

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

ANNEE: 2017

THESE N°:465

TACHES CAFE AU LAIT :  
PRINCIPALES ETIOLOGIES ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

PAR

Mme. Ramla MINNIH

*Née le 09 Avril 1992 à Boutilimitt (Mauritanie)*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

**MOTS CLES :** Taches café au lait – Nævus congénital – Neurofibromatose de type 1 –  
Syndrome de McCune Albright – Lasers déclenchés.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. F. JABOURIK

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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



**ADMINISTRATION :**

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

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS**

**ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

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

**Novembre et Décembre 1985**

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

**Janvier, Février et Décembre 1987**

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

**Décembre 1988**

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

**Décembre 1989**

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

Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

**Janvier et Novembre 1990**

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

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

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

**Décembre 1992**

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

**Mars 1994**

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

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

Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

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

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

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



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

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

### **Mars 1994**

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

### **Mars 1995**

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

### **Décembre 1996**

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

### **Novembre 1997**

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

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

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

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

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

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie



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

### Novembre 1998

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

### Janvier 2000

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

### Novembre 2000

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

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

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

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



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

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### Décembre 2001

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

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



### 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

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

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

### **Janvier 2004**

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

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani

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

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

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



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

### Octobre 2007

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

Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
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  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie



Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie

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

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



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale

Médecine interne  
 Pédiatre  
 Chirurgie Générale  
 Neurologie

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

**PROFESSEURS AGREGES :**  
**Octobre 2010**

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

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



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

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique

**Mai 2012**

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

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

**Février 2013**

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

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie



Pr. FIKRI Meryim  
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\*

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

### Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



## MARS 2014

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

**\*Enseignants Militaires**

## DECEMBRE 2014

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

**\*Enseignants Militaires**

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

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



## AOUT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

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

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

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



# *Dédicaces*

*A ma très chère mère Aichetou El moktar*

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

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

*Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.*

*Tu n'a pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.*

*J'implore Dieu qu'il te procure longue vie, santé et bonheur ; et qu'il m'aide à te compenser tous les malheurs passés.*

*Pour que plus jamais le chagrin ne pénètre ton cœur, car j'aurais encore besoin de ton amour.*

*Je te dédie ce travail qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements.*



*A mon très chère père Abdellahi Minnih*

*A celui qui m'a aidé à découvrir le 'savoir' le trésor inépuisable.*

*De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention,  
m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de  
l'honnêteté et de la responsabilité.*

*Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de  
mes études.*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités  
humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.*

*Les mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma  
considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.*

*Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le  
flambeau illuminant mon chemin.*

*Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à  
le faire sans jamais te plaindre.*

*J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as  
offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas.*



## *A ma chère Sœur Hafsa Minnih*

*Ma sœur, je te le dis, je te le crie et je te l'affirme :*

*Tu n'es pas tout le monde, tu es mon monde.*

*Tu es celle qui anime ma vie et que je remercie beaucoup pour sa présence et son soutien.*

*Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude*

*Pour tous les sacrifices consentis, ton aide et ta générosité extrême ont été pour moi une source de courage, de confiance et de patience.*

## *A mes frères Mohamed Minnih et Moktar Minnih*

*Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour vos soutiens, vos compréhensions et vos encouragements.*

*Que ce travail soit le témoin de ma reconnaissance infinie.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et que je sois toujours la sœur dont vous serez fier.*



*A ma chère Fille Khadija*

*Tu es ma joie et mon bonheur, tu es celle que j'avais tant attendue et tant désirée.*

*Ta présence et ton sourire ont été pour moi le meilleur encouragement que je puisse avoir.*

*Que Dieu te garde et te protège.*

*Je t'aime infiniment.*

*A mes oncles et tantes Maternels :*

*Khadijetou Daddah , Fatimetou el Moktar, Dr. Meimoune El Moktar ,  
Naha El Moktar, Hafsa el Moktar.*

*Khadijetou Doua, Mintate Abdellahi, Menemnin Ahmed, Mahjouba Med  
el Arbi, Meimounetou Mahmoud.*

*Ahmed Daddah, Mohamed Daddah, Yacoub Daddah, Mohamed El  
Moktar, Abdellahi El Moktar, Moktar El Moktar, Abderrahmane el  
Moktar.*



*A mes oncles et tantes Paternels :*

*Aichetou Minnih, Zeinebou Minnih, Mariem Moutal, Meimoune Minnih,  
Mariem Minnih , Dhat-dine Minnih.*

*Brahim Moutal, Mohamed salem Dah, Ahmedne Minnih, Moutal Minnih,  
Daddah Minnih.*

*A mes cousins et cousines,*

*A Roukaye Minnih et Meimoune Ahmed Minnih ,*

*A Sarra Daddah et Elbetoul Daddah,*

*A Mohamed ehlou Cheikh sidiya,*

*A Mohamed Mohamed Horma,*

*A Abdellahi Sidiya ,*

*A Abdellahi Hormtalla,*

*A tous les membres de la famille ...*

*En témoignage de ma gratitude et de mon affection la plus sincère, je vous  
dédie ce travail.*

*Que dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité.*



*A mes tres chères amies et sœurs :*

*Meimouna Bah, Asma hormtalla, Zeineb Hormtalla , Mina sadegh , Hafsa  
Abderrahmane soueigueli ...*

*Zeinebou Habib et Hayatti med saleck, ..*

*Asma Abderrahmane, Aichetou Ahmedne Minnih, Toutou Sidiya,  
Meimoune Ahmedou, Noura Khatri, Aichetou Ahmed, Dhat dine Ahmedne,  
Sara Abdellahi. ...*

*Basma el Alem, Meimouna bouh, Farah Cheikh Sidiya, Diao abdellah,  
khadija Abass, Fatimetou Meyssara, Hafsa Mahmoud ...*

*Rim Bennani ...*

*Aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance  
envers vous, pour votre soutien et votre patience, pour vos efforts et votre  
dévouement.*

*Je dédie ce travail à toutes nos préparations, les jours et les nuits blanches,  
nos larmes et nos fous rires, nos déceptions et nos éclats de joie. A tous les  
moments qu'on a passés ensemble, à notre belle amitié.*

*Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans  
votre vie et vous protège.*



*A mes chers collègues :*

*Et spécialement à Dr. Imane mezdaoui : tu as été pour moi une sœur. Depuis toujours tu m'aides à y voir plus clair pour ne pas que je me perde. Tu as été là dans mes choix et dans mes peines et tu le resteras.*

*Je t'aime infiniment...*

*Dr. Abderahmane medahid, Dr. Amine Mimouni, Dr. Houria mouhajar, Dr. Safa Mouhanni, Dr. Moustapha Ismail, Dr. Taha Hamed, Dr. Kemel M'Benga Jaures, Dr. Evrard Nams Simplicite, Dr. Maoulida Mondoha, Dr. Omar M'kira, Dr. Amal Mokhtari, Dr. Sultana Med Saleh...*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent.*

*Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.*

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

*A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.*



# *Remerciements*

*A notre maître et président de thèse*

*Monsieur Abdelali BENTAHILA*

*Professeur en Pédiatrie*

*A l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités humaines .*

*L'ampleur de vos connaissances et la rigueur de votre enseignement ont toujours suscité notre admiration. Veuillez trouver ici, l'expression de notre grande estime.*



*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Madame Fatima JABOURIK*

*Professeur en Dermato Pédiatrique*

*Chère professeur, c'est un grand honneur pour moi de travailler sous votre encadrement.*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Vos conseils et remarques nous étaient d'un grand apport pour la réalisation de ce travail.*

*Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre entière disponibilité nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Veuillez trouver ici, Chère maître, l'expression de notre gratitude et notre grande estime.*



*A notre maitre et juge de these*

*Professeur Saida TELLAL*

*Professeur de Biochimie*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant  
de juger ce travail.*

*Vous êtes un médecin attentive au bien être de  
ses patients.*

*C'est avec sincérité que nous vous exprimons notre admiration pour le  
professeur, mais aussi pour la personne que vous êtes.*

*Veillez trouver dans ce travail, Chère Maître, l'expression de notre  
estime et de notre considération.*



*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Madame Sakina EL HAMZAOUI*

*Professeur de Microbiologie*

*Nous sommes particulièrement touchées par la gentillesse avec laquelle  
vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre  
direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences  
professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous  
valent l'admiration et le respect.*

*Permettez nous, Chère Maître de vous exprimer notre profond respect et*

*Notre sincère gratitude.*



## *Liste des illustrations*

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Taches café au lait.....	2
<b>Figure 2</b> : Structure de la peau normale .....	11
<b>Figure 3</b> : Schéma de la vascularisation cutanée.....	22
<b>Figure 4</b> : A. Photographie de 3 / 4 gauche d'un enfant de 3mois présentant une lésion pigmentée fronto temporale gauche, atteignant la paupière supérieure et inférieure. La paupière supérieure était atteinte sur toute sa hauteur ; la paupière inférieure atteinte sur 1mm depuis la ligne ciliaire. B. Photographie frontale à 45 jours post-traitement par laser, montrant une repigmentation précoce de la zone traitée.....	50
<b>Figure 5</b> : Mélanome sur un nævus congénital de taille moyenne.....	53
<b>Figure 6</b> : Urticaire pigmentaire de la cuisse.....	58
<b>Figure 7</b> : Lignes de Blaschko.....	59
<b>Figure 8</b> : Taches de rousseur (ou éphélides) sur le visage d'un enfant .....	63
<b>Figure 9</b> : les taches café au lait.....	72
<b>Figure 10</b> : Tâche café au lait et éphélides .....	74
<b>Figure 11</b> : Neurofibromes cutanés multiples .....	76
<b>Figure 12</b> : (A+B) Neurofibromes sous cutanés multiples .....	78
<b>Figure 14</b> : neurofibrome plexiforme du nerf trijumeau.....	79
<b>Figure 13</b> : neurofibrome plexiforme du membre .....	79

<b>Figure 15:</b> Garçon, 3 ans : Profil du rachis lombaire : élargissement du canal rachidien, agrandissement des trous de conjugaison, festonnement du mur postérieur des corps vertébraux .....	80
<b>Figure 16 :</b> Radio standard de face et de profil : courbure congénitale du tibia	81
<b>Figure 17 :</b> Nodules de Lisch visibles à l'oeil nu .....	83
<b>Figure 18 :</b> Image tomodensitométrique d'un gliome des voies optiques .....	85
<b>Figure 19 :</b> Taches cutanées café au lait à bords irréguliers, déchiquetés, chez une petite fille présentant une puberté précoce comme en témoigne l'apparition d'un bourgeon mammaire.....	101
<b>Figure 20 :</b> Aspects cliniques du syndrome de Noonan et apparentés. Syndrome de Noonan : aspect typique de la face chez un nourrisson (A). Aspect typique de la face chez une jeune adulte (B). Accentuation de l'angle de Louis (C). Aspect caractéristique des oreilles : épaisses, bas implantées, en rotation postérieure (D). Syndrome LEOPARD : lentiginose profuse du dos (E). Syndrome CFC : aspect typique du visage chez une adolescente (notez l'absence de sourcils) (F). Plis palmaires capitonés (G). Syndrome de Costello : redondance cutanée au niveau des mains (H).....	111
<b>Figure 21 :</b> tache café au lait aspect après traitement par laser déclenché ND:YAG .....	129

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : classification des neurofibromatoses selon RICCARDI et GORLIN .....	69
<b>Tableau 2</b> :Principales Complications de la NF1 .....	87

# *Sommaire*

<b>I. Introduction</b> .....	1
A. Définition .....	2
B. Généralités .....	3
<b>II. Histologie</b> .....	4
A. Rappel Embryologique de la peau La peau est composée de trois couches	5
a. Epiderme.....	5
b. Derme .....	7
c. Les annexes .....	7
B. Histologie de la peau normale .....	10
a. L' épiderme.....	11
b. Derme .....	16
c. La jonction dermo-epidermique .....	19
d. Hypoderme .....	19
e. Vascularisation de la peau .....	20
f. Inervation .....	22
g. Annexes cutanées .....	23
h. Les fonctions de la peau .....	28
<b>III .Epidémiologie</b> .....	32
<b>IV. Etiopathogenie</b> .....	35
A. PHYSIOLOGIE DE LA MELANOGENESE .....	36

B. PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE LA PIGMENTATION	37
a. Les Mélanodermies	38
b. Les cérulodermies	38
C. PATHOGENIE DES TACHES CAFE AU LAIT	39
<b>V. Diagnostic positif</b>	40
<b>VI. Diagnostic différentiel</b>	45
A. Les Naevus congénitaux	46
B. Mastocytose	55
C. Un mosaïcisme pigmentaire	58
D. Les lentigos	61
E. Ephelides	62
F. Hyperpigmentation postinflammatoire	64
<b>VII. Etiologies</b>	65
A. Neurofibromatose de type I	67
a. Définition et généralités	67
b. Classification des neurofibromatoses	68
c. Critères Diagnostiques	70
d. Manifestations cliniques	70
e. Traitement	87
f. Suivre et Pronostic	88
B. Le Syndrome de McCune-Albright	89

a. Définition et Généralités .....	89
b. Manifestations cliniques .....	90
c. Diagnostic Positif .....	102
d. Traitement .....	103
C. Ataxie-télangiectasie .....	104
a. Définition et Généralités .....	104
b. Manifestations Cliniques .....	104
c. Evolution .....	106
d. Prise en charge .....	106
D. Le syndrome de Legius .....	107
E. Syndrome de noonan .....	109
a. Définition et Généralités .....	109
b. Manifestations Cliniques .....	109
c. Complications .....	111
d. Prise en charge .....	112
E. Le syndrome de watson .....	113
G. Scléreuse tubéreuse de Bourneville .....	114
a. Définition et Généralités.....	114
b. Critères Diagnostic .....	114
c. Manifestations Cliniques .....	116
d. Prise en charge .....	119

H. L'Anémie de Fanconi .....	120
a. Définition et généralités .....	120
b. Manifestations cliniques .....	121
c. Suivi et Traitement .....	122
I. Maladie des taches café au lait isolées .....	123
<b>VIII. Conduite thérapeutique</b> .....	<b>125</b>
A. Les lasers pigmentaires .....	126
a. Généralités .....	126
b. Le Principe .....	127
c. Lasers Declenchés .....	128
B. Le Q-Switched Nd-Yag .....	128
C. Effets secondaires .....	130
<b>IX. Conclusion</b> .....	<b>131</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>133</b>
<b>Références</b> .....	<b>137</b>

# *I. Introduction*

## **A. Définition :**

Les taches café au lait sont des lésions (marques) plates de forme ovale sur la peau. Leur nom renvoie à leur couleur, qui est deux fois plus foncée que la peau de l'enfant.

Un examen de la peau permet de les diagnostiquer facilement. Les taches café au lait « habituelles » varient du brun pâle au brun foncé et sont bien régulières, de couleur uniforme et souvent de forme ronde ou ovale. Leur taille varie et elles peuvent se former sur toutes les parties du corps, quoiqu'elles soient rarement présentes sur le visage.

Elles ne sont pas douloureuses, ne démangent pas et ne peuvent pas évoluer en un trouble ou une maladie grave comme le cancer de la peau. Elles peuvent devenir plus foncées pendant l'enfance ou avec l'exposition au soleil, mais cela n'est pas préoccupant.

Les taches café au lait sont fréquemment présentes à la naissance, bien qu'elles puissent se former ultérieurement durant la première année de vie.



**Figure 1 : Taches café au lait**

## **B. Généralités :**

Les taches café au lait (TCL) sont des macules brun clair fréquentes chez les enfants. Leur taille est variable, de 0,5 à 50 cm de diamètre. Après avoir éliminé cliniquement un certain nombre de diagnostics différentiels (naevus, pigmentation postinflammatoire, mastocytose cutanée...), la conduite à tenir dépend essentiellement du nombre de TCL.

La présence de moins de 3 TCL chez un enfant est normale. La présence de plus de 6 TCL doit faire fortement suspecter une neurofibromatose de type 1. En effet, les TCL sont les signes les plus précoces et les plus fréquents de cette maladie. Le diagnostic de la maladie repose sur des critères cliniques validés. Le diagnostic moléculaire n'est pas systématique. En cas de TCL multiples, il convient de rechercher d'autres signes de la maladie (petites taches café au lait ou « éphélides » des plis axillaires et inguinaux et du cou, neurofibromes rares chez l'enfant, nodules iriens de Lisch à l'examen ophtalmologique après 6 ans).

Entre 3 et 6 TCL, une surveillance clinique régulière est conseillée car le nombre des TCL augmente rapidement en cas de neurofibromatose de type 1 au cours des premières années de vie.

Il existe d'exceptionnels syndromes avec TCL multiples en dehors de la neurofibromatose de type 1: le syndrome de McCune-Albright, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Legius ,le syndrome de watson et le syndrome de noonan, l'ataxie telangiectasie, La maladie de Fanconi .[1]

## *II. Histologie*

## **A. Rappel Embryologique de la peau La peau est composée de trois couches :**

L'hypoderme, le derme et l'épiderme ; elle a une double origine embryologique l'épiderme se développe à partir de l'ectoblaste superficiel et le derme qui provient du mésoblaste sous jacent [2, 3 ].

### **a. Epiderme:**

Jusqu'à la fin du premier mois, la surface du corps de l'embryon est constituée d'une seule couche de cellules ectoblastiques.

Puis.

Au début du 2ème mois, cet épithélium se divise et on peut distinguer 2 couches :

- Le périderme, couche superficielle de cellules aplaties ;
- La couche basale.

✚ La couche basale continue à proliférer et il se constitue alors une 3ème couche : la couche intermédiaire. En définitive, à la fin du 4ème mois, l'épiderme possède sa structure définitive et comprend 4 couches, de la profondeur à la surface :

- La couche germinative ou couche basale : qui continue à donner des cellules. Cette couche forme des crêtes et des sillons que remplit le mésoblaste sous-jacent (au niveau des doigts, ces sillons, plus profonds, déterminés génétiquement forment les empreintes digitales !!).

- La couche de Malpighi : est constitué de cellules polyédriques de grande taille attachée par des tight-junctions.
- La couche granuleuse : dont les cellules contiennent de la kératine et dont le noyau commence à disparaître.
- La couche cornée : qui forme la couche squameuse, résistante et superficielle de l'épiderme, constituée de plusieurs couches de cellules mortes, resserrées, chargées de Kératine.

✚ Les cellules du périderme s'éliminent habituellement pendant la 2ème partie de la vie intra-utérine et peuvent être retrouvées dans le liquide amniotique.

Pendant les 3 premiers mois du développement, l'épiderme est envahi par des cellules provenant des crêtes neurales. Ces cellules élaborent un pigment mélanique qui est transmis aux autres cellules de l'épiderme par prolongements dendritiques. Ce sont les mélanocytes, responsables, après la naissance, de la pigmentation cutanée.

Les cellules de Langerhans colonisant l'épiderme sont issues de la vésicule vitelline avant la 9ème Semaines de développement, du foie entre la 9ème et la 16ème Semaines de développement, après la 16ème Semaines de développement elles sont issues de l'hématopoïèse médullaire.

Les cellules de Merkel dérivent des Kératinocytes basaux et apparaissent en même temps que la 3ème couche de l'épiderme vers la 7ème Semaines de développement. [2]

## **b. Derme :**

Le derme provient du mésoblaste du dermatome, il se différencie au cours du 3ème et 4ème mois en un tissu conjonctif contenant des fibres élastiques et collagènes : le chorion.

Le chorion émet des papilles irrégulières, les papilles dermiques qui se projettent dans des sillons de l'épiderme.

Ces papilles contiennent :

- Un petit capillaire;
- Un corpuscule de tact (responsable d'une composante du toucher).

A la naissance, la peau est couverte d'un produit de sécrétion blanchâtre constitué de sébum, de cellules épidermiques dégénérées et de poils : vernix caseosa. Il protégerait la peau dékératinisée à la 20ème semaine contre la macération dans le liquide amniotique. [2]

## **c. Les annexes :**

❖ *Les follicules pileux: [3]*

Les follicules pileux sont présents, pour la première fois, à la fin du deuxième mois, au niveau des sourcils, des paupières, de la lèvre supérieure et du menton. Ils n'apparaissent pas dans les autres régions du corps avant le quatrième mois. La plupart sinon tous les follicules pileux sont présents au cinquième mois et il est admis qu'il ne s'en forme plus de nouveaux après la naissance.

Environ cinq millions de follicules pileux se développent, aussi bien dans le sexe masculin que dans le sexe féminin. Les différences entre les deux sexes,

dans la distribution des divers types de poils, sont causées par variations dans les concentrations des stéroïdes sexuels circulants.

Le follicule pileux apparait d'abord comme un petit amas de cellules ectodermiques, le germe du poil, dans la couche basale de l'épiderme primitif bistratifié. Il est admis que les germes des poils sont induits par le derme sous jacent. Ils prolifèrent pour former un cordon, le bourgeon pileux, qui s'enfonce dans le derme dans celui-ci, la pointe du bourgeon pileux s'étale, formant le bulbe du poil, et les cellules du derme situées juste en dessous de ce dernier forment un petit relief, la papille dermique.

Celle-ci s'invagine dans la base étalée du bulbe du poil, environ quatre semaines après que le germe du poil se soit mis à grandir. Sauf au niveau des sourcils et des cils, la couche dermique qui entoure le poil s'associe à un faisceau de cellules musculaires lisses, constituant le muscle arrecteur du poil, qui a pour effet de faire dresser le poil.

La couche proliférative d'ectoderme qui recouvre la papille dermique, à la base du bulbe pileux, devient la matrice germinale. Celle-ci est responsable de la production de la tige du poil : la prolifération de la matrice germinale produit des cellules qui subissent un processus spécialisé de kératinisation et qui sont ajoutées à la base de la tige du poil. Celle-ci, par croissance, est donc poussée vers l'extérieur à travers le canal du follicule. Si le poil est coloré, les kératinocytes mûrissent incorporent le pigment produit par les mélanocytes du bulbe pileux. Les cellules épidermiques qui bordent le canal du follicule constituent les gaines épithéliales interne et externe.

Les poils de première génération sont fins et non pigmentés, ils constituent le Lanugo. Ces poils apparaissent pour la première fois au cours de la douzième

semaine. Ils disparaissent pour la plupart avant la naissance pour être remplacée par d'autres, plus épais, au cours de la période périnatale.

❖ *Les glandes sébacées, sudoripares et apocrines: [3]*

Plusieurs types de grandes naissent par des invaginations de l'épiderme. Trois de ces types-glandes sébacées, les sudoripares et les apocrines sont répandues sur toute la surface du corps. Les glandes mammaires, qui produisent le lait, constituent un cas particulier de glandes épidermiques.

Environ quatre semaines après que le germe de poil ait commencé à s'allonger. Dans certaines régions dépourvues de poils des glandes sébacées se développent comme des invaginations indépendantes de l'épiderme. Le bourgeon s'enfonce dans le derme et se ramifie pour constituer un petit système de conduits qui se terminent par des acini sécréteurs. Ces acini fonctionnent selon le mode holocrine.

Des glandes sébacées mûres sont présentes, au niveau de la face, à six mois. Après la naissance, les glandes sébacées deviennent relativement inactives mais, à la puberté, elles recommencent à sécréter de grande quantité de sébum. En réponse aux taux accrus de stéroïdes sexuels circulants.

Les glandes apocrines, fortement pelotonnées et non ramifiées, se développent en association avec les follicules pileux. A l'origine, elles sont présentes sur la plus grande partie du corps mais, dans les derniers mois de vie fœtale, elles ne persistent qu'en certains endroits.

Les glandes sudoripares sont présentes pour la première fois à environ vingt semaines, à la manière de bourgeons du stratum germinativum qui s'enfoncent dans le derme sous-jacent pour constituer des glandes fortement pelotonnées non ramifiées.

## **B. Histologie de la peau normale :**

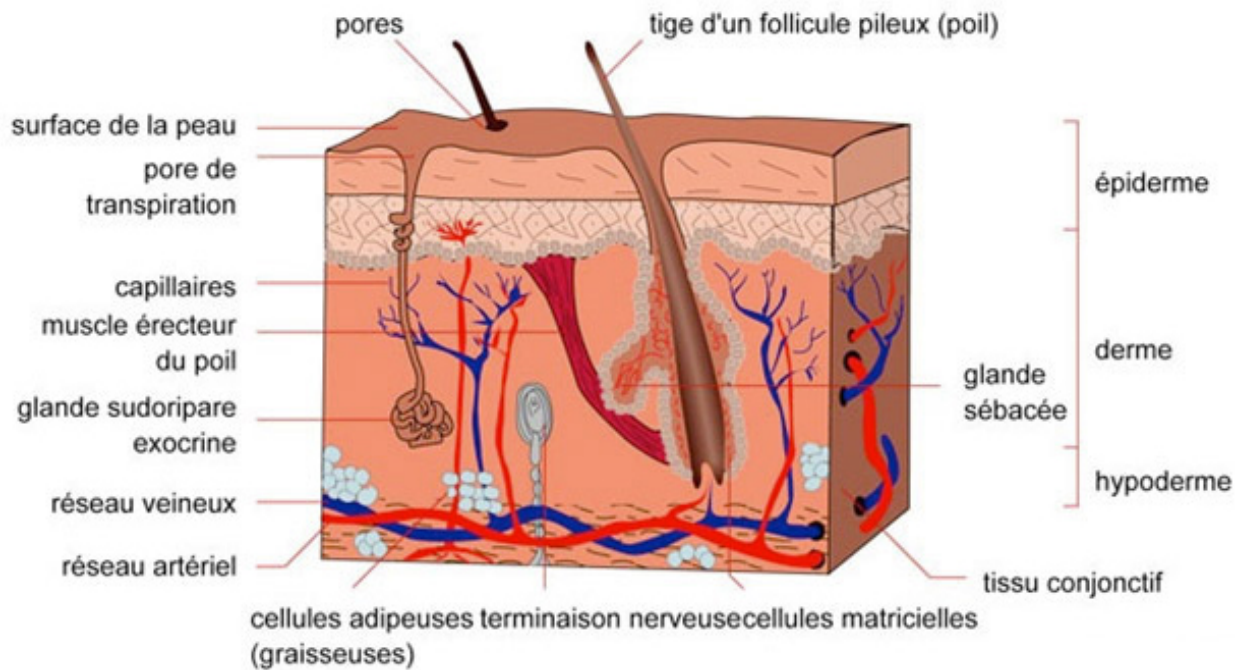
La peau est l'enveloppe du corps ; elle est en continuité avec les muqueuses recouvrant les cavités naturelles de l'organisme. C'est le plus gros organe de l'être humain.

Les phanères (poils et ongles) et de nombreuses glandes exocrines lui sont annexés.

La peau et ses annexes ont de multiples fonctions. Parmi elles, certaines sont supportées par des structures morphologiquement individualisables en microscopie optique et/ou en microscopie électronique. C'est donc en insistant sur ces structures que nous allons voir l'histologie de la peau. Ainsi, la peau joue, en outre, un rôle dans la protection du corps contre les agressions mécaniques et les radiations lumineuses, les réponses immunitaires, la thermorégulation et la réception des informations sensibles.

La structure de base de la peau, d'une part, et de ses annexes d'autre part, est identique partout, mais dans le détail, il existe d'importantes variations régionales.

Sur le plan histologique elle est composée de trois couches : l'épiderme en surface, le derme (tissu conjonctif de soutien où sont implantés les poils, les glandes sudoripares et les glandes sébacées), et l'hypoderme en profondeur (tissu adipeux). C'est l'organe le plus lourd 3 à 4 kg et le plus étendu du corps humain 1,5 à 2 m<sup>2</sup> d'une épaisseur moyenne de 1,2 mm avec 5 millions de follicules pilo-sébacés et 3 millions de glandes sudoripares exocrines et une valeur de pH entre 4,2 à 6,1 avec variations régionales. [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12] .



**Fig. 2:** Structure de la peau normale [4].

### a. L' épiderme:

L'épiderme dérive de l'ectoderme et a pour fonction principale la protection de l'organisme. La surface épidermique n'est pas plate : elle comporte des « trous » (orifices pilosébacés, pores) et des dépressions plus ou moins importantes (réseau microdépressionnaire, empreintes digitales, rides, plis). L'épaisseur de l'épiderme varie selon :

- La topographie : de 0,05 mm au niveau des paupières à 1,5 mm au niveau palmo-plantaire ;
- L'âge : elle diminue avec l'âge ;

- La race : une douzaine de couches chez les sujets de race blanche, 25 couches chez les sujets de race noire, une quinzaine de couches chez le sujet de race jaune ;
- Le sexe : l'épiderme est plus épais chez l'homme.

L'épiderme est classiquement décrit comme un « épithélium pavimenteux stratifié ». En effet, il est composé de plusieurs couches de cellules ou kératinocytes qui s'aplatissent en surface et synthétisent de la kératine. Mais cette dentition est incomplète car elle ne prend pas en compte d'autres types cellulaires agissant en symbiose : mélanocytes, cellules de Langerhans et cellules de Merkel. L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres.

#### **Kératinocytes :**

Les kéréanocytes (du grec ancien kéras : corne) constituent la majorité de la population cellulaire épidermique (80 à 90 %). Ils se différencient en permanence de la profondeur à la surface afin de produire de la kératine : protéine fibreuse, insoluble à l'eau, qui assure une très bonne protection. Cette organisation histologique «dynamique » se renouvelant sans cesse comporte quatre (peau fine) ou cinq (peau épaisse) couches différentes.

