes sont accessibles à la chirurgie. Cependant, lorsqu'ils sont volumineux, il est préférable d'essayer la bléomycine en infiltration locale ou en intramusculaire (une injection par semaine à la dose de 0,2 mg/kg pendant 1 à 3 semaines). En revanche, lorsqu'ils sont multiples, les rétinoïdes (1 mg/kg pendant 4 à 12 semaines) sont les plus adaptés.

Le curetage, l'électrocoagulation ou l'exérèse chirurgicale sont les traitements de première intention dans la destruction des *tumeurs cutanées malignes*. Ces gestes identiques à ceux réalisés dans la population générale, ont pour unique particularité qu'ils doivent être les plus conservateurs et économes possible en raison de la multiplicité des tumeurs et par l'occurrence de la multiplicité des gestes chirurgicaux qui en découle.

La chirurgie réparatrice est difficile à réaliser vu la mauvaise qualité du tissu sous-jacent. Le cas échéant, les tissus greffés doivent être prélevés à partir des zones non exposées aux rayons solaires.

La cryochirurgie peut être proposée pour les carcinomes multiples et de petite taille. Pratiquée sous anesthésie locale, elle est rapide et facile à réaliser. Elle permet de traiter plusieurs tumeurs au cours d'une même séance.

L'imiquimod à 5 % topique a été utilisé au cours du XP dans le traitement des petits carcinomes basocellulaires multiples du visage. Il est prescrit à raison de trois applications par semaine durant 1 à 3 mois. Il est aussi utilisé en complément pour la régression des carcinomes basocellulaires plans superficiels de moins de 1 cm².

Malgré son effet irritant, ce produit semble donner des résultats satisfaisants essentiellement pour les lésions superficielles et en évitant les zones à risques pour lesquelles la chirurgie est toujours conseillée. L'imiquimod à 5 % topique a aussi été proposé comme traitement préventif ainsi diverses études ont soutenu son aptitude à prévenir les lésions cutanées bénignes et malignes du XP en stimulant le système immunitaire du sujet. Ces résultats et ces hypothèses doivent encore être confirmés par des études plus approfondies. [38][40]

Les cytostatiques par voie générale sont d'utilisation limitée en dermatologie à cause de leurs effets secondaires systémiques. Cependant, au cours du XP, ces produits peuvent trouver leur place. La polychimiothérapie est exceptionnellement utilisée. Elle est principalement proposée dans les carcinomes spinocellulaires évolués impossibles à traiter par chirurgie ou radiothérapie, ou métastatiques inopérables ; elle est enfin exceptionnellement proposée pour diminuer le volume tumoral en préopératoire.

La monochimiothérapie à la bléomycine est proposée pour réduire la taille d'une tumeur afin de la rendre accessible à la chirurgie ou bien pour traiter un grand nombre de carcinomes chez l'enfant. Les doses préconisées sont celles indiquées pour le kératoacanthome avec une durée de 6 semaines. L'association de la bléomycine à la cryochirurgie permet la destruction des petits carcinomes épidermoïdes des lèvres en une seule séance tout en préservant les lèvres.

La radiothérapie n'est indiquée que dans les cas où l'exérèse chirurgicale est impossible ou alors en complément de celle-ci. Elle doit être utilisée avec précaution dans la suspicion d'une sensibilité anormale des cellules de XP aux radiations ionisantes et que ces dernières aient un potentiel carcinogène.

Certes la plus part des individus XP ne présentent pas de sensibilité anormale aux rayons X thérapeutiques à pleine dose mais il semblerait dernièrement que les cellules des sujets XP-G soient hypersensibles aux rayons X. Ainsi il serait plus judicieux de commencer la radiothérapie, quand elle est indiquée, à petite dose et sur une petite surface cutanée. D'autre part les cancers cutanés chez le XP se caractérisent par leur forte radiosensibilité.

Les règles d'exérèse des mélanomes rejoignent celles qui sont préconisées dans la population générale. L'évolution du mélanome au cours du XP semble

moins dramatique même en présence d'un ganglion métastatique. Pour cette raison, les marges de sécurité pourraient être moins larges.

4. PRISE EN CHARGE OPHTALMIQUE ET NEUROLOGIQUE

Les contrôles ophtalmologiques et neurologiques sont indispensables au moins une fois par an. En effet, la perte de la vue, par irritation chronique et tumeur du segment antérieur de l'oeil, est fréquente. Ainsi la prescription de collyres de méthylcellulose, de larmes artificielles et même lentille de contact, est souvent préconisée pour lutter contre les troubles trophiques et irritatifs des conjonctives et de la cornée.

En cas de destruction de la cornée sa transplantation peut être proposé, mais expose le patient à une augmentation du risque cancérigène sous l'effet du traitement immunosuppresseur évitant le rejet du transplant. La prescription de collyres antiseptiques est aussi conseillée.[40][38]

Les néoplasies de la paupière, conjonctive et cornée seront traités chirurgicalement, ensuite kératoplasties, greffes, curiethérapie ou radiothérapie pourront être proposé en fonction du type et du siège de la tumeur.

5. REDUCTION DU NOMBRE DE NOUVEAUX CAS

La réduction du nombre de nouveaux cas repose sur les mesures suivantes.
[40]

Le conseil génétique :

Déconseiller les mariages consanguins permet de réduire considérablement l'incidence de cette pathologie.

Répondre aux questions des patients et leur entourage : Le XP se transmet par le autosomique récessif. Les parents sains d'un patient XP sont obligatoirement des porteurs hétérozygotes du même gène muté. Ainsi, dans la fratrie de ce sujet XP, un individu a 25% de chance d'être atteint du XP, 50% de chance d'être porteur sain du gène muté, et 25% de chance de n'être ni atteint ni porteur. Ainsi le risque de récurrence est de 25 %. Si l'un des parents est atteint du XP l'enfant conçu aura 50% de chance d'avoir le XP. La détection des porteurs sains dans les familles à risque serait certainement une bonne chose mais n'est hélas disponible que pour XPA et XPC en dehors du contexte des laboratoires de recherche. [38]

Réaliser un arbre généalogique et un dépistage systématique dans l'entourage familial à la recherche de nouveaux cas dans les familles à risque.

Diagnostic prénatal par amniocentèse ou prélèvement trophoblastique chez les foetus à risque. Les techniques utilisées sont fiables, mais les résultats sont tardifs. Il existe peu de laboratoires dans le monde qui pratiquent ce diagnostic.

Réduction du nombre de naissances dans les familles à risque par un planning familial ciblé.

6. PERSPECTIVES

Ces mesures préventives ont leur limite dans la prise en charge du XP et la recherche dans le domaine thérapeutique s'oriente vers le développement de traitements à visée étiologique.

Ces perspectives thérapeutiques sont basées sur la thérapie génique.

La thérapie génique consiste à introduire dans une cellule cible un gène d'intérêt thérapeutique afin qu'il produise une protéine manquante (cellule

déficiente) ou un signal qui conduira à la mort cellulaire (cellule infectée ou cancéreuse). Elle est basée sur la construction de vecteurs de transfert de gènes permettant l'administration de gènes thérapeutiques aux cellules cibles du patient. Elle permet de conférer, par exemple, la capacité aux cellules cibles d'agir comme des réservoirs de protéines thérapeutiques, de modifier les fonctions cellulaires ou les programmes de développement, d'empêcher l'apoptose, de sensibiliser des cellules malades à des agents thérapeutiques, ou d'induire la mort cellulaire.

La méthode en 4 étapes :

Isoler et cloner le gène d'intérêt thérapeutique.

Réaliser un vecteur (un virus) chargé d'amener le transgène dans le noyau cellulaire.

Pour produire des vecteurs viraux, on utilise des cellules modifiées, dites d'encapsidation. Normalement, ces cellules expriment de façon stable les protéines virales formant la capside. En absence de génome viral, elles ne produisent que des particules virales vides.

L'introduction dans ces cellules d'une construction génétique contenant le génome viral porteur du gène thérapeutique conduit à la formation de particules virales complètes contenant le vecteur. Ce vecteur pénètre dans la cellule de la même façon que le virus naturel. Il permet la synthèse de la protéine d'intérêt thérapeutique, sans production de particules virales.

Administer le vecteur selon un protocole :

- La thérapie génique *ex vivo* : elle consiste à prélever sur le patient les cellules cibles, à les modifier génétiquement avec le vecteur viral porteur du

gène d'intérêt thérapeutique, puis à les réintroduire chez le patient. Cette méthode est utilisée en particulier pour les cellules sanguines qui sont faciles à prélever et à réintroduire

- La thérapie génique *in situ* : le vecteur de transfert est directement injecté au sein du tissu cible.

- La thérapie génique *in vivo* : elle consiste à injecter le vecteur portant le gène d'intérêt thérapeutique directement dans la circulation sanguine, celui-ci devant atteindre spécifiquement les cellules cibles.

Vérifier l'intensité et la durée de l'expression du gène thérapeutique ainsi que les éventuels effets secondaires.

Ainsi sur cette base deux voies de recherche sont en cours :

La première voie est fondée sur la greffe de la peau de XP reconstituée et réparée. La reconstitution de la peau du XP du groupe C vient d'être réalisée en France. Le principe de la procédure est simple il consiste à compléter les fibroblastes XP en les transduisant avec le gène déficient, c'est-à-dire que l'on peut rendre à une cellule XP une résistance normale aux UV en lui donnant une copie intacte du gène qui ne fonctionne pas chez elle. Plusieurs équipes cherchent maintenant à transduire de façon efficace les kératinocytes XP, véritables cellules cibles de ces patients. La stratégie de thérapie génique *ex vivo* est fondée sur la culture des kératinocytes du patient, leur complémentation par transduction du gène déficient, puis leur greffe sur les parties de peau exposées au soleil. La deuxième voie consiste en un jour pouvoir un jour transduire les kératinocytes *in vivo*, en introduisant le gène déficient directement dans la peau des patients sans avoir à effectuer de greffe cutanée. Les premiers essais sur la

souris XP A ont été réalisés au Japon et aux États-Unis. Ces techniques sont prometteuses, mais le risque de perte du génome réparé au cours de la multiplication cellulaire reste non résolu.[46][38][14][80]

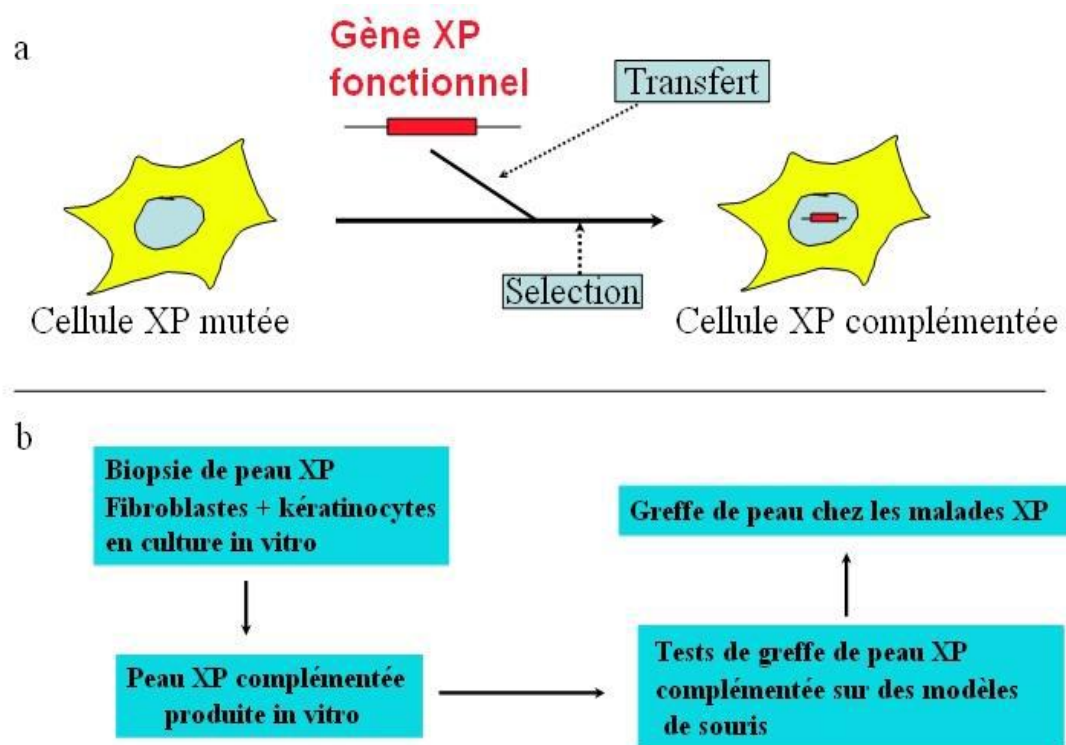


Fig. 17 : Principe simplifié de la thérapie génique du XP. [15]

*IV LES ICHTYOSES
HEREDITAIRES*

A.DEFINITION :

Le terme ichtyose est issu du mot grec *ichtyus* qui signifie **écaille de poisson**. Il regroupe un ensemble hétérogène de pathologies congénitales ou acquises caractérisées par une xérose cutanée et la présence d'une desquamation excessive

Les ichtyoses héréditaires sont des génodermatoses dont les anomalies héréditaires de la kératinisation constituent un groupe hétérogène de maladies ayant en commun l'accumulation de squames épidermiques. Le défaut moléculaire affecte de nombreuses protéines : kératines, enzymes kératinocytaires...[81]

Ces anomalies peuvent être congénitales ou d'apparition retardée dans les premières semaines ou les premiers mois de vie. L'ichtyose héréditaire peut être isolée : ichtyose non syndromique , ou associée à des anomalies viscérales :ichtyose syndromique.[81]

L'ichtyose est connue depuis l'antiquité. On la trouve dans d'anciens textes indiens(datant de 200-300 ans avant J.C.). De même, la littérature médicale chinoise la décrit comme « la maladie de la peau de serpent » ou « la maladie de la peau de poisson ».

C'est Plenck, en 1776, qui utilisait le terme « ictiosi » pour nommer cette anomalie cutanée.

Willian, en 1908, était le premier à utiliser le terme d' « ichtyose » pour nommer ces désordres squameux de la peau.

Alibert et Fox pensaient alors à des causes externes et à des aberrations mentales pour expliquer leur origine. Puis Cockayne, en 1933, décrivait un modèle de transmission simple mendélien pour l'ichtyose.

À partir de là, quatre formes majeures d'ichtyoses étaient décrites : l'ichtyose vulgaire, l'ichtyose liée au sexe, l'ichtyose lamellaire et l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme.

Van Scott, Frost et Weinstein proposaient, ensuite, une classification des ichtyoses basée sur les différences de taux de renouvellement épidermique : l'hyperkératose de prolifération et l'hyperkératose de rétention. Plus tard, Williams et Elias, décrivaient de nombreux syndromes ichtyosiformes et d'autres désordres rares, qui sont alors ajoutés aux quatre formes majeures. Cette description est basée sur des données cliniques, génétiques ou biochimiques.

Récemment, une approche génétique et moléculaire de ces désordres héréditaires a permis d'identifier les anomalies à l'origine de plusieurs génodermatoses. Une nouvelle classification s'est donc développée. En effet, lorsque l'on sait quel gène est muté, il est plus aisé de comprendre le processus pathogénique à l'origine d'une maladie.

Cependant, d'autres travaux sont désormais nécessaires afin de mieux comprendre les mutations génétiques et les dysfonctionnements protéiques, qui aboutissent à une maladie clinique, et de développer, plus tard, des interventions thérapeutiques.[82]

B.ETIOPATHOGENIE[83]

La peau joue un rôle protecteur essentiel pour le corps humain grâce à l'épiderme qui exerce une fonction de barrière cutanée. Ce rôle est assuré par sa partie la plus superficielle, la couche cornée, grâce à sa structure étanche en « briques et ciment » résultat de la différenciation épidermique. Les briques sont représentées par un empilement des cellules très aplaties, les cornéocytes hydrophiles et le ciment par une substance lipidique intercellulaire hydrophobe organisée en feuillets. La cohésion de l'ensemble est renforcée par des jonctions intercellulaires, les cornéodesmosomes qui sont dégradés dans les couches les plus superficielles pour permettre la desquamation .

Les cornéocytes sont des cellules anucléées. Leur cytoplasme, occupé par des filaments de kératine inclus dans une matrice amorphe, est limité en périphérie par une paroi protéique épaisse, l'enveloppe cornée, doublée d'une paroi lipidique qui remplace la membrane plasmique et interagit avec la matrice extracellulaire lipidique.

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

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

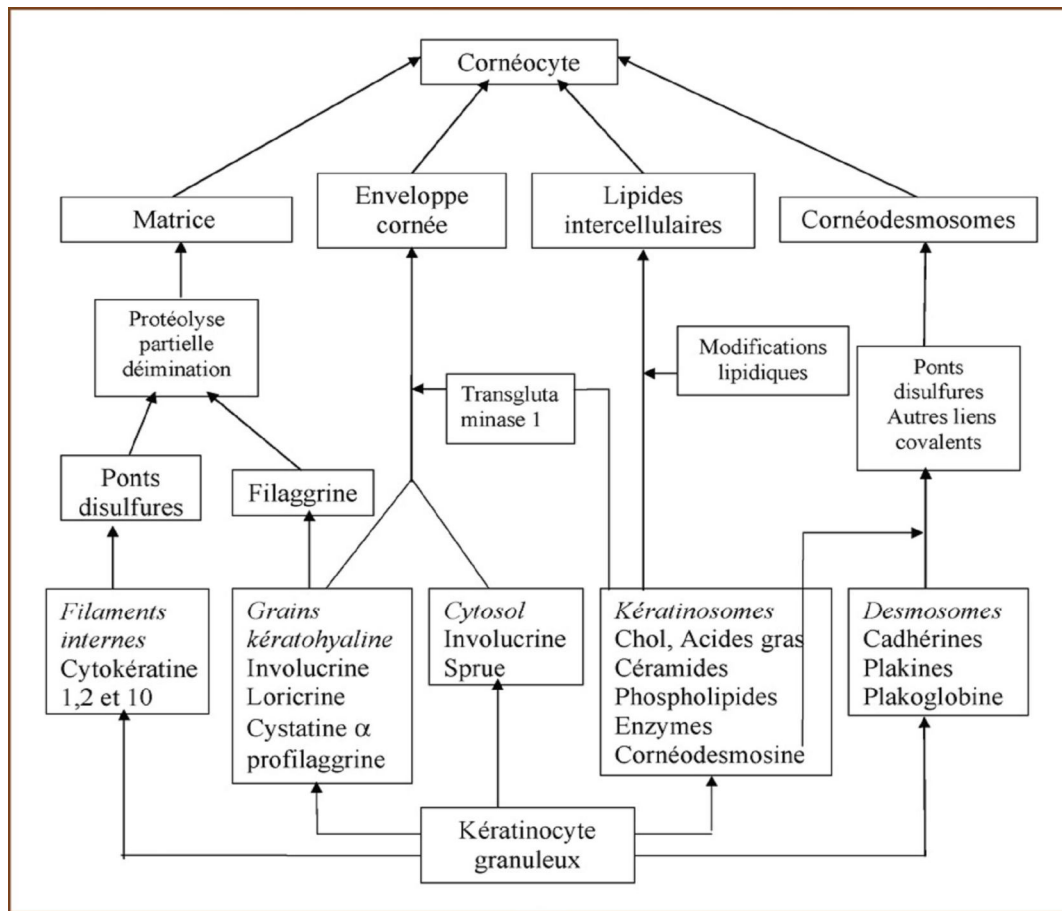


Fig. 18 : Différenciation épidermique.

Les ichtyoses génétiques regroupent de nombreuses entités, hétérogènes sur le plan phénotypique et génotypiques, qui ont en commun :

- une anomalie de la cornification (différenciation et renouvellement de la couche cornée de l'épiderme).
- d'origine monogénique ;

- s’exprimant cliniquement par l’association, à des degrés variables, d’une hyperkératose et d’une anomalie de la desquamation (présence de squames). L’inflammation (érythème et prurit) et la fragilité de l’épiderme (bulles) peuvent se surajouter dans certaines formes d’ichtyose ;
- concernant l’ensemble ou la majorité du tégument, ce qui oppose par exemple les ichtyoses aux kératodermies palmo-plantaires.[83]

Une anomalie fonctionnelle est commune à toutes les ichtyoses : celle de la barrière cutanée , elle-même secondaire à une anomalie de la couche cornée, structure de l’épiderme qui a un rôle majeur dans la régulation des pertes d’eau insensibles par la peau.[84][85]

L’étanchéité de la barrière cutanée repose sur l’intégrité de la couche cornée.[86] Une régulation homéostatique de la prolifération et de la différenciation de l’épiderme permet chez le sujet sain d’entretenir une couche cornée fonctionnelle s’adaptant aux facteurs d’environnement. Toute anomalie structurale ou fonctionnelle de la barrière cutanée entraîne des mécanismes compensatoires à type d’hypermétabolisme (excrétion puis sécrétion de lipides) et de prolifération cellulaire à l’origine d’une hyperplasie épidermique avec une couche cornée anormale (squames) souvent plus épaisse (hyperkératose).

Toute mutation dans un gène codant pour une molécule impliquée dans les différentes étapes de la cornification peut entraîner une ichtyose : différenciation des kératinocytes en cornéocytes, formation de l’échafaudage protidique (cytosquelette + enveloppe protidique) de la couche cornée, synthèse, excrétion, métabolisme des lipides intercornéocytaires, protéines de jonction intercornéocytaire, dégradation enzymatique des protéines à l’origine du NMF.

La physiopathologie de la cornification est complexe, elle fait intervenir de nombreuses protéines et lipides, des réactions enzymatiques (protéases et anti-protéases) et métaboliques variées : une quarantaine de gènes sont actuellement identifiés dont les mutations (génotype) sont à l'origine d'ichtyoses plus ou moins différentes dans leur expression clinique (phénotype).[83]

La présence de bulles au cours d'une ichtyose témoigne d'une fragilité mécanique de l'épiderme surajoutée à l'hyperkératose.

La bulle est un signe d'ichtyose épidermolytique (anciennement ichtyose bulleuse ou érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse) qui est le principal sous-groupe des ichtyoses kératinopathiques, c'est-à-dire en rapport avec une mutation des kératines. Les kératines 1 et 10 ont un rôle majeur dans la stabilité du cytosquelette des kératinocytes. Ce cytosquelette intervient à la fois dans la solidité de l'épiderme et dans la barrière épidermique (brique du mur constitué par la couche cornée). Une anomalie quantitative ou qualitative de la kératine 1 ou 10 entraîne à la fois une ichtyose et une fragilité de l'épiderme donc des bulles.[83]

C.CLASSIFICATION :

Plusieurs classifications sont disponibles et complémentaires si l'on veut un démembrement exhaustif de toutes les ichtyoses : classification physiopathologique ou fonctionnelle, ultrastructurale (aspect en microscopie électronique), sémiologique (bulleuse ou non bulleuse...), caractère syndromique ou non syndromique et génétique (gènes impliqués).