#### ✓ **Couche basale :**

C'est la plus profonde. Elle est faite d'une seule assise de cellules cubiques ou cylindriques implantées perpendiculairement sur la membrane basale. Ces cellules sont riches en organites cellulaires (d'où leur aspect basophile), et contiennent des grains de mélanine (mélanosomes). Des tonofilaments de kératine s'organisent en faisceaux dans leur cytoplasme et permettent l'ancrage

des kératinocytes au niveau de la membrane basale et entre eux par l'intermédiaire de systèmes de jonctions spécialisés : hémidesmosomes et desmosomes. Les cellules basales sont les seuls kératinocytes capables de se diviser et permettent le renouvellement constant de l'épiderme. L'activité mitotique des cellules basales est intense, majorée dans tous les processus pathologiques qui s'accompagnent d'une hyperplasie de l'épiderme (par exemple le psoriasis).

✓ **Couche du corps muqueux de Malpighi :**

Elle est composée de cinq à six couches de grands kératinocytes polygonaux qui ont tendance à s'aplatir en surface. Ces cellules (appelées « épineuses ») sont reliées entre elles par l'intermédiaire de desmosomes. Ceux-ci sont particulièrement visibles lorsque les kératinocytes sont écartés par de l'œdème (phénomène de spongiose rencontré notamment dans l'eczéma). Leur cytoplasme contient des mélanosomes et un nombre de tonofilaments plus important que celui des cellules basales. Ces cellules sont immunoréactives avec les marqueurs épithéliaux dirigés contre les cytokératines de haut poids moléculaire.

✓ **Couche granuleuse :**

Elle est composée de trois couches de cellules aplaties, caractérisées par une raréfaction des organites intracytoplasmiques et de la chromatine. Leur cytoplasme contient deux types de granulations : des grains de kératohyaline (bien visibles au microscope) et des kératinosomes qui, déversés dans l'espace extracellulaire, jouent un rôle de ciment intercellulaire assurant la cohésion et l'étanchéité des couches supérieures. Cette couche granuleuse est hyperplasique dans des pathologies comme le lichen plan.

### ✓ **Couche claire :**

Elle n'existe que dans les peaux épaisses (cellules plates et claires).

### ✓ **Couche cornée :**

Elle est composée, selon la localisation, de quatre à 20 couches de cellules aplaties totalement kératinisées, les cornéocytes. Le noyau et des organites cytoplasmiques ont disparu ; seules persistent la kératine et la membrane cytoplasmique épaisse. Seuls les cornéocytes des sujets de race noire contiennent des mélanosomes. La desquamation en surface des cornéocytes est compensée par le renouvellement permanent de l'épiderme. Dans des pathologies où la desquamation est anormalement rapide (exemple le psoriasis), le noyau des cornéocytes persiste. On parle alors de « parakératose ».

### ✚ **Mélanocytes :**

Ils reposent sur la basale épidermique et sont spécialisés dans la production et la distribution des mélanines aux kératinocytes. Les mélanines ont une fonction de photoprotection et déterminent la couleur de la peau. Les mélanocytes représentent moins de 1 % de la totalité des cellules de l'épiderme et dérivent de précurseurs (mélanoblastes) qui, entre la 8ème et la 14ème semaine de vie fœtale, migrent des crêtes neurales vers l'épiderme. La distribution des mélanocytes est hétérogène, mais leur nombre est globalement constant d'un individu à l'autre, indépendamment de la race et du sexe. Ils sont plus abondants au niveau des organes génitaux, des aréoles mammaires et du visage. Ils sont également présents dans la matrice des follicules pileux et des ongles. Les mélanocytes possèdent de longues expansions cytoplasmiques (dendrites) s'insinuant entre les kératinocytes de la couche de Malpighi. Ils

peuvent synthétiser deux grands types de mélanine : les eumélanines (brune ou noire) et les phaeomélanines (jaune, orangé, riches en soufre).

Le métabolisme des mélanocytes et des kératinocytes concernant la production, la distribution et l'élimination de la mélanine, est fonction de facteurs endogènes (génétiques et hormonaux) et exogènes (stimulation de la photoprotection induite par les ultraviolets). Les éphélides ou taches de rousseur sont liées à une accumulation de pigment dans les cellules basales de l'épiderme (activité excessive des mélanocytes en nombre normal). Avec l'âge, le nombre et l'activité des mélanocytes tend à diminuer, ce qui se remarque par le grisonnement des cheveux et des poils.

#### **Cellules de Langerhans :**

Identifiées dès 1868, les cellules de Langerhans constituent 2 à 7 % de la population cellulaire épidermique. Elles sont issues de précurseurs hématopoïétiques et vont coloniser, par voie sanguine, peau, annexes et muqueuses malpighiennes. Elles se localisent au niveau du corps muqueux de Malpighi, et plus rarement au niveau de la basale. Leur densité est de 400 à 800 cellules/mm<sup>2</sup>. Leur nombre diminue avec l'âge et l'exposition solaire. Leur fonction immunitaire repose sur leur aptitude à capter les antigènes exogènes, leur mobilité et leur faculté à modifier et à présenter ces antigènes en association avec les molécules du complexe d'histocompatibilité aux lymphocytes T ganglionnaires. Les cellules de Langerhans possèdent un noyau réniforme et de longs prolongements dendritiques qui s'étendent entre les kératinocytes en l'absence de complexe de jonction. En microscopie électronique, on observe au niveau de leur cytoplasme des organites cytoplasmiques discoïdes spécifiques appelés granules de Birbeck dont la fonction reste mal connue.

## 🚩 Cellules de Merkel :

Ce sont des cellules neuroépithéliales localisées dans la couche basale de l'épiderme. Elles seraient dérivées des cellules souches de l'épiderme fœtal. Elles sont ubiquitaires mais irrégulièrement réparties, particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, des plantes et de la pulpe des doigts. On les retrouve également autour des orifices pilosébacés, dans la matrice unguéale, et au niveau des muqueuses buccales. Ces cellules sont parfois regroupées en amas de 10 à 80 cellules formant un disque (corpuscule tactile ou de Merkel). Leurs fonctions sont encore largement méconnues. Elles jouent un rôle dans le tact en tant que mécanorécepteurs et auraient un rôle inducteur et trophique pendant la vie embryonnaire.

Les cellules de Merkel ne sont pas reconnaissables en microscopie optique standard, mais sont caractéristiques en microscopie électronique. Elles sont ovales, à grand axe parallèle à la jonction dermo-épidermique, et contiennent des filaments de cytokératine. Les cellules de Merkel projettent des expansions villositaires entre les kératinocytes adjacents auxquels elles sont attachées par des desmosomes. Certains de ces prolongements forment des épines (ou microvillosités) qui s'enfoncent dans le cytoplasme des kératinocytes de voisinage. Ces prolongements serviraient de récepteurs sensibles aux moindres déformations de l'épiderme. [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]

### **b. Derme:**

Il dérive d'un feuillet embryonnaire différent de celui de l'épiderme, le mésoderme.

C'est un tissu conjonctivoélastique aux fonctions différentes de celles de l'épiderme mais essentielles :

- fonction de soutien : il est le support de l'épiderme et donne à la peau sa « consistance » ;
- fonction métabolique (et nutritionnelle) : il renferme les vaisseaux sanguins et lymphatiques ;
- fonction de défense : il contient des cellules (mastocytes et macrophages) qui ont un rôle immunitaire ;
- fonction de réparation : rôle important dans la cicatrisation ;

L'épaisseur du derme varie en fonction de l'âge (augmentation au cours de l'enfance et de l'adolescence, puis stabilisation et diminution après 50 ans), et de la topographie : le derme du dos est plus épais que celui des membres.

✓ **Différentes parties :**

Le derme est séparé de l'épiderme par une membrane basale, bien visible sur la coloration du PAS (periodic acid Schiff) qui limite par ses ondulations des papilles dermiques. Cette structure permet d'augmenter considérablement la surface d'échanges épiderme-derme et de s'adapter aux étirements ; la présence de replis dermoépidermiques (à l'origine du réseau microdé-pressionnaire de surface) compense ainsi le peu d'élasticité de l'épiderme. Le derme est ainsi divisé en deux parties : en surface le derme papillaire (ou superficiel) et en profondeur le derme réticulaire (ou profond) qui représente les quatre cinquièmes du derme.

### ✓ **Structure histologique :**

Le derme se compose de cellules et d'une matrice extracellulaire.

#### • **Cellules :**

- Les fibroblastes, cellules fusiformes dont le rôle est la synthèse du collagène, de l'élastine, de la substance fondamentale et des glycoprotéines entrant dans la constitution de la matrice extracellulaire.

- Les cellules migratrices, impliquées dans les mécanismes de défense : leucocytes, mastocytes, macrophages...

#### • **Matrice extracellulaire :**

Elle est composée de fibres baignant dans la substance fondamentale. Les fibres sont de type collagène ou élastique. Le rôle essentiel du collagène est d'absorber les forces de tension. Il en existe 19 types, mais dans le derme, les types I (fibres de collagène) et III (fibres de réticuline) sont prédominants. Les fibres élastiques s'organisent en réseau. Elles sont composées d'une protéine l'élastine , qui possède une résistance physique exceptionnelle : elle peut s'allonger ou se rétrécir. La substance fondamentale est formée d'eau (20 à 40 % de l'eau totale du corps), de sels minéraux et de macromolécules : glycosaminoglycanes et glycoprotéines de structure. Au total, le derme papillaire est formé de fibres de réticuline et de fibres élastiques lâches et fines disposées verticalement par rapport à la surface cutanée et baignant dans une substance fondamentale abondante. Une couche de derme papillaire se prolonge en profondeur autour des annexes. Le derme 23 réticulaire est un tissu conjonctif plus dense dont les fibres sont disposées horizontalement. [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]

### **c. La jonction dermo-epidermique :**

Elle est très sinueuse et pénètre profondément dans le derme, permettant l'amarrage de l'épiderme au derme. C'est une membrane basale complexe élaborée conjointement par les kératinocytes basaux et les fibroblastes. Elle joue un rôle fondamental comme support mécanique pour l'adhésion de l'épiderme au derme et contrôle les échanges de produits métaboliques entre ces deux compartiments.

Par ailleurs, elle sert de support de migration des kératinocytes lors de la cicatrisation et elle est traversée par différents types cellulaires (cellules de Langerhans, lymphocytes) lors de processus immunologiques et inflammatoires.

La jonction dermo-épidermique présente une structure composée de quatre étages :

- La membrane basale des kératinocytes basaux et leurs hémidesmosomes;
- La lamina lucida ;
- La lamina densa ;
- La zone fibrillaire sous-basale.

Sur la membrane basale sont fixées des cellules basales de l'épiderme. La fixation est assurée surtout par les hémidesmosomes et les fibres d'encrage. Les cellules sont réunies entre elles par les desmosomes. [13]

### **d. Hypoderme :**

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.

La distribution du tissu adipeux est différente chez l'homme (prédominance dans la partie haute du corps : répartition androïde) et chez la femme (prédominance dans la partie inférieure, sous-ombilicale : répartition gynoïde). La cellulite, qui touche préférentiellement les femmes, est liée à une anomalie de la circulation capillaire et des fibres conjonctives de l'hypoderme.

L'épaisseur de l'hypoderme est faible au niveau du front, du dos des mains et des pieds, des paupières et du pavillon de l'oreille. Il est absent sous les ongles. [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]

#### **e. Vascularisation de la peau :**

La vascularisation cutanée est très abondante et liée aux nombreuses fonctions de la peau. Elle assure non seulement l'oxygénation et la nutrition des différentes structures de la peau, mais aussi le maintien de la thermorégulation, de la pression artérielle et de l'équilibre hydrique de l'organisme.

### ✓ **Circulation artérielle :**

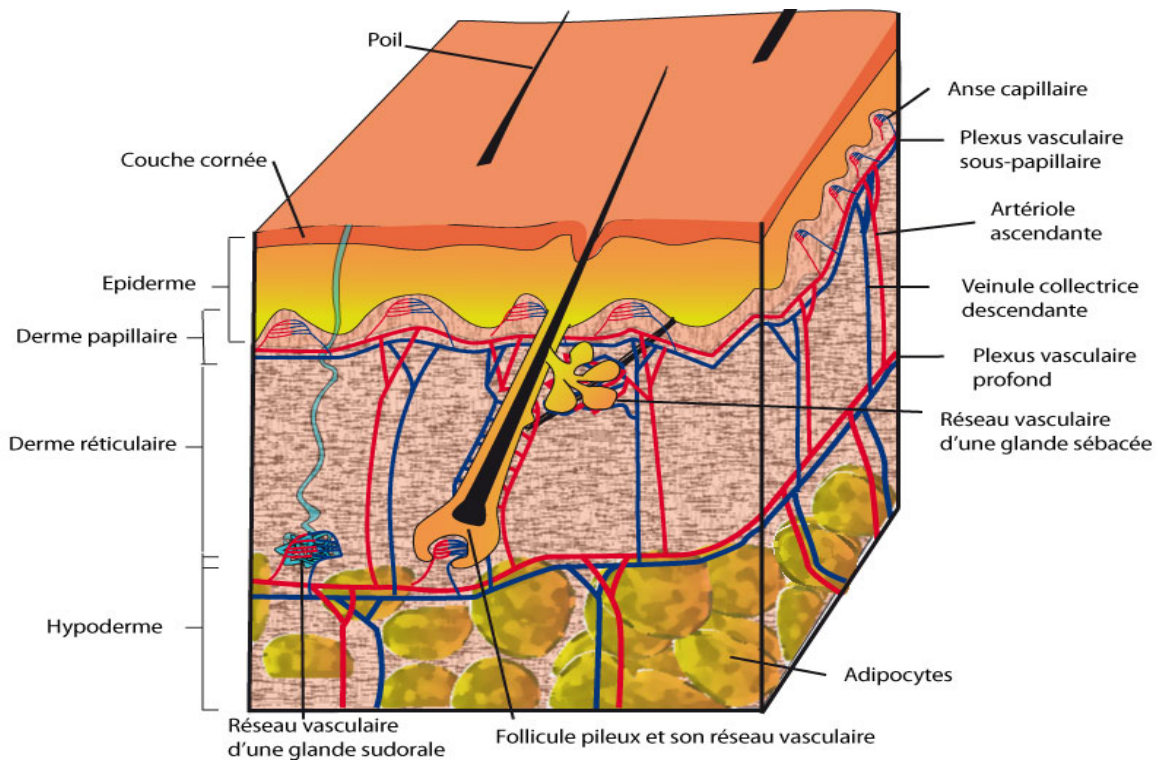
L'apport de sang artériel provient des artères sous-cutanées qui cheminent en profondeur parallèlement à la surface cutanée et envoient des collatérales dans les septa de l'hypoderme. Au niveau de la jonction dermohypodermique, ces artères s'entrelacent et forment le plexus profond. De ce plexus partent des artérioles plus fines (3 à 4 mm) qui montent dans le derme réticulaire et forment, à la jonction des dermes réticulaire et papillaire, le plexus superficiel. De ce dernier naissent les capillaires artériels qui se distribuent dans les papilles dermiques et se prolongent par les capillaires veineux en formant une anse capillaire. L'épiderme n'est pas vascularisé.

### ✓ **Circulation veineuse et lymphatique :**

La circulation veineuse est parallèle à la circulation artérielle : capillaires papillaires, plexus superficiel, plexus profond, veines sous-cutanées. Le réseau lymphatique est superposable au réseau artérioveineux.

### ✓ **Anastomoses :**

Elles permettent de court-circuiter une partie du réseau vasculaire. Au niveau de la peau existent des anastomoses précapillaires (entre artérioles précapillaires et veinules postcapillaires) et artérioveineuses au niveau du derme. Celles-ci, entourées de fibres nerveuses et musculaires lisses, forment le glomus de Masson. Quand les fibres musculaires sont relâchées, le glomus s'ouvre, permettant un retour rapide du sang. [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]



**Figure 3 : Schéma de la vascularisation cutanée.**

## **f. Innervation :**

La peau est l'organe du toucher. Il faut distinguer l'innervation sensitive et végétative.

### **✓ Innervation sensitive :**

Elle est formée d'un réseau dermique de fibres nerveuses et de récepteurs. Les récepteurs sont sensibles aux stimulations mécaniques, thermiques ou douloureuses, qui sont traduites en signal nerveux informatif. Les fibres nerveuses transmettent cette information au centre nerveux situé dans l'aire sensitive du cortex cérébral qui la transforme en perception. Les fibres nerveuses forment deux plexus : le plexus dermique profond à la jonction

dermohypodermique et le plexus superficiel à la jonction du derme papillaire et réticulaire. Les terminaisons nerveuses issues de ces plexus forment deux types de récepteurs sensoriels : libres en majorité, ou encapsulés (corpuscules spécialisés, mécano- ou thermorécepteurs). Les corpuscules les plus connus sont les corpuscules de Meissner, situés dans les papilles dermiques des zones sensibles à la friction (plantes, paumes, peau glabre, lèvres et organes génitaux), et les corpuscules de Pacini, stimulés par de fortes pressions, situés dans le derme profond, particulièrement au niveau des doigts, du pénis et du clitoris.

✓ **Innervation végétative :**

Seul le système sympathique est présent dans la peau. Ces fibres sont intriquées aux fibres sensibles. Elles innervent les muscles pilomoteurs, les glandes sudoripares et les vaisseaux sanguins. [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]

**g. Annexes cutanées :**

✓ **Glandes sudoripares :**

Il existe deux types de glandes sudoripares : les glandes eccrines et apocrines.

Les glandes eccrines sont des glandes exocrines tubulaires de 5 mm de long. Leur partie profonde pelotonnée (glomérule) est située au niveau du derme profond ou à la limite dermohypodermique. Elle est composée d'une glande sécrétrice reliée au canal excréteur par une zone dilatée (l'ampoule de Loewenthal).

La glande est revêtue de trois types de cellules : les cellules claires (riches en glycogène), les cellules sombres (riches en ribosomes), et en périphérie les cellules myoépithéliales contractiles qui assurent l'évacuation de la sueur. Le

canal excréteur traverse en ligne droite l'ensemble du derme jusqu'à l'épiderme ; il est bordé de deux rangées de cellules cubiques reposant sur une membrane basale. Sa partie terminale intra-épidermique est hélicoïdale, bordée de cellules ressemblant aux kératinocytes. Elle s'ouvre à la surface par un pore.

Pour cette raison les tumeurs eccrines bénignes intra-épidermiques sont appelées poromes.

Plus volumineuses, les glandes apocrines sont localisées dans le derme profond. Leur structure est semblable à celle des glandes eccrines. Le glomérule est composé de cellules sécrétoires renfermant des grains PAS positif et de cellules myoépithéliales. Le canal excréteur est large et débouche dans le follicule pileux. Au niveau palmoplantaire, les glandes eccrines sont très abondantes et ont un contrôle adrénérique (sympathique), alors que dans le reste du corps elles sont en majorité sous contrôle cholinergique. Les glandes apocrines sont plus petites mais plus nombreuses chez la femme que chez l'homme ; leur sécrétion est sous contrôle adrénérique. Le nombre et l'activité des glandes sudorales (eccrines et apocrines) diminuent avec l'âge.

#### ✓ **Glandes sébacées :**

Elles ont une origine ectodermique et sont localisées dans le derme moyen. Leur distribution suit celle des follicules pileux auxquels elles sont associées, sauf au niveau de régions spécialisées (aréole du sein, gland pénien, gland clitoridien, lèvres), où elles s'abouchent directement à la surface cutanée. Elles sont responsables de la production du sébum.

Les glandes sébacées sont formées d'un ou plusieurs acini sécrétoires et d'un court canal s'abouchant dans l'infundibulum pileux. L'acinus sébacé

comporte en périphérie une assise de cellules germinatives se divisant activement. Ces cellules se différencient en progressant vers le centre et accumulent des lipides cytoplasmiques sous forme de grosses vacuoles. Le noyau devient progressivement picnotique. Ces cellules vont être éliminées (sécrétion holocrine) pour former le sébum par un court canal sébacé. Ces glandes sébacées ne sont pratiquement pas innervées mais sont abondamment irriguées, ce qui favorise leur contrôle hormonal. La couche fertile est très sensible aux stimulations par les androgènes.

La taille et la densité des glandes sébacées varient en fonction de leur localisation cutanée. Plus grandes et plus nombreuses sur le front et le visage, elles sont énormes, multilobées sur les ailes du nez, le menton, et portent alors le nom de follicules sébacés. Ceux-ci sont dotés d'un large canal et d'un poil très petit, invisible. Ce sont les glandes sébacées génératrices d'acné.

#### ✓ **Follicules pileux :**

Les poils sont des structures kératinisées propres aux mammifères. Leur couleur, leur taille et leur répartition sont variables en fonction de la race, de l'âge, du sexe et de la région du corps. Seules les paumes, les plantes et les dermomuqueuses buccales et génitales en sont dépourvues. Les follicules pileux sont d'origine ectodermique et se développent à partir de la huitième semaine de la vie intra- utérine, pour former chez le nouveau-né un fin duvet appelé lanugo.

Chez l'homme, les poils ont essentiellement une fonction tactile et esthétique, et accessoirement un rôle de protection thermique.

Les poils présentent une partie visible, ou tige, en continuité avec la racine du poil enfoncée obliquement dans la peau. Cette racine est logée dans un sac

cylindrique, le follicule pileux. La partie inférieure renflée du follicule pileux constitue le bulbe. La morphologie du follicule et du bulbe détermine le type de poils produit (raide ou frisé). La base du bulbe est déprimée par une structure mésenchymateuse très vascularisée et innervée, la papille. En regard de la papille, dans le bulbe, se trouve la zone de division cellulaire active appelée matrice. Elle contient des mélanocytes responsables du transfert de pigment aux cellules du poil. Les cellules issues de la matrice sont progressivement repoussées vers le haut et se kératinisent pour former la racine puis la tige du poil. À l'extérieur de la racine, se situent deux gaines épithéliales: interne et externe.

La gaine épithéliale externe est en continuité avec l'épiderme et repose sur une lame basale épaisse. La gaine épithéliale interne accompagne la racine du poil jusqu'à la zone d'abouchement de la glande sébacée, puis desquamé dans le canal pileux (ou infundibulum) laissant libre la tige pileuse. La tige du poil possède trois couches de cellules kératinisées : la cuticule, la corticale et la moelle. La cuticule (ou épidermicule), externe, est formée de cellules aplaties, superposées à la manière des tuiles d'un toit. La corticale est constituée de cellules fusiformes scellées les unes aux autres, kératinisées et pigmentées. La kératine pileuse, organisée selon l'axe longitudinal du poil, est une kératine dure, compacte et résistante. La moelle centrale est constituée d'une à deux rangées de cellules qui dégèrent pour laisser place à de larges vacuoles remplies d'air et de pigments. Cette moelle fait défaut dans les poils duveteux et dans le lanugo.

Le muscle arrecteur du poil (muscle horripilateur) est rattaché au follicule pileux. Ce muscle lisse est innervé par le système nerveux sympathique. Sa

contraction, induite par le froid ou la peur, entraîne le redressement du poil (phénomène de la « chair de poule »).

### ✓ Ongles:

L'ongle est une annexe cutanée kératinisée (phanère), située à la partie supérieure des extrémités des doigts et des orteils. L'ongle a une origine ectodermique et se met en place entre la fin du troisième mois et du cinquième mois de la vie embryonnaire. Il se présente comme une plaque dure, translucide, rectangulaire, épousant la forme du doigt. Sa surface est lisse, brillante, avec de légères stries longitudinales qui s'accroissent avec l'âge. Sa face inférieure comporte des stries profondes, ancrées dans les sillons du lit de l'ongle sous-jacent.

L'ongle joue un rôle esthétique et sensitif du fait des nombreuses terminaisons sensibles associées. Il a un rôle mécanique de protection, de préhension et d'agression. Sur le plan morphologique, on distingue la racine (ou matrice) qui constitue la zone fertile et représente un tiers de la longueur totale de l'ongle et le limbe (ou table de l'ongle), qui lui fait suite et repose sur le lit de l'ongle. L'ongle se termine par un bord libre, distal, non adhérent aux tissus sous-jacents. La racine est insérée sous la peau. Elle est recouverte par le repli sus-unguéal qui se prolonge par une zone kératinisée à la surface du limbe, l'éponychium. La croissance de l'ongle dépend du renouvellement des cellules de la zone profonde de la racine. L'épithélium matriciel se prolonge par une zone suprabasale constituée de six à dix couches de cellules épineuses qui se kératinisent pour former le limbe. Le limbe est fait de petites cellules kératinisées jointes les unes aux autres par des jonctions de type serré. La kératine du limbe est une  $\alpha$ -kératine dure (ou onychine), riche en ponts

disulfures latéraux. Le limbe repose sur le lit de l'ongle qui assure la production de kératines molles permettant l'adhésion et le glissement. À l'extrémité distale du lit de l'ongle, on trouve l'hyponychium, bourrelet kératinisé qui constitue une barrière physique empêchant la progression des agents pathogènes vers le lit de l'ongle. Le derme situé sous l'ongle est fixé au périoste de la phalange distale. Il contient de nombreuses anastomoses artérioveineuses et terminaisons nerveuses sensibles. [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]

#### **h. Les fonctions de la peau :**

Elles sont multiples, souvent méconnues. Toute altération de la peau retentit sur une ou plusieurs fonctions. Leur connaissance est donc indispensable avant tout geste esthétique.

##### **✓ Maintien de la température corporelle :**

La sécrétion de sueur aide à réguler la température corporelle, elle augmente avec la température et provoque un rafraîchissement grâce à son évaporation en surface. Elle diminue lorsque la température s'affaiblit.

##### **✓ Barrière de protection du milieu extérieur :**

La peau est une barrière physique qui protège les tissus et les organes des agressions extérieures. C'est une barrière efficace face aux micro-organismes.

Elle évite également les pertes de fluide corporel et représente une membrane semi-perméable face au liquide extérieur. La peau protège aussi notre organisme des traumatismes mécaniques, des toxines chimiques, des UV, et des agents infectieux tels que les bactéries et les champignons. La peau est continuellement exposée aux bactéries, mais la structure des cellules de la couche cornée prévient la pénétration des bactéries. Par contre, certains

champignons peuvent infiltrer et abîmer l'intégrité de la kératine, ce qui explique que les infections fongiques sont plus fréquentes que les infections bactériennes.

Enfin, c'est une protection contre les rayons du soleil, notamment grâce à sa pigmentation.

✓ **Organe sensoriel :**

Des terminaisons nerveuses contenues dans la peau et notamment le bout des doigts permettent à l'organisme d'explorer son environnement par le toucher. La peau permet ainsi à notre organisme d'avoir une sensibilité à la pression, à la chaleur et à la douleur. La peau possède différents types de terminaisons nerveuses et de récepteurs qui réagissent en fonction de stimuli différents et renvoient des informations interprétables par le cerveau:

- des terminaisons nerveuses du système nerveux autonome amyélinique destinées aux vaisseaux et aux annexes épidermiques ,
- des terminaisons nerveuses des voies de la sensibilité myélinisée ou amyélinique ;
- des terminaisons nerveuses libres ;
- des terminaisons nerveuses du complexe de Merkel ;
- des terminaisons nerveuses des corpuscules de Meissner, de Vater-Pacini, de Krause, et de Ruffini. Ces fibres se regroupent pour former des nerfs de calibres de plus en plus gros du derme papillaire vers l'hypoderme.

Les terminaisons nerveuses libres pénètrent dans l'épiderme. Elles comprennent des mécanorécepteurs C : ce sont des récepteurs à la pression peu

sensible à l'étirement, des thermorécepteurs (chaud et froid répartis dans toute la peau), des nocicepteurs ou récepteurs à la douleur qui sont sensibles au pincement, à la piqûre, aux températures supérieures à 40° ou inférieure à 20 °.

Ils ne sont pas sensibles en général aux stimuli des mécanorécepteurs.

#### ✓ **Organe immunitaire :**

La peau est un organe immunitaire à part entière. Les cellules de Langerhans mentionnées plus haut sont des cellules présentatrices d'antigènes qui, de ce fait, sont susceptibles d'activer les lymphocytes T .

Après avoir capturé des antigènes dans l'épiderme, les cellules de Langerhans migrent à travers l'épiderme et le derme vers le système lymphatique de voisinage, où elles prennent le nom de cellules interdigitées et présentent l'antigène au lymphocyte T CD4+ qui se retrouve ainsi activé. Elles sécrètent par ailleurs plusieurs types de cytokines qui interviennent dans la modulation de l'environnement. Les kératinocytes sont aussi des cellules capables d'exprimer les antigènes HLA de classe II, et ainsi de présenter des antigènes extérieurs aux lymphocytes T et d'induire leur activation. De plus, les kératinocytes produisent de nombreuses cytokines et notamment des cytokines pro-inflammatoires qui interviennent dans la réaction inflammatoire cutanée.

#### ✓ **Organes de vascularisation :**

Véritables réservoirs, les vaisseaux sanguins du derme représentent 10 % du sang chez l'adulte. Lors d'un exercice physique, ces vaisseaux se contractent et favorisent un apport sanguin au muscle. Au maximum, cette contraction peut aboutir à un phénomène équivalent à un phénomène de Raynaud.

L'épiderme, par contre, n'est pas vascularisé, il est nourri par les réseaux capillaires du derme. Le derme et l'hypoderme sont richement vascularisés par

un réseau d'artérioles, de capillaires et de vénules. Il existe 3 niveaux de réseaux. Un niveau hypodermique, un niveau dermique et un troisième situé au niveau de la jonction derme papillaire derme réticulaire. Les lymphatiques naissent par une anse borie du sommet de papilles dermiques et suivent le trajet des réseaux veineux. Il existe des anastomoses artérioveineux au niveau du lit des ongles et des régions palmo-plantaires. Elles jouent un rôle fondamental dans la thermorégulation. Curieusement, alors que les UV stimulent l'angiogenèse, le vieillissement, y compris photo-induit, s'accompagne d'une diminution des vaisseaux.

✓ **Organes de synthèse de substances essentielles à notre organisme :**

Les kératinocytes soumis aux UV participent à la synthèse de la vitamine D.

✓ **Organes modulant « la thymique » :**

Les kératinocytes produisent des endorphines sous l'action des UV qui interviennent dans la régulation de la thymique de l'individu (syndromes dépressifs plus fréquents l'hiver).

✓ **Organe de la relation sociale et de la communication :**

La peau à travers sa couleur, sa texture et son odorat transmet des messages sociaux et sexuels. Par exemple, érythème brutal qui reflète un embarrasement.

Toute modification de ces messages sociaux a des répercussions sur l'individu et la reconnaissance de lui-même. [14, 15, 16,17]

### *III. Epidémiologie*

Les taches café-au-lait solitaires sont des taches de naissance communes. La présence de plus d'une tache café-au-lait, cependant, est moins commune.

La fréquence des lésions multiples semble plus fréquente chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens. La prévalence globale d'au moins une tache café-au-lait a été noté chez 2,5% de nouveau-nés, 18.155 nouveaux-nés d'origine ethnique Caucasienne, afro-américaine, latino-américaine et métisse [18, 19].

Dans cette même étude, une tache café-au-lait a été noté chez 0,3% de nouveau-nés ; 12% de nouveau-nés afro-américains; 3 taches café-au-lait ou plus ont été vus chez 1,8% de nouveau-nés afro-américains, mais pas chez les nouveau-nés Caucasiens.

Dans un environnement hétérogène, une population de 4641 nouveau-nés à Boston, la prévalence globale des taches café-au-lait était à 2,7% avec au moins une tache café-au-lait noté chez 0,3% de nouveau-nés de race blanche et 18,3% de nouveau-nés noirs; aucun des bébés Caucasiens avait plus d'une tache café-au-lait, bien que chez les nourrissons noirs, 4,4% avaient 2 et 1,8% avaient au moins 3 taches café-au-lait [20].

Chez les nourrissons et les enfants d'âge préscolaire, la prévalence des taches café-au-lait augmente à 25% des enfants, tel que déterminé à partir d'une étude cohorte de 365 enfants âgés d'un mois à 5 ans [21].

Alors qu'une tache café-au-lait était décrite chez 18,9% des enfants, la présence de 3 taches café-au-lait ou plus a été observée chez 1,1% des enfants, et dans l'ensemble seulement 0,7% des enfants par ailleurs normaux avaient 2 ou plus café au lait.

Chez les enfants d'âge scolaire, au moins une tache café-au-lait a été noté chez 22 à 36% des enfants [22, 24].

Dans l'ensemble, la présence de 2 taches café-au-lait a été signalée chez 4,1% d'une étude cohorte de 732 enfants Caucasiens de Nottingham (Royaume-Uni) et 3 taches café-au-lait ont été signalés chez seulement 1,2% des enfants; 5 ou plus taches café-au-lait ont été vus chez seulement 0,7% des enfants, et les 60% d'entre eux qui avaient tous au moins 6 taches café-au-lait, étaient présumés avoir la NF-1 [21].

Dans une population de 1123 enfants australiens blancs âgés de 6 à 15 ans, 26,1% avaient des taches café-au-lait, 6,9% avaient 2 taches café-au-lait et 3,3% avaient 3 taches café-au-lait ou plus [23].

Bien que les taches café au lait puissent être un signe de maladies générales, dans la plupart des cas, (quand elles sont peu nombreuses) leur présence est normale. Cependant, plus le nombre de taches café au lait augmente chez un enfant (surtout s'il a la peau blanche), plus le risque de syndromes neurocutanés s'accroît, ce qui nous pousse à en faire l'évaluation. Par ailleurs, il n'existe pas d'association prouvée entre une tache café au lait et le mélanome malin.

## *IV. Etiopathogenie*

Les Taches café au lait sont de lésions pigmentaires de la peau. Leur formation découle de mécanismes différents. Il est nécessaire de comprendre ces mécanismes pour mieux poser le diagnostic différentiel entre les taches café au lait et les autres lésions pigmentaires.

## **A. PHYSIOLOGIE DE LA MELANOGENESE :**

Les mélanocytes sont les cellules responsables de la synthèse de la mélanine. Elles dérivent des mélanoblastes. Ces mélanoblastes sont formés au niveau de la crête neurale et migrent vers la peau (l'épiderme), entre la quatrième et la huitième semaine de la vie intra-utérine. A ce niveau, les mélanoblastes se différencient en mélanocytes, capables de synthétiser la mélanine. Ces mélanocytes sont également retrouvés au niveau des follicules pileux, au niveau des muqueuses, de l'oreille interne, des leptoméninges, et de l'oeil (uvéa et choroïde).

Au niveau de l'épiderme, le mélanocyte se lie à plusieurs kératocytes voisins pour former l'unité épidermique de mélanisation.

La mélanogénèse comprend plusieurs étapes:

- Synthèse des mélanosomes dans les mélanocytes;
- Formation de la mélanine dans les mélanosomes à partir de la tyrosine;
- Transfert des mélanosomes vers les kératocytes, à travers les dendrites;
- Elimination de la mélanine avec la desquamation de la couche cornée; ou au niveau du derme par voie lymphatique.

Sur le plan chimique la synthèse de la mélanine commence par la conversion de la tyrosine en Dihydroxyphénylalanine (Dopa ) puis en Dopaquinone, grâce à une enzyme sécrétée par le mélanocyte: la tyrosinase. La dopaquinone se s'additionne à des dérivés soufrés, et donne après plusieurs réactions d'oxydation, un pigment mélanique soluble dans la soude : la phaeomélanine « de couleur rouge ou jaune ». La mélanine ou eumélanine, pigment insoluble de couleur marron ou noire, serait formée après plusieurs oxydations de la dopaquinone, mais avec peu de composés soufrés. La synthèse de la mélanine est génétiquement déterminée. Les gènes qui influencent la pigmentation, agissent soit directement sur les mélanoblastes et/ou les mélanocytes ; soit indirectement par l'intermédiaire des kératocytes. Les différences raciales de pigmentation illustrent bien ce type de contrôle. Il existe également un contrôle hormonal. La melanocytic stimulating hormone ( MSH ) hypophysaire a une action mélanotrope. Les oestrogènes auraient aussi une action pigmentogène. Les rayons UV sont capables de modifier la pigmentation constitutive de chaque individu. [25,26]

## **B. PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE LA PIGMENTATION :**

Trois sortes de pigments, sont présentes au niveau de la peau :

- les mélanines
- l'hémoglobine réduite ou oxydée,
- et le carotène.

Les lésions pigmentées sont des dysplasies circonscrites de la peau. Elles sont dues soit à la présence de cellules naeviques au niveau de la peau, soit à une

mauvaise répartition du pigment mélanique et/ou des mélanocytes. Nous n'évoquons ici que les hyperpigmentations ou hypermélanoses .

Elles sont dûes soit à une augmentation de la quantité de mélanine, soit à un trouble de la répartition d'une quantité normale du pigment mélanique. Selon leur aspect clinique, on distingue les mélanodermies (de couleur brune) et les cérulodermies (de couleur bleue ou grise).

#### **a. Les Mélanodermies:**

Elles correspondent soit à une simple augmentation du nombre des mélanocytes épidermiques (hypermélanocytoses épidermiques) soit à une augmentation de la quantité de mélanine dans l'épiderme, sans que le nombre de mélanocytes ne soit modifié (hypermélaninoses épidermiques). Le plus souvent, ces deux processus sont impliqués dans une même affection.

#### **b. Les cérulodermies :**

Elles correspondent soit à la présence anormale de mélanocytes dans le derme, le plus souvent par arrêt prématuré des mélanoblastes lors de leur migration (hypermélanocytoses dermiques); soit à une fuite dans le derme, de la mélanine épidermique ou incontinence pigmentaire (hypermélaninoses dermiques).

A côté des troubles du pigment mélanique, on note les troubles de la pigmentation liées à des anomalies de la différenciation des mélanoblastes et se manifestant également sous forme de taches hyperpigmentées.

Dans ces cas la différenciation des mélanoblastes n'aboutit pas à des mélanocytes, mais à des naevocytes. Celles-ci diffèrent des mélanoblastes par :

- l'absence de dendrites,

- leur disposition en amas ou thèques
- leur ectopie éventuelle en dehors de l'épiderme et du poils.

La charge mélanique de ces naevocytes est variable. La formation de thèques naeviques est à l'origine des naevi mélanocytaires ou naevi naevo-cellulaires. [25]

### **C. PATHOGENIE DES TACHES CAFE AU LAIT :**

Les Taches café au lait sont des macules cutanées hyperpigmentées, d'origine génétique, transmises sur le mode autosomique dominant. La TCL serait liée à l'augmentation de l'activité Dopa-oxydase des mélanocytes sans augmentation de ceux-ci. Cela entraînerait la formation de macromélanosomes dans les kératocytes avec accumulation d'amas de mélanine intraépidermiques.

Bien que les taches café-au-lait puissent être vu n'importe où sur le corps, elles sont plus fréquentes sur le torse et se produisent rarement sur le visage, ce qui suggère que l'exposition au soleil n'est pas impliqué dans la pathogenèse.

Une augmentation de la sécrétion de l'hépatocyte growth factor (HGF) et le facteur de cellule souche (SCF) par les fibroblastes dermiques a été rapporté dans les taches café-au-lait associé à la NF1, suggérant que ces facteurs de croissance peuvent être associés à la mélanisation épidermique accrue observée dans au moins quelques café au lait. [18]

## *V. Diagnostic positif*

Les taches café-au-lait sont discrètes, bien circonscrites, rondes ou ovales, uniformément pigmentées . Malgré l'analogie de la couleur café au lait, la pigmentation varie de brun clair à brun foncé. Elles ne disparaissent pas à la vitropression.

Chez les nouveau-nés, la taille varie de 0,2 à 4,0 cm de diamètre et augmente proportionnellement avec la croissance corporelle [27], tandis que chez les enfants plus âgés et adultes, le diamètre varie de 1,5 à 30 cm [28].

Chez les nouveau-nés la plupart des lésions sont visibles sur la fesse [27], alors que chez les enfants plus âgés les lésions apparaissent principalement sur le tronc [29].

L'examen en dermatoscopie des taches café au lait montre une pigmentation homogène , c'est-à-dire une augmentation de la teneur en mélanine dans les deux mélanocytes et kératinocytes basaux, sans Prolifération mélanocytaire [30].

L'examen anatomopathologique ne montrera pas d'anomalie architecturale ou cytologique, ni d'hyperplasie basale mélanocytaire mais une hyperpigmentation de la couche basale de l'épiderme, parfois accompagnée d'une hyperplasie épidermique.

Les préparations des taches café au lait à la L-Dopa incubée démontrent parfois des macroglobules de mélanine dans les mélanocytes, des kératinocytes et des mélanophages dermiques [31].

Les macroglobules de mélanine se produisent à la suite de spontanées fusions de mélanosomes primaires [32] ou de corps résiduels secondaires (lysosomaux).

Les TCL sont isolées dans la majorité des cas. Dans certains cas, elles peuvent être le seul marqueur à la naissance de maladies graves dont:

✓ **La maladie de Von Recklinghausen ou Neurofibromatose de type I :**  
[33]

C'est une maladie génétique à transmission autosomique dominant, secondaire à une dysplasie de la crête neurale et associant :

➤ Des signes cutanés qui sont :

✚ Des TCL multiples sur le tronc à la naissance et présentes dans plus de 90% des cas;

✚ Des taches achromiques (naevi anémiques ou naevi achromiques) dans 200/0 des cas;

✚ Des tumeurs cutanées superficielles et profondes (neurofibromes) survenant à l'adolescence.

➤ Des signes oculaires qui sont:

✚ Les nodules iriens ou taches de Lisch, visibles à l'oeil nu ou à la lampe à fente;

✚ parfois un neurofibrome palpébral.

➤ Des signes osseux qui sont:

✚ Une pseudarthrose congénitale du tibia;

✚ Des malformations rachidiennes (spondylolysthésis);

✚ Un élargissement des trous vertébraux.

➤ Un retard mental, survenant à l'adolescence ou à l'âge adulte.

L'évolution spontanée se fait vers des complications neurologiques (surdité, c civit ) ; vasculaires (sténose ou anévrisme de l'artère rénale avec hypertension artérielle) ou rarement, vers une dégénérescence des tumeurs.

✓ **Le syndrome de McCune-Albright :**

Le syndrome de McCune-Albright (SMA) est classiquement défini par une triade clinique comportant une dysplasie fibreuse des os (DFO), des taches cutanées « café au lait » et une puberté précoce (PP).

Dans le syndrome de McCune-Albright, c'est leur arrangement blaschko-linéaire en bandes larges à bords irréguliers qui est caractéristique, reflétant le mosaïcisme génétique qui caractérise cette affection. [103]

✓ **La Sclérose Tubéreuse de Bourneville [33]:**

C'est une maladie génétique à transmission autosomique dominant dont l'incidence est de 1 pour 100.000 naissances.

Elle associe :

➤ Des signes cutanés qui sont:

- ✚ Des taches achromiques lancéolées, en forme de feuille de sorbier, présentes à la naissance dans 80 % des cas;
- ✚ Des Taches café au Lait;
- ✚ Des angiofibromes ou adénomes sébacés du visage, bilatérales et symétriques, apparaissant vers l'âge de 5 à 7 ans;
- ✚ Des angiofibromes p riungu aux (ou Tumeurs de Koenen), uniques ou multiples et pathognomoniques de la maladie;
- ✚ Des molluscum pendulum.

➤ Des signes neuropsychiques qui sont:

- ✚ Un retard intellectuel évident dès la première enfance et touchant plus de 70 % des patients;
- ✚ Une épilepsie débutant précocement vers l'âge de 3 à 8 mois;
- ✚ Des tumeurs cérébrales, sous la forme de nodules fibreux pouvant entraîner une hémiparésie ou une hypertension intracrânienne ( HIC ).
- ✚ Enfin on peut noter un phacome rétinien: tache blanche juxta papillaire.

L'évolution de cette maladie se fait vers une complication viscérale ou son aggravation. Le pronostic est très grave. Dans la forme complète, on note 75% de décès avant l'âge de 25 ans [34].

Les autres syndromes rares ayant comme symptômes communs les Taches café au lait : *Le Syndrome de Watson et Le syndrome de Legius, le syndrome de noonan, la maladie de fanconi, l'ataxie telangiectasie* .

## *VI. Diagnostic différentiel*

La première étape de la conduite à tenir consiste à s'assurer du diagnostic de TCL et d'éliminer les diagnostics différentiels. En effet, si dans la majorité des cas le diagnostic clinique est facile, certaines lésions pigmentées peuvent prêter à confusion.

Les diagnostics à évoquer sont les suivant :

## **A. Les Naevus congénitaux:**

### **a) Définition et Généralités :**

Les nævus, encore appelés nævus pigmentaires ou nævus mélanocytaires, sont des tumeurs pigmentées bénignes fréquentes de la peau qui peuvent être présentes à la naissance. Les nævus ont parfois une coloration brun clair à la naissance et peuvent se confondre avec les taches café au lait. Il peut être utile de pratiquer une biopsie car la prise en charge thérapeutique est différente.

Le nævus congénital est en général distinguable du nævus acquis essentiellement grâce à (mais ces critères ne sont pas absolus) sa taille plus grande, sa plus grande cellularité, la localisation et la disposition des cellules naeviques.

Il s'agit de macules ou papules hyperpigmentées symétriques, à bords réguliers, de couleur et de surface homogènes, ovales ou arrondies. Dans ces formes typiques, les critères ABCDE (asymétrie, bords irréguliers, couleur inhomogène, diamètre = 6 mm et extension en surface) sont donc tous négatifs.

Les plus irréguliers en forme et en couleur sont dits « cliniquement atypiques ». La coloration est orange-rosé chez les sujets roux et, à l'inverse, très foncée, marron-noir chez les sujets de phototype plus foncé. On les retrouve

sur l'ensemble du tégument ainsi que sur les organes génitaux (10 à 15 %) [124], mais les localisations sur le cuir chevelu, les paumes, les plantes et les muqueuses sont plus inhabituelles [125].

Les localisations conjonctivales et palmo-plantaires sont plus fréquemment rencontrées chez les patients à peau noire.

Le nombre et l'aspect général des nævus sont variables selon les individus, mais une personne donnée est souvent porteuse de nævi d'aspect similaire.

Leur prévalence varie largement selon les différentes études, de 0,5 % à 31,7% [123], dont la majorité sont inférieurs à 3-4 cm. L'incidence du nævus congénital géant est quant à elle estimée entre 1/20000 et 1/500000 naissances vivantes [123]. Il existe une prédominance féminine dans la plupart des études, avec un sex-ratio de 3/2 [123].

Leur survenue est très majoritairement sporadique, bien qu'il existe aussi de rares formes familiales.

Le diagnostic étant clinique, on a recours aux explorations paracliniques devant la suspicion de complications :

➤ **Dermatoscopie :**

La dermatoscopie est une technique assez simple et d'un coût faible qui consiste à examiner la peau en épiluminescence avec une loupe agrandie dix fois environ des lésions. Les critères basés sur l'architecture et le type de réseau pigmentaire, sur la présence de signes d'inflammation ou de régression, et sur la présence d'agrégats de pigment ont conduit à une nouvelle sémiologie. Il est actuellement démontré que la précision du diagnostic clinique peut être

augmentée par l'utilisation de la dermatoscopie, pour atteindre 90% dans la mesure où elle est employée par un ancien clinicien averti.

➤ **La biopsie :**

S'il existe le moindre doute que la lésion puisse être un mélanome, une biopsie-exérèse chirurgicale doit être pratiquée, avec une marge de peau saine de 1 à 2 mm.

Devant les lésions de grande taille dont l'exérèse complète serait très difficile ou mutilante, une biopsie peut être pratiquée, à condition que la lésion soit peu suspecte, et qu'elle intéresse la zone la plus infiltrée.

➤ **L'IRM :**

Un examen par morphologie cérébral par IRM, effectué en cas d'anomalie neurologique, ou systématiquement après 1 an devant l'existence d'une atteinte cutanée importante, permet de faire le diagnostic de mélanose neuro-cutanée. Une ponction lombaire, retrouvant des cellules mélanocytaires au sein du liquide céphalo-rachidien, peut confirmer les conclusions de l'IRM. L'exérèse chirurgicale est en effet indiquée avant 2 ans pour certains nævus congénitaux de grande taille.

**Le «Kissing» Naevus :**

Le «kissing» nævus est une forme rare de nævus pigmenté congénital, touchant en miroir les paupières supérieures et inférieure [122]. Cet aspect en miroir serait dû à la séparation des deux paupières après la formation du nævus lors de la période embryonnaire [122]. A ce jour, un seul cas de dégénérescence maligne de «kissing» nævus a été décrit mais le risque théorique reste celui de tout nævus pigmenté congénital [3]. Comme dans toutes les atteintes faciales,

ce type de nævus est responsable d'une gêne esthétique, mais peut aussi être responsable de complications fonctionnelles telles qu'un ectropion, un ptosis, un epiphora ou une amblyopie [122].

Nous présentons un cas de «kissing» lésion, initialement diagnostiqué «kissing» nævus, et s'est avéré être une tache café' au lait.

### **Observation :**

Une enfant de trois mois nous avait été adressée pour une lésion congénitale pigmentée orbito-fronto-temporale. La paupière supérieure fixe et mobile, ainsi que l'aligne ciliaire de la paupière inférieure étaient atteintes (fig. 4A). La lésion était de couleur très homogène, brun clair. L'examen dermatoscopique montrait une pigmentation homogène, sans aspect globulaire, ne permettant pas d'affirmer le diagnostic de nævus. Deux biopsies avaient été réalisées. L'examen anatomopathologique ne montrait pas d'hyperplasie melanocytaire ni de prolifération nævique dermique ou jonctionnelle. En immuno-histochimie, aucune cellule n'exprimait Melan-A. Un traitement par laser Yag Q switched 532 nm avait été proposé. En post-interventionnel immédiat, un éclaircissement de la lésion avait été noté avec une repigmentation précoce à deux mois (fig 4. B).



**Figure 4:** A. Photographie de 3 / 4 gauche d'un enfant de 3mois présentant une lésion pigmentée fronto temporale gauche, atteignant la paupière supérieure et inférieure. La paupière supérieure était atteinte sur toute sa hauteur ; la paupière inférieure atteinte sur 1mm depuis la ligne ciliaire.

B. Photographie frontale à 45 jours post-traitement par laser, montrant une repigmentation précoce de la zone traitée.

### **Discussion :**

Le «kissing» nævus est une lésion pigmentée palpébrale touchant les deux paupières en miroir. Cette localisation en miroir sur les paupières n'est décrite que pour les nævus congénitaux pigmentés.

Cependant les TCL peuvent avoir cette même topographie. Concernant le traitement des kissing nævus, on proposera soit une abstention thérapeutique soit une chirurgie d'exérèse totale ou partielle [132]. En effet, l'indication chirurgicale de cette lésion est principalement esthétique, le risque de dégénérescence étant très faible [133].

Le risque de dégénérescence dépend de la taille du nævus : il est équivalent à celui des nævus communs acquis pour les nævus congénitaux de petite taille ; de 0,8 % pour ceux de taille moyenne et de 2,8 % pour les nævus congénitaux géants (allant jusqu'à 3,1 % pour ceux supérieurs à 40 cm) [133].

La tache café au lait est une lésion pigmentée superficielle ne dépassant pas la couche basale et sans risque de dégénérescence. Les pigments atteignant uniquement la couche épidermique, un traitement par laser peut être envisagé. Le diagnostic de tache café au lait doit être envisagé devant une lésion claire.

Un aspect clair d'une lésion congénitale pigmentée n'est pas synonyme de TCL puisque les nævus peuvent foncer et s'épaissir ultérieurement, mais doit faire évoquer son diagnostic [133]. De plus, devant toute lésion pigmentée, un examen dermatoscopique doit être réalisé [134]. Il montrera pour le nævus congénital des motifs globuleux caractéristiques [134] alors que pour les TCL, il montrera une pigmentation homogène. Cependant, la dichotomie n'est pas si simple car pour certains nævus très plans, l'aspect en dermatoscopie peut être le même que celui des TCL [134].

Le diagnostic clinique différentiel entre un nævus et une TCL n'est pas toujours aisé. En cas de doute, une biopsie avec un examen anatomopathologique est indiquée. En cas de TCL, l'examen anatomopathologique ne montrera pas d'anomalie architecturale ou cytologique, ni d'hyperplasie basale mélanocytaire mais une hyperpigmentation de la couche basale de l'épiderme, parfois accompagnée d'une hyperplasie épidermique [134]. Le traitement de référence du « kissing » nævus est chirurgical (ou abstentionniste) et de nombreuses techniques ont été décrites dans le traitement de cette lésion en fonction de sa localisation et de son extension régionale [135].

Concernant les TCL, l'abstention thérapeutique est souvent recommandée dans la littérature [136]. Dans les localisations faciales avec un enjeu esthétique, les traitements dits superficiels, type laser peuvent avoir une indication [136]. Seuls les lasers déclenchés Q switched Yag 532 nm et alexandrite 755 nm ont montré leur efficacité sur ce type de lésions [137] mais avec des résultats inconstants et des repigmentations précoces.

Il est important de retenir que quelle que soit sa localisation, une lésion congénitale pigmentaire doit faire évoquer un nævus et une TCL, et que le traitement chirurgical ne peut être envisagé que devant un nævus avéré. De ces descriptions, il est important de retenir que quelle que soit sa localisation, une lésion congénitale pigmentaire doit faire évoquer un nævus et une TCL, et que le traitement chirurgical ne peut être envisagé que devant un nævus avéré.

## **b) Complications :**

### **➤ Le mélanome :**

Les nævus sont théoriquement des précurseurs possibles de mélanome puisque issus des mêmes cellules mélanocytaires.

Le risque de transformation des nævi banals communs est cependant négligeable et n'explique pas la majorité des mélanomes.

Dans le cas du nævus congénital, ce risque augmente avec la taille de celui-ci, et il semble que la dégénérescence d'un nævus est d'autant plus précoce que la surface du nævus est grande [126]. Il a été noté aussi que les lésions siégeant sur le tronc se transforment plus fréquemment que celles des extrémités [128].

Le risque de transformation des nævus congénitaux de petite taille semble très faible et comparable à celui des nævus acquis (vraisemblablement inférieure à 1 nævus pour 100.000). [127].



**Figure 5 : Mélanome sur un nævus congénital de taille moyenne**

➤ **Folliculite sous ou intra-nævique :**

Elle est volontiers favorisée par un traumatisme ou la kystisation d'un appareil pilo-sébacé : le nævus est transitoirement inflammatoire et sensible.

➤ **Eczématisation : phénomène de Meyerson :**

Elle se manifeste par une réaction inflammatoire asymétrique et eczématiforme sur et autour d'un nævus généralement acquis, avec possibilité de prurit et de desquamation superficielle.

➤ **Naevus traumatisés :**

Les microtraumatismes répétés n'induisent pas la transformation des nævus. Autrement dit, les nævus des zones de friction ou de frottement ou les nævi du

visage soumis au rasage tous les matins n'ont pas un plus haut risque de transformation maligne que les autres grains de beauté .

L'exérèse de lésions régulièrement excoriées peut tout au plus se discuter à titre de confort. En revanche, une lésion pigmentée, qui saigne spontanément sans raison, est très suspecte d'être un mélanome et doit être enlevée .

➤ **Halo nævus ou phénomène de Sutton :**

Il est caractérisé par le développement d'un halo achromique circulaire autour d'un ou de plusieurs nævi pigmentés. Ce phénomène aboutit à la disparition progressive mais totale du nævus concerné. À la prolifération mélanocytaire (qui est de type composé ou mixte) s'associe un infiltrat inflammatoire riche en lymphocytes et en mélanocytes.

➤ **Hémorragie et thrombose intra-naevique :**

Ce phénomène se traduit par un durcissement et un gonflement soudain du nævus. Il peut se produire en cas de torsion d'un nævus pédiculé.

➤ **Mélanose neuro-méningée :**

Elle associe un nævus géant ou multiple à une mélanose neuro-méningée qui peut être responsable d'une comitialité, d'un déficit intellectuel, d'une porencéphalie, d'une hydrocéphalie avec hyperpression intracrânienne.

L'atteinte neurologique se manifeste généralement au cours des 2 premières années de la vie, mais il peut rester totalement asymptomatique [129].

C'est un syndrome sporadique sans risque de récurrence. Le risque de mélanose neuro-méningée est plus élevé pour les nævus géants de la tête et du cou, pour les NMC géants du dos (>40cm) et lorsque le NMC géant est associé à

plus de 20 NMC satellites [130,131]. L'indication d'IRM encéphalique ou médullaire doit être discutée de façon pluridisciplinaire (chirurgien, neuropédiatre, dermatologue).

Le risque cumulatif à 5 ans de développer une MNC est de 2,5% et justifie un examen neurologique attentif au cours des premières années de vie.

## **B. Mastocytose :**

### **a) définition et généralités:**

L'accumulation anormale de mastocytes dans un ou plusieurs organes caractérise les mastocytoses.

Elles constituent un groupe hétérogène d'atteintes dont l'organe cible sans doute le plus souvent concerné est la peau. On distingue les mastocytoses cutanées pures des mastocytoses systémiques (MS) quand plus d'un organe extra cutané est atteint par une infiltration significative mastocytaire (moelle osseuse, tube digestif, os, foie et rate, ganglions).

Elles sont rares et qualifiées de maladies orphelines, la mastocytose de l'enfant se distingue de celle de l'adulte à la fois du point de vue conceptuel et pronostique : elle se présente comme une réponse hyperplasique de caractère transitoire et de pronostic favorable, à la différence de la mastocytose acquise de l'adulte, de type prolifératif avec pronostic moins favorable lié à un risque très élevé d'atteinte systémique.

Les manifestations cliniques des mastocytoses sont variées liées en partie aux médiateurs mastocytaires libérés par les mastocytes sur un mode paroxystique, et en partie à l'infiltrat cellulaire spécifique anormal pour les manifestations permanentes. Les symptômes liés à la libération spontanée ou provoquée des médiateurs mastocytaires sont locaux ou généraux.

La mastocytose de l'enfant se singularise aussi par la rareté de certaines formes souvent observées chez l'adulte, comme la mastocytose télangiectasique, la mastocytose systémique et la leucémie à mastocytes.

Malgré une relative bénignité chez l'enfant, la maladie soulève assez souvent des questions de pronostic centrées sur les risques de dégranulation, voire d'anaphylaxie véritable en cas d'allergie associée, aux confins nosologiques de l'allergie et de la pseudo-allergie.

La physiopathologie des mastocytoses est mieux connue depuis la découverte du récepteur tyrosine kinase c-kit du SCF (facteur de croissance mastocytaire) et de ses mutations autoactivatrices dont la plus fréquente est la D816V [138], localisée au site catalytique du récepteur.

La prise en charge se base essentiellement sur une prévention bien menée des symptômes réactionnels et le traitement symptomatique.

#### **b) Mastocytose maculeuse éruptive ou urticaire pigmentaire :**

La mastocytose maculeuse éruptive est la forme cutanée la plus fréquente de l'enfant, survient surtout après 6 mois de vie [139], c'est la forme la plus fréquemment rapportée dans les séries pédiatriques 65% des cas [140] .