Aucune de ces classifications n'est suffisante de façon isolée (absence d'aspect ultrastructural spécifique ou de gène identifié dans certains types d'ichtyose) et l'accès à la microscopie électronique ou au diagnostic moléculaire restant très restreints, l'arbre décisionnel reste basé sur des données cliniques et paracliniques facilement accessibles : caractère syndromique ou non, caractéristiques sémiologiques, type de transmission, âge de début. Cet arbre décisionnel permet parfois d'arriver au diagnostic et, quand il n'est pas suffisant, il est néanmoins indispensable pour orienter le diagnostic moléculaire qui reste le gold standard mais ne peut être réalisé sans orientation préalable compte tenu du nombre de gènes impliqués .[87]

La classification clinicogénétique proposée par la conférence de consensus est disponible dans les ***tableaux 3 et 4***

Maladie	Mode de transmission	Gène(s)
Ichtyoses communes		
Ichtyose vulgaire	Autosomique semi-dominant	Filagrine
Ichtyose liée à l’X dans sa forme non syndromique	Récessive liée à l’X	Stéroïde sulfatase
ARCI		
Ichtyose Arlequin	Autosomique récessif	ABCA12
Ichtyose lamellaire	Autosomique récessif	TGM1, Alox 12B, ABCA12, Ichthyin
Erythrodermie congénitale ichtyosiforme	Autosomique récessif	Alox3, Alox12B, ABCA12, Ichthyin, CYP4F22, TGM, LIPLN, NPLA
Self Healing Collodion Baby	Autosomique récessif	TGM1, Alox12B, Alox3
Ichtyose en maillot de bain	Autosomique récessif	TGM1
Ichtyoses kératinopathiques		
Ichtyose épidermolytique	Autosomique dominant	Kératine 1 et 10
Ichtyose épidermolytique superficielle	Autosomique dominant	Kératine 2
Ichtyose épidermolytique annulaire	Autosomique dominant	Kératine 1
Nævus épidermolytique	Mutation somatique (mosaïque)	Kératine 1 et 10
Ichtyose de Curth-Macklin	Autosomique dominant	Kératine 1
Autres types		
Kératodermie à Loricrine	Autosomique dominant	Loricrine
Erythrokératodermie variable	Autosomique dominant	Connexines (GJB3 et GJB4)
Peeling Skin Syndrome	Autosomique récessif	
Erythrodermie ichtyosiforme congénitale réticulée (ou en confetti)	? (cas isolés)	?
KLICK (kératose linéaire, ichtyose congénitale kératodermie palmoplantaire)	Autosomique récessif	POMP

Tableau 3: Classification clinico-génétique des ichtyoses héréditaires non syndromiques (*début retardé le plus souvent)[83]

Maladie	Mode de transmission	Gène(s)
Syndromes liés à l’X		
Ichtyose liée à l’X dans sa forme syndromique*	Récessif lié à l’X	STS (et autres gènes contigus dans le cadre d’un syndrome des gènes contigus)
IFAP (Ichtyose folliculaire, Atrichie, Photophobie)	Récessif lié à l’X	MBTPS2
Syndrome de Conradi-Hünemann-Happle (chondroplasie ponctuée liée à l’X)	Dominant lié à l’X	EBP
Ichtyoses autosomiques syndromiques avec :		
Dysplasie pileuse au premier plan		
Syndrome de Netherton	Autosomique récessif	SPINK5
Syndrome ichtyose hypotrichose	Autosomique récessif	ST14
Ichtyose hypotrichose cholangite sclérosante	Autosomique récessif	CLDN1
Trichothiodystrophie	Autosomique récessif	XPD/XPB/TTDA
Atteinte neurologique au premier plan		
Syndrome de Sjögren-Larson	Autosomique récessif	ALDH3A2
Syndrome de Refsum*	Autosomique récessif	PHYH/PEX7
MEDNIK syndrome (retard mental, entéropathie, surdité, neuropathie, ichtyose, KPP)	Autosomique récessif	AP1S1
Maladies létales en période néonatale		
Maladie de Gaucher type 2	Autosomique récessif	GBA
Déficit multiple en sulfatase	Autosomique récessif	SUMF1
CEDNIK syndrome (dysgénésie cérébrale, neuropathie, ichtyose, KPP)	Autosomique récessif	SNAP29
ARC syndrome (arthrogripse, atteinte rénale, cholestase)	Autosomique récessif	VPS33B
Autres atteintes		
Ichtyose avec prématurité	Autosomique récessif Autosomique récessif	SLC25A4
Ichtyose avec surcharge en lipides neutres	Autosomique récessif	ABHD5
KID syndrome (kératite, ichtyose, surdité)	Autosomique récessif	JGB2

Tableau 4 Classification clinicogénétique des ichtyoses héréditaires[83]

D. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :[88]

Les ichtyoses héréditaires sont des génodermatoses rares 1/300 000 naissances. Elles touchent de façon égale les deux sexes sauf l'ichtyose récessive liée à l'X qui se manifeste beaucoup plus fréquemment chez les garçons.

La notion de consanguinité est retrouvée dans les ichtyoses congénitales à transmission autosomique récessive.

En outre, l'ichtyose vulgaire représente la forme la plus fréquente des ichtyoses (1/250) dans la littérature.

La prévalence des ichtyoses héréditaires est très peu définie. Le but de cette étude est de déterminer la prévalence en France.

Nous rapportons la première étude de prévalence des ichtyoses en France qui a été réalisée sur cinq régions pendant six semaines (printemps 2011). La méthode choisie est particulièrement indiquée pour les populations difficiles d'accès comme les maladies rares, dans la littérature, il n'existe qu'une seule autre étude (Espagne /2011) qui ne s'intéressait qu'aux ARCI (prévalence similaire à celle du territoire français).[88]

Résultats :

Un total de 128 patients a été inclus sur cinq régions. la prévalence a été estimée à 1,35 cas pour 100000, soit environ 880 cas en France.

Le diagnostic de la forme d'ichtyose a été posé pour 82% des patients. la prévalence des autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI) a été évaluée à 5,7 cas /millions de personnes (prévalence respective des ichtyoses lamellaires et des érythrodermies congénitales ichtyosiformes sèches de 3,6/millions et de 2,1/millions. les ichtyoses kératolytiques représenteraient 1,4 cas /millions.

La prévalence des formes syndromiques a été estimée à 1/320000 personnes (syndrome de netherton le plus fréquent 11/11100001).[88]

E.ASPECTS CLINIQUES BIOLOGIQUES GENETIQUES ET MOLECULAIRES

1 ICTHYOSES CONGENITALES :

1.1- FORMES ISOLÉES :

a. Non bulleuses :

a.1- Ichtyose liée à l’X. :

Génétique :

L’ichtyose liée à l’X est relativement fréquente (1/2000) et atteint les sujets de sexe masculin (Xp22).

Clinique :

Elle ne débute jamais par un tableau de bébé collodion mais habituellement par une fine desquamation à la naissance suivie d’une phase d’amélioration puis vers trois ou quatre mois, d’une aggravation avec apparition de squames de grande taille, brun foncé, du tronc et des membres et d’une hyperkératose de la face d’extension des articulations aboutissant au tableau d’« ichtyose noire » (*fig.25*). Sur le cou, l’hyperkératose est responsable d’un aspect « sale » souvent mal vécu par les patients. Les faces latérales du visage peuvent être atteintes, les régions palmoplantaires sont habituellement épargnées et enfin, l’atteinte des grands plis est inconstante. À ces signes cutanés s’associent des opacités cornéennes caractéristiques sans retentissement sur la vision, une cryptorchidie

dans 25 % des cas et un risque d'accouchement pathologique (travail et/ou délivrance prolongés).[89]



Figure 19. Ichthyose liée à l’X.

Les femmes transmetteurs –porteuses hétérozygotes du gène- ont souvent comme seul symptôme une sécheresse cutanée des jambes.

Pathogénie :

L’histologie est non spécifique. En microscopie électronique, la kératine est d’aspect normal. La synthèse des grains de kératohyaline est un peu augmentée avec deux à quatre couches de cellules granuleuses.[90]

L'électrophorèse des lipoprotéines sériques met en évidence une augmentation de la motilité des β et pré- β lipoprotéines.[89]

Le rôle pathogénique du bloc enzymatique et de l'accumulation du sulfate de cholestérol au niveau de l'épiderme dans cette maladie est encore mal caractérisé : le sulfate de cholestérol activerait la protéine kinase C comme les esters de phorbol .Néanmoins, le test biochimique enzymatique ainsi que des tests moléculaires à type de PCR sont d'une grande utilité diagnostique en clinique pour la différenciation de cas graves d'ichtyose récessive liée à l'X.[90]

Biologie moléculaire :

Le gène en cause code pour une **stéroïde sulfatase (STS)** (une des six formes humaines connues de la famille arylsulfatases qui se localise dans les microsomes) responsable de l'hydrolyse du cholestérol sulfate. Son déficit entraîne une modification du ciment intercellulaire et un retard de l'élimination des squames.[89]

Ce gène, résistant à l'inactivation de l'X, est localisé sur le chromosome Xp22.3, codé par dix exons qui se répartissent sur 146 kb.

La grande majorité des cas d'ichtyose récessive liée au sexe est causée par des délétions inframicroscopiques comprenant le gène complet de la stéroïde sulfatase STS (85%). Environ 10% des patients avec déficience en STS présentent des mutations ponctuelles dans le gène STS, dont 6 ont été rapportées à cette date : cinq de ces mutations correspondent à une substitution d'un acide aminé par un autre (mutation Trp372Pro, mutation Ser341Leu, mutation His444Arg, mutation Cys446Tyr, mutation Trp372Arg) ; la sixième mutation cause une terminaison prématurée de la transcription.[90]

a.2- Ichtyoses congénitales autosomiques récessives :

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

Le phénotype est ensuite très variable entre deux extrêmes : « **l'ichtyose lamellaire (IL)** » et « **l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse (ECINB)** ».[91]

La classification de ce groupe se complique par le fait que les variantes lamellaires cachent parfois, sous les squames, un phénomène érythémateux qui se révèle pendant le traitement.

a.2.1- L'ichtyose lamellaire :

Génétique :

Elle est caractérisée par une hétérogénéité clinique et moléculaire. La majorité des cas appartient à l'ichtyose lamellaire de **type 1** provoqué par des mutations du gène TGM1 de la transglutaminase1 dans le chromosome 14q11.

Deux autres types d'ichtyose lamellaires ont été identifiés :

Le **type 2** lié à des mutations de l'ABCA12 dans le chromosome 2q31 et le **type 3** causé par des mutations du CYP4F22 dans le chromosome 19p12.[92]

Cette dernière forme d'ichtyose est caractérisée par une atteinte lamellaire moins sévère sur un fond discrètement érythémateux.

Enfin, les mutations de l'ICHTYN avec absence protéique de l'ichthyine se présentent par une atteinte lamellaire modérée d'aspect réticulaire.[93]

Clinique :

De grandes squames de couleur brun foncé et adhérentes recouvrent rapidement le corps, le visage avec un ectropion et un eclabion, le cuir chevelu avec une alopécie, les régions palmoplantaires avec une kératodermie palmoplantaire jaune et les grands plis de façon systématique et s'associent à une hyperkératose des coudes et des genoux (*fig. 20*). Il n'y a habituellement pas ou peu d'érythrodermie.

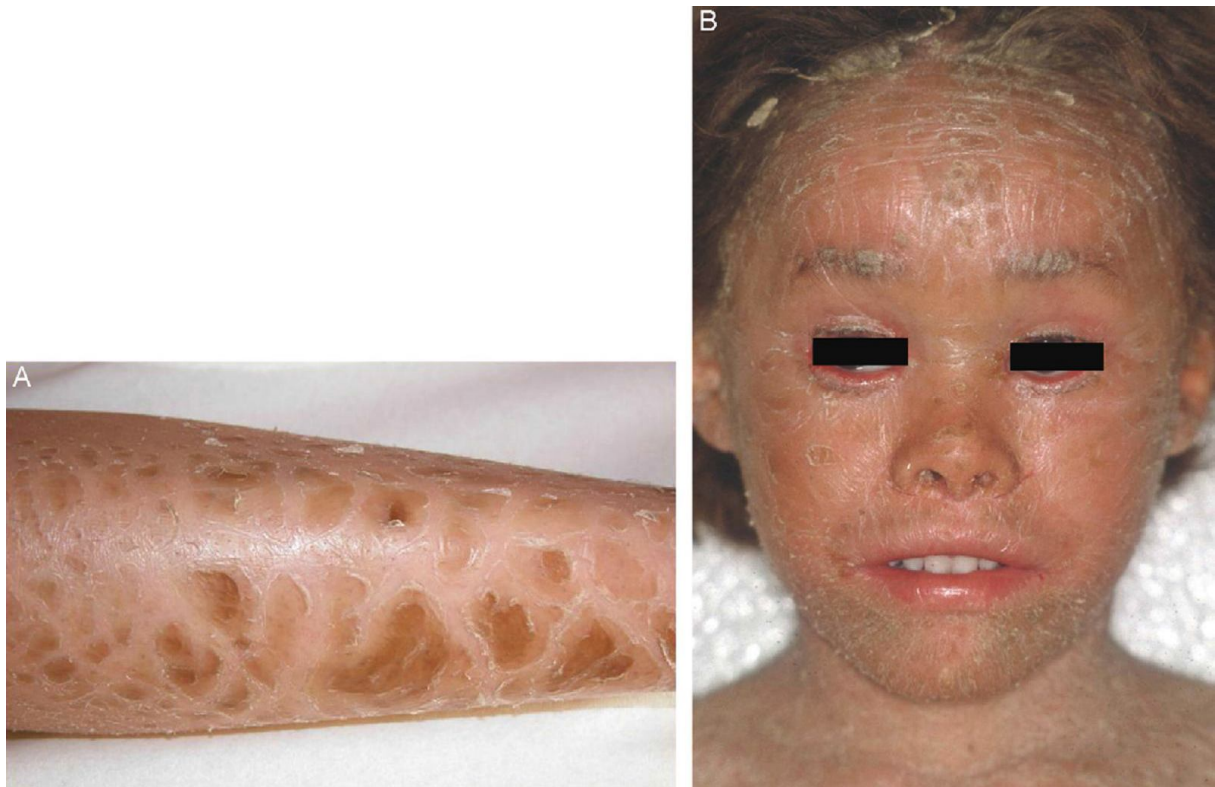


Fig.20. Ichtyose lamellaire.

A. Atteinte de la jambe avec grosses squames marron.

B. Atteinte du visage avec ectropion et squames du cuir chevelu.

En ce qui concerne la gravité de cette ichtyose, le déficit complet de l'ABCA12 (kératome malin ou foetus arlequin) est la forme clinique la plus sévère, suivi du déficit en TGM1. L'ichtyose par mutation d'ICHTYN présente une atteinte palmoplantaire sévère qui contraste avec son phénotype plutôt modéré sur le reste du tégument.[93]

Pathogénie :

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

L'ABCA12 appartient à la famille ABC des protéines transporteurs transmembranaires avec des sites cytosoliques de liaison de l'ATP. Il s'agit très probablement d'une pompe de lipides puisque son déficit résulte en une malformation des granules lamellaires et une rétention cytoplasmique des glucosyl-céramides. Les déficits en cytochrome CYP4F22 et en ichthyine touchent la synthèse des eicosanoïdes et hépoxilines épidermiques.[92], [93]

Biologie moléculaire :

Les détails de corrélation entre phénotype et génotype ne sont pas complètement définis.

Six loci sont connus à ce jour :

- ☐ Le locus 14q11.2 correspondant à l'IL 1 et à l'ECINB 1.
- ☐ Le locus 2q34 correspondant à l'IL 2.

- Le locus 19p12-q12 correspondant à l'IL3.
- Le locus 3p21 correspondant à l'ECINB 2.
- Le locus 17p13.1 correspondant à l'IL5 ou l'ECINB1.
- Cinq gènes pour les six loci :
- Le gène *TGM1* situé sur le locus 14q11.2 et codant pour la transglutaminase 1 dans l'IL1.
- Les 2 gènes *ALOXE3* et *ALOXE12B* situés sur le locus 17p13.1 et codant pour deux lipooxygénases dans l'IL5 ou l'ECINB1.
- Le gène *ABCA12* situé sur le locus 2q34 et codant pour l'adénosine triphosphate binding 12 dans IL2.
- Le gène *CGI58* situé sur le locus 3p21 et codant pour la comparative gene identification dans l'ECINB.[94]

Un tiers des patients environ ont des mutations du gène *TGM1* codant pour la transglutaminase 1 kératinocytaire. Cette enzyme intervient dans la synthèse des lipides de l'enveloppe cornée et dans leur interaction avec les protéines de cette même enveloppe. [95]

D'autres gènes ont récemment été identifiés. Des mutations du gène *ABCA12*, codant pour l'*adenosine triphosphate-binding cassette A12* qui jouerait un rôle dans le transport lipidique dans le stratum corneum [96] et du gène *FLJ39501* qui code pour une protéine du cytochrome *p450 (CYP4F2)* une ω -hydroxylase des acides gras qui serait impliquée dans la voie de la lipooxygénase, ont été rapportées.[97]

a.2.2- L'érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse
(ECINB) :

Génétique :

Plusieurs gènes sont responsables de l'ECINB : les gènes ALOXE3 et ALOXE12B des lipooxygénases 3 et 12 sur le chromosome 17p13 et le gène ABDH5 de la CGI58 sur le chromosome 3p21.

Clinique :

Dans l'ECINB, l'érythrodermie est au premier plan et s'associe à de petites squames blanchâtres non adhérentes. Il existe une atteinte palmoplantaire qui s'améliore avec le temps (fig. 21).

Comme dans l'IL, l'ECINB peut toucher les phanères mais dans une moindre mesure. En revanche, la croissance accrue des poils et des ongles est d'avantage observée.[98]



Figure 21 : de vastes zones d'érythrodermie associées à de fines squames blanchâtres.

A : au niveau de la face, B : au niveau de l'aisselle, C : au niveau de la jambe.

Pathogénie :

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

Pour la protéine codée par CGI58, le mécanisme pathogénique est identique à celui du syndrome de Dorfman-Chanarin, connu par son défaut de stockage des lipides neutres avec atteintes d'autres organes (Foie, cerveau) puisqu'il est causé par des mutations du même gène.

Dans l'ECINB des mutations des gènes codant pour deux lipoxygénases (*ALOXE3* et *ALOX12B*) qui catalysent l'oxydation de l'acide arachidonique en hépoxilines (dérivés epoxy-hydroxy d'acides gras) et du gène codant pour l'ichthyine, un récepteur membranaire aux hépoxilines, ont récemment (2007) été décrits.[99]

Ces hépoxilines pourraient contribuer à la formation de la phase lipidique lamellaire de la barrière cutanée et/ou servir de signal pour promouvoir la différenciation cutanée.[100], [101]

b. Bulleuses :

b.1- Érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse (ECIB, hyperkératose épidermolytique) :

Génétique :

Il s'agit d'un groupe d'ichthyoses rares (1/300 000), caractérisées par une transmission autosomique dominante (nombreux cas sporadiques), la présence de bulles et une hyperkératose épidermolytique sur la biopsie cutanée. La transmission du phénotype est liée soit au chromosome 12, soit au chromosome 17 où les gènes des deux classes de kératines sont localisés.

Clinique :

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

épidermolyse bulleuse. L'évolution se fait ensuite vers une érythrodermie couverte de bulles flasques avec tendance au décollement cutané et à la surinfection bactérienne. Vers trois à quatre ans, le nombre de bulles diminue et apparaît une hyperkératose jaune brun diffuse et inhomogène responsable d'un aspect en peau de serpent du dos des pieds et des mains. Les bulles disparaissent ensuite complètement mais l'hyperkératose persiste toute la vie. Elle respecte habituellement le visage et touche les régions palmoplantaires de façon variable en fonction du gène atteint.

Enfin, cette hyperkératose est le siège d'une surinfection microbienne constante responsable d'une « odeur nauséabonde », caractéristique très gênante pour l'insertion sociale des patients (Fig.22).



Figure 22: l'hyperkératose exfoliative et l'érythème de l'érythrodermie ichtyosiforme bulleuse au niveau du dos du pied d'un enfant âgé de 3 ans.

Pathogénie :

L'histologie retrouve une orthohyperkératose et une épidermolyse secondaire à une dégénérescence vacuolaire de la couche granuleuse due à une condensation périnucléaire des tonofilaments dans les granules de kératohyaline.

Du fait de la disposition anormale des tonofilaments en amas autour des noyaux, le cytoplasme des kératinocytes n'est plus renforcé par un réseau complet et diffus de tonofibrilles ce qui conduit au détachement des desmosomes qui n'ont plus appui sur les tonofibrilles condensés, d'où l'acantholyse. De plus la condensation des tonofibrilles entraîne l'apparition de zones oedémateuses conduisant à la cytolyse d'où la kératolyse et l'apparition des bulles.

Biologie moléculaire :

Les gènes en cause codent pour les « **cytokératines 1 et 10** ». Ces protéines s'associent en paires hétérodimérique pour former le cytosquelette des kératinocytes supra basaux. Des mutations dans l'un de ces gènes entraînent une fragilité kératinocytaire responsable du tableau clinique. Dans de rares cas, ces mutations sont présentes sous forme de mosaïque et correspondent cliniquement à l'hamartome verruqueux épidermolytique qu'il faut savoir dépister. En effet, en cas d'atteinte de la lignée germinale, il existe un risque de transmission du gène muté à la descendance et de développement d'ECIB.[102], [103]

Ces mutations sont localisées normalement dans les régions terminales du domaine α -hélicoïdal central du filament intermédiaire. Il existe une corrélation moins frappante entre le site de la mutation d'une part et la gravité et l'extension clinique du phénotype d'autre part, que pour l'épidermolyse bulleuse simple.

Les mutations des variantes généralisées graves se trouvent concentrées au début du domaine α -hélicoïdal (1A) de la kératine k10, les variantes à prédominance acrale à la fin du domaine α -hélicoïdal (2B) de la kératine k1.[104]

b.2- Ichtyose bulleuse de Siemens :

Génétique :

Cette ichtyose exceptionnelle est également à transmission autosomique dominante, liée au site chromosomique des gènes de kératine de la classe II sur le chromosome 12.

Clinique :

L'aspect clinique est superposable à celui de l'ECIB mais est moins sévère avec une érythrodermie absente ou modérée, une fragilité cutanée pouvant aboutir à de petits décollements bulleux des zones traumatisées (« desquamation exfoliative » ou phénomène de Mausenbourg) pendant l'enfance et une hyperkératose limitée aux zones de stress à l'âge adulte (fig. 23).



Figure 23 : Phénomène de Mausezburger dans l'ichtyose bulleuse de Siemens.

Pathogénie :

L'histologie est superposable à celle de l'ECIB. Comme pour l'ECIB, l'épiderme est fragile, mais cette fragilité est plus superficielle et confinée à la couche granuleuse.

Biologie moléculaire :

Le gène en cause code pour la « **kératine 2** », une kératine exprimée dans la couche granuleuse de l'épiderme.[105]

Des mutations du gène K2e de la kératine 2, sur le chromosome 12q a été rapportée. La kératine 2 e est un composant majeur du cytosquelette dans la couche granuleuse. Ces mutations ponctuelles se retrouvent particulièrement dans la région carboxyterminale du domaine α -hélicoïdal central.[106]

1.2- FORMES ASSOCIÉES À DES SIGNES EXTRA CUTANÉS :

a. Syndrome de Netherton :

Génétique :

Cette pathologie est rare, à transmission autosomique récessive. La localisation du gène a été déterminée en 5q32 par une méthode d'analyse de liaison.[107]

Clinique :

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

L'évolution se fait inconstamment vers des lésions caractéristiques « d'ichtyose linéaire circonflexe » formées de plaques érythémateuses, annulaires et serpigineuses bordées de squames en double collerette.