Il s'agit d'une éruption maculopapuleuse pigmentée (rouge-violacé à brun) qui est constituée d'éléments monomorphes parfois confluent en plaques,

présentant selon les malades une grande variabilité de la taille de chaque élément (1 mm à plus de 1 cm de diamètre), de leur nombre (moins de 10 à plusieurs centaines). Chez l'enfant, les lésions sont volontiers de grande taille, en quantité variable, ovalaires, allongées selon les plis cutanés, légèrement saillantes, de consistance élastique.

La friction des lésions induit une turgescence, un érythème et un prurit locaux, ce signe clinique correspond au signe de Darier qui est quasiment pathognomonique des mastocytoses. Il a également été décrit dans des cas isolés d'histiocytoses ou de lymphome malin non hodgkinien [141].

Le prurit constitue le signe fonctionnel prédominant et il peut s'amender lors d'une évolution prolongée bien que l'analyse histologique ne démontre pas de diminution de nombre de mastocytes dans les lésions.

La pigmentation est le fait d'une accumulation de mélanine dans les couches basales de l'épiderme. La formation de bulles, notamment chez les enfants avant l'âge de 2ans, est fréquente.

L'atteinte est souvent symétrique, se limite principalement au tronc alors que l'extrémité céphalique, les paumes et les plantes sont généralement épargnées, l'atteinte des muqueuses est possible.

Des manifestations ecchymotiques et anétodermique ont également été rapportées [142].

L'aspect clinique peut faire évoquer le diagnostic différentiel de taches café au lait chez l'enfant. La régression lente est habituelle.



**Figure 6 : Urticaire pigmentaire de la cuisse**

## **C. Un mosaïcisme pigmentaire :**

### **a) Définition et Généralités :**

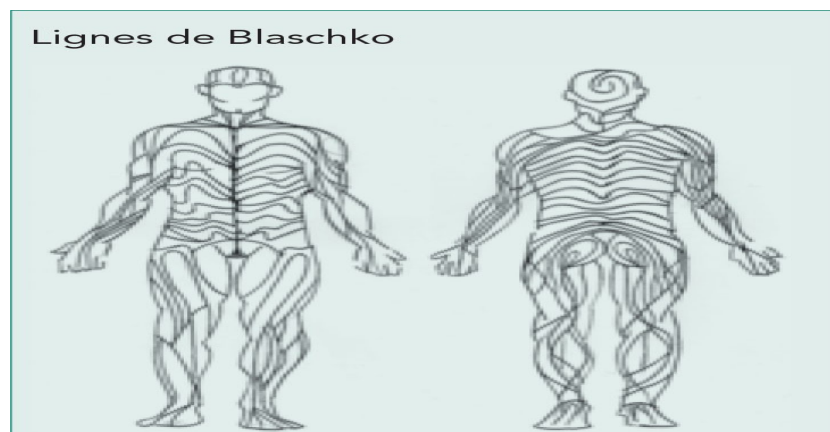
Dans le cas de mosaïcisme pigmentaire (hyperpigmentation nævoïde), les lésions sont disposées de façon linéaire selon les lignes de Blaschko.

Ces lésions sont le plus souvent isolées mais peuvent parfois s'intégrer dans des géno-dermatoses complexes. Dans les formes étendues, il peut être difficile de différencier hyperpigmentation nævoïde et hypopigmentation .

A partir de l'observation d'une centaine de malades atteints de dermatoses linéaires, Alfred Blaschko, dermatologue allemand, dessina en 1901 un patron unique composé de lignes portant depuis son nom (figure 7). Ces lignes, discrètement incurvées sur les membres, dessinent un « S » sur la face antérieure du thorax et sur le dos un « V » qui évoque un jet d'eau [144]. Les lignes de Blaschko ne suivent aucun trajet nerveux, vasculaire ou lymphatique. Leur tracé est défini par le trajet migratoire des cellules progénitrices cutanées proliférant

en direction antérolatérale à partir de la crête neurale. Cette prolifération et cette migration interfèrent avec la croissance longitudinale et la flexion croissante de l'embryon, expliquant par exemple l'aspect « en jet d'eau » au niveau du dos. Ces lignes sont invisibles chez les sujets sains et ne deviennent apparentes que si une dermatose liée à une anomalie d'un clone primitif ayant migré dessine leur emplacement.

Aujourd'hui, il est largement reconnu que les dermatoses suivant les lignes de Blaschko traduisent un mosaïcisme génétique. Le mosaïcisme est défini par la présence de deux lignées cellulaires ou plus, distinctes génétiquement et issues du même zygote, qui résultent d'une mutation postzygotique (après la fécondation). Ce mosaïcisme est parfois présent dans les cellules germinales de l'individu. En cas d'absence de mosaïcisme dans les cellules germinales, il n'existe pas de risque de transmission à la descendance.



**Figure 7: Lignes de Blaschko.**

## **b) TROUBLES PIGMENTAIRES SEGMENTAIRES DE METZKER :**

C'est une forme du mosaïsme pigmentaire. Le terme de troubles pigmentaires segmentaires a été introduit en 1983 par Metzker pour définir des macules hyper ou hypopigmentées particulières par leur distribution suivant un « dermatome », leur nette délimitation par rapport à la ligne médiane (parfois avec un débord de quelques centimètres), généralement ventrale, et leurs bords latéraux moins bien délimités, s'estompant en périphérie .

Ces lésions touchent avec prédilection le tronc, plus rarement les extrémités, le visage et le cou [145]. Le risque d'association à une anomalie extracutanée (rars cas de communication septale interauriculaire ou d'anomalies ophtalmologiques) est considérée comme faible, voire nul. Il s'agit de troubles pigmentaires le plus souvent sporadiques (6 % de cas familiaux). Ils correspondent probablement à un mosaïcisme pigmentaire suivant les lignes de Blaschko avec une disposition segmentaire en damier.

Le diagnostic différentiel se pose avec plusieurs autres anomalies pigmentaires:

- ✓ Les taches café-au-lait larges ou géantes sont de forme généralement plus ronde ou ovale, à bords latéraux bien limités et sans démarcation nette sur la ligne médiane ;
- ✓ Au cours du syndrome de McCune-Albright (cf. ci-dessous), il existe fréquemment une pigmentation linéaire blaschkoïde associée et la pigmentation est habituellement plus marquée ;

- ✓ Le nævus spilus large ou géant est parfois de diagnostic délicat au début, car la lésion initiale est une large tache café-au-lait avec démarcation sur la ligne médiane et le contingent nævique (caractère moucheté) peut apparaître tardivement chez le jeune enfant ;
- ✓ L'hyperpigmentation nævoïde et convolutive (spiralée) est de distinction plus aisée en raison du caractère linéaire et non segmentaire des lésions, mais cette distinction clinique n'est pas consensuelle ;
- ✓ La neurofibromatose segmentaire est marquée par une large tache café-au lait segmentaire, mais la présence de petites taches café-au-lait, de lentigines, voire de neurofibromes est généralement caractéristique.

#### **D. Les lentigos :**

Ce sont de petites taches hyperpigmentées congénitales ou acquises, dûes à une simple augmentation des mélanocytes au niveau de l'épiderme. Leur fréquence est estimée à 0,5 % [146].

Les lentigos sont des taches lenticulaires, de 1 à 3 mm de diamètre, à limites nettes et à surface lisse. Ils sont souvent noirs, mais peuvent être brun-clair. Ils apparaissent à l'enfance, mais peuvent être présents à la naissance. Leur nombre est variable. Ils ne disparaissent pas à la vitropression et ne sont pas influencés par l'exposition au soleil. Ils sont de siège ubiquitaire.

Elles peuvent se répartir sur tout le tégument, paumes et plantes comprises, ainsi que sur les muqueuses et les conjonctives. Histologiquement, elles correspondent à une accumulation de mélanine dans la couche basale associée à

une hypermélanocytose épidermique sans groupement en thèques et à un allongement des crêtes épidermiques.

La présence occasionnelle de macromélanosomes et une hypermélanose dermique papillaire sont parfois notées.

Le diagnostic différentiel des lentiginoses se pose avec les taches café-au-lait de petite taille, comme au cours de la neurofibromatose de type 1, où elles se localisent avec prédilection au niveau des plis axillaires et inguinaux.

## **E. Ephelides :**

Les **éphélides**, ou **taches de rousseur**, sont de petites macules pigmentées, photodistribuées, apparaissant dans l'enfance sous l'effet de l'exposition au soleil, plutôt chez les sujets de phototype clair, en particulier les roux.

Elles sont planes. Leur taille varie de 1 à 5 mm. Elles peuvent cependant former par coalescence des taches plus grandes. Elles sont de couleur brun clair ou ocre, mais cette pigmentation s'accroît avec le soleil, et au contraire s'éclaircit après l'exposition. Elles se localisent symétriquement et de façon profuse sur les zones exposées à la lumière (visage, dos des mains, décolleté, partie haute du dos) et respectent les muqueuses.

Absentes à la naissance, elles apparaissent le plus souvent au cours des trois premières années de la vie et augmentent en nombre avec l'âge, puis ont tendance à disparaître. C'est généralement entre 5 et 15 ans qu'elles sont le plus évidentes .

Bien que leur apparition soit liée à l'ensoleillement, elles ont une origine génétique et se transmettent sur un mode autosomique dominant.

Histologiquement, on observe au niveau des éphélides une surcharge en pigment mélanique des mélanocytes de la couche basale, mais sans augmentation du nombre de mélanocytes ni présence de cellules næviques (mélanocytes de forme modifiée, se regroupant en thèques). Il n'y a pas de signes d'atypies cellulaires, les crêtes épidermiques ne sont pas allongées. Les mélanocytes sont simplement plus volumineux et hyperfonctionnels.

Les taches de rousseur ne constituent pas en elles-mêmes une anomalie ni une menace pour la santé et ne dégénèrent jamais en mélanome, mais leur présence est le signe d'un type de peau particulièrement sensible aux radiations solaires, et donc aux cancers cutanés.

Les éphélides peuvent se confondre avec les taches café au lait.



**Figure 8 : Taches de rousseur (ou éphélides) sur le visage d'un enfant.**

## **F. Hyperpigmentation postinflammatoire :**

La pustulose mélanique est considérée comme une forme clinique d'érythème toxique, plus fréquente chez les nouveau-nés à peau noire. Cliniquement, il s'agit d'une éruption pustuleuse localisée surtout au tronc et aux fesses évoluant en quelques jours vers une pigmentation maculeuse persistant quelques semaines. Le début est très précoce, souvent dès la naissance.

Elle traduit un excès de mélanine cutanée épidermique et/ou dermique faisant suite à une réaction inflammatoire de la peau [147]. Sa couleur varie en fonction de la localisation des dépôts mélaniques : brune en cas de dépôts épidermiques et gris-bleu en cas de dépôts dermiques. Elle est circonscrite ou diffuse selon l'éruption inflammatoire causale. Cette dernière est généralement délétère au niveau de la couche basale de l'épiderme, comme au cours du lupus érythémateux, du lichen et de certaines toxidermies . Elle tend à être d'autant plus marquée qu'elle touche le sujet à peau dite foncée, que la dermatose est chronique ou qu'il existe une exposition solaire. La difficulté de reconnaissance vient du caractère parfois transitoire et discret de la dermatose inflammatoire, qui est méconnue par le patient. L'examen anatomopathologique de l'hyperpigmentation est peu contributif et atteste une augmentation de pigmentation de l'assise basale et une incontinence pigmentaire avec nombreux mélanophages du derme, mais par définition sans infiltrat inflammatoire lichénoïde ou altération de la jonction dermoépidermique ni infiltrat mastocytaire. La résolution spontanée s'observe généralement en quelques mois à quelques années.

## *VII. Etiologies*

Les taches café-au-lait sont très fréquentes dans la population générale. Elles ne doivent faire rechercher une affection génétique que si elles sont multiples. C'est la situation la plus fréquente. Il n'y a pas d'antécédents familiaux, les TCL sont au nombre de deux ou trois : 10 à 25 % des enfants sont porteurs d'une à trois taches café au lait dans la population générale [121]. On peut rassurer les parents et proposer une simple surveillance.

Le diagnostic de NF-1 doit être évoqué si le nombre de TCL est supérieur à 3.

On peut en fonction du contexte proposer un suivi clinique et/ou une IRM cérébrale (recherche d'hypersignaux de la substance blanche) et/ou un diagnostic moléculaire.

Il faut également évoquer un certain nombre de syndromes très rares dont le plus fréquent est le syndrome de McCune Albright ; dans ce cas les TCL sont de grande taille et ont un contour irrégulier. Cette affection est due à un mosaïcisme pour des mutations du gène de la sous-unité alpha de la protéine Gs. Il faut évoquer ce diagnostic chez un jeune enfant présentant des taches café au lait de grande taille, des anomalies pubertaires et une dysplasie fibreuse des os.

Par ailleurs, il n'existe pas d'association prouvée entre une tache café au lait et le mélanome malin.

## **A. Neurofibromatose de type I :**

### **a. Définition et généralités :**

La neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est l'une des affections génétiques, à transmission autosomique dominante, les plus fréquentes.

C'est une anomalie congénitale du développement embryonnaire du tissu neuro-ectodermique, à l'origine de malformations tumorales particulièrement cutanées et neurologiques [35].

Elle peut survenir à tout âge, peut atteindre n'importe quel organe. C'est pourquoi les signes initiaux de la maladie peuvent varier d'un individu à l'autre [43,44].

Le gène de la NF1 a été isolé en 1990 sur le chromosome 17. Il code pour une protéine, la neurofibrine, qui a un rôle oncosuppresseur. L'inactivation de ce gène expliquerait l'apparition de nombreux types de tumeurs au cours de la maladie [39, 40, 41]. Un diagnostic prénatal est possible. C'est l'un des gènes dont le taux de mutation spontanée est un des plus importants chez l'homme : environ la moitié des personnes atteintes par cette maladie est le résultat d'une mutation de novo [37].

Elle représente 95% de l'ensemble des neurofibromatoses ; sa prévalence est estimée à une naissance sur 3500, sa répartition mondiale est homogène sans prédilection ethnique et sa pénétrance est quasi-complète à l'âge de 8 ans [36].

Les patients atteints de la NF1 sont estimés de 2 à 3 millions d'individus qui sont atteints à travers le monde.

En France, le nombre de patients atteints de la NF1 est estimé à 20000 alors qu'en Amérique, le chiffre est plus élevé et avoisine 100000 [42].

La NF1 fait l'objet d'une très grande variabilité phénotypique qui a rendu nécessaire la définition de critères permettant de poser précisément le diagnostic basé, dans la très grande majorité des cas sur la présence simultanée de taches café au lait, de neurofibromes, et de nodules de lisch.

Par ailleurs, environ 30% des patients développent des complications multi systémiques dont la survenue est impossible à prévoir chez un individu donné et qui sont susceptibles de mettre en jeu leur pronostic vital [38].

Le traitement de la NF1 est essentiellement symptomatique. Cependant, les avancées significatives de la recherche permettent raisonnablement d'ouvrir des perspectives thérapeutiques à moyen et long termes [36].

### **b. Classification des neurofibromatoses :**

Les neurofibromatoses (NF) sont des maladies génétiques, Elles font partie des phacomatoses ayant comme origine des lésions dysplasiques de la crête neurale [45]. N'ayant en commun le plus souvent que certains signes cutanés (taches pigmentées et tumeurs) [46, 47, 48]. Toutes ces affections ont longtemps été désignées sous le nom de maladie de Von Recklinghausen.

De très nombreuses classifications des neurofibromatoses ont été proposées par le passé. Actuellement la classification la plus admise par la majorité des auteurs reste celle de Riccardi qui a distingué sept types de neurofibromatoses plus une catégorie annexe des neurofibromatoses « mal spécifiées » ou NF-NOS (tableau 1) [49,50].

Catégories	Nom	Génétique	Principales manifestations	Prévalence
<b>NF1</b>	Maladie de Von Recklingh-ausen	AD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalie portée sur le chromosome 17</li> <li>• Taches café-au-lait, multiples neurofibromes, nodules de lisch, tumeurs du SNC, retard mental,épilepsie, macrocéphalies, anomalies osseuses</li> </ul>	1 /4000
<b>NF2</b>	Neurofibromatose acoustique	AD	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Anomalie portée sur le chromosome 22</li> <li>•Neurinome acoustique bilatéral</li> <li>•Gliome du nerf optique chez l'enfant, Et de multiples méningiomes</li> </ul>	1/210000
<b>NF3</b>	Neurofibromatose mixte	AD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forme mixte entre NF1 et NF2</li> </ul>	6 cas
<b>NF4</b>	Formes inclassables par Ailleurs	AD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients présentent uniquement des neurofibromes plexiformes isolés sans aucun autre signe</li> </ul>	5 cas
<b>NF5</b>	Neurofibromatose segmentaire	AD	Elles sont caractérisées le plus souvent par la présence de neurofibromes, TCL, lentigines ou de nodules de Lisch, limités à un segment corporel, voire sur un hémicorps, ou plus rarement sur plusieurs segments bilatéraux	150 cas
<b>NF6</b>	Tâches café au lait isolées	inconnu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taches café-au-lait uniquement</li> </ul>	3 familles
<b>NF7</b>	Neurofibromatose à début tardif	inconnu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• absence de neurofibrome avant</li> </ul>	3 Cas

**Tableau 1** : classification des neurofibromatoses selon RICCARDI et GORLIN [40,42,43].

### **c. Critères Diagnostics :**

#### **Critères diagnostiques de la NF1 d'après la conférence de consensus du National Institute of Health, 1988 .**

*Le diagnostic de NF1 est fait chez un patient si au moins 2 critères ou plus sont trouvés parmi les critères suivants:*

- *Au moins 6 taches café au lait de plus de 15 mm chez le patient pubère (5 mm si impubère)*
- *Au moins 2 neurofibromes de n'importe quel type ou au moins 1 neurofibrome plexiforme.*
- *Lentigines axillaires ou inguinales*
- *Gliome optique*
- *Au moins 2 nodules de Lisch (hamartomes iriens)*
- *Une lésion osseuse caractéristique (dysplasie sphénoïde, amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose)*
- *Un parent du premier degré atteint de NF1 selon les critères ci-dessus. [39]*

### **d. Manifestations cliniques :**

La NF1 est une maladie congénitale dont les premières manifestations sont observées pendant l'enfance et augmentent avec l'âge. Ainsi, elle est apparente à l'âge de 8 ans chez la grande majorité des individus atteints [40, 52, 53].

Les taches café au lait sont parmi les premières manifestations de la NF1. Elles peuvent être présentes en nombre suffisant dès la naissance ou apparaître au cours des deux premières années de la vie [40,51, 52,53].

Les neurofibromes cutanés sont rares dans la petite enfance. Ils apparaissent généralement pendant la préadolescence et sont exceptionnellement absents à l'âge adulte.

Les neurofibromes nodulaires apparaissent rarement avant la seconde enfance. Quant aux nodules de Lisch, ils apparaissent avec l'âge, ils sont

retrouvés chez seulement 10% des sujets avant six ans, et sont présents dans plus de 90% des cas après 16 ans [52].

La dysplasie des os longs existe à la naissance et apparaît sous forme d'une déformation de l'os au cours de la croissance.

Les aspects cliniques de cette affection peuvent être classés en deux catégories:

❖ *Les signes cardinaux :*

Présents chez une très grande majorité de patients atteints, ils forment la base du diagnostic.

○ Signes cutanées :

L'atteinte cutanée constitue souvent le point de départ de la démarche diagnostique de la maladie. D'autre part, elle joue un grand rôle dans le retentissement psychosocial de la maladie pour le patient. Elle comprend des troubles de pigmentation et des lésions non spécifiques [51, 52, 53].

**Les taches café au lait :**

Les TCL sont les premières manifestations de la NF1 (figure 9). Elles sont souvent congénitales, et apparaissent rarement après l'âge de 2 ans. Leur répartition est aléatoire [54], leur aspect est évocateur. Ce sont des tâches arrondies ou ovalaires, bien limitées à contour net le plus souvent, mais parfois irrégulières, de taille variable, de 0,5 à 50 cm, de couleur marron clair ou parfois foncées, indolentes. L'examen en lumière de Wood est rarement nécessaire pour leur reconnaissance. Les tâches typiques ont de 10 à 30mm de diamètre, distribuées sur tout le corps et prédominent sur les zones couvertes (ceinture,

aisselles, tronc, cou). Les extrémités et le visage sont moins souvent atteints et l'atteinte des paumes étant exceptionnelle [55, 51, 53 ].

Les TCL constituent un des meilleurs signes diagnostiques de la maladie, presque toujours présentes avant l'âge de cinq ans. À l'adolescence, elles sont présentes dans plus de 99 % des cas. Au cours de la vie adulte elles deviennent souvent plus pâles, peu visibles et certaines disparaissent. Leur taille et leur nombre sont importants à considérer pour le diagnostic de la NF1 [55].



**Figure 9 : les taches café au lait**

Cependant, ces macules ne sont pas spécifiques de la NF1 ; elles sont retrouvées assez fréquemment au nombre d'une à trois lors de l'examen clinique d'enfants de la population générale [56]. Leur taille et leur nombre sont donc des paramètres importants à considérer : les TCL de taille supérieure à 0,5 cm dans l'enfance, et d'au moins 1,5 cm après la puberté ont une valeur diagnostique très importante, à condition d'être en nombre supérieur ou égal à six.

Leur présence doit également faire rechercher un certain nombre de maladies rares (syndrome des TCL, syndrome de Mc Cune Albright, syndrome de Watson...) [55, 57, 58]. Toutefois, en raison du caractère exceptionnel de ces diagnostics différentiels, un enfant porteur de plus de six TCL doit être suivi comme un patient atteint d'une NF1 jusqu'à preuve du contraire.

L'image histologique des TCL est caractérisée par une augmentation de la pigmentation mélanique au niveau de l'épiderme. Le nombre de mélanocytes est augmenté mais leur fonctionnement serait normal [52]. Certains d'entre eux présentent des granules pigmentaires géants.

Les taches café au lait sont présentes chez tous nos patients en nombre suffisant (plus de six TCL) soit 100 % des cas, ce qui est conforme aux données des différentes études qui retrouvent des taches café au lait dans 99 à 100 % des cas de neurofibromatose de type 1 [55]. Ces lésions existent dès la naissance ou dès les premières années avec un âge moyen d'apparition de 1,45 ans, ce qui rejoint les données de la littérature qui retrouvent un âge moyen d'apparition de moins de 5 ans [55]. Il faut en déduire donc que les taches café au lait constituent un critère diagnostique primordial et précoce, rendant important qu'un examen dermatologique complet soit fait.

Cependant ce critère clinique n'a pas seule déranger les parent de patients qui n'ont consulté qu'à la constatation des complications notamment neurocognitifs, et orthopédique.

### **Les lentigines ou tâches lenticulaires ou éphélides :**

Ce sont des petites macules hyperpigmentées de 1 à 3 millimètres de diamètre, de même teinte que les taches café au lait [55]. Les lentigines sont

présentes en région axillaire et d'autres zones qui ne sont pas normalement exposées au soleil, et qui ne sont jamais pigmentées dans la population générale comme les plis inguinaux, l'ombilic, les plis interfessiers, le sillon sous mammaire ou les plis de l'obésité [49]. Elles sont particulièrement évocatrices en zones axillaires et inguinales. Elles peuvent être diffuses sur tout le corps, surtout quand elles apparaissent tard dans l'enfance [59,60]. Environ 40% des patients présentant une NF1 ont des lentigines axillaires [51, 53, 61].

Il existe deux types de lentigines: les lentigines diffuses qui se situent au niveau du tronc et des extrémités proximales et les lentigines plus ou moins limitées aux régions des plis et qui se développent plus tardivement, souvent après la puberté [40, 51, 61, 59, 62]. Rarement présentes avant l'âge de deux ans, leur prévalence est d'environ 80% à l'âge de six ans. Elles constituent un signe capital dans l'enfance qui permet souvent de poser le diagnostic chez un jeune enfant porteur de nombreuses TCL [55] (figure 10).



**Figure 10 : Tâche café au lait et éphélides [63].**

Sur le plan histologique elles correspondent à une augmentation localisée du nombre des mélanocytes. Ces lésions sont retrouvées chez deux patients (50%) de notre série ce qui rejoint les données de la littérature [55].

Leur localisation préférentielle est axillaire (95 % des cas) est rapportée dans la littérature [49,53]. Nos deux patients avaient une localisation axillaire.

Les lentigines représentent un critère diagnostique important et très utile ayant permis de poser le diagnostic de NF1 devant des taches café au lait.

### **Les neurofibromes :**

Les neurofibromes sont des tumeurs bénignes qui se développent dans et le long des gaines nerveuses [64]. Leur présence constitue un signe cardinal diagnostique de la NF1 [53]. La croissance des neurofibromes peut survenir tout au long de la vie. L'expérience clinique suggère néanmoins que cette croissance se produit essentiellement au cours de deux périodes [65]:

- La prime enfance ; la croissance étant alors progressive durant plusieurs années,
- Au moment des modifications hormonales, notamment durant la puberté et chez les femmes en grossesse, conduisant alors parfois à l'envahissement ou à la compression des organes voisins.

Sur le plan histologique, le neurofibrome correspond à une tumeur hétérogène formée par une prolifération de l'ensemble des éléments constitutifs du nerf périphérique normal : les cellules de Schwann, les neurones, les cellules périneurales, les fibroblastes et les mastocytes [66] .

Ils apparaissent rarement pendant la petite enfance, sauf les neurofibromes plexiformes qui sont souvent congénitaux, toujours visibles avant cinq ans [55].

En fonction de l'endroit où ils se développent sur le trajet des nerfs périphériques, On distingue trois types de neurofibromes cutanée, sous-cutanée ou plexiforme [67].

- **Les neurofibromes cutanés :**

Appelés fibromes molluscum ou naevus molluscum, Ils sont classiques dans la NF1 [54, 49, 40, 51 ,53]. Ce sont de petites tumeurs dermoépidermiques molles, mobiles avec la peau, de couleur chair, rosée ou violacée.

Elles varient en taille de 0,1 à quelques centimètres, et en nombre de quelques uns à plusieurs milliers. Ces neurofibromes sont sessiles ou pédiculés, et certains n'apparaissent que sous forme de macules planes ou de plaques déprimés [96].

Leur consistance est particulière, élastique et dépressible [55] (figure 11).



**Figure 11 : Neurofibromes cutanés multiples [68]**

En l'absence de traitement, ils peuvent atteindre une taille importante, en surface et en relief donnant un aspect en « besace » ou en « battant de cloche » [70].

Le tronc est leur siège principal, mais peuvent exister au niveau de toutes les parties du corps (face, membres incluant mains et pieds, et cuir chevelu). N'apparaissent qu'à la puberté et sont présents chez 95% des patients atteints de NF1 à l'âge adulte [49, 69]. Ils sont souvent asymptomatiques parfois prurigineux et ne dégénérent jamais [53, 71]. Lorsqu'ils sont peu nombreux ou atypiques, un examen histopathologique peut aider au diagnostic [70].

- **Les neurofibromes sous cutanés ou périphériques nodulaires :**

Ces neurofibromes sont beaucoup moins fréquents et se développent à partir de troncs nerveux plus importants que les neurofibromes cutanés [72]. Ils sont peu visibles, essentiellement palpables, bombant sous la peau, sphériques ou ovoïdes, isolés ou en « chapelets ». Leur consistance est ferme et leur compression peut provoquer des paresthésies sur le trajet nerveux à distance. Au maximum, Ils peuvent induire une neuropathie sensitivo-motrice [73] (figure 12). Ils sont présents à l'âge adulte chez environ 20 % des malades et apparaissent rarement avant la seconde enfance et sans risque de dégénérescence [55].



**Figure 12:** (A+B) Neurofibromes sous cutanés multiples [49, 55].

- **Les neurofibromes plexiformes :**

Ils sont de deux types :

- Les neurofibromes plexiformes diffus :

Etaient autrefois nommés dans leur forme importante « névrome plexiforme » ou « tumeur royale ». Ce sont des tuméfactions cutanées et sous-cutanées de taille très variable (de quelques centimètres à plusieurs dizaines voire étendues à tout un segment corporel), de consistance molle et irrégulière. La peau en regard souvent épaissie, peut être le siège d'une hypertrichose et d'une hyperpigmentation marron souvent proche de celle d'une TCL, mais parfois rosée angiomateuse. Ils prédominent dans le territoire du nerf trijumeau (palpébral et orbitaire) (figure 14) mais peuvent aussi se développer dans le médiastin, l'abdomen et le pelvis. Ils sont souvent congénitaux, toujours visibles avant cinq ans et tendent à se développer à partir de l'adolescence.

Une transformation maligne de ces tumeurs est possible. Ils sont retrouvés chez 20 à 25 % des malades. La gêne esthétique peut être majeure principalement sur le visage, de même que la gêne fonctionnelle ; gêne à l'usage d'un membre, qui peut être hypertrophié dans son ensemble ou segmentairement [49, 74] (figure 13).

➤ Les neurofibromes plexiformes nodulaires :

Ont l'aspect de multiples neurofibromes sous-cutanés, regroupés en grappe ou en cordons disposés le long d'un tronc nerveux. Ils sont fermes, sensibles ou douloureux comme les simples neurofibromes sous-cutanés isolés dont ils constituent les formes majeures. Développés en réseau souscutané à partir des racines nerveuses, ces neurofibromes plexiformes nodulaires peuvent être superficiels ou profonds, responsables de compressions (pharyngée, nerveuse, médullaire, vasculaire et viscérale), ainsi que d'anomalies de croissance et/ou d'ostéolyses osseuses (asymétrie et déformation des membres, cyphoscoliose sévère) avec un risque de dégénérescence non négligeable [55, 74].