À ces lésions spécifiques s'associent fréquemment des lésions eczématiformes. Le visage, les paumes et les plantes sont atteints (*fig.30*). Il existe des anomalies des phanères avec une alopécie partielle et des cheveux anormaux dont l'examen en lumière polarisée montre un aspect pathognomonique de « trichorhexie invaginata » ou cheveu en bambou. Ces signes s'associent habituellement à une « atopie » avec des taux élevés d'IgE, une grande fréquence des allergies aux protéines de lait de vache et l'existence de poussées inflammatoires cutanées eczématiformes, une entéropathie, des épisodes de détresse respiratoire et de déshydratation hypernatrémique menaçant le pronostic vital en période néonatale.

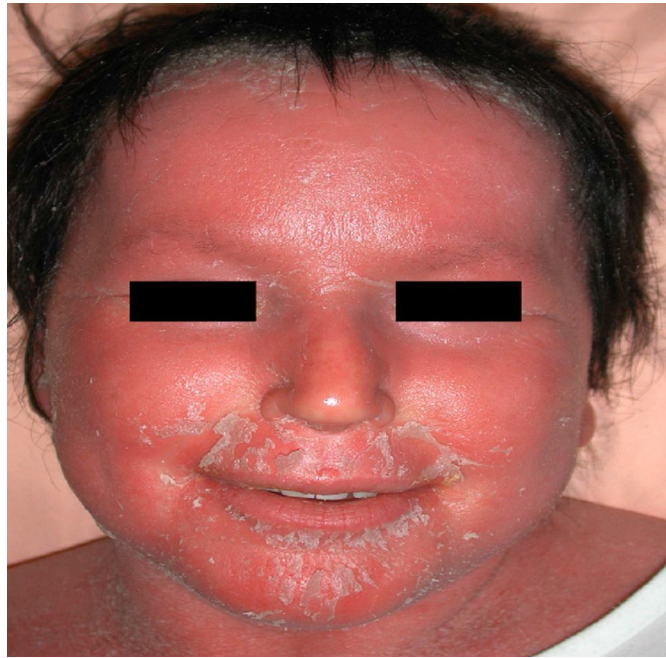


Fig.24. Syndrome de Netherton. Anomalies des cheveux, atteinte inflammatoire du visage avec squames.

Pathogénie :

L'histologie cutanée retrouve une parakératose, une diminution ou disparition de la couche granuleuse et un infiltrat inflammatoire dermique.

En microscopie électronique, on observe une diminution du nombre de desmosomes, tonofilaments et des grains de kératohyaline. Des corps ronds, denses, opaques sont trouvés dans la couche granuleuse superficielle et la couche cornée.

Biologie moléculaire :

Le gène responsable de ce syndrome ***SPINK5*** localisé en 5q31-32 code pour un inhibiteur d'une sérine protéase : l'inhibiteur lymphoépithélial associé au type **Kazal (LEKTI)**. Les fragments de **LEKTI** inhibent les gènes codant

pour les **kallicréines 5, 7 et 14** et contrôlent ainsi la desquamation cutanée.[108], [109]

b. Trichothiodystrophie :

Génétique :

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

Clinique :

La forme la plus classique est un **syndrome de Tay**. Il associe une ichthyose congénitale avec parfois un aspect de bébé collodion évoluant vers une ichthyose sévère, avec un respect des grands plis, une hyperkératose palmoplantaire, une dystrophie unguéale et une absence d'ectropion à une alopecie partielle avec des cheveux cassants, un retard mental et staturopondéral, une sensibilité aux infections et un hypogonadisme. L'examen des cheveux en lumière polarisée retrouve un « aspect tigré » pathognomonique.[110]

On identifie aussi le syndrome PIBIDS (photosensitivity, ichthyose, brittle hair, intellectuel impairment, decrease fertility, short stature) qui associe en outre un petit poids de naissance, un retard mental, une cataracte congénitale, un faciès particulier avec microet énoptalmie, nez petit et étroit, oreilles en « feuille de chou », hypoplasie mandibulaire.

On a décrit aussi des syndromes où les signes sont moins nombreux : BIDS qui ne comprend même pas l'ichthyose et IBIDS, ce dernier pouvant correspondre au syndrome de Tay.[111]

Pathogénie et biologie moléculaire :

L'histologie est non spécifique. Il existe dans les cheveux une carence en cystine et en proline. Les études génétiques ont démontré une certaine hétérogénéité des gènes touchés mais qui codent tous pour des protéines entrant dans la composition du facteur de transcription **IIIH** et qui interviennent dans les mécanismes de réparation de l'ADN. Il s'agit des gènes *ERCC3/XPB*, *TTDA* et *XP-D*. [110], [112]

c. Ichtyose autosomique récessive avec hypotrichose :

Génétique :

Une nouvelle forme d'ichtyose autosomique récessive associée à une hypotrichose a récemment été décrite à partir d'une famille israélienne (2007).

Clinique :

Les patients présentaient tous une ichtyose non inflammatoire avec des cheveux anormaux débutant ou non par un aspect de bébé collodion. L'hypotrichose était diffuse de même que la desquamation qui épargnait le visage mais poussaient lentement. Leur examen en microscopie électronique montrait différentes anomalies: cheveux dysplasiques, pili torti, pili bifurcati et central pili monobifurcati. Avec le temps, une amélioration de la croissance des cheveux et de leur aspect ainsi qu'une pigmentation étaient notées. Les patients avaient également une photophobie avec parfois des opacités cornéennes ainsi que des anomalies dentaires inconstantes. Il n'y avait pas d'atrophodermie folliculaire, de kératodermie, d'hyperlinéarité palmoplantaire, d'érythrodermie ni d'atteinte unguéale ou muqueuse. Aucune manifestation d'atopie ou de

photosensibilité n'était présente. La sudation était normale. Aucune autre manifestation viscérale n'a été rapportée.

Pathogénie et biologie moléculaire :

Ce tableau est dû à une mutation du gène *ST14* codant pour la « **matriptase** », une serine protéase transmembranaire de type II appartenant à la famille des protéines atteignant le cuir chevelu. Les cheveux étaient bouclés, épars, fragiles, fins, secs, ternes et *trypsine-like*. Cette protéine initierait, grâce à l'activation de la prostasine, les trois étapes de la différenciation épidermique terminale : la protéolyse de la profilaggrine, l'extrusion des lipides épidermiques et la desquamation de la couche cornée.[113][114]

d. Syndrome de Sjögren-Larsson :

Génétique :

Ce syndrome à transmission autosomique récessive est surtout retrouvé au Nord de la Suède (10,2/100 000).

Clinique :

Il s'agit d'une affection neurodégénérative progressive non létale dont le diagnostic est porté sur l'association ichtyose congénitale, diplégie spastique révélée dans les trois premières années et retard psychomoteur.

Les signes cutanés sont présents dès la naissance (sans aspect de bébé collodion) sous la forme d'une hyperkératose papillomateuse jaunâtre ou brune qui évolue en un an vers une ichtyose généralisée plus épaisse aux faces latérales du cou, de l'abdomen et des zones de flexion avec à ce niveau un aspect typique de « lichénification » (fig. 25). Les ongles et les cheveux sont normaux. Le « prurit » est constant et évocateur. Les principaux autres signes

cliniques sont neurologiques avec hypotonie, réflexes pathologiques, paralysie des membres inférieurs, convulsion, retard mental et se manifestent entre trois et 14 mois.

L'examen du fond d'oeil peut retrouver «des points blancs scintillants rétinien» évocateurs et une photophobie est souvent notée.[115]

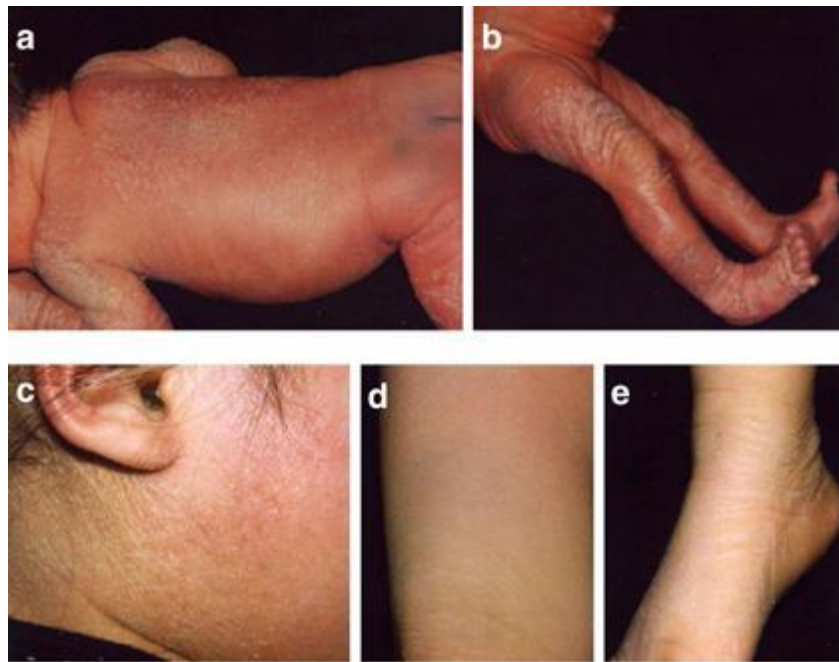


Figure 25: Les caractéristiques cliniques d'un enfant atteint de syndrome de Sjogren-larsson. Dans la période périnatale, la peau était xérotique avec de fines écailles sur le tronc (a) et une hyperkératose sévère sur les jambes. A 2 ans, fines écailles blanchâtres ont été observées sur son joue(c), la cuisse(d), et la face dorsale du pied (e).

Pathogénie :

L'histologie non spécifique montre une parakératose. Le gène en cause est situé sur le chromosome 17 près du gène de la neurofibromatose 1 et code pour la *fatty aldehyde deshydrogenase* dont l'activité sérique peut être mesurée et qui

joue un rôle majeur dans l'oxydation d'aldéhydes gras (dont des alcools gras). C'est l'accumulation de ces aldéhydes gras dans les kératinocytes qui serait à l'origine de l'altération de la barrière cutanée épidermique.[116], [117]

e. Keratitis ichthyosis deafness (KID) syndrome :

Génétique :

Ce syndrome à transmission autosomique dominante a une prévalence difficile à estimer. Les cas rapportés sont ubiquitaires avec cependant une nette prédominance des cas survenant chez les sujets blancs.

Clinique :

Il est caractérisé par une kératite, une surdité neurosensorielle, une ichtyose sous forme de plaques érythémateuses hyperkératosiques, symétriques, fixes de la face et des membres et d'une kératodermie palmoplantaire (*fig.26*). L'hyperkératose folliculaire peut entraîner une alopécie (cuir chevelu, cils, sourcils) et il peut y avoir une augmentation de la sensibilité aux infections ainsi que des cancers cutanéomuqueux. Une atteinte unguéale et dentaire est possible.



Figure 26 : Alopécie et ichtyose chez un enfant de 10 ans atteint d'un KID syndrome

Pathogénie :

Le gène en cause, **GJB2**, code pour la **connexine 26** qui est impliquée dans les communications intercellulaires dans la peau, les yeux et les oreilles. Dans un cas une mutation du gène **GJB6** codant pour la **connexine 30** a été identifiée.[118], [119]

f. Ichthyosis follicularis alopecia and photophobia (IFAP) syndrome :

Ce syndrome rare associe une ichtyose folliculaire congénitale, une alopécie non cicatricielle et une photophobie. La transmission est probablement récessive liée à l'X. L'ichtyose se traduit par des papules kératosiques folliculaires prédominant au cuir chevelu et à la face d'extension des membres avec un aspect de papier de verre. Il existe une hyperkératose des coudes et des genoux. L'alopécie est congénitale et touche le cuir chevelu, les sourcils et les cils (*fig.27*). Les poils, les dents et les ongles sont normaux. Un retard

psychomoteur est souvent rapporté, parfois associé à d'autres anomalies neurologiques.

Le gène en cause est inconnu.



Figure 27 : *Ichthyosis follicularis alopecia and photophobia* (IFAP) syndrome. Alopécie du cuir chevelu, des sourcils et des cils avec ichtyose folliculaire.

g. Syndrome de Chanarin-Dorfman :

Génétique et clinique :

Il s'agit d'un syndrome très rare de transmission autosomique récessive, décrit principalement dans les pays du Moyen-Orient et en France. Une anomalie du métabolisme non lysosomal des lipides neutres est en cause. Il associe une érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse congénitale quasi

constante à divers troubles neurologiques (retard mental, convulsions, nystagmus, strabisme, ataxie. . .) et musculair.

Pathogénie :

Le gène responsable, *ABDH5*, code pour une protéine appartenant à la famille des estérases/lipases/thioesterases. Le diagnostic peut être évoqué sur une formule sanguine par la visualisation de gouttelettes lipidiques dans les polynucléaires.[120][121]

h. Maladie de Gaucher :

La maladie de Gaucher est la plus fréquente des sphingolipidoses. Trois formes cliniques ont été décrites en fonction de leur présentation : le type I, le plus fréquent sans atteinte neurologique, le type II avec une atteinte neurologique sévère et un décès précoce vers l'âge de deux ans et le type III avec un début précoce dans l'enfance mais une progression plus lente que dans le type II. Un sous-groupe d'enfants du type II a une évolution plus aiguë avec une anasarque et une ichtyose congénitales et un décès en période néonatale.[122]

Cette ichtyose se présente sous la forme d'un bébé collodion à la naissance qui desquame dans le premier mois laissant place à une érythrodermie modérée ou un aspect de peau normale. Il a été montré récemment que la présence d'anomalies cutanées cliniques et/ou histologiques était un facteur de mauvais pronostic neurologique et vital chez ces enfants.

En microscopie électronique, les feuilletts lipidiques dérivés des corps lamellaires sont malformés et mal assemblés dans le stratum corneum. Il existe par ailleurs une inversion du ratio glucosylcéramide sur céramide au détriment des céramides, composants essentiels de la barrière cutanée.

La maladie de Gaucher est due à un déficit génétique en **β -glucocérébrosidase** (par mutation soit du gène codant pour la β -glucocérébrosidase soit de celui codant pour la **prosaponine**, un activateur de la glucocérébrosidase) qui aboutit à une accumulation de glucocérébroside dans les cellules réticuloendothéliales.

Les traitements substitutifs existent mais n'ont malheureusement pas d'effet sur l'atteinte neurologique, d'où l'importance pronostique de l'atteinte cutanée qui précède les troubles neurologiques.[123]

i. Syndrome de Neu—Laxova :

Ce syndrome rare, à transmission autosomique récessive, est caractérisé par un retard de croissance intra-utérin, une diminution marquée des mouvements fœtaux en rapport avec une restriction cutanée importante, une ichtyose congénitale à type de bébé collodion, une microcéphalie, un cou court, des anomalies du système nerveux central, des membres, une hypoplasie pulmonaire, un oedème généralisé et une dysmorphie faciale (proptosis sévère avec ectropion, hypertélorisme, micrognathie, nez plat et oreilles malformées). Le diagnostic est suspecté sur l'échographie prénatale. Le pronostic est mauvais avec un décès en période périnatale.[124]

j. Autres :

De nombreux autres tableaux associant une ichthyose à d'autres signes systémiques ont été rapportés dans la littérature, mais il apparaît difficile de les individualiser pour l'instant (cas unique ou incomplets). Un tableau associant une ichthyose congénitale à des désordres endocriniens variés et parfois un retard mental a été décrit mais il n'en ressort pour l'instant pas un tableau clinique très clair.[125]

2) ICTHYOSES NON CONGENITALES :

2.1- FORMES ISOLÉES :

a. Ichthyose vulgaire :

Génétique :

Il s'agit du trouble de la kératinisation le plus fréquent (1/250). Les premiers signes apparaissent après six mois environ et parfois à l'âge adulte. La transmission est autosomique dominante. Les 2 sexes sont touchés en proportion égale. Les études génétiques ont localisé le gène responsable en 1q21.

Clinique :

Le tableau clinique se caractérise par la présence de fines squames grisâtres du tronc et de la face d'extension des membres, le respect constant des grands plis et l'accentuation des plis palmoplantaires . L'ichthyose vulgaire est souvent associée à une dermatite atopique et une kératose pilaire, en particulier pendant l'enfance.[126]

Dans la plupart des cas, il n'existe qu'une légère xérodermie sur le visage avec les lignes des lèvres de Parrot accentuées. Le cuir chevelu est légèrement pityriasique. Si l'atteinte est plus importante, associée à une kératose pilaire, on peut observer une alopécie cicatricielle diffuse (alopecia ichthyotica). L'importance de l'atteinte palmaire est un excellent signe clinique prédictif pour distinguer les deux formes d'ichtyose vulgaire causées par l'atteinte de un ou deux allèles du gène FLG codant pour la profilaggrine.

L'ichtyose vulgaire s'aggrave en hiver et s'améliore spontanément en été et dans les climats humides.[127]



Figure 28 : Ichtyose vulgaire chez un enfant de 6ans montrant de fines squames grisâtres intéressant le tronc et la face d'extension des membres avec respect des grands plis.

Pathogénie :

L'examen histologique est non spécifique, il montre classiquement une orthohyperkératose contrastant avec une diminution ou une disparition de la couche granuleuse. En microscopie électronique, les granules de kératohyaline sont absents ou réduits. La profilaggrine est le composant majeur des grains de kératohyaline de l'épiderme.

Lors de la différenciation terminale, elle est clivée en de nombreux peptides de filaggrine qui s'agrègent aux filaments de kératine.

La matrice résultante est un composant majeur de l'enveloppe cornée.[126]

L'absence ou la diminution de la filaggrine épidermique se traduit alors en deux défauts : une altération de la formation des squames protectrices et une pauvre rétention d'eau.[127]

Biologie moléculaire :

En 2006, deux mutations à l'état homozygote ou double hétérozygote ont été décrites dans le gène codant pour la **filaggrine** chez 15 enfants porteurs d'une ichthyose vulgaire modérée à sévère. Ces mutations étaient semi-dominantes, puisque les sujets simples hétérozygotes présentaient un phénotype très modéré avec une pénétrance variable :

- **Mutation R501X** : c'est le remplacement du nucléotide C par T en position 1501 sur l'exon 3 et le changement de l'Arginine 501 par un codon stop.
- **Mutation 2282 del4** : c'est la délétion de 4 bases à partir de la position 2282. Cette mutation donne un codon d'arrêt prématuré situé 107bp en aval. [126]

1.2- FORMES ASSOCIÉES A DES SIGNES EXTRA CUTANÉS :

a.Syndrome de Refsum :

Génétique :

Il s'agit d'une ichtyose rare à transmission autosomique récessive liée aux chromosomes 10p11 et 6q22.

Clinique :

Les premiers signes cutanés apparaissent après l'âge d'un an sous forme d'une desquamation fine avec un aspect de peau ridée et une accentuation des plis palmaires. Les squames, d'intensité modérée, sont grises ou brunes et sont réparties principalement sur l'abdomen et les cuisses. Elles sont agglutinées aux coudes, aux genoux, aux malléoles. Les grands plis sont respectés.

Ces anomalies cutanées s'associent à des troubles neurologiques sévères d'aggravation progressive (rétinite pigmentaire, perte de la vision nocturne, rétrécissement du champ visuel, anosmie, surdité de perception, neuropathie périphérique). D'autres anomalies, cardiaques, rénales et squelettiques ont été rapportées.

La plupart des auteurs établissent la distinction entre les signes classiques et quasiment constants, qui constituent la tétrade de Refsum et les manifestations moins fréquentes. La tétrade associe rétinite pigmentaire, polynévrite chronique, ataxie cérébelleuse et dissociation albuminocytologique du liquide céphalorachidien.[128]

Pathogénie :

Le syndrome de Refsum est une surcharge lipidique généralisée due à l'accumulation de l'acide phytanique dans les tissus.[129]

Ces anomalies cutanées s'associent à des troubles neurologiques sévères d'aggravation progressive (rétinite pigmentaire, perte de la vision nocturne, rétrécissement du champ visuel, anosmie, surdité de perception, neuropathie périphérique). D'autres anomalies, cardiaques, rénales et squelettiques ont été rapportées.

La plupart des auteurs établissent la distinction entre les signes classiques et quasiment constants, qui constituent la tétrade de Refsum et les manifestations moins fréquentes. La tétrade associe rétinite pigmentaire, polynévrite chronique, ataxie cérébelleuse et dissociation albuminocytologique du liquide céphalorachidien.[128]

Pathogénie :

Le syndrome de Refsum est une surcharge lipidique généralisée due à l'accumulation de l'acide phytanique dans les tissus.

En microscopie optique : l'hyperkératose orthokératosique surmonte une couche granuleuse amincie.

L'examen histologique avec coloration des lipides au rouge Soudan montre des gouttelettes lipidiques dans les kératinocytes basaux et les mélanocytes. Le dosage de **l'acide phytanique** sérique retrouve des taux élevés et permet le diagnostic.

Biologie moléculaire :

Le gène responsable code pour une enzyme, la *phytanic acid oxydase*, dont le déficit entraîne une accumulation dans les tissus et les liquides biologiques de l'acide phytanique, responsable de la formation de vacuoles lipidiques dans les couches basales et suprabasales de l'épiderme.[130]

Cet acide phytanique a de plus la propriété de se lier aux récepteurs X des rétinoïdes et d'agir ainsi sur les mécanismes de régulation de la kératinisation.

Le régime pauvre en acide phytanique est surtout efficace sur les manifestations extracutanées.[131]

b. CEDNIK syndrome :

Génétique et clinique :

Un nouveau syndrome a été récemment (en 2005) décrit à partir de l'étude de deux familles israéliennes, probablement de transmission autosomique récessive. Les enfants sont normaux à la naissance. Les signes cutanés apparaissent entre 5 et 11 mois de vie sous forme d'une ichthyose non inflammatoire associée à une kératodermie palmoplantaire avec une aggravation progressive lors de la seconde année. Les autres symptômes sont une microcéphalie progressive, une dysmorphie faciale (visage allongé, implantation oblique antimongolienne des yeux, discret hypertélorisme, nez aplati), des mouvements anormaux des yeux, une mauvaise tenue de la tête et du tronc et des troubles respiratoires dans les 4 premiers mois de vie. Entre 8 et 15 mois, un retard psychomoteur devient évident avec notamment un retard de l'acquisition de la position assise et de la marche. Il existe une surdité partielle neurosensorielle et des troubles visuels en rapport avec une atrophie maculaire et des anomalies de conductance de la rétine. L'IRM cérébrale montre diverses anomalies non spécifiques.

Pathogénie et biologie moléculaire :

Ce syndrome est dû à une délétion dans le gène *SNAP29* qui code pour une protéine **SNARE** impliquée dans la fusion de vésicules intracellulaires. La diminution de l'expression de cette protéine dans la peau des patients aboutit à une maturation anormale des granules lamellaires, ce qui entraîne une mauvaise localisation des lipides et protéases épidermiques.[132]

3) BEBE COLLODION :

Il s'agit d'un tableau clinique. Le bébé collodion est un nouveau-né à haut risque. La prévention des complications métaboliques et infectieuses a permis d'améliorer le pronostic vital. La mortalité a diminué, passant de 33% en 1976 à 11% en 1984.⁵¹

Clinique :

À la naissance, le bébé est entièrement recouvert par une membrane fibreuse rouge jaunâtre et parcheminée qui se fissure, puis disparaît complètement en desquamant en une à 12 semaines pour laisser place à une peau normale ou ichtyosiforme(fig.34). La peau est luisante, tendue et vernissée comme du collodion desséché. La membrane rigide est responsable d'un syndrome dysmorphique avec ectropion, eclabion, oreilles recroquevillées et doigts fixés en demi-flexion.

Il y a 11% de mortalité et 45 % de complications néonatales par déshydratation hypernatrémique (liée à une augmentation des pertes en eau cutanée), hypothermie et surinfections bactériennes.[133]

Pathogénie :

Au niveau pathogénique, le bébé collodion doit être considéré comme phénotype symptomatique pour différentes affections.[134]

Plusieurs études ont évalué le devenir de ces enfants : 48 % d'entre eux évoluent vers une ECINB, 12 % vers une ichtyose lamellaire, 10 % vers une ichtyose vulgaire et 10 % vers une peau normale. Les cas guérissant spontanément sont secondaires à des mutations particulières de *TGMI*. Aucun signe clinique ne permet d'orienter le diagnostic au stade de bébé collodion. De même, l'histologie de la membrane et de la peau dans les premières semaines est non spécifique.[133]



Fig.29. Bébé collodion. Nouveau-né recouvert d'une membrane épaisse avec ectropion

Prise en charge :

Il faut particulièrement veiller à une bonne hydratation et régulièrement contrôler l'état général pendant les premiers jours de vie. Il faut également éviter les infections et effectuer régulièrement des contrôles microbiologiques par culture de frottis cutanés.

Enfin, il convient d'instaurer un traitement topique inerte tel que la vaseline. En cas d'infection cutanée, un traitement antibiotique systémique est indiqué dès le début de l'infection.[134]

4) Foetus arlequin : kératome malin

L'ichtyose arlequin est la forme la plus sévère d'ichtyose. Elle se transmet de façon autosomique récessive. Ce syndrome se traduit cliniquement à la naissance par un nouveau-né enserré dans de larges squames épaisses, jaunâtres, séparées par de profondes crevasses rouges. La tension cutanée extrême est responsable du faciès de grenouille avec éversion des paupières (ectropion), des lèvres (eclabion), des oreilles (malformation grossière) et du nez.

Les extrémités sont oedématisées du fait des strictions par l'épaississement massif de la peau . Les enfants vivants à la naissance décèdent rapidement en quelques jours de complications respiratoires (la rigidité de la peau hyperkératosique provoque des contractures dermatogènes et entrave la respiration), infectieuses ou de déshydratation.[135]



Fig.30. foetus arlequin

Pathogénie :

En microscopie optique, l'hyperkératose est massive, le stratum corneum est 20 à 30 fois plus épais que le corps muqueux de Malpighi.[136]

Le signe clé ultrastructural et spécifique pour cette maladie est l'absence de disques lipidiques dans les corps lamellaires d'Odland.a[137]

L'analyse des protéines épidermiques permet de distinguer trois groupes différents : dans les types 1 et 2, il y a une anomalie du passage de la profilaggrine à la filaggrine, et dans le type 3 une anomalie d'expression de la profilaggrine.[136]

Récemment (en 2006), des mutations du gène *ABCA12* (déjà impliqué dans certaines formes d'ichthyose lamellaire) ont été décrites chez des enfants atteints.[135]

F.COMPLICATIONS DES ICHTYOSES HEREDITAIRES :[83]

Ces complications sont la conséquence directe de l'anomalie de la barrière cutanée et de l'expression phénotypique qui en découle (hyperkératose + desquamation ± inflammation) :

>>> Pertes hydriques, caloriques, protidiques

- Risque vital chez le nouveau-né : prise en charge en soins intensifs de néonatalogie (couveuse).
- Retard de croissance chez l'enfant.

>>> Retentissements fonctionnels

- Inconfort cutané (impression de “peau trop petite”).
- Prurit.
- Douleurs (bulles, fissures).

- Ectropion avec risque de conjonctivites, kératites.
- Rétractions articulaires

>>> Surinfection

Tous les micro-organismes sont concernés du fait d'un probable déficit de l'immunité locale, particulièrement développé dans le syndrome de Netherton. L'apparition ou l'aggravation des signes inflammatoires sur une ichtyose (érythème, prurit) doit faire rechercher systématiquement une surinfection. Les anti-inflammatoires topiques et plus particulièrement le tacrolimus topique (théoriquement contre-indiqué dans les ichtyoses héréditaires) sont un facteur de surinfection au cours de l'ichtyose :

- bactéries (pyogènes) ;
- virus HSV et VZV avec risque de syndrome de Kaposi-Juliusberg, mais aussi HPV ;
- champignons (dermatophytites et Candida) ;
- parasites (gale).

>>> Complications iatrogènes des traitements locaux (passage systémique très augmenté) :

- acide salicylique et acide lactique chez les nourrissons ;
- tacrolimus topique (risque de passage particulièrement élevé dans le syndrome de Netherton).

>>> Intolérance à la chaleur secondaire à l'hypohidrose, caractéristique des ichtyoses lamellaires, retentissement de l'hyperkératose majeure avec obstruction des canaux excréteurs des glandes sudorales.

>>> Carence en vitamine D

par diminution de la synthèse endogène par la peau ichtyosique et/ou absence d'exposition solaire.

>>> Fréquence augmentée de carcinomes épidermoïdes cutanés et/ou muqueux :

- démontrée dans le KID syndrome ;
- carcinomes multiples dans certains types d'ARCI.

>>> Retentissement esthétique, psychologique et social majeur

>>> Bébé collodion et syndrome de détresse respiratoire

Il s'agit d'un sous-type d'ichtyose congénitale autosomique récessive appelé IPS. Ce syndrome est caractérisé par une triade associant une naissance prématurée, une détresse respiratoire néonatale et un épaissement de l'épiderme avec desquamation donnant l'impression d'un vernix caseosa en quantité excessive [138]. L'IPS est rare, présent presque exclusivement dans une région de la Norvège et la Suède. Plusieurs gènes semblent concernés dont le FATP4 codant pour une protéine participant au transport des acides gras. L'évolution de ce syndrome est favorable après la phase de complications possibles de la période néonatale.

L'atteinte respiratoire néonatale des bébés collodion et notamment de ceux nés prématurés pourrait donc être due à l'association de l'immaturité pulmonaire (maladie des membranes hyalines), d'un effet direct du trouble du métabolisme des lipides au niveau pulmonaire et d'une inhalation de squames dès la période anténatale [139]. Ce qui expliquerait que le surfactant améliore le plus souvent l'état respiratoire de ces nouveau-nés mais n'évite pas toujours une assistance respiratoire parfois prolongé

G.PRISE EN CHARGE ETIOLOGIQUE

L'établissement du diagnostic étiologique des ichtyoses héréditaires est une partie importante de la prise en charge du patient qui consiste à déterminer le gène responsable de la forme d'ichtyose dont il est atteint. Il repose sur une stratégie basée sur un examen clinique suivi d'explorations complémentaires.

1.L'INTERROGATOIRE ET L'EXAMEN CLINIQUE

•L'interrogatoire de la famille

Cet interrogatoire va permettre de relever d'éventuels antécédents personnels ou familiaux d'ichtyose dans la famille, ainsi que l'existence éventuelle d'une consanguinité (la transmission des ichtyoses congénitales est autosomique récessive , à l'exception de l'ichtyose bulleuse qui est de transmission autosomique dominante). Lorsque l'enfant n'a pas été examiné à la naissance, l'interrogatoire va permettre d'informer le médecin sur l'aspect de la peau à la naissance.

•L'examen clinique

Plusieurs aspects peuvent s'observer en période néonatale, : EICS , bébé collodion ou fœtus harlequin , forme gravissime et souvent létale. Il faut noter que si l'interrogatoire est défaillant, la constatation d'une déformation du pavillon des oreilles peut témoigner d'un état de bébé collodion à la naissance. l'enfant peut aussi présenter des érosions cutanées ou des bulles dans le cas d'une ichtyose bulleuse.

L'aspect néonatal correspond le plus souvent à un état transitoire, en dehors de l'EICS qui va persister . Le bébé collodion peut évoluer de manière différente: soit il guérit ou ne présente qu'une ichtyose très discrète , soit il

évolue vers une EICS , soit il évolue vers une IL . Cette dernière est le plus souvent généralisée . Plus rarement, il s'agit d'une forme en pourpoint . Dans l'ichtyose bulleuse, les lésions bulleuses vont disparaître pour laisser place à des lésions hyperkératosiques.

Certaines présentations cliniques permettent d'emblée de suspecter le gène causal et de cibler l'analyse moléculaire. C'est le cas du bébé collodion à guérison spontanée : mutations de TGM1 ou ALOX12B, du fœtus harlequin (mutations d'ABCA12), de l'ichtyose bulleuse (mutations des kératines 1 ou 10) et de l'IL en pourpoint (mutations de TGM1) .

Certains signes cliniques permettent également de faire suspecter le gène en cause.

Cette évaluation clinique est fondamentale pour orienter le diagnostic, néanmoins à elle seule, elle ne suffit pas à faire le diagnostic étiologique et des investigations complémentaires doivent être mise en œuvre.

2. EXAMENS PARACLINIQUES :

•Histopathologie :

Elle permet d'identifier l'agranulose ou l'hypogranulose de l'ichtyose autosomique dominante, l'hyperkératose épidermolytique de l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse et de l'ichtyose bulleuse, les vacuoles lipidiques du syndrome de Dorfman-Chanarin et la kératose folliculaire avec calcification dans la couche cornée de l'ichtyose dominante liée à l'X.

Maladie	histologie	Ultrastructure	Biologie moléculaire
Ichtyose vulgaire	Hyperkératose de rétention : -Absence de la couche granuleuse -Hyperkératose folliculaire	Couche granuleuse amincie ou absente Kératohyaline poudreuse	Maladie semi-dominante sur mutations du gène FLG avec expression variable de la profilaggrine
Ichtyose récessive liée à l’X	Hyperkératose de rétention : Couche granuleuse bien développée	Pas de défaut structural	Mutations de la stéroïde sulfatase résultant d’une activité enzymatique abaissée
Ichtyose lamellaire de type 1	Hyperkératose de prolifération	Enveloppe cornée amincie et dépôts de cristaux solubles	Mutations de la TG1 causant une activité enzymatique abaissée
Ichtyose lamellaire de type 2	Hyperkératose avec faible prolifération	Corps lamellaires vides ou Anomales	Mutations de l’ABCA12
Ichtyose lamellaire de type 3	Hyperkératose avec faible prolifération	Inconnue	Mutations de CY4F12
Ichtyose lamellaire	Hyperkératose avec faible prolifération	Corps lamellaires anormaux et lamelles lipidiques allongées	Mutations de l’ichthyine
Erythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse de type 1	Hyperkératose de prolifération	Vésicules de taille variable avec lamelles membranaires attachées	Mutations des enzymes lipooxygénases 3 et 12 impliquée dans l’oxygénation des acides gras polysaturés
Erythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse de type 2	Hyperkératose de prolifération	Inconnue	Forme oligosymptomatique du syndrome de Dorfman-Chanarin avec des mutations du gène CGI-58
Erythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse	Hyperkératose épidermolytique dans les couches malpighiennes	Agrégation des tonofilaments	Mutations des kératines K1 et K10
Ichtyose bulleuse	Hyperkératose épidermolytique dans la couche granuleuse	Agrégation des tonofilaments	Mutations de la kératine K2e

Tableau 5 : Résultats des examens de laboratoire dans les ichtyoses héréditaires isolées.

•La microscopie électronique :

Elle est utile pour visualiser l'agrégation des filaments intermédiaires de kératine (tonofilaments) dans l'hyperkératose épidermolytique et l'absence de disques lipidiques dans les corps lamellaires dans le kératome malin. [140]

•Le trichogramme :

L'analyse des cheveux est un examen simple qui doit être systématique en cas d'alopécie car il peut permettre la mise en évidence d'anomalies pilaires spécifiques.[141]

Dans le syndrome de Netherton, on note en microscopie optique un aspect de cheveu bambou ou trichorrhexie invaginata . Cette anomalie spécifique n'apparaît que tardivement dans l'évolution, en général vers l'âge d'un an.

Dans la trichothiodystrophie existe également une anomalie pileaire spécifique qui n'est visible qu'en microscopie polarisée. Il s'agit d'un aspect de cheveu tigré qui se traduit par une alternance régulière de bandes de couleurs différentes.

Cette anomalie, à l'inverse du syndrome de Netherton, est présente dès la naissance. Cet aspect tigré n'est cependant pas pathognomonique de trichothiodystrophie et ce diagnostic devrait idéalement être confirmé par la mise en évidence en chromatographie d'une diminution des acides aminés soufrés.[142]

•Les tests enzymatiques:

De la stéroïde sulfatase et de la transglutaminase kératinocytaire, permettent de poser le diagnostic d'une ichtyose récessive liée au sexe et d'une ichtyose lamellaire déficitaire en transglutaminase kératinocytaire.[140]

Ces tests visent à mettre en évidence la perte ou la diminution de l'expression de certaines protéines par immunomarquage ou l'absence ou la diminution de certaines activités enzymatiques sur les cellules en culture. Ces investigations nécessitent fréquemment la mise à disposition de biopsies cutanées fraîches ou congelées. En conséquence, afin d'éviter aux patients de répéter les biopsies, il convient de prévoir d'emblée un prélèvement fixé, un prélèvement congelé, voire une culture cellulaire.

Le choix de la ou des technique (s) à mettre en oeuvre va dépendre du gène suspecté.

En cas de suspicion d'ichtyose due à des mutations des kératines 1 ou 10, de LEKTI62 ou de la transglutaminase1, on peut demander la réalisation d'un immunomarquage à l'aide d'un anticorps dirigé spécifiquement contre la protéine en cause . En cas de marquage absent ou diminué, on s'oriente vers une ichtyose avec mutations du gène correspondant. Néanmoins, un immunomarquage positif n'élimine pas une ichtyose due à un déficit de la protéine ciblée. En effet, certaines mutations conduisent à l'expression d'une protéine qui est présente mais dont l'activité enzymatique est très réduite ou absente. C'est le cas, notamment, des patients atteints d'ichtyose en pourpoint due à des mutations de TGM1 . Idéalement dans ce cas, l'immunomarquage de la transglutaminase 1 doit donc être couplé à la réalisation d'un **dosage d'activité enzymatique**.

A l'aide de techniques enzymatiques, on peut doser certaines activités enzymatiques sur les cellules en culture. Il s'agit en particulier du dosage de l'activité enzymatique de la Fatty Aldéhyde Deshydrogénase sur biopsie cutanée. La mise en évidence d'une diminution de l'activité enzymatique est en faveur du diagnostic du syndrome de Sjögren-Larsson. [142]

H.DIAGNOSTIC ANTENATAL :

Le diagnostic anténatal en dermatologie recouvre deux types de situations :

- Le diagnostic anténatal des génodermatoses dans les familles à risque, c'est-à dire lorsqu'il existe des antécédents familiaux ;
- Le diagnostic lors d'une échographie prénatale systématique d'anomalies cutanées ou orientant vers une génodermatose, malgré l'absence de risque particulier connu à priori.

1. ECHOGRAPHIE OU IRM ANTENATALE :

Ces techniques non invasives ont l'inconvénient d'être bien plus tardives que la biopsie de trophoblaste (deuxième ou troisième trimestres). Dans le contexte d'une grossesse à risque, elles permettent de détecter certaines anomalies morphologiques cutanées ainsi que diverses anomalies extracutanées associées plus ou moins spécifiques. La qualité des informations recueillies reste dépendante de l'expérience de l'utilisateur.



Figure 31 : la peau foetale sur l'épaule à 29 semaines de la grossesse montrant un épaissement et une desquamation

2. BIOPSIE DE PEAU FOETALE :

Cette technique a longtemps été la seule disponible pour le diagnostic prénatal des génodermatoses comportant une anomalie de structure cutanée détectable par microscopie électronique ou immunofluorescence directe. Le prélèvement cutané guidé par échographie ou sous foetoscopie ne peut être effectué que lorsque la peau foetale est suffisamment mature (vers la 20e semaine de gestation). Cette technique a donc le désavantage d'être plus tardive et d'interprétation plus difficile que le diagnostic génotypique. Elle garde cependant un intérêt lorsque le gène est encore inconnu (foetus arlequin) ou, même si le gène est connu, lorsque le diagnostic génotypique est en échec.

3. PRELEVEMENT DE VILLOSITES CHORIALES :

Le prélèvement de villosités choriales s'effectue entre 10 et 13 semaines de gestation. Les avantages d'un diagnostic prénatal précoce doivent être comparés au risque de perte foetale par prélèvement précoce (1 à 2 %). L'extraction de l'ADN sans culture cellulaire préalable et la rapidité des résultats (1 semaine) de l'étude génotypique constituent ses avantages.

4. ETUDE DU LIQUIDE AMNIOTIQUE :

L'amniocentèse vers la 15e ou la 16e semaine d'aménorrhée permet d'étudier les cellules (amniocytes) et la composition du liquide amniotique. L'étude du liquide amniotique et le dosage des oestrogènes urinaires de la mère permettent le diagnostic d'ichtyose récessive liée à l'X. L'amniocentèse permet une étude biochimique optimale (activité enzymatique, dosage de métabolites). Elle peut aussi être utilisée pour l'étude de cellules desquamatives. Les cellules amniotiques peuvent, quant à elles, faire l'objet d'une mise en culture pour une étude de l'ADN ou une étude morphologique. Le risque de l'amniocentèse est

qu'elle est à l'aiguille peut être compliquée de blessures superficielles se manifestant à la naissance par des fossettes cutanées.

5. DIAGNOSTIC GENOTYPIQUE :

□ Direct :

Il consiste à rechercher directement une mutation spécifique et reconnue comme pathogène, ce qui permet un diagnostic de certitude. Diverses techniques de biologie moléculaire, dont la plupart sont basées sur la PCR, sont utilisées. Certaines ne permettent pas la caractérisation de mutations inconnues : SSCP (étude du polymorphisme de conformation de l'ADN simple brin), DGGE (recherche de polymorphisme par électrophorèse en gradient dénaturant), clivage d'hétéroduplex, DHPLC (chromatographie haute performance de l'ADN en phase liquide dénaturante), séquençage direct du gène.

□ Indirect :

Il est indiqué pour les maladies à gène inconnu mais dont la localisation chromosomique est connue. Il est parfois utilisé même lorsque le gène est connu car il permet d'éviter le travail de détection des mutations. Il consiste à étudier la transmission de marqueurs polymorphes génétiquement liés au locus de l'affection, intragéniques ou juxtagéniques. Il s'agit le plus souvent de polymorphismes de répétition de l'ADN (microsatellites, analysés par PCR). L'analyse de l'ensemble de la famille détermine quels sont les marqueurs informatifs de la région, qui seront utilisés pour étudier l'ADN du fœtus. Contrairement au diagnostic direct, il s'agit là d'un diagnostic probabiliste. Le risque d'erreur (très faible) dépend de la distance génétique entre les marqueurs et le gène étudié.

I. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES ICTHYOSES HEREDITAIRES

Le traitement est le plus souvent uniquement symptomatique et se compose de soins locaux quotidiens parfois associé à des traitements systémiques. Le traitement étiologique est rarement possible mais fait l'objet de nombreuses recherches. Une prise en charge pluridisciplinaire au sein d'équipes spécialisées, le plus souvent hospitalière, est nécessaire en collaboration avec les praticiens de ville.

1. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE L'ICTHYOSE :

Les cibles du traitement dermatologique sont :

- . la « xérose cutanée », responsable du prurit et de l'inconfort du patient ;
- . « L'épaississement de la peau » responsable d'un aspect inesthétique, de fissures, de crevasses, de limitation de l'amplitude de certaines articulations et d'une diminution de la sensibilité cutanée ;
- . « La diminution de la fonction barrière cutanée » responsable de l'augmentation des pertes hydriques cutanées avec risque de déshydratation et de surinfections cutanées bactériennes.[143]

1.1. Soins locaux :

a- Hydratation :

L'hydratation cutanée est essentielle. Elle est obtenue par l'humidification de l'air, des bains prolongés additionnés ou non d'huiles de bain et l'application de crème émollientes sur peau humide. Les bains peuvent également être

l'occasion, grâce au ramollissement des squames, de l'élimination de l'hyperkératose, manuelle ou par des éponges abrasives.[144]

b- Kératolytiques :

Leur but est d'éliminer l'hyperkératose et d'augmenter l'hydratation cutanée. Du fait de la diminution de la fonction barrière de la peau des patients, l'absorption des topiques est très importante et doit inciter à la prudence en particulier avant l'âge d'un an. L'application sur des zones alternées diminue le risque d'intoxication. De nombreuses préparations sont disponibles sur le marché contenant de l'urée, des α -hydroxyacides (acide lactique, acide glycolique), de l'acide salicylique ou du propylène glycol.

Les préparations à base d'urée à des concentrations entre 5 et 10 % ou d'acide salicylique doivent être évitées en particulier sur des grandes surfaces du fait du risque d'intoxication. L'acide lactique est utilisé à la concentration de 5 %, le propylène glycol peut être utilisé seul jusqu'à 60 % (en particulier en occlusion sur des zones limitées, très hyperkératosiques) ou en association à 20% avec l'acide lactique à 5 % ou de l'urée à 5%.

Peu d'études méthodologiquement valables sont disponibles concernant l'efficacité de ces produits. L'association propylène glycol 20 % et acide lactique 5 % semble être plus efficace que l'urée seule à 5 % ou le propylène glycol à 20 %.

Le principal effet secondaire est une irritation cutanée.

Le rythme d'application doit être défini par le malade pour obtenir le meilleur rapport efficacité-tolérance et varie d'une à deux applications par jour en général.[145], [146]

c- Rétinoïdes :

La vitamine A acide à 0,05 ou 0,1 % (acide tout-transrétinoïque, ATTR) et le tazarotène semblent également efficaces en particulier sur les ichtyoses congénitales non bulleuses, mais sont souvent irritants. Des schémas d'application alternée sur les différentes parties du corps permettent d'améliorer sa tolérance. Ces produits n'ont cependant pas d'AMM dans cette indication. Deux essais anciens montrent une efficacité de l'ATTR à des concentrations de 0,1 % sur les ichtyoses lamellaires. Des cas cliniques rapportent également une efficacité du tazarotène de 0,05 à 0,1 % à raison d'une fois par jour pendant deux semaines, puis de trois fois par semaine diminué éventuellement à une fois par semaine sur différents types d'ichtyose mais aucune étude contrôlée n'est disponible. De plus, une étude récente montre un risque de passage systémique du tazarotène en particulier lors d'une application quotidienne sur plus d'un tiers de la surface du corps, et ce, pendant plus d'un mois. Ces données doivent donc inciter à la prudence.[147]

d- Pimécrolimus et tacrolimus :

Ils ont été proposés dans le traitement du syndrome de Netherton pour lutter contre l'inflammation cutanée. La plus grande absorption percutanée de ces patients doit rendre prudent, en particulier avec le tacrolimus, et justifie un suivi des taux sériques ainsi qu'une surveillance de la fonction hépatique et rénale

Aucun consensus n'existe sur les schémas d'application du tacrolimus, seul disponible en France, mais aux vues de cas rapportés, il semble raisonnable de commencer par un dosage à 0,03 % à raison de deux applications par jour et de limiter son utilisation à des surfaces réduites et pour de courtes périodes en cas

de poussée. En effet, l'utilisation prolongée semble favoriser un phénomène de tachyphylaxie. Des cas d'inefficacité et/ou d'intolérance locale ont été décrits. L'utilisation du pimécrolimus pourrait peut-être diminuer les risques de passage systémique, mais ce produit n'est toujours pas disponible en France. Par ailleurs, ces produits n'ont cependant pas l'AMM dans cette indication et aucune étude contrôlée comparative n'est disponible.[148]

1.2 Traitement systémique :

Les rétinoïdes (acitrétine, Soriatane®) sont le traitement de choix des ichtyoses sévères, en particulier des ichtyoses lamellaires et bulleuses. Leur utilisation améliore l'état cutané en diminuant l'hyperkératose et en augmentant la tolérance à la chaleur, elle prévient ou améliore les ectropions. Pour les ichtyoses bulleuses, la posologie initiale doit être basse (0,3 mg/kg par jour) et augmentée très progressivement du fait du risque de poussée bulleuse. Pour les ichtyoses lamellaires, la dose initiale est plus élevée (0,5—1 mg/kg par jour), puis augmentée en fonction des résultats. Chez l'enfant, à propos de 46 cas, il a été établi que la posologie moyenne efficace était de 0,5 mg/kg par jour. Après obtention d'un résultat satisfaisant, la dose minimale efficace devra être recherchée : l'efficacité de l'acitrétine est purement suspensive, nécessitant un traitement au long cours. Il convient également de privilégier les traitements intermittents et de favoriser les associations avec des topiques kératolytiques ou émollients.