**Figure 13** : neurofibrome plexiforme du membre inferieur



**Figure 14** : neurofibrome plexiforme du nerf trijumeau

○ Manifestations osseuses spécifiques:

Si les manifestations orthopédiques de la NF1 sont fréquentes (petite taille, macrocéphalie, anomalies thoraciques...), les seules à avoir une spécificité diagnostique de la NF1 sont les dysplasies osseuses.

**Dysplasies vertébrales :**

C'est un signe très évocateur de NF1.

Les dysplasies vertébrales les plus caractéristiques sont :

- l'accentuation de la concavité postérieure (ou antérieure) de certains corps vertébraux réalisant un aspect festonné ou en « *scalloping* » (Figure15),
- l'amincissement des pédicules,
- l'élargissement des trous de conjugaison [76] (Figure15).



**Figure 15:** Garçon, 3 ans : Profil du rachis lombaire : élargissement du canal rachidien, agrandissement des trous de conjugaison, festonnement du mur postérieur des corps vertébraux [59].

### **Dysplasies des os longs :**

Souvent révélée par des fractures avec pseudarthroses secondaires [78,79], la dysplasie des os longs est une lésion congénitale qui se détecte à l'apparition d'une déformation de l'os au cours de la croissance. Elle touche 2% des patients, atteint préférentiellement le tibia et se manifeste par une courbure de jambe, apparaissant précocement à la naissance, ou plus tardivement à la marche [77] (Figure16).



**Figure 16 :** Radio standard de face et de profil : courbure congénitale du tibia [55].

### **Dysplasies des ailes sphénoïdes :**

La dysplasie des ailes sphénoïdes est une découverte rare (moins de 1% des cas) non spécifique, mais très suggestive de la NF1 [77, 85]. Il s'agit d'une lésion congénitale, généralement unilatérale et non évolutive, et souvent accompagnée d'un neurofibrome plexiforme orbitopalpébral.

Sur le plan clinique, elle peut se manifester par une exophtalmie pulsatile, un ptosis plus ou moins important, une baisse de l'acuité visuelle voire une cécité [86].

Aucun patients de notre série ne présente ces trois anomalies dysplasiques, dans la littérature la dysplasie vertébrale est décrite dans 2 à 4,4% des cas, la dysplasie des os longs n'est décrite que dans 3 à 4% des cas, et la dysplasie des ailes sphénoïdes seulement dans 1%.

- Signes ophtalmologiques :

Ils sont très fréquents au cours de la NF1. Certains auteurs estiment qu'il existe, de façon quasi constante, des stigmates oculaires de la maladie [54, 49, 80]. Ils jouent donc un grand rôle dans l'étape diagnostique de la maladie. Un certain nombre de cas de NF1 est d'ailleurs découvert à l'occasion d'un examen ophtalmologique.

**Les nodules de Lisch :**

Cliniquement muets, les nodules de Lisch représentent la manifestation oculaire la plus fréquente au cours de la neurofibromatose de type I. Ce sont de petits hamartomes iriens sans aucun retentissement sur la fonction visuelle et dont la taille et le nombre augmentent avec l'âge (28% des enfants de moins de 6 ans et plus de 90% des sujets de plus de 16 ans) [81, 82].

Toutefois, Il n'y a pas de corrélation entre le nombre de nodules et la gravité de la maladie.

Leur présence est quasi-pathognomonique de la NF1 [83] et leur dépistage nécessite un examen minutieux à la lampe à fente fait par un ophtalmologiste averti.

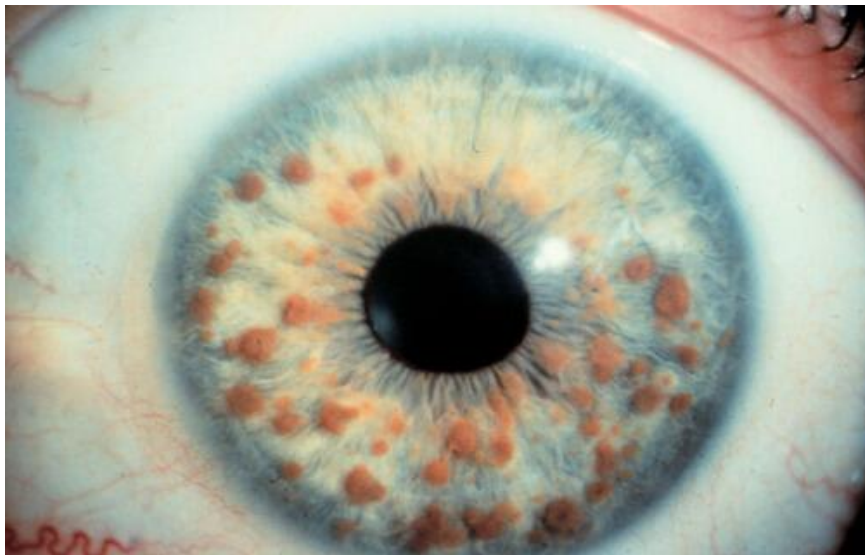
Ils ont l'aspect de petits nodules jaune-brun, parfois très pâles, en saillie sur la face antérieure de l'iris [84] (Figure 17).

En microscopie optique, les nodules de Lisch sont intra-stromaux à limites mal définies. Ils sont constitués de cellules fusiformes, généralement plus larges que les mélanocytes de l'iris normal, et dont le cytoplasme de quelques-unes contient de la mélanine [87,88].

Chaque nodule comprend deux zones différentes : une plaque superficielle de cellules accumulées de façon compacte et un stroma sous-jacent où s'accumulent des cellules identiques mais nettement moins organisées.

La microscopie électronique confirme la nature mélanocytaire de ces hamartomes [89,90].

Les nodules de Lisch constituent un argument important pour étayer le diagnostic de la maladie. Cependant, il ne faut pas les confondre avec d'autres nodules iriens, notamment les mamelons iriens qui peuvent accompagner la mélanose ou les nævi oculaires [91].



**Figure 17 : Nodules de Lisch visibles à l'oeil nu [40]**

### **Le gliome des voies optiques :**

Le gliome des voies optiques (GVO) est la tumeur intracrânienne la plus fréquente au cours de la NF1. Il touche principalement le nerf et/ou le chiasma optique mais peut s'étendre également le long des voies optiques rétrochiasmatiques (Figure 16). L'atteinte des deux nerfs optiques est reconnue comme un signe spécifique de la NF1 [92].

Histologiquement, il s'agit d'astrocytomes pilocytiques dont l'incidence oscille entre 5 et 15% des malades atteints de NF1 [93,94]. Ils surviennent principalement dans l'enfance durant les six premières années de vie et évoluent généralement de manière bénigne. Toutefois les évolutions rapides mettant en jeu le pronostic visuel et vital sont possibles et imprévisibles.

La symptomatologie clinique, présente dans 50% des cas, consiste en une baisse de l'acuité visuelle uni ou bilatérale, avec parfois une exophtalmie [92].

Par ailleurs, les gliomes localisés sur le chiasma optique (deux tiers des cas) peuvent se révéler par des manifestations endocriniennes, notamment des signes de puberté précoce [95].

Le dépistage et le suivi de ces tumeurs reposent sur un examen clinique ophtalmologique puisque les formes asymptomatiques peuvent, dans certains cas, rester muettes ou régresser. Cependant, cette attitude est controversée avant l'âge de six ans, en raison de la difficulté de l'examen ophtalmologique clinique.

L'imagerie par résonance magnétique est alors recommandée pour dépister les GVO avant qu'ils ne deviennent cliniquement évidents ; quoiqu'elle n'en modifie pas le pronostic ou la prise en charge [96].



**Figure 18** : Image tomodensitométrique d'un gliome des voies optiques [66].

❖ Complications :

La NF1 se caractérise par la survenue de complications diverses et variées selon l'âge du patient. Elles seront à rechercher de façon systématique à l'examen clinique. L'espérance de vie des patients atteints de NF1 est inférieure de 10 à 15 ans à celle de la population générale, notamment expliquée par une surmortalité précoce liée au cancer.

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses (TMGN) constituent la principale complication de la NF1 par sa gravité et sa fréquence (3 à 4 % des cas) ; elles sont de très mauvais pronostic et se développent sur un phénotype à risque aux dépens de NF sous-cutanés ou plexiformes. En pratique, tout patient ayant au moins 2 NF sous-cutanés et/ou 1 NF plexiforme est à haut risque de développer une TMGN et doit faire l'objet d'une surveillance rapprochée [171,

172]. Toute augmentation rapide de taille d'un NF, l'apparition ou la modification de douleurs, la survenue de signes neurologiques déficitaires sont des signes prédictifs de transformation qui doivent conduire à une biopsie chirurgicale profonde sans délai [173].

#### **Autres complications :[174]**

Elles sont résumées dans le tableau 2, essentiellement représentées par des manifestations cardiovasculaires comprenant l'hypertension artérielle, les dysplasies vasculaires pouvant au sein des neurofibromes être fréquemment responsables d'hématomes spontanés ou post-traumatiques pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital. Les complications endocriniennes sont fréquemment observées notamment à type dysthyroïdie, phéochromocytome...

Parmi les complications rhumatologiques, les dysplasies osseuses et notamment des ailes du sphénoïde sont observées souvent en association avec un neurofibrome plexiforme de l'orbite. Les dysplasies vertébrales avec aspect en feston ou scalloping sont responsables de scoliose ou cyphoscoliose majeures pouvant justifier d'une prise en charge chirurgicale.

<b>Tableau 2 :Principales Complications de la NF1</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Peau</b>	
Neurofibromes plexiformes	30 à 40 %
Xanthogranulome juvénile	1 à 2 %
<b>Œil</b>	
Gliome optique	15 %
Gliomes symptomatiques	2 à 4 %
<b>Squelette</b>	
Pseudarthrose	1 %
Scoliose nécessitant chirurgie	2 à 4 %
<b>Système nerveux</b>	
Difficultés d'apprentissage	30 à 70 %
<b>Épilepsie</b>	< 5 %
Hydrocéphalie	1,5 à 3 %
Compression médullaire	< 1 %
<b>Cancers</b>	
Neurofibrosarcome	3 à 4 %
Leucémie	< 0,1 %
Tumeur carcinoïde	0,5 à 1,5 %
<b>HTA</b>	5%
Phéochromocytome	< 1 %
Sténose de l'artère rénale	1 %

### **e. Traitement :**

En raison de l'éventail de symptômes et de complications qui peuvent surgir dans NF1, les patients doivent être surveillés par une équipe de spécialistes. Il n'y a actuellement aucun traitement pour NF1. Le traitement chirurgical vise à soulager les symptômes qui apparaissent lorsque les tumeurs de NF1 compriment les tissus voisins et peuvent endommager ces tissus ou organes. Une chimiothérapie (drogues anticancéreuses) peut également être offerte lorsque les tumeurs de NF1 sont malignes. Ceci se produit chez moins de 10% des personnes atteintes par une NF1 [102].

## **f. Suivre et Pronostic :**

La fréquence des complications justifiant le suivi est résumé dans le tableau 2. En dehors du conseil génétique et du traitement des manifestations cutanées qui constitue la demande prioritaire des malades adultes, un suivi est nécessaire pour la détection précoce des complications de la NF1 dont beaucoup surviennent dans l'enfance.

La gravité de la NF1 est variable d'un sujet à l'autre et au sein d'une même famille. La NF1 est une maladie dont la gravité augmente généralement avec l'âge ; nous ne disposons d'aucun signe prédictif de l'évolution. Même devant des formes de NF1 qui paraissent bénignes, un suivi doit être proposé. Ce suivi doit être essentiellement clinique ; les examens effectués à titre systématique sont peu rentables pour le malade [100, 101].

L'examen clinique peut facilement identifier des complications telles une scoliose, une pseudarthrose, une hypertension artérielle liée à une sténose de l'artère rénale ou à un phéochromocytome ou encore des difficultés d'apprentissage scolaire dont le dépistage doit être le plus précoce possible.

Les examens complémentaires ne sont à effectuer que sur des arguments cliniques. La seule exception controversée est peut-être l'IRM des voies optiques, pour la détection d'un gliome des voies optiques potentiellement agressif, en particulier chez les jeunes enfants car l'examen ophtalmologique peut être difficile. L'attitude suivante est proposée par les neuro et oncopédiatres du Réseau NF France.

Chez l'enfant lorsqu'une coopération insuffisante rend l'examen ophtalmologique difficile, soit en raison de l'âge (moins de 6 ans), soit en raison

de troubles cognitifs, l'IRM cérébrale sera systématique. Si aucune anomalie n'est détectée à l'imagerie, une nouvelle IRM cérébrale sera prescrite au bout de 2 ans si l'examen ophtalmologique annuel systématique reste encore incomplet. Dès que l'âge de l'enfant le permet, une simple surveillance ophtalmologique annuelle incluant une mesure de l'acuité visuelle et un champ visuel est conseillée. Si des anomalies sont détectées une IRM est alors réalisée. S'il existe une anomalie évocatrice de gliome des voies optiques à l'imagerie, seuls les gliomes des voies optiques à évolution agressive justifieront une action thérapeutique. Afin d'évaluer le potentiel agressif de la tumeur, la surveillance suivante est alors proposée : un examen ophtalmologique et une IRM tous les 3 mois pendant 6 mois puis tous les 6 mois pendant 1 an puis tous les ans jusqu'à l'âge de la puberté. Ce protocole de surveillance permettra d'améliorer les connaissances sur l'évolution des gliomes et de valider la prise en charge des jeunes enfants atteints de NF1. Compte tenu de la diversité des atteintes et des problèmes rencontrés au cours de la NF1, le suivi multidisciplinaire au sein de centres spécialisés, en relation étroite avec le médecin généraliste et/ou le pédiatre est souhaitable. [97, 98, 99, 100, 101]

## **B. Le Syndrome de McCune-Albright :**

### **a. Définition et Généralités :**

Le syndrome de McCune-Albright (SMA) est une pathologie sporadique rare; sa prévalence est estimée entre 1/100 000 et 1/1 000 000 [104, 105, 106]. Il est classiquement défini par la triade clinique: dysplasie osseuse fibreuse, taches cutanées café au lait, et endocrinopathie dont la plus fréquente est la puberté précoce [104, 105, 106]. Outre cette dernière; Le SMA peut être associé à

d'autres endocrinopathies telles qu'une: hyperthyroïdie, acromégalie, syndrome de Cushing [107].

Le SMA est en rapport avec une mutation de la sous-unité  $\alpha$  de la protéine Gs, couplant les récepteurs à 7 domaines transmembranaires et l'adénylate cyclase et conduisant à une activation constitutive de l'adénylate cyclase et à la production excessive d'AMPc [108].

### **b. Manifestations cliniques :**

Le syndrome de McCune-Albright comporte des lésions disséminées d'ostéite fibrokystique, des taches cutanées et des manifestations endocriniennes, dont la plus classique est la puberté précoce [112].

❖ *Les manifestations endocriniennes:*

Elles ne se limitent pas à la puberté précoce.

#### **▪ Atteinte gonadique:**

#### **✚ Chez les filles :**

Dans l'enfance:

La puberté précoce est le mode d'entrée le plus fréquent dans la maladie (35 à 50% des cas); chez les garçons, la puberté précoce est beaucoup plus rare (15% des cas) [111, 113].

La puberté précoce se caractérise par l'extrême précocité de sa survenue et la gravité immédiate du tableau clinique inaugural: le SMA se révèle volontiers par l'apparition de règles isolées dès les premiers mois, les premières années de la vie. Ultérieurement le tableau clinique se complètera: développement de la glande mammaire, de la pilosité pubienne.

Sur le plan biologique:

Chez la fille, une hypersécrétion d'estradiol fluctuante, rythmée par les poussées kystiques, est observée. Les concentrations peuvent atteindre des valeurs de 100 pg/ml avant la puberté, la progestérone est toujours basse du fait de l'anovulation. Les gonadotrophines sont basses, ne répondent pas à l'administration de GnRH, confirmant l'origine autonome, ovarienne ou testiculaire de la puberté précoce.

L'échographie pelvienne montre des ovaires augmentées de taille, de volume post-pubère, souvent gros et asymétriques et présentant des macrokystes de diamètre supérieur à 10 mm, pouvant poser le problème de diagnostic différentiel avec tumeurs ovariennes (Tumeur juvénile de la granulosa).

Leur évolution est volontier cyclique soulevant des problèmes thérapeutiques difficiles [114, 115]. L'utérus est lui-aussi de taille pubère, en fonction de l'hyperestrogénie [116].

L'avance d'âge osseux est quasiment constante. En l'absence de traitement, le pronostic de taille finale est très compromis. Le pronostic de taille définitive de ces patientes est entamé non seulement par la puberté précoce mais surtout par la sévérité et la localisation de l'atteinte dysplasique osseuse [116].

Au moment de la puberté :

Généralement, le rétrocontrôle par les stéroïdes gonadiques sécrétés de façon autonome par l'ovaire ou le testicule est insuffisant pour inhiber l'installation d'une activité hypothalamique et donc d'une puberté centrale qui se met en place vers 11 ans chez les filles et 13-14 ans chez les garçons [111, 117].

A l'âge adulte :

Il persiste une hyperestrogénie ovarienne d'importance variable chez les femmes atteintes de SMA qui ont fait une puberté précoce dans l'enfance, en fonction de l'importance de l'autonomie ovarienne et de son caractère permanent ou discontinu. La fonction gonadique peut en fait évoluer selon 3 modes [118, 119].

Pour certaines, la fonction gonadotrope semble s'imposer à l'autonomie ovarienne et permet une régulation quasi normale du cycle menstruel avec même la survenue possible de grossesses spontanées.

Pour d'autres; l'autonomie ovarienne partielle persiste, responsable de cycles irréguliers, (desquamation d'un endomètre hyperplasique), d'une anovulation et de formation de kystes. L'axe gonadotrope fonctionnel vient interférer avec cette autonomie ovarienne.

Dans la dernière modalité évolutive, l'axe gonadotrope ne s'impose pas: il reste inhibé par l'importance de l'autonomie ovarienne [119].

Grossesse:

L'anovulation est souvent la règle du fait de l'inhibition gonadotrope. Dans la littérature, des grossesses spontanées ont été observées, probablement dans les formes les moins sévères d'autonomie ovarienne [119].

 **Chez le garçon:**

Chez le garçon on peut assister à une augmentation du volume des testicules, et du pénis [111, 113].

Seuls 10 à 15 % des garçons développent une puberté précoce. L'âge de la puberté centrale ne semble pas modifier [120].

A l'âge adulte, l'autonomisation testiculaire n'est pas au premier plan des préoccupations chez ces patients. Toutefois l'évaluation de la fertilité de ces hommes à l'âge adulte n'a jamais été faite [120].

Récemment, chez les garçons ayant un SMA, une prévalence des microcalcifications testiculaires a été rapportée (> 60% dans une série) , alors que les chiffres habituels sont de 5% dans une population adulte normale . Une autre série fait aussi état de ces microcalcifications .

#### ▪ **Atteinte hypophysaire: Acromégalie**

Présente chez 10 à 20% des patients présentant un SMA [148]. Le début des signes cliniques survient généralement avant l'âge de 20 ans, mais le diagnostic peut être fait à l'âge adulte [148].

Le diagnostic peut être difficile quand il existe une dysplasie de la base et une déformation faciale. L'attention est attirée par un gigantisme associé aux anomalies habituelles de l'acro-gigantisme ou par la présence d'une taille conservée malgré une puberté précoce [148].

L'acromégalie est généralement associée à une dysplasie fibreuse plus sévère, en particulier crânio-faciale, avec parfois des déformations donnant un aspect «léonin» (leontiasis ossea).

Le diagnostic hormonal repose sur le dosage de la GH lors de l'HGPO et la mesure de l'IGF1 .

▪ **Atteinte thyroïdienne:**

Les atteintes thyroïdiennes dans le SMA sont retrouvées dans 20 à 50% des cas, elles intéressent plus fréquemment l'adulte, Chez l'enfant l'atteinte est plus rare (< 5% des séries pédiatriques) et souvent asymptomatique [149].

La symptomatologie clinique est variable allant de l'hyperthyroïdie asymptomatique à la crise aiguë thyrotoxique [113, 107]. Un goitre est palpé dans la moitié des cas. Les Ac antiTPO, antiTg et antirécepteurs de la TSH sont négatifs [110, 107].

La résolution spontanée de l'hyperthyroïdie est relativement rare, et un traitement radical est souvent nécessaire par chirurgie ou irathérapie.

L'hyperthyroïdie aggrave les lésions de DF, particulièrement en augmentant la résorption osseuse [150].

Parmi les causes exceptionnelles de thyrotoxicose citons aussi l'hyperthyroïdie secondaire à l'hypersecrétion de TSH par un adénome hypophysaire thyrotrope chez une femme de 29 ans [151].

▪ **Atteinte surrénalienne:**

Quelques cas exceptionnels de syndrome de Cushing par hyperplasie macronodulaire ACTH-indépendante des surrénales ont été décrits [152].

Ainsi sur une série de 112 patients présentant un syndrome de Cushing, 7,1% présentaient une hyperplasie ACTH-indépendante, avec un âge moyen au diagnostic de 3 mois. Aucun cas n'est apparu après l'âge de 4 ans.

La gravité clinique est variable depuis la résolution spontanée [153] jusqu'au syndrome de Cushing gravissime avec insuffisance cardiaque néonatale [154].

La sécrétion de cortisol est variable et la concentration d'ACTH abaissée.

Au scanner les 2 surrénales sont hyperplasiques, souvent volumineuses, macronodulaires, amenant à proposer une surrénalectomie.

Un cas de maladie de Cushing en rapport avec un adénome hypophysaire corticotrope et une mutation de R201 a été décrit chez un enfant, mais il s'agissait d'une maladie de Cushing isolée, sans évidence d'autre atteinte entrant dans le cadre du SMA [155].

#### ▪ **Hyperparathyroïdisme: (HPT)**

L'hyperparathyroïdie est rarement présente au cours du SMA, quand le taux de PTH est élevé il est important de déterminer s'il s'agit d'une HPT primitive ou secondaire à une carence ou malabsorption en calcium, à un déficit en vitamine D, ou une anomalie de synthèse de la 1-25 (OH)<sub>2</sub> VitD.

L'hypophosphatémie avec hyperphosphaturie survient également fréquemment au cours de ce syndrome. Dans ces cas les taux de 1-25 (OH)<sub>2</sub> VitD sont inadaptés normaux ou bas, avec augmentation des taux de PTH [156, 157, 158].

#### ❖ *Manifestations osseuses:*

#### **La dysplasie osseuse (Figure19)**

#### ✓ **Siège des lésions:**

Tous les os peuvent être affectés. L'atteinte peut être monostotique ou polystotique. Dans la DF monostotique, il est difficile de connaître les localisations osseuses les plus fréquentes. Ainsi pour certains, les atteintes les plus fréquentes sont les côtes, le col fémoral et l'extrémité céphalique

(maxillaire, voûte du crâne et mandibule); pour d'autres il s'agira de la face et du fémur proximal [159, 160]. Des atteintes pelviennes, vertébrales et des autres os longs (humérus, tibia...) sont aussi décrites. Aux os longs, l'atteinte est typiquement métaphyso-diaphysaire; Dans la DF polyostotique, on observe souvent une distribution hémimélique : unilatérale ou à prédominance unilatérale des sites osseux atteints [161].

✓ **Age de survenue:**

Les formes polyostotiques sont pour 2/3 d'entre elles diagnostiquées avant l'âge de 10 ans, car se sont les plus sévères [161].

La DF progresse rarement à l'âge adulte, et exceptionnellement pendant la grossesse [162].

✓ **Clinique:**

La DF peut être asymptomatique. Il s'agit dans ce cas d'une découverte fortuite sur un cliché demandé pour une autre raison. Lorsqu'elle est symptomatique, la DF est à l'origine de douleurs osseuses, de déformations, d'un handicap locomoteur (limitation de mobilité d'un segment de membre, boiterie...), d'un préjudice esthétique, de complications fracturaires ou neurologiques [161].

✓ **Imagerie :**

Les aspects radiologiques de la dysplasie fibreuse des os (DF) sont variés car les images reflètent le polymorphisme histologique de la maladie. Ainsi, le degré d'ossification du tissu plus ou moins important correspondra à des lésions radiotransparentes ou au contraire condensantes.

- *Aspects généraux :*

- Les différentes formes :

On peut observer schématiquement trois types d'aspects : soit une clarté homogène, soit un aspect en volutes de fumée soit un aspect légèrement condensé, de façon homogène dit en verre dépoli. La clarté homogène est l'aspect le moins évocateur, alors que l'aspect en volutes de fumée et celui en verre dépoli évoquent le diagnostic car la lésion est trop opaque pour la taille de la lacune. La présence – fréquente – de calcifications lésionnelles s'observe en périphérie ou au centre des lésions. La calcification d'îlots cartilagineux peut simuler une tumeur cartilagineuse (enchondrome). Les limites de ces lésions radiotransparentes sont en général nettes et condensées. La présence d'un liseré dense périphérique est fréquente, et oriente d'emblée vers une lésion bénigne.

- Degré d'expansion de l'os :

Le degré d'expansion de la pièce osseuse varie, et a été schématisé en 3 types par Laredo [225]. Les lésions respectant la périphérie de l'os sans modifier ses contours réalisent volontiers des images en cadre ou en lucarne (type 1). Le type 2 correspond aux lésions soufflantes à coque épaisse et la lésion soufflante de type 3 revêt une coque périostée fine. Celle-ci demeure continue, quoique parfois interrompue par endroits, sur quelques millimètres, ce qui se repère grâce à la TDM. Ces trois types peuvent s'associer au sein d'une même lésion, et la taille, le nombre et la forme des lésions varient beaucoup. L'existence de lésions multiples séparées par de l'os normal, une forme très irrégulière, allongée, polylobée sont plus évocatrices d'une DF que d'une tumeur osseuse. Les lésions de type 2 et 3 comportent souvent des encoches sur le versant

endostéal. Elles ne posent en outre pas de réel problème mécanique car l'épaisseur corticale est respectée.

▪ *Apport de la tomодensitométrie (TDM) et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) :*

La radiographie simple permet souvent d'évoquer le diagnostic, mais la TDM apporte parfois une aide au diagnostic, ou permet d'évaluer l'extension. Spécifiquement, la TDM permettra une évaluation dans différents plans permettant de repérer des fissures ou des érosions corticales invisibles sur les clichés simples [226]. La TDM peut aussi être utile pour évaluer l'effet du traitement par bisphosphonates au niveau de lésions maxillo-faciales et crâniennes, avec de plus de facilité et d'exactitude qu'avec la radiographie simple [227].

Globalement, l'intérêt de la TDM réside surtout dans l'exploration des lésions crâniennes et maxillo-faciales à titre diagnostique et pour la recherche des complications, alors que l'intérêt est plus limité pour des os longs, et servira dans ce cas à dépister des érosions ou des fissures invisibles en radiographie simple, dans un contexte de patient douloureux avec radiographie inchangée.

L'aspect IRM de la DF varie selon son degré de minéralisation et sa nature histologique. Ainsi, en spin-echo T1 la DF se présente en hyposignal modéré assez homogène, alors que le signal varie beaucoup en T2 [228]. La lésion sera ainsi en hypersignal dans deux tiers des cas. L'intensité du signal en T2 dépend en fait du degré de minéralisation intralésionnel. Les foyers très minéralisés sont marqués par un hyposignal intense sur les 2 séquences. Le diagnostic sera facilité par la constatation d'un liseré périphérique en franc hyposignal, qui sépare le tissu fibreux de l'os normal adjacent.

▪ *Aspects selon le site :*

○ Aux os longs :

La DF se situe aux métaphyses ou à la diaphyse, et se retrouve plus souvent au centre de l'os qu'excentrée, en général de façon allongée.

○ Au rachis :

On rencontrera des lésions de petite taille, soufflantes (posant alors un problème de diagnostic différentiel avec une tumeur maligne) ou totalement intra-osseuses, touchant quelquefois l'arc postérieur. Les fractures vertébrales sont possibles, et une soufflure osseuse peut être à l'origine d'une compression médullaire.

○ A la face et au crâne [229] :

A la face, on observera volontiers un aspect en verre dépoli dense, avec élargissement du diploé, avec un os globalement hypertrophié en région frontale, alors qu'au maxillaire et à la mandibule l'aspect sera plutôt mixte. Les dents sont souvent déplacées. On distinguera ces aspects de celui du chérubisme qui est une maladie génétique de transmission autosomique dominante se révélant pendant l'enfance, associant une hypertrophie symétrique des mandibules et de sérieux problèmes dentaires, et régressant partiellement après la croissance.

Au crâne, on pourra schématiquement observer 3 types d'aspects : les formes ostéolytiques, les formes condensantes, et des formes modérément condensantes ressemblant à l'os pagétique. Les formes condensantes se situent essentiellement à la base du crâne, de façon diffuse, ou plus limitées, atteignant seulement le sphénoïde. On note une densification de l'os spongieux et une hypertrophie osseuse aux dépens des deux faces de l'os, ce qui diminue le

volume des sinus. Les formes lytiques de DF s'observent surtout au niveau de la voûte. Elles concernent un ou plusieurs os. La table externe est préférentiellement touchée, mais si les deux tables sont atteintes, l'amincissement sera global. Le diagnostic différentiel de la maladie de Paget se fera grâce à la constatation de la persistance de la lame corticale. L'image en beignet, mesurant de 1 à 5 cm de diamètre et associant un centre clair et un liseré épais dense à limites nettes, est caractéristique de la DF.

○ Aux côtes :

La DF est fréquemment soufflante, allongée selon le grand axe de la côte, et limitée par une coque périostée fine, distincte de l'os normal.

❖ *Les manifestations cutanées:*

Elles peuvent être observées dès la naissance ou bien apparaissent secondairement dans l'enfance, le plus souvent entre la naissance et deux ans.

Ce signe clinique est bien souvent sous-estimé, et ce sont la puberté précoce ou la dysplasie fibreuse qui attirent l'attention médicale.

Les lésions cutanées caractéristiques sont des taches pigmentaires, uniques ou multiples, en général peu nombreuses, de coloration variable, typiquement «café au lait» ou marron foncé. Elles sont de taille souvent supérieure à 2 cm, à bords irréguliers (« côte du Maine »), émiettés, « déchiquetées» (Figure 19), ce qui les distingue des taches pigmentées à bords réguliers des phacomatoses (maladie de Von Recklinghausen). Comme pour les lésions osseuses, leur distribution est souvent unilatérale. Ceci doit attirer l'attention, parce que la tache pigmentaire est souvent située dans le même territoire de développement embryologique que la lésion osseuse [163].



**Figure 19** : Taches cutanées café au lait à bords irréguliers, déchiquetés, chez une petite fille présentant une puberté précoce comme en témoigne l'apparition d'un bourgeon mammaire.

Les lésions de dysplasie fibreuse des os sont bien visibles au niveau de 2 fémurs.

❖ *Les autres manifestations cliniques:*

- Myxome intramusculaire.
- Cardiomyopathie, mort subite.
- Maladie hépatique cholestatique.
- Hyperplasie thymique.
- Myélofibrose.
- Polypes gastro-intestinaux.
- Risque hémorragique élevé par dysfonction de l'agrégation plaquettaire... [164]

### **c. Diagnostic Positif :**

Le diagnostic du SMA repose sur l'identification d'une mutation activatrice de G $\alpha$ s sur un échantillon de tissu atteint (mutation somatique répartie en mosaïque).

Il est rare de pouvoir la retrouver sur un échantillon d'ADN obtenu par prélèvement sanguin classique (à moins que le patient ne présente une forme médullaire). Le diagnostic est donc généralement porté sur une biopsie osseuse obtenue lors d'une intervention pour dysplasie fibreuse, sur le liquide de kyste ovarien, sur du tissu hypophysaire, ou de nodule thyroïdien. Cependant le taux de détection est très variable d'une équipe à l'autre et d'un tissu à l'autre. La biopsie d'une tache café-au-lait permet rarement de faire le diagnostic. A l'inverse, les biopsies osseuses, le liquide de kyste ovarien, dans un contexte évocateur, ont un bon rendement diagnostique [165]. L'analyse positive de la mutation GNAS est associée à la sévérité de la maladie [166].

La plupart des méthodes diagnostiques reposent sur l'identification de la mutation de l'ADN génomique extrait du prélèvement tissulaire. Lorsque la méthode de séquençage classique de l'ADN ne suffit pas car la proportion de cellules mutées est faible au sein du tissu, il est possible d'utiliser des méthodes qui sélectionnent et amplifient préférentiellement l'ADN muté: succession de PCRs nichées ou l'utilisation d'acides peptidiques nucléaires (PNA) [167, 168,169]. Vu leur extrême sensibilité, ces méthodes peuvent être utilisées pour détecter la mutation sur l'ADN lymphocytaire obtenu d'un prélèvement sanguin.

Dans ces conditions, le rendement diagnostique (nombre de mutations identifiées/nombre d'échantillons sanguins de patients atteints de SMA) passe de 3/16 avec la méthode classique à 14/16 avec la méthode PNA [169].

Toutefois, du fait du mosaïcisme, un génotypage négatif n'exclut pas la présence de la mutation. Le diagnostic du syndrome de McCune-Albright sera alors avant tout clinique. Des présentations partielles ou atypiques du SMA, avec seulement un ou deux symptômes classiques, ont été décrits dans la littérature, et reste un challenge diagnostic en l'absence de phénotype diagnostic.

L'utilité de l'analyse de la mutation GNAS est limitée chez ces patients et le diagnostic est souvent basé sur le jugement clinique.

Le conseil génétique consiste à rassurer les familles sur l'absence de transmission verticale [170].

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

Le traitement du syndrome McCune-Albright dépend des symptômes et de l'état du patient. On peut notamment prescrire les bisphosphonates pour la dysplasie fibreuse des os ; les agonistes du GnRH pour le traitement de la puberté précoce , des inhibiteurs de l'aromatase ou des anti-oestrogènes , des substances spécifiques pour le traitement de l'acromégalie comme des analogues retard de la somatostatine, des antagonistes du récepteur de la GH ou des agonistes de la dopamine.

Une intervention chirurgicale peut être mise en place en cas d'anomalies squelettiques ou cranio-faciales. En cas de survenue du syndrome de Cushing, une surrénalectomie peut également être réalisée.

## **C. Ataxie–télangiectasie :**

### **a. Définition et Généralités :**

L'ataxie–télangiectasie (AT) est une maladie autosomique récessive dont l'incidence est de 1 cas/300 000 naissances [215].

Cette maladie, décrite pour la première fois par Louis-Barr en 1941, comporte une ataxie cérébelleuse, des télangiectasies oculocutanées, une instabilité chromosomique avec une susceptibilité accrue à certains cancers, un déficit immunitaire et des infections sinopulmonaires à répétition [216].

Il s'agit d'une maladie monogénique dont le gène, situé en 11q22-23, a été cloné en 1995 par Savitsky et al. [217]. Ce gène code pour une protéine « Ataxia–telangiectasia mutated » (ATM) dont la partie C terminale possède une activité phosphatidylinositol-3-kinase (Pi3k) impliquée dans la progression du cycle cellulaire, la réponse cellulaire aux altérations de l'ADN, et dans le maintien de la stabilité du génome [218–220].

### **b. Manifestations Cliniques :**

Le diagnostic d'AT est le plus souvent posé sur une triade clinique associant des signes neurologiques dominés par un syndrome cérébelleux statique évolutif, des signes oculocutanés (télangiectasie ou taches café au lait), un déficit immunitaire (humoral et cellulaire) responsable d'infections sinopulmonaires à répétition et un taux sérique élevé en alphafœtoprotéine [215–221].

▪ **Atteinte neurologique :**

L'ataxie cérébelleuse est la première manifestation de dégénérescence neurologique. Elle est en général diagnostiquée devant un retard de la marche vers l'âge de 2 ans. Un syndrome cérébelleux cinétique (dyssynergie, tremblements intentionnels, adiadicocinésie et hypotonie) complète secondairement le tableau conduisant à une perte de la marche et un état grabataire à l'adolescence avec retentissement staturopondéral [221–222].

Un syndrome extrapyramidal, et une neuropathie périphérique (abolition des réflexes ostéotendineux) d'installation plus tardive peuvent être observés [216]. Une asynergie oculocéphalique, un nystagmus et le signe de la persévération du regard peuvent aussi être présents [216, 219].

▪ **Atteinte oculocutanée :**

Des télangiectasies oculocutanées sont souvent présentes et apparaissent en moyenne vers l'âge de 4 à 6 ans. Leur présence associée à l'ataxie cérébelleuse conduit le plus souvent au diagnostic d'AT. Des taches café au lait, vitiligo, dermite séborrhéique et vieillissement précoce de la peau et des phanères peuvent aussi être observés dans l'AT [216, 221].

L'atrophie cutanée des zones photo exposées reflète une hypersensibilité aux agressions ionisantes. Celle-ci est souvent présente dès la petite enfance [221].

▪ **Atteinte pulmonaire :**

Les atteintes pulmonaires les plus souvent évoquées dans la littérature sont des infections bronchiques répétées, des pneumopathies infectieuses focalisées

ou diffuses, des pleuropneumopathies, des bronchiectasies, des hémoptysies ou plus rarement un syndrome interstitiel chronique [224, 223].

Les surinfections broncho-pulmonaires demeurent cependant les complications les plus fréquentes dans l'atteinte pulmonaire de l'AT [224]. Les germes les plus souvent isolés sont des bactéries encapsulées comme *Haemophilus influenzae* ou *Streptococcus pneumoniae*, ou encore *Pseudomonas aeruginosa* [224].

Le diagnostic est souvent retardé du fait de l'apparition secondaire des signes neurologiques et des télangiectasies alors que des infections sinopulmonaires récurrentes sont très précoces. L'âge moyen de découverte se situe en moyenne à 3 ans [216, 219].

#### **c. Evolution :**

Le pronostic est souvent réservé du fait de l'atteinte pulmonaire ou des risques accrus de néoplasie avec une espérance de vie qui dépasse rarement 20 ans. Cette maladie se transmettant selon le mode autosomique récessif, une consanguinité doit être recherchée. Par ailleurs, des cas de néoplasie (en particulier de cancer du sein) ou de maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde précoce) sont rapportés de façon plus fréquente dans la famille [216].

#### **d. Prise en charge :**

Peu de progrès ont été réalisés quant à la prise en charge neurologique. Kinésithérapie motrice, lutte contre les inhalations et le reflux qui aggravent l'état pulmonaire, programme de nutrition (gastrostomie et nutrition entérale) sont proposés [219]. Les différents médicaments à visée neurologique sont employés de façon empirique (traitement dopaminergique) mais n'ont pas fait preuve de leur efficacité.

Le diagnostic de bronchopathie chronique étant porté, une prise en charge respiratoire active doit être envisagée (kinésithérapie respiratoire régulière, antibiothérapie alternée en cas de surinfection, surveillance clinique et microbiologique).

Les explorations radiologiques doivent être limitées au maximum du fait de la sensibilité accrue aux radiations ionisantes. Une surveillance fonctionnelle respiratoire régulière doit être instituée.

Cependant, la dégradation neurologique de la maladie rend souvent difficile voire impossible la réalisation de ces explorations. L'hypoxémie impose la prescription d'une oxygénothérapie à domicile au long cours.

Un traitement substitutif par des immunoglobulines polyvalentes peut être débuté lorsqu'un déficit humoral est diagnostiqué [215]. Ce traitement doit être discuté lorsqu'un déficit en IgA est présent du fait du risque d'iso-immunisation secondaire [215].

Le risque accru de cancer, surtout hématologique, impose la vigilance surtout si des cassures chromosomiques ou des remaniements intéressant les chromosomes 2, 7, 14 et 22 sont présents sur le caryotype [215,218]. La prise en charge des cancers dans l'AT doit être faite dans des centres ayant l'habitude de cette maladie du fait de la sensibilité accrue de ces patients aux radiations ionisantes.

#### **D. Le syndrome de Legius :**

Le syndrome de Legius a été récemment identifié à partir de plusieurs familles atteintes d'un syndrome proche de la NF1 et présentant constamment de multiples taches café-au-lait (souvent en nombre supérieur à 5), des lentigines

axillaires ou inguinales uni- ou bilatérales (moins d'un cas sur deux), et de façon inconstante une macrocéphalie, des traits du visage évoquant un syndrome de Noonan et des difficultés d'apprentissage [199].

Ce syndrome est caractérisé par la présence de taches café-au-lait, d'éphélides axillaires, et d'une macrocéphalie, ce qui l'apparente à la neurofibromatose [189]. Une macrocéphalie, un retard statural et une dysmorphie peuvent être présents, ainsi que des lipomes.

Malgré la présence de deux critères cardinaux de la NF1 (plus de cinq taches café-au-lait et lentigines), théoriquement suffisante pour poser le diagnostic de NF1, ces patients s'en distinguaient par l'absence d'autres critères diagnostiques majeurs comme les neurofibromes, les nodules de Lisch ou la présence de tumeurs cérébrales (en particulier gliomes optiques) [193]. Cette nouvelle entité, à transmission autosomique dominante, est liée à des mutations du gène SPRED1 qui fait partie de la famille des gènes SPRY (SPROUTY)/SPRED, mutations qui entraînent une perte de fonction par haplo-insuffisance de la protéine SPRED1. Le gène SPRED1 régule négativement la voie MAPKinase en inhibant la phosphorylation de RAF.

Le risque cardiaque est inconnu, une seule observation de sténose valvulaire pulmonaire étant mentionnée [201]. Le risque oncologique reste incertain, deux observations de leucémies aiguës (monoblastique et myéloblastique de type 5) ayant été rapportées, mais sans lien de causalité établi [200].

## **E. Syndrome de Noonan :**

### **a. Définition et Généralités :**

Le syndrome de Noonan est une affection autosomique dominante à pénétrance quasi complète et expressivité variable, familiale dans 20 % des cas. Sa fréquence est estimée entre 1/1000 et 1/2500 naissances.

Il est lié à des mutations des gènes PTPN11 [204] (environ 50 %) ou SOS1 (environ 20 %), plus rarement des gènes KRAS (< 2 %), RAF1 (< 5 %), MEK1 (< 4 %) et MEK2 [203].

La majorité des mutations des gènes PTPN11 et SOS1 sont de type faux-sens et responsables d'un effet « gain de fonction » des protéines codées, respectivement SHP2 et SOS1.

### **b. Manifestations Cliniques :**

La présentation clinique est typiquement marquée par une petite taille à début postnatal (50—60 %), des anomalies thoraciques avec déformation en pectus excavatum (70—95 %), un espacement augmenté des mamelons, et diverses anomalies morphologiques évocatrices du visage et du cou [205]: visage triangulaire ; oreilles bas implantées et en rotation postérieure (44—90%).

Des anomalies oculaires (95 %) : hypertélorisme, ptosis, fentes palpébrales orientées en bas et en dehors (antimongoloïdes), épicanthus .

Un nez court avec racine déprimée et pointe nasale et ailes narinaires élargies ; micrognathie (22 %) ; philtrum profond (95 %) et un cou court et souvent palmé (pterygium colli).

Des retards du développement psychomoteur, généralement minimes, sont observés dans 15 à 35 % des cas.

Les anomalies cardiaques congénitales sont présentes dans 50 à 80 % des cas: sténose valvulaire pulmonaire (20—50 %), cardiomyopathie hypertrophique (20—30 %), plus rarement défauts de septum interauriculaire ou interventriculaire, anomalies de type canal atrioventriculaire et tétralogie de Fallot [202,205].

Les signes dermatologiques du SN sont rares hormis le lymphœdème (20%), secondaire à une hypoplasie ou une dysplasie lymphatique congénitale et pouvant toucher les membres inférieurs ou le scrotum [205,206].

Plusieurs observations mentionnent l'association du syndrome de Noonan et de tumeurs à cellules granuleuses cutanées [207,208], de cutis verticis gyrata [209], de cheveux épars et/ou naturellement bouclés ou frisés, de taches café-au-lait [210], d'une hyper-élasticité cutanée ainsi que de nævus multiples [211].

Une kératose pilaire rouge atrophiante avec atteinte des sourcils (ulérythème ophryogène), classiquement considérée comme l'apanage du syndrome cardiofaciocutané, peut être également observée au cours du syndrome de Noonan, plus particulièrement lié à des mutations de SOS1 [207,212].



**Fig. 20** : Aspects cliniques du syndrome de Noonan et apparentés. Syndrome de Noonan: aspect typique de la face chez un nourrisson (A). Aspect typique de la face chez une jeune adulte (B). Accentuation de l'angle de Louis (C). Aspect caractéristique des oreilles : épaisses, bas implantées, en rotation postérieure (D). Syndrome LEOPARD : lentiginose profuse du dos (E). Syndrome CFC : aspect typique du visage chez une adolescente (notez l'absence de sourcils) (F). Plis palmaires capitonnés (G). Syndrome de Costello : redondance cutanée au niveau des mains (H).

### c. Complications :

#### ○ Risque de tumeurs bénignes [214] :

Le SN peut se compliquer du développement de lésions expansives et érosives siégeant plus spécifiquement au niveau des métaphyses (synovite villonodulaire pigmentée polyarticulaire) et des mâchoires (chérubisme).

Les lésions ont été retrouvées avec des mutations de SOS1 et, plus rarement, de PTPN11. D'autres tumeurs bénignes ont été rapportées, en particulier des fibromes multiples.

○ **Risque de tumeur maligne [214] :**

Les patients porteurs d'un SN sont prédisposés au développement de myélodysplasies. Une monocytose transitoire, polyclonale, est fréquente chez le nourrisson. Elle pourrait, chez certains enfants, être précurseur de véritables hémopathies monoclonales malignes.

La manifestation la plus commune est la leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ), une affection myéloproliférative et myélodysplasique sévère caractérisée par une prolifération de macrophages et de monocytes conduisant au décès par infiltration multiviscérale ou, plus rarement, par acutisation.

Le risque de leucémie aiguë lymphoblastique est également accru. Le risque global de développer une hémopathie maligne est de 1 à 3 %. D'autres tumeurs ont été rapportées chez l'enfant sans que le lien avec le SN ne soit établi au plan épidémiologique (rhabdomyosarcome, neuroblastome, lymphangiome, carcinome testiculaire) .

En dehors des tumeurs gonadiques (peut-être liées à la cryptorchidie), le caractère non fortuit de ces cancers reste à prouver.

**d. Prise en charge :**

Le bilan dépend de l'âge au diagnostic. Chez un nouveau-né, le bilan est essentiellement malformatif. On devra s'inquiéter des troubles alimentaires et informer les parents du caractère réversible, mais prolongé, de ces problèmes.

Le suivi médical doit être adapté aux problèmes associés. La croissance doit être suivie. Un déficit en hormone de croissance doit être recherché par les épreuves adéquates avant tout essai de traitement, en sachant que le SN s'accompagne d'une véritable "résistance" à l'hormone de croissance : le gain

moyen en taille ne dépasse pas 1 DS avec traitement par hormone de croissance. Le bénéfice en termes de taille finale reste difficile à évaluer et le risque oncologique associé à la mise sous GH des patients Noonan n'est pas connu, mais constitue une préoccupation.

### **E. Le syndrome de watson :**

Watson a décrit trois familles présentant un syndrome ségrégant sur un mode autosomique dominant et associant une sténose pulmonaire, de multiples taches café au lait et un retard mental. La présence d'une sténose pulmonaire et d'un retard mental chez tous les patients est inhabituelle dans les familles NF1.

L'analyse de ces familles a montré la présence de nodules de Lisch et de neurofibromes chez certains des patients mais avec une fréquence diminuée par rapport aux patients NF1.

Les autres signes de NF1 sont absents. L'utilisation de marqueurs polymorphes du gène NF1 a permis de démontrer une relation entre le locus du gène NF1 et le syndrome de Watson, et deux mutations du gène NF1 ont été trouvées dans deux familles avec un syndrome de Watson : délétion de 80 kb – duplication de 42pb dans l'exon 28.

Les Taches café au lait se produisent dans le syndrome de Watson avec une fréquence similaire à celle vue dans NF-1. Elles sont multiples et grands. La disparition graduelle des lésions avec l'âge est documenté dans au moins un cas [188].

Le syndrome de Watson peut être actuellement considéré comme une forme allélique de NF1. Mais malgré ces éléments qui semblent l'associer à la NF1, la pathogénie du syndrome de Watson reste encore à découvrir [190, 191].

## **G. Scléreuse tubéreuse de Bourneville :**

### **a. Définition et Généralités:**

La sclérose tubéreuse de Bourneville (S.T.B.) fait partie des phacomatoses, groupe de pathologies caractérisées par la présence d'anomalies congénitales du développement sous forme de malformations, de tumeurs bénignes ou d'hamartomes [177-179]. La S.T.B. est liée à un dysfonctionnement (trouble du développement) des feuilletts mésoblastiques et ectoblastiques et de la crête neurale [179, 180] ; elle résulte de l'altération de la différenciation et de la prolifération cellulaire.

C'est une maladie génétique, congénitale [177], de transmission autosomique dominante, dont l'incidence est de 1/6 000 à 1/10000 naissances [179] ; les deux sexes sont atteints avec une égale fréquence.

Deux gènes semblent responsables : le gène TSC 1 localisé sur le chromosome 9 (en position 9q34), appelé gène hamartin, et le gène TSC 2 localisé sur le chromosome 16, appelé gène tubérin (en position 16p13.3) ; ces gènes sont des gènes suppresseurs de tumeurs [179]. Plus de 60 % des cas proviendraient d'une mutation de novo (néomutation) [179]. La pénétrance est de l'ordre de 95 % et son expression est très variable [179].

### **b. Critères Diagnostic :**

**La conférence de consensus de juillet 1998 [186,187] a redéfini les critères diagnostiques de la STB.**

#### **➤ Les critères majeurs de la STB sont :**

- angiofibromes faciaux et plaque fibreuse du front ;
- fibromes periunguéaux ou unguéaux non traumatiques ;

- macules hypopigmentées (au moins trois) ;
- plaque « peau de chagrin » ;
- multiples hamartomes nodulaires rétiniens ;
- tuber cortical ;
- nodule sous-épendymaire ;
- astrocytome à cellules géantes ;
- rhabdomyome cardiaque unique ou multiple ;
- lymphangiomyomatose (l'association lymphangiomyomatose et angiomyolipome rénal n'est pas suffisante pour poser le diagnostic de STB, d'autres critères doivent être présents) ;
- angiomyolipome rénal.

➤ ***Les critères mineurs sont :***

- pits dentaires multiples ;
- polypes rectaux hamartomateux (confirmation histologique) ;
- kystes osseux (confirmation radiologique) ;
- lignes de migration au niveau de la substance blanche cérébrale (confirmation radiologique) ;
- fibromes gingivaux ;
- hamartomes extra rénaux (confirmation histologique) ;
- lésion achromique rétinienne ;
- hypopigmentation cutanée en « confettis » ;
- kystes rénaux multiples (confirmation histologique).

### **c. Manifestations Cliniques :**

La STB se caractérise par une triade de symptômes : adénomes sébacés, retard mental et épilepsie [176, 180]. C'est une affection multi-systémique [178] et polymorphe [180] ; elle associe [176, 179, 180] :

#### **▪ Manifestation neurologiques :**

- Des crises d'épilepsie dans 60 à 80 % des cas, syndrome de west ;
- Des troubles mentaux et du comportement,
- Un retard intellectuel dans plus de 50 % des cas, liés à la présence de tumeurs intracérébrales qui ont tendance à se calcifier précocement.

Les lésions cérébrales habituellement décrites dans la S.T.B. sont les tubers corticaux, les nodules sous épendymaires, les astrocytomes à cellules géantes, les hétérotypies de la substance blanche et les lésions kystiques ou pseudo-kystiques de la substance blanche [182, 183]. Ces lésions, résultant d'un événement dysgénétique et apparaissant sous forme d'amas de tissu dysplasique, sont capables de dégénérescence blastomateuse bénigne ou maligne, dégénérescence kystique ou tumorale, telle l'astrocytome [182, 183] ; selon son grade, il s'agit d'une tumeur généralement bénigne, mais pouvant dégénérer exceptionnellement en tumeur maligne [182, 183].

#### **▪ Manifestations dermatologique :**

Les atteintes dermatologiques sont très fréquentes (50 à 85 % des cas) [180], caractéristiques, et permettent le diagnostic ; on retrouve [176, 179, 180] :

- Des macules dépigmentées qui sont des taches achromiques situées sur le tronc et la racine des membres, et qui apparaissent en premier ;

- Des taches «café au lait» : Leur fréquence est variable en fonction des études (de 15 à 28 %) mais ne semble pas plus élevée que dans la population générale [184]. Elles ne sont donc plus considérées comme un critère diagnostique de la STB.
- Des angiofibromes cutanés ou adénomes sébacés qui sont pathognomoniques ; ce sont de petits nodules saillants localisés de manière symétrique au niveau des sillons nasogéniens, des joues et de la région périorale, toujours dans le territoire du nerf trijumeau et dont la distribution répond à une image d'ailes de papillon caractéristique ;
- Une peau de chagrin lombaire ;
- des fibromes péri-unguéaux ou tumeur de Koenen (petits angiofibromes de la taille d'un petit pois situés au niveau des sillons unguéaux, apparaissant à la puberté et associés à des anomalies des ongles (gouttières, cannelures, striations, pachyonychie, atrophie) .

▪ **Manifestations buccales :**

Les manifestations buccales sont présentes dans 11 à 56 % des cas et généralement diagnostiquées entre 4 et 10 ans ou à la puberté [176, 181] ; il s'agit [176, 178, 179] :

- D'hyperplasie gingivale, souvent en rapport avec les traitements anti-épileptiques et un défaut d'hygiène ;
- Des tumeurs fibromateuses gingivales, sous forme de nodules d'aspect fibreux et non inflammatoires, de consistance ferme, recouverts par une muqueuse orale normale, et essentiellement retrouvés au niveau de la gencive antérieure du maxillaire supérieur, et plus rarement sur le dos de la langue, le palais et les lèvres ;

- De papillome lingual ;
- D'hémangiome ;
- De macroglossie ;
- D'anomalies de l'émail dentaire à type de puits et d'hypoplasies ;
- De retards d'éruption ;
- De diastème entre l'incisive latérale supérieure et la canine supérieure ;
- D'un palais haut ;
- De fentes labiales et/ou palatines ;
- D'une lèvre bifide ;
- De lésions maxillaires [175], soit à type de tumeurs bénignes : hamartomes, lésion fibrolipomateuse, tumeur odontogène calcifiée de la mandibule, fibrome desmoplastique, myxome odontogène, soit de lésion kystique de la mandibule, d'hyperostoses ou d'épaississement alvéolaire ;

▪ **Autres manifestations :**

- Des anomalies oculaires à type de phacomés rétiniens, hamartomes astrocytaires ;
- Des perturbations rénales, soit des tumeurs (hamartomes, myolipomes, angioliipomes, angiomyolipomes), soit des kystes rénaux ;
- Des anomalies cardio-vasculaires telles les rhabdomyosarcomes ;
- Des atteintes pulmonaires évoluant vers l'insuffisance respiratoire chronique ;

- Des atteintes endocriniennes, abdominales et osseuses.
- Une asymétrie faciale.

La S.T.B. est une affection polymorphe, mais il existe des formes atypiques ou frustes [176, 180], sans aucun symptôme apparent ou a minima comme, par exemple, une atteinte cutanée isolée. Les sujets peuvent être intellectuellement normaux [180].

#### **d. Prise en charge :**

La prise en charge des malades atteints de STB nécessite une approche pluridisciplinaire faisant intervenir pédiatre, dermatologue, ophtalmologue et cardiologue, ainsi que la réalisation de certains examens complémentaires (imagerie cérébrale, échographies rénale et cardiaque). Le traitement est symptomatique, visant à améliorer le pronostic et la qualité de vie. Un traitement antiépileptique est souvent nécessaire pour contrôler les crises et doit être adapté aux types de crises et au syndrome épileptique. Le vigabatrin est indiqué dans le traitement du syndrome de West et semble être efficace dans plus de 80 % des cas [185].

Un traitement neurochirurgical peut être discuté devant une épilepsie pharmacorésistante ou une tumeur cérébrale. Les enfants atteints de retard mental ou de trouble autistique nécessitent une prise en charge particulière neurocognitive et comportementale. Un traitement dermatologique à visée esthétique peut être proposé pour certaines lésions cutanées. Les patients doivent bénéficier d'un suivi pluridisciplinaire régulier. Bien qu'il n'y ait pas de consensus réel, il est préconisé de réaliser un examen clinique annuel, une tomodensitométrie, ou IRM cérébrale, et une échographie rénale tous les deux ou trois ans .

La STB est une maladie génétique à caractère multisystémique dont le pronostic est étroitement lié aux manifestations neurologiques. Une prise en charge pluridisciplinaire précoce et adaptée permettrait dans un grand nombre de préserver les fonctions cognitives et d'améliorer la qualité de vie des patients.

## **H. L'Anémie de Fanconi :**

### **a. Définition et généralités :**

L'anémie de Fanconi est une maladie autosomique récessive rare. Le gène le plus souvent impliqué est FANCA (en 16q24.3) dans 60 à 70% des cas [230,231]. Elle se caractérise par une aplasie médullaire d'apparition progressive, des malformations congénitales et une prédisposition à développer des tumeurs malignes [230–232]. Le phénotype de l'anémie de Fanconi est très hétérogène, certains patients ayant des anomalies morphologiques importantes et une pancytopenie de début précoce, d'autres, au contraire n'ayant que peu ou pas d'anomalies morphologiques et ne développant que tardivement une pancytopenie [230–232]. On estime à un millier le nombre de patients atteints dans le monde [230]. La prévalence en France de l'AF est estimée à 1/300 000 naissances avec une fréquence de l'hétérozygotie estimée à 1/300 dans la population générale. L'AF est observée dans tous les groupes ethniques, avec une fréquence plus élevée chez les juifs ashkénazes et les afrikaners [230].

L'AF appartient à un groupe de pathologies appelées « maladies cassantes », caractérisées par la présence de cassures chromosomiques, spontanées ou induites par l'exposition à différents agents susceptibles d'endommager l'ADN (agents antimétaboliques, une instabilité génétique et une prédisposition au développement de cancers). Ces maladies regroupent, outre l'AF, l'ataxie télangiectasie, le syndrome de Bloom, et le syndrome de Nijmegen [230].

## **b. Manifestations cliniques :**

### **○ Les malformations squelettiques observées au cours de l'AF sont:**

Les anomalies de la colonne radiale qui sont les plus fréquentes (environ un tiers des patients) et peuvent être uni ou bilatérales: pouce absent, hypoplasique, bifide, dupliqué ou tri phalange; hypoplasie de l'éminence thénar, absence du 1<sup>er</sup> métacarpien; radius absent ou hypoplasique ou autre anomalie squelettique de la main. On observe également des malformations des membres inférieurs à type de syndactylie, des malformations des orteils, une luxation congénitale des hanches. Les anomalies du rachis également décrites sont la spina bifida, la scoliose, une hemivertèbre et l'aplasie coccygienne [230, 231].