Un bilan préthérapeutique est nécessaire incluant un hémogramme, un bilan lipidique, hépatique et un test de grossesse chez la femme en âge de procréer, puis surveillé régulièrement. Chez la femme, un traitement par isotrétinoïne peut être essayé. En effet, à la différence de l'acitrétine qui

nécessite de poursuivre une contraception trois ans après l'arrêt du médicament, seul un mois est nécessaire. Enfin, en cas d'utilisation prolongée, une atteinte squelettique est possible avec soudure prématurée des cartilages de conjugaison chez l'enfant et calcifications des tendons et des ligaments, hyperostose ou ostéoporose chez l'adulte nécessitant un bilan osseux initial, puis une surveillance annuelle de la courbe de croissance et des radiographies. Les autres effets secondaires sont classiques, sécheresse cutanéomuqueuse, prurit, effluvium télogène, fragilité unguéale, troubles digestifs, élévation des transaminases et anomalies du bilan lipidique.[149]

2. TRAITEMENT ETIOLOGIQUE :

2.1 Thérapie de remplacement :

La thérapie de remplacement consiste à apporter directement sur la peau dans un topique ou par voie systémique la protéine manquante ou une protéine située en aval de la protéine déficiente.

Un essai contrôlé, randomisé, en double insu gauche-droite effectué in vivo sur cinq patients atteints du syndrome de Netherton n'a malheureusement pas montré de supériorité de l'alpha 1 antitrypsine par rapport au placebo.

Dans la maladie de Gaucher, la thérapie substitutive par β -galactosidase n'a malheureusement que peu d'action sur l'atteinte neurologique responsable du décès précoce des enfants avec atteinte cutanée

2.2 Régime spécifique :

Dans le syndrome de Refsum, le régime pauvre en acide phytanique, peu efficace sur la peau, est surtout utile pour le pronostic extracutané.

2.3 Thérapie génique :

Les techniques de thérapie génique, bien que trouvant aujourd'hui leurs limites dans les systèmes de transfert et d'expression, ouvrent un champ prometteur de la recherche médicale. (type II).[150]

La peau, et notamment l'épiderme, offre un modèle de recherche particulièrement adapté pour des expériences de thérapie génique somatique. En effet, elle présente divers avantages : les conditions de culture permettant la croissance rapide des kératinocytes, sont bien maîtrisées ; des kératinocytes à forte capacité multiplicative, dérivés directement des cellules souches peuvent être maintenus en culture et transduits ; la culture de kératinocytes est utilisée en routine pour réaliser des greffes autologues dans le cas de traitement de grands brûlés avec maintien de la greffe à long terme ; dans le cas de problèmes tels qu'une réaction de rejet ou de toute autre complication, la greffe peut être facilement enlevée et d'une façon générale elle constitue un tissu particulièrement accessible pour les transferts de gènes curatifs in vivo. En outre, la thérapie génique cutanée répond à des objectifs divers ayant des implications dans le traitement des génodermatoses, des troubles de la cicatrisation, des affections systémiques, dans la modulation de la réponse immunitaire et les cancers de la peau.

Dans les ichtyoses, la thérapie génique par la réintroduction d'un gène fonctionnel dans la peau des patients permettrait une guérison temporaire ou définitive. Elle nécessite cependant la connaissance du gène responsable de l'ichtyose, la pénétration du gène fonctionnel dans les kératinocytes, sa transcription de façon prolongée et l'innocuité du vecteur utilisé.

Différentes études sont en cours sur des modèles animaux ou sur des kératinocytes humains en culture. Pour les ichtyoses lamellaires type 1, les kératinocytes de patients atteints n'exprimant pas la transglutaminase 1 ont été transduits par des constructions rétrovirales porteuses de la forme sauvage de l'enzyme, puis greffés sur des souris immuno-déficientes. L'épiderme ainsi reconstitué montre une expression restaurée de TGM1 et une réversion phénotypique complète sur la base de critères cliniques, histologiques et fonctionnels. Cependant, la limite de cette expérience réside dans la durée d'expression du transgène, qui n'a pu dépasser un mois.

L'ichtyose liée à l'X généralement moins sévère que l'ichtyose lamellaire est caractérisé par une hypertrophie épidermique et un défaut de desquamation imputable au défaut d'expression de l'arylsulfatase C. La transfection de l'ADNc sauvage correspondant a permis de mettre en évidence une amélioration de la maturation cellulaire et une correction partielle du phénotype des kératinocytes de patients. Plus récemment, une correction du phénotype pathologique de kératinocytes de patients, évalué en termes d'architecture tissulaire, d'apparence clinique et de fonctionnalité, a été observée après transfert rétroviral et greffe chez des souris. En effet, les kératinocytes transduits reconstituent un épithélium complet après greffe sur souris athymique, possédant les mêmes caractéristiques que l'épithélium issu de donneurs sains, toutefois, l'expression du gène correcteur n'a pu être prolongée au-delà d'un mois. [151]

3. CONSEIL GENETIQUE :

Le conseil génétique permet d'informer le couple dont la famille a un cas identifié d'ichtyose, sur les risques de récurrence et la gravité de l'ichtyose congénitale chez la descendance.

Il ne se conçoit que pour les formes sévères d'ichtyose où un avortement thérapeutique peut être proposé (ichtyoses lamellaires, ichtyoses bulleuses, syndrome de Refsum, de Netherton, de Sjögren-Larsson et trichothiodystrophie).

Le conseil génétique est indiqué pour :

- ☐ Les couples ayant des antécédents personnels d'ichtyose congénitale.
- ☐ Les couples ayant des antécédents familiaux d'ichtyose congénitale et une consanguinité.
- ☐ Les couples ayant eu un premier enfant atteint.

L'examen de l'ensemble des membres de la famille, atteints ou indemnes, est souhaitable. Il permet en particulier d'identifier des signes mineurs ayant pu passer inaperçus chez certains individus, du fait d'une expressivité variable. La connaissance du mode de transmission permet d'estimer le risque à priori pour un couple de donner naissance à un enfant atteint. Lorsqu'il existe plusieurs individus atteints dans une famille, le mode de transmission peut généralement être déterminé sans grande difficulté.

Par la suite, un caryotype avec une analyse des chromosomes des parents et des individus atteints dans la famille permet avec quasi-certitude de savoir s'ils sont porteurs ou non d'un gène défectueux.[152], [153]

*V.ÉPIDERMOLYSE
BULLEUSE
HERÉDITAIRE*

A.DEFINITION

L'épidermolyse bulleuse (EB) constitue un groupe hétérogène d'une trentaine d'affections de la peau et des muqueuses, qui s'accompagne d'une formation de bulles, provoquées par un traumatisme mineur (fragilité mécanique). Il s'agit de maladies rares. Leur survenue est estimée à 19 naissances avec 8 survies par million d'habitants [154]. Pour la forme héréditaire, la cause est le déficit d'une des protéines impliquées dans l'ancrage de l'épiderme au derme. La protéine déficiente détermine le niveau de formation de bulles et, par conséquent, la forme et la gravité du sous-type d'EB. Il s'agit d'une base pour la classification. La forme obtenue est le résultat d'une réaction autoimmune vis-à-vis du collagène VII, la protéine des fibrilles d'ancrage dans le derme papillaire, engendrant un détachement de l'épiderme.

B.EPIDEMIOLOGIE

La prévalence et l'incidence de ces maladies rares sont mal déterminées quelques chiffres sont cependant disponibles : en IRLAND DU NORD (46) l'incidence serait de 1,4/1000000/an et la prévalence de 32/1000000. En Ecosse la prévalence serait plus importante (30) 49/1000000. Aux ETATS UNIS il y aurait environ 50000 cas d'EB connus et l'incidence serait de 1/50000 naissances en SCANDINAVIE et en CROATIE.(21). et on sait pas est ce que ces chiffres diffèrent selon l'ethnie ou non.

C.ETIOPATOGENIE [154]

LA bulle se produit lors de la fragilisation d'une des structures de cohésion de la peau ne lui permettant plus de résister à la pression hydrostatique interstitielle normale. Les mécanismes physio pathogéniques sont très variés, le clivage pouvant être secondaire à un frottement mécanique répété, à l'intensité des mécanismes inflammatoires, ou à une fragilité anormale acquise ou constitutionnelle de certaines structures de la peau. La bulle peut ainsi être plus ou moins superficielle et se fera, pour une pathologie donnée, toujours au même niveau. Très superficielle, son toit sera flasque, fripé, rapidement rompu, et la bulle sera vite remplacée par des croûtes plus ou moins mélicériques ; l'évolution se fera sans cicatrice. Profonde, elle sera plus volumineuse et tendue, aura parfois un caractère hémorragique, persistera plus longtemps et pourra laisser une cicatrice atrophique ou des grains de milium. Les bulles ont habituellement un aspect arrondi ou ovalaire ; dans le cas contraire elles doivent faire rechercher une cause externe, la bulle reproduisant le dessin de l'agent étiologique (lors d'une brûlure par exemple). Lorsqu'il existe une nécrose épidermique, comme c'est le cas au cours d'un érythème polymorphe, la bulle perd sa transparence et a souvent une coloration violacée. Lorsqu'une bulle est due à la coalescence de plusieurs vésicules voisines, son toit a un aspect alvéolaire (herpès, dysidrose).

Les dermatoses bulleuses évoluent souvent par poussées successives et ont habituellement un aspect polymorphe associant des lésions inflammatoires, des lésions érosives et croûteuses, au sein desquelles les bulles ne sont pas toujours évidentes. Ainsi sur les muqueuses, les bulles sont très rapidement remplacées par des érosions plus ou moins douloureuses. De plus, du fait des plaies

réalisées, des surinfections peuvent survenir, candidosique sur les muqueuses, ou bactérienne sur les lésions cutanées. Les lésions peuvent également s'eczématiser, modifiant l'aspect clinique initial. Par ailleurs une dermatose bulleuse peut être secondaire à une dermatose initialement non bulleuse : c'est ainsi qu'un impétigo peut en fait masquer une gale sous-jacente.

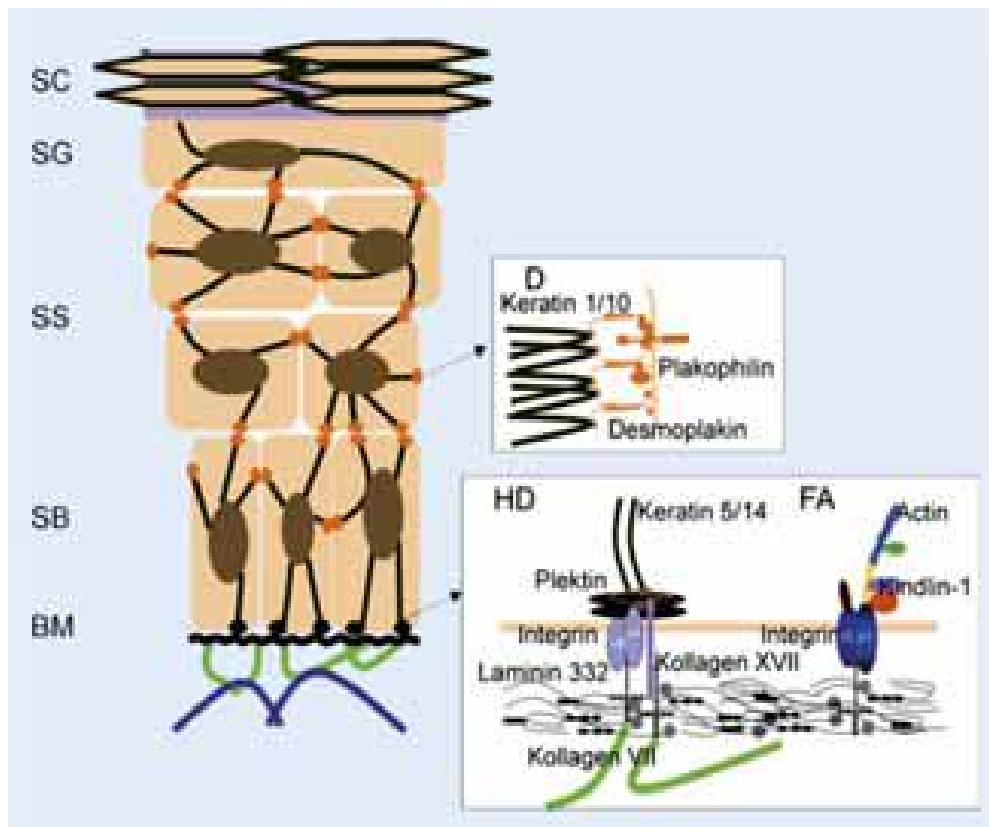


Figure 32: Structure moléculaire de l'épiderme et de la jonction dermo-épidermique, en mettant l'accent sur les protéines posant problème en cas d'EB.

SC : stratum corneum ; SG : stratum granulosum ; SS : stratum spinosum, SB : stratum basale ; MB : membrane basale ; D : desmosome ; HD : hémidesmosome.

Les kératinocytes sont reliés entre eux par des desmosomes. La plakophiline et la desmoplakine sont des éléments de ces desmosomes. Ces éléments posent problème en cas, respectivement, de dysplasie ectodermique avec fragilité de la peau et d'EBS létale acantholytique.

Les kératines 5 et 14 sont les principaux filaments intermédiaires des kératinocytes basaux. Elles mutent en EBS-loc, EBS-DM, EBS-gen nDM), EBS-MP. Ces kératines 5 et 14 sont ancrées dans les hémidesmosomes. Du côté des kératinocytes, elles se composent de plectine (mutée en cas d'EBS-MD, EBS-PA, EBS-Ogna, EBS-létale) et, du côté de la membrane basale, elles se composent d'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ (mutée en cas d'EBS-PA ou EBJ-PA).

Les adhésions focales sont des complexes protéiniques qui relient le cytosquelette d'actine à la matrice extracellulaire via le récepteur d'intégrine $\alpha 3 \beta 1$, le KINDLIN-1 jouant un rôle dans cecas (syndrome de Kindler). La laminine 332 (JEB-H, JEB-nH) et le collagène XVII (JEB-nH) sont des filaments d'ancrage et sont les principales structures de la lamina lucida de la membrane basale : elles fixent les hémidesmosomes à la lamina densa, composée essentiellement de collagène IV. Le collagène VII (muté dans toutes les formes d'EBD) est la principale protéine des fibrilles d'ancrage. Il relie la laminine 332 et compose les boucles qui ancrent la lamina densa au derme papillaire sous-jacent et entourent les amas de collagène du derme.

D.CLASSIFICATION ET DESCRIPTION

La classification des EBH a longtemps reposé sur des critères cliniques. Les études histologiques, puis immunohistologiques et ultrastructurales, ont permis de distinguer trois groupes selon le niveau de clivage dans la peau : les EB épidermolytiques ou simples (EBS) sont caractérisées par un clivage intraépidermique; les EB jonctionnelles (EBJ) ont un clivage situé à la jonction dermo-épidermique au sein de la membrane basale; les EB dermolytiques ou dystrophiques (EBD) ont un clivage situé sous la membrane basale épidermique [155]. Au sein de chacun de ces trois groupes, il existe plusieurs formes cliniques d'EBH distinguées par le mode de transmission héréditaire.

Il est essentiel de connaître les molécules d'ancrage de la membrane basale (structure qui relie l'épiderme au derme) pour comprendre le fonctionnement des différentes formes d'épidermolyses bulleuses et savoir comment les classer [156].

Dans le *Tableau 1* est présentée la classification actuelle de l'épidermolyse bulleuse en 4 groupes et divers sous-groupes, avec la molécule d'ancrage déficiente [157]. Pour le type simple, le clivage se fait dans la couche couche basale ; pour le type jonctionnel, il se fait dans la lamina lucida de la membrane basale et pour le type dystrophique, il se fait sous la lamina densa. Un 4e groupe a été récemment ajouté, le syndrome de Kindler, pour lequel le clivage se fait à des niveaux variables, parfois dans un seul et même prélèvement. La gravité du sous-type dépend du niveau de clivage (plus il est profond, plus il est grave) ainsi que du type de mutation et, par conséquent, de l'absence (forme sévère) ou du degré de dysfonctionnement (formes moins sévères) de la protéine mentionnée.

Type d'EB	Sous-types majeurs	Sous-types mineurs d'EB	Protéine anormale d'EB
EBS	Suprabasale	EB létale acantholytique	Desmoplakine
		Déficiencia en plakophilina	Plakophilina 1
		EBS superficielle (EBSS)	?
	Basale	EBS, localisée (EBS-loc)	K5-K14
		EBS, Dowling-Meara (EBS-DM)	K5-K14
		EBS, généralisée autre (EBS gen-nonDM, EBS-gen-nDM)	K5-K14
		EBS avec pigmentation tachetée (mottled pigmentation) (EBS-MP)	K5
		EBS avec dystrophie musculaire (muscular dystrophy) (EBS-MD)	Plectine
		EBS avec atrésie pylorique (pyloric atresia) (EBS-PA)	Plectine, intégrine $\alpha 6 \beta 4$
		EBS, autosomique récessive (EBS-AR) K14 EBS, Ogna (EBS-Ogna)	Plectine
		EBS, circinée migratoire (EBS-migr)	

EBJ	EBJ-Herlitz (JEB-H)	–	Laminine 332
	EBJ-other (JEB-O)	EBJ, non Herlitz, généralisé (EBJ-nH gen)	Laminine 332
			Collagène de type XVII
		EBJ, non Herlitz, localisé (EBJ- nH loc)	Collagène de type XVII
		EBJ avec atrésie pylorique (EBJ-PA)	Intégrine $\alpha 6 \beta 4$
		EBJ, inversée (EBJ-I)	Laminine 332
		EBJ, apparition tardive (EBJ-lo)	Laminine 332 $\alpha 3$ chain
		Syndrome LOC (laryngo-onycho-cutané S)	Laminine 332
			Chaîne $\alpha 3$
EBD	EBDD	DEBDD, généralisée (EBDD -gen)	Collagène de type VII
		EBDD, acrale (EBDD -AC)	
		EBDD, prétibiale (EBDD -Pt)	
		EBDD, prurigineuse (EBDD -Pr)	
		EBDD, ongle seulement (nail only) (DDEB-no)	
		EBDD, dermolyse bulleuse du nouveau-né (newborn) (EBDD-BDN)	

	EBDR	EBDR, sévère généralisée (EBDR - sev gen)	Collagène de type VII
		EBDR, généralisée autre (other) (EBDR - O)	
		EBDR, inversée (EBDR -I)	
		EBDR, pré-tibiale (EBDR -Pt)	
		EBDR, prurigineuse(EBDR - Pr)	
		EBDR, centripète (EBDR -Ce)	
		EBDR, dermolyse bulleuse du nouveau-né (EBDR –DBN)	
Syndrome de Kindler			Kindlin-1

Tableau 6 : Classification récente de l'EB

1.ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES SIMPLES OU EPIDERMOLYTIQUES

Les EBS sont les plus fréquentes des EBH. Elles sont caractérisées par un clivage situé au sein des kératinocytes de l'assise basale de l'épiderme, sans altération de la membrane basale elle-même. Ces génodermatoses sont généralement transmises de façon autosomique dominante. Elles sont compatibles avec une vie normale, mais dans les formes généralisées l'enfance peut être troublée par l'importance des bulles ou des érosions post-traumatiques. Elles n'ont habituellement pas d'évolution atrophique ou cicatricielle et ne comportent pas de grains de milium.

•Aspects cliniques

Trois formes cliniques principales sont décrites .[158], [159]

L'EBS localisée de Weber-Cockayne, la forme plus commune d'EBS, a une transmission autosomique dominante. Elle se caractérise par une éruption bulleuse principalement située sur les régions palmoplantaires se manifestant à l'âge des premiers pas, parfois plus tardivement. La marche prolongée, surtout par temps chaud, provoque des bulles de plus ou moins grande taille, le plus souvent de l'avant-pied. Les bulles contiennent un sérum ou un liquide hémorragique et évoluent vers la formation d'érosions et de croûtes. Il n'y a généralement pas de manifestation unguéale ou muqueuse.



Fig. 33 : atteinte de paume+plante EBS weber cockayne

L'EBS généralisée de Koebner se manifeste le plus souvent dès la naissance par une éruption bulleuse plus étendue. L'accouchement peut produire des décollements bulleux sur les zones de frottement. La muqueuse buccale peut être atteinte au cours des premiers mois de la vie, nécessitant des précautions d'alimentation. Les zones atteintes vont progressivement se limiter aux mains, pieds, coudes, genoux et au siège chez le nourrisson, aux pieds et genoux à l'âge de la marche. Les bulles, claires, de taille variable, sont déclenchées par les

chocs et les frottements appuyés, et sont favorisées par la chaleur. Elles guérissent sans laisser de trace, si ce n'est, parfois, une hyperpigmentation transitoire. Il n'y a pas d'altération unguéale permanente et les dents sont normales. La maladie s'atténue nettement vers la puberté, mais la fragilité cutanée persiste toute la vie.



Fig.34 : bulles extemites tronc membres EBS Koebener

L'EBS herpétiforme de Dowling-Meara est la forme la plus sévère. Les bulles sont présentes dès la naissance et peuvent s'étendre sur la totalité de la surface corporelle.

Elles ont une disposition arciforme ou annulaire, d'où le qualificatif d'herpétiforme. Leur déclenchement n'est pas toujours traumatique. Une kératodermie palmoplantaire apparaît ultérieurement. Des lésions muqueuses et unguéales sont possibles.

L'évolution est variable : l'extension importante des lésions peut causer des complications graves (septicémie), mais généralement les lésions s'améliorent progressivement jusqu'à l'âge adulte.

Des formes plus rares d'EBS ont été décrites : EBS type Ogna (décrite uniquement dans une famille norvégienne, se distinguant par le caractère hémorragique des bulles); EBS localisée avec hypodontie; EBS avec pigmentation mouchetée prédominant au tronc et au cou, avec papules hyperkératosiques palmoplantaires et atrophie cutanée; EBS type Mendes da Costa; EBS superficielle. Il existe de rares formes à transmission autosomique récessive, l'une d'entre elles, l'EBS-DM, est associée à une dystrophie musculaire progressive qui peut se manifester quelque fois dans l'enfance mais plus souvent à l'âge adulte .[160]

•Aspects morphologiques

L'EBS de Dowling-Meara est caractérisée histologiquement par un clivage suprabasal, au sein des kératinocytes de l'assise basale de l'épiderme. En microscopie électronique on observe dans les cellules de la couche basale des agrégats intracytoplasmiques de tonofilaments en mottes, suggérant la responsabilité d'anomalies du cytosquelette dans la pathogénie des EBS. En immunohistochimie ces amas sont reconnus par des anticorps dirigés contre les kératines basales de l'épiderme. L'EBS de Koebner est en revanche associée à des modifications minimales du cytosquelette avec réduction ou condensation des tonofilaments.



Fig.35 : Épidermolyse bulleuse simple Dowling-Meara

• Mécanismes moléculaires, génétique

Les principaux types d'EBS sont secondaires à des mutations touchant l'un des deux gènes des kératines 5 et 14 [158], [161]. Ces kératines sont les constituants principaux des filaments intermédiaires des kératinocytes de l'assise basale. Leur formation résulte de l'appariement d'une kératine de type acide (ou type I; numérotées de 9 à 19) avec une kératine de type basique (ou type II; numérotées de 1 à 8). Ces deux familles de kératines sont codées par des gènes localisés sur des chromosomes différents : 17 (q12-21) pour le type I et 12 (q11-13) pour le type II.

Le phénotype, et en particulier la gravité des EBS, est conditionné par le siège et la nature (type de la substitution d'un résidu par un autre acide aminé) de l'anomalie moléculaire sur ces kératines : selon ces derniers les conséquences sont plus ou moins délétères sur l'assemblage des molécules et l'organisation des filaments intermédiaires.

La majorité est due à des mutations faux-sens changeant un acide aminé dans le domaine en bâtonnet de la kératine 5 ou de la kératine 14 (arginine 125 de la kératine 14 au cours de l'EBS ou isoleucine 161 de la kératine 5 dans l'EBS). Dans une famille atteinte d'EBS, au phénotype moins sévère, une mutation a été localisée sur le gène de la kératine 14 dans une région moins cruciale pour l'assemblage des filaments intermédiaires. D'autres mutations affectant le gène de la kératine 5 ou 14 ont été décrites.

D'autres EBS sont secondaires à des mutations de la plectine, une protéine de liaison des HD entre les filaments intermédiaires et l'intégrine 4. La plectine est également exprimée dans les cellules musculaires. Elle est impliquée dans 3 types d'EBS : les EBS-DM à transmission autosomique récessive [162], l'EBS type Ogna et une forme d'EB avec atrésie pylorique, souvent létale.

Enfin, dans environ 20 % des patients avec EBS, la/les mutation(s) génétique(s) ne sont pas identifiées. Il est donc possible que certaines EBS soient dues à des mutations touchant d'autres constituants cellulaires intervenant dans l'assemblage et l'organisation du cytosquelette du kératinocyte ou de la jonction dermo-épidermique.

2.ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES JONCTIONNELLES

Les EBJ sont caractérisées par un niveau de clivage survenant au sein de la lamina lucida de la jonction dermo-épidermique. Trois types d'EBJ présentant des caractéristiques cliniques distinctes ont été décrits [158]. Elles sont transmises de façon autosomique récessive.



Fig.36: EBJ

•Aspects cliniques

L'EBJ de type Herlitz (EBJ-H) ou EB atrophicans gravis est la forme la plus grave car habituellement létale en quelques semaines ou mois. Les premières lésions sont constatées dès la naissance sous forme de bulles et d'érosions prédominant sur le tronc, les jambes, le cuir chevelu et la région péri-orale. Les extrémités digitales et les ongles sont souvent atteints. Les zones où le derme est mis à nu cicatrisent lentement mais sans séquelles dystrophiques ni grains de milium. La persistance de plaies étendues est responsable de dénutrition, d'anémie et de surinfections. Il y a en général des lésions muqueuses, en particulier buccales et oesophagiennes, gênant l'alimentation, et des manifestations ORL, respiratoires, digestives, urinaires et oculaires liées à l'atteinte plus ou moins diffuse et sévère des membranes basales épithéliales. Le pronostic de l'EBJ-H est grave car le décès survient rapidement dans plus de 60% des cas à cause des pertes métaboliques et des problèmes infectieux,

malgré la réanimation néonatale. Certains enfants survivent (fréquence difficile à apprécier, environ 10 %) et présentent alors des lésions granulomateuses croûteuses et hémorragiques, des dystrophies unguéales et des caries dentaires causées par une mauvaise qualité de l'émail dentaire.



Fig.37 EBJ forme herlitz

L'EBJ associée à une atrésie pylorique (EBJ-AP) se caractérise par une fragilité des épithéliums et une atrésie pylorique, parfois associée à une aplasie cutanée, à des anomalies urinaires et à un retard de développement. On distingue une forme grave, mortelle en quelques mois après la naissance malgré la correction chirurgicale de l'atrésie [163], et des formes plus légères comparables aux EBJ non-H . La grossesse est caractérisée par un hydramnios et un taux élevé d'a-foetoprotéine.

Formes non létales (EBJ non H ou mitis). Des cas d'épidermolyses bulleuses jonctionnelles d'évolution prolongée, jusqu'à l'âge adulte, ont été observés. Les tableaux sont de gravité variable, comportant des bulles

traumatiques, avec des cicatrices éventuellement atrophiques, des anomalies unguéales et dentaires, mais pas de dystrophie majeure .[164]



Fig.38 Épidermolyse bulleuse héréditaire (de type jonctionnelle non Herlitz).

L'EBJ généralisée atrophique bénigne (EBJ-GAB) se manifeste par des bulles présentes dès la naissance guérissant en laissant une hyperpigmentation et une atrophie, sans grain de milium; la muqueuse buccale, les dents et les ongles sont souvent atteints.

L'EBJ atrophicans localisata est caractérisée par des bulles apparaissant à l'âge scolaire aux extrémités inférieures avec dystrophie unguéale.

L'EBJ atrophicans inversa touche le tronc et les zones proximales des membres, le périnée, les aisselles et le cou.

L'EBJ progressiva a été décrite dans quelques familles européennes. Elle apparaît dans l'enfance et l'adolescence et se manifeste par une dystrophie unguéale, des bulles prédominant aux mains et aux pieds, touchant parfois les

genoux et les coudes, d'évolution non cicatricielle. Des lésions buccales sont possibles. Une atrophie cutanée progressive survient par la suite, non limitée aux zones bulleuses, conduisant à la perte des dermatoglyphes et à des contractures digitales. Des caries dentaires sont fréquentes.

Enfin, l'EBJ cicatricielle est caractérisée par une évolution cicatricielle avec syndactylie, onycholyse et alopecie.

•Aspects microscopiques

Sur le plan ultrastructural, le clivage se produit au sein de la lamina lucida. Il existe dans la plupart des cas des anomalies des HD qui paraissent hypoplasiques et réduits en nombre.

•Génétique

Les différentes formes cliniques d'EBJ sont dues à des mutations des gènes codant les différents composants du complexe d'ancrage constitué par les HD et les filaments d'ancrage. L'EBJ est donc une maladie cliniquement et génétiquement hétérogène impliquant la laminine 5, le collagène XVII (aussi appelé BP180) et l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ [158].

La distribution tissulaire de la protéine et la nature de la mutation déterminent les différents phénotypes cliniques.

Les EBJ-H sont liées à des mutations portant sur l'un des trois gènes des chaînes de la laminine-5. Il s'agit d'une glycoprotéine non collagénique d'un poids moléculaire apparent d'environ 400-440 kDa, localisée dans la partie profonde de la lamina lucida, au contact de la lamina densa et entrant dans la composition des filaments d'ancrage des HD. Elle joue un rôle majeur dans l'attachement des kératinocytes à la jonction dermo-épidermique. Cette isoforme

de la laminine est constituée d'une chaîne $\alpha 3$ (165 kDa), $\beta 3$ (140 kDa) et $\gamma 2$ (155 kDa) réunies par des ponts disulfure. Les trois gènes codant ces chaînes (LAMA3, LAMB3, LAMC2) ont été localisés sur le chromosome 18p pour la chaîne $\alpha 3$ et sur le chromosome 1 pour la chaîne $\beta 3$ (1q32) et $\gamma 2$ (1q25-q31) [154], [158]. Chez la plupart des malades atteints d'EBJ-H, l'expression de la laminine-5 dans la peau ou les épithéliums où cette protéine est normalement détectée est absente [165]. L'étude immunohistochimique de cellules en culture montre que l'antigène est synthétisé et sécrété par les kératinocytes normaux, mais qu'il n'est généralement pas décelable dans les cellules provenant de malades atteints d'EBJ-H à cause d'un défaut de synthèse de l'une des chaînes de la laminine-5. Celui-ci est causé par des mutations génétiques homo- ou hétérozygotes sur un des gènes codant la laminine-5.

En revanche, chez les malades atteints d'EBJ-non H, le tableau clinique moins sévère est associé à des mutations sur un des trois gènes de la laminine 5 permettant la synthèse d'une chaîne mutée mais partiellement fonctionnelle. Certains patients souffrant d'EB non H (formes précédemment désignées GABEB) sont porteurs de mutations affectant le gène COL 171 et par conséquent induisent une expression absente ou aberrante du collagène XVII/BP180, un composant des hémidesmosomes [3, 18]. Cette molécule n'est pas indispensable à la formation des HD et présente une distribution tissulaire restreinte essentiellement à la peau et aux muqueuses oro-pharyngées. Son absence a des conséquences moins graves que celle de la laminine 5.

Dans les EBJ-AP associées à une atrésie antro-pylorique les mutations génétiques intéressent les gènes ITGA6 et ITGB4 codant l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ récepteur cellulaire de la laminine-5. Comme pour son ligand, l'intégrine $\alpha 6\beta 4$

est exprimée dans les épithéliums stratifiés et simples, ce qui explique la formation de lésions bulleuses et d'érosions cutanées et viscérales. Dans les formes non létales cliniquement moins sévères, la maladie est causée par des mutations permettant l'expression d'une intégrine $\alpha 6\beta 4$ altérée, mais encore partiellement fonctionnelle [156]. Certaines formes d'EBJ-AP sont secondaires à des mutations de la plectine.

L'ensemble de ces résultats a permis la mise en place d'un dépistage anténatal rapide à 11 semaines de grossesse, grâce à l'analyse moléculaire de l'ADN génomique purifié à partir de biopsies de villosités chorales.

3.ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES DYSTROPHIQUES OU DERMOLYTIQUES

Les EBD sont caractérisées par un clivage situé sous la lamina densa. Elles sont responsables de cicatrices atrophiques avec grains de milium. Selon leur mode de transmission, dominant ou récessif, elles sont classées en deux groupes .[158], [164]

•Aspects cliniques

a.EBD récessives (EBDR)

La forme classique, dite de Hallopeau-Siemens (EBDR-HS), est la plus grave car responsable de handicaps majeurs. Elle se manifeste précocement par une éruption bulleuse généralisée mais prédominant aux extrémités des membres. Elle comporte des complications dentaires et des lésions des muqueuses entraînant des sténoses buccales, anales et oesophagiennes responsables de malnutrition et de retard de croissance. La cicatrisation des érosions cutanées, lente et anormale, s'accompagne de grains de milium et

aboutit à des lésions atrophiques caractéristiques et invalidantes (syndactylies, contractures en flexion des membres). Au cours de l'enfance, la répétition des bulles et des longues périodes de cicatrisation pathologique aboutissent à un handicap important : la marche et les gestes de la vie courante deviennent de plus en plus difficiles. Des érosions anales rendent la défécation douloureuse. Le décès survient souvent au cours des trois premières décennies du fait de complications infectieuses, de malnutrition avec anémie, retard de croissance voire amylose secondaire. Des carcinomes épidermoïdes surviennent sur les zones de peau et des muqueuses les plus atteintes.

La forme dite non Hallopeau-Siemens. Les variantes d'EBD récessive comprennent la forme non-Hallopeau-Siemens (précédemment désignée mitis), qui se distingue de la forme classique d'Hallopeau-Siemens par l'absence de déformations graves et un spectre clinique très variable du point de vue de la sévérité et de l'étendue des lésions. Les ulcérations récidivantes sur les membres peuvent être associées au développement de carcinomes épidermoïdes.

b. EBD dominantes (EBDD)

La forme principale, dite de Cockayne-Touraine (EBDD-CT), est caractérisée par une éruption bulleuse généralisée apparaissant à la naissance ou pendant la prime enfance, épargnant dans la majorité des cas les muqueuses, prédominant aux zones traumatisées (mains, pieds, coudes, genoux). Les dystrophies cicatricielles sont aussi limitées à ces zones et n'ont donc pas la gravité de celles de l'EBDR. Elles sont responsables de peau atrophique en papier à cigarettes, plus rarement kératosique, de grains de milium, d'anomalies unguéales dont les plus typiques sont des pachyonychies. Les dents sont normales. La fonction des mains et des pieds n'est pas compromise et, la

fragilité cutanée s'atténuant avec l'âge, le pronostic global est favorable. Il n'y a pas d'atteinte viscérale extracutanée

La forme albopapuloïde de Pasini est semblable à l'EBDD-CT mais s'individualise par la présence de lésions cutanées dites albopapuloïdes. Il s'agit de papules blanchâtres groupées siégeant sur le tronc et les membres, apparaissant à l'adolescence.

L'épidermolyse bulleuse prétilbiale est une forme localisée d'EBDD caractérisée par des lésions bulleuses et cicatricielles apparaissant dans l'enfance sur la face antérieure des jambes et le dos des pieds. Le phénotype est variable avec possibilité de dystrophies unguéales, lésions albopapuloïdes ou lichénoïdes [166].

L'épidermolyse bulleuse transitoire du nouveau-né se traduit par des bulles de survenue précoce diminuant puis disparaissant progressivement avec l'âge. Il existe des anomalies des fibrilles d'ancrage en microscopie électronique et une accumulation intracellulaire de collagène VII en immunofluorescence indirecte

Autres formes. les malades atteints de la forme localisée ou mitis ont un phénotype moins sévère. Dans la forme inversée, les bulles se localisent préférentiellement aux plis de flexion. Il existe une atteinte buccale et oesophagienne marquée, parfois exclusive. L'EBD pruriginosa se caractérise par des lésions prurigineuses lichénifiées ou lichénoïdes, simulant un prurigo ou un lichen plan hypertrophique. Ce groupe hétérogène associe des formes à transmission dominante et des formes à transmission récessive.

•Aspects microscopiques

Le clivage se localise sous la jonction dermo-épidermique. Dans l'EBDD l'examen ultrastructural montre une hypoplasie ou une diminution du nombre de fibrilles d'ancrage. Dans l'EBDR les anomalies ultrastructurales sont identiques à celles des formes dominantes; elles sont beaucoup plus sévères dans l'EBDR-HS.

•Génétique

Les EBD sont dues à des mutations touchant le gène COL7A1 qui code le collagène de type VII. Le collagène VII est une protéine composée de trois chaînes identiques. Il est synthétisé et sécrété sous forme d'un monomère, le pro $\alpha 1$ (VII), par les kératinocytes basaux des épithéliums squameux stratifiés et par les fibroblastes du mésenchyme sous-jacent. Chaque chaîne du pro $\alpha 1$ (VII), d'environ 300 kDa, est constituée d'un long domaine collagénique (environ 145 kDa) reliant deux domaines globulaires non collagéniques : le NC-1 (d'une taille approximative de 145 kDa) du côté aminoterminal, et le NC-2 (d'environ 30 kDa) à l'extrémité carboxylique. Une fois sécrétés, les homotrimères forment des dimères antiparallèles qui, après clivage protéolytique des domaines NC-2, s'agrègent latéralement et forment les fibrilles d'ancrage. L'interaction du collagène VII par l'intermédiaire de son domaine NC-1, avec la laminine 5 et avec le collagène IV assure l'attachement des fibrilles d'ancrage à la membrane basale. En outre le croisement avec des fibres interstitielles constituées de collagène I et III contribue à la formation d'un réseau arrimant les fibrilles d'ancrage au derme superficiel. Un défaut d'expression du collagène VII compromet donc gravement la cohésion derme-épiderme.

Le gène COL7A1 est localisé sur le chromosome 3, en 3p21. D'une longueur d'environ 25 kb, COL7A1 est constitué de 118 exons. Dans la majorité des cas d'EBDR-HS, le collagène VII n'est détectable ni par des techniques d'immunofluorescence sur biopsies cutanées, ni par Western blot à partir d'extraits dermiques et épidermiques. Ces observations concordent avec les anomalies qualitatives et quantitatives des fibrilles d'ancrage observées dans la peau des malades. Les études immunohistologiques soulignent de plus l'hétérogénéité de ce groupe d'affections, puisque dans les autres formes d'EBD, le collagène VII est détecté dans la jonction dermo-épidermique à un niveau normal ou parfois seulement diminué.

Les études de génétique moléculaire ont défini plusieurs centaines de mutations chez les malades porteurs d'EBD. Ceci a permis d'ébaucher une corrélation génotypephénotype pour ce groupe de maladies [167]. Dans la plupart des cas, l'EBD récessive de Hallopeau-Siemens est due à des mutations sur les deux allèles COL7A1 induisant une absence complète de collagène VII et un tableau clinique grave. Dans la forme récessive non-Hallopeau-Siemens (mitis), au moins un des allèles porte une mutation (faux-sens ou touchant un site d'épissage), permettant une synthèse réduite de collagène VII fonctionnel et immunoréactif

Dans les EBDD (EBDD de Cockayne-Touraine et EBDD de Pasini), la forme pré-tibiale et les formes localisées, des mutations faux-sens provoquent la substitution d'un résidu de glycine (Gly) dans la partie collagénique du collagène VII (qui est formée par des répétitions du motif Gly-X-Y) par un autre acide aminé. Les polypeptides précurseurs pro- α 1 (VII) mutés, produits par l'allèle morbide, s'associent aux chaînes pro- α 1(VII) de type sauvage produites

à partir de l'allèle normal pour former des homotrimères. Il en résulte que, statistiquement, sept homotrimères sur huit contiennent au moins une chaîne mutée qui interfère avec la stabilité et/ou la sécrétion de ces complexes. Ceci amène à la formation d'un nombre réduit de fibres d'ancrage et à un effet dominant négatif délétère de la mutation. Les études de génétique moléculaire ont aussi montré qu'une partie des cas sporadiques d'EBD dominante est due à des mutations de novo Il a été démontré que des mutations faux-sens n'altèrent pas de manière significative la production de collagène VII et, étant récessives, elles contribuent à la manifestation d'un phénotype EBDR seulement à l'état homozygote ou en combinaison avec une autre mutation en trans de Col7A1. À l'heure actuelle, aucune corrélation n'est établie entre la localisation des substitutions faux-sens et l'effet pathologique qu'elles induisent.

D'autre part, des mutations touchant les sites d'épissage peuvent être associées aussi bien à des EBD récessives qu'à des EBD dominantes. Ces observations confirment que des altérations structurales des molécules de collagène VII sans perte significative de la fonctionnalité des fibres d'ancrage peuvent être tolérées. L'identification des mutations génétiques dans les familles à risque rend possible le diagnostic moléculaire, permet de définir avec précision le mode de transmission de ces affections et surtout d'effectuer un diagnostic anténatal.

4. ABSENCE CONGÉNITALE LOCALISÉE DE PEAU ET SYNDROME DE BART

Ce tableau a été individualisé par Bart chez un enfant probablement atteint d'EBS-K. L'absence congénitale localisée de peau se caractérise par de vastes zones de derme mises à nu, aux limites nettes, touchant souvent, mais non

exclusivement, les membres. Une collerette d'épiderme décollé est parfois visible en bordure. Ce tableau peut être isolé mais s'associe le plus souvent à des lésions bulleuses cutanéomuqueuses. Ce phénotype clinique a été décrit avec tous les types d'EBH (EBS, EBJ, EBD) et correspond probablement à des érosions mécaniques survenues in utero [168].

E.DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Chez le nouveau-né, le diagnostic peut se discuter avec un impétigo bulleux ou une épidermolyse staphylococcique aiguë néonatale; une incontinentia pigmenti, une érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse ou des bulles palmoplantaires d'une syphilis congénitale; une aplasie cutanée congénitale en cas d'EBH avec absence congénitale localisée de peau. Lorsque la maladie se révèle plus tard, une bulleuse auto-immune de l'enfant se distingue des EBH par l'examen anatomopathologique et immunopathologique. Le syndrome de Kindler se caractérise par des bulles acrales, des syndactylies et une poïkilodermie généralisée progressive. Cette entité paraît distincte des EBD qu'il peut simuler. L'épidermolyse bulleuse acquise ne pose guère de problèmes diagnostiques avec les EBH sauf dans les formes localisées pré-tibiales; l'immunofluorescence directe montre les dépôts d'IgG qui sont toujours absents dans les EBH.

F.DIAGNOSTIC ANTENATAL :

Il est proposé aux familles pour les formes graves d'EB, menaçant le pronostic vital ou altérant considérablement la qualité de vie. Nous verrons d'abord les méthodes utilisées depuis les premiers essais de diagnostic prénatal au début des années 1980, puis plus précisément les sous-types d'EB dans lesquels on peut le proposer.

Moyens du diagnostic anténatal :

- La Biopsie de peau fœtale : C'est une des premières techniques utilisées, dès 1982. Elle n'est actuellement presque plus pratiquée, sauf dans quelques cas vus à un stade gestationnel tardif. Elle nécessite la connaissance parfaite des aspects ultra structuraux de la peau fœtale normale aux différents stades de la gestation. La biopsie est effectuée à 18 ou 19 semaines d'aménorrhée (SA). Les prélèvements sont analysés en ME et en immuno -histochimie avec des anticorps spécifiques. Dans le même temps, on recueille 5 à 10 ml de liquide amniotique qui peut contenir des fragments épidermiques exfoliés par des décollements spontanés in utero. Ce liquide amniotique est analysé en ME. Le principal inconvénient de cette méthode est sa réalisation tardive pendant la grossesse, très anxiogène pour la famille.

- Biologie moléculaire sur biopsie de villosités choriales : La connaissance des gènes impliqués dans ces maladies ainsi que de leurs mutations a permis au début des années 1990 de recourir à des méthodes de biologie moléculaire sur prélèvement de villosités choriales, à un stade de grossesse beaucoup plus précoce, puisqu'il peut être pratiqué à 8-10 SA. On peut également analyser les cellules du liquide amniotique recueillies par amniocentèse à 13 SA. Enfin, on peut effectuer les analyses moléculaires sur prélèvement de sang veineux fœtal obtenu par ponction de la veine ombilicale. Pour déterminer le statut génétique des parents dans les familles porteuses d'un trait récessif, les analyses moléculaires sont effectuées sur le sang périphérique ou sur les cellules jugales obtenues par grattage. Les études génétiques reposent alors sur la recherche directe de la mutation du gène en cause ou sur sa recherche indirecte par microsatellites.

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

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

G.TRAITEMENT

Il n'existe actuellement aucun moyen de modifier radicalement l'évolution spontanée des EBH. Les mesures symptomatiques ont donc une importance considérable. Les problèmes les plus graves sont posés par les EBDR et les EBJ, à un moindre degré par l'EBS-DM, qui nécessitent une prise en charge spécifique. Une information détaillée sur la maladie, un soutien matériel et

psychologique doivent être apportés aux malades et à leurs parents par les médecins et le personnel infirmier.

1. TRAITEMENT LOCAL PREVENTIF DES DECOLLEMENTS POST-TRAUMATIQUES

Ces mesures, communes à toutes les EBH, doivent être détaillées et comprises des parents et des soignants. Il faut éviter toute manipulation brutale, utiliser des vêtements amples; les couches de préférence en coton, doivent être rembourrées aux zones de friction; les chaussures doivent être larges et souples. L'environnement doit aussi être adapté de façon à limiter au maximum les traumatismes (moquette, rembourrage des coins des meubles, jouets souples, atmosphère non surchauffée). En cas de lésions buccales, les tétines doivent être adaptées, et l'alimentation doit être liquide ou semiliquide.

À l'âge scolaire, l'activité sportive n'est pas conseillée. L'orientation vers un métier non manuel doit être envisagée tôt.

2. TRAITEMENT DES PLAIES POST-TRAUMATIQUES

Traitement local. les pansements doivent être épais, non adhérents, sans adhésif à même la peau. Les décollements étendus sont traités par des soins de type «grands brûlés» avec prévention des surinfections par utilisation d'antiseptiques peu toxiques voire d'antibiotiques. Les bains aident au décollement atraumatique des pansements.

Les pansements occlusifs ou semi-occlusifs favorisent parfois la cicatrisation. Des greffes d'épiderme de culture sont parfois utilisées.

3. TRAITEMENT GENERAL

En cas de surinfection, le recours à l'antibiothérapie générale est souvent nécessaire. Les antalgiques doivent être utilisés avant les grands pansements. Les EBJ et EBDR se compliquent aussi d'anémie et de dénutrition à compenser par des apports adaptés (fer, protéines, aliments hypercaloriques, vitamines). Les lésions digestives des épidermolyses bulleuses dystrophiques récessives nécessitent une alimentation liquide. La kinésithérapie et les orthèses sont souvent nécessaires dans les EBDR.

4.TRAITEMENTS DE FOND

Aucun traitement de fond n'est régulièrement efficace dans les EBH, quelle que soit leur forme. Toutefois, certains traitements améliorent parfois la symptomatologie. Certains sont classiques, d'autres plus anecdotiques. La corticothérapie générale courte pourrait améliorer certaines poussées d'EBJ. Ce type de traitement n'est toutefois pas habituellement recommandé au cours des EBH. La vitamine E à fortes doses a été préconisée dans diverses variétés d'EBH, en particulier l'EBDD, mais son efficacité est controversée. La diphenylhydantoïne (Dihydan), un inhibiteur de la collagénase, a été proposée dans l'EBDR; l'amélioration obtenue est proportionnelle aux taux sanguins qui doivent être supérieurs à 8 mg/ml; la dose initiale, 3 mg/kg/jour en deux prises, est adaptée en fonction des taux sériques obtenus. Le fait que la réponse au Dihydan soit très variable et imprévisible, et l'exclusion du rôle de la collagénase dans la pathogénie des EBD, font mettre en doute sa réelle efficacité. Il a également été utilisé dans certaines formes d'EBJ. De façon anecdotique, des résultats positifs ont été rapportés avec des inhibiteurs de protéases, les cyclines, la ciclosporine.

5.TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

Les sténoses oesophagiennes des EBDR peuvent être traitées par dilatations endoscopiques itératives ou chirurgicalement par transposition colique. Une gastrostomie d'alimentation devient parfois nécessaire. Lorsque les déformations des mains conduisent à l'impotence fonctionnelle, des interventions chirurgicales deviennent nécessaires : réduction des contractures, séparation des syndactylies.

Enfin, l'exérèse de carcinomes épidermoïdes est parfois nécessaire au cours des EBDR. Toute intervention chirurgicale chez un enfant atteint d'EBH, et en particulier d'EBDR, nécessite des précautions anesthésiques et techniques exceptionnelles afin de ne pas provoquer de décollement cutané ou muqueux.

6.PERSPECTIVES

La génétique moléculaire fait entrer l'histoire des EBH dans une ère nouvelle [155], [169], [170]. La mise en évidence de nouvelles mutations a permis d'affiner la classification de ces génodermatoses, la compréhension de leurs variations phénotypiques et l'identification de mutations à partir d'échantillons d'ADN obtenus par biopsie de villosités chorales dès la dixième semaine d'aménorrhée. Actuellement, les EBH constituent un champ d'action idéal pour une approche de thérapie génique basée sur le transfert de gènes curatifs ex vivo dans des cultures de kératinocytes de patients. La reconstruction d'épithéliums à partir de kératinocytes épidermiques génétiquement modifiés a permis l'obtention de feuillet épidermiques transplantables re-exprimant la protéine (laminine 5, collagène VII ou intégrine $\alpha 6\beta 4$) défectueuse chez les patients. Des essais précliniques sur des chiens porteurs de formes spontanées d'EBJ non H et d'EBDR ont montré la faisabilité de la thérapie génique ex vivo.

Un essai clinique chez un patient souffrant d'une EBJ non H causée par un défaut d'expression de la chaîne $\beta 3$ de la laminine 5 a montré que cette approche thérapeutique était réalisable chez l'homme [171]. D'autres essais de ce type sont prévus à brève échéance



VI. CONCLUSION



Les génodermatoses restent des maladies polymorphes dans leurs aspects génétiques et cliniques, cependant leur impact sur la population juvénile semble avoir des effets handicapantes.

La découverte, dans ces dernières années, de nouvelles mutations responsables de ces maladies a permis de mieux affiner la compréhension de leurs étiopathogénies et d'améliorer la prise en charge diagnostique. Néanmoins, la thérapeutique est encore limitée au traitement symptomatique, ce qui soulève la nécessité d'entretenir des investigations plus avancées dans les domaines de la thérapie génique, portant l'espoir aux familles ,dans l'attente d'une thérapeutique efficace.



RESUME



Résumé

Titre : les principales génodermatoses chez l'enfant

Auteur : choubhi moncef

Mots clés : profil épidémiologique – étiopathogénie – manifestations cliniques – complications – traitement.

Les génodermatoses de l'enfant constituent un groupe hétérogène de dermatoses à transmission génétique. Elles sont chroniques, invalidantes voire létales.

Ce sont des maladies rares, de prévalence et d'incidence variables et qui demeurent un problème majeur de santé publique dans la région maghrébine, compte tenu de la fréquence élevée des mariages consanguins.

Actuellement, il n'existe pas une classification exhaustive des génodermatoses vu la multiplicité des bases cliniques, moléculaires et histologiques.

L'étiopathogénie implique le rôle des facteurs génétiques, cependant, des progrès de la biologie moléculaire ont permis d'identifier de manière précise les mutations des gènes responsables de ces maladies.

Différentes formes cliniques, dont les principales sont :

Les xeroderma pigmentosum, se manifestent par des lésions cutanées photo induites réalisant un aspect de poïkilodermie, souvent associées à des lésions oculaires et parfois à une atteinte neurologique.

Les ichtyoses héréditaires sont caractérisées par l'accumulation de squames épidermiques, le défaut moléculaire affecte : kératines, enzymes kératinocytaires.

Les épidermolyses bulleuses s'accompagnent de la formation de bulles, la cause est le déficit d'une des protéines impliquées dans l'ancrage de l'épiderme au derme.

La lourdeur de ces pathologies génétiques se pèse au profit de leur handicap ainsi que par la survenue de complications de mauvais pronostic.

De nos jours le traitement dermatologique est essentiellement symptomatique.

Les succès réalisés dans les domaines de la biologie moléculaire et de la génie génétique ont pu surélever le défi à l'égard de ces maladies, via l'utilisation de techniques avancées, à savoir la thérapie génique, en se basant sur la reconnaissance minutieuse des atteintes génomiques.

ABSTRACT

Title : genodermatoses

Author : choubhi moncef

Key words : epidemiology-etioopathogeny-main clinical forms-complications-treatment.

Genodermatoses children are a heterogeneous group of genetic transmission dermatitis. they are chronic ,disabling see lethal .

These are rare diseases ,they have a variable prevalence and incidence .they remain a major public health problem in the Maghreb region,given the high frequency of consanguineous marriages account.

Currently,there is not an exhaustive classification of genodermatoses given the multiplicity of clinical,molecular and histological bases.

The pathogenesis involves a role of genetic factors,however,advances in molecular biology have identified precisely the mutations of genes responsible for these diseases.

There is different clinical forms,the main ones being :

The xeroderma pigmentosum ,manifested by skin lesions induced photo realizing an aspect of poikiloderma ,often associated with ocular lesions and sometimes neurological involvement.

The inherited ichthyoses are characterized by the accumulation of epidermal scales,the molecular defect affects :keratins , and keratinocyte enzymes.

Epidermolysis bullosa is accompanied by the formation of bubbles caused by minor trauma , the cause is a deficiency of a protein involved in anchoring the epidermis to the dermis.

The heaviness of these genetic conditions weighs in favor of its disability as well as the occurrence of complications of poor prognosis.

Today the treatment is essentially symptomatic.

The success achieved in the fields of molecular biology and genetic engineering could elevate the challenge in respect of these diseases through the use of advanced technology , namely gene therapy,based on the precise recognition of the genomic lesions.

ملخص

العنوان: الأمراض الجلدية الوراثية الأساسية.

من طرف: شبهى منصف.

الكلمات الأساسية: وبائات – سبب تولد المرض – الأعراض السريرية – المضاعفات – العلاج

الجينودرماتوز عند الأطفال هي مجموعة غير متجانسة من أمراض وراثية جلدية مزمنة إن لم نقل قاتلة. هي امراض نادرة الحدوث وتبقى مشكلة صحية رئيسية في منطقة المغرب العربي بالنظر إلى وثيرة عالية من زواج الأقارب.

نظرا لتعدد العوامل السريرية والجزيئية والنسجية ليس هناك تصنيفا شاملا، و مع ذلك مكن التقدم في مجال البيولوجيا الجزيئية من تحديد الطفرات الجينية المسؤولة عن الورم.

تبقى الأشكال السريرية لهذه الأمراض مختلفة أهمها:

الغزيروديرما بيجمونتوزوم التي تتميز بحساسية زائدة لأشعة الشمس تؤدي لظهور أضرار في الجلد والعين بالإضافة إلى خلايا الجهاز العصبي.

أمراض السماك الوراثية الناتجة عن تراكم قشور البشرة بحيث ان العيوب الجزيئية تصيب الأنزيمات القرنية.

أمراض انحلال البشرة الفقاعية تتميز بتشكيل فقاعات جلدية راجع لنقص في بروتين المسؤول عن ترسيخ البشرة إلى الأدمة.

يبقى ثقل هذه الأمراض راجع إلى مضاعفات خطيرة مسؤولة عن إعاقة الأطفال ويظل العلاج بالأساس سريريا.

توفر التقنيات الحديثة للبيولوجيا الجزيئية وعلم المورثات إمكانيات في المستقبل تمكن من التعرف الدقيق على العيوب الجينية ومعالجتها.



BIBLIOGRAPHIE



- [1] C. B. Hélène Dufresne, Smail Hadj-Rabia, “Maladies dermatologiques chroniques : le défi des parents soignants ?,” *4e Congrès francophone en soins palliatifs pédiatriques De la souffrance de l’enfant à la souffrance des autres*, 2009.
- [2] M. E. N.- Le and Du, “Renouveau, système tégumentaire figure 5.1,” *Anat. Physiol. Hum. Ch 5*, no. 8ème édition © Editions pédagogique inc, p. 172, 2010.
- [3] “peau et phanères,” *Histol. chapitre 5*.
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html>
- [4] K. M. R. Zghal M, Fazaa B, “Xéroderma pigmentosum,” *Elsevier Masson*, pp. 1–20, 2006.
- [5] A. S. Anne Stary, “The genetics of the hereditary xeroderma , pigmentosum syndrome.,” *Biochimie*, vol. 84, pp. 49–60, 2002.
- [6] L. J. Niedernhofer, “Tissue specific accelerated aging in Mecanisms of ageing and development Deficiency,” vol. 129, pp. 408– 415, 2008.
- [7] H. O. ; Hebert JC, Lefait JF, “Le xéroderma pigmentosum chez (12)., l’enfant mahorais.,” *Med. Afr. Noire*, p. 39, 1992.
- [8] K. M. Fazaa B, Zghal M, “Xéroderma pigmentosum,” *EMC -A-10*, p. 660, 1998.
- [9] M. R. K. B. FAZAA, “Xéroderma pigmentosum,” *Ann dermatol venereol*, vol. 130, pp. 69–73, 2003.

- [10] M. T., “La guerre du NER,” *Medecine/science*, no. 20, pp. 268–270, 2004.
- [11] K. Sugasawa., “Xeroderma pigmentosum genes: functions inside And outside DNA repair.,” *Carcinog. 2008*, vol. 29, pp. 455–465, 2008.
- [12] K. H. Kraemer, “MD.xeroderma pigmentosum.,” *GeneReviews*, pp. 1–24, 2003.
- [13] K. K. Harry Van Steeg, “Xeroderma pigmentosum and , the role of UV-induced DNA damage in skin cancer.,” *Mol. Med. today 1999*, pp. 86–94, 1999.
- [14] “Xeroderma Pigmentosum.” http://www.orpha.net//consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=910
- [15] J.-Y. Dupont, “Xeroderma Pigmentosum : un défaut de réparation de l’ADN :”
%20<http://www.inrp.fr/Acces/biotic/genetic/mutation/html/pointxpa.htm>
- [16] O. JD;, “Moritz Kaposi (1837-1902),” *Int. J. STD AIDS.*, vol. 8(11), pp. 715–7., 1997.
- [17] M. Hadi, “La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques.,” *Histol. la peau*, pp. 98–101.
- [18] “Structure de
l’ADN :”<http://www.biochimie.univmontp2.fr/licence/adn/adn.htm>

- [19] K. K. Harry Van Steeg, “Xeroderma pigmentosum and , the role of UV-induced DNA damage in skin cancer.,” *Mol. Med. today*, pp. 86–94, 1999.
- [20] D. M. W. I. Avant Kulkarni, “The involvement of DNA-damage and -repair defects in neurological dysfunction.,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 82(3), no. PubMed, pp. 539–66, 2008.
- [21] A. S. Anne Stary, “The genetics of the hereditary xeroderma , pigmentosum syndrome.,” vol. 84, pp. 49–60, 2002.
- [22] A. R. Lehmann., “DNA repair-deficient diseases, Xeroderma Pigmentosum, Cockaynesyndrome and trichothiodystrophy.,” vol. 85, pp. 1101–1111, 2003.
- [23] M. W. L. ; Claudine L. Bartels, “Domains in the XPA protein And, important in its role as a processivity factor.,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 356, pp. 219–225, 2007.
- [24] S. and R. Col., “Xeroderma Pigmentosum Group A Protein MOLECULAR, Loads as a Separate Factor onto DNA Lesions. Biology, and cellular,” pp. 5755–5767, 2003.
- [25] T. S. col. Gene, “The Xeroderma Pigmentosum Group E The, Product DDB2 Activates Nucleotide Excision Repair by Regulating , Level of P21Waf1/Cip1.,” *Mol. Cell. Biol.*, pp. 177–187, 2008.

- [26] D. L. J Liu, S Akoulitchiev, A Weber, H Ge, S Chuikov, D Libutti, X W Wang, J W Conaway, C C Harris, R C Conaway, D Reinberg, “Defective interplay of activators and repressors with TFIH in xeroderma pigmentosum.,” *PubMed*, vol. 104(3), pp. 353–363, 2001.
- [27] H. L. et Col., “Structure of the DNA Repair Helicase XPD.Cell,” vol. 133, pp. 801–812, 2008.
- [28] S. A. Kannouche P, “Xeroderma pigmentosum variant and , errorprone DNA polymerases.,” *Biochimie*, vol. 85, pp. 1123–1132, 2003.
- [29] A. S. Anne Stary, Patricia Kannouche, Alan R. Lehmann, “Role of DNA Polymerase η in the UV Mutation Spectrum in Human Cells.,” *J. Biol. Chem.*, vol. 278, pp. 18767–18775, 2003.
- [30] S. A. LeelaDaya-Grosjean, “The role of UV induced lesions in skin carcinogenesis: an overview of oncogene and tumor suppressor gene modifications in xeroderma pigmentosum skin tumors,” *Mutat. Res.*, vol. 571, pp. 43–56, 2005.
- [31] C. E. U. ; Cleaver JE, “damage, DNA repair and skin , carcinogenesis.,” *Front Biosci*, vol. 7, pp. 1024–43, 2002.
- [32] A. Alain Spatz, Giuseppina Giglia-Mari, Simone Benhamou and Sarasin., “Association between DNA repair-deficiency and high level of p53 mutations in melanoma of Xeroderma pigmentosum.,” *cancer Res.*, vol. 15;61(6), pp. 2480–6., 2001.

- [33] M. R. K. B. FAZAA, "Xéroderma pigmentosum.," *Ann dermatol Venereol*, vol. 130(1 Pt 1), pp. 69–73, 2003.
- [34] KRAEMER K. H. LEE M. M. SCOTTO J., "Xeroderma pigmentosum: cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases," *Arch. Dermatol.*, vol. 123, pp. 241–250, 1987.
- [35] B. ; Université Saint Joseph, "Genodermatoses Et Mediterranee," *Compte rendu Réunion Trav.*, 2005.
- [36] R. R. J. Peter Hedera, John K Fink, "Xeroderma Pigmentosum," 2009.
- [37] A. R. L. ; Wim J. Kleijer, Vincent Laugel, Mark Berneburg, Tiziana Nardo, Heather Fawcett, Alexei Gratchev, Nicolaas G.J. Jaspers, Alain Sarasin, Miria Stefanini, "Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy ; dna repair 7," pp. 744–750, 2008.
- [38] K. H. K. Revue, "xeroderma pigmentosum : gene."
 [Http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=xp](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=xp)
- [39] M. l; B. H. B. e.-H. S. S. M. N. K. F. L. H, "Tumeurs cutanées au cours du xeroderma pigmentosum au Maroc étude de 120 cas.," *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 131, no. no1, CAH1, pp. 29–33, 2004.
- [40] M.-R. K. M. Zghal, B. Fazaa, "Xeroderma Pigmentosum," *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie EMC 98-660-A-10*, p. 660, 1998.

- [41] M.-R. K. M. Zghal, “étude clinique et histologique du coup de soleil « sun burn reaction » au cours du xeroderma pigmentosum,” *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 126, pp. 2S79–214, 1999.
- [42] and J. J. D. Kenneth H. Kraemer, Nicholas J. Patronas, Raphael Schiffmann, Brian P. Brooks, Deborah Tamura, “XERODERMA PIGMENTOSUM, TRICHOTHIODYSTROPHY, COCKAYNE SYNDROME: A COMPLEX GENOTYPE -PHENOTYPE RELATIONSHIP,” *Neuroscience.*, vol. 145(4), pp. 1388–1396.
- [43] M.-R. K. . M. Zghal, B. Fazaa, A. Zghal, I.Mokhtar, A.Sarasin, “Xeroderma pigmentosum : particularités cliniques et génétiques d’une famille dont tous les membres sont atteints,” *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 130, pp. 31–36, 2003.
- [44] P. T. J. MAZEREEUW-HAUTIER, F. DURAND, L. MARTIN, J. CADET, “Réparatoses et poïkilodermies congénitales avec photosensibilité.,” *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 134, pp. 4S65–4S72, 2007.
- [45] D. Wallach, “Photodermatologie,” *Guid. Prat. Dermatologie (3ème Ed.)*, pp. 215–230, 2007.
- [46] M. A Hafeez Diwan, MD, PhD; Chief Editor: William D James, “Xeroderma Pigmentosum.”

- [47] I. M. M. Fourati, B. Fazaa, F.Zaggloui, N.Ezzine, R.Zermani, M.-R. Kamoun , M. Zghal, N.El Fekih, S.Benjlani, “Etude anatomoclinique des carcinomes cutanés au cours du xeroderma pigmentosum,” *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 130, 2S45, 2003.
- [48] K. G. G. and Y. G. ; Oya Kocabalkan, Figen Ozgiir, Yiicel Erk, “Malignant melanoma in xeroderma pigmentosum patients: report of five cases,” *Eur. JowvTal Surg. Ontol.*, vol. 23, pp. 43–47, 1997.
- [49] C. H. Kraemer KH, Lutzner MA, FestoffBW, “Xeroderma Pigmentosum : An inherited disease with sun sensitivity, multiple cutaneous neoplasms, and abnormal DNA repair.,” *Ann Int Med*, vol. 80, pp. 221–48, 1974.
- [50] S. K. ; J. Pigmentosum, “Manifestations oculaires du Xeroderma Pigmentosum : à propos de 18 cas.,” *111e Congrès la Société Française d’Ophtalmologie Commun. AFFICHÉES OEIL GÉNÉTIQUE*, p. 1S277, 2005.
- [51] J. M. W. ; S. G. L. ; K. M. C. ; N. C. C. ; W. J. R., “malignant melanoma of the iris,” *Arch. Ophtalmol.*, pp. 402–407, 1989.
- [52] M. A. Gaasterland DE, Rodrigues MD, “Ocular involvement in xeroderma pigmentosum.,” *Ophthalmology*, vol. 89, pp. 980–6, 1982.
- [53] M. O. A. R.A. Touzri, Z. Mohamed, E. Khalil, M.-B. Ilhem, M. Insaf, F. Bassima, “Tumeurs oculopalpébrales malignes dans le xeroderma pigmentosum : aspects cliniques et thérapeutiques,” *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 135, p. 99—104, 2008.

- [54] D. P. Rouberol F, Burillon C, Kodjikian L, Simon P, Bouvier R,
 “Epithelioma conjonctival chez un enfant de neuf ans porteur d’un
 Xeroderma Pigmentosum. À propos d’un cas.,” *J Fr Ophtalmol*, vol. 24
 (6), pp. 639–42, 2001.
- [55] H. J. Paridaens A, McCartney A, “Premalignant melanosis of the
 conjunctiva and the cornea in xeroderma pigmentosum.,” *Br J
 Ophthalmol*, vol. 76, pp. 120–2, 1992.
- [56] R. M. N. Boutaleb, H. Ouhabi, A. Bourazza, “Les manifestations
 neurologiques du Xeroderma Pigmentosum,” *Rev neurol*, vol. 156 :8–9,
 pp. 790–793, 2000.
- [57] N. H. and S. G. N. Stone, J. Reed, J. Mahood, “xeroderma pigmentosum :
 The role of phototesting.,” *Br J Dermatol*, vol. 143, pp. 595–597.
- [58] J. H. R. and P. G. Burk, “Relationship of DNA repair to carcinogenesis in
 xeroderma pigmentosum.,” *cancer Res.* 33, pp. 329–335, 1973.
- [59] J.-F. MILLAU, “Test fonctionnel de mesure des activités enzymatiques de
 réparation de l’ADN par excision resynthèse sur support miniaturisé,” *mise
 au point Appl. THESE Pour obtenir le titre DOCTEUR L’UNIVERSITE
 JOSEPH FOURIER GRENOBLE1*.
- [60] C. Alapetite., “Sensibilité individuelle aux radiations et réparation de
 l’ADN: Apport du test des comètes,” *Cancer/Radiother*, vol. 2, pp. 534–
 40, 1998.

- [61] *Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.*
[Http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/XPEID298.html](http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/XPEID298.html)
- [62] S. P. Jose Malvey, “DERMOSCOPY OF SKIN TUMORS IN XERODERMA PIGMENTOSUM,” p. 144, 2005.
- [63] M. I. Zghal M, Chadli A, Kgayat O, Bhoury A, Souissi R, Ben Ayed M, “Xeroderma pigmentosum : particularités anatomocliniques des tumeurs cutanées chez 60 patients suivis entre 2002 et 2004,” *Ann Dermatol Venereol*, vol. 132, pp. 9S71–9S279, 2005.
- [64] R. H. A. H. T. . Takashi Kanda, Masaya Oda, Mihoko Yonezawa, Kimiko Tamagawa, Fumiko Isa, “PERIPHERAL NEUROPATHY IN XERODERMA PIGMENTOSUM.,” vol. 113, pp. 1025–1044.
- [65] K. W. K. Bert Vogelstein, “The genetic basis of human cancer, chpitre14; nucleotide excision repair syndrome.,” pp. 217–222.
- [66] C. G. Woods, “DNA repair disorders,” *Arch Dis Child*, vol. 78, pp. 178–184, 1998.
- [67] E. G. Neilan, “cockayne syndrome gene Revue.”
- [68] and J. H. H. W Vermeulen, J Jaeken, N G Jaspers, D Bootsma, “Xeroderma pigmentosum complementation group G associated with Cockayne syndrome.,” *Am J Hum Genet.*, vol. 53(1), pp. 185–192, 1993.
- [69] D. M. and M. H. Khaled Ezzedine, Thierry Simonart, Michel Candaele, “Concomitant Xeroderma Pigmentosum and disseminated small plaque psoriasis: first case of an antinomic association,” vol. 1, p. 74, 2008.

- [70] D. J. A. A. child with S.P.Salob, D.K.H.Weeb, "xeroderma pigmentosum and bone marrow failure," *Br. J. Dermatol.*, vol. 126, pp. 372–374, 1992.
- [71] J. E. Hananian, J. Cleaver, "Xeroderma pigmentosum exhibiting neurological disorders and systemic lupus erythematosus.," *Clin. Genet*, vol. 17, pp. 39–45, 1980.
- [72] Kishore Yellumahanthi, "A CASE OF XERODERMA PIGMENTOSUM WITH HANSEN'S DISEASE," *J AM ACAD DERMATOL MARCH*, p. 100, 2004.
- [73] K. H. K. S.G.Khan, H.L.Levy, R. Legerski, E.Quackenbush, J. T.Reardon, S.Emmert, A.Sancar, L.Li, T. D.Schneider, . E. Cleaver and . J., "Xeroderma pigmentosum group C splice mutation associated with autism and hypoglycinemia," *J Invest. Derm.*, vol. 111, pp. 791–796, 1998.
- [74] M. D. Marius Ionescu, Mohamed Zghal, MD, A. Bhoury, MD, "EXTERNAL PHOTOPROTECTION ASSESSMENT IN A SERIES OF 17 CASES OF XERODERMA PIGMENTOSUM," *PJ AM ACAD DERMATOL*, p. 160, 2005.
- [75] P. Amblard., "Photodermatoses Photoprotection," *Encycl Méd Chir (Editions Sci. Médicales Elsevier SAS, Paris) 4-115-A*, p. 10, 2001.
- [76] J. G. I. Tausch, K. Bohnsack, A. Scholermann, F. Rippke, "Efficacy of Eucerin 10% Urea Cream and Aquadrate Cream in the treatment of xeroderma," *Ther. S234 Posters*.

- [77] N. K. Guillermo Basí'lico, Carolina Alvarez Roger, Mauricio Seigelchifer, "UV-specific DNA repair recombinant fusion enzyme: A new stable pharmacologically active principle suitable for photoprotection.," *J. Dermatol. Sci.*, vol. 39, p. 81—88, 2005.
- [78] M. P. Goldman, "photothérapie dynamique.," pp. 64–67.
- [79] M. Bruce R. Nelson, Darrell J. Fader, Montgomery Gillard, Shan R. Baker and Timothy M. Johnson, Ann Arbor, "The role of dermabrasion and chemical peels in the treatment of patients with xeroderma pigmentosum.," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 32(4), pp. 623–626, 1995.
- [80] W. F. Anderson, "Thérapie génique: Une nouvelle frontière pour la recherche médicale. Des virus bricolés pour transférer des gènes," *La Rech. d'actualités des Sci.*, 1998.
- [81] J.-L. D. S. INGEN-HOUSZ-ORO, C. BLANCHET-BARDON, "Génodermatoses," *Livre.book*, p. 451, 2009.
- [82] E. A. Z. J.J, Digiovanna Freedberg I.M. and K. S. S. Wolff K., Austen K.F., Goldsmith L.A., "Ichtyosiform dermatoses.," *Fitzpatrick's Dermatology Gen. Med.*, vol. I, pp. 481–505., 2003.
- [83] E. Bourrat, "Ichtyoses héréditaires en 2012 : comment s'y retrouver ?," *réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, vol. 220, pp. 30–36, 2012.

- [84] Ho. W. et al. Elias Pm, Williams ml and Abnor, "Pathogenesis of permeability barrier Disorders, malities in the ichtyoses : inherited of lipid metabolism.," *J Lipid Res.*, vol. 49, pp. 697–714, 2008.
- [85] E. P. et al. scHmuTH m, GrubEr r, "Ichtyosis Of, Update : towards a function-driven model And, pathogenesis of disorders of cornification These, the role of the corneocytes proteins in disorders.," *Adv Dermatol*, vol. 23, pp. 231–256, 2007.
- [86] P. C., "Couche cornée et sa formation : bases Biochimiques et morphologiques," *Ann Dermatol Venereol*, no. 2S7–17, p. 134, 2007.
- [87] T. H. Oji V, "Ichthyosis : differential diagnosis," *Eur J Dermatol, Mol. Genet.*, vol. 16, pp. 349–359, 2006.
- [88] J. M. l.Dreyfus, C.chouquet, K.Ezzedine, C.chiavérini, P.vabres, "ichtyoses héréditaires:étude épidémiologique sur le territoire français," 2012.
- [89] H. U. Arndt T1, Pelzer M, Nenoff P, Pelzer S, Lindeke A, Steinmetz A, "Lipoprotein and apolipoprotein electrophoresis in X-chromosome recessive ichthyosis.," *Hautarzt.*, vol. 51(7), pp. 490–5, 2000.
- [90] and J. V. S. M. Carole Hazan MD., Seth J Orlow MD PhD, "X linked recessive ichthyosis," *Dermatol. Online J.*, vol. 11(4), p. 12, 2005.
- [91] S. H. Akiyama M, Sawamura D, "The clinical spectrum of nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma and lamellar ichthyosis.," *Clin Exp Dermatol .*, vol. 28(3), pp. 235–40, 2003.

- [92] H. M. G. Lefevre C. et Coll., vol. 15, p. 767, 2006.
- [93] H. M. G. Lefevre C. et Coll., vol. 13, p. 2473, 2004.
- [94] H. T. Vinzenz Oji, "Ichthyoses : Differential diagnosis and molecular genetics," *Eur J Dermatol*, vol. 16(4), no. 59, p. 349, 2006.
- [95] Esposito G, Tadini G, Paparo F, Viola A, Ieno L, Pennacchia W, et al. "Transglutaminase 1 deficiency and corneocyte collapse: an indication for targeted molecular screening in autosomal recessive congenital ichthyosis," *Br J Dermatol*, no. 10, p. 157:808, 2007.
- [96] U. J., "The gene family of ABC transporters — novel mutations, new phenotypes.," *Trends Mol Med*, vol. 1(8), pp. 341–3, 2005.
- [97] E. Lefevre C, Bouadjar B, Ferrand V, Tadini G, Megarbane A, Lathrop M and Al., "Mutations in a new cytochrome P450 gene in lamellar ichthyosis type 3.," *Hum Mol Genet*, no. 76, p. 15:767, 2006.
- [98] L. T. J.-H. Saurat, J.-M. Lachapelle, D. Lipsker, "Dermatologie et infections sexuellement transmissibles," 5ème éd., *Masson, Paris*, no. chapitre5, p. 241, 2009.
- [99] E. Epp N, Furstenberger G, Muller K, de Juanes S, Leitges M, Hausser I and Al., "12R-lipoxygenase deficiency disrupts epidermal barrier function," *J Cell biol*, vol. 177, no. 82, p. 173, 2007.
- [100] B. A. Yu Z, Schneider C, Boeglin WE, "Epidermal lipoxygenase products of the hepoxilin pathway selectively activate the nuclear receptor PPARalpha. *Lipids*," vol. 42, no. 7, p. 491, 2007.

- [101] S. C. Brash AR, Yu Z, Boeglin WE, “The hepoxilin connection in the epidermis,” *FEBS J*, vol. 274, p. 3494—502, 2007.
- [102] B. JL., “Keratin genes and epidermolytic hyperkeratosis,” *the Lancet*, vol. 344, p. 1103—4, 1994.
- [103] G. DA Rothnagel JA, Dominey AM, Dempsey LD, Longley MA and et al. Gagne TA, “Mutations in the rod domains of keratins 1 and 10 in epidermolytic hyperkeratosis,” *Science (80)*, vol. 257, p. 1128—30, 1992.
- [104] D. H. et L. Borradori, “Les épidermolyses bulleuses : mécanismes moléculaires et prise en charge clinique,” *Ann. Dermatol. Venereol Rev. Médicale Suisse*, no. 2254, p. 122,162, 1995.
- [105] Rothnagel JA, Traupe H, Wojcik S, Huber M, Hohl D, Pittelkow MR, et al. “Mutations in the rod domain of keratin 2 in patients with ichthyosis bullosa of Siemens,” *Nat Genet*, vol. 7, p. 485—90., 1994.
- [106] W. C. Jones DO., “A new keratine 2e mutation in ichthyosis bullosa of Siemens,” *J. Invest. Dermatol*, vol. 108, pp. 354—356, 1997.
- [107] B. C. Chanavas S., Garner C., et al. “Localisation of the Netherton syndrome gene to chromosome 5q32 by linkage analysis and homozygosity mapping,” *Am J Hum Genet*, vol. 66(3), pp. 914—921, 2000.
- [108] Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, Hamel-Teillac D, Ali M, Irvine AD, et al. “Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome,” *Nat Genet*, vol. 25, p. 141—2., 2000.

- [109] Deraison C, Bonnart C, Lopez F, Besson C, Robinson R, Jayakumar A, et al. “LEKTI fragments specifically inhibit KLK5, KLK7, and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction,” *Mol Biol Cell*, vol. 18, pp. 3607–19., 2007.
- [110] C. F. Stefanini M, Lagomarsini P, Arlett CF, Marinoni S, Borrone C and E. Al, “Xeroderma pigmentosum (complementation group D) mutation is present in patients affected by trichothiodystrophy with photosensitivity,” *Hum Genet*, vol. 74, p. 107—12., 1986.
- [111] V. N. D., “Trichothiodystrophie : recent advances,” *Eur. J. Pediat Dermatol.*, vol. 1, pp. 45–50., 1991.
- [112] Giglia-Mari G, Coin F, Ranish JA, Hoogstraten D, Theil A, Wijgers N, “A new, tenth subunit of TFIIH is responsible for the DNA repair syndrome trichothiodystrophy group A,” *Nat Genet.*, vol. 36, pp. 714–9, 2004.
- [113] List K, Currie B, Scharschmidt TC, Szabo R, Shireman J, Molinolo A, “Autosomal Ichthyosis with hypotrichosis syndrome displays low matriptase proteolytic activity and is phenocopied in ST14 hypomorphic mice,” *J Biol chem*, vol. 282, pp. 36714–23., 2007.
- [114] S. M. Basel-Vanagaite, Attia R, Ishida-Yamamoto A, Rainshtein L, Ben Amitai D, Lurie R, Pasmanik-Chor M, Indelman M, Zvulunov A, Saban S, Magal N, Sprecher E, “Autosomal recessive ichthyosis with hypotrichosis caused by a mutation in ST14, encoding type II transmembrane serine protease matriptase L1.” *Am J Hum Genet*, vol. 80(3), p. 467—77, 2007.

- [115] L.L. c. Morice F, “Syndrome de Sjögren-Larsson,” *Ann dermatol Venereol*, vol. 133, pp. 83–90, 2006.
- [116] S. M. Rizzo WB, Craft DA, Somer T, Carney G, Trafrova J, “Abnormal fatty alcohol metabolism in cultured keratinocytes from patients with Sjögren-Larsson syndrome.,” *J Lipid Res*, vol. 49, pp. 410–9, 2008.
- [117] R. WB, “Sjögren-Larsson syndrome: Molecular genetics and biochemical pathogenesis of fatty aldehyde dehydrogenase deficiency,” *Mol Genet Metab*, vol. 90, pp. 1–9, 2007.
- [118] B. C. Mazereeuw-Hautier J, Bitoun E, Chevrant-Breton J, Man SY and et al Prins C, “Keratitis-ichthyosisdeafness syndrome: disease expression and spectrum of connexin 26 (GJB2) mutations in 14 patients,” *Br J Dermatol*, vol. 156, pp. 1015–9, 2007.
- [119] E. Richard G, Rouan F, Willoughby CE, Brown N, Chung P, Ryynanen M and Al., “Missense mutations in GJB2 encoding connexin-26 cause the ectodermal dysplasia keratitisichthyosis- deafness syndrome,” *Am J Hum Genet*, vol. 70, p. 1341—8, 2002.
- [120] E. P. B. Demerjian M, Crumrine DA, Milstone LM, Williams ML, “dysfunction and pathogenesis of neutral lipid storage disease with ichthyosis (Chanarin-Dorfman syndrome),” *J Invest Dermatol*, vol. 126, pp. :2032–8, 2006.

- [121] P. J. Schleinitz N, Fischer J, Sanchez A, Veit V, Harle JR, “Two new mutations of the ABHD5 gene in a new adult case of Chananin- Dorfman syndrome: an uncommon lipid storage disease,” *Arch Dermatol*, vol. 141, pp. 798–800., 2005.
- [122] S. E. Eblan MJ, Goker-Alpan O, “Perinatal lethal Gaucher disease: a distinct phenotype along the neuronopathic continuum,” *Fetal Pediatr pathol*, vol. 24, pp. :205–22, 2005.
- [123] S. C. Finn LS, Zhang M, Chen SH, “Severe type II Gaucher disease with ichthyosis, arthrogryposis and neuronal apoptosis: molecular and pathological analyses,” *Am J Med Genet*, vol. 91, p. 222—6, 2000.
- [124] H. H. Manning MA, Cunniff CM, Colby CE, El-Sayed YY, “Neu- Laxova syndrome: detailed prenatal diagnostic and postmortem findings and literature review,” *Am J Med Genet A*, vol. 125, p. 240—9, 2004.
- [125] M. S. Pandhi D, Khanna D, Singal A, “A novel congenital ichthyosiform syndrome with associated panhypopituitarism, corneal opacities and mental retardation.,” *Arch Dermatol Res*, vol. 299, p. 457—60, 2007.
- [126] C. LE Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A and et al Zhao Y, “Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris,” *Nat Genet*, vol. 38, pp. 337–42., 2006.
- [127] S. A. et Coll, *Nat.Genet.*, p. 650, 2007.
- [128] B. I. Hochner I., Blichle JF., “La maladie de Refsum.,” *Rev Med interne*, vol. 17, pp. 391–398., 1996.

- [129] T. H. Hamm H, Meinecke P, “Further delineation of the ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia syndrome,” *Eur J Pediatr*, vol. 150, pp. 627–9, 1991.
- [130] O. R. Jansen GA, Hogenhout EM, Ferdinandusse S, Waterham HR and et al. Jakobs C, “Human phytanoyl-CoA hydroxylase : resolution of the gene structure and the molecular basis of Refsum’s disease,” *Hum Mol Genet*, vol. 9, pp. 1195–200, 2000.
- [131] W. R. van den Brink DM, “Phytanic acid: production from phytol, its breakdown and role in human disease,” *Cell Mol Life Sci*, vol. 63, pp. 1752–65, 2006.
- [132] G. Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Mizrahi-Koren M, Rapaport D and et al D, Indelman M, “A mutation in SNAP29, coding for a SNARE protein involved in intracellular trafficking, causes a novel neurocutaneous syndrome characterized by cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, and palmoplantar keratoderma.,” *Am J Hum Genet*, vol. 77, pp. 242–51, 2005.
- [133] L. C. Taieb A, “Collodion baby: what’s new?,” *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 16, pp. 436–7, 2002.
- [134] B. E. et C. Hum, *Mol. Genet*, vol. 12, p. 2417, 2003.
- [135] et al. Thomas AC, Cullup T, Norgett EE, Hill T, Barton S, Dale BA, “ABCA12 is the major harlequin ichthyosis gene.,” *J Invest Dermatol*, pp. 2408–13, 2006.

- [136] S. H. Akiyama M1, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K, McMillan JR, Goto M, Arita K, Tsuji-Abe Y, Tabata N, Matsuoka K, Sasaki R, Sawamura D, “Mutations in ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional rescue by corrective gene transfer,” *J. Clin Invest.*, vol. 115(7), pp. 1777–84, 2005.
- [137] A. M. et Coll., *J clin. Invest*, vol. 115, p. 1777, 2005.
- [138] B. F. Bygum A, westermarck P, “Ichthyosis prematurity syn- Acad, drome: a well-defined congenital ichthyosis subtype,” *J Am Acad Dermatol*, vol. 59, p. 71—74, 2008.
- [139] H. B. Reyat F, sinicot M, danan C, Gerard M, “Dissemina- Neonatal, ted bronchoalveolar keratinocyte plugs in severe,” *Congenit. lamellar ichthyosis. Fetal Diagn Ther*, vol. 20, p. 10—1, 2005.
- [140] L. T. J.-H. Saurat, J.-M. Lachapelle, D. Lipsker, “Ichtyoses, et infections sexuellement Transmissibles,” *Dermatologie 5ème éd. Masson, Paris, Chapitre 5*, pp. 244–245, 2009.
- [141] M.-H. Lopez E, “Les dysplasies pilaires.,” *J. Ann Dermatol Venereol*, vol. 129, p. 813—6., 2002.
- [142] C. B. J. Mazereeuw-Hautier, “Prise en charge étiologique d’une ichtyose héréditaire Congénitale.,” *la Société Fr. dermatopédiatrie. . Ann. dermatologie Vénérologie*, pp. 917– 922, 2009.
- [143] S. T., “Disorders of keratinization: diagnosis and management,” *Am J Clin, Dermatol*,, vol. 5(1), pp. 17–29, 2004.

- [144] L. M., “Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of Disorders., dry skin barrier,” *Am J Clin Dermatol*, vol. 4, pp. 771–88, 2003.
- [145] M. Rudeiz Nelly MD Abdul-ghani Kibbi, “Management of ichthyosis in , infants and Children,” *Clin. Dermatology*, vol. 21, pp. 325–328., 2003.
- [146] V. A. Ganemo A, Virtanen M, “Improved topical treatment of Cream, lamellar ichthyosis: a double-blind study of four different Formulations.,” *Br J Dermatol*, vol. 141, pp. 1027–32, 1999.
- [147] S. J. Barbarot S, Acher-Chenebaux A, “Intérêt du tazarotène dans les ichtyoses Congénitales.,” *Ann Dermatol Venereol*, vol. 133, pp. 66–7., 2006.
- [148] A.-K. S. Saif GB, “Netherton syndrome: successful use of topical tacrolimus and pimecrolimus in four siblings.,” *Int J Dermatol*, vol. 46, pp. 290–4, 2007.
- [149] L. C. Zhang X, He Y, Zhou H, Luo Q, “Severe ichthyosis-related disorders in children: response to acitretin.,” *J Dermatolog Treat.*, vol. 18, pp. 118–22., 2007.
- [150] H. J. Mazereeuw-Hautier J, Cope J, Ong C, Green A, Hovnanian A, “Topical recombinant alpha1-antitrypsin: a potential treatment for Netherton Syndrome?,” *Arch Dermatol*, vol. 142, pp. 396–8, 2006.
- [151] G. M. J Vailly, JP Ortonne, “Thérapie génique cutanée : acquis et Perspective.,” *Médecine/sciebc*, vol. 16, pp. 1371–7., 2000.

- [152] L. S. Hadj-Rabia S, Bodemer Ch, DE Prost Y, “Diagnostic prénatal en Dermatologie.,” *Ann Dermatol Vénéréol*, vol. 126, pp. 981–991, 1999.
- [153] C. Chiavérini, “Ichtyoses Génétiques.,” *Ann. dermatologie vénéréologie*, vol. 136, p. 931., 2009.
- [154] D. et al. Aberdam, “Herlitz’s junctional epidermolysis bullosa is linked to mutations in the gene (LAMC2) for the gamma2 subunit of nicein/kalinin (Laminin-5).,” *Nat. Genet.*, vol. 6, p. 299–304, 1994.
- [155] Dellambra E. et coll., *Hum. Gene Ther.*, vol. 9, p. 1359, 1998.
- [156] A. G. H. et Coll, *Br J. Dermatol.*, pp. 144, 408, 2001.
- [157] B. L. et Coll., *Exp. Cell Res.*, pp. 239, 463, 1998.
- [158] A. et al. Fine, J.-D., Eady, R.A.J., Bauer, E.A., Briggaman, R.A., Bruckner-Tuderman, L., Christiano, “Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa.,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 42, pp. 1051–1066, 2000.
- [159] Goldsmith L.A., *J. Invest. Dermatol.*, vol. 105, p. 529, 1995.
- [160] Niemi K.M. et coll., “xeroderma pigmentosum,” *Arch. Dermatol.*, pp. 124, 551, 1988.
- [161] Vailly J. et coll., *Gene Ther.*, vol. 5, p. 1322, 1998.

- [162] Gache Y. et coll., “Defective expression of plectin/HD1 in epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy,” *J. Clin. Invest.*, vol. 97(10), p. 1, 1996.
- [163] Lacour J.-Ph. et coll., *Eur. J. Pediatr.*, pp. 151, 252., 1992.
- [164] Haber R.M. et coll., “Hereditary epidermolysis bullosa,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 13, p. 2526278, 1985.
- [165] Schofield O.M.V. et coll., *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 123, p. 1078.
- [166] N. J. M. et Coll., *J. Invest. Dermatol.*, vol. 104, p. 803, 1995.
- [167] Grassel S. et coll, *Matrix Biol.*, vol. 18, p. 309.
- [168] Kanzler M.H. et coll., “Arch. Dermatol.,” vol. 128, p. , 1087, 1992.
- [169] Chen M. et coll., *Nat. Genet*, vol. 32, p. 670, 2002.
- [170] G. M. L Gagnoux-Palacios, J Vailly, M Durand-Clement, E Wagner, J-P Ortonne, “Functional re-expression of laminin-5 in laminin-gamma2-deficient human keratinocytes modifies cell morphology, motility, and adhesion,” *J. Biol. Chem.*, vol. 271, pp. 18437–18444, 1996.
- [171] Mavilio F et coll, *Nat Med.*, vol. 12, p. 1397.

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 الرحمان 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 بوانزع من ضميري وشر في أأعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأبأن أأحافظ بأكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأبأن أأقوم بأواجبي نحو مرضاي بأدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأبأن أأحافظ بأكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بأحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بأكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بأشريفي .

والله على ما أقول شهيد .

الأمراض الجلدية الوراثية الأساسية عند الطفل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: منصف شبيهي

المزاد في : 04 نونبر 1985 بسيدي سليمان

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: وبائات - سبب تولد المرض - الأعراض السريرية - المضاعفات - العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهييلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: سكيانة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيدة: فاطمة منصوري

أستاذة في علم التشريح الدقيق

السيد: عمر شقيري

أستاذ في علم الأنسجة والأجنة