### **○ Des anomalies cutanées sont présentes chez 40% des patients, associant :**

Des taches café au lait ou des taches achromiques [230–232].

### **○ Des malformations rénales ou urinaires sont présentes chez environ 20% des patients :**

Il s'agit de reins uniques, en fer à cheval, ectopiques ou pelviens, hypoplasiques, dysplasiques ou encore d'une urétéro-hydronephrose [230, 231].

### **○ Des anomalies oto-rhino-laryngologiques (ORL) touchent 10% des patients:**

Malformations de l'oreille externe (malformation du pavillon de l'oreille, oreilles implantées basses, dysplasie ou atrésie du conduit auditif externe), ou surdité [230, 231].

○ **Les anomalies du tube digestif concernent environ 7% des patients :**

L'atrésie de l'œsophage, avec ou sans fistule trachéo-œsophagienne, l'atrésie duodénale, l'imperforation anale et l'anus ectopique [230, 231].

○ **D'autres anomalies organiques peuvent être rencontrées:**

Anomalies génitales présentes chez 25% des garçons (cryptorchidie, hypoplasie testiculaire, anorchidie, hypospadias, micro pénis), plus rares chez les filles (utérus bicorne, malposition utérine, hypoplasie ovarienne) [230, 231].

**c. Suivi et Traitement :**

L'atteinte hématologique est le plus souvent absente à la naissance, l'hémogramme étant normal à ce stade. Progressivement se développe une anémie macrocytaire, suivie d'une thrombopénie et d'une neutropénie. L'âge médian d'apparition de la pancytopénie se situe vers 7 ans. Il existe un risque d'évolution vers un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aigue [230, 233, 234].

L'insuffisance médullaire doit faire l'objet d'une surveillance régulière. Un hémogramme doit être réalisé tous les 3 à 4 mois chez les patients stables ou sans anomalie clonale, et un myélogramme doit être réalisé chaque année à la recherche d'anomalies cytologiques ou caryotypiques associées aux myélodysplasies [230, 231, 235].

Pour les patients dont l'insuffisance médullaire s'aggrave ou chez qui une anomalie clonale apparaît, un traitement radical par greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) doit être envisagé [230, 231]. Dans l'attente, les traitements symptomatiques doivent être envisagés avec modération. Le seuil transfusionnel en culots globulaires est fixé à 7 ou 8 g/dl d'hémoglobine avec

des signes cliniques (ces transfusions doivent être limitées au maximum pour éviter toute allo-immunisation en pré greffe) [235].

Une surveillance de la surcharge en fer s'impose par le dosage de la ferritine, voire la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique cardiaque ou hépatique pour démarrer un traitement par chélateur en fer [230–232].

L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) doit être réservée aux patients neutropéniques dans les contextes d'infections sévères, l'usage de facteurs de croissance dans ce type de pathologie pouvant favoriser l'évolution clonale [230, 235]. L'administration d'androgènes permet une élévation du taux d'hémoglobine chez 50% des patients [230].

Le seul traitement curatif actuel de l'atteinte hématologique reste l'allogreffe de CSH.

## **I. Maladie des taches café au lait isolées :**

L'existence de plus de six TCL est un des critères les plus fréquemment retrouvés chez les patients et doit faire rechercher un deuxième critère pour permettre de poser le diagnostic de NF1 avec certitude.

Dans un petit nombre de familles, les patients ne présentent que six taches café au lait ou plus avec une transmission de ce trait clinique suivant un mode autosomique dominant. Chez ces patients, l'examen ne trouve pas de neurofibrome ni de nodule de Lisch.

Comme il s'agit d'un diagnostic différentiel de la NF1, cette entité clinique a été nommée NF6 ou maladie des taches café au lait isolées multiples. La cause moléculaire de la NF6 reste encore incertaine.

L'étude de deux familles a permis de distinguer la ségrégation de ce trait clinique de celle de marqueurs moléculaires liés au gène NF1 sur le chromosome 17 et d'affirmer la non responsabilité du gène NF1.

Une autre étude a trouvé une liaison étroite entre le locus NF1 et la présence des TCL dans une famille (trois générations) avec une pénétrance complète, mais aucune mutation du gène NF1 n'a été décrite, à ce jour, dans ces familles. Il pourrait donc exister deux types différents de NF6 dont l'un serait lié au locus NF1.

En pratique, le diagnostic de NF6 reste un diagnostic d'exclusion et la découverte de plus de six TCL ou plus doit faire chercher des signes cliniques de NF1, en particulier chez les enfants [192, 193].

## *VIII. Conduite thérapeutique*

Les taches café au lait sont brunes, habituellement non pileuses, et peuvent être situées dans toute zone du corps et peuvent foncer lors d'une stimulation UV ou solaire. Ainsi, le contraste s'accroît. Elles sont le plus souvent peu gênantes esthétiquement. La demande de traitement des taches café au lait porte habituellement sur celles situées sur le visage.

Des succès thérapeutiques ont été rapportés avec l'utilisation des lasers YAG, Q-switched ruby en deux à trois séances espacées de 4 à 6 mois. Cependant, les résultats semblent temporaires et des aggravations ont été rapportées [194, 195].

Il est habituel de pratiquer des tests et d'attendre environ 6 mois afin qu'il n'y ait pas de récurrence. Dans ces conditions, le traitement total pourra être effectué. Les tâches café au lait qui répondent le mieux au traitement sont celles dont les bords ont un aspect déchiqueté.

## **A. Les lasers pigmentaires :**

### **a. Généralités :**

Le développement des lasers a permis des progrès sensibles dans le traitement des hyperpigmentations cutanées.

Cependant, les lésions hyperpigmentées sont nombreuses et constituent un groupe très hétérogène. En effet, elles peuvent être dues à des anomalies quantitatives ou qualitatives des pigments mélaniques (eumélanine et phéomélanine), à une prolifération mélanocytaire épidermique, ou à la présence anormale de mélanocytes dans le derme. Elles sont parfois aussi secondaires à une augmentation anormale des autres pigments endogènes ou à des dépôts de pigments exogènes. Les réponses au traitement laser de ces différents troubles

pigmentaires varient de façon sensible et un diagnostic précis est indispensable afin de déterminer la pertinence d'un traitement par laser et de guider au mieux le choix des paramètres.

### **b. Le Principe :**

Le principe général des lasers pigmentaires repose sur la photothermolyse sélective [197]. Pour obtenir une action sélective, il faut que la durée d'impulsion du laser soit au moins dix fois moins longue que le temps de relaxation thermique de la cible. Le temps de relaxation thermique est le temps nécessaire à une cible pour perdre la moitié de la température acquise suite au tir laser.

Ce temps est proportionnel à la taille de la cible (mais varie également dans une moindre mesure en fonction de la forme et de la diffusivité thermique de celle-ci). Pour les troubles pigmentaires d'origine mélanique, la cible des lasers est le mélanosome.

Il s'agit d'un organe spécifique des mélanocytes, proche des lysosomes, au sein duquel est fabriquée la mélanine. La mélanine est le chromophore ciblé par le traitement laser. Il est important de savoir que deux types de mélanine sont produits au sein des mélanosomes : les eumélanines, pigment brun-noir photoprotecteur et les phéomélanines, pigment brun-roux non photoprotecteur. La différence de couleur de ces mélanines explique une courbe d'absorption en fonction de la longueur d'onde de la lumière qui est différente. Cette courbe est déplacée vers la gauche pour la phéomélanine ce qui explique que des lésions à forte teneur en phéomélanine telles que les taches café au lait, éphélides (notamment chez des personnes de phototypes clairs) sont traitées au mieux avec un laser déclenché de 532 nm.

### **c. Lasers Declenchés :**

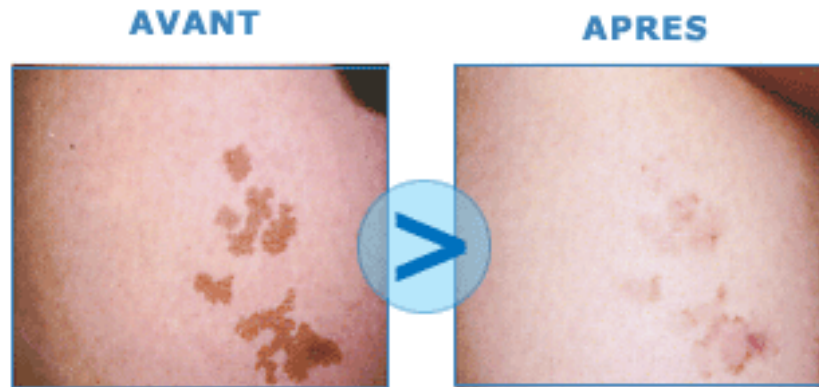
Les principaux lasers pigmentaires sont donc les lasers déclenchés Nd:YAG de 1064 nm et de 532 nm lorsqu'ils sont doublés en fréquence, le laser rubis à 694 nm et le laser alexandrite à 755 nm. Ces longueurs d'onde offrent une bonne absorption par les pigments mélaniques et une moindre absorption par l'hémoglobine qui est l'autre chromophore majeur de la peau. Il est également parfois possible d'utiliser des lasers ablatifs dont la cible est l'eau.

Toutes les cellules contenant de l'eau, ces lasers ne sont pas sélectifs et entraînent une destruction de toutes les cellules. Utilisés en mode fractionné, ils ont essentiellement été proposés dans le traitement du mélasma et dans une moindre mesure des lentigos actiniques.

### **B. Le Q-Switched, Nd-Yag :**

Avec une impulsion très courte de 10 ns et une longueur d'onde de 1 064 nm qui peut être doublée de fréquence en 532 nm grâce à l'addition d'un cristal.

Les taches café au lait répondent mieux au laser QS en 532 nm. Ce laser est une bonne indication pour les taches café au lait de petites tailles de formes régulières. Pour les lésions de grandes tailles à type de Blaskite d'un hémimembre, la prise en charge est plus difficile (douleurs ++, résultats inhomogènes). On a observé chez certains patients une récurrence plusieurs années après, principalement après une exposition solaire [196].



**Figure 21** : tache café au lait aspect après traitement par laser déclenché ND:YAG .

### **Avant et après la séance :**

Une évaluation du risque allergique chez le patient et une évaluation de la réponse au traitement par des tests sur de petites zones.

Une éviction solaire est recommandée pendant le mois qui précède et le mois qui suit la séance pour éviter le risque, en zone exposée à la lumière, de pigmentation réactionnelle.

L'application d'une crème anesthésique à la lidocaïne 1 h avant la séance permet de diminuer la sensation de brûlure. Les doigts et les zones péri-orificielles restent les zones les plus sensibles ainsi que les chevilles. La douche plutôt que les bains est conseillée pour la toilette. Bien qu'il existe un risque exceptionnel de surinfection après laser, la pratique de sauna, de hammam ou la piscine est à éviter dans la semaine qui suit en raison de la présence éventuelle de mycobactéries.

### **C. Effets secondaires:**

Les pigmentations post-inflammatoires sont la complication la plus fréquente. Elles se rencontrent essentiellement chez les personnes de phototypes III, IV et V. Une photoprotection rigoureuse doit être préconisée après une séance laser et les traitements en saison estivale sont à proscrire pour toutes les lésions situées en zone potentiellement photo exposées. Ces pigmentations post-inflammatoires régressent généralement en quelques semaines à quelques mois. Des applications de dermocorticoïdes associés ou non à de l'hydroquinone peuvent parfois être utiles. Les risques d'hypochromie sont plus faibles. Elles sont généralement transitoires mais des séquelles hypochromiques prolongées sont décrites, essentiellement avec les lasers rubis à 694 nm.

Les lésions cicatricielles sont rares et témoignent généralement de l'utilisation de fluences trop élevées.

## *IX. Conclusion*

Les taches café au lait (TCL) sont des macules brun clair fréquentes chez les enfants. Leur taille est variable, de 0,5 à 50 cm de diamètre. Après avoir éliminé cliniquement un certain nombre de diagnostics différentiels (nævus, pigmentation postinflammatoire, mastocytose cutanée...) la conduite à tenir dépend essentiellement du nombre de TCL. La présence de moins de 3 TCL chez un enfant est normale. La présence de plus de 6 TCL doit faire fortement suspecter une neurofibromatose de type 1. En effet, les TCL sont les signes les plus précoces et les plus fréquents de cette maladie. Le diagnostic de la maladie repose sur des critères cliniques validés. Le diagnostic moléculaire n'est pas systématique. En cas de TCL multiples, il convient de rechercher d'autres signes de la maladie (petites taches café au lait ou « éphélides » des plis axillaires et inguinaux et du cou, neurofibromes rares chez l'enfant, nodules iriens de Lisch à l'examen ophtalmologique après 6 ans). Entre 3 et 6 TCL, une surveillance clinique régulière est conseillée car le nombre des TCL augmente rapidement en cas de neurofibromatose de type 1 au cours des premières années de vie. Il existe d'exceptionnels syndromes avec TCL multiples en dehors de la neurofibromatose de type 1.

Concernant la conduite thérapeutique, Les taches café au lait peuvent être traitées par de nombreux lasers pigmentaires. La réponse est variable. Aucun laser n'a montré de supériorité et les études comparatives manquent toujours. Aucune corrélation n'a pu être démontrée entre l'aspect clinique ou histologique des taches café au lait et leur réponse au traitement. Les récurrences sont malheureusement très fréquentes et le patient doit en être clairement informé. Ainsi, avant de traiter des taches café au lait de grande taille il est conseillé de traiter une zone test et de revoir le patient après un été afin de juger de l'efficacité et de la stabilité de la réponse.

# *Résumé*

## Résumé

**Titre :** Taches café au lait : Principales causes et Diagnostic différentiel .

**Auteur :** Mme Ramla Minnih

**Mots clés :** Taches café au lait, Naevus congenital, Neurofibromatose, syndrome Mccune Allbright, lasers déclenchés.

Les taches café au lait (TCL) sont des macules brun clair fréquentes chez les enfants. Leur taille est variable, de 0,5 à 50 cm de diamètre.

La TCL sont liées à l'augmentation de l'activité Dopa-oxydase des mélanocytes sans augmentation de ceux-ci. Cela entraînerait la formation de macromélanosomes dans les kératocytes avec accumulation d'amas de mélanine intraépidermiques.

La présence de moins de 3 TCL chez un enfant est normale. La présence de plus de 6 TCL doit faire fortement suspecter une neurofibromatose de type 1.

Enfin, il existe d'exceptionnels syndromes avec TCL multiples en dehors de la neurofibromatose de type 1. Les autres troubles ayant comme symptôme des taches café au lait sont : le syndrome de McCune-Albright, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Legius ,le syndrome de watson et le syndrome de noonan, l'ataxie telangiectasie, La maladie de Fanconi.

Après avoir éliminé cliniquement un certain nombre de diagnostics différentiels (nævus, pigmentation postinflammatoire, mastocytose cutanée...), la conduite à tenir dépend essentiellement du nombre de TCL.

Les taches café- au- lait peuvent être traitées par de nombreux lasers pigmentaires. La réponse des taches café- au- lait à ces différents lasers est variable. Des succès thérapeutiques ont été rapportés avec l'utilisation des lasers YAG, Q-switched ruby en deux à trois séances espacées de 4 à 6 mois. Cependant, les résultats semblent temporaires et des aggravations ont été rapportées.

## Summary

**Title:** Café au lait spots: The Primary causes and the different symptoms.

**Author:** Mrs. Ramla Minih

**Keywords:** Café au lait spots, Congenital nevi, neurofibromatosis, syndrome McCune Albright, lasers triggered.

The Café au lait Spots (CLS) are light brown macules that commonly found on children skin. The size of this macules varies from 0.5 to 50 cm in diameter. CLS are related to the increase of Dopa-oxidase activity of melanocytes without increase of these. This would result in the formation of macromelanosomes in keratocytes with accumulation of intraepidermal melanin clusters.

The existence of less than 3 CLS on child's skin is not actually a big deal however, if more than 6 CLS Exist it must be a strong sign of neurofibromatosis of type 1.

There are exceptional syndromes with multiple CLS other than neurofibromatosis type 1: McCune-Albright syndrome, Tuberous sclerosis of Bourneville, Legius syndrome, watson syndrome and noonan syndrome, ataxia telangiectasia, Anemia of Fanconi.

After clinically excluding some symptoms such as (Congenital nevus, Post inflammatory Hyperpigmentation, cutaneous mastocytosis...), the proper action to be taken depends on the number of CLS found.

Café au lait spots can be treated by many pigment lasers. The response is diverse. Success of the therapy has been reported with the use of YAG lasers, Q-switched ruby in two to three sessions of 4 to 6 months apart. However, the results seem temporary and aggravations have been reported.

## ملخص

**العنوان:** بقع القهوة بالحليب الأسباب الرئيسيّة و التشخيص التفريقي.

**المؤلف:** رملة منيه

**الكلمات الأساسية:** بقع القهوة بالحليب، وحة خلقية، الورم العصبي الليفي، متلازمة ماكيون أولبرايت ، الليزر.

بقع القهوة بالحليب هي بقع بنية تظهر في الغالب علي الجلد عند الأطفال ويتراوح حجمها ما بين ٥،٠ الي ٥٠ سنتمتر للقطر .

تعتبر بقع القهوة بالحليب ناتجة عن زيادة في نشاط دوبا أوكسيديز للخلايا الصباغية دون زيادة في عددها . وهذا من شأنه أن يؤدي إلى تشكيل الماكروميلانوسوم في الخلايا القرنية مع تراكم الميلانين داخل الجلد.

وجود أقل من ٣ بقع هو أمر عادي وطبيعي عند الأطفال لكن عند تجاوز هذا العدد ل ٦ فإن ذلك يعتبر مؤشرا كبيرا علي وجود الورم العصبي الليفي رقم ١ .

هنالك أمراض أخرى تمتاز بظهور هذه البقع غير الورم العصبي الليفي رقم ١ : متلازمة ماكيون أولبرايت، التصلب درني من برنفيل، متلازمة ليجيوس، متلازمة واتسون، متلازمة نونان، متلازمة الرّنج وتوسّع الشعيرات، فقر الدم من فنكوني.

بعد استبعاد بعض التشخيصات التفريقية مثل ( الوحات الخلقية ، كثرة الخلايا البدينة الجلدية. تصبغات ما بعد الالتهاب...) فإن الخطوات اللاحقة تعتمد علي عدد هذه البقع في الجلد.

بقع القهوة بالحليب يمكن علاجها بأشعة الليزر الملونة من خلال عدة طرق وهنا تكون استجابة هذه البقع للعلاج مختلفة من شخص لآخر. هناك نجاحات في علاج هذه البقع تم رصدها باستخدام ياك، كيو-سويتشد روبي في جلستين الي ثلاثة من ٤ الي ٦ أشهر بشكل منفصل لكن في المقابل ، النتائج المحققة تبدا مؤقتة وهناك حالات تفاقم تم رصدها.

# *Références*

- [1] Conduite à tenir devant une tache café au lait du nourrisson Sébastien Barbarot , Jean-François Stalder Clinique dermatologique, Centre nantais neurofibromatoses, CHU Hôtel-Dieu, 1 place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes cedex.
- [2] Edourd Ghanassia et Virginie Procureur, Embryologie: biologie du développement et de la reproduction, pp 398-399 Publié par De Boeck Secundair, 1999.
- [3] William Larsen, Antonie Dhem Embryologie Humaine, pp467 -476 Publié par De Boeck Université, 2007.
- [4] Marieb Elaine N.- Anatomie et physiologie humaines.- Ch 5 Le système tégumentaire figure 5.1; 8ème édition © Editions du Renouveau pédagogique inc., 2010.-p 172.
- [5] Ann Dermatol Venereol : Comprendre la peau ; histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. 2005 ; 132 :8S5-48.
- [6] Dadoune JP. Histologie. Paris : Flammarion, 1990 : 385-402.
- [7] Hernandez M, Mercier-Fresnel MM. Précis d'esthétique cosmétologique. Paris : Maloine,1992 : 78-136.
- [8] Junqueira LC, Carniro J, OKelley R. Basic histology. East Norwalk : Appleton and Lange, 1995 : 346-358 134.
- [9] McKee PH. Pathology of the skin. London : Gower MedicalPublishing, 1991 : 2-18.

- [10] Méliopoulos A, Levacher C. La peau : structure et physiologie. Paris : Tec et Doc Lavoisier, 1998 : 1-100.
- [11] Peyrefitte G. Biologie de la peau. Paris : Masson, 1997 : 1-78.
- [12] Urmacher CD. Normal skin In : Sternberg SS ed. Histology for pathologists. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997 : 25-46.
- [13] Milane Hadi THESE Présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences de l'Université Louis Pasteur : La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques. Histologie de la peau pp 98-101.
- [14] Dainichi T, Ueda S, Furue M, Hashimoto T. By the grace of peeling:the brace function of the stratum corneum in the protection from photoinduced keratinocyte carcinogenesis. Arch Dermatol Res 2008;300(Suppl 1):S31-8.
- [15] Abbas O, Mahalingam M. Epidermal stem cells: practical perspectives and potential uses. Br J Dermatol 2009: on line
- [16] Inoue K, Aoi N, Sato T, Yamauchi Y, Suga H, Eto H, et al. Differential expression of stem-cell-associated markers in human hair follicle epithelial cells. Lab Invest 2009: on line.
- [17] Won-Serk K, Byung-Soon P, Jong-Hyuk S. Protective role of adipose-derived stem cells and their soluble factors in photoaging. Arch Dermatol 2009; 301(5): 329-36.

- [18] The Diagnostic and Clinical Significance of Cafe' -au-lait Macules  
Kara N. Shah, MD, PhDa,b, \*.
- [19] Alper J, Holmes LB, Mihm MC Jr. Birthmarks with serious medical significance: nevocellular nevi, sebaceous nevi, and multiple cafe' au lait spots. *J Pediatr* 1979; 95: 696.
- [20] Alper JC, Holmes LB. The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4, 641 newborns. *Pediatr Dermatol* 1983; 1: 58.
- [21] Whitehouse D. Diagnostic value of the cafe'-au-lait spot in children. *Arch Dis Child* 1966; 41: 316.
- [22] Burwell RG, James NJ, Johnston DI. Cafe'-au-lait spots in schoolchildren. *Arch Dis Child* 1982; 57: 631.
- [23] Rivers JK, MacLennan R, Kelly JW, et al. The eastern Australian childhood nevus study: prevalence of atypical nevi, congenital nevus-like nevi, and other pigmented lesions. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 957.
- [24] Sigg C, Pelloni F, Schnyder UW. Frequency of congenital nevi, nevi spili and cafe'-au-lait spots and their relation to nevus count and skin complexion in 939 children. *Dermatologica* 1990;180:118.
- [25] Ortonne JP. Les troubles de la pigmentation cutanée. dans: Saurat JH, Laugier P, Grosshans E, Lachapelle IM, eds. *Dennatologie et Venerologie*. 2è edition. Paris Milan Barcelone Mexico: masson, 1990:401-422.

- [26] Zarour H, Hesse S, Bonerandi JJ, Grob JL. Physiologie cutanée: biologie du système mélanocytaire de la peau. *Encycl Med Chir.* (Elsevier, Paris), Dermatologie, 12-235-A-10 995.
- [27] Alper JC, Holmes LB. The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4641 newborns. *Pediatr Dermatol* 1983; 1: 58-68.
- [28] Riccardi VM. Neurofibromatosis and Albright's syndrome. *Dermatol Clin* 1987; 5:193-203.
- [29] Rivers JK, MacLennan R, Kelly JW, Lewis AE, Tate BJ, Harrison S, et al. The Eastern Australian childhood nevus study: prevalence of atypical nevi, congenital nevus-like nevi, and other pigmented lesions. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:957-63.
- [30] Ortonne JP, Brocard E, Floret D, Perrot H, Thivolet J. Valeur diagnostique des taches cafe-au-lait (T.C.L). *Ann Dermatol Venereol* 1983; 107:313-27.
- [31] Konrad K, Hönigsmann H. Riesenmelanosomen in naevus-zellnaevi und in normaler menschlicher epidermis. *Wien Klin Wochenschr* 1975;87: 173-7.
- [32] Konrad K, Wolff K, Hönigsmann H. The giant melanosome: a model of deranged melanos.

- [33] Larrègue M, Prigent F, Grosshans E. Neurocristopathies. dans: Saurat JH, Laugier P~ Grosshans E, Lachapelle IM, eds. Dermatologie et Venerologie. 2ème édition. Paris Milan Barcelone Mexico: masson, 1990:442-447.
- [34] Hewitt J. La peau, ses fonctions, ses lésions, ses relations pathologiques, Vol 7. Paris: glaxo, 1979:96 P.
- [35] M .KOOB J-L.Dietemann Imagerie de la neurofibromatose type 1 .EMCRadiologie et imagerie médicale-musculosqueletique-neurologiquemaxillofaciale 2014 ;9(1) :1-13.
- [36] L.Valeyrie-Allanore , P.Wolkenstein Neurofibromatose 1 et formes variantes. EMC (Elsevier Masson SAS,paris) Neurologie,17-170-A-65,2009.
- [37] Jett K et Friedman JM, « Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. », *Genet Med*, vol. 12, 2010, p. 1–11.
- [38] D. Vidaud\*, P. Lévy, I. Laurendeau, B. Parfait, I. Bièche, M. Vidaud Approche moléculaire des MPNSTs dans la neurofibromatose de type 1 : vers l'identification de marqueurs diagnostiques et pronostiques (Elsevier Masson SAS) Archives de Pédiatrie 2008 ; 15 : p809-p811.
- [39] Publication: Neurofibromatosis type 1: psychiatric disorders and quality of life impairment.
- [40] WOLKENSTEIN P La neurofibromatose 1 Médecine/Sciences ; 2001 ; 17 (11) : 1158-67.

- [41] Pinson S, Wolkenstein P. La neurofibromatose de type 1 ou maladie de Von Recklinghausen. *Revue de Médecine Interne*. 2005; 26: 196-215.
- [42] Mlle. Asmae SARHANI . Schwannome malin rétropéritonéal dans le cadre de la maladie de Von Recklinghausen :à propos d'un cas avec revue de la littérature ;these en medecine nemuro 304 , annee : 2015, FMPR.
- [43] Korf BR. The NF1 genetic analysis consortium. Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. Bios scientific publishers 1998; 57-63.
- [44] Bethesda MD. National Institute Of Health Consensus Development Conference Statement: Neurofibromatosis. Neurofibromatosis 1988; 1: 172-8.
- [45] J. Sales de Gauzy, O. Lemaire, F. Accadbled, L. Zabraniecki. Manifestations orthopédiques des phacomatoses, 2008 Elsevier Masson SAS,14-023-T-10.
- [46] Huson SM, Hughes RAC. The Neurofibromatoses: A Pathogenetic and Clinical Overview. London: Chapman and Hall; 1994.
- [47] Rubenstein AE, Korf BR. Neurofibromatoses: a handbook for patients, families, and health-care professionals. New York : Thieme Medical Publishers, 1990.
- [48] Riccardi VM. Neurofibromatosis : phenotype, natural history and pathogenesis. Baltimore : Johns. Hopkins University Press 1982.

- [49] Pinson, S. & Wolkenstein, P. (2005). Neurofibromatosis type 1 or Von Recklinghausen's disease. *Rev Med Interne*. 26(2005)196- 215.
- [50] Shen MH, Harper PS & Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NFI). *J Med Genet* 1996 ; 33 :2-17.
- [51] Gontier Mf, Piussanch, Ribourg B, Petit J, Regnet C, Boudailliez B Histopathogénie des phacomatoses, *La Médecine Infantile*, 1977 ;1 :231-245.
- [52] Kevin P. Boyd, Bruce R. Korf, Amy Theos Neurofibromatosis type 1, *J.Am Acad Dermatol*, 2009; 61(1): 1-14
- [53] Wolkenstein P, Zeller J Et Ismaili N Neurofibromatoses Elsevier Paris 2002 ; 98-755-A-10.
- [54] L.Valeyrie-Allanore, P.Wolkenstein Neurofibromatose 1 et formes variantes.EMC (Elsevier Masson SAS,paris) Neurologie,17-170-A-65,2009.
- [55] Pinson S., Créange A., Barbot S., Stalder JF., Chaix Y., Rodriguez D., et al. Neurofibromatosis type 1 : recommandations for management. *Arch Pediatr*. 2002; 9(1): 46-60.
- [56] Kopf AW, Levine LJ, Rigel DS, Friedman RJ, Levenstein M. Prevalence of congenital- nevus-like nevi, nevi spili, and café au lait spots. *Arch Dermatol*, 1985; 121: 766-9.
- [57] Greinwald J, Derkay CS, Schechter GL. Management of massive head and neck neurofibromas in children. *Am J Otolaryngol* 1996;17:136-42.

- [58] Heuze Y, Piot B, Mercier J. Difficultés de la prise en charge chirurgicale des manifestations faciales de la neurofibromatose de type 1 ou maladie de von Recklinghausen chez l'enfant. Rev Stomatol Chir Maxillofac 2002;103:105-13.
- [59] Chateil Jf, Brun M, Le Manh C, Diard F Et Labreze C. Phacomatoses chez l'enfant, Ency Méd Chir 2000; 4-092-B-10.
- [60] Wolkenstein P Neurofibromatoses et sclérose tubéreuse de Bourneville 7ème congrès de Médecine Foetale 2002.
- [61] Riccardi VM (1992) Neurofibromatosis: Phenotype, natural history and pathogenesis. 2nd rev. Johns Hopkins University Press, Baltimore.
- [62] Loic Guilevin La neurofibromatose de type 1 ou maladie de Von Recklinghausen Ency Orphanet, 2001; 1-11.
- [63] Sabine Bailleul. THESE Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE( 2005) : L'AUDITION CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'UNE NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1 : à propos d'une étude castémoins.
- [64] D. Sommelet, J. Clavel, B. Lacour Épidémiologie des cancers de l'enfant : Neurofibromatose type 1, © Springer-Verlag France, 2009.
- [65] Riccardi VM. Neurofibromatosis, phenotype, natural history, pathogenesis. Baltimore :The Johns Hopkins University Press, 1986 :1-305.

- [66] Jennifer Jung Schaeffer . Anévrismes artériels multiples au cours de la neurofibromatose de Von Recklinghausen. A propos d'un cas. Thèse de médecine 1998. Faculté de médecine de Strasbourg.
- [67] Goujon JM, Bataille B, Menet E & Lapierre F. Neurinomasneurofibromas. Neurochirurgie 1997 ;43 :35-8.
- [68] Pinson, S. La neurofibromatose de type 1 (NF1), ou maladie de von Recklinghausen. Encyclopédie Orphanet. Retrieved July 20, 2006, from <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr NF1.pdf>.
- [69] P. Wolkenstein. Neurofibromatoses et sclérose tubéreuse de Bourneville. Journal de Neuroradiologie. 2005, 32, 174-179.
- [70] Mr Hatim LACHHAB. these en medecine : Neurofibromatose de type1 chez l'enfant :Mise au point clinique et genetique, RABAT ANNEE:2010, THESE N°: 105.
- [71] D. Rodriguez. Diagnostic et prise en charge globale des enfants atteints de neurofibromatose de type 1. Archives de pédiatrie 11(2004) 545-547.
- [72] Jadayel D et al. Paternal origin of new mutations in von Recklinghausen neurofibromatosis. Nature 1990 ;343 :558-9.
- [73] Wolkenstein P, Decq P. Neurofibromatoses. Neurochirurgie 1998;44:267-72.
- [74] D.Sommelet. la spécificité des complications tumorales bénignes et malignes de la neurofibromatose de type 1. Archives de pédiatrie 11 (2004) 550-552.

- [75] Vandenbroucke, I., Van Oostveldt, P., Coene, E., De Paepe, A. & Messiaen, L.(2004). Neurofibromin is actively transported to the nucleus. FEBS Lett. 560, 98- 102.
- [76] Wolkenstein P., Zeller J . Bilan de La neurofibromatose de type 1. Presse méd .1999 ; 28 (39) : 2174-80.
- [77] Wolkenstein P., Zeller J . Bilan de La neurofibromatose de type 1. Presse méd .1999 ; 28 (39) : 2174-80.
- [78] Crawford AH Jr, Bagamery N. Osseous manifestations of neurofibromatosis in childhood. J Pediatr Orthop 1986;6:72
- [79] Crossett LS, Beaty JH, Betz RR, Warner W, Clancy M, Steel HH. Congenital pseudarthrosis of the tibia. Long-term follow-up study. Clin Orthop Relat Res 1989;(245):16-8.
- [80] Linda Piersall, David H. Gutmann Neurofibromatosis 1 Neurobiology of Disease, 2007;13(9): 413-423.
- [81] Perlman R., Pereman S. Ponsot G. Syndromes neuro-cutanés. Phacomatoses. In: Perelman R. Pédiatrie pratique. Tome1 : Pathologies du système nerveux et des muscles. Psychiatre. 2ème éd. Paris : Maloine, 1990: 74 4-789.
- [82] Bonneau D. Aspects cliniques et génétiques des neurofibromatoses. Le concours médical 1981; 120(21): 1487-91.
- [83] Ruggieri M. The different forms of neurofibromatosis. Childs Nerv Syst 1999;15:295-308.

- [84] Benchekroun O., Lamari H., Moutawakkil A ., Laoussi N., Zaghloul K., Amraoui A. Manifestations ophtalmologiques de la maladie de Von Recklinghausen. J Fr Ophtalmol 1997 ; 20 : 753-757.
- [85] Dehen L. Les neurofibromatoses. Rev Eur Dermatol MST.1990; 2: 187-99.
- [86] Muecke M, Amedee RG. Head and neck manifestations of neurofibromatosis.J L State Med Soc 1994;146:1836.
- [87] Huson S, Jones D, Beck L. Ophthalmic manifestations of neurofibromatosis. Br J Ophthalmol 1987;71: 235-8.158.
- [89] Ragge NK, Falk RE, Cohen WE, Murphee AL. Images of Lisch nodules across the spectrum. Eye 1993;7:95-101.
- [90] Perry HD, Font RL. Iris nodules in Von Recklinghausen's neurofibromatosis. Electron microscopic confirmation of their melanocytic origin. Arch Ophthalmol 1982;100:1635-40.
- [91] Williamson TH, Garner A, Moore AT. Structure of Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. Ophthalmic Paediat Genet 1991;12:11- 7.
- [92] Ragge NK, Acheson J, Murphree AL.Iris mammillations: significance and associations. Eye 1996;10:86-91.
- [93] Caron S, Soto-Ares G, Vinchon M, Dhellemes P, Pruvo JP. Neuroimagerie des phacomatoses. Feuilletts de radiologie 2004;44:241-263.

- [94] De Kerviler E., Zagdanski A.M., Guermazi A., Frija J .Aspect neuroradiologique de la NF1. Médecine thérapeutique 1997 ; 3 : 603-606.
- [95] Leche J.La maladie de Von Recklinghausen. Le recrutement des services parisiens de neurologie d'adultes. Sem Hôp Paris 1985 ; 61 ; 2697-2700.
- [96] Pollack IF, Mulvihill JJ.Neurofibromatosis 1 and 2. Brain Pathol 1997;7:823-36.
- [97] S. PINSON, A. CRÉANGE, S. BARBAROT et al. Ann Dermatol Venereol 2001;128:567–75.
- [98] Eichenfield LF, Levy ML, Paller AS, Riccardi VM, Farmer ER, Chuang, TY, et al. Guidelines of care for neurofibromatosis type 1. J Am Acad Dermatol 1997;37:625-30.
- [99] Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA 1997;278:51-7.
- [100] Wolkenstein P, Frèche B, Zeller J, Revuz J. Usefulness of screening investigations in neurofibromatosis type1:a study of 152 patients. Arch Dermatol 1996;132:1333-6.
- [101] Huson SM. What level of care for the neurofibromatoses ? Lancet 1999;353:1114-6.

- [102] The Journal of the American Medical Association 352 JAMA, 16 juillet 2008—Vol 300, No. 3.
- [103] Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 143, Issue 1, January 2016, Pages 21-26 A.-J. Jung, , S. Soskin, , F. Paris, , D. Lipsker.
- [104] Jabbor SA, Davidovici BB, Wolf R. Rare syndrome. Clin Dermatol 2006; 24:299-316.
- [105] Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. Orphanet J Rare Dis 2008; 3:12.
- [106] Collins MT, Shenker A. McCune Albright syndrome: new insights. Curr Opin Endocrinol Diabetes 1999; 6:119-25.
- [107] Mastorakos G, Mitsiades NS, Doufas AG, Koutras DA. Hyperthyroidism in McCune-Albright syndrome with a review of thyroid abnormalities sixty years after the first report. Thyroid 1997; 7:433–9.
- [108] Spiegel AM & Weinstein LS. Inherited diseases involving g proteins and g protein-coupled receptors. Annu Rev Med 2004; 55:27.
- [109] Aarskog D & Tvetraas E. McCune-Albright's syndrome following adrenalectomy for Cushing's syndrome in infancy. J Pediatr 1968; 73:89.

- [110] Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest* 2003; 112:683.
- [111] Lee PA, Van Dop C, Migeon CJ. McCune-Albright syndrome. Long-term follow-up, *Jama* 1986; 256:2980.
- [112] Weinstein Ls, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev* 2001; 22 :675.
- [113] Shenker A Shenker A, Weinstein LS, Moran A et al. Severe endocrine and nonendocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activating mutations of stimulatory G protein GS., *JPediatr* 1993; 123 :509.
- [114] Rieth KG, Comite F, Shawker TH, Cutler GB Jr. Pituitary and ovarian abnormalities demonstrated by CT and ultrasound in children with features of the McCune-Albright syndrome. *Radiology* 1984; 153:389.
- [115] Foster CM, Feuillan P, Padmanabhan V et al. Ovarian function in girls with McCune-Albright syndrome. *Pediatr Res* 1986; 20:859.
- [116] Pescovitz OH, Comite F, Hench K et al. The NIH experience with precocious puberty: diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy, *J Pediatr* 1986; 108:47.

- [117] Pasquino AM, Tebaldi L, Cives C, Maciocci M, Boscherini B. Precocious puberty in the McCune-Albright syndrome. Progression from gonadotrophin-independent to gonadotrophin-dependent puberty in a girl. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76:841.
- [118] Boepple PA, Frisch LS, Wierman ME, Hoffman WH, Crowley WF Jr. The natural history of autonomous gonadal function, adrenarche, and central puberty in gonadotropin-independent precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1550.
- [119] Michael Collins, Pamela Robey, Lynnette Nieman. Profound gonadotropin suppression in adult women with McCune- Albright syndrome. *Fertility and Sterility*, Vol. 78, No. 3, Suppl. 1, September 2002. S103-S104.
- [120] Chanson P, Salenave S. Les atteintes endocriniennes au cours du syndrome de McCune-Albright de l'enfant à l'adulte. *Med Clin Endocrinol Diab* 2007; 30:53–8.
- [121] Burwell RG, James NJ, Johnston DI. Cafe-au-lait spots in schoolchildren. *Arch Dis Child* 1982 ; 57 : 631-2.
- [122] Desai SC, Walen S, Holds JB, Branham G. Divided nevus of the eyelid: review of embryology, pathology and treatment. *Am J Otolaryngol* 2013;34:223–9.
- [123] Castilla EE, da Graca Dutra M, Orioli-Parreiras IM. Epidemiology of congenital pigmented naevi: II. Risk factors. *Br J Dermatol* 1981;104:421-7.

- [124] Rock B, Hood A, Rock J Prospective study of vulvar nevi. *J Am Acad of Dermatol*1990 ; 22 : 104.
- [125] Mackie R, English J, Aitchison T The number and distribution of benign pigmented moles (melanocytic naevi) in a healthy British population. *Br J Dermatol*1985 ; 113 : 167-174.
- [126] Ali Alikhan,MD, Omar A. Ibrahimi, MD,and DanielB.Eisen,MD Congenital melanocytic nevi: Where are we now? *J Am Acad Dermatol*, 2012; Volume67, Number 4.
- [127] Krengel et al. Melanoma risk in congenital melanocytic naevus: a systematic review. *British Journal of dermatology* , 2006.
- [128] Bittencourt et al. Large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. *Pediatrics* 2000.
- [129] Foster, et al."Giant congenital melanocytic nevi: the significance of neurocutaneous melanosis in neurologically asymptomatic children." *Plast ReconstrSurg*, 2001.
- [130] Kinsler et al. Complications of congenital melanocytic naevus in children: analysis of 16 years' experience and clinical practice. *Br J Dermatol*.2008.
- [131] Marghoob et al. Number of satellite nevi as a correlate for neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi. *Arch Dermatol*, 2004.

- [132] JiaR , ZhuH, LinM, LiZ, SunY, LuoM, etal. Clinico pathological characteristics and surgical out comes of divided nevus of the eyelids: a decade's experience on 73 cases. *Ann Plast Surg* 2012;68:166–70.
- [133] Alikhan A, Ibrahim OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi : where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:495e1–495e17.
- [134] Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, etal. Dermoscopy of pigmented lesions : results of a consensus meeting via the internet. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:679–93.
- [135] Jacob SM, Coach SM, Custer PL. Divided eyelid nevus: a lid-sparing, staged surgical approach. *Am J Ophthalmol* 2013;156: 813–8.
- [136] Grossman MC, Anderson RR, Farinelli W, Flotte TJ, Grevelink JM. Treatment of café au lait macules with lasers. A clinic pathologic correlation. *Arch Dermatol* 1995;131: 1416–20.
- [137] Kim HR, Ha JM, Park MS, Lee Y, Seo YJ, Kim CD, etal. A low-fluence 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser for the treatment of café-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:477–83.
- [138] Longley BJ, Jr., Metcalfe DD, Tharp M et al. Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:1609-14.

- [139] Stephane Barete, « mastocytoses » :2006.
- [140] M.A. Middelkamp Hup, R. Heide, B. Tank et al. Comparison of mastocytosis with onset in children and in adults Eur Acad Dermatol Venereol, 16 (2002), pp. 115–120.
- [141] Yen A. et coll., J. Am. Acad. Dermatol., 1998, 34, 375.
- [142] Gebauer K, A ? et coll. ., Arch. Dermatol. 1992, 128, 107.
- [144] BOECKLER P., HAPPLE R., LIPSKER D. : « Mosaïcisme », EMC Dermatologie, 2006 ; 98-740-A-10.
- [145] HOGELING M., FRIEDEN I.J. : « Segmental pigmentation disorder », Br. J. Dermatol., 2010 ; 162 : 1337-41.
- [146] Karvonen SL, Vaajalahti P, Marenk M, Janas M, Kuokkanen K. Birthmarks in 4.346 Finnish newborns. Acta Derm Venerol (Stockh) 1992;72:55-57.
- [147] RUIZ-MALDONADO R., OROZCO-COVARRUBIAS M.L. : « Postinflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation », Semin. Cutan. Med. Surg., 1997 ; 16 : 36-43.
- [148] Akintoye SO, Chebli C, Booher S et al. Characterization of gspmediated growth hormone excess in the context of McCune-Albright syndrome, J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:5104.

- [149] Lawless ST, Reeves G, Bowen JR. The development of thyroid storm in a child with McCune-Albright syndrome after orthopedic surgery, *Am J Dis Child* 1992; 146:1099.
- [150] Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med* 1999; 130:750–8.
- [151] Gessl A, Freissmuth M, Czech T et al. Growth hormone-prolactinthyrotropin-secreting pituitary adenoma in atypical McCune-Albright syndrome with functionally normal Gs alpha protein, *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1128.
- [152] Stratakis CA. Cushing syndrome caused by adrenocortical tumors and hyperplasias (corticotropin-independent Cushing syndrome). *Endocr Dev* 2008; 13:117–32.
- [153] Lala R, Matarazzo P, Andreo M, et al, for the Study Group for Gs alpha Protein Related Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes. Bisphosphonate treatment of bone fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006; 19(Suppl 2):583–593.
- [154] Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1508.
- [155] Riminucci M, Collins MT, Lala R et al. An R201H activating mutation of the GNAS1 (Galpha) gene in a corticotroph pituitary adenoma, *Mol Pathol* 2002; 55:58.

- [156] Silver J, Kilav R, Naveh-Many T: Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F367, 2002.
- [157] Sommer S, Berndt T, Craig T, et al: The phosphatonins and the regulation of phosphate transport and vitamin D metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103:497, 2007.
- [158] Chen Y, Ding X, Yang Y, et al: Craniofacial fibrous dysplasia associated with McCune-Albright syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* 67:637, 2009.
- [159] Harris WH, Dudley HR Jr, Barry RJ. The natural history of fibrous dysplasia. An orthopaedic, pathological, and roentgenographic study, *J Bone Joint Surg* 1962; 44-A:207.
- [160] Laredo JD, Champsaur P, Hamzé B. Fibrous dysplasia of bone and osteofibrous dysplasia. *Focusing, Ann Radiol* 1995; 38:225.
- [161] Isler M, Turcotte R, Doyon J. Dysplasie fibreuse, In : *Encycl Méd Chir* (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Appareil locomoteur, 14-740, 2001.
- [162] P. Chanson, S. Salenave , J. Young. Ovarian dysfunction by activating mutation of GS alpha: McCune-Albrightsyndrome as a model. *Annales d'Endocrinologie* 71 (2010) 210–213.
- [163] Roland Chapurlat . Atteinte osseuses de la dysplasie fibreuse des os, *Medecine Clinique endocrinologie & diabete* 2007, n° 30, p: 48-52.

- [164] Vincenzo Belcastro, Lucilla Parnetti, Paolo Prontera, Emilio Donti, Aroldo Rossi, Nicola Tambasco. Hot water epilepsy and McCune–Albright syndrome: A case report. *Seizure* 18 (2009) 161–162.
- [165] Lumbroso S, Paris F, Sultan C; European Collaborative Study. Activating Gsalpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome--a European Collaborative Study, *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2107.
- [166] Wagoner H, Steinmetz R, Bethin K, et al: GNAS mutation detection is related to disease severity in girls with McCune-Albright syndrome and precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4:395.
- [167] Kalfa N, Philibert P, Audran F et al. Searching for somatic mutations in McCune-Albright syndrome: a comparative study of the peptidic nucleic acid versus the nested PCR method based on 148 DNA samples, 2006 *Eur J Endocrinol* 2006 ; 155:839.
- [168] Lietman SA, Ding C, Levine MA. A highly sensitive polymerase chain reaction method detects activating mutations of the GNAS gene in peripheral blood cells in McCune-Albright syndrome or isolated fibrous dysplasia, *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87:2489.
- [169] Karadag A, Riminucci M, Bianco P et al. A novel technique based on a PNA hybridization probe and FRET principle for quantification of mutant genotype in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome, *Nucleic Acids Res* 2004; 32: e63.

- [170] Bercaw-Pratt JL, Moorjani TP, Santos XM, Karaviti L, Dietrich JE. Diagnosis and management of precocious puberty in atypical presentations of McCune-Albright Syndrome: A Case Series Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*: 2012; 25:e9-e13.
- [171] Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Zeller J, Revuz J, Wolkenstein P. Clinical risk factors for mortality in patients with Neurofibromatosis 1. *Arch Dermatol* 2003 ; 139 : 187-91.
- [172] Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J, Zeller J, Friedman JM. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. *Neurology* 2005 ; 65 : 205-11.
- [173] Valeyrie-Allanore L, Ismaili N, Bastuji-Garin S, et al. Symptoms associated with malignancy of peripheral nerve sheath tumours : a retrospective study of 69 patients with neurofibromatosis 1. *Br J Dermatol* 2005 ; 153 : 79-82.
- [174] Laurence Valeyrie-Allanore Centre de Référence Neurofibromatoses Ile-de-France, Service de dermatologie, Hôpital Henri-Mondor, Neurofibromatose de type 1 : complications à l'âge adulte, modalités de surveillance et de traitement DOI : 10.1684/nro.2010 .0243.
- [175] Barron RP, Kainulainen VT, Forrest CR, Krafchik B, Mock D, Sandor GKB. Tuberous sclerosis: clinicopathologic features and review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg* 2002;30(6):361-366.
- [176] Scully C. Orofacial manifestations in tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977;44(5): 706-716.

- [177] Celenk P, Alkan A, Canger EM, Günhan O. Fibrolipomatous hamartoma in a patient with tuberous sclerosis: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2005;99(2): 202-206.
- [178] Lygidakis NA, Lindenbaum RH. Oral fibromatosis in tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68(6): 725-728.
- [179] Wolkenstein P. Neurofibromatoses et sclérose tubéreuse de Bourneville. *J Neuroradiol* 2005;32(3): 174-179.
- [180] Fleury JE, Deboets D, Maffre N, Auclair-Assaad C, Brocheriou C, Soulie A. Buccal mucosal manifestations of Bourneville's tuberous sclerosis: 3 cases report. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1984;85(5): 375-382.
- [181] Papanayotou P, Vezirtzi E. Tuberous sclerosis with gingival lesions. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975;39(4): 578-582.
- [182] Mizuguchi M, Takashima S. Neuropathology of tuberous sclerosis. *Brain Dev* 2001;23(7): 508-515. Review.
- [183] Rott HD, Lemcke B, Zenker M, Huk W, Horst J, Mayer K. Cyst-like cerebral lesions in tuberous sclerosis. *Am J Med Genet* 2002; 111(4):435-439.
- [184] Jozwiak S, Schwartz A, Janniger Krysicka C, Michalowicz R, Chmielik J. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol* 1998;37:911-7.

- [185] Osborne JP. Tuberous sclerosis. In: Harper J, Oranje A, Prose N, editors. Textbook of dermatology. Oxford: Blackwells Publishing; 2000. p. 1491—502.
- [186] Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. J Child Neurol 1998;13:624–8.
- [187] Hyman MH, Whittemore VH. National institute of health consensus conference: tuberous sclerosis complex. Arch Neurol 2000;57:662–5
- [188] Allanson JE, Upadhyaya M, Watson GH, Partington M, MacKenzie A, Lahey D, et al. Watson syndrome: Is it a subtype of type 1 neurofibromatosis? J Med Genet 1991; 28:752-6.
- [189] 06. Stevenson D, Viskochil D, Mao R *et al.* Legius Syndrome. In : Pagon RA *et al. et al.* GeneReviews [database online : <http://www.genetests.org>]. University of Washington, Seattle, 2010.
- [190] Allanson JE, Upadhyaya M, Watson GH, et al. Watson syndrome : is it a subtype of type 1 neurofibromatosis ? J Med Genet 1991;28:752-6.
- [191] Upadhyaya M, Shen M, Cherryson A, Farnham J, Maynard J, Maynard J, Huson SM et al. Analysis of mutations at the neurofibromatosis 1 locus. Hum Molec Genet, 1992;1:735-40.
- [192] *Charrow J, Listerick R, Ward K Autosomal dominant multiple café au lait spots and neurofibromatosis type 1: evidence of non-linkage. Am J Med Genet 1993 ; 45 : 606-8.*

- [193] Brunner HG, Hulsebos T, Stiejen PM, Kinderen DJ, Steen A, Hannel BCJ *Exclusion of the neurofibromatosis 1 locus in a family with inherited café au lait spots Am J Med Genet 1993; 46: 472-4.*
- [194] Eichenfield F.L., Levy M.L., Paller A.S., Riccardi V.M. Guidelines of care for neurofibromatosis type 1. *Journal of the academy of dermatology 1997 ; 37 : 625-30.*
- [195] Wolkenstein P, Zeller J, Mathoret C, Lantieri L. Neurofibromatose. Traitement des manifestations cutanées de la neurofibromatose 1. *Méd/Thér 1997 ; 3 : 609-613.*
- [196] FUSADE T. Lésions pigmentaires et Détatouages In: Groupe laser de la Société française de dermatologie. *Les lasers en dermatologie. Chap. 1. 2e ed. Paris: Doin; 2006: 101 à 122.*
- [197] Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science (New York, N.Y) 1983;220:524- 7.*
- [198] Spurlock G, Bennett E, Chuzhanova N, Thomas N, Jim HP, Side L, et al. Spred1 mutations (Legius syndrome): another clinically useful genotype for dissecting the neurofibromatosis type 1 phenotype. *J Med Genet 2009;46:431—7.*
- [199] Brems H, Chmara M, Sahbatou M, Denayer E, Taniguchi K, Kato R, et al. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet 2007;39:1120—6.*

- [200] Pasmant E, Sabbagh A, Hanna N, Masliah-Planchon J, Jolly E, Goussard P, et al. *Spred1* germline mutations caused a neurofibromatosis type 1 overlapping phenotype. *J Med Genet* 2009;46:425—30.
- [201] Tidyman WE, Rauen KA. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev* 2009;19:230—6.
- [202] Denayer E, Legius E. What's new in the neuro-cardio-facialcutaneous syndromes? *Eur J Pediatr* 2007;166:1091—8.
- [203] Tidyman WE, Rauen KA. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev* 2009;19:230—6.
- [204] Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001;29:465—8.
- [205] Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007;92:128—32.
- [206] Pastor N, Betlloch I, Blanes M, Mataix J, Banuls J, Belinchón I. ~ Noonan syndrome and scrotal lymphedema: primary or secondary? *Pediatr Dermatol* 2006;23:411—2.

- [207] Denayer E, Devriendt K, de Ravel T, Van Buggenhout G, Smeets E, Francois I, et al. Tumor spectrum in children with Noonan syndrome and SOS1 or RAF1 mutations. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49:242—52.
- [208] Sidwell RU, Rouse P, Owen RA, Green JS. Granular cell tumor of the scrotum in a child with Noonan syndrome. *Pediatr Dermatol* 2008;3:341—3.
- [209] Fox LP, Geyer AS, Anyane-Yeboah K, Garzon MC. Cutis verticis gyrata in a patient with Noonan syndrome. *Pediatr Dermatol* 2005;22:142—6.
- [210] Nyström AM, Ekvall S, Strömberg B, Holmström G, Thuresson AC, Annerén G, et al. A severe form of Noonan syndrome and autosomal dominant café-au-lait spots - evidence for different genetic origins. *Acta Paediatr* 2009;98:693—8.
- [211] Weiss G, Confino Y, Shemer A, Trau H. Cutaneous manifestations in the cardiofaciocutaneous syndrome, a variant of the classical Noonan syndrome. Report of a case and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:324—7.
- [212] Bertola DR, Pereira AC, de Oliveira PS, Kim CA, Krieger JE. Clinical variability in a Noonan syndrome family with a new PTPN11 gene mutation. *Am J Med Genet A* 2004;130A:378—83.
- [213] Roberts A, Allanson J, Jadico SK, Kavamura MI, Noonan J, Opitz JM. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet* 2006;43:833—42.

- [214] Verloes A, Cave H. Syndrome de Noonan et apparentés. John Libbey-Eurotext, MT/Médecine de la Reproduction, Gynécologie et Endocrinologie. Volume 12. Numéro 2. Avril-mai-juin 2010.
- [215] Taylor AM, Byrd PJ. Molecular pathology of ataxia-telangiectasia. *J Clin Pathol* 2005;58:1009–15.
- [216] Triki C, Feki I, Meziou M, et al. L'ataxie-télangiectasie. Étude clinique, biologique et génétique de 24 cas du sud tunisien. *Rev Neurol (Paris)* 2000;156:634–7.
- [217] Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, et al. A single ataxia-telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995;268:1749–53.
- [218] Rotman G, Shiloh Y. ATM: from gene to function. *Hum Mol Genet* 1998;7:1555–63.
- [219] Westphal CH. Cell cycle signaling: ATM displays its many talents. *Curr Biol* 1997;7:R789–R792.
- [220] Banin S, Moyal L, Shieh S, et al. Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage. *Science* 1998;281:1674–7.
- [221] Avet-Loiseau H, Mechinaud-Lacroix F, Harousseau J-L. L'ataxie-télangiectasie. *Arch Fr Pediatr* 1992;49:205–10.
- [222] Boder E. Ataxia-telangiectasia: an overview. *Kroc Found Ser* 1985;19:1–63.

- [223] Schroeder SA, Swift M, Sandoval C, et al. Interstitial lung disease in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:537–43.
- [224] Sadighi Akha AA, Humphrey RL, Winkelstein JA, et al. Oligo-/monoclonal gammopathy and hypergammaglobulinemia in ataxia-telangiectasia. A study of 90 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:370–81.
- [225] Laredo JD, Champsaur P, Hamze B. Dysplasie fibreuse des os et dysplasie ostéofibreuse. *Ann Radiol (Paris)* 1995 ; 38: 225-36.
- [226] Yao L, Eckardt JJ, Seeger LL. Fibrous dysplasia associated with cortical bony destruction: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr.* 1994;18: 91-4
- [227] Marcin Kos, Klaudiusz Luczak, Jan Godzinski, Jan Klempous. Treatment of monostotic fibrous dysplasia with pamidronate. *J Craniomaxillo Surg* 2004; 32: 10-15.
- [228] Utz J, Kransdorf MJ, Jelinek JS, et al. MR appearance of fibrous dysplasia. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13: 845-51.
- [229] Bousson V, Rey-Jouvin C, Laredo JD, Le Merrer M, Martin-Duverneuil N, Feydy A, Aubert S, Chapurlat R, Orcel P. Fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: imaging for positive and differential diagnoses, prognosis, and follow-up guidelines. *Eur J Radiol.* 2014; 83(10):1828-42

- [230] Lanneaux J, Poidvin A, Soole F, Leclerc G, Grimaud M, Dalle J-H. L'anémie de Fanconi en 2012: diagnostic, suivi pédiatrique, traitement. *Archives de Pédiatrie*. 2012;19(10):1100–1109. [[PubMed](#)]
- [231] Macé G, Briot D, Guervilly J-H, Rosselli F. L'anémie de Fanconi: aspects cellulaires et moléculaires. *Pathologie Biologie*. 2007;55(1):19–28. [[PubMed](#)]
- [232] Frikha M, Mseddi S, Elloumi M, Bouaziz M, Khanfir A, Mnif J, Saad A, Souissi T. La maladie de Fanconi: étude de 43 cas dans le sud tunisien. *Archives de Pédiatrie*. 1998;5(1):1200–5. [[PubMed](#)]
- [233] Hadiji Mseddi S, Kammoun L, Bellaaj H, et al. Création et rapport du registre tunisien de l'anémie de Fanconi (TFAR) *Archives de Pédiatrie*. 2012;19(5):467–475. [[PubMed](#)]
- [234] Fouyssac F. Exploration d'une macrocytose: le point de vue de l'hématologiste. *Archives de Pédiatrie*. 2013;20(5 sup 1):H175–H177.
- [235] Mondovits B, Vermylen C, Brichard B, Cornu G. Greffe de moelle dans l'anémie de Fanconi: à propos de sept cas. *Archives de Pédiatrie*. 2001;8(8):801–806. [[PubMed](#)]

# Serment d'Hippocrate

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

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

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

## بقع القهوة بالحليب: الأسباب الرئيسية والتشخيص التفريقي

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**السيدة: رملة منية**

المزادة في: 09 أبريل 1992 ببوتلميت (موريتانيا)

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: بقع القهوة بالحليب – وحة خلقية – الورم العصبي الليفي رقم 1 – متلازمة مكبون ألبرايت – الليزر.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: سكينه الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية